

- in controls VEGFR-2 internalization and signaling from intracellular compartments[J]. *J Cell Biol*,2006,174(4):593-604.
- [16] le Roy C, Wrana JL. Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2005,6(2):112-126.
- [17] Hayashi M, Majumdar A, Li X, et al. VE-PTP regulates VEGFR2 activity in stalk cells to establish endothelial cell polarity and lumen formation[J]. *Nat Commun*,2013,4:1672.
- [18] Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis[J]. *Nat Cell Biol*,2013,15(3):249-260.
- [19] Iden S, Rehder D, August B, et al. A distinct PAR complex associates physically with VE-cadherin in vertebrate endothelial cells[J]. *EMBO Rep*,2006,7(12):1239-1246.
- [20] Baumeister U, Funke R, Ebnet K, et al. Association of Csk to VE-cadherin and inhibition of cell proliferation[J]. *EMBO J*, 2005,24(9):1686-1695.
- [21] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis[J]. *Nature*,2008,451(7181):904-913.
- [22] 黄达阳,赵娟. 血管内皮钙粘蛋白与血管性疾病的研究进展[J]. *中国循环杂志*,2014,29(2):152-154.
- [23] Bobryshev YV, Cherian SM, Inder SJ, et al. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation[J]. *Cardiovasc Res*,1999,43(4):1003-1017.
- [24] Wang CH, Hsieh IC, Chen SJ, et al. VE-Cadherin (low) α -smooth muscle actin + component of vascular progenitor cells correlates with the coronary artery Gensini score[J]. *Circ J*,2012,76(2):477-484.
- [25] 沈志明,谭宁,林锦乐. 血管内皮细胞钙黏蛋白与支架内再狭窄的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2014, 12(12):1499-1500.
- [26] Bernard S, Loffroy R, Serusclat A, et al. Increased levels of endothelial micro-particles CD144 (VE-cadherin) positives in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT)[J]. *Atherosclerosis*,2009,203(2):429-435.
- [27] 谢莹,严茹红,董吉祥,等. 糖尿病患者中血管内皮细胞钙黏蛋白的检测及临床意义[J]. *江苏医药*,2010,36(16):1878-1880.
- [28] 班开斌,赵艳丽,郭秀真,等. 血管内皮细胞钙黏蛋白在妊娠期高血压疾病患者血清及胎儿脐血中的表达[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009,3(5):804-810.
- [29] Martin TA, Goyal A, Watkins G, et al. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2005,12(6):488-496.
- [30] 陈雅,吕婷,胡晶晶,等. 黏附分子在肿瘤发生及发展中的作用[J]. *细胞生物学杂志*,2008,30(5):586-590.

收稿日期:2015-11-06

红细胞分布宽度与心血管疾病之间的病理生理联系

王永伦 综述 高倩萍 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 红细胞分布宽度是反映红细胞体积异质性的参数,且与心血管疾病的发病风险和预后密切相关,红细胞分布宽度水平升高对心血管疾病的影响归因于诸多独立危险因素如缺铁、慢性炎症、氧化应激等,是一系列病理生理机制综合作用的结果。

【关键词】 红细胞分布宽度; 心血管疾病; 病理生理

【中图分类号】 R331.1⁺41;R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.016

Pathophysiological Connection Between Red Blood Distribution Width and Cardiovascular Diseases

WAN Yonglun, GAO Qianping

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Red blood cell distribution is a parameter to reflect the red blood cell volume and is closely associated with the development and prognosis of cardiovascular diseases. The impact of elevated red blood cell distribution width levels in cardiovascular disease may be attributed to the adverse effects of independent risk factors such as iron deficiency, chronic inflammation and oxidative stress. It is also a

result of a series of pathophysiological mechanisms.

