

· 临床研究 ·

# 红细胞分布宽度与结缔组织病相关肺高压预后相关性的临床研究

何梦钰, 丁怡睿, 解卫平\*

南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探究红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)在结缔组织病相关肺高压(connective tissue diseases-associated pulmonary hypertension, CTD-PH)中的变化及其与患者远期预后的相关性。方法:回顾分析2011年1月—2019年12月在南京医科大学第一附属医院住院的34例CTD-PH患者临床资料。以入选的CTD-PH患者发生死亡事件作为状态变量, RDW作为检验变量,应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析确定RDW检验效能最佳的截断值,并以此水平将CTD-PH患者分为高RDW组和低RDW组,比较两组的临床特征。结果:ROC曲线分析结果表明, RDW预测CTD-PH死亡事件的最佳截断值为16.3%(曲线下面积=0.729), 敏感度为66.7%, 特异度为84.0%。COX单因素回归分析示RDW是影响CTD-PH患者预后的危险因素。以16.3%作为截断值将CTD-PH分为高RDW组(RDW $\geq$ 16.3%)和低RDW组(RDW $<$ 16.3%)。两组比较发现,高RDW组患者N末端B型脑利钠肽原(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)更高、三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)显著缩短、心功能更差。结论:RDW与CTD-PH患者远期不良预后发生相关, RDW水平可作为推测CTD-PH患者预后的潜在生物学标志物。

**[关键词]** 结缔组织病相关肺高压;红细胞分布宽度;远期预后;心功能

**[中图分类号]** R563

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)11-1650-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211114

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是由多种原因引起的、严重威胁人类健康且进展迅速的临床综合征,以肺血管阻力进行性升高为主要特征,导致不同程度的右心功能衰竭,最终引起死亡。根据欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会指南,目前该疾病分为5大类,其中结缔组织病相关肺高压(connective tissue diseases-associate pulmonary hypertension, CTD-PH)属于第一大类肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)<sup>[1]</sup>。虽然目前PH的靶向药物治疗已取得进展,但CTD-PH患者生存率仍然较低,硬皮病相关PH患者3年生存率仅50%<sup>[2]</sup>。因此,加强临床医师对CTD-PH的认识,寻找临床上简单易获取的推测CTD-PH患者预后的潜在生物学标志物十分必要。

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是一项反映外周红细胞体积离散程度的临床检验指标。研究发现RDW与多种心血管疾

病和肺部疾病发病率相关;此外, RDW作为独立的预测因子,与慢性血栓栓塞性肺动脉高压及特发性肺动脉高压患者预后存在相关性<sup>[3-4]</sup>。但关于RDW与CTD-PH患者预后关系的研究鲜见报道。因此,本研究回顾性分析2011年1月—2019年12月于南京医科大学第一附属医院住院的34例CTD-PH患者,探究RDW作为CTD-PH患者预后判断指标的价值,为临床CTD-PH的死亡风险评估提供新的途径与方法。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集并纳入2011年1月—2019年12月在南京医科大学第一附属医院住院的CTD-PH患者共34例。所有CTD患者均符合美国风湿病学会或国际公认的风湿病分类标准,CTD的诊断由有经验的风湿科医生确定。PAH诊断标准为静息状态下,经右心漂浮导管检测平均肺动脉压力(mean pulmonary artery pressure, mPAP) $\geq$ 25 mmHg,同时肺小动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) $\leq$ 15 mmHg及肺血

**[基金项目]** 国家自然科学基金目(82000061)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wpxie@njmu.edu.cn

管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR) $>3$  Wood单位<sup>[5]</sup>。

### 1.2 方法

在医院电子病历系统中以出院诊断为“肺高血压”、“肺动脉高压”、“肺高压”进行搜索。选取CTD-PH患者并记录其性别、年龄、RDW、右心漂浮导管检查测定的血流动力学参数[包括mPAP、右心房压(right ventricular pressure, RVP)]。超声心动图检查测定的参数包括左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVDd)、右心房内径(right atrial diameter, RAD)、右心室舒张末期内径(right ventricular end diastolic dimension, RVDd)、N末端B型脑利钠肽原(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、世界卫生组织心功能分级(WHO Fc)等指标。于2020年9月对本研究纳入的34例患者进行电话或门诊随访,统计患者预后情况,计算生存时间及死亡率。

