

· 综 述 ·

红细胞分布宽度在心血管疾病的临床应用进展

王 钢, 华 琦*

(首都医科大学宣武医院心脏科, 北京 100053)

【摘 要】红细胞分布宽度(RDW)是测定血液循环中红细胞体积大小是否具有均一性、形态可变性和大小变异性的一个指标,常结合红细胞平均体积用于诊断贫血。研究表明RDW升高可以在心血管疾病的预测及诊断中提供有价值的线索。本篇综述介绍RDW在心血管疾病中的临床应用。

【关键词】红细胞分布宽度; 心血管疾病; 进展

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.02.036

Progress in clinical application of red blood cell distribution width in cardiovascular diseases

WANG Gang, HUA Qi*

(Department of Cardiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 The red blood cell distribution width (RDW) is a measure of the variation of red blood cell (RBC, also known as erythrocytes), which is typically used in combination with mean corpuscular volume to diagnose anemia. Recently, a number of studies have shown that an increased RDW is a strong and independent predictor of prognosis in cardiovascular disease (CVD). Although the mechanism is still unclear, nevertheless, RDW is an easy, inexpensive, and routinely reported test which might supply diagnostic and prognostic information for patients with CVD. This article reviewed the promising progress in RDW application in cardiovascular disease.

【Key words】 red blood cell distribution width; cardiovascular disease; progress

Corresponding author: HUA Qi, E-mail: huaqi5371@medmail.com.cn

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是应用全自动血细胞分析仪进行定量检测,能在十几秒内对约10万个红细胞体积大小进行测定,了解红细胞体积大小是否具有均一性,是测量血液循环中红细胞形态可变性和大小变异性的一个指标。RDW常结合与红细胞平均体积用于诊断贫血。众所周知,炎症反应在动脉粥样硬化的整个过程扮演重要角色,炎症标记物如高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)的升高均与冠心病的病变严重程度相关。2007年Felker等^[1]首次报道了RDW水平与心力衰竭的预后相关,随后RDW在心血管疾病领域内的预测价值成为关注的热点,涵盖了心血管病的各个方面^[2-5]。本篇综述系统阐述RDW在心血管病中临床应用: RDW评价急、慢性心力衰竭的风险、分

级及预后; RDW在冠心病中病变稳定性、狭窄程度及预后方面的应用; RDW预测、判定心律失常的价值; RDW与高血压的关系。

1 RDW与心力衰竭

Felker等^[1]在坎地沙坦(candesartan)对慢性心力衰竭患者发病率和死亡率影响研究中收集了2679例慢性心力衰竭患者的临床资料后发现高RDW、高总胆红素、低淋巴细胞数、高尿酸与心力衰竭的预后相关。在预测心血管死亡方面,高RDW较尿酸、心力衰竭分级、左心室功能更有价值,高RDW与死亡风险相关。在预测心力衰竭预后方面, RDW、左室大小和年龄的预测价值最高,首次提出了RDW可以作为预测心力衰竭发病及死亡的指标,并提出RDW升高同慢性心力衰竭的病理机制有关,如营养

不良、肾功能不全、肝淤血、炎症过程均可对RDW产生影响。

于胜波等^[6]调查16681名心力衰竭住院患者,以RDW $\leq 13.2\%$ 为参照, 13.3%~14.1%、14.2%~14.8%及 $\geq 14.9\%$ 总死亡风险为0.892, 0.859和1.034。在RDW $> 16\%$ 亚组中,以风湿性瓣膜病为参照,缺血性心肌病、扩张型心肌病和高血压心脏病总死亡风险分别为1.437、1.651和1.276,因此认为慢性心力衰竭总死亡率与RDW之间存在J型分布曲线, RDW升高增加总死亡风险,提出应用RDW预测心力衰竭预后时需考虑病因因素。殷宇钢等^[7]研究发现RDW及尿酸水平有助于判断心力衰竭严重程度、治疗效果及预后,并发现RDW随着心功能的改善明显下降,而对于治疗无效组,治疗前后的RDW无明显变化。进一步分析表明,在不同原因引起的心力衰竭中, RDW升高的比例在扩张型心肌病中最高,与风湿性心脏病、缺血性心脏病、高血压心脏病相比更有意义。

