

红细胞分布宽度与心力衰竭

李骁 刘莹

【摘要】 红细胞分布宽度是全血细胞计数项目之一,反映循环血中红细胞大小的变异程度。有研究表明,红细胞分布宽度与心力衰竭的发生、严重程度及预后密切相关,其可能的作用机制包括营养障碍、骨髓抑制及慢性炎症反应等。

【关键词】 红细胞分布宽度;心力衰竭;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.011

心力衰竭(心衰)是各类心脏疾病的终末阶段,其 5 年的生存率与恶性肿瘤相仿^[1]。准确的危险分层对于早期识别高危患者至关重要,目前对于心衰患者的危险分层主要依靠临床症状、影像学检查及实验室检查。红细胞分布宽度(RDW)是全血细胞计数项目之一,反映循环血液中红细胞体积大小的变异程度。研究发现,RDW 与心血管疾病^[2]、呼吸系统疾病^[3]、自身免疫性疾病^[4]、肝癌^[5]、卒中^[6]等相关,本文主要介绍 RDW 与心衰的关系。

1 RDW 概述

正常红细胞体积约为 80~100 fL,在一些生理条件(如妊娠、老龄或运动等)或病理条件(如缺铁性贫血、溶血性贫血等)下,红细胞的生成受到影响,导致红细胞体积的不均一性。RDW 升高反映了红细胞生长障碍(如铁、叶酸、维生素 B12 等造血原料的缺乏)或红细胞破坏增多(如溶血、输血后等)。通常以 15%作为 RDW 的高限,>15%认为 RDW 升高。临床应用方面,通常将 RDW 结合红细胞平均体积(MCV)用于贫血的鉴别诊断。对于 MCV 降低的患者,如果 RDW 升高则考虑缺铁性贫血,反之则考虑珠蛋白生成障碍性贫血。

2 RDW 升高增加心衰的发生率

Borné 等^[7]随访 26 784 例既往无心肌梗死、卒中或心衰的患者,中位随访时间 15 年,其 RDW 基线水平与心衰的发生率呈明显正相关($HR = 1.47$, $95\%CI: 1.14 \sim 1.89$, $P = 0.003$)。Emans 等^[8]随访 17 533 名健康人,平均随访时间 11.2 年,共有 640 例进展为心衰,RDW 是其独立危险因素($HR = 1.44$,

$95\%CI: 1.15 \sim 1.80$, $P < 0.001$)。Yanagisawa 等^[9]研究 757 例心房颤动行导管射频消融术后的患者,中位随访时间 22.3 个月,有 79 例发生心衰,心衰患者 RDW 的基线水平较未发生心衰者明显升高 $[(14.5 \pm 2.0)\% \text{ 对 } (13.5 \pm 0.9)\%, P = 0.013]$,多因素分析提示 RDW 是心房颤动患者发生心衰的独立危险因素($HR = 1.20$, $95\%CI: 1.01 \sim 1.40$, $P = 0.034$)。

3 RDW 可反映心衰的严重程度

临床常用纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级来判断心衰的严重程度。Pascual-Figal 等^[10]随访 628 例急性心衰患者(平均年龄 71 岁,男性占 68%)发现,RDW 程度与 NYHA 心功能分级呈正相关($r = 0.269$, $P < 0.001$)。Boros 等^[11]发现, $RDW \geq 13.35\%$ 与 $RDW < 13.35\%$ 的患者相比, NYHA 分级存在显著差异($P = 0.005$)。Liu 等^[12]发现,与心功能 I 级患者 $[(12.9 \pm 0.8)\%]$ 相比,心功能 III 级 $[(14.3 \pm 2.3)\%]$ 和 IV 级 $[(14.3 \pm 1.7)\%]$ 患者的 RDW 明显增加($P < 0.01$), $RDW \geq 13.2\%$ 对预测心功能 IV 级的特异性和敏感性分别为 65.4% 和 85.7% ($AUC = 0.817$, $95\%CI: 0.753 \sim 0.871$)。Mohri 等^[13]发现,对于接受心衰治疗后症状明显改善的患者,其 RDW 水平较治疗前明显下降。Muhlestein 等^[14]发现,心衰患者的脑钠肽(BNP)水平与 RDW 呈轻度正相关($r = 0.157$, $P < 0.001$)。

4 RDW 是预测心衰预后的指标

Felker 等^[15]在 2007 年首次研究了 RDW 与心衰患者预后的相关性,他们从评估坎地沙坦降低心衰发病率和病死率的 CHARM 研究大数据中选取了 2 679 例心衰患者,中位随访时间 34 个月,以因

