

• 综 述 •

红细胞分布宽度与缺血性卒中诊疗及预后的相关研究进展*

金 燕¹, 郑 鹏¹综述, 周泽芳^{2△} 审校

1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院
第一分院神经内科, 重庆 400015

摘 要:卒中是严重危害国民健康的重大慢性非传染性疾病, 目前对于卒中的诊断主要依赖于影像学检查, 尚缺乏快速、简便、有效的检测措施对疾病的发生和预后做出预判。作为红细胞异质性的参数, 红细胞分布宽度(RDW)主要用于血液病的诊断。近年来, 国内外多项研究也探索到 RDW 与缺血性卒中的发病、严重程度及预后相关, 对颈内动脉粥样硬化和狭窄也有预测价值。关于 RDW 与动脉粥样硬化及缺血性卒中之间的关联, 目前认为与炎症状态和氧化损伤有关。基于 RDW 的简便、廉价、易获得性和对缺血性卒中的诊治的协同价值, 本文针对 RDW 与缺血性卒中的关系及相关机制进行综述。

关键词:红细胞分布宽度; 缺血性卒中; 动脉粥样硬化; 血管再通

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.020

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)12-1512-06

文献标志码:A

Research progress on the correlation between red cell distribution width and diagnosis and prognosis of ischemic stroke*

JIN Yan¹, ZHENG Peng¹, ZHOU Zefang^{2△}

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Neurology, the First Branch of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China

Abstract: Stroke is a major chronic noninfectious disease that seriously endangers the health of the population. Currently, the diagnosis of stroke mainly relies on imaging examination, and there is still a lack of rapid, simple and effective detection measures to predict the occurrence and prognosis of the disease. As a parameter of red blood cell heterogeneity, red cell distribution width(RDW) is mainly used in the diagnosis of hematologic diseases. Multiple domestic and foreign studies have also explored that RDW is associated with the onset, severity and prognosis of ischemic stroke, and also has predictive value for internal carotid atherosclerosis and stenosis. The association between RDW and atherosclerosis and ischemic stroke is currently thought to be related to inflammatory status and oxidative damage. Based on RDW's simplicity, cheapness, accessibility and synergistic value in the diagnosis and treatment of ischemic stroke, this paper reviews the relationship between red blood cell distribution width and ischemic stroke and the related mechanisms.

Key words: red cell distribution width; ischemic stroke; atherosclerosis; recanalization

脑血管疾病位居中国成人死亡原因的首位, 在农村及城镇的死亡构成比中分别占第 2 位和第 3 位, 缺血性卒中具有高发病率、高致残率、高病死率及高复发率的特点^[1], 而动脉粥样硬化在缺血性卒中中占有重要地位, 且与该病复发高风险相关^[2], 大血管闭塞导致的缺血性卒中病情重、预后差, 给个人、家庭和社会带来沉重的负担。在卒中发生后, 尽早识别及积极的血管再通治疗十分重要, 目前对卒中病情识别和评估主要是在疾病发生后的病史询问、体格检查及头颅影像学检查^[3], 还没有找到可快速测定、普遍适用的灵敏度高的生化指标用于缺血性卒中的诊治。

红细胞分布宽度(RDW)可反映红细胞大小分布范围, 既往主要用于辅助缺铁性贫血、 β -珠蛋白生成障碍性贫血的诊断及鉴别^[4], 近年来更多研究关注到 RDW 在白血病、淋巴瘤等血液疾病中的诊断、分型及预后评估价值^[5-6], 还可单独预测疾病的发生及死亡, 对患者短期及长期的临床结局都有预测价值^[7]。近年来, 越来越多的研究发现 RDW 在缺血性卒中患者中的应用价值, 尤其是在动脉粥样硬化性缺血性卒中及血管再灌注中的作用^[7-11]。在此, 本文主要对 RDW 在动脉粥样硬化性狭窄及缺血性卒中中的研究现状进行综述。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81971296)。