### 1.3 统计学方法

本研究运用SPSS 24.0统计学软件处理。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准误( $\bar{x} \pm s_x$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料用例数和构成比(率)表示,组间比较运用 $\chi^2$ 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),计算曲线下面积(area under curve, AUC),确定RDW与预后相关的最佳截定值,判断其检验效能。用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

本研究共纳入34例CTD-PH患者,其中男1例,女33例,年龄20~70岁,平均( $37.79 \pm 2.20$ )岁。纳入的患者均于首次入院时检测RDW,其中12例患者在采集RDW时为初诊CTD患者,22例患者在采集RDW时已确诊CTD,病程平均为( $63.05 \pm 11.14$ )个月,已确诊患者中有20例曾接受过激素和/或免疫抑制剂的治疗。

截至随访日期,34例CTD-PH患者中25例患者生存,9例患者死亡,死亡率26.47%,其中有6人死于心力衰竭,2人死于肺部感染,1人死于急性肺栓塞。

### 2.2 RDW与CTD-PH患者预后的相关性分析

以本次入选的CTD-PH患者发生死亡事件作为状态变量,以RDW作为检验变量,ROC曲线分析后显示,RDW的AUC值为0.729, $P$ 值为0.044(95%CI: 0.531~0.927)。根据约登指数(敏感度+特异度-1)的最大值确定最佳截断值。RDW预测死亡事件的最佳截断值为16.3%,敏感度为66.7%,特异度为84.0%(图1A)。

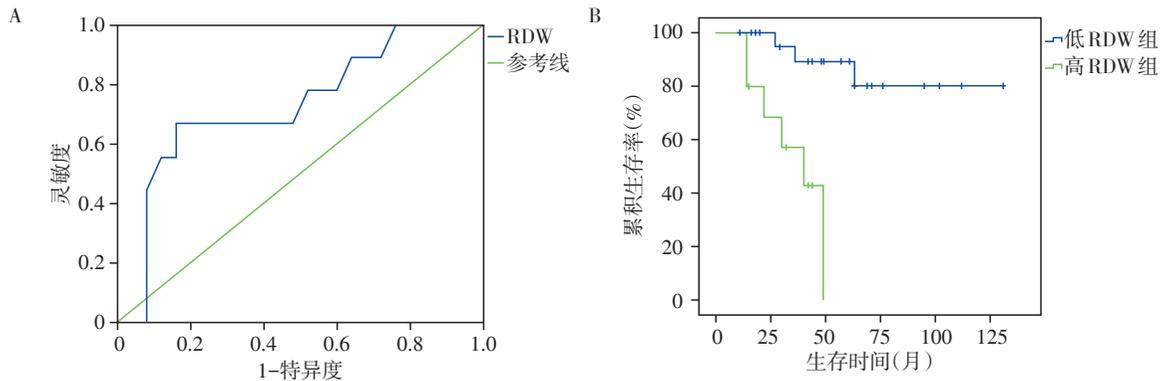
COX单因素回归分析示RDW是影响CTD-PH患者预后的危险因素( $P=0.04$ , HR=1.446, 95%CI: 1.006~2.078)。根据RDW预测病死率的最佳截断值(16.3%)将研究对象分为高RDW组(RDW $\geq$ 16.3%)和低RDW组(RDW $<$ 16.3%)。高RDW组10例,低RDW组24例,截至随访日期,高RDW组6例患者死亡,死亡率60.0%,中位生存时间为40个月,平均生存时间35个月;低RDW组3例患者死亡,死亡率12.5%,平均生存时间114个月(图1B)。

### 2.3 高RDW组与低RDW组临床特点比较

高、低RDW组间基线资料比较后显示,高RDW组患者NT-proBNP值更高[( $2\ 585.67 \pm 1\ 086.70$ )pg/mL],而低RDW组NT-proBNP值为( $847.57 \pm 209.27$ )pg/mL,差异有统计学意义( $P=0.034$ )。通过检测二维超声心动图发现,高RDW组患者TAPSE为( $1.53 \pm 0.08$ )cm,低RDW组患者TAPSE为( $2.50 \pm 0.37$ )cm,差异有统计学意义( $P=0.022$ )。高RDW组患者LAD为( $34.60 \pm 1.65$ )mm,低RDW组患者LAD为( $29.75 \pm 1.13$ )mm,差异有统计学意义( $P=0.025$ )。高RDW组WHO心功能III~IV级所占比例明显高于低RDW组,心功能I~II级所占比例低。高RDW组与低RDW组相比,NT-proBNP显著升高,心脏超声下TAPSE显著缩短,LAD增大、心功能更差(表1)。

