

# 红细胞分布宽度与心血管疾病预后的关系

凯塞尔·阿不都吾甫尔 艾合麦提江

**【摘要】** 红细胞分布宽度(RDW)是反映外周血红细胞大小离散度的指标。RDW 的增加提示心血管疾病的不良预后。RDW 是急、慢性心衰,冠状动脉粥样硬化性心脏病,肺动脉高压以及脑卒中患者死亡或不良心血管事件发生的独立危险因素。RDW 和 N 末端 B 型利钠肽原相比,有着类似甚至更好的预测价值。RDW 影响心血管疾病患者预后的机制尚不清楚,可能综合了心血管疾病复杂的病理生理过程。

**【关键词】** 红细胞分布宽度;心血管疾病;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.01.011

心血管疾病是当今人类的主要死因之一。利用临床常用、简便的检查指标进行有效的危险分层以及预后估计在心血管疾病的治疗中起着重要作用。近年来发现,红细胞分布宽度(RDW)水平的升高是提示罹患慢性心衰<sup>[1]</sup>、不伴有心衰症状的心肌梗死<sup>[2]</sup>、肺动脉高压<sup>[3]</sup>、脑卒中<sup>[4]</sup>等人群不良预后的独立危险因素。因此,RDW 能否成为预测心血管疾病预后的潜在标志物是目前的一个研究热点。本文就最近几年对 RDW 预测心血管疾病预后的研究进展作一综述。

## 1 RDW

RDW 是血液常规检查项目之一,由自动血液分析仪获得,定量反映外周血红细胞的体积差异性。其测量原理是红细胞通过仪器内计数小孔时,因细胞体积大小的不同,得到一个相应大小的脉冲,脉冲信号经计算机统计处理而获得 RDW 值。多数仪器用所测红细胞大小的变异系数(coefficient of variability),即 RDW-CV 来表示,也有仪器用 RDW-SD 的报告方式<sup>[5]</sup>。RDW 的参考值范围为 11.5%~14.5%(RDW-CV),RDW 值的增大提示红细胞体积的变异度增大,多见于红细胞生成障碍(铁缺乏、维生素 B<sub>2</sub> 或叶酸缺乏等),红细胞破坏增多(溶血)及输血等情况<sup>[1]</sup>。RDW 作为反映红细胞体积离散程度的参数,临床上多用于贫血的诊断和鉴别诊断。研究发现,血小板减少性血栓、炎症性肠病、肝脏疾病、肿瘤及妊娠等多种生理和病理生理状态与 RDW 值的升高有关<sup>[6-8]</sup>。近几年,RDW

在心血管疾病领域内的研究成为了关注的热点。

## 2 RDW 与心血管疾病预后

### 2.1 RDW 与心衰

2007 年,Felker 等<sup>[1]</sup>第一次提出,RDW 是慢性心衰患者发病率和死亡率的独立危险因素,其预测价值比左室射血分数,NYHA 心功能分级等以往指标更高。其中对 CHARM 计划(坎地沙坦治疗心衰减少发病率和死亡率的评价)中的 2 679 例有症状性慢性心衰患者的研究发现,高 RDW 是最强预测因素之一,与预后的独立相关性仅次于年龄和心脏肥大。同时该结果在 DUKE 数据库<sup>[1]</sup>(Duke 大学临床中心对接受心导管手术患者建立的数据库)中得到证实,高 RDW 与慢性心衰患者的全因死亡率高度相关,仅次于年龄与预后的独立相关性。Jackson 等<sup>[9]</sup>对 707 例急性心衰患者进行平均长达 412 d 的随访,发现 RDW 水平升高者与正常水平者相比具有更大的死亡风险。Pascual-Figal 等<sup>[10]</sup>也证实无论是否伴有贫血,急性心衰患者的 RDW 水平与其长期预后相关。

