

- based fibrous scaffolds for ligament tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2012,8(11):3997-4006
- 11 Surrao DC, Fan JC, Waldman SD, *et al*. A crimp-like microarchitecture improves tissue production in fibrous ligament scaffolds in response to mechanical stimuli[J]. *Acta Biomater*, 2012,8(10):3704-3713
- 12 Li X, Snedeker JG. Wired silk architectures provide a biomimetic ACL tissue engineering scaffold[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2013,22:30-40
- 13 Freeman JW, Woods MD, Laurencin CT. Tissue engineering of the anterior cruciate ligament using a braid-twist scaffold design[J]. *J Biomech*, 2007,40(9):2029-2036
- 14 陶沙,张佩华,郭正,等.组织工程人工肌腱支架的制备工艺及降解性能[J]. *东华大学学报:自然科学版*,2009,35(2):153-156,185
- 15 Farè S, Torricelli P, Giavaresi G, *et al*. In vitro study on silk fibroin textile structure for anterior cruciate ligament regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013,33(7):3601-3608
- 16 Fan H, Liu H, Wong EJ, *et al*. In vivo study of anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold[J]. *Biomaterials*, 2008,29(23):3324-3337
- 17 Fan H, Liu H, Wang Y, *et al*. Development of a silk cable-reinforced gelatin/silk fibroin hybrid scaffold for ligament tissue engineering[J]. *Cell Transplant*, 2008,17(12):1389-1401
- 18 Freeman JW, Woods MD, Cromer DA, *et al*. Evaluation of a hydrogel-fiber composite for ACL tissue engineering[J]. *J Biomech*, 2011,44(4):694-699
- 19 Laurent CP, Durville D, Mainard D, *et al*. A multilayer braided scaffold for Anterior Cruciate Ligament: mechanical modeling at the fiber scale[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012,12:184-196
- 20 Hohlrieder M, Teuschl AH, Cicha K, *et al*. Bioreactor and scaffold design for the mechanical stimulation of anterior cruciate ligament grafts[J]. *Biomed Mater Eng*, 2013,23(3):225-237
- 21 Mizutani N, Kawato H, Maeda Y, *et al*. Multiple-type dynamic culture of highly oriented fiber scaffold for ligament regeneration[J]. *J Artif Organs*, 2013,16(1):49-58
- 22 Wang CJ, Ko JY, Chou WY, *et al*. Shockwave therapy improves anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Surg Res*,2014,188(1):110-118
- 23 Qiu Y, Lei J, Koob TJ, *et al*. Cyclic tension promotes fibroblastic differentiation of human MSCs cultured on collagen-fibre scaffolds[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, doi: 10.1002/term.1880
- 24 He P, Sahoo S, Ng KS, *et al*. Enhanced osteoinductivity and osteoconductivity through hydroxyapatite coating of silk-based tissue-engineered ligament scaffold[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013,101(2):555-566
- 25 Jiang J, Hao W, Li Y, *et al*. Hydroxyapatite/regenerated silk fibroin scaffold-enhanced osteoinductivity and osteoconductivity of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Biotechnol Lett*, 2013,35(4):657-661
- 26 Spoliti M, Iudicone P, Leone R, *et al*. In vitro release and expansion of mesenchymal stem cells by a hyaluronic acid scaffold used in combination with bone marrow[J]. *Muscles Ligaments Tendons J*,2013,2(4):289-294
- 27 Hashimoto Y, Naka Y, Fukunaga K, *et al*. ACL reconstruction using bone-tendon-bone graft engineered from the semitendinosus tendon by injection of recombinant BMP-2 in a rabbit model[J]. *J Orthop Res*,2011,29(12):1923-1930

(收稿日期:2014-10-10)

(修回日期:2014-10-29)