## 3 讨论

RDW是从标准全血细胞计数获得的常规生化参数,它是循环中红细胞大小变异性的量度,定量反映外周红细胞的体积差异<sup>[6]</sup>。研究发现心血管系统疾病、肺部疾病、肿瘤、肾脏疾病等多种病理状态均会导致RDW增加。近年RDW被报道是包括系统性红斑狼疮<sup>[7]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[8]</sup>、风湿性多肌痛<sup>[9]</sup>、结缔组织病相关间质性肺病<sup>[10]</sup>等在内的风湿免疫系统疾病及其并发症的独立预后因素。一项针对系统性硬化相关PAH(systemic sclerosis-PAH, SSc-PAH)的临床研究发现,相较于单纯SSc患者,SSc-PAH患者RDW水平更高,高RDW是判断SSc-PAH患者不



A: RDW 预测CTD-PH患者预后的ROC曲线分析; B: 高RDW组及低RDW组患者Kaplan-Meier总体生存曲线。

图1 RDW与CTD-PH患者预后相关性分析

表1 高RDW组和低RDW组患者临床资料比较

指标	高RDW组(n=10)	低RDW组(n=24)	P值
性别[n(%)]			0.512
男	0(0)	1(4.17)	
女	10(100.00)	23(95.83)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	40.50 $\pm$ 3.628	36.67 $\pm$ 2.74	0.436
NT-proBNP(pg/mL, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	2 585.67 $\pm$ 1 086.70	847.57 $\pm$ 209.27	0.034
mPAP(mmHg, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	37.60 $\pm$ 4.33	42.26 $\pm$ 1.99	0.268
RVP(mmHg, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	30.00 $\pm$ 2.13	25.85 $\pm$ 1.84	0.179
TAPSE(cm, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	1.53 $\pm$ 0.08	2.50 $\pm$ 0.37	0.022
LAD(mm, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	34.60 $\pm$ 1.65	29.75 $\pm$ 1.13	0.025
LVDd(mm, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	41.90 $\pm$ 3.94	40.17 $\pm$ 1.02	0.679
RAD(mm, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	44.20 $\pm$ 2.28	39.63 $\pm$ 1.53	0.111
RVDd(mm, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	45.44 $\pm$ 3.24	40.78 $\pm$ 1.41	0.132
LV-EF(%)	66.74 $\pm$ 1.38	66.21 $\pm$ 1.00	0.769
WHO Fc[n(%)]			0.013
I~II	2(20.00)	16(66.67)	
III~IV	8(80.00)	8(33.33)	

良预后的独立危险因素<sup>[11]</sup>。此外, RDW水平与特发性PAH临床严重程度相关, 且RDW升高提示患者预后不佳<sup>[4]</sup>。在多种结缔组织病及其相关并发症的病理过程中, 炎症反应、铁代谢受损、营养状态、氧化应激反应、微血管功能障碍等通过抑制红细胞成熟使外周血中幼稚红细胞数量增加, 进而RDW升高<sup>[12]</sup>。本研究发现RDW与CTD-PH患者远期预后相关, RDW升高可作为CTD-PH患者远期预后的预测因子之一。

PH的病理特征是肺血管重塑, 其中内膜损伤是PH发生发展的始动因素, 慢性炎症状态和氧化应激也参与了PH的病理生理过程。目前关于RDW水平在PH患者血液中升高的病理机制仍在研究中。研究发现内皮功能障碍导致微血管血流阻力增加、血管舒张力下降, 红细胞变形能力受损, 引起RDW