长期以来,血浆 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)在心衰的诊断和严重程度评价中作为极强的预后指标普遍被临床医师接受。最近研究提示,RDW 具有与 NT-proBNP 相似的危险预测价值。Al-Najjar 等<sup>[11]</sup>发现对于左室收缩功能不全的慢性心衰患者 RDW 是独立于 NT-proBNP 的危险因子,并且可以提供与后者相似的预后评价效能。Jackson 等<sup>[9]</sup>对急性心衰患者的随访研究也证实了 RDW 能够增加 NT-proBNP 对急性心衰患者预后的预测价值。不仅 NT-proBNP,RDW 同样可以预示急性心衰患者左室充盈压(LVFP)的大小<sup>[12]</sup>,而

后者的增大普遍被认为与患者恶化的血流动力学状态和较差的预后相关。因此,在心衰患者中 RDW 与 NT-proBNP 密切相关,而 RDW 作为临床上最经济常用的实验室检查项目之一,其成本效应远超过 NT-proBNP。

## 2.2 RDW 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

Tonelli 等<sup>[2]</sup>对 4 111 例不伴有心脏病的冠心病患者进行了长达 59.7 个月的随访研究,发现 RDW 水平的升高与无心衰表现的心肌梗死患者的全因死亡率、心衰以及心血管不良事件发生率有关。有研究表明,RDW 水平与急性冠脉综合征患者的不良预后呈正相关<sup>[13]</sup>,急性心肌梗死患者的死亡风险随着 RDW 的增加而逐渐上升<sup>[14]</sup>,二者的相关性并没有因排除了贫血以及过大或过小的红细胞体积等因素而减弱。另外,对于接受冠状动脉介入术的患者,依据术前的 RDW 基础水平能够预测其长期生存率,RDW 是这部分患者强而独立的预后指标<sup>[15-16]</sup>。在急性冠脉综合征发作的 2~4 h 内,常用的心肌标志物对诊断的特异性高而灵敏度往往较低。Lippi 等<sup>[17]</sup>对肌钙蛋白 T(cTnT)升高的 2 304 例心绞痛患者进行研究发现,以 14.0% 为界限,RDW 的特异性和敏感性分别为 79% 和 50%,而当 RDW 与 cTnT 同时应用时诊断敏感性可高达 99%。这提示 RDW 能够成为急性冠脉综合征全新的心肌标志物,帮助急诊医生对患者进行危险分层以及预后评估。

## 2.3 RDW 与肺动脉高压

与急、慢性左心衰竭、冠心病相似,肺动脉高压患者的死亡率与 RDW 的大小密切相关。Hampole 等<sup>[4]</sup>对 162 例肺动脉高压患者进行了前瞻性的临床研究,在 22 例死亡病例中 50% 死于肺动脉高压,其余因脓毒血症和肺动脉高压的潜在并发症死亡。这 22 例死亡患者的基础 RDW 水平明显高于生存者,并且死亡风险随着 RDW 水平的升高而逐渐增大。该研究还发现 RDW 对肺动脉高压患者的预后评估价值甚至优于 NT-proBNP。但该研究未对肺动脉高压的严重程度进行分层分析。

## 2.4 RDW 与脑卒中

Ani 等<sup>[18]</sup>对来自美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的随访资料进行的研究表明,RDW 升高者脑血管意外的发生率较高。在 18 149 名参与者中,480 例有脑卒中史,脑卒中患者的

RDW 水平高于非脑卒中患者。另外,因卒中死亡患者的 RDW 水平高于生存者,RDW 水平高的脑卒中患者的全因死亡率和心血管疾病死亡率均明显升高<sup>[18-19]</sup>。综上,高水平的 RDW 不仅可以预测脑血管意外事件的发生率,还能预计脑卒中患者的心血管死亡和全因死亡的风险性。

## 3 RDW 影响心血管疾病预后的可能机制

虽然 RDW 对心血管疾病预后的影响逐渐被证实,但其机制尚未完全明了。目前推测 RDW 可能反映了心血管疾病病理生理过程中多种机制的综合表现(如营养不良、肾功能衰竭、肝淤血、炎症反应等),上述任何一种因素或多种因素综合作用均可影响 RDW。

