

红细胞分布宽度与陈旧性心肌梗死 并维持性血液透析患者心力衰竭程度及短期不良预后的关系

杜发旺¹, 冉燕^{2*}, 李玲¹, 陈丹丹¹, 吴玥婷¹, 陈保林¹
(贵州省人民医院心内科¹、肾内科², 贵州 贵阳 550000)

【摘要】 目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)与陈旧性心肌梗死并维持性血液透析患者心力衰竭程度是否相关及其对患者短期不良预后的预测价值。方法 共纳入2012-2016年于贵州省人民医院心内科因心力衰竭住院且既往明确诊断为心肌梗死并于本院肾内科长期行维持性血液透析的患者共计107例,记录患者的基线临床资料,随访6个月,按患者预后分为生存组及死亡组;按NYHA心功能分级分为Ⅱ~Ⅳ级;按心力衰竭类型分为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF, EF<40%)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF, EF≥50%)和射血分数临界的心力衰竭(HFmrEF, EF 40%~49%)。分析RDW与患者心力衰竭程度相关性及其对患者短期不良预后的预测价值。结果 (1) NYHA Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级患者的RDW分别为(37.1±1.1) fL、(39.5±2.6) fL和(46.3±5.3) fL,三组间RDW水平比较差异有显著统计学意义($F=45.13, P<0.01$),两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);NYHA Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级患者的N末端脑钠肽前体(NT-BNP)水平分别为(900.1±383.3) pg/mL、(3 570.9±2974.4) pg/mL和(7 788.3±4 583.6) pg/mL,三组间NT-BNP水平比较差异有显著统计学意义($F=28.77, P<0.01$),两两比较差异也均有统计学意义($P<0.05$);多元线性回归分析显示RDW与NT-BNP存在线性正相关($R^2=0.339$)。 (2) HFrEF组、HFpEF组和HFmrEF组患者中, RDW分别为(43.1±5.6) dL、(38.2±0.7) dL及(41.6±5.8) fL,与HFpEF组比较, HFrEF组及HFmrEF组患者的RDW水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$), HFrEF组较HFmrEF组RDW也有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。 (3) RDW预测患者短期不良预后的ROC曲线下面积为0.95,其预测价值高于NT-BNP。最佳截点值为46.5 fL。结论 RDW可反映陈旧性心肌梗死并维持性血液透析的心力衰竭程度,其水平与心衰程度呈正相关;RDW可用于预测该类患者短期不良预后,其价值优于NT-BNP;HFrEF及HFmrEF组患者的RDW水平明显升高。

【关键词】 红细胞分布宽度;陈旧性心肌梗死;维持性血液透析;心力衰竭;短期不良预后

【中图分类号】 R542.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)20-2823-04

Association of red cell distribution width with severity of heart failure and its predictive value for short-term poor prognosis in patients with old myocardial infarction undergoing maintenance hemodialysis. DU Fa-wang¹, RAN Yan², LI-Ling¹, CHEN Dan-dan¹, WU Yue-ting¹, CHEN Bao-lin¹. Department of Cardiology¹, Department of Nephrology², Guizhou Provincial People's Hospital, Guizhou 550000, Guiyang, CHINA

【Abstract】 Objective To study the association of red cell distribution width (RDW) with severity of heart failure and the predictive value of RDW for short-term poor prognosis in patients with old myocardial infarction undergoing maintenance hemodialysis. **Methods** A total of 107 hospitalized patients due to heart failure who were diagnosed as myocardial infarction in Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital and underwent maintenance hemodialysis in Department of Nephrology, Guizhou Provincial People's Hospital from 2012 to 2016 were recruited. Baseline clinical data of patients were recorded. The patients were followed up for 6 months, which were divided into survival group and death group according to the prognosis of the patients. According to the NYHA heart function classification, the patients was divided into Ⅱ-Ⅳ level. According to the type of heart failure, they were divided into heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF, EF<40%), heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF, EF≥50%) and heart failure with critical ejection fraction (HFmrEF, EF 40%-49%). Correlation between RDW and the degree of heart failure and its value in predicting the short-term adverse prognosis of patients were analyzed. **Results** (1) The levels of RDW in patients with NYHA Ⅱ, NYHA Ⅲ, NYHA Ⅳ were (37.1±1.1) fL, (39.5±2.6) fL, (46.3±5.3) fL, respectively. The difference in RDW level among the three groups were statistically significant ($F=45.13, P<0.01$), and the difference between each two groups were also statistically significant ($P<0.05$). The levels of NT-BNP in patients with NYHA Ⅱ, NYHA Ⅲ, NYHA Ⅳ were (900.1±383.3) pg/mL, (3 570.9±2 974.4) pg/mL, (7 788.3±4 583.6) pg/mL, respectively. The difference in NT-BNP level among the three groups were statistically significant ($F=28.77, P<0.01$), and the differences between each two groups were also statistically significant ($P<0.05$). The liner regression analysis