在急性心力衰竭方面, Van Kimmenade等^[3]入选205例急性心力衰竭的患者分析后发现, RDW独立于利尿剂及 β -阻滞剂可以预测急性心力衰竭的1年死亡率,并发现RDW同N端B型脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)联合应用能进一步提高其预测价值。Oh等^[5]入选了100例急性心力衰竭的患者(NYHA ≥ 2 级,年龄51~78岁),24h内应用心脏超声测量左房容积指数及二尖瓣流速及E/E'后发现RDW和NT-proBNP与E/E'明显相关,预测E/E'的RDW最佳切点为13.45%, NT-proBNP切点为2486 $\mu\text{g/L}$ 。与对照组比较,高RDW($\geq 13.45\%$)及NT-proBNP($\geq 2456\text{ng/L}$)与升高的左心室充盈压明显相关, RDW升高与炎症反应及左心室充盈压及左房容积指数相关,而hs-CRP在各个组中只有升高趋势,未见明显差异,故认为RDW在预测急性左心衰竭方面较hs-CRP更具价值。

王燕等^[8]研究显示在住院死亡率方面,高RDW是低RDW的3倍,联合NT-proBNP时发现,高RDW及高NT-proBNP组是两者均低组死亡率的11倍,从而认为RDW及NT-proBNP的联合能很好预测老年心力衰竭患者住院死亡风险。

以上研究表明, RDW在预测慢性心力衰竭的价值较高,而在预测急性心力衰竭的价值及机制方面仍需要进一步的研究。

2 RDW与冠心病

Zalawadiya等^[2]回顾了1999年至2006年期

间7556名参加美国健康与营养调查的参试者(年龄25~56岁,其中60%为女性),根据Framingham冠心病危险分层进行低危($< 10\%$)、中危(10%~20%)、高危($> 20\%$)分组后发现, RDW能较好预测中高危组风险,即使校正了种族、体质量指数、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、hs-CRP等临床指标, RDW仍与之相关,因而认为RDW能很好地预测冠心病发生的风险。Borne等^[9]回顾性地分析了在1991年至1996年参加非冠心病研究的26 820名患者,应用Cox危险分层分析RDW和冠状动脉事件的关系后发现高RDW与致死性的冠状动脉事件相关,而非致死性冠状动脉事件无关,分析原因可能为高RDW反映了红细胞功能减低而导致的变形功能下降,从而导致低氧及增加冠心病的风险。

目前,越来越多的研究将RDW同炎症因子或冠心病风险评估(GRACE评分等风险评分)及冠状动脉狭窄程度的积分(Gensini、SYNTAX积分等)联合起来预测冠心病的风险。Veeranna等^[10]分析了1999年至2004年间8513例冠心病患者,应用RDW及hs-CRP对心血管事件进行Cox分析后表明,即使校正了传统的危险因素(如年龄、性别、收缩压、吸烟、糖尿病等), RDW仍可以作为独立危险因素,高RDW($> 12.6\%$)可作为预测冠心病患者死亡的指标,而hs-CRP在各组(高分、中分、低分组)中对冠心病均无预测价值,推测RDW能作为更好的指标预测冠心病心血管事件的可能因为RDW水平的变化不仅受炎症机制的影响,也受病理生理机制的影响,氧化应激、组织低氧、神经-体液激活、内皮功能不全、慢性炎症等多个原因均可导致红细胞变形能力下降,进而导致RDW升高,故RDW较hs-CRP更为敏感。

赵萍等^[11]对冠心病、心肌梗死患者行RDW检测后发现GRACE风险评分越高,冠状动脉病变支数越多,进一步分析显示^[12], GRACE风险评分联合RDW对急性心肌梗死近期死亡风险具有一定的预测价值。董梦舒等^[13]入选了424例冠心病患者并进行冠状动脉造影,对这些患者进行RDW检测及Gensini评分后发现, RDW与改良Gensini评分呈正相关。研究还发现,非特异性炎症指标白细胞可能是RDW的独立影响因子,随着冠状动脉病变的加重及心功能恶化,白细胞逐渐升高,具有统计学意义。