红细胞分布宽度与血栓的关系

梁云婷 王 萍 陈 晖

摘 要 红细胞分布宽度(red cell distribution width,RDW)为临床检验中血常规的项目之一,是反应红细胞异质性的指标。红细胞分布宽度水平与血流动力学、血液炎症水平有着一定的相关性。大量的临床研究显示红细胞分布宽度可作为深静脉血栓、脑卒中以及冠状动脉粥样硬化性心脏病等疾病的预测因子,提示其与血栓有着密切的关系。

关键词 红细胞分布宽度 血栓 冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号 R743 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.049

血栓性疾病是影响当今社会人类健康的重大因素,利用简便、有效的方法对疾病进行危险分层并评

估其预后有着重要的意义。红细胞分布宽度作为衡量红细胞异质性的重要实验室指标,被广泛用于贫血的鉴别诊断中,一些临床研究显示,红细胞分布宽度可作为肺栓塞、脑卒中和急性冠脉综合征的独立预测风险因子,暗示其在血栓性疾病的发生、发展中微妙

基金项目:首都发展专项基金资助项目(2014-3-2024)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院心内科

通讯作者:陈晖,电子信箱:chenhui72@medmail.com.cn

的作用。RDW 究竟与血栓有着怎样的关系,现就此问题做一综述。

一、RDW 的临床意义

RDW 是衡量红细胞大小异质性的指标,在一定程度上反应红细胞相对数量和功能。临床上多采用 RDW - CV 和 RDW - SD 表示。RDW 的参考值范围为 11.5% ~ 14.5%,RDW 值的增大提示红细胞体积的变异度增大,常见于红细胞生成障碍、红细胞破坏增加以及输血等情况。研究发现,炎症状态、氧化应激等改变了红细胞的形态、变形力以及半衰期,使体内 RDW 水平升高,造成了血流动力学状态的改变,更多的临床研究发现,RDW 为深静脉血栓、肺栓塞、脑卒中以及急性冠脉综合征等疾病的严重程度及预后的影响因素。血栓形成是以上疾病发生、发展过程中的关键环节,故认为 RDW 对血栓性疾病的评估可能发挥重要作用。然而,究竟是红细胞大小不均引发疾病,还是炎症、肾损伤、营养过剩或氧化应激等原因继发造成 RDW 增高,目前尚不能明确。

二、血栓形成机制

血栓形成是缺血性心脏病、缺血性脑卒中、静脉血栓栓塞性疾病的潜在病理生理基础。血栓的形成必备 3 个条件:心血管内皮细胞的损伤、血流状态的改变以及血液凝固性增加。血管内皮细胞损伤后暴露内皮下的胶原。血小板与胶原黏附;血小板释放含二磷酸腺苷、5-羟色胺的颗粒,并合成血栓素 A_2 ,二磷酸腺苷、5-羟色胺、血栓素 A_2 激活血液中的血小板,互相黏集,并将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,网住红细胞和白细胞,进而形成血栓。红细胞的硬度、形状影响其变形力,进而影响到微循环的血流动力学^[1]。此外,氧化应激、炎症因子参与动脉粥样硬化斑块破裂的主要病理生理过程,而 RDW 被认为是炎症前状态的生化标志物,氧化应激和炎症反应通过损坏铁代谢、减少红细胞生存期调控促红素从而使得 RDW 增高。

三、RDW 与血栓关系

1. RDW 与静脉血栓: Cay 等^[2]对 216 名深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和 215 名非 DVT 患者的血液 RDW 分析发现,前者 RDW 水平明显高于后者,将患者根据其 RDW 值高低分组后发现, RDW 与 DVT 的严重程度呈正相关。在调整混杂变量的多因素分析后发现, RDW 是唯一一个可以预测 DVT 的变量。去除了慢性 DVT 的患者之后, DVT 组患者 RDW 的四分位数间距也明显高于对照组。而

