

血小板参数与血液透析相关性头痛

甘泉 石明 方玉婷 肖哲曼

【摘要】 目的 探讨血小板参数及中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与血液透析相关性头痛(Hemodialysis-related headache, HRH)的关系。**方法** 选取2022年10月–2022年12月在武汉大学人民医院接受血液透析治疗的127例患者,根据国际头痛第3版分类诊断标准分为HRH组($n=55$)和对照(comparative control, CC, $n=72$)组;比较2组基线资料;视觉模拟评分(Visual analogue score, VAS)、头痛影响测试(Headache impact test, HIT-6)、抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)分别用来评估HRH的严重程度、头痛患者的生活质量以及抑郁焦虑程度。**结果** 与CC组比较,HRH组血小板计数(Platelet counts, PLT)、血小板比积(Platelet hematocrit, PCT)较低,平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板体积分布密度(Platelet distribution width, PDW)、大血小板比率(Platelet large cell ratio, P-LCR)以及MPV/PLT较高($P<0.05$);多变量Logistic回归分析显示MPV, PDW, PCT以及P-LCR是HRH的危险因素($P<0.05$);受试者工作特性曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)显示MPV/PLT诊断HRH的灵敏度和特异性最高;HRH患者的MPV/PLT水平与VAS和HIT-6评分呈正相关($r\geq 0.308$, $P<0.05$)。**结论** PLT, PCT, MPV以及MPV/PLT是HRH的独立危险因素,MPV/PLT水平与HRH的严重程度和生活质量呈正相关。

【关键词】 血液透析相关性头痛 平均血小板体积/血小板比值 危险因素 严重程度 生活质量

【中图分类号】 R741.041 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)01-0058-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.01.010

The relationship between the mean platelet volume/platelet ratio and hemodialysis-related headache Gan Quan*, Shi Ming, Fang Yuting*, et al. Department Of Neurology, Renmin Hospital Of Wuhan University, Wuhan 430060

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between platelet parameters, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and hemodialysis-related headache (HRH). **Methods** A total of 127 patients receiving hemodialysis at the Renmin Hospital of Wuhan University from October to December 2022 were included. They were divided into a hemodialysis-related headache group (HRH group, $n=55$) and a comparative control group (CC group, $n=72$) based on the criteria of the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). Compared and analyzed the baseline data of the two groups. The visual analog scale (VAS), headache impact test (HIT-6), self-rating depression scale (SDS), and self-rating anxiety scale (SAS) were used to evaluate the severity, the quality of life, and the degree of depression and anxiety of the HRH patients. **Results** Compared to the CC group, the HRH group had lower platelet count (PLT) and platelet percentage (PCT), but higher average platelet volume (MPV), platelet volume distribution width (PDW), and large platelet ratio (P-LCR) ($P<0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that MPV, PDW, PCT, and P-LCR were risk factors for HRH ($P<0.05$). The ROC curve showed that MPV/PLT had the highest sensitivity and specificity for diagnosing HDH. The MPV/PLT level of HDH patients was positively related to the VAS and HIT-6 scores ($P<0.05$). **Conclusion** PLT, PCT, MPV, and MPV/PLT were independent risk factors for HRH. The level of MPV/PLT was positively related to the severity and the quality of life of HRH.

【Key words】 Hemodialysis-related headache Mean platelet volume/platelet ratio Risk factor Severity Quality of life

头痛是接受透析治疗的终末期肾病患者常见的神经系统症状之一,有研究报道称27.6%~70%的透析患者发生过血液透析相关性头痛(Hemodialysis-related headache, HRH),严重影响透析患者的生活质量^[1]。国际头痛协会第3版分类标准将HRH描述为在血液透析治疗期间开始并在治疗后72 h内缓解的头痛^[2]。不同研究描述的头痛特征不同,大多数研究发现HRH具有一些共同特征,如多发生于双侧额颞叶、中等强度的头痛,平均持续时间<4 h^[3],具有反复性、间歇性和非特异性等特点,没有明确的临床、实验室或影像学表现,临床医生诊治困难。HRH的病理生理学或触发因素尚未达成共识^[4]。既往研究认为与HRH可能有关的因素包括高钠、低镁、尿素或血压波动^[5]。先前一组相对较小样本的HRH研究发现,与对照组比较,HRH患者透析前的平均收缩压和舒张压较高,透析前后尿素水平差较大^[6]。Goksel等^[7]人发现,HRH患者透析前血钠水平较对照组高,血镁水平较低,但同研究并未发现尿素水平、血压的显著差异。

