

论著·临床研究

慢性阻塞性肺病患者红细胞分布宽度与右心衰竭的相关性研究

王海丽^{1,2}, 周剑平^{1,3}, 孟俊⁴, 李庆云^{1,3}

1. 上海交通大学 医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025; 2. 江苏省泗洪县金亨医院呼吸内科, 泗洪 223900; 3. 上海交通大学 医学院呼吸病研究所, 上海 200025; 4. 上海交通大学 医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025

[摘要] **目的**·探讨慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 与右心衰竭严重程度的关系。**方法**·收集 2011 年 10 月至 2016 年 9 月期间上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科收治单纯 COPD 患者 265 例及 COPD 伴右心衰竭患者 268 例, 后者参照美国纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级标准分为: A 组 (I 级), B 组 (II 级), C 组 (III 级) 和 D 组 (IV 级)。获取所有患者入院后 24 h 内测定的 RDW 值、平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、前脑钠肽、红细胞沉降率等指标。就不同组别患者 RDW 变化趋势和相关影响因素进行分析和比较。**结果**·在单纯 COPD 组和 COPD 伴右心衰竭组比较中, 2 组患者在性别、年龄、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、COPD 急性加重次数比较中, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。在实验室指标比较中, 2 组患者红细胞计数、血红蛋白、MCV、RDW、前脑钠肽和动脉血氧分压均具有显著性差异 (均 $P<0.05$)。在 COPD 伴右心衰竭组内比较中, 4 组患者红细胞计数、血红蛋白、MCV、动脉血氧分压的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。但随着患者 NYHA 心功能分级的增加, 前脑钠肽和 RDW 均呈相似的显著升高趋势 (均 $P=0.000$)。组间多重比较提示, 4 组两两之间比较差异均存在统计学意义 (均 $P<0.05$)。**结论**·COPD 伴右心衰竭患者 RDW 显著升高, 且与右心衰竭密切相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺病; 右心衰竭; 红细胞分布宽度; 回顾性研究

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.013 **[中图分类号]** R563.9 **[文献标志码]** A

Correlation between red blood cell distribution width and right heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

WANG Hai-li^{1,2}, ZHOU Jian-ping^{1,3}, MENG Jun⁴, LI Qing-yun^{1,3}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Jintong Hospital, Sihong County, Jiangsu Province, Sihong 223900, China; 3. Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the relationship between the red blood cell distribution width (RDW) and the severity of right heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**·A total of 265 patients with simple COPD and 268 COPD patients with right heart failure admitted to Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from October 2011 to September 2016 were enrolled. According to the New York Heart Association (NYHA) criteria, all COPD patients with right heart failure were divided into Group A (Class I), Group B (Class II), Group C (Class III) and Group D (Class IV). The RDW, mean corpuscular volume (MCV), pro-brain natriuretic peptide, and erythrocyte sedimentation rate were measured within 24 h after admission for all patients. The RDW trends and related influencing factors in different groups were analyzed and compared. **Results**·There was no significant difference in the gender, age, forced expiratory volume in one second (FEV₁), and COPD exacerbation times between the COPD group and the COPD with right heart failure group (all $P>0.05$). However, there was a significant difference in red blood cell count (RBC), hemoglobin, MCV, RDW, pro-brain natriuretic peptide, and arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) (all $P<0.05$). In COPD with right heart failure group, there was no significant difference in age, RBC, hemoglobin, MCV, and PaO₂ among the four groups (all $P>0.05$). With the increase of the patients' NYHA functional class, both pro-brain natriuretic peptide and RDW showed a similarly significant increase (both $P=0.000$). Through further multiple comparisons of RDW among four groups, there was a significant difference between any two groups (all $P<0.05$). **Conclusion**·RDW in patients with COPD with right heart failure is significantly elevated, and is closely related to right heart failure.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; right heart failure; red blood cell distribution width; retrospective study