在急性心肌梗死方面, Dabbah等^[14]分析了2001年至2007年间1709例患者资料后发现,在急性心梗死患者中,基线的RDW水平及动态RDW变化正常/升高组预后最差,正常/正常组预后最好。进一步分

析后发现RDW升高/升高组较升高/正常组在心力衰竭、恶性心律失常、死亡中均有差别。在此研究的基础上,王潇等^[15]研究急性心肌梗死患者RDW随着心肌梗死时间而逐渐上升,并且在急性心肌梗死发生1~3d、4~6d、7~9d内各组中发生主要心血管不良事件中均有差别,然而,各组变化之间的比较无明显差异。陈倩等^[16]发现RDW在出现心力衰竭的急性心肌梗死患者中明显高于心功能正常的急性心肌梗死患者,且RDW与NT-proBNP具有相关性,而与hs-CRP无明显相关,同时Killip各级之间的LogBNP无明显差异。陈永战等^[17]研究入选了320例急性非ST段抬高的急性冠脉综合征的患者进行RDW检测后发现,在心力衰竭、死亡率方面高RDW组高于低RDW组,提出将RDW作为评价和预测该类患者住院期间的风险指标。

郭斌等^[18]发现RDW及平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)在急性心肌梗死组高于无心梗死组,RDW诊断急性心肌梗死灵敏度较高,而MPV特异性较高。分析原因为在心功能不全及心肌功能受损和全身炎症反应的刺激下,机体的红细胞生成不良及破坏增强,表现为红细胞大小不均,需要注意的是,RDW易受其他因素影响,如不均一性贫血等情况,因此,在应用RDW辅助诊断急性心肌梗死时,应排除这部分假性升高的情况,故诊断的灵敏度较高。MPV作为血小板平均体积参数,主要是由于在血栓形成的过程中,随着血小板的消耗增加,反应性地刺激骨髓巨核细胞活化,产生促凝活性更大的血小板,故诊断的特异性较高。

目前,一些学者将RDW同炎症因子、心脏超声检查联合应用评价急性心肌梗死的预后。Huang等^[19]连续入选了55例急性心肌梗死行介入术前的患者进行血清铁结合力及RDW、IL-6检查,并通过心脏超声评价6个月后的左心室功能,结果发现与心功能升高组(左室射血分数值提升>10%)比较,对照组的血清铁结合力明显低于升高组,并且随着TIMI风险评分的增加,血清铁结合力进一步下降,与IL-6呈负相关,而在RDW上并无明显区别。认为可能与样本量偏小,存在选择性偏倚,及未采用盲法有关。

目前趋于统一的观点认为,RDW能较好地预测冠心病的发病风险,然而,RDW与冠心病的冠状动脉病变支数之间及冠状动脉病变稳定性方面的研究规模较小,结论不一^[13,20],故仍需要更大规模的前瞻性研究提供 stronger 的证据支持。

3 RDW与心律失常

迄今为止最大的RDW与心律失常前瞻性研究,是Adamsson等^[21]入选了27 124名健康人群(平均年龄45~73岁,62%为女性),平均随访13.6年,1894名因房颤入院,校正了包括心血管事件、营养摄入、血液系统疾病后,四分位法对RDW进行划分后发现RDW高分组发生房颤的风险是低分组的1.33倍,据此认为高分组RDW与房颤的发生有一定的关系。分析认为心脏通过释放细胞外核苷酸及其他调节因子进行调节,红细胞携氧进入组织并且在心脏的调节中发挥重要作用,而红细胞溶解与自由基释放增加及炎症反应相关,导致血液循环中的红细胞大小不一而造成RDW升高。

Ertas等^[22]入选了132例择期进行冠状动脉旁路移植术的患者,行术前及术后当天的RDW检查,发现与未发作急性房颤的患者相比较,术后发作急性房颤的患者术前RDW水平更高,而与RDW术后水平无关,认为术前RDW>13.45%是预测冠状动脉旁路移植术后新发房颤的较好指标。