有研究证实,HDH患者体内神经肽P物质以及降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)水平显著高于非头痛组^[8],表明其体内可能存在神经源性炎症反应。P物质和CGRP可引起血管舒张、毛细血管渗漏的血浆外渗和肥大细胞脱颗粒,刺激痛觉纤维传入中枢,引发头痛^[9]。由于白细胞对炎症等应激条件的生理反应导致中性粒细胞数量增加和淋巴细胞数量减少,目前这2个亚组的比例(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)被作为炎症过程的潜在新型生物标志物。在偏头痛患者和慢性紧张型头痛患者中均有发现NLR的升高^[10-11]。

血小板是体内凝血过程中重要的物质,血小板的质和量的变化均能影响正常凝血功能的发挥。据报道,许多慢性血液透析患者在透析期间观察到血小板计数显著下降(50%或更多),导致轻度透析前血小板减少症^[12]。在透析过程中测定的平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板因子4(Platelet factor 4, PF4)和 β -血小板球蛋白水平升高,进一步证明透析过程伴随血小板的活化和脱颗粒^[12]。血小板活化会导致血小板-血小板和血小板-白细胞聚集体的形成,这些聚集体可能会在微循环中滞留,导致脑部血液循环受阻,引发头痛^[13]。血小板计数(Platelet counts, PLT)、MPV等多项能够反映血小板的数目及功能的血常规指标,已在多项

心脑血管相关的研究证实它们在冠心病及脑卒中中具有预测价值^[14-15]。本研究旨在通过测定透析人群中NLR和血小板参数的水平,评估炎症以及血液凝固性与HRH以及症状评价量表之间的关系,以期为HRH寻找可能的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年10月-2022年12月在武汉大学人民医院收治的127例血液透析患者作为研究对象,其中诊断为HRH的患者55例,同期院内接受透析的72例患者作为对照(Comparative control, CC)组。

本研究方案经武汉大学人民医院伦理委员会批准后实施;所有参与者都以书面形式同意参加本研究;这项研究是根据1964年的赫尔辛基宣言进行的;试验注册号为ChiCTR2200064428。

本研究中所有血液透析患者均使用碳酸氢盐透析液,聚砜膜透析膜进行治疗,所有患者年龄超过18岁,每次透析时长为4 h,所有患者近1月均未口服抗凝或抗血小板聚集药物。排除标准:(1)患有心功能不全、脑卒中、癫痫、颅脑外伤、青光眼等严重疾病;(2)合并感染、恶性肿瘤、免疫、肝病、血管炎或造血功能性疾病;(3)有听力、言语、视觉、认知功能或严重精神障碍、不合作或无法完成问卷评估者;(4)在研究期间摄入大量咖啡因、滥用药物、戒断、中毒或任何镇痛药物;(5)患有其他原发性或继发性头痛。

1.2 观察指标

头痛中心的1名研究人员进行了详细的神经病学检查,并使用专门设计的半结构化问卷采访了参与者。根据访谈回答,每个受试者根据国际头痛疾病分类标准第3版进行诊断和分类为HRH组或CC组^[16]。HRH组的参与者被要求填写视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS),以评估HRH的头痛程度;头痛影响测试(Headache impact test version 6, HIT-6)对头痛产生的生活负面影响进行评估;抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)分别用来评估HRH患者的抑郁和焦虑程度。

2组患者检验指标包括PLT、血小板比积(Platelet hematocrit, PCT)、MPV、血小板体积分布密度(Platelet distribution width, PDW)、大血小板比率(Platelet large cell ratio, P-LCR)、粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NLR、MPV/PLT。由经过

