

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2018.0081

· 病毒性肝炎专题 论著 ·

平均血小板体积与血小板计数比率与 HCV 感染相关肝纤维化的相关性分析

李映春¹, 陈继梅², 沈弢³

1. 安徽省芜湖市第五人民医院肿瘤消化内科, 安徽 芜湖 241000;

2. 安徽省芜湖市第三人民医院检验科, 安徽 芜湖 241000;

3. 北京大学医学部基础医学院病原生物学系暨感染病研究中心, 北京 100191

摘要: **目的** 探讨外周血平均血小板体积和血小板计数比率 (mean platelet volume to platelet count ratio, MPR) 与丙型肝炎 (丙肝) 肝纤维化进展之间的关联性。**方法** 2009 年在河南上蔡调查既往献血人群中慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 单感染者 (HCVc) 103 例, HCV 急性自发清除者 (HCVr) 41 例, 以及健康对照者 (HCs) 26 例。另有丙肝肝硬化患者 (HCV-Cirr) 20 例样本由临床医院提供。在 2017 年对其中慢性 HCV 感染者 56 例和 HCV 自发清除者 33 例成功进行了随访。在 HCV-Cirr、HCVc、HCVr 以及 HCs 人群横断面分析 MPR 的基础上, 再对 2009—2017 年 HCVc 患者 MPR 变化趋势与肝脏纤维化指标谷草转氨酶/血小板比值指数 (AST to platelet ratio index, APRI) 和基于 4 因子的纤维化指数 (fibrosis-4 score, FIB-4) 进行了纵向分析。此外, 还对 2017 年随访 HCVc 患者的 MPR 与 FibroTouch 肝硬度值相关性进行了分析。**结果** 2009 年横断面比较显示, HCV-Cirr 组 MPR 显著高于 HCVc、HCVr 和 HCs 组 ($P < 0.001$), HCVc 组 MPR 也显著高于 HCVr ($P = 0.009$) 和 HCs 组 ($P = 0.002$)。HCVc 组的 MPR 与 APRI ($r = 0.7312$, $P < 0.0001$) 和 FIB-4 ($r = 0.7455$, $P < 0.0001$) 之间均呈显著正相关。与 2009 年相配对比较, HCVc 组 2017 年 MPR ($P < 0.01$) 显著升高, MPR_{2017}/MPR_{2009} 比值与 $APRI_{2017}/APRI_{2009}$ 比值 ($r = 0.5649$, $P < 0.0001$) 以及 $FIB-4_{2017}/FIB-4_{2009}$ 比值 ($r = 0.7808$, $P < 0.0001$) 之间均呈显著正相关。进一步分析显示, 2017 年随访 HCVc 患者的 MPR 比率与 FibroTouch 肝硬度值之间也呈显著正相关 ($r = 0.5814$, $P < 0.0001$)。**结论** 外周血平均血小板体积和血小板计数比率 MPR 在丙肝肝硬化和慢性 HCV 感染者人群里显著升高, 且与肝脏纤维化进程具有一定的关联性, 可作为反映肝纤维化程度的辅助指标。

关键词: 慢性丙型肝炎; 平均血小板体积和血小板计数比率; 肝硬化; 肝纤维化; 相关性

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 01-0006-06

Correlation analysis between the mean platelet volume to platelet count ratio and HCV-related liver fibrosis

LI Ying-chun*, CHEN Ji-mei, SHEN Tao

* Department of Oncology and Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China

Corresponding author: SHEN Tao, E-mail: taoshen@hsc.pku.edu.cn

Abstract: **Objective** To study the association between the mean platelet volume to platelet count ratio (MPR) and HCV-related liver fibrosis status. **Methods** Study subjects are as follows: (1) Our initial survey of anti-HCV positive individuals during the year 2009 in Shangcai county of Henan province. This group included chronic HCV-infected patients (HCVc, $n = 103$), HCV spontaneous resolvers (HCVr, $n = 41$) and healthy controls (HCs, $n = 26$). (2) Twenty HCV-related cirrhosis patients (HCV-cirr) were recruited from two clinical hospitals of Anhui province. (3) In 2017, we successfully followed up 56 HCVc and 33 HCVr individuals. Comparison of MPR levels among HCV-cirr, HCVc, HCVr and HCs, and longitudinal comparison

基金项目: 国家“十三五”科技重大专项 (2017ZX10202101); 国家自然科学基金 (81271826)