基金项目:国家临床重点专科建设项目(编号:国卫办医函[2013]554号);贵州省科学技术厅临床研究中心项目(编号:黔科合平台人才[2017]5405)

*为共同第一作者

通讯作者:陈保林。E-mail: mymailrs@126.com

showed that RDW was positively correlated with NT-BNP ($R^2=0.339$). (2) The levels of RDW in patients in HFrEF group, HFpEF group and HFmrEF group were respectively (43.1 ± 5.6) fL, (38.2 ± 0.7) fL and (41.6 ± 5.8) fL. The levels of RDW in HFrEF group and HFmrEF group was significantly higher than that in HFpEF group ($P<0.05$), and the level of RDW in HFrEF group was similar with that in HFmrEF group ($P>0.05$). (3) The area under the ROC curve (AUCs) for RDW was 0.95, whose predictive value was higher than NT-BNP. The best cutoff was 46.5 fL. **Conclusion** RDW were positively associated with the degree of heart failure in patients with old myocardial infarction undergoing maintenance hemodialysis. RDW can be used to predict short-term poor prognosis of the patients, and its value is superior to NT-BNP. The level of RDW in HFrEF and HFmrEF group is significantly increased.

【Key words】 Red cell distribution width; Old myocardial infarction; Maintenance hemodialysis; Heart failure; Short-term poor prognosis

红细胞分布宽度(RDW)为反映红细胞体积大小异质性的参数,传统上用于鉴别贫血的种类,常以所测得红细胞体积大小的变异系数或红细胞体积分布的标准差来表示,其常作为营养不良的指标(如缺乏铁离子、维生素B₁₂、叶酸)。2007年,Felker等^[1]通过大型临床研究发现:RDW为预测慢性心力衰竭患者死亡率的强有力因子。有研究纳入2 304例因急性胸痛就诊于急诊科的患者,其中确诊急性冠脉综合征(ACS)者456例,通过分析发现ACS患者RDW水平明显升高,RDW为ACS患者的预测因素之一^[2]。同样有研究者分析了RDW与急性心梗的关系,通过25 612例随访资料的分析,结果显示RDW每增加1%,急性心梗风险增加13%^[3]。近年来,RDW作为新的预测指标,与心力衰竭、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全、需要血液净化的急性肾损伤及肺动脉高压等患者的死亡率有关。也有研究表明RDW为慢性阻塞性肺疾病急性加重的独立危险因素^[4]。心力衰竭作为致死率较高的系统性疾病,常常合并多个脏器功能损害。我国正步入老龄化社会,同时随着医疗技术的提升,很多急性心脏病发作都能获得及时救治,尤其是陈旧性心梗患者,其治疗后残留有心脏功能障碍,最终也将发展为心力衰竭。所以今后面临的形势很严峻,目前与心力衰竭患者预后有关的生物标志物仍较少,故有待更多研究去发现新的生物标志物。对于心力衰竭的患者,RDW的应用价值如何?尤其是对于陈旧性心肌梗死并维持性血液透析的患者,RDW是否与该类患者心力衰竭程度相关及其是否可预测患者短期不良预后,国内外尚无相关文献报道。本研究纳入该类特定的患者群,探寻RDW与该类患者心力衰竭程度及短期预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入2012-2016年贵州省人民医院心内科因心力衰竭住院且既往明确诊断为陈旧性心肌梗死(依据心肌酶学及心电图、症状诊断,并曾行冠脉造影明确)并于贵州省人民医院肾内科长期行维持性血液透析的患者共计107例。患者平均年龄