培训和认证的技术人员在透析前从参与者中抽取约 5 mL 血液样本;透析前直接从动静脉腔内瘘患者的静脉腔内穿刺针抽取静脉血;对于深静脉置管的透析患者,抽血检测前丢弃 10 mL 血液,避免使用肝素密封液等稀释血液标本;该研究的各项检验均由武汉大学人民医院检验科专业医师负责,其对样本来自的研究小组不知情。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 软件 21。计数资料以例数、频数(n)或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。连续正态分布变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布变量以中位数和四分位差 [$M(Q_R)$]表示,相应组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。本研究缺少的数据少于 10%, (Little's MCAR 检验, $\chi^2 = 34.395, P = 0.001$),对缺失数据进行多重插补。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中得到 HRH 的独立危险因素。使用 ROC 分析评估独立危险因素的诊断效果。应用 Spearman 相关系数分析相关指标水平与 HRH 的严重程度之间的关联。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HRH 组与 CC 组基线数据的比较

本研究中 43.3% 透析患者有 HRH 发生,2 组研究对象的性别、年龄、透析年限、既往史比较无明显差异(P 均 > 0.05) (表 1)。

HRH 组 PLT, PCT 均低于 CC 组 ($P < 0.05$); MPV, PDW, P-LCR 以及 MPV/PLT 高于 CC 组 ($P < 0.05$); 2 组 NLR 无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

为了说明混杂因素对变量的影响,在多因素回归分析中纳入了性别因素, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示模型拟合效果较好, $\chi^2 = 5.977, P = 0.65$ 。多变量 Logistic 回归分析显示,在控制其他变量后 PLT, PCT, MPV, MPV/PLT 是 HRH 发生的影响因素 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 PLT, PCT, MPV, MPV/PLT 诊断 HRH 患者的 ROC 分析

PLT, PCT, MPV 以及 MPV/PLT 对 HRH 诊断效能的 ROC 见图 1, 曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 分别为 0.874 (95% $CI = 0.813 \sim 0.940$)、0.649 (95% $CI = 0.554 \sim 0.745$), 0.777

(95% $CI = 0.695 \sim 0.859$) 和 0.894 (95% $CI = 0.838 \sim 0.950$); 灵敏度分别为 96.4、43.6、85.5、90.9%; 特异度分别为 75、77.8、65.3、80.6%。ROC 分析显示 MPV/PLT 诊断 HRH 的曲线下面积最大 (AUC = 0.894), 筛检效果最佳。

2.4 MPV/PLT 与 HRH 严重程度、头痛影响以及精神障碍的相关性分析

Spearman 相关性分析显示, MPV / PLT 与

表 1 2 组基线数据的比较

指标	HRH 组($n=55$)	CC 组($n=72$)	t/χ^2	P
性别[$n(\%)$]			1.225	0.282
男	29(52.7)	45(62.5)		
女	26(47.3)	27(37.5)		
年龄[$M(Q_R)$, 年]	57(45~62)	57(40.50~62.75)	2.077	0.637
透析年限[$M(Q_R)$, 年]	2.5(1.0~6.0)	2.5(0.79~2.50)	2.128	0.430
既往史[$n(\%)$]			0.417	0.631
高血压病	33(60.0)	45(62.5)		
糖尿病	8(14.5)	15(20.8)		
PLT[$M(Q_R)$, $\times 10^9/L$]	126(111~143)	189.5(153.63~229.75)	-7.392	<0.001
PCT[$M(Q_R)$, %]	0.002(0.001~0.002)	0.002(0.002~0.003)	-3.083	0.002
MPV($\bar{x} \pm s$, fL)	10.68 \pm 0.74	9.92 \pm 0.70	-5.931	<0.001
PDW[$M(Q_R)$, fL]	11.80(11.00~13.00)	10.7(9.43~11.68)	4.103	<0.001
P-LCR[$M(Q_R)$, %]	28.9(25~33)	22.7(20.53~29.2)	3.978	<0.001
MPV/PLT[$M(Q_R)$]	0.083(0.072~0.097)	0.053(0.041~0.068)	7.592	<0.001
NLR[$M(Q_R)$]	4.27(3.39~5.53)	4.09(3.19~5.04)	0.599	0.439

