

# 类风湿关节炎患者疾病活动、贫血与红细胞分布宽度的联系

江 维 贺 雄 杜金万 胡春蓉 李 菁

**摘要** 目的 本研究旨在探索 RA 患者中 RDW 与贫血、炎性指标、疾病活动之间联系。方法 回顾性分析 2012~2014 年期间北京协和医院 83 例连续收住院的 RA 患者的红细胞沉降率(ESR)、超敏 - C 反应蛋白(hs - CRP)、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)和红细胞分布宽度(RDW),并连续收集重庆市第九人民医院 2016 年 5 月体检的 83 例健康成人的 ESR、hs - CRP、抗 CCP 抗体、RF 和 RDW 作为对照组,进行组间比较。RA 患者组按照疾病活动性和是否存在贫血进一步分为亚组,进行亚组间比较分析。结果 RA 伴贫血患者的 RDW 值( $15.5 \pm 2.4$ )明显高于 RA 不伴贫血患者( $12.9 \pm 1.5, P = 0.000$ )和正常体检者( $11.9 \pm 0.3, P = 0.000$ );活动期 RA 患者的 RDW 值高于非活动期的 RA 患者( $14.8 \pm 2.2$  vs  $13.0 \pm 1.5, P = 0.000$ );hs - CRP、抗 CCP 与 RDW 值之间呈正相关,是 RDW 值的独立影响因素( $P < 0.05$ )。结论 RDW 值对 RA 预后的影响可能和 RDW 与 hs - CRP、抗 CCP 的正相关性有关,可能是与 RA 患者疾病活动程度及预后有关的指标。

**关键词** 类风湿关节炎 红细胞分布宽度 贫血 炎性指标

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.007

**Relationships between Disease Activity, Anemia and Red Cell Distribution Width of Rheumatoid Arthritis Patients.** Jiang Wei, He Xiong, Du Jinwan, et al. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

**Abstract Objective** This study is designed to investigate the relationships between RDW and anemia, inflammation indices, and disease activity. **Methods** Retrospectively collected the erythrocyte sediment rate(ESR), high - sensitive C - reactive protein(hs - CRP), anti - cyclic citrullinated protein antibody(anti - CCP), rheumatoid factor(RF) and RDW of 83 RA patients hospitalized consecutively during 2012 to 2014 in Peking Union Medical College Hospital as study group. These patients were sub - divided into patients with/without active disease and patients with/without anemia. We consecutively collected ESR, hs - CRP, anti - CCP, RF, and RDW of 83 healthy controls from the Ninth people's hospital in Chongqing. Comparisons were made between study group and control group, and between sub - groups. **Results** RDW of RA patients with anemia ( $15.5 \pm 2.4$ ) was significantly higher than RA patients without anemia ( $12.9 \pm 1.5, P = 0.000$ ) and healthy controls ( $11.9 \pm 0.3, P = 0.000$ ). RDW of RA patients with active disease was significantly higher than RA patient without active disease ( $14.8 \pm 2.2$  vs  $13.0 \pm 1.5, P = 0.000$ ). Positive correlations were found between RDW and hs - CRP, and between RDW and anti - CCP. Hs - CRP and anti - CCP are found to be independent influencing factors of RDW by multivariate linear regression. **Conclusion** The effect of RDW to prognosis of RA maybe related with the positive correlations between RDW and hs - CRP, and between RDW and anti - CCP. RDW might become a new index relating to the disease activity and prognosis of RA.

