·临床研究·

红细胞分布宽度在急性冠脉综合征患者非罪犯病变斑块进展中的预测作用

韩天文,周珊珊,周 迎,穆 洋,陈韵岱*
(解放军总医院心内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 评估红细胞分布宽度(RDW)等指标在预测急性冠脉综合征(ACS)患者非罪犯病变斑块进展中的价值。**方法** 入选2008年8月1日至2013年8月1日在解放军总医院心脏介入中心行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术的ACS患者421例。根据三维定量冠状动脉造影(3D-QCA)分析斑块进展与否,将所有患者分为两组:进展组($n=109$)和非进展组($n=312$)。比较两组患者相关临床资料、传统危险因素的差异,并通过logistic回归分析探讨RDW和其他危险因素与非罪犯斑块进展之间的关系。**结果** 与非进展组相比,进展组患者RDW显著增高[(13.08±0.73)% *vs* (12.89±0.71)%, $P=0.020$]。RDW四分位分组分析斑块进展结果也表明,随RDW的升高,非罪犯病变血管斑块进展在各组中所占的比例也呈升高趋势,且两两比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。经校正后的多因素回归分析显示RDW(OR=1.385, $P=0.045$)和糖尿病(OR=1.809, $P=0.026$)是病变进展的独立危险因素。**结论** RDW能够在一定程度上预测ACS患者非罪犯病变斑块的进展。

【关键词】 红细胞分布宽度;急性冠脉综合征;非罪犯斑块
【中图分类号】 R445.1 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.086

Predictive value of red blood cell distribution width in progression of non-culprit plaque in patients with acute coronary syndrome

HAN Tian-Wen, ZHOU Shan-Shan, ZHOU Ying, MU Yang, CHEN Yun-Dai*
(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To assess the value of red blood cell distribution width (RDW) in predicting the progression of non-culprit plaque in the patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 421 ACS patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in our center of cardiac intervention from 1st August 2008 to 1st August 2013 were enrolled in this study. According to the results of plaque progression by 3D-quantitative coronary angiography (3D-QCA), the patients were divided into the progression group ($n=109$) and the non-progression group ($n=312$). The related clinical data and traditional risk factors of coronary disease were compared to evaluate the relationship between RDW and the progression of non-culprit plaque by logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-progression group, the progression group had obvious higher values of RDW [(13.08±0.73)% *vs* (12.89±0.71)%, $P=0.020$)]. The analysis on the plaque progression in the quartile subgroups of RDW indicated that there were more patients with progression of non-culprit lesion in the higher quartile subgroup of RDW ($P<0.05$). Multivariate regression analysis revealed that RDW (adjusted OR=1.385, $P=0.045$) and diabetes (adjusted OR=1.809, $P=0.026$) were 2 independent risk factors for predicting the progression of non-culprit lesion in the patients with ACS. **Conclusion** RDW can predict the progression of non-culprit plaque in the ACS patients to some extent.

【**Key words**】 red blood cell distribution width; acute coronary syndrome; non-culprit plaque

Corresponding author: *CHEN Yun-Dai*, *E-mail*:*cyundai@126.com*

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是心血管系统危重症之一,现有研究表明,罪犯斑块的破裂及继发血栓的形成是其主要的病理生理学机制,然而近来更多的研究指出,非罪犯病变斑

收稿日期:2016-02-23;**修回日期**:2016-04-21
通信作者:陈韵岱,E-mail:cyundai@126.com

块的进展对于ACS的发生及随访过程中负性心脏事件的发生也具有重要意义。Kunimasa等[1]应用多排螺旋CT检查ACS患者非罪犯病变血管时发现,其管腔内低密度斑块的发生率要明显高于非急性冠脉综合征(non-ACS)患者,因此对于ACS患者的治疗同样应该关注非罪犯病变的稳定性。此外,Toyota等[2]研究表明对于急性ST段抬高型心肌梗死患者,同时处理其非罪犯病变血管可显著降低其5年死亡率,同样证明了非罪犯病变在影响患者远期预后中起着重要作用。然而对于非罪犯血管斑块的评估及相关危险因素的预测尚缺乏研究。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width,RDW)是一种简单有效的评估红细胞异质性的指标,常用红细胞体积大小的变异系数来表示[3],临床上常用来诊断贫血等血液系统疾病的发生。近来有研究表明RDW与急性心力衰竭、急性心肌梗死、脑卒中等多种心脑血管疾病的预后密切相关,且可作为多种疾病的危险预测标志物[4-6]。然而RDW与ACS患者非罪犯血管斑块进展之间是否存在相关性尚未有研究阐明。本研究旨在探讨RDW与ACS患者非罪犯病变斑块进展之间的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2008年8月1日至2013年8月1日在解放军总医院心脏介入中心行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)术的ACS患者421例,平均年龄61.21岁。所有入选患者均在首次PCI术植入药物洗脱支架,且在6~18个月内进行冠状动脉造影复查。排除标准:(1)先天性心脏病、风湿免疫系统疾病、肝肾功能不全或恶性肿瘤等疾病;(2)PCI或冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting,CABG)史;(3)目标病变血管两次造影角度<25°;(4)患有影响RDW数值的血液系统疾病,如各类贫血、急性髓性白血病等。根据三维定量冠状动脉造影(3D-quantitative coronary angiography,3D-QCA)分析斑块进展与否,将所有患者分为两组:进展组(n = 109)和非进展组(n =312)。