作者简介: 李映春, 副主任医师, 主要从事肝病和肿瘤防治研究工作

通讯作者: 沈弢, E-mail: taoshen@hsc.pku.edu.cn

of MPR changes from 2009 to 2017 in HCVc group were analyzed to study the correlations of MPR and changes of fibrosis indicators. **Results** Horizontal comparison of MPR levels in 2009 indicated that the MPR values in HCV-cirr group were significantly higher than that of HCVc, HCVr and HCs ($P < 0.0001$). In addition, HCVc presented higher MPR values than HCVr ($P = 0.009$) and HCs ($P = 0.002$). MPR values were shown to be positively correlated with AST to platelet ratio index (APRI, $r = 0.7312$, $P < 0.0001$) and fibrosis-4 score (FIB-4, $r = 0.7455$, $P < 0.0001$) in HCVc group. Furthermore, comparing to the year 2009, MPR values increased significantly in 2017 ($P < 0.0001$). The ratios of MPR_{2017}/MPR_{2009} were positively associated with $APRI_{2017}/APRI_{2009}$ ($r = 0.5649$, $P < 0.0001$) and $FIB-4_{2017}/FIB-4_{2009}$ ($r = 0.7808$, $P < 0.0001$), respectively. Further analysis indicated that MPR values in HCVc group were positively associated ($r = 0.5814$, $P < 0.0001$) with the liver hardness values detected by FibroTouch instantaneous elasticity detector in the 2017 follow-up. **Conclusions** The peripheral mean platelet volume to platelet count ratio (MPR) was found higher in HCV-related cirrhosis and chronically HCV-infected patients, and associated with the degree of liver fibrosis. It suggested that MPR could be a simple auxiliary indicator in monitoring the progression of liver fibrosis caused by chronic HCV infection.

Key words: Chronic hepatitis C; Mean platelet volume to platelet count ratio (MPR); Cirrhosis; Liver fibrosis; Correlation

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染呈全球范围流行趋势, 大部分 HCV 感染者将发展为慢性持续性感染, 并且, 其中 25% 左右最终进展为 HCV 相关性肝硬化与肝癌, 而少数 (15% ~ 40%) 原发感染者体内会发生病毒自限性清除。随着人们生活方式的变化, HCV 感染率在城市吸毒、性乱、卖淫、文身等人群中呈现显著升高的趋势。近年来丙型肝炎 (丙肝) 直接抗病毒药物 (direct acting antivirals, DAAs) 的出现使 HCV 治疗发生了根本性改变, 在无干扰素情况下总体持续性病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 获得率达 95% 以上^[1]。但是, 除了抗病毒治疗以外, 抗纤维化治疗仍是丙肝治疗的重大挑战之一。肝组织活检准确性高, 但有创伤难以重复检测; 瞬时弹性成像检测技术难以在基层普及。寻找简单易得的肝纤维化辅助监测指标在临床上, 尤其是在条件有限的基层医院具有重要的应用价值。慢性肝病常导致血小板生成素产生不足、脾功能亢进导致血小板破坏过多, 如血小板减少症的患病率随着 HCV 感染患者的肝脏疾病严重程度而显著增加^[2]。但另一方面, 有报道认为平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 在丙肝肝纤维化严重患者中显著升高^[3]。MPV 是指血液中血小板体积的平均值, 通常非线性负相关于血小板数, 正常情况下, 平均 MPV 处于 9~13 fl。血小板初期体积较大, 与较高的活化、聚集、血栓形成能力和血小板释放有关^[4], 而血小板在衰老后会逐步萎缩, 且功能下降。MPV 是可反映血小板活化和炎症进展的有效指标。由慢性 HCV 感染引起血小板数量

