

## • 论 著 •

# 扩张性心肌病患者血液红细胞分布宽度改变与血清炎性因子之间的关系\*

管华玲<sup>1</sup>, 姜升阳<sup>2△</sup>

(1. 盐城市第一人民医院检验科, 江苏盐城 224000; 2. 南通大学第三附属医院心内科, 江苏无锡 214041)

**摘要:**目的 探讨扩张性心肌病(DCM)患者血液红细胞分布宽度(RDW)改变与血清炎性因子水平之间的关系。方法 选取 47 例 DCM 患者(DCM 组)和 40 例健康志愿者(对照组), 依据纽约心脏病协会(NYHA)标准, 47 例 DCM 患者中含 NYHA II 级 12 例、NYHA III 级 15 例、NYHA IV 级 20 例。测定上述人群 RDW 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎性因子水平, 并分析 RDW 与血清炎性因子水平之间的相关性。结果 与对照组比较, DCM 组患者血液 RDW、hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  水平均升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); DCM 分级组间比较显示, NYHA III 级及 NYHA IV 级患者血液 RDW、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平高于 NYHA II 级, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); DCM 患者中血液 RDW 与 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  均呈正相关( $r$  分别为 0.422、0.390、0.325,  $P < 0.05$ )。结论 血液 RDW 是评估 DCM 患者心功能指标之一, 与患者血清炎性因子水平具有相关性。

**关键词:**扩张性心肌病; 红细胞分布宽度; 炎性因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2926-03

## The relationship between red cell distribution and serum inflammatory factors in dilated cardiomyopathy patients\*

Guan Hualing<sup>1</sup>, Jiang Shengyang<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yancheng, Jiangsu 224000, China;

2. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital to Nantong University, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between red cell distribution (RDW) and serum inflammatory factor in dilated cardiomyopathy (DCM) patients. **Methods** 47 dilated cardiomyopathy patients and 40 healthy volunteers were chosen. According to NYHA classification, 12 patients in NYHA class II, 15 patients in NYHA class III and 20 patients in NYHA class IV. RDW, High sensitivity C-reaction protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) were detected in all the DCM patients and healthy volunteers. The correlation between RDW and serum inflammatory factors were analyzed. **Results** Compared to healthy volunteers, RDW, hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were elevated significantly in DCM patients (all  $P < 0.05$ ). Comparisons among the DCM patients groups, RDW, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  in NYHA class III and NYHA class IV were higher than those in NYHA class II (all  $P < 0.05$ ). There were positive correlation between RDW and hs-CRP, RDW and TNF- $\alpha$ , RDW and IL-1 $\beta$  ( $r = 0.422, 0.390, 0.325, P < 0.05$ ). **Conclusion** RDW is one of the indicators evaluating cardiac functions, and there is a significant correlation between RDW and serum inflammatory factors in DCM patients.

**Key words:** dilated cardiomyopathy; red cell distribution width; inflammatory factor

扩张性心肌病(DCM)在临幊上呈现心室明显扩大, 收缩功能减退, 伴有不同程度的心肌肥厚, 以心脏扩大、心律失常、心力衰竭为基本特征, 病因尚不明确, 且目前治疗措施欠缺, 预后较差。国内外对于影响 DCM 等心肌疾病预后的因素进行了大量的探讨, 目前有研究显示红细胞分布宽度(RDW)是心功能衰竭的独立危险因子<sup>[1-2]</sup>, 能够反映预后情况。而慢性炎症一直贯穿于病毒性心肌炎及其后续 DCM 的病理发展过程之间, 炎性因子释放、活化及免疫系统的激活在促进 DCM 心力衰竭过程中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。本研究拟探讨 DCM 患者血液 RDW 改变及与超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎性因子的关系, 为 DCM 的临幊诊治提供思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

依据中华医学会 DCM 诊断标准<sup>[5]</sup>, 选择 2013 年 1 月至 2015 年 6 月于盐城市第一人民医院及南通大

学第三附属医院心血管内科门诊或住院诊治的 DCM 患者共 47 例, 男 28 例、女 19 例, 年龄 42~84 岁, 平均(58.9±7.8)岁。依据纽约心脏病协会(NYHA)心力衰竭分级标准评估, NYHA II 级 12 例、NYHA III 级 15 例、NYHA IV 级 20 例。对照组选自本院体检健康志愿者 40 例, 男 23 例、女 17 例; 年龄 41~76 岁, 平均(56.3±6.4)岁。两组在年龄、性别、体质量指数方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除标准:(1)伴有心肌梗死、急性心肌炎及心包炎者;(2)伴有严重肝、肾功能不全及各种感染、肿瘤、自身免疫、代谢性疾病者;(3)近期接受介入及其他手术治疗者。