1.2 观察指标与方法

采集所有患者第1次术前清晨空腹静脉血,送检RDW、血糖、C-反应蛋白(C-reaction protein,CRP)等生化指标。采用3D-QCA对非罪犯病变进行分析。所有患者均于术后遵守标准药物治疗,包括双联抗血小板药物、他汀类药物、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂。术后平均随访时间11.87个月。

病变进展:(1)原直径狭窄≥50%的病变,复查直径减少≥10%;(2)原直径狭窄<50%的病变,复查直径减少≥30%;(3)以前正常的冠状动脉出现≥30%的新狭窄;(4)原病变进展为完全闭塞。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计分析。计量资料中呈正态分布者采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用方差分析;呈偏态分布者以四分位数表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用χ^2检验。采用logistic多元回归分析,筛选非罪犯斑块病变的危险因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较

与非进展组患者相比,进展组患者的RDW分布显著增大、具有吸烟史和糖尿病史患者的比例显著增高,而高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)值显著降低,差异均具有统计学意义(P<0.05;表1)。

2.2 不同水平RDW患者基线资料分析

依据RDW四分位数将所有患者分为4组:RDW≤12.5%组,12.6%≤RDW≤12.9%组,13.0%≤RDW≤13.4%组和RDW≥13.5%组。对基线数据的分析结果表明,年龄、空腹血糖和斑块进展3项指标在组间存在统计学差异(P<0.05)。两两分析的结果表明,13.0%≤RDW≤13.4%组和RDW≥13.5%组年龄较大,与其余两组相比差异存在统计学意义(P<0.05)。空腹血糖方面,12.6%≤RDW≤12.9%组显著增高,差异具有统计学意义(P<0.05)。值得指出的是,随RDW的升高,非罪犯病变血管斑块进展在各组中所占的比例也呈升高趋势,且两两比较差异均具有统计学意义(P<0.05;表2)。

2.3 logistic回归分析

单因素分析的结果表明,RDW、糖尿病、吸烟是ACS患者非罪犯斑块病变的危险因素,而HDL-C则是其保护因素(表3)。进一步的多因素回归分析中,在校正了年龄、性别、血压等混杂因素后,结果显示RDW和糖尿病是非罪犯斑块病变进展的独立危险因素(表4)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data between the two groups

Item	Progression group (n = 109)	Non-progression group (n = 312)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	60.17 ± 13.24	61.59 ± 12.04	0.305
Follow-up time (months, $\bar{x} \pm s$)	12.17 ± 5.17	11.77 ± 5.53	0.509
Male [n (%)]	90 (82.57)	239 (76.36)	0.194
Hypertension [n (%)]	34 (31.19)	88 (28.12)	0.542
Smoker [n (%)]	56 (51.38)	110 (35.14)	0.003
Diabetes [n (%)]	54 (49.54)	111 (35.46)	0.009
Drinking [n (%)]	22 (20.18)	61 (19.49)	0.886
Blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)			
Systolic blood pressure	128.86 ± 18.07	131.04 ± 15.51	0.227
Diastolic blood pressure	73.50 ± 11.92	74.09 ± 10.88	0.632
Heart rate (beats/min, $\bar{x} \pm s$)	67.6 ± 9.8	68.9 ± 8.8	0.294
Fasting plasma glucose (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.27 ± 2.37	6.29 ± 2.28	0.938
CRP (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	1.65 ± 0.50	1.71 ± 0.82	0.473
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.04 ± 0.28	1.10 ± 0.33	0.047
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.45 ± 0.90	2.46 ± 0.94	0.966
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.65 ± 0.79	1.68 ± 0.96	0.767
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.21 ± 1.06	4.28 ± 1.20	0.573
BMI (kg/m^2, $\bar{x} \pm s$)	25.60 ± 2.94	25.99 ± 3.20	0.267
RDW (%, $\bar{x} \pm s$)	13.08 ± 0.73	12.09 ± 0.71	0.020

CRP: C-reactive protein; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; BMI: body mass index; RDW: red blood cell distribution width