### 3.1 血流动力学改变

RDW 水平可能与心血管疾病患者的血流动力学有关。急性心衰患者的左室充盈压增高(LVFP)往往提示血流动力学较大的应激负荷,标志着患者较差的预后。随着急性心衰患者 RDW 水平的升高,LVFP 值增大,在校正其他已知因素后,RDW 仍然是 LVFP 增大的独立危险因素,日益恶化的血流动力学可导致 RDW 的升高<sup>[12]</sup>。

### 3.2 贫血

慢性心血管病患者往往伴随着不同程度的贫血,包括缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血、慢性病性贫血等,这类贫血往往导致患者的 RDW 增大。同时贫血本身又是心血管疾病预后差的标志<sup>[20-23]</sup>。贫血影响慢性心衰预后的机制包括:氧化应激、营养不良、红细胞生成素不足以及上述多种机制的综合作用。然而,RDW 可能比血红蛋白更早、更直接地反映上述机制与心血管疾病预后的关系<sup>[24]</sup>。在 CHARM 和 Duke 研究中,RDW 与血红蛋白呈中度负相关,在调整了血红蛋白后,RDW 仍然是慢性心衰预后的独立预测因子<sup>[1]</sup>。RDW 对心血管疾病预后的影响并不能完全由贫血解释。

### 3.3 炎症因子

炎症因子是慢性心衰预后因子,它可能影响骨髓造血功能及体内铁代谢<sup>[25]</sup>。炎症因子能抑制红细胞生成素介导的红细胞成熟,部分可通过 RDW 值的升高来反映<sup>[26]</sup>。Lippi 等<sup>[27]</sup>报道,RDW 与高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血沉(ESR)呈正相关。一项关于 RDW 与心衰患者造血功能、炎症状态、肾功能以及营养水平之间的相关性研究表明,细胞因子、可溶性细胞因子受体及急性期反应蛋白等与

RDW 显著相关<sup>[28]</sup>。另外,对人工心脏循环装置的炎症反应也能抑制红细胞成熟,引起 RDW 增加<sup>[29]</sup>。因此,炎症因子对 RDW 水平的影响可以部分解释后者与心血管疾病患者预后的相关性,然而具体的影响途径有待于进一步研究。

### 3.4 神经内分泌

Fukuta 等<sup>[30]</sup>对 226 例接受冠脉造影检查的冠心病患者 RDW 与 NT-proBNP、hs-CRP 水平分别进行相关性研究发现,RDW 与 NT-proBNP 水平呈独立相关,而与 hs-CRP 水平无关。多项研究也已表明,心衰患者的 RDW 水平与 NT-proBNP 呈独立相关<sup>[9,11-12]</sup>。血管紧张素 II 在内的多种具有收缩血管活性的神经内分泌因子能够促进 BNP 的分泌,后者可通过刺激红细胞生成素的分泌促进红细胞生成,导致 RDW 水平的升高。说明,心血管病患者较高的肾素-血管紧张素水平以及交感神经活性对 RDW 有一定的影响。

## 4 展望

RDW 是临床上可以普遍获得的实验室检查项目,较目前常用的心脏标志物如 NT-proBNP、cTnT 等相比,对心血管疾病的预后有着类似甚至更好的预测价值,且成本效益优于后者。然而,该指标最终能否成为新的心脏标志物需要更多循证医学证据。目前相关研究仅限于心衰、冠心病、肺动脉高压、脑卒中等,RDW 在更广的心血管疾病领域中的预后评价作用值得探索。RDW 对心血管疾病预后的影响机制也有待于进一步研究,这不仅为深入了解心血管疾病的发生发展机制提供线索,也将揭示心血管疾病与血液病之间的潜在关系。