**Key words** Rheumatoid arthritis; Red cell distribution width; Anemia; Indices of inflammation

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是衡量红细胞形态、质量的重要指标之一,也被广泛的作为区别不同类型贫血的标志<sup>[1]</sup>。

近期研究发现高效价的 RDW 值与心力衰竭、高血压、糖尿病、感染疾病等传统常见病的病死率有关<sup>[2]</sup>。虽然上述情况出现的原因尚不清楚,但慢性炎症活动被认为是关键因素<sup>[3]</sup>。另一方面,有研究发现在多种常见的自身免疫性疾病中也有 RDW 升高的情况,如类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus SLE)、干燥综合征、多发性大动脉炎(Takayasu's arteritis, TAK)等<sup>[4]</sup>。有研究者认为,结缔组织病患者中, RDW 的升

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81401333)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科、风湿免疫病学教育部重点实验室(江维、李菁); 400700 重庆市第九人民医院中西医结合科(江维、贺雄、杜金万、胡春蓉)

通讯作者:李菁,电子信箱:lijing6515@pumch.cn

高也可能与炎症活动和疾病活动有关<sup>[5]</sup>。

RA 是一种慢性非特异性自身免疫性疾病,流行病学调查研究显示,RA 是目前自身免疫性风湿病中患者就医比例最高的<sup>[6]</sup>。RA 患者可以出现严重的活动功能受限,甚至致残。RA 还可以导致间质性肺病、肾脏损害、贫血等多系统损害,其中贫血的发生率很高。有研究认为贫血和炎症活动都可能是造成 RA 患者 RDW 值变化的原因<sup>[7]</sup>。红细胞沉降率(erythrocyte sediment rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗环瓜氨酸多肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)等都是评估类风湿关节炎疾病活动的重要标志,高效价的抗 CCP 抗体和 RF 通常被认为与 RA 预后不良相关<sup>[8]</sup>。RDW 值作为一项慢性炎症指标,也可能成为评估 RA 疾病活动的指标之一。

#### 资料与方法

1. 一般资料:连续选取北京协和医院 2012 ~ 2014 年 83 例 RA 患者住院病历资料进行回顾性分析,患者 RA 诊断符合 2010 年美国风湿病学会诊断标准<sup>[9]</sup>。正常对照组为重庆市第九人民医院体检科连续抽取的 2016 年 5 月进行体检的 83 例健康成人,对照组的年龄、性别、体重指数均与同时期正常人群差异无统计学意义。

2. 疾病活动情况和贫血评估:RA 患者的疾病活动度评估使用美国风湿病协会和欧洲风湿病联盟的简化疾病活动指数(simplified disease activity index, SDAI)评分,RA 的病情活动定义为 SDAI  $\geq 3.3$ 。为除外其他疾病可能带来的干扰,入组时排除了合并肺间质病变、肾脏病变、重症感染或肿瘤的 RA 患者,并且就高血压、高血脂和糖尿病等可能影响 RDW 的慢性病在 RA 患者亚组中的分布进行了比较<sup>[10-12]</sup>。根据世界卫生组织(WHO)的定义,血红蛋白浓度  $< 130\text{g/L}$ (男性)和  $120\text{g/L}$ (女性)为贫血<sup>[13]</sup>。RA 患者

按照病情是否活动分为活动组( $n = 63$ )和非活动组( $n = 20$ ),按照是否合并贫血分成贫血组( $n = 56$ )和非贫血组( $n = 27$ )。

3. 实验室检查:包括血常规、ESR、hs - CRP、抗 CCP 抗体、RF 和其他生化指标。血细胞参数分析包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞容积、RDW、白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞(red blood cell, RBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数。ESR、hs - CRP 使用魏氏法和免疫比浊测定法,抗 CCP 抗体使用 ELISA 等标准的实验室方法进行定量检测。

4. 统计学方法:使用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。所有的变量使用 Kolmogorov - Smirnov 检验方法来检验是否属于符合正态分布。符合正态分布的变量表示为均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ),计数变量用数字(百分比)来表示;ESR、hs - CRP、和 RDW 经对数转换为正态数据进行方差检验。连续变量组间差异的检验应用独立  $T$  检验或  $U$  检验,计数变量应用  $\chi^2$  检验。应用 Spearman 方法分析 RDW 与其他连续变量的相关性,多元线性回归分析用于检验影响 RDW 值的独立因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 结 果