表 2 多变量 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	-0.436	0.61	0.51	0.475	0.65	(0.20~2.14)
PLT($\times 10^9/L$)	-0.149	0.046	10.634	0.001	0.861	(0.79~0.94)
PCT(%)	1545.45	629.34	6.03	0.014	-	-
MPV(fL)	2.74	0.84	10.60	0.001	15.44	(2.97~80.20)
PDW(fL)	0.72	0.48	2.21	0.137	2.04	(0.80~5.25)
P-LCR(%)	-0.28	0.14	3.71	0.054	0.76	(0.57~1.01)
MPV/PLT	-139.98	65.11	4.62	0.032	0.00	(0.00~0.00)
常量	0.56	7.47	0.01	0.941	1.74	-

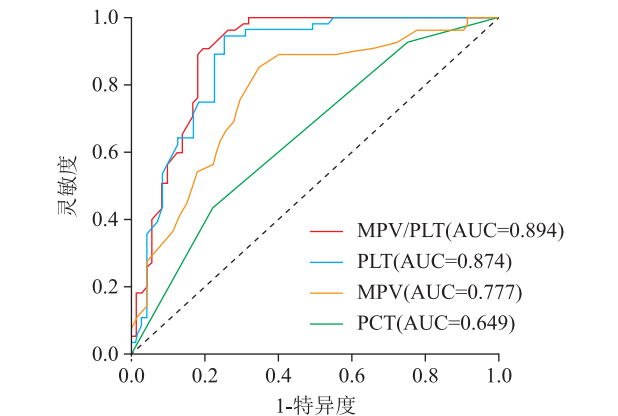


图 1 PLT, PCT, MPV 以及 MPV/PLT 对 HRH 诊断效能的 ROC

HRH 的严重程度以及生活质量影响呈正相关($r \geq 0.308, P < 0.05$),与 HRH 患者的焦虑及抑郁程度均无明显相关($P > 0.05$)(图 2)。

3 讨论

虽然血液透析可以提高慢性肾脏病患者的生活质量和寿命预期,但是与血液透析相关的并发症,特别是神经系统并发症相当常见^[17]。血液透析可能导致严重的神经系统残疾如脑血管疾病、神经炎和痴呆^[18-20];同时头痛也会降低这个患者群体的生活质量,引起焦虑、抑郁等精神障碍^[21]。本研究中 43.3% 的患者出现 HRH,这一发病率与既往文献中记录的结果相似^[1,5]。在全自动血细胞分析仪的血小板参数中 MPV,PDW,P-LCR 可反映血小板的功能,PLT,PCT 反映外周血中血小板的数量^[22]。血栓形成过程中血小板逐渐用尽,血流中的血小板计数减少;同时,血小板聚集刺激骨髓中巨核细胞产生更多体积大、活性高、包含更多颗粒的血小板^[23],表现为 MPV,PDW,P-LCR 水平的升高。MPV 在一定程度上反映了骨髓中血小板的酶活性、超微结构和功能状态^[24],可以判断血小板的成熟程度、功能状态以及骨髓代偿功能。本研究结果显示 HRH 组 PLT,PCT 低于 CC 组,而 MPV,PDW,P-LCR

较高,进一步说明 HRH 人群体内的血小板功能活跃,代谢较强,可能反映机体处于血栓前状态。有研究观察到 MPV 和 MPV/PLT 水平在透析患者接受第 4 次治疗后显著增高^[25]。本研究 2 组患者的透析年限以及其他可能与血小板密切相关的因素包括年龄、性别、疾病和药物使用均无统计学差异。多因素 Logistic 回归分析显示 PLT,PCT,MPV,MPV/PLT 仍是 HRH 的危险因素,且 MPV/PLT 的诊断效能最高。MPV/PLT 作为连续变量,也与 HRH 严重程度和生活质量呈正相关,高水平的 MPV/PLT 可能是 HRH 不良预后的评估参数,进一步明确了 MPV/PLT 在 HRH 临床评估中的应用价值。