## 参 考 文 献

- [1] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(1): 40-47.
- [2] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease [J]. Circulation, 2008, 117(2): 163-168.
- [3] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts all-cause and cardiovascular mortality in persons with known stroke [J]. J Neurol Sci, 2009, 277(1-2): 103-108.
- [4] Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, et al. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(6): 868-872.
- [5] 陈文彬等主编. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004, 第六版: 281-281.
- [6] Nagajothi N, Braverman A. Elevated red cell distribution width in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients presenting with anemia and thrombocytopenia [J]. South Med J, 2007, 100(3): 257-259.
- [7] Clarke K, Sagunaryth R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis [J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(9): 251-253.
- [8] Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC, et al. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1998, 62(1): 43-46.
- [9] Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(12): 1152-1154.
- [10] Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(9): 840-846.
- [11] Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(12): 1155-1162.
- [12] Oh J, Kang SM, Hong N, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure [J]. J Card Fail, 2009, 15(6): 517-522.
- [13] Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes [J]. Rev Port Cardiol, 2009, 28(9): 905-924.
- [14] Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, et al. Relation between red blood cell distribution width and mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2010, 105(3): 312-317.
- [15] Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Haemost, 2009, 102(3): 581-587.
- [16] Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography [J]. Int J Cardiol, 2009, 141(2): 141-146.
- [17] Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes [J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(3): 353-357.

- 26(5): 513-520.
- [2] Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2005,112(6): 855-861.
- [3] 杨松娜. 左室流出道梗阻继发感染性二尖瓣穿孔的超声心动图 2 例[J]. *中国超声医学杂志*, 2005,21(7):548-550.
- [4] 动脉功能临床研究协作组. 中国健康人群动脉弹性功能参数研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003,31(8):242-245.
- [5] Miyano I, Nishinaga M, Takata J, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(7):678-682.
- [6] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 841-822.
- [7] 房芳, 李治安, 赵映, 等. 肥厚性心肌病心肌功能及收缩同步性斑点追踪显像评价[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(6): 877-880.
- [8] Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2010,23(4):302-312.
- [9] Raji L, Gonzalz-Ochoa AM. Vascular compliance in blood pressure[J]. *Curt Opin Nephroi Hypertens*, 2011,20(9): 457-464.
- [10] 于心亚, 乔树宾. 对肥厚型心肌病认知与治疗手段的变革——2011 年 ACCF/AHA 肥厚型心肌病诊治指南解读[J]. *中国循环杂志*, 2012,27(z1):55-59.
- [11] Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study[J]. *J Hypertension*, 2011,57(5):1003-1009.
- [12] Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study [J]. *J Hypertension*, 2010,28(1):41-50.

(收稿:2013-09-12 修回:2013-10-18)

(本文编辑:梁英超)

## (上接第 35 页)

- [18] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2009,277(1-2): 103-108.
- [19] Chen PC, Sung FC, Chien KL, et al. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2):214-220.
- [20] Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study [J]. *Circulation*, 2006, 113(23): 2713-2723.
- [21] Muzzarelli S, Pfisterer M. TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina [J]. *Am Heart J*, 2006,152(5):991-996.
- [22] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2005,111(16):2042-2049.
- [23] Valeur N, Nielsen OW, McMurray JJ, et al. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with leftventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(6):577-584.
- [24] Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure [J]. *J Am Coil Cardiol*, 2004,44(5):959-966.
- [25] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone [J]. *Circulation*, 2001,103(16):2055-2059.
- [26] Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure [J]. *J Am Coil Cardiol*, 1989,14(3):564-570.
- [27] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009,133(4): 628-632.
- [28] Färhéc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state [J]. *Am Heart J*, 2009,158(4): 659-666.
- [29] Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device [J]. *Perfusion-UK*, 2005,20(2): 83-90.
- [30] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with Ccoronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2009, 50(3): 301-312.

(收稿:2013-04-15 修回:2013-07-23)

(本文编辑:金谷英)