(58.3 ± 16.1)岁,其中男性61例,女性46例。NYHA心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级。心力衰竭依据患者的临床症状、BNP水平、心脏彩超及胸片综合性临床诊断。排除标准:合并先天性心脏病、心肌炎、血液系统疾病、恶性肿瘤、结缔组织疾病及慢性阻塞性肺疾病。

1.2 研究方法 记录患者的临床特征、心脏彩超,所有患者随访6个月,以死亡作为随访终点。按患者预后分为生存组及死亡组;按NYHA心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级;按ESC 2016年《急性心力衰竭的诊断与治疗指南》将急性心力衰竭分为:射血分数(EF)降低的心力衰竭(HFrEF, $EF<40\%$)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF, $EF\geq 50\%$)和射血分数临界的心力衰竭(HFmrEF, $EF40\%\sim 49\%$)。我院RDW的异质性参数采用红细胞体积分布宽度的标准差,参考值范围为37.1~49.2 fL。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组计量资料比较采用单因素方差分析,两两比较采用两样本 t 检验;计数资料以率和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;不同指标间相关性采用多元线性回归分析;采用ROC曲线评价RDW对患者短期不良预后的预测价值,并寻找最佳预测截断值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 生存组与死亡组患者在年龄、性别、合并高血压、糖尿病以及冠脉三支病变、心梗发病时间方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$);同时在血液透析病因及透析病程方面比较差异也无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 RDW与NYHA心功能分级及NT-BNP水平的相关性 NYHAⅡ、NYHAⅢ及NYHAⅣ级三组间RDW水平比较差异有显著统计学意义($F=45.13, P<0.01$),两两比较差异也均有统计学意义($P<0.05$);三组间NT-BNP水平比较差异有显著统计学意义($F=28.77, P<0.01$),两两比较差异也均有统计学意义($P<0.05$),见表2。多元线性回归分析显示RDW与BNP存在线性正相关($R^2=0.339$),见图1。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性 (例)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	冠脉三支 病变(例)	心梗发病 时间 (月, $\bar{x}\pm s$)	血液透析患者病因			透析病程 (月, $\bar{x}\pm s$)
								肾小球、肾间质 及肾血管性(例)	肾前性(消化道出血、 心力衰竭(例)	肾后性(结石、 肿瘤)(例)	
存活组	95	58.3±15.7	54	74	23	9	27.8±9.6	45	27	22	43.2±26.9
死亡组	12	58.2±19.5	7	10	2	3	29.2±12.6	6	5	2	49.7±45.1
t/χ^2 值		1.98	9.67	1.87	4.83	1.22	1.65	0.3	1.37	1.98	1.66
P值		0.49	0.92	0.67	0.82	0.26	0.32	0.86	0.54	0.88	0.24

表2 不同心功能分级患者的RDW、NT-BNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

心功能分级	例数	RDW (fL)	NT-BNP (pg/mL)
NYHA II级	18	37.1±1.1	900.1±383.3
NYHA III级	34	39.5±2.6	3 570.9±2 974.4
NYHA IV级	55	46.3±5.3	7 788.3±4 583.6
F值		45.13	28.77
P值		<0.01	<0.01

注:三组患者两两比较, $P<0.05$ 。

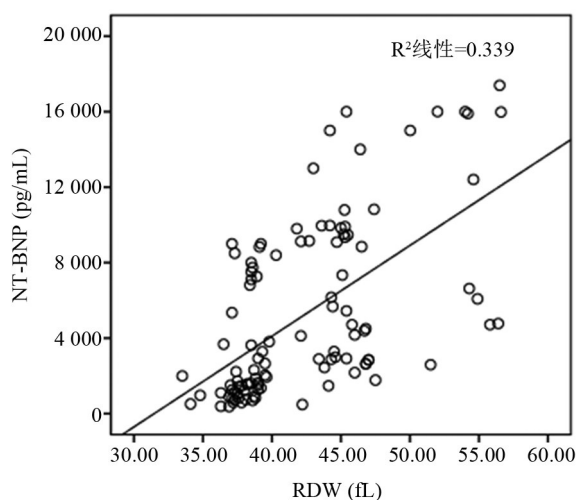


图1 RDW与NT-BNP相关性

2.3 HFrEF组、HFpEF组及HFmrEF组患者的RDW水平比较 HFrEF、HFpEF及HFmrEF患者中, RDW分别为(43.1±5.6) fL、(38.2±0.7) fL及(41.6±5.8) fL。与HFpEF组相比, HFrEF及HFmrEF组RDW水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), HFrEF组较HFmrEF组RDW也有所升高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图2。