**1.2 方法** 所有入选的 DCM 患者均于就诊及入院时依照我国心力衰竭诊断治疗专家共识进行 NYHA 分级, 并于第 2 日清晨空腹状态下抽取静脉血 3 mL, 分别置于血常规检测试管及干燥生化检测试管。血常规检测试管于取血后即刻检测 RDW, 干燥生化检测试管血液样品在取样后 2 h 内分离血清,

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81200161); 国家高新技术研究发展计划资助项目(2011AA02A111); 无锡市医院管理中心课题资助项目(YGZXM14012)。 作者简介: 管华玲, 女, 副主任技师, 主要从事临床生物化学与检验的研究。 △ 通讯作者, E-mail: jsystar@126.com。

于-70℃保存,批量检测 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  等炎性因子水平。血液 RDW 在日本 Sysmex XS-800i 血细胞分析仪上进行;hs-CRP 采用胶乳免疫比浊法在日立 7600 型全自动生化分析仪上进行,检测试剂盒购自日立公司;TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  采用 ELISA 检测方法,试剂盒购自 eBioscience 公司,检测用仪器为 SpectraMax 340 酶标仪。具体检测按照仪器及试剂盒的使用说明书进行。

**1.3 统计学处理** 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用 SPSS17.0 统计学软件处理。DCM 组与健康对照组间的比较采用两独立样本的 *t* 检验;对于 DCM 患者不同 NYHA 评级间的比较采用单

因素方差分析,不同 NYHA 评级两两比较采用 LSD 法;对 DCM 患者 RDW 与炎性因子间的相关性分析采用 Pearson 直线相关分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 组间血液 RDW 及相关炎性因子水平比较** DCM 患者血液 RDW 高于对照组( $P < 0.05$ ),其体内炎性因子水平(hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$ )也同样高于对照组(均  $P < 0.05$ );对于不同的 NYHA 评级的 DCM 患者,与 NYHA II 级组比较, NYHA III 级组、NYHA IV 级组血液 RDW 和炎性因子 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  水平均更高(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 DCM 组与对照组血液 RDW 及相关炎性因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	RDW(%)	hs-CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)
对照组	40	11.22 $\pm$ 0.83	2.03 $\pm$ 0.47	18.35 $\pm$ 2.93	5.82 $\pm$ 1.44
DCM 组	47	14.12 $\pm$ 1.42 <sup>*</sup>	7.61 $\pm$ 3.50 <sup>*</sup>	26.47 $\pm$ 4.69 <sup>*</sup>	8.33 $\pm$ 2.12 <sup>*</sup>
NYHA II 级	12	13.01 $\pm$ 1.09	4.95 $\pm$ 2.60	22.72 $\pm$ 3.33	6.60 $\pm$ 1.55
NYHA III 级	15	14.01 $\pm$ 1.14 <sup>#</sup>	7.69 $\pm$ 2.65 <sup>#</sup>	25.88 $\pm$ 3.88 <sup>#</sup>	8.20 $\pm$ 1.93 <sup>#</sup>
NYHA IV 级	20	14.87 $\pm$ 1.37 <sup>#</sup>	9.13 $\pm$ 3.69 <sup>#</sup>	29.16 $\pm$ 4.35 <sup>#</sup>	9.47 $\pm$ 1.87 <sup>#</sup>

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较;#  $P < 0.05$ , 与 NYHA II 级比较。