一项大规模血小板性状的 Meta 分析观察到 PLT 和 MPV 效应大小呈强负相关^[26],MPV/PLT 比单独检测 MPV 或 PLT 更能反映血小板活性和功能。新生及激活后的血小板体积增大,聚集及分泌功能增强,更能促进血栓的形成,导致神经系统疾病的发生。近年来,多项研究证实血小板的活化参与脑血管疾病的发生,易获取的参数 MPV/PLT 对急性脑梗死患者的严重程度及预后均具有评估价值^[14]。头痛和脑卒中是两种常见的异质性神经血管疾病,二者关系复杂。头痛可以是脑梗死的前驱症状,也可以是脑梗死的主要临床表现。既往流行

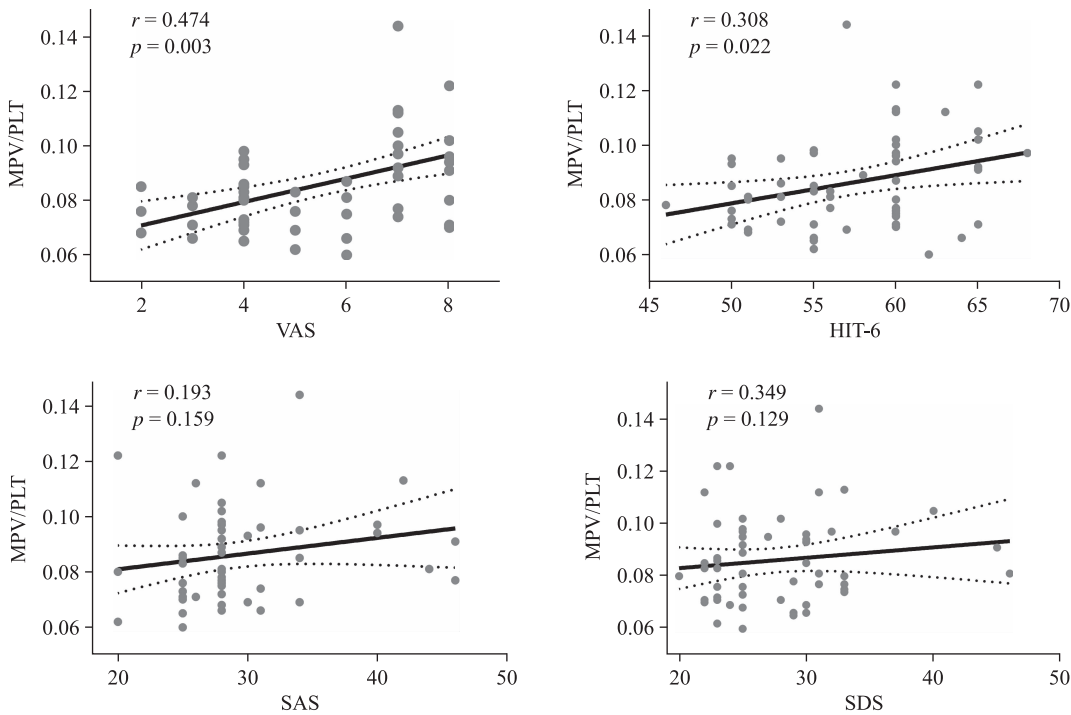


图 2 HRH 患者 MPV/PLT 值与临床变量之间的相关性分析 a 为 MPV/PLT 与 VAS 的相关性分析;b 为 MPV/PLT 与 HIT-6 的相关性分析;c 为 MPV/PLT 与 SAS 的相关性分析;d 为 MPV/PLT 与 SDS 的相关性分析

病学研究发现偏头痛或其他继发性头痛患者发生脑梗死的风险增加^[27-28]。此外,脑梗死也可能导致头痛的发生,由于脑部血管阻塞会导致脑部缺氧和二氧化碳积聚,这些情况下也会引起头痛^[27,29]。脑血管疾病是透析治疗的主要并发症之一,且病死率高^[30]。本研究发现 HRH 患者体内也存在血小板的活性和功能增强,这可能是透析中发生脑血管疾病并发症的高危因素。尽早评估 HRH 的病情,可能在脑血管疾病的早期预防中有提示意义。然而,本研究可能存在一定的局限性。由于饮食或生活方式因素等未测量的混淆因素测量不足,本研究残留的混淆因素无法排除。