△ 通信作者, E-mail: 386193111@qq.com。

1 RDW 与缺血性卒中的发生、预后相关

1.1 RDW 与缺血性卒中的发病、复发率及死亡有关 RDW 与卒中发生独立相关^[7,9,11], Meta 分析结果显示,脑卒中患者 RDW 水平明显高于非脑卒中患者,较高的 RDW 水平与卒中,特别是缺血性卒中的风险增加相关($HR = 1.34, 95\%CI\ 1.1 \sim 1.54, P < 0.001$)^[8-9],对接受冠状动脉搭桥术后的患者,术前高 RDW 是术后发生缺血性卒中的独立风险因素[$OR = 1.02, 95\%CI\ 1.01 \sim 1.049$,曲线下面积(AUC)为 0.696],RDW 对术后缺血性卒中发生的预测价值优于中性粒细胞与淋巴细胞比值($OR = 1.62, 95\%CI\ 1.15 \sim 2.35$,AUC 为 0.684)。在无冠状动脉事件和卒中史人群的前瞻性研究中,高 RDW 也与缺血性脑卒中发生率增加相关($95\%CI\ 1.10 \sim 1.58, P < 0.05$),颈动脉内膜增厚和斑块形成与 RDW 有关($P < 0.05$),推测动脉硬化可能是 RDW 和缺血性卒中之间的一个关键点^[10]。高 RDW 也是儿童发生急性缺血性卒中的危险因素,与大血管、小血管亚型缺血性卒中有关,内皮系统紊乱所致的异常血流模式或缺氧损伤,炎症细胞因子的表达可能与高 RDW 和缺血性卒中发生相关^[11]。RDW 与小动脉闭塞型卒中复发相关,卒中患者 3 个月时,RDW 每增加 1%,复发的风险增加 5.1%,在 12 个月的随访中,RDW 标准差每增加 1 个单位,复发的风险增加 3.4%^[12]。在 < 70.1 岁的患者中,较高的 RDW 与卒中患者全因死亡率增加相关,RDW 对卒中后 30 d 死亡率的预测拐点为 16.7%,RDW < 16.7% 时,与患者卒中后 30 d 死亡率存在非线性关系($OR = 1.14, 95\%CI\ 1.07 \sim 1.21, P < 0.0001$)^[13]。有研究发现,卒中后死亡患者在第 1 周表现出更高的 RDW、更高的丙二醛水平和更高的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,而且 RDW 与丙二醛、TNF- α 水平呈正相关,推测更高的氧化状态和炎症状态可能与脑梗死患者死亡率和 RDW 有关^[14]。

1.2 RDW 与缺血性卒中的早期诊断 有研究表明,缺血性卒中患者的 RDW 与健康者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[15],VAYÁ 等^[16]发现 RDW 是隐源性卒中唯一独立预测因子,这与贫血、炎症及脂质等影响因素无关,当 RDW > 14% 时,隐源性卒中发生率可能增加 2.5 倍。另外,缺血性卒中患者的 RDW 明显高于癫痫和多发性硬化等疾病患者,证明 RDW 可能有助于区分有卒中症状与类似卒中发作。当 RDW 为 14.05% 时,区分青年卒中与类卒中的灵敏度为 74%,特异度为 88%^[17]。Meta 分析也支持 RDW 对缺血性卒中的早期诊断价值^[18],而且与假卒中相比,在卒中发病初期头部 CT 正常的患者 RDW 升高,可能为建议这部分患者尽早完善头部磁共振检查明确及排除卒中提供了依据^[17]。

1.3 RDW 对缺血性卒中严重程度的评估 在发病 24 h 内的急性缺血性卒中患者中,MOHINDRA 等^[19]发现 RDW 随着昏迷评分和神经功能损伤评分的严重程度增加而增加,RDW 与卒中严重程度相关,

RDW 可能是急性缺血性卒中严重程度的潜在预测因子;HONG 等^[20]以 48 h 内的缺血性卒中患者为研究对象,发现神经功能损伤程度与 RDW 的分级呈正相关,且独立于其他混杂风险因素,而且神经功能损伤与红细胞沉降率、白细胞计数和中性粒细胞有关,表明炎症反应与 RDW 和神经元损伤密切相关。此外,未接受再灌注治疗的急性缺血性卒中患者,RDW 与出血转化呈剂量效应关系,再灌注治疗后急性缺血性卒中患者 RDW 与出血转化的相关性减弱,可能是再灌注治疗对出血转化的强大作用弱化了二者之间的关系^[21]。在 WANG 等^[22]的前瞻性研究中,入院时 RDW 可预测缺血性卒中患者 3 个月后不良功能和死亡率,死亡率和改良的 Rankin 量表(mRS)评分、RDW 呈正相关,当 RDW $\geq 14.0\%$ 时,功能不良的比例更高。