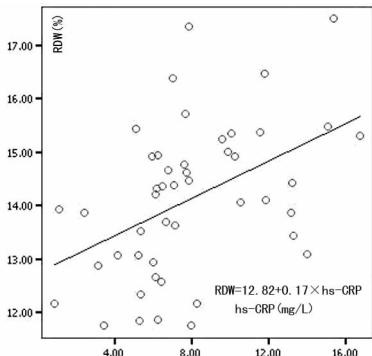


图 1 DCM 患者血液 RDW 与 hs-CRP 的相关性

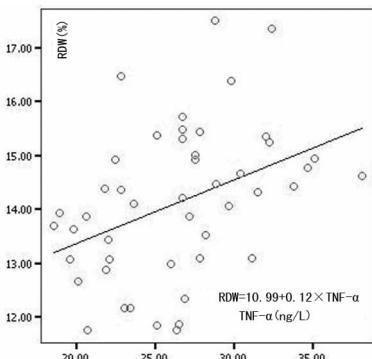


图 2 DCM 患者血液 RDW 与 TNF- $\alpha$  的相关性

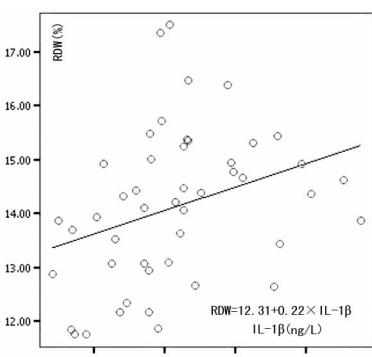


图 3 DCM 患者血液 RDW 与 IL-1 $\beta$  的相关性

**2.2 DCM 患者血液 RDW(%) 与体内炎性因子的相关性分析** DCM 患者血液 RDW(%) 与炎性因子 hs-CRP(mg/L) 呈正相关性( $r=0.422, P < 0.05$ ),见图 1;与 TNF- $\alpha$ (ng/L) 呈正相关性( $r=0.390, P < 0.05$ ),见图 2;与 IL-1 $\beta$ (ng/L) 呈正相关性( $r=0.325, P < 0.05$ ),见图 3。

## 3 讨 论

RDW 在临幊上是反映红细胞体积异质性的重要参数, RDW 增高说明患者红细胞大小不一,常是由于红细胞的生成障碍,如维生素 B<sub>12</sub>、铁或叶酸的缺乏及促红细胞生成素(EPO)合成障碍等。DCM 的病因主要与心肌病毒感染、自身免疫及遗传等因素有关,后期易发展为顽固性心力衰竭<sup>[6]</sup>。近年研究亦证实免疫与炎性反应可通过促炎因子影响心肌细胞收缩,诱导心肌细胞肥大,以及促进心肌细胞凋亡和间质纤维化,导致心脏重构,参与 DCM 心力衰竭的发生、发展<sup>[7]</sup>,而 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 及 IL-1 等是主要的炎性因子。现有的研究发现,心脏作为 TNF- $\alpha$  产生的场所,也是 TNF- $\alpha$  作用的靶器官,TNF- $\alpha$  可通过抑制心肌收缩力,介导心室重塑,参与胰岛素抵抗及诱导心肌细胞凋亡等机制促进心功能不全乃至心力衰竭的发生、发展过程<sup>[8-9]</sup>;高水平的 hs-CRP 通过改变肾素-血管紧张素-醛固酮系统和胰岛素活性来参与心力衰竭的发展<sup>[10]</sup>;IL-1 主要产生于吞噬细胞,其表达增加导致心肌细胞 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的量和活性降低,诱导心肌细胞肥大,对心肌细胞具有负性肌力作用<sup>[11]</sup>。

本研究发现,DCM 患者血液 RDW 明显高于对照组( $P < 0.05$ ),同时对于 DCM 患者随着其 NYHA 评级的增高, RDW 也逐渐增大,组间差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),说明 RDW 能够反映 DCM 患者心功能的改变,由于检测便捷,更适合于对 DCM 患者心功能衰竭的简单监控。所检测的 DCM 患者 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 及 IL-1 水平也明显高于对照组( $P < 0.05$ ),同时对于 DCM 患者其血液 RDW 与炎性因子 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 及 IL-1 均存在明显正相关性(均  $P < 0.05$ )。其说明 DCM 患者有慢性炎症的存在,且另外有研究发现炎性因子显著增加后,会使骨髓红系干细胞对 EPO 的刺激钝化,抑制 EPO 介导的红细胞成熟,同时还会使铁调素上调,让储存铁的有效利用降低,造成红细胞生成障碍<sup>[12-14]</sup>;另一个方面,慢性炎症还能引起红细胞无效生成,在抑制了红细胞成熟的同时使红细胞大

小差异变大<sup>[15]</sup>，以及 TNF- $\alpha$  等炎性因子增加能使肠黏膜功能受损、水肿及吸收能力降低，出现红细胞代谢物如叶酸、铁、维生素 B<sub>12</sub>吸收的减少，这些均是导致 RDW 增高的因素<sup>[16-17]</sup>，本研究结果支持了这一结论。