且,在新近 DVT 患者中,这种显著性差异仍存在,且认为双侧 DVT 患者较单侧 DVT 患者具有更高的 RDW 值。通过 ROC 曲线发现, RDW > 14.9% 在预测新近 DVT 的敏感度为 85%、特异性为 73%。Suely 进行了大样本量的研究, 2473 名 DVT 患者和 2935 名正常对照组患者在调整了年龄、性别、C 反应蛋白、恶性肿瘤等混杂因素后,发现单核细胞计数和 RDW 在发生 DVT 风险中有显著的剂效关系,他们的 OC 值分别是 3.1% 和 2.8%。总的来说,作为经济简便的测量方法, RDW 和单核细胞计数可以清晰地反应静脉血栓的发生风险, RDW 可作为初发静脉血栓和复发血栓的预测手段,未来的研究更应着重解释其机制^[3]。此研究为首个证明 RDW 与静脉血栓相关性的研究,但 RDW 升高与静脉血栓相关性的潜在机制仍不明确,考虑可能与红细胞的异质性增加,导致其变形力差、并更易聚集,引起血流速度减慢,进而导致血液淤滞。另外,红细胞在血流缓慢时参与外源性凝血途径中的血小板增殖过程^[3]。

Ozsu 等^[4]在对 702 名肺栓塞患者进行分析发现,根据肺栓塞的程度不同其 RDW 值有不同程度的升高,在预测院内病死率上其 cut-off 值 $\geq 15\%$,多变量回归发现, RDW 与病死率明显相关,且高浓度的 RDW 可以作为肺栓塞患者短期病死率的独立预测因素。然而,该研究未引入患者维生素 B_{12} 与血清铁,后者可能影响 RDW 与不良事件的关系,且对患者长期预后并未作出回答。

2. RDW 与动脉血栓: Ahmet 等在对慢性心力衰竭患者脑卒中发生风险分析发现, NYHA 分级 I ~ III 级、左心室射血分数 < 40% 的患者, RDW > 15.2% 对该人群脑卒中发生风险的敏感度高达 87%, 特异性为 74%。血管氧化应激和血管内皮细胞功能失调是触发这些患者动脉粥样硬化引起脑卒中的关键环节^[5]。Malandrino 等^[6]对糖尿病人群的研究表明, RDW 与糖尿病患者的血管和微血管并发症有着紧密联系,基础 RDW 值高的糖尿病患者脑卒中的发生率明显上升,考虑炎症因子在其中发挥作用。多项研究表明 RDW 与血清 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平独立相关,而炎症是动脉血栓及动脉粥样硬化的发生、发展过程的关键环节^[6]。Tonelli 等^[7]同样着眼于糖尿病患者,发现基础 RDW 值较高的患者,其脑卒中和肾血管并发症的发生率明显升高,炎症反应会影响红细胞的生成、在循环中的半衰期、红细胞的变形性、造成红细胞的大小不等进而导致

RDW 水平增高,而炎症反应也同样是血栓形成及动脉粥样硬化发生、发展的关键环节。炎症介质例如 CRP 和 IL-6,都被发现参与了糖尿病的血管并发症。Ani 和 Ovbiagele 发现 RDW 可以预测脑卒中患者的心血管和全因病死率, Kim 等的研究显示, RDW 与脑卒中患者 1 年后器官功能障碍和全因死亡显著相关。但 Ntaios 等并未得出 RDW 与缺血性脑卒中严重程度及器官功能障碍具有相关性的结论^[8]。

研究显示,炎症因子抑制促红细胞生成素的基因表达,抑制红系祖细胞的增殖,并降低促红细胞生成素及其受体的表达,从而降低红细胞的寿命。高水平的 RDW 通过降低红细胞生成的条件,使红细胞破碎升高,包括增加其脆性。RDW 增高可能反映了一种潜在的炎症反应状态,而炎症反应可以缩短红细胞的生存时间及影响铁代谢^[9]。此外,氧化应激会导致红细胞膜破坏和红细胞脆性增加,使红细胞生成减少和缩短其寿命,导致 RDW 增高。氧化应激通过诱导红细胞与内皮细胞黏附和降低红细胞的变形能力,从而提高血管阻力,增加了血栓形成的机会。此外,高水平的 RDW 促进红细胞凝集,红细胞的组成和功能改变了血流动力学,导致血栓形成导致血管闭塞,因此造成了缺血性脑卒中的发生。