综上所述,RDW 与缺血性卒中的发生、复发、严重程度及预后相关,现有研究仍支持氧化损伤和炎症细胞因子可解释二者之间的相关性。

2 RDW 在脑血管再通治疗中的应用

2.1 RDW 对脑血管再通治疗后的神经功能预后评估 少数研究表明,RDW 与静脉溶栓后患者神经功能受损严重程度、生活质量评分、住院时间及出血转化无相关性,不能预测卒中患者静脉溶栓后神经功能损伤和预后^[22-23],但更多的研究证明 RDW 对血管再通治疗预后有预测作用。HE 等^[24]通过对患者静脉溶栓期内不同时间节点 RDW 检测,发现在溶栓前、溶栓后 24、48、72 h RDW 可预测患者 7 d 内出血转化及 3 个月卒中复发的概率,72 h 高 RDW 对于上述临床结局的预测价值最强。FAN 等^[25]的研究表明,RDW 每增加 1%,出血转化的风险增加 1.5 倍。在血管再通急性缺血性卒中患者中,治疗前 RDW 对卒中后不良功能也具有预测价值,RDW 与短期 mRS 评分呈正相关($OR = 3.369, 95\%CI\ 2.214 \sim 5.125$),预测短期不良功能结果的 RDW 最佳临界值为 12.8%,其 AUC 为 0.818($95\%CI\ 0.761 \sim 0.876$),RDW 对男性患者预测价值高于女性^[26]。Meta 分析结果显示,基线 RDW 与行静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者 1 年临床转归无关,但可作为溶栓后患者死亡风险标志^[23]。

2.2 RDW 与患者血管内治疗后病死率相关 与 YE 等^[23]的研究一致,WANG 等^[27]对前循环急性脑梗死患者行血管介入治疗后随访,RDW 与卒中 1 年后临床结局相关,与美国国立卫生研究院卒中量表评分结合可提高对卒中 1 年后不良临床结局的预测价值,RDW 预测病死率的最佳临界值为 13.05% (AUC 为 0.806; $95\%CI\ 0.709 \sim 0.902, P < 0.001$),灵敏度为 93.1%,特异度为 60.3%。在行溶栓治疗的脑卒中患者的第 1 个月单因素与生存分析中发现,RDW 每增加 1%,风险比为 1.16,患者发生缺血性卒中后 1 年内死亡的 $95\%CI$ 为 1.06 ~ 1.23,在逐步调整全血细胞计数参数、基线临床变量、卒中后早期感染相关变

量后, RDW 仍然是 1 年死亡预测因子, 特别是在年龄 >75 岁的患者和早期脑卒中后感染患者中, 而且这种预测作用与缺血性卒中的临床和影像学病变或溶栓后的早期反应无关^[28]。

在目前的研究中, RDW 是急性缺血性卒中患者血管内再通治疗预后的简单、可靠、易获得的预测指标, 但没有明确阐述二者之间的机制, RDW 预测的最佳临界值在各研究中也未统一, 可以明确的是, 再灌注后出血转化本质上是血脑屏障遭到破坏, 血细胞通过血管渗出到脑梗死区域刺激相应的神经组织, 缺氧、氧化损伤及再灌注治疗本身均可引起血脑屏障损伤, 氧化应激及其所诱导的炎症反应对红细胞生成和大小有调控作用^[24-26]。为此, 笔者有理由认为氧化损伤和炎症状态是 RDW 与再灌注治疗之间的关联, 但还需更多研究阐明其机制。