综上所述,PLT, PCT, MPV, MPV/PLT 水平是 HRH 发生的独立危险因素,有助于 HRH 的临床诊治,且 MPV/PLT 检测的灵敏度和特异度最高。MPV/PLT 水平随着头痛严重程度和对生活质量影响的程度加重而增高,对于 HRH 的病情评估具有一定的价值。

参 考 文 献

- [1] Gozubatik-Celik G, Uluduz D, Goksan B, et al. Hemodialysis-related headache and how to prevent it[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1):100-105.
- [2] The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. *Cephalalgia; an International Journal of Headache*, 2013, 33(9):629-808.
- [3] Yang Y, Meng F, Zhu H, et al. The applicability research of the diagnostic criteria for 10. 2 heamodialysis-related headache in the international classification of headache disorders-3rd edition [J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2023, 24(1):19.
- [4] Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(3):185-198.
- [5] Sousa ME, Carrilho AF, Sampaio Rocha-Filho P; dialysis headache; a narrative review[J]. *Headache*, 2017, 57(1):161-164.
- [6] Gökse B, Karaali-Savrun F, Ertan S, et al. Haemodialysis-related headache [J]. *Cephalalgia; an International Journal of Headache*, 2004, 24(4):284-287.
- [7] Goksel BK, Torun D, Karaca S, et al. Is low blood Magnesium level associated with hemodialysis headache? [J]. *Headache*, 2006, 46(1):40-45.
- [8] Alessandri M, Massanti L, Geppetti P, et al. Plasma changes of calcitonin gene-related peptide and substance P in patients with dialysis headache[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(11):1287-1293.
- [9] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3):301-314.
- [10] Lee SH, Kim JH, Kwon YS, et al. Role of peripheral inflammatory markers in patients with acute headache attack to differentiate between migraine and non-migraine headache[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21):6538.
- [11] Özdemir HH, Dönder A. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein in tension-type headache patients[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2021, 12(3):566-570.
- [12] Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(2):147-157.
- [13] Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release[J]. *Headache*, 2012, 52(8):1298-1318.
- [14] 左晨羲,王孟坤. 平均血小板体积/血小板比值对急性脑梗死严重程度及预后的评估价值[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(4):324-327.
- [15] Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, et al. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(3):433-440.
- [16] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia : an International Journal of Headache*, 2018, 38(1):1-211.
- [17] Luo DG, Luo YM, Zou YH, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol may predict the cardio-cerebrovascular risk in patients on maintenance hemodialysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):159.
- [18] Ling T, Cccjckyy Y. Validation of the dialysis dementia risk score: a retrospective. Population-based, nested case-control study[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1):59-68.
- [19] Boonpheng B, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. The comparison of risk of stroke in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2018, 11(3):158-168.
- [20] Kauffmann M, Bobot M, Robert T, et al. Disease activity and adverse events in patients with ANCA-associated vasculitides undergoing long-term dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(11):1665-1675.
- [21] 杨怡尧. 苏州地区透析性头痛临床特征及影响因素分析. 硕士 [Z], 2019.
- [22] Lano G, Sallée M, Pelletier M, et al. Mean platelet volume predicts vascular access events in hemodialysis patients[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5):608.
- [23] Stegner D, vanEeuwijk JMM, Angay O, et al. Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):127.
- [24] 肖明锋,刘基铎,吴培洁,等. 血小板参数在血小板减少性疾病中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(4):418-420.
- [25] Sari O, Bashir AM. Early change in platelet count and MPV levels of patients who received hemodialysis for the first time: mogadishu somalia experience[Z], 2022: 1503227.
- [26] Eicher JD, Chami N, Kacprowski T, et al. Platelet-related variants identified by exomechip meta-analysis in 157,293 individuals[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(1):40-55.
- [27] Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2020, 94(1):e75-e86.
- [28] 高洁,徐格林. 卒中与头痛[J]. *实用老年医学*, 2015, 29(10):799-802.
- [29] Oliveira FAA, Sampaio Rocha-Filho PA. Headaches attributed to ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Headache*, 2019, 59(3):469-476.
- [30] 梁春婷,杜晓刚. 维持性血液透析患者贫血相关指标与心脑血管事件的相关性[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(4):364-366.