1. RA 患者一般情况和临床特征:83 例 RA 患者和 83 例健康体检者的临床特征见表 1。本研究中,RA 患者平均年龄  $39.2 \pm 7.0$  岁,女性占 74.7%;63 例(75.9%)RA 患者处于疾病活动期,56 例(67.5%)RA 患者合并贫血;70 例(84.3%)RA 患者接受了甲氨蝶呤治疗,剂量为每周  $11.8 \pm 1.6\text{mg}$ 。RA 患者( $n = 83$ )的 HGB 与红细胞计数较正常对照组减低,而白细胞计数较正常对照组升高( $P = 0.000$ )。在 RA 患者的不同亚组中高血压、高血脂和糖尿病分布比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1、表 2)。

表 1 RA 患者与正常体检者以及 RA 患者贫血组和非贫血组、疾病活动与非活动组之间一般情况及共病的比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	所有 RA 患者 ( $n = 83$ )	健康体检者 ( $n = 83$ )	RA 患者贫血组 ( $n = 56$ )	RA 患者非贫血组 ( $n = 27$ )	RA 患者活动组 ( $n = 63$ )	RA 患者非活动组 ( $n = 20$ )
年龄(岁)	$39.2 \pm 7.0$	$40.2 \pm 3.4$	$38.3 \pm 7.0$	$41.1 \pm 6.9$	$37.8 \pm 6.62$	$40.2 \pm 6.9$
女性	62(74.7)	65(78.3)	42(75.0)	22(81.5)	47(74.6)	16(85.0)
体重指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.3 \pm 2.0$	$25.7 \pm 0.9$	$24.5 \pm 1.5$	$23.8 \pm 2.7$	$24.4 \pm 1.6$	$24.0 \pm 1.6$
病程(年)	$7.1 \pm 2.3$	-	$7.5 \pm 1.2$	$6.9 \pm 1.3$	$7.2 \pm 1.5$	$6.8 \pm 1.4$
高血压	12(14.5)	-	10(17.9)	2(7.4)	9(14.3)	3(15.0)
糖尿病	9(10.8)	-	7(12.5)	2(7.4)	6(9.5)	3(15.0)
高血脂	20(24.1)	-	13(23.2)	7(25.9)	15(23.8)	5(25.0)

表2 RA患者与正常体检者以及RA患者贫血组和非贫血组、疾病活动与非活动组之间实验室检查及甲氨蝶呤用法的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	所有 RA 患者 (n=83)	健康体检者 (n=83)	RA 患者贫血组 (n=56)	RA 患者非贫血组 (n=27)	RA 患者活动组 (n=63)	RA 患者非活动组 (n=20)
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	11.8 ± 2.7	5.6 ± 0.5	13.7 ± 2.5	8.7 ± 2.0	12.7 ± 2.5	8.8 ± 1.8
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ )	4.4 ± 0.6	4.8 ± 0.2	4.0 ± 0.5	5.1 ± 0.4	4.21 ± 0.5	5.1 ± 0.4
血红蛋白(g/L)	112.8 ± 15.5	135.9 ± 4.8	101.6 ± 11.1	130.7 ± 14.3	107.1 ± 11.3	131.1 ± 12.8
红细胞容积(fl)	86.5 ± 5.0	93.1 ± 1.7	84.0 ± 8.7	90.3 ± 6.2	85.2 ± 8.5	90.1 ± 6.3
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	324.8 ± 54.1	279.9 ± 18.9	353.0 ± 91.5	279.1 ± 78.4	338.2 ± 90.3	282.6 ± 79.5
红细胞分布宽度(%)	14.5 ± 1.7	11.9 ± 0.3	15.5 ± 2.4	12.9 ± 1.5	14.8 ± 2.2	13.0 ± 1.5
抗 CCP 抗体(U/ml)	334.2 ± 172.1	32.0 ± 2.4	446.2 ± 210.3	155.7 ± 113.4	390.3 ± 170.3	157.5 ± 94.1
类风湿因子(IU/ml)	369.4 ± 62.2	48.8 ± 2.7	384.4 ± 113.9	345.4 ± 120.3	372.6 ± 120.4	372.7 ± 115.9
红细胞沉降率(mm/h)	28.6 ± 12.0	-	34.7 ± 20.1	18.9 ± 12.8	32.7 ± 18.5	15.7 ± 9.5
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	14.9 ± 6.4	2.1 ± 0.7	19.7 ± 3.7	7.3 ± 4.0	17.4 ± 4.5	7.3 ± 1.3
甲氨蝶呤[n(%)]	70(84.3)	-	46(80.7)	24(88.9)	53(84.1)	17(85.0)
甲氨蝶呤剂量(mg/d)	11.8 ± 1.6	-	12.7 ± 2.1	9.9 ± 2.5	12.8 ± 2.7	9.7 ± 2.5