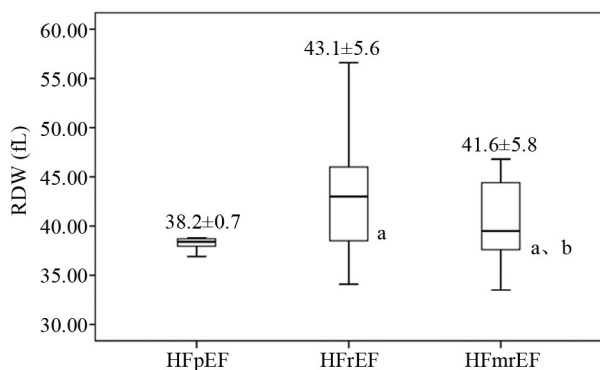


图2 HFrEF、HFpEF及HFmrEF组患者RDW水平比较

注:与HFpEF组比较, $P<0.05$;与HFrEF组比较, $P>0.05$ 。

2.4 RDW、NT-BNP对患者短期不良预后的预测价值 107例患者6个月后随访中, 死亡患者12例, RDW预测患者短期不良预后的ROC曲线下面积为0.95, 具有很高的预测价值, 其最佳截点值为46.5 fL。NT-BNP也可很好地预测患者的短期不良预后(ROC曲线下面积为0.74), 但较RDW比较, 其预测价值低于RDW (图3)。

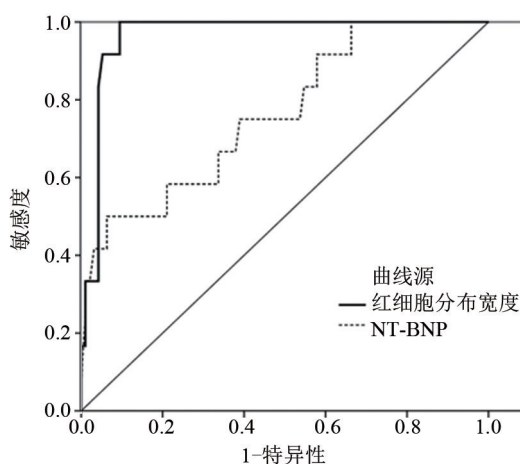


图3 RDW、NT-BNP对患者短期不良预后预测价值的对比

3 讨论

RDW已经被证实与心力衰竭患者的发生及病情进展有关^[5], Oh等^[6]研究发现: RDW水平与急性心力衰竭患者左室后负荷呈正比, 与心力衰竭程度相关。Vashistha等^[7]的研究共纳入10 975例维持性血液透析患者, 研究发现: 维持性血液透析的患者中RDW水平越高, 患者死亡率越高, 与终末期肾衰竭患者全因死亡、心血管事件密切相关。也有研究显示: RDW水平与患者NYHA心功能分级存在相关性, 尤其是NYHA III级及IV级的患者其RDW水平明显升高^[8]。RDW为预测心力衰竭患者死亡率的独立因子, 其预测价值与NT-BNP相当。本研究结果与以上文献报道基本一致。本研究显示RDW水平越高, NYHA分级越高, 患者心力衰竭程度越重。ROC曲线比较发现RDW对该类患者短期不良预后的预测价值优于NT-BNP。分析原因在于: 陈旧性心梗并维持性血液透析的心力衰竭患者往往存在较高的NT-BNP水平, 且规律的血液透析可能影响NT-BNP的水平, 故该类特定人群中RDW对短期不良预后的预测价值更优。