心衰入院或心血管相关死亡作为终点事件,结果提示 RDW 是心衰预后不佳的独立危险因素($HR = 1.17, 95\%CI: 1.10 \sim 1.25, P < 0.0001$)。之后不断有研究得到类似的结果。Al-Najjar 等^[16]随访 1 087 例心衰患者(平均年龄 71.9 岁,男性占 74%,中位随访时间 52 个月,以心血管相关死亡作为终点事件)发现,RDW 基线水平每增加 1%,终点事件风险增加 27%($HR = 1.27, 95\%CI: 1.22 \sim 1.32, P < 0.001$)。于胜波等^[17]随访湖北省 16 681 例心衰患者发现,RDW 升高可增加死亡风险。以 $RDW \leq 13.2\%$ 组为参照,在校正了年龄、性别、血压等危险因素后, $RDW 13.3\% \sim 14.1\%$ 、 $14.2\% \sim 14.8\%$ 和 $\geq 14.9\%$ 组的总死亡风险分别为 0.892($95\%CI: 0.818 \sim 0.973, P = 0.01$)、0.859($95\%CI: 0.793 \sim 0.931, P < 0.01$)和 1.034($95\%CI: 0.961 \sim 1.111, P = 0.373$)。Sargento 等^[18]对 233 例左室射血分数(LVEF) $< 40\%$ 的心衰患者随访 3 年发现, $RDW \geq 15.3\%$ 组患者全因死亡率较 $RDW \leq 13.9\%$ 组患者增加了 1 倍($HR = 2.18, 95\%CI: 0.99 \sim 4.8, P = 0.05$)。Cheng 等^[19]随访 978 例急性心衰患者(平均年龄 75 岁、男性占 70%、中位随访时间 31 个月)发现,在校正了年龄、性别、血红蛋白、肾功能、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等危险因素后,RDW 仍是心衰患者死亡的独立危险因素($HR = 1.09, 95\%CI: 1.00 \sim 1.17, P = 0.04$)。在射血分数保留的心衰患者中,RDW 同样具有较好的预测价值,Imai 等^[20]对 278 例射血分数保留的心衰患者随访 3 年,发现 RDW 升高组死亡率明显高于 RDW 降低组($HR = 1.145, 95\%CI: 1.060 \sim 1.237, P = 0.001$),且 RDW 升高组主要是全因死亡率和非心源性死亡率升高,而心源性死亡率与 RDW 降低组并无明显差异。

对于行心脏再同步化治疗(CRT)后的心衰患者,RDW 也有良好的预测价值。Boros 等^[11]分别检测 134 例心衰患者行 CRT 之前的 RDW 及 NT-proBNP 水平,并在 CRT 后进行随访,中位随访时间 1 799 d,在校正了左束支传导阻滞、使用 β 受体阻滞剂、肌酐后, $RDW > 13.5\%$ 及 $NT\text{-}proBNP > 1\,975\text{ pg/mL}$ 均能预测 5 年死亡率。在校正了所有变量后,RDW($HR = 2.49, 95\%CI: 0.93 \sim 3.51, P = 0.008$)仍然是 5 年死亡率的预测指标,而 NT-proBNP($HR = 1.18, 95\%CI: 0.93 \sim 3.51, P = 0.07$)却无预测价值。

除了基线 RDW 水平,RDW 的变化也能提示心

衰患者的预后。Muhlestein 等^[14]研究了 6 414 例心衰患者入院 24 h 内及出院前 RDW 水平,结果发现不论是 RDW 基线水平升高[(16.8 ± 2.8)%对(16.3 ± 2.7)%, $P < 0.001$],还是 RDW 的变化增加[$\Delta RDW (0.21 \pm 1.09)\%$ 对(0.14 ± 1.04)%, $P = 0.039$],都明显增加心衰患者 30 d 再入院率。Oh 等^[21]检测 261 例急性心衰患者出院时及出院 1 个月后的 RDW 水平,并计算 ΔRDW (出院 1 个月后减去出院时的 RDW 水平),将心血管相关死亡或因心衰再入院作为终点事件,中位随访时间 636 d,结果发现, ΔRDW 为正数是发生终点事件的独立危险因素($HR = 1.740, 95\%CI: 1.149 \sim 2.633, P = 0.009$)。Turcato 等^[22]则认为,早期院内的 RDW 水平升高提示着短期死亡率的升高。

还有研究发现,RDW 水平与卒中密切相关,RDW 升高增加心衰患者卒中的发生率。Kaya 等^[23]随访了 153 例既往无卒中史、心功能分级(NYHA) I ~ III 级、LVEF $< 40\%$ 的患者,随访时间为 1 年,14 例患者发生了卒中,相对于非卒中组,卒中组 RDW 基线水平明显升高($16.9\% \pm 1.14\%$ 对 $14.8\% \pm 1.6\%$, $P < 0.001$), $RDW \geq 15.2\%$ 作为预测心衰患者发生卒中的敏感性和特异性分别为 87%及 74%(ACU = 0.023, $95\%CI: 0.852 \sim 0.994, P < 0.001$)。