减少的原因可能是破坏增多而不是生成减少, 而相应的 MPV 是处于增大的趋势。平均血小板体积与血小板计数比率 (mean platelet volume to platelet count ratio, MPR) 是整合了血小板形态与数量的复合指标, Iida 等^[5]首次通过横断面的回顾性调查, 报道该指标在慢性乙肝和丙肝肝纤维化中可能具有更好的预测价值。本研究将利用既往献血 HCV 感染的长期随访队列人群, 结合丙肝肝硬化人群, 探讨在中国丙肝患者中, MPR 在慢性 HCV 感染所致肝纤维化自然转归中的变化特征以及与其他肝纤维化标志物之间的关联性, 判定 MPR 作为反映肝纤维化程度的辅助指标的潜在应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2009 年 8 月本课题组对河南上蔡县王营村有既往献血史的抗-HCV 抗体阳性人群进行初次调查, 调查内容包括基本情况、疾病史、体格检查、血常规、肝肾功能生化检验、HBsAg 检测、HCV-RNA 定量检测、抗-HCV 抗体水平以及抗-HIV 抗体检测。所有研究对象都接受了标准化的问卷调查, 包括详细的基本信息、献血史、药物的使用情况以及饮酒情况等。病人若接受了阿司匹林、噻氯吡嗪、氯吡格雷或非类固醇等 (可能抑制血小板功能) 药物治疗, 可能对血小板功能和大小有所影响, 也从研究中剔除。同时还得排除 HBsAg 阳性以及抗-HIV 抗体阳性患者, 最终入组共计 144 人, 其中抗-HCV+, 同时 HCV RNA+, 即慢性 HCV 感染者 (HCVc) 103 例; 抗-HCV+, 同时 HCV RNA-, 即 HCV 自发清

除者 (HCV_r) 41 例。2009 年 12 月本课题组对 HCV_r 人群进行了 HCV RNA 复检, 复检结果均为阴性。同时在该村收集了 26 名健康对照人群的外周血样本 (HBsAg、抗-HCV、HCV-RNA 和抗-HIV 等指标均为阴性)。2017 年本课题组对上述人群进行了随访调查 (检查项目同 2009 年), 在排除接受了任何形式的 HCV 抗病毒治疗的患者和 HCV 重复感染者 (2009 年确定的 HCV 自发清除者又在 2017 年重复感染 HCV), 以及 2017 年失访患者之后, HCV_c 组随访为 56 例, HCV_r 组为 33 例。

本研究中 20 例 HCV 感染背景的肝硬化组 (HCV-Cirr 组) 样本由安徽省芜湖市第五人民医院和第三人民医院提供。丙肝肝硬化诊断标准符合 2006 年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准, 同时排除了其他病原的重叠感染。

上述 2009 年 HCV_c 组中, 男性 62 例, 女性 41 例, 年龄 (49.84±13.4) 岁; HCV_r 组中男性 12 例, 女性 29 例, 年龄 (46.70±11.4) 岁; 健康对照组男性和女性各 13 例, 年龄 (50.15±12.7) 岁。肝硬化人群年龄 (51.2±12.6) 岁, 男性 15 例, 女性 5 例。4 组人群的年龄差异无统计学意义。由于女性性别是 HCV 更易自发清除的关键因素之一, 本研究中, 除了 HCV 自发清除人群, 其他 3 组人群的男女性别比例差异无统计学意义。

本研究方案已获北京大学医学部伦理审查委员会批准, 且所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 研究方法 清晨空腹从肘静脉采血, 一部分抽取 2 ml 左右外周静脉血至 EDTA-K2 抗凝管内, 摇匀, 利用希森美康 XT4000i 型全自动血细胞分析仪进行常规血细胞分析, 试剂为原装全套。另一部分采用血清分离胶硅化内壁采血管收集外周静脉血 5 ml 左右, 室温放置不超过 1 h, 3 000 r/min, 离心 10 min, 吸取上层血清 -80 ℃ 低温保存, 用于检测 HCV RNA、抗-HCV 抗体、抗-HIV 抗体、HBsAg、肝肾功能等指标。HCV RNA 定量检测采用雅培 Real-time HCV RNA 定量试剂盒 (ab-bott real-time HCV amplification kit); 抗-HCV 抗体检测采用雅培 Architect HCV 抗体检测试剂盒 (Abbott Architect anti-HCV assay), 该试剂是基于化学发光微粒免疫测定技术 (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) 对 HCV 抗体进行检测, 对 S/CO (sample/cut-off, 样本吸光度值/临界值) 比值 ≥1, 判定为可反应性。对所有

S/CO ≥1 的样本均用 HCV-RIBA 免疫印迹试剂 (北京万泰生物制药) 确认为阳性。抗-HIV 抗体资料由上蔡县疾病预防控制中心协助提供。

2017 年上蔡随访人群均应用 FibroTouch (无锡海斯凯尔医学技术有限公司) 进行了肝硬度检测。超声探头置于受检者右侧腋前线至腋中线的第 7、8、9 肋间检测区域进行超声检查, 成功检测 3 次取均数为最终结果, 肝硬度以弹性值 (kPa) 表示。无创性肝纤维化指标 APRI 以及 FIB-4 的计算公式如下: APRI = (样本的天冬氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶正常值上限) × 100 / 血小板计数值, FIB-4 = (年龄 × 天冬氨酸转氨酶) / (血小板计数值 × 丙氨酸转氨酶的算术平方根)。