在室性心律失常方面,李学远等^[23]入选了115例心力衰竭的患者进行心电图及动态心电图检查,其中47例有室性心动过速或室性扑动、室颤,进行分组比较后显示RDW联合NT-proBNP能较好地预测充血性心力衰竭患者恶性心律失常风险,提示RDW在致死性心律失常患者中的应用价值。

4 RDW与高血压

Li等^[24]入选了513例未经药物治疗的原发性高血压患者,发现白蛋白/肌酐比与RDW呈正相关,日间收缩压与RDW成反比,ROC曲线显示RDW能较好地预测肾功能状态,并认为RDW>12.8%是预测原发性高血压早期肾损伤的指标。分析认为炎症反应起到关键作用,炎症细胞因子如IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- β 会抑制红细胞生成,导致红细胞大小不等,造成RDW升高。

Tosu等^[25]入选了各40例非杓型、杓型高血压患者及正常对照组进行研究后发现RDW在各组间均有差异,而hs-CRP仅在杓型高血压组与非杓型高血压组之间有差异,因此认为RDW较hs-CRP预测高血压的变化能力更强、更敏感,并且指出尽管目前RDW在杓型和非杓型高血压升高的机制不明,但该研究认为RDW在非杓型高血压中的升高机制可能为非杓型高血压患者夜间持续的氧化应激反应会导致更多的内皮损伤,从而导致幼稚红细胞由骨髓进

入血液循环,导致红细胞大小不等。

5 相关机制

综上所述, RDW预测心血管疾病的可能机制如下。(1)慢性炎症反应: RDW升高与心血管疾病风险之间的联系可能为前炎症因子介导的潜在慢性炎症影响红细胞的成熟^[1]。(2)氧化应激反应: Veeranna等研究表明,较强的氧化应激可能是RDW升高的另一个机制,强氧化应激与高心血管事件发生相关。(3)神经内分泌系统激活: 心血管疾病的神经内分泌系统长期激活可抑制骨髓造血,造成RDW增加^[25]。(4)肾功能异常: 研究发现^[26]肾小球滤过率随着RDW增加而减低,而肾功能异常已被证实为心血管疾病的独立预测因子。因此,认为RDW对心血管疾病的预测作用是通过肾功能这一中间因素介导而实现的。

6 小 结

本综述讨论了关于RDW在心血管疾病各个方面的应用。然而,要认识到无论怎么进行临床研究设计,这些研究大部分为回顾性的,不可避免地出现选择性偏倚,另外,所有的研究均缺乏对所有人群的试验设计和注册,本身都有内在的局限性,因此对建立在该研究的基础上而得到的结果的解释更要谨慎。目前RDW已在常规体检中普遍可以获得,在社区健康档案中即可获得,建立大规模的前瞻性队列研究无疑会为心血管疾病的风险评估提供一个简便、可行的手段。

【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] Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, *et al.* Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 988-993.
- [3] 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.
- [4] Vaya A, Hernandez JL, Zorio E, *et al.* Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 50(3): 221-225.
- [5] 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.
- [6] Yu SB, Cui HY, Qin M, *et al.* Impact of red cell distribution width on outcome of 16 681 patients with chronic systolic heart failure[J]. *Chin J Cardiol*, 2012, 40(3): 237-242. [于胜波, 崔红营, 秦 牧, 等. 慢性收缩性心力衰竭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.]
- [7] Yin YG, Xu J. Clinical significance of red blood cell distribution width and uric acid for the prognosis of elderly patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2013, 15(9): 934-936. [殷宇刚, 徐 军. 红细胞分布宽度和血清尿酸检测老年慢性心力衰竭患者预后的临床意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(9): 934-936.]
- [8] Wang Y, Zhang Y, Cong XF, *et al.* The predictive value of red blood cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein in death of elderly patients with heart failure[J]. *Chin J Gerontol*, 2012, 32(8): 1562-1565. [王燕, 张 洋, 丛祥凤, 等. 红细胞分布宽度和高敏C反应蛋白对老年心衰患者住院死亡的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 1562-1565.]
- [9] Borne Y, Smith JG, Melander O, *et al.* Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study[J]. *Heart*, 2014, 100(14): 1119-1124.
- [10] Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich S, *et al.* Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999-2004 NHANES[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5156-5161.
- [11] Zhao P, Wang YQ, Hu JT. Study on the relationship between GRACE risk score, peripheral blood red cell distribution width and the severity of coronary artery disease[J]. *China Med Herald*, 2014, 11(16): 146-148. [赵 萍, 王云强, 胡江涛. GRACE风险评分及外周血红细胞分布宽度与冠状动脉病变严重程度的关系研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(16): 146-148.]
- [12] Zhao P, Wang YQ, Hu JT. Value of GRACE risk score combined with the peripheral distribution of red blood cell width in prediction of short-term mortality risk in patients with acute myocardial infarction[J]. *China Med Herald*, 2014, 11(17): 34-36. [赵 萍, 王云强, 胡江涛. GRACE风险评分联合外周血红细胞分布宽度对急性心肌梗死近期死亡风险的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(17): 34-36.]
- [13] Dong MS, Wu QH. Study on relation between red blood cell distribution width with coronary artery disease and its severity[J]. *Chongqing Med*, 2013, 42(8): 863-865.