升高<sup>[13]</sup>。红细胞变形能力的降低可能会刺激血小板聚集, 导致血管受损和血液黏度增加, 引起易栓状态, 最终形成血栓。上述过程引起血管内皮损伤, 内皮细胞血管舒张及收缩因子释放失衡导致肺血管重构, 肺血管阻力增加, PAH形成<sup>[11]</sup>。此外, 炎症反应也是引起RDW升高的主要原因之一, 体内多种促炎因子可以通过抑制促红细胞生成素介导的红细胞成熟过程升高RDW水平, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 (interleukin-1, IL-1)和IL-6等。临床研究表明, RDW与COPD患者C反应蛋白水平之间存在显著正相关性<sup>[14]</sup>。PH患者体内RDW增加的另一个可能机制是氧化应激反应诱导红细胞凋亡, 从而使RDW升高。实验证实超氧化物歧化酶-2基因敲除小鼠红细胞存活率显著下降, 使用抗氧化剂可逆转这一

现象<sup>[15]</sup>。

众所周知,NT-proBNP是生化检验中判断心功能的指标。TAPSE是在心尖四腔心切面,M型超声心动图上测量三尖瓣瓣环收缩期由右心室基底部分向右心室心尖部移动的距离,能够反映右心室的纵向收缩能力,也是评价右心收缩功能的重要指标。研究发现,CTD-PH患者的TAPSE、右心室面积变化率较CTD组患者明显减低,提示其右心室收缩功能受损<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,高RDW水平的CTD-PH患者NT-proBNP更高,TAPSE显著缩短,表明其右心室收缩功能受损更严重。因此,推测RDW水平升高预测CTD-PH患者远期预后不良可能与患者的心功能变化直接相关。但考虑本研究为回顾性单中心研究且样本量偏小,证据级别有限,需更多高质量研究证实。

本研究发现RDW可能作为推测CTD-PH患者预后的潜在生物学标志物,RDW升高与其死亡风险增高密切相关,应用RDW值能为CTD-PH患者的早期风险分级提供有价值的信息。

#### [参考文献]

- [1] GALIÈ N, HUMBERT M, HUMBERT M, et al. 2015 *esc/ers* guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (*esc*) and the European respiratory society (*ers*): endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (*aepc*), international society for heart and lung transplantation (*ishlt*) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119
- [2] AITHALA R, ALEX A G, DANDA D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(1): 5-24
- [3] SMUKOWSKA - GORYNIA A, TOMASZEWSKA I, MALACZYNSKA-RAJPOLD K, et al. Red blood cells distribution width as a potential prognostic biomarker in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(7): 842-848
- [4] RHODES C J, WHARTON J, HOWARD L S, et al. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart*, 2011, 97(13): 1054-1060
- [5] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 黄 岚, 等. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933-964
- [6] 何 杰, 尹 华, 王 莉, 等. 红细胞分布宽度在华氏巨球蛋白血症患者中的预后价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(4): 551-556
- [7] ZOU X L, LIN X J, NI X, et al. Baseline red blood cell distribution width correlates with disease activity and therapeutic outcomes in patients with systemic lupus erythematosus, irrespective of anemia status [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(10): 1841-1850
- [8] REMALANTE P P M, SALIDO E O, PENSERGA E G, et al. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(10): 1631-1637
- [9] SODDU D, SOLA D, BELLAN M, et al. Red cell distribution width is a potential predictor of early relapse in polymyalgia rheumatica [J]. *Reumatismo*, 2021, 73(2): 117-121
- [10] SHI S, CHEN L, GUI X, et al. Association of red blood cell distribution width levels with connective tissue disease - associated interstitial lung disease (CTD - ILD) [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 5536360
- [11] ZHAO J, MO H, GUO X, et al. Red blood cell distribution width as a related factor of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 979-985
- [12] LI N, ZHOU H, TANG Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 7089493
- [13] SOLAK Y, YILMAZ M I, SAGLAM M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(2): 118-124
- [14] SEYHAN E C, ÖZGÜL M A, TUTAR N, et al. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2013, 10(4): 416-424
- [15] FRIEDMAN J S, LOPEZ M F, FLEMING M D, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness [J]. *Blood*, 2004, 104(8): 2565-2573
- [16] 马 红, 周 蕾, 王 婧, 等. 二维斑点追踪显像技术评估结缔组织病合并肺动脉高压患者右心室收缩功能的临床研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9): 910-915

[收稿日期] 2021-03-17