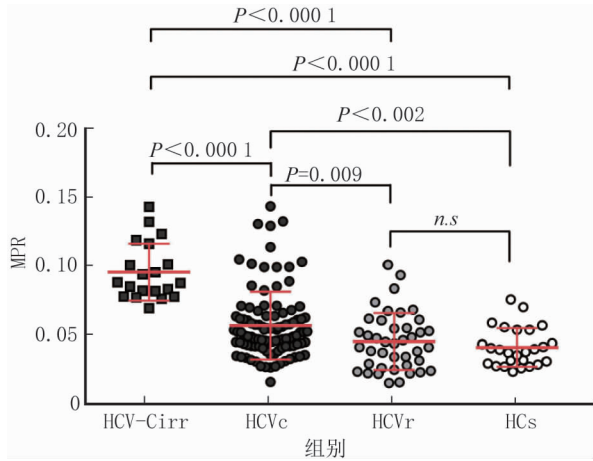
1.3 统计学处理 所有数据均采用 Graphpad Prism5 进行数据分析, 作图。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间配对样本比较采用配对 *t* 检验 (Wilcoxon matched-pairs)、随机样本 Mann-Whitney *U* 检验; 相关性分析采用 Spearman's rank-correlation 分析; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPR 比率在丙肝相关肝硬化患者和 HCV 感染者中显著高于 HCV 自发清除人群和正常对照人群 大量报道认为 HCV 感染者中 HCV 计数减少且平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 增大。而平均血小板体积/血小板计数比值 (MPR) 是整合了血小板形态与数量的复合炎症指标。比较 2009 年上蔡调查的 103 例 HCV_c、41 例 HCV_r、26 例健康对照 (HCs) 以及 20 例临床医院提供的丙肝肝硬化 (HCV-Cirr) 患者的 MPR, 本课题组发现 (图 1) HCV-Cirr 组 MPR 显著高于其他 3 组 (均为 *P* < 0.01), 说明 4 组人群中肝硬化组 MPR 最高, 血小板受损最为严重; 其次为 HCV_c 组, HCV_c 组的 MPR 也显著高于 HCV_r 组 (*P* = 0.009) 和 HCs 组 (*P* = 0.002); HCV 自发清除组 (HCV_r) 与健康对照组之间 MPR 差异无统计学意义, 提示 HCV 病毒被自发清除后, 血小板功能基本恢复正常。

2.2 HCV 慢性感染者中 MPR 与肝纤维化指标 APRI 和 FIB-4 之间的相关性分析 FIB-4 和 APRI 是近年来发展的肝纤维化分级指标, 并在临床上得到了很好的应用, 其中血小板计数是 APRI 和 FIB-4 计算公式中的关键因素。与 MPR 比较, FIB-4 和 APRI 并未考虑到平均血小板体积

(MPV) 在反映肝纤维化程度上的潜在价值。慢性 HCV 感染者中 MPR 与 FIB-4 和 APRI 之间的关联性研究结果显示, MPR 与 APRI 之间 ($r = 0.7312, P < 0.0001$) 和 MPR 与 FIB-4 之间 ($r = 0.7455, P < 0.0001$) 均呈正相关 (图 2), 该结果提示 MPR 比率具有反映肝纤维化程度的潜在应用价值。