- [董梦舒, 吴清华. 红细胞分布宽度与冠状动脉粥样硬化性心脏病及其病变程度的相关研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(8): 863-865.]
- [14] Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, *et al.* Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 312-317.
- [15] Wang X, Zhang SD. Changes in RDW in patients with acute myocardial infarction and relationship between RDW and clinical outcomes[J]. *China J Modern Med*, 2013, 23(5): 93-96. [王 潇, 张赛丹. 急性心肌梗死 RDW变化规律及对近期预后的评估[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(5): 93-96.]
- [16] Chen Q, Wang F, Guo Y, *et al.* Study on relation between red blood cell distribution width with coronary artery disease and its prognosis of acute myocardial infarction[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2011, 21(3): 559-562. [陈 倩, 王 斐, 郭 野, 等. RDW与急性心肌梗死预后的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(3): 559-562.]
- [17] Chen YZ, Wang GF, Li XJ. CK-MB, cTn, and red cell distribution width in patients with non-ST-elevated acute coronary syndrome[J]. *J Clin Cardiol*, 2013, 29(7): 512-514. [陈永战, 王桂法, 李雪娟, 等. CK-MB、cTn及红细胞分布宽度在非ST段抬高ACS中的意义[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(7): 512-514.]
- [18] Guo B, Xie N, Li JA, *et al.* Relationship analysis of RDW and MPV and heart infarction in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chin J Misdiagn*, 2010, 10(17): 4036-4037. [郭 斌, 谢 宁, 李君安, 等. 急性冠脉综合征患者RDW和MPV与心肌梗死的相关性研究[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(17): 4036-4037.]
- [19] Huang CH, Chang CC, Kuo CL, *et al.* Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104495.
- [20] Ma FL, Liu QZ, Liu J, *et al.* Correlation between red blood cell distribution width and coronary heart disease[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2013, 15(3): 258-261. [马凤莲, 刘奇志, 刘 俊, 等. 红细胞分布宽度与冠心病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(3): 258-261.]
- [21] Adamsson Eryd S, Borne Y, Melander O, *et al.* Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(1): 84-92.
- [22] Ertaş G, Sonmez O, Turfan M, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 324(1-2): 49-52.
- [23] Li XY, Tian ZQ, Cheng WL, *et al.* Relationship between red blood cell distribution width and malignant arrhythmia in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(11): 2950-2951. [李学远, 田政球, 程文林, 等. 红细胞分布宽度与慢性心力衰竭患者发生恶性心律失常的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 2950-2951.]
- [24] Li ZZ, Chen L, Yuan H, *et al.* Relationship between red blood cell distribution width and early-stage renal function damage in patients with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2450-2455.
- [25] Tosu AR, Demir S, Selcuk M, *et al.* Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. dipper hypertension and in normotensive individuals: uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings[J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2014, 10(2): 98-103.
- [26] Lippi G, Targher G, Montagnana M, *et al.* Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(8): 745-748.

(编辑: 周宇红)