

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.014

红细胞分布宽度和超敏 C 反应蛋白对射血分数保留心衰的诊断价值分析

卢子瑄^{1,2} 裴崇哲¹ 孟舒^{1Δ} 李岩松² 夏静雯²

(1 上海交通大学医学院附属新华医院心内科 上海 200092; 2 上海中医药大学附属第七人民医院心内科 上海 200137)

摘要 目的:探讨红细胞分布宽度(RDW)和超敏 C 反应蛋白(hsCRP)对射血分数保留心衰(HFpEF)的诊断价值,为临床诊断提供资料。**方法:**研究共纳入 2013 年 12 月至 2016 年 12 月上海市第七人民医院收治的 368 例 CHF 患者,对其临床资料进行回顾性分析,用 Logistic 回归分析确定 HFpEF 的独立危险因素,用 ROC 曲线分析确定 RDW 和 hsCRP 对于 HFpEF 诊断的最佳 Cut-off 值及其预测价值。**结果:**HFpEF 患者的 RDW(12.83 ± 1.09)和 hsCRP(8.70 ± 17.81)水平显著低于非 HFpEF 组患者的 RDW(13.58 ± 1.20)和 hsCRP(14.24 ± 30.90)水平;较低的 RDW(OR=1.831)和 hsCRP(OR=1.003)是 HFpEF 的独立危险因素;对 RDW 和 hsCRP 进行 ROC 曲线分析,hsCRP 的 AUC 为 0.814 [95%CI (0.758~0.871)],最佳鉴别界值为 185.6;RDW 的 AUC 为 0.694 [95%CI (0.624~0.764)],最佳鉴别界值为 13.15。**结论:**HFpEF 患者的 RDW 和 hsCRP 水平显著低于非 HFpEF 型心衰患者,RDW 和 hsCRP 对于 HFpEF 均有较高的诊断价值,可作为临床诊断 HFpEF 的参考指标。

关键词:红细胞分布容积;超敏 C 反应蛋白;射血分数保留心衰

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)03-467-05

The Value of Red Blood Cell Distribution Width and High-sensitivity C-reactive Protein in the Diagnosis of Hfpef

LU Zi-xuan^{1,2}, PEI Chong-zhe¹, MENG Shu^{1Δ}, LI Yan-song², XIA Jing-wen²

(1 Department of Cardiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China;

2 Department of Cardiology, Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of red blood cell distribution width (RDW) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). **Methods:** Three hundred and sixty-eight chronic heart failure patients in Shanghai 7th people's hospital between December 2013 to December 2016, were enrolled. All clinical data of the patients were analyzed retrospectively. The independent risk factor of HFpEF were analyzed with Logistics regression analysis. And the efficiency and accuracy of RDW and hsCRP on diagnosis of HFpEF were evaluated with ROC curve. **Results:** The level of RDW (12.83 ± 1.09) and hsCRP (8.70 ± 17.81) in HFpEF patients were significantly lower than non-HFpEF patients (RDW: 13.58 ± 1.20 , hsCRP: 14.24 ± 30.90). Logistics regression analysis showed that RDW and hsCRP are independent risk factors of HFpEF patients. The AUC of RDW on diagnosis of HFpEF patients is 0.694 [95%CI(0.624~0.764)], with a best optimum boundary value of 13.15. The AUC of hsCRP on diagnosis of HFpEF patients is 0.814[95%CI(0.758~0.871)], with a best optimum boundary value of 185.6. **Conclusion:** The level of RDW and hsCRP in HFpEF patients are significantly lower than that of non-HFpEF patients. The value of RDW and hsCRP on the diagnosis of HFpEF are high, which suggesting that RDW and hsCRP could be appropriate indicators on the clinical diagnosis of HFpEF.