【Key words】Red blood cell distribution width; Cardiovascular disease; Pathophysiology

红细胞分布宽度反映红细胞体积变化,并作为血细胞计数报告的一部分,在临床诊断中主要用于各种贫血类型的鉴别诊断。Felker 等^[1]于 2007 年第一个研究红细胞分布宽度在心血管疾病中的作用,指出其是心力衰竭的预后标志,此后越来越多的数据证实了红细胞分布宽度与稳定型心绞痛、心力衰竭、急性冠状动脉综合征密切相关。

1 红细胞分布宽度概念

红细胞分布宽度是通过自动血细胞计数仪在十几秒钟内所测得十万个红细胞体积大小变化的变异系数,能准确及时地反映红细胞大小不等的程度。红细胞分布宽度值较恒定,不受抗凝剂、时间、温度的影响,年龄对其影响亦不明显。根据美国第三次国家卫生和营养调查的结果,红细胞分布宽度值 > 14 为异常。

2 红细胞分布宽度在心血管疾病中的研究进展

文献报道红细胞分布宽度是心血管疾病的独立危险因素,并且红细胞分布宽度值高的冠状动脉硬化患者更易患周围血管疾病、慢性阻塞性肺疾病及肾功能衰竭^[2]。此外,红细胞分布宽度与心力衰竭发生及患者的再住院率和病死率、冠状动脉及其狭窄程度呈正相关^[3],且红细胞分布宽度水平高的患者经介入治疗(其中包括金属支架及可溶性支架)术后再狭窄发生率显著升高^[4]。Toneli 等^[5]发现红细胞分布宽度升高与心血管事件独立相关,随红细胞分布宽度升高,冠心病患者新发生心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等不良事件的发生率越高,红细胞分布宽度增加一个百分比,其死亡风险增加 14%。红细胞分布宽度值的升高也与心肌梗死患者的长期病死率和住院率增加相关^[6]。Lippi 等^[7]发现红细胞分布宽度对于胸痛患者的急性冠状动脉综合症的诊断有一定的价值,结合测量红细胞分布宽度和肌钙蛋白 T 的敏感性大于仅肌钙蛋白 T 的分析。非 ST 段抬高型心肌梗死患者的红细胞分布宽度值升高,常伴有侧支循环形成不良。红细胞分布宽度水平升高也与高血压患者颈动脉中层厚度和颈动脉斑块形成有关,红细胞分布宽度还对无症状亚临床动脉粥样硬化有较好的预测价值^[8],Ye 等^[9]也探讨了红细胞分布宽度与外周动脉疾病的关系,结果证实了高水平的红细胞分布宽度与外周动脉硬化性患者的预后相关,红细胞分布宽度值升高 1%,该类患者病死率升高 10%^[10]。

3 红细胞分布宽度在心血管疾病中升高的机制

越来越多的数据显示红细胞分布宽度对于临床疾病的诊断价值,然而目前其仅作为多种临床疾病生物标志物之一,限制其临床应用的最主要原因是其预测结果的敏感性和特异性^[11],并且至今没有明确的截断值。如今绝大多数研究,主要局限在观察和描述升高的红细胞分布宽度值和心血管病患者的临床结果,只有少数发表的研究包括造血作用的影响,也就是说,叶酸、维生素 B₁₂、炎症标志物和铁含量等因素共同作用的结果^[11]。红细胞分布宽度反映红细胞体积的变异程度,可因无效造血或红细胞破坏而变化,即任何影响红细胞成熟的病理生理改变如铁代谢紊乱、贫血、营养不良、慢性炎症、氧化应激、神经内分泌活动、维生素 D₃ 缺乏、血脂、血糖代谢紊乱及肝肾功能不良均可导致红细胞分布宽度升高,下面具体讨论红细胞分布宽度与心血管疾病之间的病理生理联系。

3.1 贫血的铁缺乏营养不良和红细胞分布宽度

贫血是已被证实的红细胞分布宽度患者病死率升高的危险因素^[12]。贫血患者普遍伴有红细胞分布宽度值升高,如果不考虑血红蛋白质量浓度,贫血同样影响冠心病患者的病死率,红细胞分布宽度与非贫血患者的病死率相关^[13]。另一方面,Salisbury 等^[14]研究发现不考虑血红蛋白质量浓度,铁储存减少提高了冠状动脉粥样硬化的可能性,此外 Ponikowska 等^[15]认为铁代谢紊乱使冠心病和糖尿病患者病死率提高。同样有 Forhecz 等研究发现,营养不良与红细胞分布宽度升高相关,是心力衰竭患者不良的预测因子,各种原因导致的营养不良不同程度地伴有红细胞代谢产物血清铁等物质的缺乏,从而导致红细胞分布宽度升高^[16]。