[基金项目] 国家自然科学基金 (81700085); 上海市重中之重临床重点学科建设项目 (2017ZZ02014); 瑞金医院“广慈卓越青年培养计划” (GCQN-2017-B24) (National Natural Science Foundation of China, 81700085; Key Construction Project of Clinical Key Discipline of Shanghai, 2017ZZ02014; Guangci Excellent Youth Training Program of Ruijin Hospital, GCQN-2017-B24)。

[作者简介] 王海丽 (1984—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: 704405852@qq.com。

[通信作者] 周剑平, 电子信箱: zjp11593@rjh.com.cn。

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 在全球范围内的患病率和病死率均很高, 预测到 2020 年将上升至死因的第 3 位^[1], 其主要表现为进行性发展、不完全可逆的气流受限。心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是 COPD 常见的合并症之一, 其中尤以肺源性心脏病 (肺心病) 导致的右心衰竭更为多见。不同研究^[2-4]发现 COPD 合并 CHF 患者的比例为 10% ~ 40%。红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 是反映红细胞体积异质性的数字化指标。作为血常规检查中的一项指标, RDW 具有快速、廉价、简单易行、普遍开展等优点。近年来的研究发现, RDW 与 COPD^[5-8]及 CHF^[9-10]的诊断和预后均具有一定相关性, 但 RDW 在 COPD 合并右心衰竭患者人群中的研究较少。该研究旨在评价单纯 COPD 患者和 COPD 伴右心衰竭患者之间 RDW 水平差异以及 RDW 与 CHF 严重程度的相关性。

1 对象与方法

1.1 入组标准和排除标准

收集 2011 年 10 月—2016 年 9 月因 COPD 伴或不伴肺心病致右心衰竭被收入上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科的患者。所有入选患者均需符合: ① COPD 诊断标准^[11], 既往肺功能检查结果均提示吸入支气管扩张剂后, 第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 占用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 百分比 (FEV₁/FVC) <70%, FEV₁ 占预计值 <80%。② 肺心病致右心衰竭, 参照美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级标准^[12]分为 4 组: A 组 (I 级), 患者患有心脏病, 但日常活动量不受限制, 一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛; B 组 (II 级), 心脏病患者的体力活动受到轻度的限制, 休息时无自觉症状, 但平时一般活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛; C 组 (III 级), 心脏病患者的体力活动明显受限, 小于平时一般活动即可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛; D 组 (IV 级), 心脏病患者不能从事任何体力活动, 休息状态下也出现 CHF 的症状, 体力活动后加重。③ 病史 ≥ 6 个月。

排除具备以下临床情况的患者: ① 临床资料不齐全。② 严重的肝肾功能不全、血液透析。③ 近期输血史。④ 恶性肿瘤、放射治疗、化学治疗及器官移植。⑤ 溶血性贫血。⑥ 近 1 个月有严重感染。⑦ 入院前 3 个月内有任何大

手术者。

1.2 方法

1.2.1 临床信息收集 所有入选患者在入院后完成基本信息收集, 包括性别、年龄、吸烟史、基础心功能情况、基础肺功能情况、过去 1 年 COPD 急性加重次数、基础疾病和长期用药等情况。

1.2.2 实验室指标测定 选取所有患者在入院后 24 h 以内相关检测结果, 包括红细胞计数 (red blood cell count, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、RDW、血小板计数 (platelet count, PLT)、前脑钠肽 (pro-B-type natriuretic peptide, ProBNP)、肌钙蛋白 (troponin I, TnI)、血清肌酐、血清尿素氮、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 和动脉二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 对所有数据进行正态性检验。符合正态分布的数据, 定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组独立数据比较采用 *t* 检验; 定性资料采用 χ^2 检验, 多组独立数据比较采用非参数检验 (Kruskal-Wallis test)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 and 人群特征