Key words: RDW; hsCRP; HFpEF

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-467-05

前言

心力衰竭是常见的心血管疾病之一,主要表现为心脏血流量不足造成的器官供氧量不足,继而引发的一系列症状。目前

心衰主要通过左室射血分数不同进行分类,其中左心室射血分数降低的心衰被定义为射血分数减低型心衰,左心室射血分数不变的心衰定义为射血分数保留心衰。研究显示,仅在美国就有 570 万心衰患者,其中半数为射血分数保留心衰(HFpEF)^[1]。一般观点认为 HFpEF 是由于纯粹的左心室舒张功能不全造成的心衰。但近年来,除了心脏组织自身病变外,代谢紊乱、局部缺血状态、促炎/促纤维化及免疫状态改变等因素也逐渐被认为是心衰的成因。

红细胞分布宽度(RDW)指红细胞的同质性,是衡量全血细胞计数的一项指标。RDW 越大,代表血液中红细胞形状大小

作者简介:卢子瑄(1982-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:心血管病;E-mail: luzix198207@126.com

Δ 通讯作者:孟舒(1970-),女,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:冠心病的临床和基础研究,电话:021-55964561,

E-mail: mengshu@xinhumed.com.cn

(收稿日期:2017-08-23 接受日期:2017-09-18)

不一。RDW 最早与平均红细胞容积(MCV)一起作为贫血的评价指标在临床上广泛应用。近年来,有大量研究发现,RDW 对于心血管疾病,如冠心病^[2]、急慢性心衰^[3]、中风^[4]、肺动脉高压^[5]及静脉血管栓塞^[6]造成的死亡事件具有较高的预测价值。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)是一种常见的炎性反应标志物,有研究显示慢性心衰患者 hsCRP 水平显著升高^[7],也有研究显示,心衰患者 hsCRP 水平与 RDW 呈正相关趋势^[8]。

以上证据均显示,RDW 和 hsCRP 可能是心衰的重要分子标志物,然而目前对于 RDW 和 CRP 在射血分数保留型心衰的诊断中作用尚未有专门研究,本研究将探讨 RDW 及 hsCRP 在射血分数保留型心衰的诊断起到的作用,以为临床研究提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究共纳入 2013 年 12 月至 2016 年 12 月上海市第七人民医院收治的 368 例慢性心力衰竭患者。

HFpEF 患者诊断标准如下:采用 2016 年欧洲心脏病学会急慢性心衰指南^[9]提出的诊断条件,同时满足(1)(2)(3)和(4)(5)中的一条即可诊断为 HFpEF:(1)具有典型的临床症状(呼吸困难、疲乏、下肢水肿)和体征(颈静脉充盈或怒张、肺部湿性啰音和心尖搏动移位);(2)左室射血分数正常或轻度降低(LVEF>50%);(3)血浆生物学指标升高(BNP>35 pg/mL 和 / 或 NT-proBNP>125 pg/mL);(4)相关的结构性心脏病变(LVH 和 / 或 LAE);(5)舒张功能不全。

排除标准:未控制的严重高血压(收缩压大于 180 mmHg 和(或)舒张压大于 110 mmHg)、先天性心脏病、心脏瓣膜病、

心肌病、严重心律失常、肺动脉高压、肝肾疾病、系统性炎症疾病、血液病、AIDS 患者、各种肿瘤性疾病、甲状腺疾病、近期感染性疾病、既往行溶栓、PTCA、PCI、CABG 的患者。

剩余心衰患者为非 HFpEF 组。

1.2 研究方法

全面的收集多种基本资料(包括姓名、性别、年龄、高血压、冠心病病史、糖尿病病史、吸烟史、家族史、用药情况、超声心动图数据、血常规、血生化)。

1.3 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,分析各组临床特点、对 2 组患者临床资料进行回顾性分析,分类变量使用卡方检验或者 Fisher 精确检验进行分析;连续变量使用独立样本 t 检验进行分析;对 RDW 和 hsCRP 做相关性分析(Spearman correlation)、使用二元 logistic 回归分析寻找射血分数保留的心力衰竭的危险因素;绘制 ROC 曲线计算曲线下面积以判断 RDW 和 hsCRP 的对于 HFpEF 的诊断价值。检验以 P<0.05 有统计学意义,P<0.01 为有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