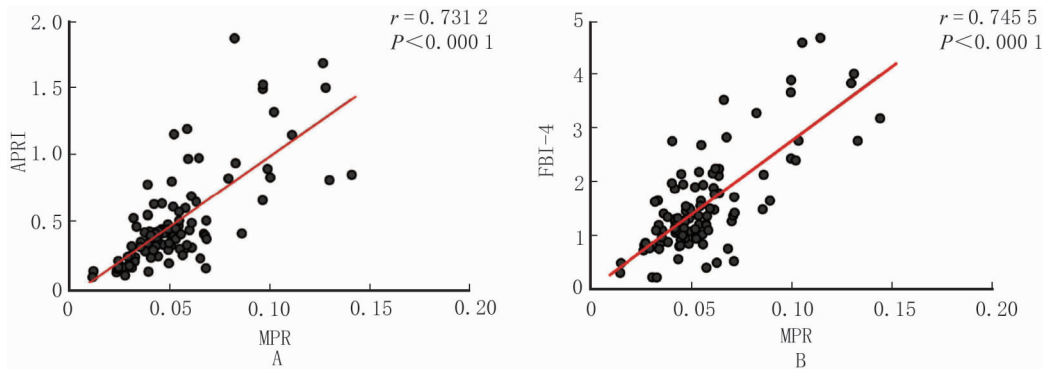
注: MPR: 平均血小板体积与血小板计数比值 (mean platelet volume to platelet count ratio); HCV-Cirr: HCV 感染相关肝硬化 (HCV-related cirrhosis); HCVc: 慢性 HCV 感染者 (chronic HCV-infected patients); HCVr: HCV 自发清除者 (spontaneous HCV resolvers); HCs: 健康对照组 (healthy controls)。

图 1 2009 年上蔡调查的 HCV 慢性感染组、HCV 自发清除组、健康对照组以及临床医院提供的 HCV 相关肝硬化组的 MPR 的横向比较

2.3 HCV 慢性感染组 2009 年至 2017 年的 MPR 的纵向比较 2017 年随访调查中均剔除了接受了

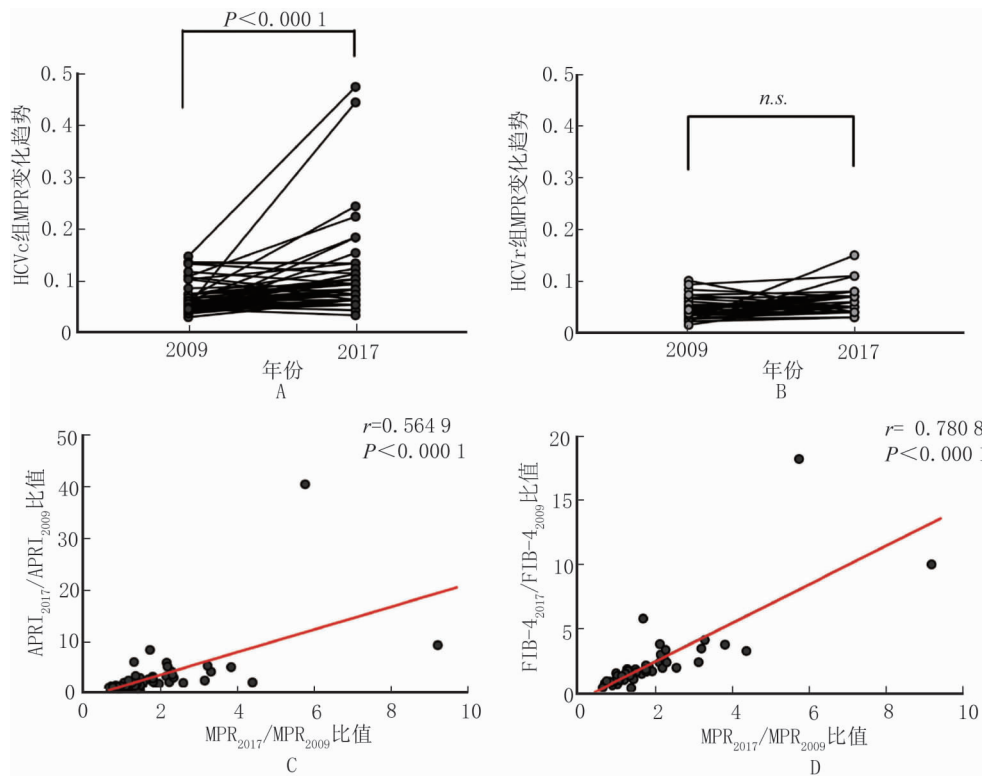
任何形式的 HCV 抗病毒治疗的患者和 HCV 重复感染者, 所有随访者均为 HCV 慢性感染或自发清除后自然转归状态。2017 年上蔡队列 HCVc 组和 HCVr 组分别有 56 例和 33 例成功随访。对 HCVc 组 56 例和 HCVr 组 33 例在 2009 年和 2017 年之间进行配对比较, 结果显示, 与 2009 年配对比较, 2017 年 HCVc 组 MPR 比率显著升高 ($P < 0.0001$, 图 3A) 而 HCVr 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 3B)。进一步分析结果显示, MPR_{2017}/MPR_{2009} 比值与 $APRI_{2017}/APRI_{2009}$ 比值 ($r = 0.5649, P < 0.0001$; 图 3C) 以及 $FIB-4_{2017}/FIB-4_{2009}$ 比值 ($r = 0.7808, P < 0.0001$; 图 3B、D) 之间均呈正相关。