3. RDW 与冠脉血栓:冠脉血栓形成是冠心病发展过程中的重要病理过程。越来越多的研究开始着眼于 RDW 与冠心病的关系, Sandip 等曾将 NHANES 中 7556 名参与者根据其弗拉明翰评分分组发现, RDW 是人群冠心病的重要且强有力的预测因子^[10]。华琦等^[11, 12]对 1654 名急性冠脉综合征患者和 1442 名稳定型心绞痛患者进行为期 1 年的随访研究发现, RDW $\geq 14\%$ 组患者 1 年内复发心血管事件、全因病死率均高于对照组,推测 RDW 可作为冠心病患者短期事件的预测因子。Tonelli 等^[7]将 4111 名冠心病患者根据 RDW 进行分组,随访 5 年后发现具有高水平的冠心病患者病死率明显上升,且发生心源性死亡、非致命性心肌梗死、新发症状的心力衰竭及卒中的风险明显高于对照组^[7]。Borné 等^[13]对更大样本量的健康人群进行了更长时间的随访研究,针对 26280 名既往无心脑血管疾病的健康人群经过了 14 年的随访发现,基线 RDW 水平高的人群致死性心肌梗死的发生率明显增高,但并未发现 RDW 与非致死性心肌梗死的相关性。

Tanboga 等^[14]对急诊 PCI 的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者进行研究,将冠脉造影过程中的血栓负荷

根据 TIMI 血栓负荷进行评分,结果发现,那些具有高血栓负荷的患者,具有更明显的家族史、更长的 Door to Balloon 时间、更高的 Killip 分级、更高的中性粒和淋巴细胞比值、更高的 RDW 值。认为 RDW 可以作为 STEMI 患者血栓负荷的独立预测因子。急性心肌梗死和不稳定心绞痛患者冠脉内血栓形成的机制是斑块的破裂导致不稳或完全的血管闭塞,冠脉内血栓及血栓的负荷与 STEMI 患者的预后息息相关。而血栓的形成导致了心外膜及心肌的血流减少,血栓的负荷影响到远端血管堵塞(自发或手术过程)。RDW 与操作后血流情况也有着相似的关联, Isik 等发现急诊 PCI 患者的高 RDW 水平与心电图显示的无复流密切相关, Karabulut 认为 RDW 值与操作后的心外膜灌注密切相关。

Wang 等^[15]对首都医科大学附属北京友谊医院行急诊 PCI 的急性心肌梗死患者的研究发现, RDW $> 14\%$ 的患者具有更重的血栓负荷、更严重的冠脉狭窄,且 RDW 高的患者具有更高的 PDW,暗示着血小板活性的增加和血栓前状态。高 RDW 水平具有更高的血清 CRP 和血沉,提示炎症反应在其中发挥着重要作用。此外, Akin 等利用 Syntax 评分评估冠状动脉粥样硬化程度,发现 RDW 与 AMI 患者的高 Syntax 评分密切相关。红细胞膜胆固醇被认为与动脉粥样硬化斑块稳定性息息相关, Tziakas 表示 RDW 是红细胞膜胆固醇的独立预测因子,因此可以说明, RDW 影响着动脉粥样硬化斑块的稳定性,而不稳定斑块的主要临床表现就是斑块破裂和血栓形成。Skjelbakken 等^[1]认为 RDW 在急性心肌梗死中发挥着直接作用,红细胞内包含大量的游离胆固醇,红细胞膜的病理改变导致粥样斑块附近的红细胞聚集增加,红细胞膜通过游离胆固醇的沉积加速了动脉粥样硬化过程,为泡沫细胞提供脂质富集的细胞膜,激活炎症瀑布,红细胞的聚集使斑块的不稳定性增加。