经过筛选,本研究共纳入 368 例患者,其中 HFpEF 患者 294 例,非 HFpEF 患者 74 例,两组患者年龄、BMI、既往病史、用药史均无统计学差异。非 HFpEF 组男性患者比例较高,但由于未见 RDW 及超敏 C 反应蛋白与性别相关性研究,因此认为该变化是由于纳入病例存在一定偏倚造成,但对于结果分析并无重要影响。

表 1 受试者一般临床资料

Table 1 General clinical data

	HFpEF group (n=294)	Non-HFpEF group (n=74)	P value
Demographic Characteristic			
Age (y)	73.86± 10.74	73.78± 11.16	0.958
Gender[male(%)]	53.7%	70.3%	0.012*
BMI(weight/height ²)	23.52± 3.137	22.78± 3.208	0.140
History[n(%)]			
Coronary heart disease	92.9%	87.8%	0.159
Hypertension	85.0%	77.0%	0.115
Diabetes	25.2%	31.1%	0.305
Atrial fibrillation	13.6%	13.5%	1.000
Smoke	9.5%	14.9%	0.205
Family history	0%	0%	1.000
Medication History [n (%)]			
Aspirin	78.2%	81.1%	0.637
Betaloc	52.7%	41.9%	0.118
Insulin	18.7%	23.0%	0.415

Note: *P<0.05.

2.2 受试者血常规及血生化指标

两组受试者血常规及生化指标见表 2,可见 HFpEF 组患者红细胞分布容积和超敏 C 反应蛋白水平显著低于非 HFpEF 组患者(RWB: $t=-4.926$, $P<0.001$;hsCRP: $t=-5.126$, $P<0.001$),此外

可见 HFpEF 组患者总胆固醇水平高于非 HFpEF 组患者($t=2.220$, $P=0.027$), 肌钙蛋白 T 水平低于非 HFpEF 组患者($t=2.785$, $P=0.006$)。

表 2 受试者血常规及血生化指标

Table 2 Hematological index and Blood Chemistry index

	HFpEF group (n=294)	Non-HFpEF group (n = 74)	P value
Hematological examination			
RBC	4.61± 4.58	4.36± 0.61	0.645
WBC	6.49± 2.11	6.54± 1.89	0.813
PLT	190.93± 60.39	181.31± 71.11	0.249
Neut	4.06± 1.76	4.60± 1.25	0.537
Lymph	2.21± 6.40	1.64± 0.65	0.440
HCT	39.18± 5.02	39.55± 4.70	0.559
RDW	12.83± 1.09	13.58± 1.20	0.000**
HGB	129.11± 17.21	128.31± 16.30	0.718
Biochemical Indicators			
TC	4.09± 1.01	3.73± 0.94	0.027*
TG	1.53± 1.05	1.24± 0.75	0.574
LDLC(mg/dL)	2.40± 1.05	2.02± 0.78	0.538
HDLC(mg/dL)	1.15± 0.32	1.12± 0.37	0.131
Glucose	5.87± 4.36	6.20± 2.60	0.856
hsCRP	8.70± 17.81	14.24± 30.90	0.000**
AST	22.29± 20.90	23.75± 15.52	0.674
ALT	30.80± 39.75	29.90± 29.03	0.169
BUN	6.36± 6.08	6.66± 2.54	0.395
Cre	77.05± 35.40	81.78± 23.75	0.201
cTn	1.14± 4.45	2.56± 9.22	0.006**
BNP	152.49± 193.85	547.63± 651.27	0.488