综上所述，DCM 患者血液 RDW 能反映其心功能的改变，且 RDW 与 DCM 的慢性炎症相关，这为 DCM 患者临床预后的观察提供了新的简便观察指标。

## 参考文献

- [1] Your JC, Hong SJ, Park S, et al. Red cell distribution width as an independent predictor of exercise intolerance and ventilatory inefficiency in patients with chronic heart failure[J]. Yonsei Med J, 2012, 126(21): 635-643.
- [2] Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or Iron metabolism; the EPIC-Norfolk study[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3550-3555.
- [3] Li X, Chen C, Gan F, et al. Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14(1): 67.
- [4] De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, et al. Systemic inflammation in nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. Heart Vessels, 2008, 23(6): 445-450.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组, 等. 心肌病诊断与治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 5-16.
- [6] Timmers L, Sluijter JP, van Keulen JK, et al. Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function after myocardial infarction[J]. Circ Res, 2008, 102(2): 257-264.
- [7] Yndestad A, Damas JK, Oie E, et al. Systemic inflammation in heart failure-The whys and wherefores[J]. Heart Fail Rev, 2006, 11(1): 83-92.
- [8] Santos DG, Resende MF, Mill JG, et al. Nuclear Factor(NF) kappaB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure[J]. BMC Med Genet, 2010, 11(1): 89.
- [9] von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2006, 52(5): 853-859.
- [10] Kreydiyyeh SI, Abou-Chahine C, Hilal-Dandan R. Interleukin-1 beta inhibits Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activity and protein expression in cardiac myocytes[J]. Cytokine, 2004, 26(1): 1-8.
- [11] Tamariz L, Hare JM. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers[J]. Eur Heart J, 2010, 31(7): 768-770.
- [12] Tousoulis D, Drolas A, Antoniades C, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: Effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels[J]. Int J Cardiol, 2009, 134(2): 238-243.
- [13] 陈继升, 吴延庆, 彭强, 等. 慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(6): 541-545.
- [14] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 628-632.
- [15] 徐香山, 金元哲. 心力衰竭患者红细胞分布宽度与甲状腺激素的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2184-2185.
- [16] 吴鹏, 陈强谱. 门静脉阻断对肠黏膜屏障损害的研究进展[J]. CD. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(6): 780-782.

(收稿日期: 2015-05-10)

## NT-proBNP 十年有效助力心衰诊疗

近日“生物标志物与心衰诊疗高峰论坛”在京召开。中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心主任张健教授、上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科主任王继光教授、复旦大学附属中山医院检验科主任潘柏申教授等多位专家就 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)如何有效指导临床实践进行深入探讨。Elecsys<sup>®</sup> NT-proBNP 检测在中国上市十年间，以其高精密度和灵敏度为临床带来了全自动化、高准确性的检测结果，指导心衰诊疗，助力中国心血管疾病防治。

目前国际上与心衰有关的蛋白标志物应用最多的是心肌细胞应力标志物，主要是 BNP 和 NT-proBNP。2005 年 NT-proBNP 进入中国临床检验领域，首先应用于急诊诊断，在对呼吸困难患者的诊断和鉴别诊断中起到不可取代的作用。随后，其优势逐渐在危险分层方面展现。2013 年《美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)心衰指南》推荐 BNP/NT-proBNP 用于院外或门诊患者和急性心衰患者的动态监测，以有效指导心衰治疗。此外，BNP/NT-proBNP 在预后判定方面亦具有十分重要的优势。然而，根据 2015 年中国心力衰竭协作组最新发表的中国住院患者特点分析显示，NT-proBNP 和 BNP 检测在中国住院心衰患者中的应用率仅为 42.4%，尚需进一步推广。

高血压患者作为心衰高风险人群应该给予早期识别和干预。生物标志物 NT-proBNP 可能是在高血压患者中筛查心衰的可行方法。NT-proBNP 检测能够帮助临床医生在疾病早期、甚至没有任何明显的临床表现时，实现心衰患者及时诊断，有效提升预测能力，通过对患者的有效管理，提高生存质量。

要最大程度地发挥 NT-proBNP 在心衰临床诊断、疗效判断、预后评估中的作用，科学判断和解读检测结果至关重要。影响 BNP/NT-proBNP 检测的常见因素主要包括标本采集、标本储存、治疗药物的影响、系统分析精密度、年龄和性别、肥胖和体重指数以及肾功能等。此外，饮食习惯、心率变化、女性月经周期、激素替代治疗等均会影响 BNP/NT-proBNP 水平，需要在解读检测结果时加以关注。我国已启动中国健康人群 NT-proBNP 参考范围研究，用标准化方法入组进行检测，近期即将颁布较权威、全面的检测结果，助力临床判断。