表2 不同水平RDW患者基线资料比较

Table 2 Comparison of the baseline data among the patients with different levels of RDW

Item	RDW ≤ 12.5% group (n = 86)	12.6% ≤ RDW ≤ 12.9% group (n = 115)	13.0% ≤ RDW ≤ 13.4% group (n = 96)	RDW ≥ 13.5% group (n = 125)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	58.31 ± 12.09	59.95 ± 13.15	65.08 ± 11.46	62.81 ± 11.44	< 0.001
Follow-up time (months, $\bar{x} \pm s$)	12.41 ± 5.01	12.58 ± 4.89	11.70 ± 5.67	11.98 ± 5.11	0.768
Male [n (%)]	91 (73.34)	94 (81.74)	78 (81.25)	66 (76.74)	0.370
Hypertension [n (%)]	29 (23.39)	31 (26.96)	35 (36.45)	27 (31.34)	0.175
Smoker [n (%)]	44 (35.48)	45 (39.13)	38 (39.58)	39 (45.35)	0.558
Diabetes [n (%)]	41 (33.06)	47 (40.87)	37 (38.54)	40 (46.86)	0.258
Drinking [n (%)]	23 (18.55)	15 (13.04)	27 (28.13)	18 (20.93)	0.052
Plaque progression [n (%)]	16 (18.60)	25 (21.74)	28 (29.17)	40 (32.00)	0.048
Blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)					
Systolic blood pressure	129.00 ± 13.31	130.51 ± 16.35	133.99 ± 17.73	128.65 ± 17.68	0.084
Diastolic blood pressure	73.92 ± 9.31	74.23 ± 13.22	73.60 ± 12.56	73.94 ± 10.57	0.983
Heart rate (beats/min, $\bar{x} \pm s$)	69.23 ± 9.31	68.97 ± 8.88	70.65 ± 10.65	70.55 ± 9.35	0.895
Fasting plasma glucose (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.19 ± 1.81	6.89 ± 3.15	5.75 ± 1.41	6.23 ± 2.25	0.004
CRP (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	1.58 ± 0.45	1.66 ± 0.89	1.74 ± 0.79	1.69 ± 0.64	0.698
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.04 ± 0.33	1.09 ± 0.30	1.12 ± 0.28	1.11 ± 0.34	0.261
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.42 ± 0.91	2.56 ± 1.01	2.42 ± 0.91	2.41 ± 0.87	0.557
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.72 ± 0.78	1.75 ± 1.04	1.70 ± 1.05	1.48 ± 0.75	0.159
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.17 ± 1.07	4.45 ± 1.35	4.25 ± 1.07	4.17 ± 1.12	0.234
BMI (kg/m^2, $\bar{x} \pm s$)	26.20 ± 3.04	26.18 ± 3.29	25.76 ± 3.06	25.19 ± 3.08	0.082

RDW: red blood cell distribution width; CRP: C-reactive protein; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; BMI: body mass index

表3 logistic单因素回归分析

Table 3 Logistic univariate regression analysis

Factor	OR	95% CI	*P* value
Age	0.991	0.973 – 1.008	0.279
Male	1.447	0.826 – 2.533	0.762
RDW	1.423	1.054 – 1.920	0.039
Diabetes	1.778	1.114 – 2.764	0.031
Smoking	1.870	1.203 – 2.908	0.041
Drinking	1.041	0.603 – 1.795	0.426
Plasma glucose	0.996	0.906 – 1.096	0.286
Triglycerides	0.964	0.757 – 1.228	0.543
Total cholesterol	0.946	0.782 – 1.146	0.674
HDL-C	0.454	0.208 – 0.992	0.046
LDL-C	0.995	0.786 – 1.259	0.468
CRP	0.924	0.848 – 1.687	0.348
Systolic blood pressure	0.991	0.978 – 1.005	0.404
Diastolic blood pressure	0.995	0.976 – 1.015	0.884
BMI	0.961	0.895 – 1.031	0.150

RDW: red blood cell distribution width; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CRP: C-reactive protein; BMI: body mass index

表4 logistic多因素回归分析

Table 4 Logistic multivariate regression analysis

Factor	OR	95% CI	*P* value
RDW	1.385	1.007 – 1.906	0.045
Diebetes	1.809	1.074 – 3.045	0.026
Smoking	1.636	0.959 – 2.791	0.071
HDL-C	0.545	0.204 – 1.456	0.226

RDW: red blood cell distribution width; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol

3 讨 论

本研究回顾性分析了PCI术后ACS患者非罪犯病变斑块进展的相关危险因素，结果表明斑块进展组患者RDW水平显著高于非进展组，进一步根据RDW水平四分位分组分析不同RDW水平组患者斑块进展发生率，并采用多因素回归分析发现，在校正了传统斑块进展的危险因素（糖尿病、吸烟）后，RDW仍是非罪犯病变斑块进展的独立危险因素。