2.3 HFpEF 诊断相关变量分析

以是否为 HFpEF 为因变量,将所有患者的年龄、病史、吸

烟史、BMI、RDW、BNP、hsCRP 进行 Logistics 回归分析,结果显示,RDW 和 hsCRP 均为 HFpEF 诊断的相关变量。

表 3 HFpEF 诊断相关变量分析

Table 3 Correlation analysis of HFpEF

Factors	B value	SE	P value	OR	95% CI
Age	0.005	0.021	0.803	1.005	0.964~1.048
Hypertension	0.754	0.514	0.142	2.125	0.777~5.813
Diabetes	0.318	0.491	0.518	1.374	0.525~3.598
Coronary heart disease	0.95	1.214	0.434	0.387	0.036~4.177
atrial fibrillation	0.712	0.635	0.262	2.038	0.587~7.077
Smoke	0.66	0.555	0.235	0.517	0.174~1.535
BMI	0.007	0.064	0.906	0.993	0.876~1.124
RDW	0.605	0.207	0.003*	1.831	1.220~2.747
BNP	0.112	0.615	0.855	1.119	0.335~3.732
hsCRP	0.003	0.001	0*	1.003	1.002~1.005
constant	-11.061	3.782	0.003	0	

2.4 RDW 及 hsCRP 对于 HFpEF 的诊断价值

为了进一步确定 RDW 及 hsCRP 对于 HFpEF 的诊断价值,本研究分别对于 RDW 和 hsCRP 进行了 ROC 曲线分析,结果见图 1~图 2。hsCRP 的 AUC 为 0.814 [95%CI (0.758~0.871)],最佳鉴别界值为 185.6;RDW 的 AUC 为 0.694[95%CI (0.624~0.764)],最佳鉴别界值为 13.15。

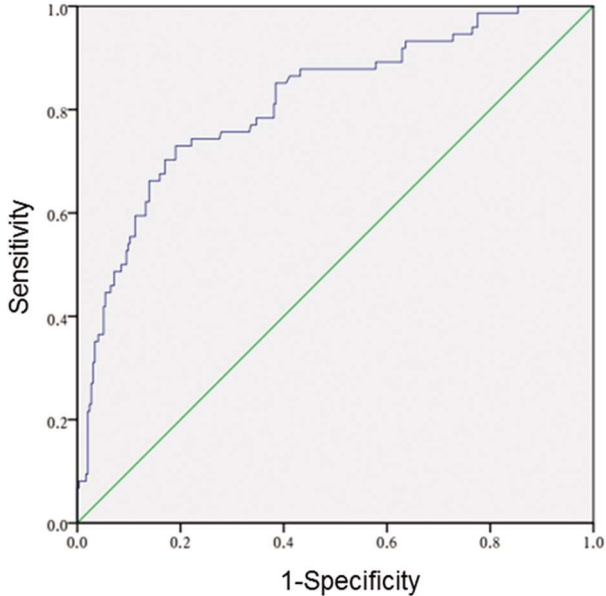


图 1 hsCRP 对于 HFpEF 诊断的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of hsCRP on diagnose of HFpEF

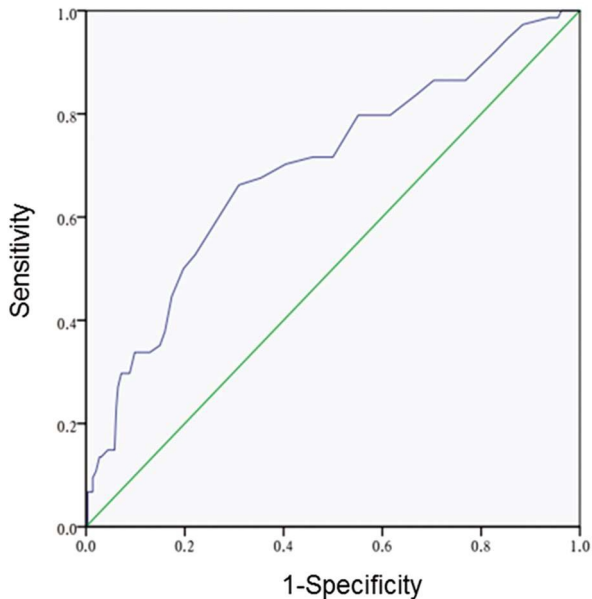


图 2 RDW 对于 HFpEF 诊断的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of RDW on diagnose of HFpEF