2. RDW 与贫血:RA 患者贫血组( $n = 56$ ) RDW 值( $15.5 \pm 2.4$ )明显高于非贫血组( $n = 27$ )( $12.9 \pm 1.5, P = 0.000$ ),并且两组的 RDW 值都高于健康对照组( $11.9 \pm 0.3, P = 0.000$ ,图 1,表 2)。贫血组中 ESR( $34.7 \pm 20.1$ )明显高于非贫血组( $18.9 \pm 12.8, P = 0.000$ ),hs - CRP、RF、抗 CCP 抗体与非贫血组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血细胞参数分析发现,贫血组血红蛋白、RBC 计数降低、MCV 计数降低、血小板计数升高、WBC 计数升高( $P = 0.000$ ),差异有统计学意义(表 2)。在贫血组中,RDW 值与 HGB、MCV 呈负相关(HGB,  $r = -0.913, P = 0.000$ ; MCV,  $r = -0.957, P = 0.000$ );在非贫血组中,不存在这种相关性(HGB,  $r = 0.273, P = 0.079$ ; MCV,  $r = -0.069, P = 0.428$ )。

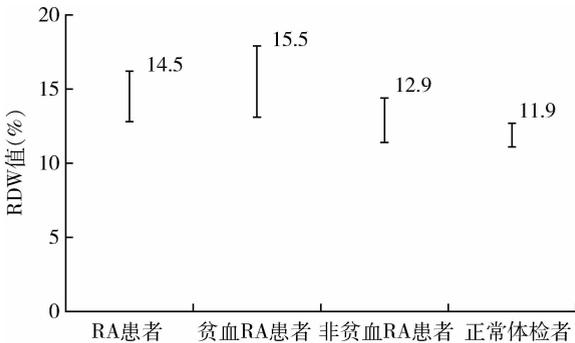


图1 RA患者、正常体检者及RA患者贫血亚组、非贫血亚组 RDW 值比较

3. RDW 与 RA 疾病活动性:RA 患者疾病活动组( $n = 63$ )的 RDW 值( $14.8 \pm 2.2$ )比 RA 患者非活动组( $n = 20$ )( $13.0 \pm 1.5, P = 0.000$ )和正常对照组( $11.9 \pm 0.3, P = 0.000$ )升高(图 2),MCV 值比非活

动组 RA 患者和正常对照组减低。RA 患者疾病活动组的 ESR、hs - CRP、抗 CCP 抗体较非活动组升高( $P = 0.000$ ,表 2)。在 RA 患者非贫血组中( $n = 27$ ),疾病活动者( $n = 8$ ) RDW 值较非活动者( $n = 19$ )( $12.7 \pm 2.4$  vs  $12.9 \pm 2.2$ )升高,但差异无统计学意义( $P = 0.204$ )。在 RA 患者贫血组中( $n = 56$ ),疾病活动 RA 患者( $n = 54$ )和非活动 RA 患者( $n = 2$ )样本量差距太大,经比较差异无统计学意义(表 3)。