2.4 FibroTouch 无创性肝硬度指数与 MPR 之间的关联性分析 近年来发展迅速的 FibroTouch 瞬时弹性成像检测技术为肝纤维化、肝硬化提供了很好的无创性肝硬度指标。2017 年上蔡随访调查增加了 FibroTouch 检测, 对所有 HCVc 人群进行了调查。比较肝硬度指数和 MPR 之间的关联性, 结果显示, FibroTouch 肝硬度指数与 MPR 之间呈显著正相关 ($r = 0.5814, P < 0.0001$, 图 4A)。按照 FibroTouch 肝硬度值与肝纤维化组织病理学分期的对照参考标准 (F0-F1: < 7.3 ; F2: $7.3 \sim 9.7$; F2-F3: $9.7 \sim 12.4$; F3-F4: $12.4 \sim 17.5$; F4: > 17.5) 比较各组 MPR 值, 结果如图 4B 所示, F4 组 MPR 值均显著高于其他各组 ($P < 0.0001$), F3-F4 组 MPR 值也高于 F0-F1 组 ($P = 0.0323$)。综合上述结果提示 MPR 比率在慢性 HCV 感染所致肝纤维化程度的监测中可能具有潜在应用价值。



注: APRI 指数 (AST/PLT ratio index) 和 FIB-4 指数 (fibrosis index based on the 4 factor) 为肝纤维化指标。

图 2 2009 年上蔡调查的 HCVc 组中 MPR 与 APRI (A) 和 FIB-4 (B) 之间的相关性分析



注：A：2009—2017 年 HCVc 组 MPR 的纵向比较；B：2009—2017 年 HCVr 组 MPR 的纵向比较；C：2009—2017 年 MPR 比率变化与 APRI 变化之间的相关性分析；D：2009—2017 年 MPR 比率变化与 FIB-4 变化之间的相关性分析。

图 3 2009—2017 年 HCVc 组和 HCVr 组 MPR 的纵向比较

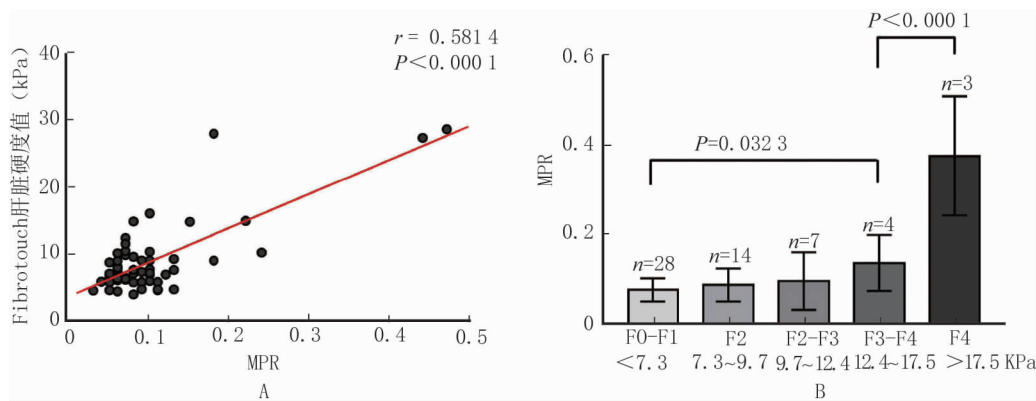


图 4 2017 年 MPR 比率与变化与 FibroTouch 肝硬度指数之间的相关性分析

3 讨论

作为血液循环中最小的无核细胞成分，血小板的检测是反映各种肝病病情的常用手段之一。血小板数和平均血小板体积 (MPV) 是反映血小板最重要的两个参数。MPV 是反映血小板反应性的标志物，是检测患者血小板生成与衰老的指标，一定程度上反映了循环血小板的年龄。体积较大的血小板更年轻，在代谢和功能上更活跃，表现为较好的