3 讨论

慢性心衰是老年人群中的一种常见疾病,也是主要的死亡原因之一。根据左心室射血分数不同,心衰一般被分为射血分数降低心衰(HFrEF)和射血分数保留心衰(HFpEF)。射血分数减低心衰主要是由于心室收缩能力下降导致心输出量不足,组织器官出现淤血所致;而射血分数保留心衰主要是由于心肌舒

张功能受损,心室在舒张期无法正常充盈导致。有研究表明,两种心衰的流行病学、病因和预后均有不同^[9],其中 HFpEF 患者年龄较大、女性偏多、多有肥胖、糖尿病病史等^[11];而非 HFpEF 患者多数由于冠心病所致。本研究人口学资料分析结果显示,非 HFpEF 组患者男性比例显著高于 HFpEF 组患者,与其他研究结果相似^[12]。本研究中还可见 HFpEF 组患者总胆固醇水平高于非 HFpEF 组患者,肌钙蛋白 T 水平低于非 HFpEF 组患者,结合之前流行病学及病理学研究^[13-15],可能是由于 HFpEF 患者心肌损伤较轻,同时 HFpEF 患者中肥胖人群较多导致。

之前有研究表明,心衰患者 RDW 和 hsCRP 可见升高。但很少有研究在 HFpEF 和非 HFpEF 患者中进行比较。本研究首次比较了 HFpEF 和非 HFpEF 患者中 RDW 和 hsCRP 水平,结果发现,在 HFpEF 和非 HFpEF 患者中,RDW 和 hsCRP 水平存在显著差异。同时,本研究还对 RDW 和 hsCRP 诊断 HFpEF 和非 HFpEF 的 ROC 曲线进行了分析,结果显示两者对于 HFpEF 均具有较高的诊断价值。

hsCRP 在肝脏中合成,是非特异性免疫中的重要组成部分,在机体出现急性损伤、炎症、感染时可见升高。在心血管疾病中,炎症反应起到非常重要的作用。外周血 hsCRP 水平常常用来反映心血管疾病的发病风险及调整治疗方案。本研究发现,HFpEF 患者 hsCRP 较非 HFpEF 心衰患者更低。在心衰病程中炎症反应起到重要作用,由于心脏供血能力下降导致组织缺氧,从而导致组织细胞大量合成和分泌 hsCRP,使血清 CRP 水平上升。与 HFpEF 患者相比,非 HFpEF 心衰患者心输出量更为降低,导致组织缺氧更为严重,从而加重了炎症反应。同时,由于非 HFpEF 心衰患者肾血流量减少更为明显,导致肾小管间质水肿坏死^[16],进一步加重了机体的炎症反应,使 hsCRP 水平升高。之前也有研究^[22]发现 HFpEF 患者 hsCRP 水平较健康人群显著升高,但与 HFrEF 患者水平无显著性差异,可能与研究纳入人群种群及病程严重程度相关。并且有研究表明^[23],他汀类药物对于 HFpEF 患者病程有缓解作用,并且这种作用与他汀类药物的降脂作用不相关,提示他汀类药物很可能通过抑制炎症反应对 HFpEF 患者起到有益作用。

此外本研究中两组患者血常规结果分析可见 HFpEF 患者 RDW 显著低于非 HFpEF 患者。在心衰的病程中,炎症反应可能会抑制红细胞成熟并促进网织红细胞进入外周血,从而使 RDW 升高^[17];同时炎症反应也可能影响铁代谢并缩短红细胞寿命^[18],从而导致新生及衰老红细胞比例增加,成熟红细胞比例减少,使 RDW 升高。之前也有研究显示,在心衰患者中,RDW 与左心室射血分数呈正相关关系,与本研究结果相似^[19]。之前也有研究发现,RDW 升高与血清铁和铁蛋白水平下降、铁代谢失衡、血清可溶性转铁蛋白受体水平升高相关^[20]。由于铁元素在氧代谢和心肌细胞能量产生中起到重要作用,所以铁代谢障碍可能更多影响到心室的收缩能力^[21],RDW 可能在心室收缩能力降低的非 HFpEF 患者中下降更为明显。