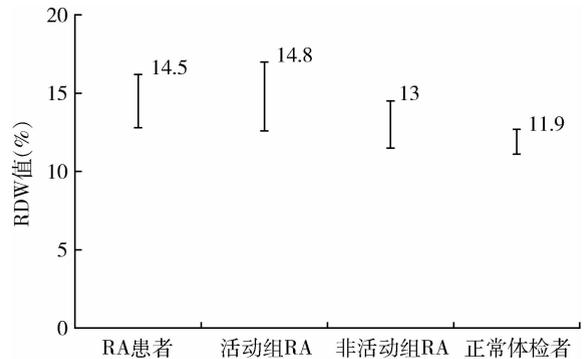


图2 RA患者、正常体检者及RA患者疾病活动亚组、非活动亚组 RDW 值比较

表3 RA患者贫血情况与疾病活动的红细胞分布宽度(RDW)值比较

组别	疾病活动的 RA 患者	疾病非活动期的 RA 患者	P
贫血组( $n = 56$ )			
人数	54	2	
RDW 值	$15.4 \pm 2.1$	$12.9 \pm 2.6$	-
非贫血组( $n = 27$ )			
人数	8	19	
RDW 值	$12.7 \pm 2.4$	$12.9 \pm 2.2$	0.204

4. RDW 与 RA 生物学标志物: 无论是否存在贫血, RA 患者的 RDW 值与 hs - CRP、抗 CCP 抗体、ESR 均呈正相关 (hs - CRP: 贫血组  $r = 0.583, P = 0.017$ ; 非贫血组  $r = 0.414, P = 0.000$ ; 抗 CCP: 贫血组  $r = 0.357, P = 0.022$ ; 非贫血  $r = 0.348, P = 0.000$ ; ESR: 贫血组  $r = 0.314, P = 0.032$ ; 非贫血组  $r = 0.359, P = 0.026$ )。RDW 值与 RF 不存在相关性 (RF: 贫血组  $r = 0.188, P = 0.289$ ; 非贫血组  $P = 0.286, P = 0.490$ )。多元回归因素分析显示, 在除性别、年龄、病程、血红蛋白、红细胞沉降率、甲氨蝶呤剂量的差异后, hs - CRP ( $P = 0.040$ )、抗 CCP 抗体 ( $P = 0.035$ ) 是影响 RDW 的独立因素 (表 4)。

表 4 红细胞分布宽度 (RDW) 独立预测指标的多元回归分析

项目	$\beta$	95% CI	$P$
年龄 (岁)	0.018	-0.178 ~ -0.216	0.158
性别	0.105	-0.065 ~ -0.290	0.357
体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-0.096	-0.245 ~ -0.055	0.412
病程 (年)	-0.068	-0.248 ~ -0.115	0.218
血红蛋白 ( $\text{g}/\text{L}$ )	-0.097	-0.295 ~ -0.102	0.188
红细胞容积 (fl)	-0.378	-0.558 ~ -0.202	0.000
Log (ESR)	-0.040	-0.228 ~ -0.148	0.244
Log (hs - CRP)	0.174	0.007 ~ 0.352	0.040
Log (抗 CCP 抗体)	0.175	0.015 ~ 0.356	0.035
Log (RF)	0.035	-0.128 ~ -0.150	0.311
甲氨蝶呤剂量 ( $\text{mg}/\text{d}$ )	0.068	-0.088 ~ -0.218	0.162

ESR. 红细胞沉降率; hs - CRP. 超敏 C 反应蛋白; CCP. 环瓜氨酸多肽; RF. 类风湿因子

## 讨 论

贫血作为慢性疾病的常见合并症, 被认为是影响 RDW 值的重要因素<sup>[14]</sup>。本研究发现, 合并贫血的 RA 患者 RDW 值高于不伴贫血的 RA 患者和健康对照组, 而且在贫血组中 RDW 值和 HGB 呈负相关, 非贫血组不存在这种关系。故提示 RA 患者的 RDW 值与贫血有相关性。