3.2 慢性炎症和红细胞分布宽度

Lippi 等描述了红细胞分布宽度与炎症标志物之间的关系,确定即使是轻度炎症在动脉硬化的发展中起着关键作用。冠心病、心肌缺血或心肌梗死,首先出现心肌组织的血供不良,毛细血管腔闭塞,大量炎症细胞激活,如肿瘤坏死因子、白介素 6 等,可直接抑制红细胞前体,阻碍红细胞生成,促进程序性细胞死亡,增强促红细胞生成素在红系祖细胞中的抵抗性,降低其对铁的生物利用度,从而影响血红蛋白的生成,导致幼稚红细胞释放入外周血,从而导致外周血红细胞异质性增加,导致红细胞分布宽度升高^[17]。

3.3 氧化应激与红细胞分布宽度

氧化应激导致红细胞脂质损失和不对称及细胞骨架重新排列,从而使红细胞失去弹性,导致红细胞大小不一。也有研究显示氧化应激影响红细胞变形性及循环半衰期,通过对核酸蛋白及脂质的破坏影响红细胞生存时间^[18],氧化物还可激活转录因子促进炎症反应中细胞因子如白介素 6 的表达,加剧炎症反应,促使红细胞分布宽度升高。Oxidative 发现氧化应激同时生成氧化低密度脂蛋白,加剧动脉粥样硬化^[19]。此外 Kobayashi 等^[20]在终末期肾病的透析过程中使用维生素 E 干预氧化应激组患者的红细胞分布宽度值明显低于未使用维生素 E 组。

3.4 神经内分泌与红细胞分布宽度

急性冠状动脉综合征、心力衰竭均可通过应激机制或神经激素反馈调节机制激活神经内分泌系统,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经-肾上腺系统,导致血液中去甲肾上腺素、血管紧张素等收缩血管激素水平升高,研究发现冠心病患者的 B 型脑钠肽水平可独立预测红细胞分布宽度水平,他们认为这些缩血管神经激素中血管紧张素 II 和去甲肾上腺素可以直接增强 B 型脑钠肽分泌,并且可以通过促进促红细胞生成素合成而刺激红细胞生成^[21]。因此,红细胞分布宽度增高预测冠心病患者死亡风险可能还与其反映神经内分泌激素激活有关。

3.5 维生素 D₃ 缺乏与红细胞分布宽度

维生素 D₃ 缺乏可能是另一个红细胞分布宽度水平的影响因素,同时维生素 D₃ 缺乏已被证实为冠心病的危险因素^[22]。维生素 D₃ 负责细胞增殖和红细胞生成,且维生素 D₃ 在骨髓中的质量浓度超过血液中质量浓度的 200 倍,即使是血清中其质量浓度的微弱降低,都可能导致骨髓红细胞生成的错乱^[23]。

3.6 血糖与红细胞分布宽度

Veeranna 等^[24]观察发现红细胞分布宽度值与非糖尿病患者的糖化血红蛋白相关,Lippi 在未经筛选的老年患者中也同样发现两者的相关性。另有研究表明红细胞分布宽度与糖尿病微血管和大血管病变存在密切关系^[25],这些研究均表明红细胞分布宽度与血糖代谢密切相关。

3.7 血脂与红细胞分布宽度

研究发现原发性高胆固醇血症患者高敏 C 反应蛋白增高,红细胞分布宽度水平也相应增高,红细胞分布宽度与 C 反应蛋白具有相关性^[26],他汀类药物治疗 1 个月后,患者 C 反应蛋白含量显著降低,3 个月后红细胞分布宽度也相应降低,说明高脂血症患者存在慢性炎症反应,他汀类药物降低炎症反应的同时也

降低了红细胞分布宽度^[27]。也有文章表示红细胞分布宽度值与血脂代谢紊乱密切相关,其中 Tziakas 等^[28]研究发现红细胞分布宽度值与红细胞膜胆固醇水平相关,红细胞膜胆固醇水平升高会导致红细胞可变形性削弱,从而影响血液循环中红细胞的寿命,加剧红细胞更新频率,导致红细胞分布宽度值升高。Kucera 等^[29]也证明红细胞分布宽度值与血脂紊乱密切相关,但经过 12 周的阿托伐他汀治疗,虽改善患者血脂水平,但并不影响 RDW 值,其原因可能为红细胞寿命为 115 d,仅 12 周的时间不足以降低红细胞膜胆固醇水平。然而,Lausada 曾报道与稳定型心绞痛和冠状动脉造影正常者的对照中急性冠状动脉综合征患者红细胞膜胆固醇值增高,其原因为当红细胞进入斑块,被巨噬细胞吞噬破坏后,红细胞膜上的胆固醇和磷脂就会释放出来,斑块内胆固醇的积累可导致脂质核心增大,导致斑块不稳定^[30]。而且高水平的红细胞膜胆固醇导致微循环灌注不足,这一机制可以部分解释心肌梗死患者接受经皮冠状动脉介入术治疗后的组织再灌注不良。