近来已有研究[7,8]表明RDW可作为ACS患者未来发生心血管事件的独立预测指标。Zhao等[9]研究表明RDW可以增加GRACE评分对于ACS患者预后的预测价值，加入RDW后的受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积可由0.749增加至0.805，由此可见，RDW对于ACS患者主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）发生率的预测具有一定价值。Skjelbakken等[5]进一步证明RDW增高能够增加人群中心肌梗死发生的危险性，RDW值增加1%，心肌梗死发生率增加13%。由上述相关研究可见RDW与心血管疾病发生及负性事件发生之间可能存在相关性，然而尚未有研究报道RDW对于非罪犯斑块进展的影响，本研究分析了我研究中心进行过两次心脏造影的ACS患者相关指标，结果证明RDW可作为非罪犯斑块进展发生的独立危险因素。

RDW对于MACE的预测及对非罪犯斑块病变进展的影响机制尚有待探讨。有研究认为可能与RDW可以作为促炎症状态的标志物有关。氧化应激及炎症状态可以损害铁离子代谢过程，减少红细胞平均寿命，并抑制骨髓促红细胞生成素诱导的红细胞成熟，从而促进RDW的增高[10]。也有研究认为RDW与MACE发生的相关性主要是由于系统炎症反应引起的，此前已有研究证实RDW与炎症标志物高敏CRP高度相关[11]。且在心力衰竭患者中RDW与心力衰竭急性阶段反应物（如白介素6等）也存在相关性[12]。以上研究均证实了RDW可能作为炎症反应的标志物从而成为预测各种心血管事件发生的独立危险因素。也有研究表明RDW很可能对于ACS的发生有直接作用，因为红细胞中含有大量游离胆固醇[13]，红细胞膜发生病理改变时可能导致管腔斑块的红细胞堆积，从而导致游离胆固醇的沉积，进一步促进斑块脂质核的形成[14,15]。并且有研究表明红细胞的累积可促进斑块不稳定的加重，Tziakas等[16]研究表明ACS患者红细胞膜上胆固醇水平要高于稳定型心绞痛患者也证明了此结论。

RDW可通过血细胞分析仪进行测定，与传统心

血管危险因素相比有着简单易行的优势，本研究通过对不同RDW水平的ACS患者数据进行分析，证明这一参数能够在一定程度上预测ACS患者非罪犯病变斑块的进展。

需要指出的是，RDW易受贫血、肾功能不全等代谢因素影响，因此其对心血管疾病的预测价值仍需进一步证实。此外，本研究为单中心回顾性研究，仍存在许多局限性，我们回顾性收集了患者两次造影间的数据资料，未对患者进行随访，因此并不能准确判断患者非罪犯病变斑块进展时间及是否有MACE发生，其间混杂因素较多，可能会影响RDW作为预测因子的效能，因此RDW与非罪犯病变斑块进展之间的关系仍需更大规模的前瞻性研究来进一步确定。

【参考文献】

[1] Kunimasa T, Sato Y, Sugi K, *et al*. Evaluation by multislice computed tomography of atherosclerotic coronary artery plaques in non-culprit, remote coronary arteries of patients with acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2005, 69(11): 1346-1351.

[2] Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, *et al*. Culprit vessel-only *vs* staged multivessel percutaneous coronary intervention strategies in patients with multivessel coronary artery disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Circ J, 2016, 80(2): 371-378.

[3] Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 130(1): 104-116.

[4] van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, *et al*. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(2): 129-136.

[5] Skjelbakken T, Lappegard J, Ellingsen TS, *et al*. Red cell distribution width is associated with incident myocardial infarction in a general population: the Tromso Study[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4), pii: e001109.

[6] Lappegard J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, *et al*. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromso Study[J]. Thromb Haemost, 2015, 115(1): 126-134.

[7] 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.

[8] Yao HM, Sun TW, Zhang XJ, *et al*. Red blood cell distribution width and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stenting era: a two-year cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94887.

[9] Zhao N, Mi L, Liu X, *et al*. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score for predicting cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140532.

[10] Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(11): 1923-1940.

[11] 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.

[12] Forhecz 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.

[13] Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, *et al*. Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from[J]? Curr Opin Lipidol, 2007, 18(5): 500-507.

[14] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, *et al*. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma[J]. N Engl J Med, 2003, 349(24): 2316-2325.

[15] Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, *et al*. Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(1): 22-27.

[16] Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, *et al*. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability[J]? J Am Coll Cardiol, 2007, 49(21): 2081-2089.

（编辑：吕青远）