RDW 升高导致不良预后的病理、生理机制尚不明确。RDW 仅仅是反映心力衰竭程度及预后的一个指标,还是参与该类患者心力衰竭的病理生理进程,目前具体机制尚不明确。回顾现有文献报道,可能的机制归纳如下:(1)心力衰竭患者存在多种脏器功能衰竭及组织缺血缺氧状态,可能刺激红细胞生成素生成增多,引起骨髓造血异常,红细胞体积异质性增加^[9];(2)维持性血液透析患者红细胞衰老代谢延缓,血液中衰老的红细胞增多。衰老红细胞存在时间延长,红细胞体积大小差别增加,使红细胞体积异质性增加^[10];(3)心力衰竭及维持性血液透析患者肾功能异常致血液中成熟红细胞减少、抑制红细胞生成素分泌^[11];(4)患者往往合并多种因素,如:慢性炎症反应;脂质代谢紊乱;蛋白质、铁离子、叶酸等造血原料缺乏等^[12-14]。为明确不同类型心力衰竭患者中 RDW 水平的差异,本研究将纳入的心力衰竭患者分为 HFrEF、HFpEF 及 HFmrEF 组,结果提示:较 HFpEF 组相比,HFrEF 及 HFmrEF 组患者 RDW 水平明显升高。考虑原因为 HFrEF 及 HFmrEF 组患者心室容量储备及射血能力差,RDW 水平升高与 HFrEF 及 HFmrEF 组患者心功能严重程度相关。有文献报道 RDW 与舒张性心功能不全及 HFrEF 患者心衰程度有关。也有研究评估了 RDW 与扩张型心肌病患者合并心力衰竭的关系,结果显示:扩张型心肌病患者中 RDW 明显升高($F=5.58, P<0.01$)。扩张型心肌病患者心功能越差,RDW 越高,RDW 水平与扩张型心肌病同时合并心力衰竭患者的左房内径、左室舒张末内径呈正相关($r=0.307, P<0.01$; $r=0.459, P<0.01$);与左室射血分数(LVEF)呈负相关($r=-0.418, P<0.01$)。可以为合并不同程度心力衰竭的扩张型心肌病患者提供有意义的危险分层^[15]。上述研究与本研究结果基本相似。同时本研究发现,RDW 预测患者院内死亡率的最佳截断值为 46.5 dL,但仍需较大样本、多中心的研究进一步寻找最佳截点值。

综上所述,RDW 与陈旧性心肌梗死并维持性血液透析的患者心力衰竭程度呈正相关;RDW 可用于预测该类患者短期不良预后,其价值优于 NT-BNP;HFrEF 及 HFmrEF 组患者中,RDW 水平明显升高。RDW 是血常规中检测项目之一,价格低廉、易于监测,其预测价值较高,有望成为该类特殊人群预后评估的新型生物学标记物。今后可将 RDW 应用于该类特殊患者群短期临床预后的评估。但本研究为单中心回顾性研究,研究数量和随访时间有限,存在一定偏倚,动态 RDW 和基线 RDW 的相关因素是否一致需进一步证实。还需大样本、多中心的研究进一步明确 RDW 的预测最佳截点值,为以后临床诊疗提供指导。

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] Keser A, Özbek K, Ulucan Ş, et al. Relationship between red cell distribution width levels and severity of coronary artery ectasia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1571-1574.
- [3] Skjelbakken T, Lappégård 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): e001109.
- [4] 宋雨, 杨媛华, 王辰. 红细胞分布宽度对慢性阻塞性肺疾病短期预后的预测价值[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(3): 239-241.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Vashistha T, Streja E, Molnar MZ, et al. Red cell distribution width and mortality in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(1): 110-121.
- [8] He W, Jia J, Chen J, et al. Comparison of prognostic value of red cell distribution width and NT-proBNP for short-term clinical outcomes in acute heart failure patients [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(1): 58-64.
- [9] Yčas JW, Horrow JC, Horne BD, et al. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: a biomarker of hypoxemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 107-117.
- [10] Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): 422-428.
- [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] de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 193-198.
- [13] Kucera M, Balaz D, Kruzliak P, et al. The effects of atorvastatin treatment on the mean platelet volume and red cell distribution width in patients with dyslipoproteinemia and comparison with plasma atherogenicity indicators—A pilot study [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(9): 557-561.
- [14] Aung N, Ling HZ, Cheng AS, et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 1997-2002.
- [15] 蔡忠香, 何毅, 王念. 红细胞分布宽度与扩张型心肌病患者心力衰竭的关系探讨[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2013, 34(5): 730-736.

(收稿日期:2018-07-09)