支架内再狭窄通常发生于放置裸支架后的 3~6 个月,与新生血管内皮细胞增殖和炎症引起的血栓形成有关。Kurtul 等^[16]发现,在稳定性冠心病的患者,支架内再狭窄比非支架内再狭窄的患者具有更高的 RDW 水平,且前者具有更长的支架长度,更高的血清 CRP 值, RDW 值 $> 13.75\%$, 预测支架内再狭窄的敏感度为 63.2%, 特异性为 62.2%。罪犯血管的高血栓负荷常是急性心肌梗死再灌注后无复流和慢血流的重要因素。后者已经成为当今急性心肌梗死再灌注时代不能实现心肌有效再灌注的主要原因和最大

障碍,严重影响急性心肌梗死患者的预后。Luo 等^[17]对 185 例慢血流综合征患者分析发现,其血清 RDW 与 hs-CRP 明显高于正常对照组,多因素线性回归分析后发现 RDW 和 hs-CRP 可作为预测慢血流综合征的独立预测因子。

RDW 是临床检验中的一个常规项目,成本低廉、操作简便。RDW 作为反映红细胞大小异质性的指标,直接和间接地参与了血栓的形成和发展过程,并与血栓负荷有一定的相关性,指导着血栓性疾病严重程度评估。RDW 水平与血栓性疾病的发生率有着明显的相关性,对脑卒中、深静脉血栓、急性冠脉综合征等血栓性疾病的短期及长期预后均有着预测作用,但其具体机制仍有待于进一步研究,且 RDW 受血清铁代谢、维生素 B₁₂代谢等因素的影响,以后的研究更应注意代谢因素对 RDW 的影响。

参考文献

- 1 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]. *Journal of the American Heart Association*, 2014, 3(4):1109-1120
- 2 Cay N, Unal O, Kartal MG, *et al.* Increased level of red blood cell distribution width is associated with deep venous thrombosis [J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2013, 24(7):727-731
- 3 Rezende SM, Lijfering WM, Rosendaal FR, *et al.* Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk[J]. *Haematologica*, 2014, 99(1):194-200
- 4 Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, *et al.* Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2014, 20(4):365-370
- 5 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]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2013, 1(10):1177-1184
- 6 Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, *et al.* Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular

- complications in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1):226-235
- 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 Vaya A, Hernandez V, Rivera L, *et al.* Red blood cell distribution width in patients with cryptogenic stroke[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2014, 8(25):145-151
- 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 Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, *et al.* Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events [J]. *The American Journal of Cardiology* 2010, 106(7):988-993
- 11 Ren H, Hua Q, Quan M, *et al.* Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in chinese patients with stable angina pectoris[J]. *Internal Medicine*, 2013, 52(16):1769-1774
- 12 Wang YL, Hua Q, Bai CR, *et al.* Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a chinese population [J]. *Internal Medicine*, 2011, 50(24):2941-2945
- 13 Borné 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
- 14 Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, *et al.* Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2014, 20(7):716-722
- 15 Wang P, Li HW, Wu YQ, *et al.* Relationship between the red cell distribution width and risk of acute myocardial infarction[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2014, 21(12):1010-1033
- 16 Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, *et al.* The association of red cell distribution width with in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease[J]. *Platelets*, 2015, 26(1):48-52
- 17 Luo SH, Jia YJ, Nie SP, *et al.* Increased red cell distribution width in patients with slow coronary flow syndrome[J]. *Clinics*, 2013, 68(6):732-737 (收稿日期:2014-11-05)
(修回日期:2014-11-13)

欢迎订阅

欢迎赐稿