3.8 肝肾功能不全与红细胞分布宽度

肝功能障碍可致体内毒血症,抑制骨髓造血功能,肝硬化失代偿期脾功能亢进更会使红细胞在脾内受损,导致红细胞体积异质性增加而导致红细胞分布宽度升高。在心血管疾病患者中肾功能减退已被证实是心血管事件的独立预测因子,曾有研究也证实高水平的红细胞分布宽度与肾小球滤过率及微量蛋白尿相关^[2],肾功能不全患者因肾实质损害导致营养不良,骨髓造血功能抑制,促红细胞生成素不足导致不同程度的贫血从而导致红细胞分布宽度值升高。然而肾功能受损,很可能不是一个单独连接红细胞分布宽度值升高与冠心病患者预后的机制^[7],因为,在慢性肾脏疾病患者中常伴有慢性炎症、氧化应激、脂质代谢紊乱、维生素 D₃ 缺乏和贫血,所以红细胞分布宽度水平增加更可能为各方面综合作用的结果^[2]。

4 小结

综上所述,红细胞分布宽度具有巨大的临床价值,既可作为急性病症的风险预测,也可作为社区人群的初级保健,作为血细胞分析检验的常规参数,红细胞分布宽度价格低廉且应用方便,因此对于红细胞分布宽度水平升高与心血管疾病之间的病理生理机制,我们还需着重研究,使其在临床预测心血管事件发生及冠心病患者预后方面能发挥较大作用。

【参考文献】

[1] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution with 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] Zhang M, Zhang Y, Li C, et al. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(4):659-663.
 - [3] Akin F, Köse N, Ayça B, et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2013, 64(8):592-596.
 - [4] Osadnik T, Strzelczyk J, Bujak K, et al. Functional polymorphism rs710218 in the gene coding GLUT1 protein is associated with in-stent restenosis[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(8):743-750.
 - [5] 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.
 - [6] Sangoi MB, Guarda Ndos S, Rödel AP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(8):1351-1356.
 - [7] 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.
 - [8] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15(3):37-40.
 - [9] Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8):1241-1245.
 - [10] Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis[J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65(3):258-265.
 - [11] Sertoglu E, Tapan S, Uyanik M. Important details about the red cell distribution width[J]. *J Ather Thromb*, 2015, 22(2):219-220.
 - [12] 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.
 - [13] 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*, 2010, 141(2):141-146.
 - [14] Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, et al. Red blood cell indices and development of hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8):1104-1110.
 - [15] Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4147-4156.
 - [16] Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a myocardial infarction[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(3):199-207.
 - [17] Emans ME, van der Putten K, van Rooijen KL, et al. Determinants of red cell distribution width(RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(8):626-633.
 - [18] Hunziker S, Celi LA, Lee J, et al. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2012, 16:89-95.
 - [19] Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(20):3091-3096.
 - [20] Kobayashi S, Moriya H, Aso K, et al. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5):1881-1887.
 - [21] 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 coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2009, 50(3):301-312.
 - [22] Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(3):283-291.
 - [23] Sim JJ, Lac PT, Liu IL, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(5):447-452.
 - [24] Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, et al. The association of red cell distribution width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus[J]. *Cardiology*, 2012, 122(2):129-132.
 - [25] 何磊 魏庆民. 红细胞分布宽度的临床应用新进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(1):135-137.
 - [26] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Danese E, et al. Association of red blood cell distribution width with plasma lipids in a general population of unselected outpatients[J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(9):931-936.
 - [27] 白玉云, 魏玮, 赵子霞, 等. 瑞舒伐他汀对原发高胆固醇血症高敏 C 反应蛋白和红细胞分布宽度的影响[J]. *中国初级卫生保健*, 2014, 28(11):106-107.
 - [28] Tziakas DN, Kaski JC, Chalikiak 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.
 - [29] 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.
 - [30] Wann BP, Bah TM, Boucher M, et al. Vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in possible model for human postinfarct major depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2007, 32(1):11-16.

收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-02-25