另外, 本研究发现, RDW 值与 hs - CRP、抗 CCP 和 ESR 之间存在相关性, 与是否合并贫血无关; 而且多元回归因素分析提示 hs - CRP、抗 CCP 抗体是独立影响 RA 患者 RDW 值的因素。这个结果与多发性大动脉血管炎的患者结果有一定的相似性<sup>[15]</sup>。

红细胞沉降率和 RDW 值在 RA 患者活动期与非活动期、贫血与非贫血的组间比较时, 都存在显著升高, 但经过多元回归分析发现红细胞沉降率并不是 RDW 值的独立影响因素, 所以考虑红细胞沉降率和 RDW 值的共同升高可能与贫血情况和疾病活动有

关。hs - CRP 和抗 CCP 是影响 RDW 值的独立因素, 但是具体机制尚不清楚, 既往的研究提示抗 CCP 抗体可能会影响 RA 患者的预后<sup>[16]</sup>。结合本研究结果考虑, 可能与预后差的 RA 患者同时具有炎症活动较重的表现有关。另一方面, 也提示抗 CCP 抗体可能对 RA 患者的转归及炎症活动的程度有一定的预测性。

在自身免疫性疾病中, 促炎性因子和抗炎性因子的水平是失衡的。作为免疫性疾病常用的急性期炎症指标 hs - CRP, 本研究结果提示其与 RDW 值存在正相关性, 而且是影响 RDW 值的独立因素, 因此笔者推测在 RA 中, 促炎性因子可能使铁代谢发生了改变, 促进了促红细胞生成素的产生、祖细胞的扩散和红细胞寿命的增加, 这些因素共同造成了 RDW 值的升高<sup>[14]</sup>。通过上述这些途径, 炎症活动可能导致红细胞大小不均和幼稚红细胞释放到末梢血液中。所以笔者预测, 在反应结缔组织病炎症活动程度的指标中, hs - CRP 可能具有更强的特异性, 这与结缔组织病肺间质病变中的研究结果也是一致的。

本研究也尝试探索 RDW 值是否与 RA 疾病活动性直接相关, 发现处于炎症活动期的 RA 患者, RDW 值高于非炎症活动期的 RA 患者和健康体检者。在 RA 患者贫血组中按疾病活动与否分成两个亚组, 由于两组样本量差距太大, 差异无统计学意义。在 RA 患者非贫血组中按疾病活动与否分成两个亚组, RDW 值在亚组之间差异无统计学意义。虽然本研究结果不能证实 RDW 值与 RA 病情是否活动具有直接相关性, 但结合既往相关文献的结果, 笔者仍然推测 RDW 值可能可以预测 RA 疾病的活动性, 这需要分析更大样本的数据进行确证<sup>[15, 17]</sup>。由于本研究是回顾性研究, 样本量较小, 很难明确评估 RA 和 RDW 的关系。还需要进一步扩大样本量, 在前瞻性队列研究中评估 RA 和 RDW 之间的关系。

综上所述, 本研究结果提示 RDW 值受 RA 患者的炎症活动和贫血影响, 可能是一个潜在的评估 RA 疾病活动性的新标志物。RDW 值作为一个常规的实验室检查指标, 需要在今后的队列研究中收集更多的样本来明确其在 RA 中的临床意义。

## 参 考 文 献

- Sun J, Liu DW, Liu ZS, *et al.* Epidemiology of rheumatoid arthritis in middle - aged and elderly population in Luohe City, Henan Province [J]. Zhong Hua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93(41): 3309 - 3311
- Ferreira JP, Girerd N, Arrigo M, *et al.* Enlarging red blood cell distribution width during hospitalization identifies a very high - risk sub-

set of acutely decompensated heart failure patients and adds valuable prognostic information on top of hemoconcentration [J]. *Medicine*; Baltimore, 2016, 95(14): e3307