本研究针对 RDW 和 hsCRP 对于 HFpEF 患者的诊断价值进行了评价,但仍有一些不足之处。如本文只进行了回顾性研究,并未对于 RDW 和 hsCRP 在不同类型 HF 患者水平不同的机制进行研究;同时本研究为单中心研究,且样本量偏小,可能造成一定偏倚。后续研究可针对 RDW 和 hsCRP 的作用机制进

行更加深入的研究,并针对 RDW 和 hsCRP 水平与 HFpEF 患者预后情况进行研究。

综上所述,本研究证实 HFpEF 患者的 RDW 和 hsCRP 水平显著低于非 HFpEF 型心衰患者,RDW 和 hsCRP 对于 HFpEF 均有较高的诊断价值,可作为临床诊断 HFpEF 的参考指标。

参考文献(References)

- [1] R B Patel, S J Shah, G C Fonarow, et al. Designing Future Clinical Trials in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Lessons From TOPCAT[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017
- [2] J L Anderson, B S Ronnow, B D Home, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2): 169-174
- [3] J Nunez, E Nunez, D Rizopoulos, et al. Red blood cell distribution width is longitudinally associated with mortality and anemia in heart failure patients[J]. *Circ J*, 2014, 78(2): 410-418
- [4] G Ntaios, O Gurer, M Faouzi, et al. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(1): 2-6
- [5] C J Rhodes, J Wharton, L S Howard, 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
- [6] T S Ellingsen, J Lappégard, T Skjelbakken, et al. Red cell distribution width is associated with incident venous thromboembolism (VTE) and case-fatality after VTE in a general population [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(1): 193-200
- [7] H C Yao, A P Zhao, Q F Han, et al. Correlation between serum high-mobility group box-1 levels and high-sensitivity C-reactive protein and troponin I in patients with coronary artery disease [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 121-124
- [8] J L Su, S G Zhang, R J Gao, et al. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 212: 79-81
- [9] P Ponikowski, A A Voors, S D Anker, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200
- [10] M R Zile, S M Desantis, C F Baicu, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(3): 246-256
- [11] D S Lee, P Gona, R S Vasan, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute [J]. *Circulation*, 2009, 119(24): 3070-3077
- [12] R S Bhatia, J V Tu, D S Lee, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 260-269
- [13] A M Shah, C L Hung, S H Shin, et al. Cardiac structure and function, remodeling, and clinical outcomes among patients with diabetes after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 685-691
- [14] L van Heerebeek, A Borbely, H W Niessen, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 113(16): 1966-1973
- [15] C Luers, F Edelmann, R Wachter, et al. Prognostic impact of diastolic dysfunction in systolic heart failure-A cross-project analysis from the German Competence Network Heart Failure[J]. *Clin Cardiol*, 2017
- [16] M Tanaka, H Yoshida, M Furuhashi, et al. Deterioration of renal function by chronic heart failure is associated with congestion and oxidative stress in the tubulointerstitium [J]. *Intern Med*, 2011, 50(23): 2877-2887
- [17] D O Okonko, S B Marley, S D Anker, et al. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3): 664-671
- [18] L A Allen, G M Felker, M R Mehra, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 230-238
- [19] V Senthong, T Hudec, S Neale, et al. Relation of Red Cell Distribution Width to Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Mortality in Patients With and Without Heart Failure [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(9): 1421-1427
- [20] Z Forhecz, T Gombos, G Borgulya, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4): 659-666
- [21] T T Phan, K Abozguia, G Nallur Shivu, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(5): 402-409
- [22] Y Michowitz, Y Arbel, D Wexler, et al. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125(3): 347-351
- [23] H Fukuta, D C Sane, S Brucks, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report[J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 357-363