血小板活性，如较强的血小板聚集、凝血噁烷合成和 β -血小板球蛋白释放能力等^[4]。较大的 MPV 可出现在急性中风、心肌梗死和急性冠状动脉综合征等。MPV 被认为是心脑血管疾病的风险因素^[6]。慢性丙肝患者由于长期受到 HCV 感染，可使机体的骨髓造血功能和免疫功能受影响，从而引起不同程度的单核-巨噬细胞系统功能减弱，脾功能亢进，免疫作用导致血小板破坏增多，血常规检测表现为 PLT 减小，而 MPV 增大^[5]。也有报道显示在

HBV 感染者中, MPV 增大, 且与肝纤维化、肝硬化之间也存在相关性^[7]。MPV 不仅与肝纤维化程度有关, 还与肝脏炎症程度有关。但在非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 病人中 MPV 是否增大以及是否与胰岛素抗性有关尚有争议^[8-9]。另一方面, 有报道发现 MPV 与非小细胞性肺癌的预后关系密切^[10], 另外, 较高的 MPV 和 MPR 可能也是肝癌 (HCC) 发生的高风险因素^[11]。

在肝纤维化进程中血小板计数降低, 因此近年发展起来的血清学肝纤维化诊断模型如 APRI 和 FIB-4 中均纳入了血小板计数作为评估因素。APRI 和 FIB-4 已经被认为是较好的无创性评估慢性肝病肝纤维化进展的指标。本研究发现 MPR 在丙肝肝硬化患者中显著高于慢性 HCV 感染者、HCV 自发清除者以及健康对照组; 而慢性 HCV 感染者的 MPR 也高于 HCV 自发清除者以及健康对照组, 该结果提示 MPR 可能是随着慢性丙肝的发生发展处于一个逐步增大的趋势。本课题组进一步研究发现 MPR 与 APRI 以及 FIB-4 不仅在横断面上均呈较好的正相关关系, 且 2009—2017 年的变化率也呈良好的正相关关系, 说明和肝纤维化的进展一样, 慢性 HCV 感染者的 MPR 增加也是连续的, 且两者之间的变化有一致性。

FibroScan 或 FibroTouch 无创瞬时肝脏弹性成像技术是近年来新发展的肝纤维化无创诊断技术, 通过测量肝脏的硬度评估肝纤维化程度, 是一种无创、无痛、快速、客观定量的新方法。本课题组 2017 年对随访的慢性 HCV 感染者进行了 FibroTouch 的分析, 其提供的肝脏硬度值与 MPR 之间也呈现较好的正向关联性。据此, 本课题组认为, MPR 的大小也是判断肝纤维化程度的一个相关指标, MPR 越大提示肝纤维化程度越高。MPR 方便易得的优势可为丙肝肝纤维化和肝硬化的监测提供有用的信息。值得注意的是, 无论是血小板计数还是平均血小板体积变化的影响因素均较多, 炎症、心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤等均可能影响血小板检测参数。使用 MPR 监测肝纤维化进程须充分考虑相关的干扰因素。

综上所述, MPR 作为一个无创的常规检查指

标, 它的升高与肝脏纤维化的进展有着密切关系, 可作为一个监测肝脏纤维化进程的方便易得的辅助参考指标。

参考文献

- [1] Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (11): 641-651.
- [2] Pohl A, Behling C, Oliver D, *et al.* Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (11): 3142-3146.
- [3] Purnak T, Olmez S, Torun S, *et al.* Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 37 (1): 41-46.
- [4] Cesari F, Marcucci R, Caporale R, *et al.* Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99 (5): 930-935.
- [5] Iida H, Kaibori M, Matsui K, *et al.* Ratio of mean platelet volume to platelet count is a potential surrogate marker predicting liver cirrhosis [J]. *World J Hepatol*, 2018, 10 (1): 82-87.
- [6] Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, *et al.* Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events [J]. *Stroke*, 2004, 35 (7): 1688-1691.
- [7] Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, *et al.* Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26 (12): 1320-1324.
- [8] Arslan N, Makay B. Mean platelet volume in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23 (8): 807-813.
- [9] Celikbilek M, Gursoy S, Deniz K, *et al.* Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Platelets*, 2012, 24 (3): 194-199.
- [10] Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, *et al.* Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83 (1): 97-101.
- [11] Cho SY, Yang JJ, You E, *et al.* Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma [J]. *Platelets*, 2013, 24 (5): 375-377.

收稿日期: 2018-06-05 修回日期: 2018-08-15 责任编辑: 刘磊