研究总计筛选 COPD 患者 956 例, 最终纳入 265 例单纯 COPD 患者和 268 例 COPD 合并右心衰竭患者。在单纯 COPD 组中, 男性 216 例, 女性 49 例, 其中当前吸烟者占 29.1% (77/265)。在 COPD 合并右心衰竭组中, 男性 235 例, 女性 33 例, 其中当前吸烟者占 23.5% (63/268)。2 组患者性别、年龄、吸烟情况、FEV₁ 和过去 1 年 COPD 急性加重次数, 差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。COPD 合并右心衰竭患者的 RBC、HGB、RDW、ProBNP 均高于单纯 COPD 组, 但 PaO₂ 低于单纯 COPD 组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05); 而 2 组患者在 MCV、PLT、TnI、PaCO₂、ESR、CRP 以及血清肌酐和尿素氮比较中, 差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05) (表 1)。

表 1 所有纳入研究人群临床特征和人口学资料
Tab 1 Clinical and demographic characteristics of study population

项目	单纯 COPD (n=265)	COPD 伴右心衰 竭 (n=268)	P 值	项目	单纯 COPD (n=265)	COPD 伴右心衰 竭 (n=268)	P 值
性别 /n			0.055	HGB/ (g/L)	121.3±21.5	129.1±18.8	0.000
男	216	235		MCV/fL	91.0±6.4	91.6±5.6	0.970
女	49	33		RDW/%	12.9±0.6	14.7±1.6	0.000
年龄 / 岁	67.9±7.4	68.3±5.6	0.472	PLT/ (×10 ⁹ 个 /L)	205.7±110.6	206.0±110.4	0.974
吸烟情况 /n			0.197	ProBNP/ (pg/mL)	340.3±288.0	750.8±1 069.6	0.000
当前吸烟者	77	63		TnI/ (ng/mL)	0.035±0.030	0.032±0.030	0.313
既往吸烟者	145	167		PaO ₂ /kPa	9.65±1.48	8.41±1.11	0.000
从不吸烟者	43	38		PaCO ₂ /kPa	6.13±1.14	5.91±1.10	0.233
FEV ₁ /L	1.11±0.17	1.12±0.16	0.642	ESR/ (mm/h)	27.1±23.2	25.9±16.2	0.493
年急性加重 / 次	2.0±1.2	2.1±0.9	0.168	CRP/ (mg/L)	2.89±4.39	3.25±4.53	0.350
实验室指标				血清肌酐/ (μmol/L)	76.2±43.8	85.0±59.4	0.051
RBC/ (×10 ¹² 个 /L)	3.77±0.77	4.02±0.70	0.000	血清尿素氮 / (mmol/L)	7.59±4.07	8.04±4.63	0.232

2.2 COPD 合并右心衰竭患者临床情况比较

按照 NYHC 心功能分级, 将 COPD 合并右心衰竭患者分为 A 组 64 例, B 组 66 例, C 组 69 例, D 组 69 例。4 组患者年龄、RBC、HGB 以及 PaO₂ 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。但随着患者 NYHA 心功能分级的增加, ProBNP 和 RDW 均呈升高趋势 (均 $P=0.000$) (表 2)。

表 2 COPD 合并右心衰竭患者分组比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab 2 Comparison in COPD patients combined with right heart failure ($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组 (n=64)	B 组 (n=66)	C 组 (n=69)	D 组 (n=69)	P 值
年龄 / 岁	68.2±6.0	66.8±4.9	68.5±5.6	69.6±5.5	0.124
RBC/ (×10 ¹² 个 /L)	3.82±0.85	3.70±0.70	3.82±0.78	3.76±0.77	0.536
HGB/ (g/L)	126.7±16.4	132.2±18.6	127.7±15.2	130.0±23.6	0.379
RDW/%	13.6±0.8	14.1±1.2	15.1±1.4	16.0±1.6	0.000
ProBNP/ (pg/mL)	494.4±553.4	538.5±381.3	649.0±727.4	1 294.9±1 766.0	0.000
PaO ₂ /kPa	8.27±1.27	8.40±1.11	8.46±1.03	8.49±1.02	0.786
ESR/ (mm/h)	27.3±16.4	25.8±18.9	24.1±15.6	26.5±13.9	0.198