5 RDW 与心衰相关的可能机制

任何能够影响红细胞成熟的病理变化,如营养缺乏(主要是铁、叶酸和维生素 B12 缺乏),骨髓抑制等,都有可能致 RDW 升高,而这些病理改变在心衰患者中都很常见,并且与预后不佳密切相关。心衰患者肾素-血管紧张素系统和交感神经系统的过度激活也可能导致 RDW 的升高,并导致红细胞体积的不均一性^[24]。体积的不均一性会影响红细胞携氧能力,并进一步影响自由基的清除和氧化应激反应^[25]。此外,许多与心衰有关的炎症标志物如血沉、超敏 C 反应蛋白或白细胞计数等,都与 RDW 密切相关^[26]。

RDW 升高可能导致组织灌注不足。有研究表明,RDW 水平与中心静脉压呈正相关,而与混合静脉血氧饱和度呈负相关^[27]。诸如促红细胞生成素生成不足、血清白蛋白下降等都可能与 RDW 影响心衰患者预后的机制有关。

RDW 的检测经济、快捷、简便,临床上联合其他预后指标可以对心衰患者进行更具体的危险分层,并进行早期干预。

参 考 文 献

- [1] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(1): 30-41.
- [2] Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10):E402-E411.
- [3] Nathan SD, Reffett T, Brown AW, et al. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2013, 143(6):1692-1698.
- [4] Liu Q, Dang AM, Chen BW, et al. The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438:205-209.
- [5] Hu Z, Sun Y, Wang Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7):1403-1408.
- [6] Kim J, Kim YD, Song TJ, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(2): 349-356.
- [7] Borné Y, Smith JG, Melander O, et al. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(12):1355-1361.
- [8] Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):3550-3555.
- [9] Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, et al. Elevated red blood cell distribution width predicts recurrence after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure-comparison with non-heart failure patients[J]. *Circ J*, 2016, 80(3):627-638.
- [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] Boros AM, Perge P, Jenei Z, et al. Measurement of the red blood cell distribution width improves the risk prediction in cardiac resynchronization therapy[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016:7304538.
- [12] Liu S, Wang P, Shen PP, et al. Predictive values of red blood cell distribution width in assessing severity of chronic heart failure[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:2119-2125.
- [13] Mohri M, Motohama R, Sato N. Home-based cardiac rehabilitation decreases red cell distribution width in chronic heart failure[J]. *Acta Cardiol*, 2013, 68(6):615-619.
- [14] Muhlestein JB, Lappe DL, Anderson JL, et al. Both initial red cell distribution width (RDW) and change in RDW during heart failure hospitalization are associated with length of hospital stay and 30-day outcomes[J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38(3):328-337.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 于胜波, 崔红营, 秦牧, 等. 慢性收缩性心衰患者红细胞分布宽度对预后的预测价值及相关因素分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(3):237-242.
- [18] Sargento L, Simões AV, Longo S, et al. Red blood cell distribution width is a survival predictor beyond anemia and Nt-ProBNP in stable optimally medicated heart failure with reduced ejection fraction outpatients [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 65(2):185-194.
- [19] Cheng YL, Cheng HM, Huang WM, et al. Red cell distribution width and the risk of mortality in patients with acute heart failure with or without cardiorenal anemia syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(3):399-403.
- [20] Imai R, Uemura Y, Okumura T, et al. Impact of red blood cell distribution width on non-cardiac mortality in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Cardiol*, 2017, May 15. [Epub ahead of print].
- [21] Oh J, Kang SM, Won H, et al. Prognostic value of change in red cell distribution width 1 month after discharge in acute decompensated heart failure patients[J]. *Circ J*, 2012, 76(1):109-116.
- [22] Turcato G, Zorzi E, Prati D, et al. Early in-hospital variation of red blood cell distribution width predicts mortality in patients with acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:306-310.
- [23] Kaya A, Isik T, Kaya Y, et al. Relationship between red cell distribution width and stroke in patients with stable chronic heart failure: a propensity score matching analysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(2):160-165.
- [24] Park TS, Zambidis ET. A role for the renin-angiotensin system in hematopoiesis[J]. *Haematologica*, 2009, 94(6): 745-747.
- [25] Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the women's health and aging study I [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5):600-604.
- [26] 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.
- [27] Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, et al. Usefulness of the red blood cell distribution width to predict heart failure in patients with a fontan circulation[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(6):965-968.

(收稿:2017-04-15 修回:2017-06-28)

(本文编辑:丁媛媛)