3 Batycka – Baran A, Flaig M, Molin S, *et al.* Etanercept – induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(6): 911 – 921

4 吴婵媛, 李梦涛, 曾小峰. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  抑制剂的免疫原性 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3(3): 210 – 215

5 王国华. 类风湿关节炎免疫发病机制研究进展 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2010, 19(3): 309 – 311

6 姜宝法, 张源潮, 徐晓菲, 等. 山东沿海地区常见风湿病流行病学调查 [J]. *山东医科大学学报*, 2001, 39(3): 210 – 211

7 路晓燕, 李春, 赵金霞, 等. 2011年 ACR/EULAR 类风湿关节炎缓解标准与其他常用标准的比较 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2013, 45(2): 260 – 263

8 Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, *et al.* A systematic review of serum biomarkers anti – cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmune Dis*, 2011, 2011: 815038

9 Kim JY, Cho SK, Han M, *et al.* The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(2): 204 – 209

10 Fornal M, Wizner B, Cwynar M, *et al.* Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as

rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 56(4): 325 – 335

11 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

12 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

13 Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1968, 405: 5 – 37

14 Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015(1): 14 – 18

15 Liu Q, Dang AM, Chen BW, *et al.* The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438: 205 – 209

16 Serdaroğlu M, Çakırbay H, Değer O, *et al.* The association of anti – CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2008, 28(10): 965 – 970

17 Demircan F, Gözel N, Kiling F, *et al.* The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder [J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1): 27 – 33

(收稿日期: 2017 – 08 – 12)  
(修回日期: 2017 – 10 – 28)

## D – 半乳糖诱导间充质干细胞衰老的研究

杨孟恺 易诚青

**摘要** 目的 利用 D – 半乳糖诱导建立间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 体外衰老模型, 并探讨其潜在机制。方法 以正常培养的 MSCs 做对照组, 以分别用 1、10、100g/L D – 半乳糖诱导的 MSCs 作为处理组, 培养 48h 后, 采用免疫蛋白印迹法 (Western blot) 检测细胞内 AKT 与 mTOR 蛋白磷酸化水平以及衰老相关蛋白 p16<sup>Ink4a</sup> 的变化。同时使用  $\beta$  – 半乳糖苷酶试剂盒检测 MSCs 中  $\beta$  – 半乳糖苷酶 (SA –  $\beta$  – gal) 表达量的变化。最后用 AKT 抑制剂预处理 D – 半乳糖诱导组以明确 AKT/mTOR 信号通路在 MSCs 衰老中的作用。结果 与对照组相比, 10g/L D – 半乳糖作用 48h 后 MSCs 中  $\beta$  – 半乳糖苷酶表达和衰老相关蛋白 p16<sup>Ink4a</sup> 含量明显增加, 同时 p – AKT 与 p – mTOR 含量也较对照组增加, 加入 AKT 抑制剂后, 衰老组  $\beta$  – 半乳糖苷酶表达和衰老相关蛋白 p16<sup>Ink4a</sup> 含量皆有所下降。结论 D – 半乳糖能成功诱导构建 MSCs 体外衰老模型, AKT/mTOR 信号通路参与了这一过程。

**关键词** D – 半乳糖 信号通路 间充质干细胞 衰老

**中图分类号** R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.008

**Study on D – galactose – induced Senescence of Mesenchymal Stem Cells.** Yang Mengkai, Yi Chengqing. Department of Orthopedics, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

**Abstract Objective** To establish the aging model of mesenchymal stem cells (MSCs) induced by D – galactose (D – gal) and in-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81371979)

作者单位: 200080 上海交通大学附属第一人民医院骨科

通讯作者: 易诚青, 电子信箱: ycq3000@sjtu.edu.cn