2.3 COPD 合并右心衰竭患者组间 RDW 多重比较

在 COPD 合并右心衰竭患者中就 RDW 水平进行组间多重比较, 发现 RDW 在 A 组与 B 组 ($P=0.003$)、A 组与 C 组 ($P=0.000$)、A 组与 D 组 ($P=0.000$)、B 组与 C 组 ($P=0.000$)、B 组与 D 组 ($P=0.000$)、C 组与 D 组 ($P=0.001$) 间, 差异均有统计学意义。

3 讨论

RDW 是外周血红细胞检查中一项常规指标, 其检测技术成熟、简单易行, 且不增加任何额外费用, 因此临床应用广泛。RDW 既往主要用于贫血相关疾病的诊断^[13], 其升高主要反映红细胞代谢失衡, 包括红细胞增生功能异

常或非正常红细胞增生。其内在机制多归因于各种不同类型的代谢异常, 例如端粒缩短、氧化应激、炎症、营养状态不佳、高脂血、高血压、红细胞片段化和促红细胞生成素功能异常等^[14]。近年来, 越来越多的研究聚焦 RDW 在 COPD 和慢性 CHF 疾病严重程度的预测作用, 但多关注 RDW 在 COPD 或 CHF 等单独疾病中的预测价值。在既往研究基础上, 本研究旨在评价 RDW 在伴肺心病致右心衰竭的 COPD 患者中的临床应用价值, 并进一步评估 RDW 在 COPD 患者中与不同严重程度右心衰竭的相关性。

COPD 是一种慢性气道炎症性疾病, 其主要表现为患者肺功能不完全可逆性下降、组织细胞缺氧伴二氧化碳潴留等; 而作为全身反馈机制的重要组成部分, 神经体液系统会发挥显著代偿作用, 包括促红细胞生成素在内的各种

造血因子得以增加, 进而导致骨髓释放大量的未成熟红细胞进入外周血, RDW 因此发生显著升高^[14]。此外, RDW 升高与白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等水平升高显著相关; 后者促进大量的氧自由基生成, 从而抑制红细胞的成熟, 同时氧自由基会增加红细胞的脆性, 降低红细胞的变形能力, 使红细胞半衰期延长, 上述过程均会导致 RDW 显著升高^[14]。Kalemci 等^[15]研究提示 RDW 是 COPD 严重程度的独立影响因素, RDW>14.45% 与重度 COPD 相关, 其敏感度高达 90%, 特异度达 87%。这也提示 COPD 程度越重, RDW 水平可能更高。而即便对于稳定期 COPD 患者而言, RDW 升高也提示死亡风险增加^[16]。

肺心病致右心衰竭是 COPD 常见的合并症之一, 也是疾病发展到终末阶段表现出的一组临床综合征, 可损害患者的全身功能状态和降低生活质量。NYHA 心功能级别越高, 患者病死率越高, 生活质量越差。Ozgul 等^[17]研究发现在 COPD 患者中, RDW 与心血管疾病的发生呈独立相关。Xanthopoulos 等^[18]研究发现 RDW 在糖尿病性 CHF 患者和非糖尿病性 CHF 患者中具有同样的预后预测价值。而 Kawasoe 等^[19]研究发现 RDW 可以作为慢性 CHF 患者死亡风险的预测指标, RDW $\geq 14.9\%$ 往往提示预后情况不佳。Imai 等^[20]研究发现在 CHF 患者中 RDW 为 15.2%, 对射血分数具有显著预测价值, 可以作为有效的随访指

标。而 Sincer 等^[8]的研究则进一步提示 RDW 是 COPD 患者合并右心衰竭的独立预测指标, 与本研究的结论基本一致。本研究通过对 265 例单纯 COPD 患者和 268 例 COPD 合并右心衰竭患者的观察性研究, 发现 COPD 合并右心衰竭患者的 RDW 值显著高于单纯 COPD 患者, 同时随着 NYHA 心功能分级的升高, RDW 同样呈现逐步增高趋势, 这也表明 RDW 与 CHF 的严重程度呈显著相关。在研究中, 我们同样发现 RDW 与 ProBNP 呈现相似的趋势变化, 而后者则是明确的 CHF 标志物。由此可见, RDW 的增高可能预示着 CHF 患者的心功能恶化可能。本项研究进一步补充了 RDW 与 COPD 合并 CHF 相关性的临床研究结果, 对于 RDW 作为潜在简易的常规血液指标用于评价或预测 COPD 合并 CHF 的严重程度提供了相关依据。

本研究尚具有一定局限性, 所有生化指标均为入院后首日单次测定, 缺少动态随访数据。RDW 作为潜在的 COPD 或 CHF 预测指标, 随访数据更能反映其动态变化与病情变化的相关性。同时, 本研究并未将 COPD 患者按照肺功能分级进行细化并就不同分级患者的 RDW 进行比较, 未能反映 RDW 与 COPD 严重程度的相关性。因此, 仍需随机、对照、前瞻性的临床研究对此进行深入分析。

综上所述, 本研究提示 COPD 患者的 RDW 值与是否合并 CHF 以及 CHF 的严重程度可能相关。RDW 有望作为评价 COPD 患者合并 CHF 预后的潜在简易标志物。

参 考 文 献

- [1] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990—2020: global burden of disease study[J]. Lancet, 1997, 349(9064): 1498-1504.
- [2] Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study[J]. Chest, 2012, 142(5): 1126-1133.
- [3] Matamis D, Tsigourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life[J]. J Crit Care, 2014, 29(2): 315-317.
- [4] 曾雪峰, 戴玫, 王晓霞, 等. 成都市社区慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭待查[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(2): 109-112.
- [5] Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, et al. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2013, 10(4): 416-424.
- [6] Tertemiz KC, Ozgen Alpaydin A, Sevinc C, et al. Could "red cell distribution width" predict COPD severity?[J]. Rev Port Pneumol (2006), 2016, 22(4): 196-201.
- [7] Balta S, Aydogan M, Demirkol S, et al. Red cell distribution width: a novel and simple predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2014, 11(4): 475-476.
- [8] Sincer I, Zorlu A, Yilmaz MB, et al. Relationship between red cell distribution width and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Heart Lung, 2012, 41(3): 238-243.
- [9] Allen LA, Michael FG, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution ion width as a prognostic marker in heart failure[J]. J Cardiol Fail, 2010, 16(3): 230-238.
- [10] Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(12): 1155-1162.
- [11] 中华医学会呼吸分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [12] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 心衰的分期与分级[M]//内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 169-170.
- [13] Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 71(5 Suppl): 1280S-1284S.
- [14] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(2): 86-105.
- [15] Kalemci S, Akin F, Sarihan A, et al. The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease[J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(3): 171-177.
- [16] Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, et al. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2013, 10(4): 416-424.
- [17] Ozgul G, Seyhan EC, Özgül MA, et al. Red blood cell distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(3): 107-113.
- [18] Xanthopoulos A, Giamouzis G, Melidonis A, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 81.
- [19] Kawasoe S, Kubozono T, Ojima S, et al. Combined assessment of the red cell distribution width and b-type natriuretic peptide: a more useful prognostic marker of cardiovascular mortality in heart failure patients[J]. Intern Med, 2018. DOI: 10.2169/internalmedicine.9846-17.
- [20] Imai R, Uemura Y, Okumura T, et al. Impact of red blood cell distribution width on non-cardiac mortality in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Cardiol, 2017, 70(6): 591-597.

[收稿日期] 2018-02-28

[本文编辑] 崔黎明