3 RDW 与脑动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化可能与 RDW 和缺血性卒中有关^[10], 在缺血性卒中患者中, 经颈动脉彩超检查, 研究者发现颈动脉内中膜增厚及颈动脉粥样斑块可被 RDW 预测^[29-30]。代谢综合征患者的 RDW 与颈动脉内中膜增厚呈正相关, RDW 变化 1%, 颈动脉内中膜厚度增加约 0.5 mm^[30], 有研究还在普通人群中观察到 RDW 与斑块总面积增加有关, RDW 每增加 1%, 斑块总面积增加 0.6 mm²^[31], 这种关系独立于传统动脉粥样硬化的危险因素。CROMBAG 等^[32]通过颈动脉 MRI 检查, 发现斑块内出血与颈动脉狭窄有关, 血流剪切力在其中起主要作用, 斑块内出血也与颈动脉粥样硬化斑块表面钙化独立相关^[33]。RDW 与动脉粥样硬化的发生、发展之间的联系可被红细胞膜胆固醇水平、血红蛋白、血红素、铁和磷脂在动脉粥样硬化中的作用解释^[34]。但 RDW 与动脉粥样硬化之间的机制十分复杂, 在最新的研究中, 红细胞通过与血流相互作用, 产生红细胞膜及血红蛋白氧化产物等, 在损伤血管内皮细胞、诱发血管壁炎症反应、氧化损伤、斑块破裂出血中发挥重要作用, RDW 受炎症状态和氧化应激影响, 这为二者之间的联系提供了理论依据^[35-36]。

4 RDW 与脑动脉粥样硬化的相关机制

4.1 RDW 与血流动力学在动脉粥样硬化中的作用 在一项通过磁共振成像对血流模式的分析中发现, 红细胞大小改变血液的流动模式, 血流紊乱增加血细胞和血管壁之间的相互作用, 这种相互作用诱导内皮细胞的变化促进动脉粥样硬化发生^[37]; 异常的血流模式诱发的炎症相关基因表达[如血管细胞黏附因子 1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1]可增加巨噬细胞与内皮之间的相互作用, 也可促进白细胞、血小板与内皮细胞的相互作用, 以此推进动脉粥样硬化的发生, 高 RDW 改变血流模式, 诱导动脉粥样硬化的机制可解释 RDW 对动脉粥样硬化的预测作用^[37]。在分离的人冠状动脉和小鼠颈动脉中发现血流紊乱部位有大量红细胞沉着^[38-39], 来源红细胞的铁在断裂动脉腔内连续累积, 被认为是早期内膜损伤机制。内膜损

伤的发生与内膜下出血、内皮 VCAM-1 表达的增加及脂质条纹出现有关, 其机制均与内皮破裂部位 ly6g⁺ 中性粒细胞的积累有关, VCAM-1 的表达与受伤内膜的增厚程度呈正比, 表明当局部血流动力学不稳定时, 红细胞聚集在血管内皮处, 损伤内皮细胞并促进其他血细胞参与动脉粥样硬化的炎症反应中; 同时, 内膜下间隙中红细胞膜的脂质载荷可以产生蜡质和胆固醇晶体, 激活炎症小体, 并诱导细胞黏附分子的表达在斑块破裂中起作用^[38], 这些病理过程也被证实是由血流动力学应力引起的。

4.2 RDW 与红细胞膜在动脉粥样硬化中的作用 红细胞膜上磷脂酰丝氨酸暴露程度随着细胞老化而增加, 红细胞膜外化的磷脂酰丝氨酸有助于红细胞与血管内皮结合, 导致潜在的动脉粥样硬化^[40], 研究表明, 高胆固醇血症患者有更多的红细胞增生问题, 而且高胆固醇血症患者红细胞磷脂酰丝氨酸外化百分比更高, 降脂治疗并不能改变高胆固醇血症患者红细胞增多的情况, 高水平的红细胞增生和红细胞与内皮细胞的黏附可能发展为动脉粥样硬化, 增多的红细胞大小不一引起 RDW 发生变化^[40-41]。

红细胞膜上胆固醇水平升高可引起更大的红细胞更新和 RDW 升高^[34], 而且早前就有研究发现, 在人类冠状动脉病变斑块坏死核心的红细胞膜可为破裂斑块提供丰富的游离胆固醇, 导致斑块坏死核心扩大, 其可能参与到斑块不稳定中^[42-43]。在动物实验中, 高脂饮食后兔的红细胞膜上胆固醇水平升高, 相比正常饮食兔子, 高脂饮食 150 d 后兔子的平均动脉粥样硬化斑块面积为 $(0.39 \pm 0.03) \text{ mm}^2$, 占动脉粥样硬化斑块总面积的 $(47 \pm 2) \%$, 脂质核大小也与红细胞膜胆固醇水平有关, 高脂饮食组斑块内红细胞膜覆盖总脂质核心面积的 $(12 \pm 1) \%$, 在他汀药物治疗后, 脂质核心变小, 红细胞膜上胆固醇水平也减少^[44], 据此得出红细胞膜上胆固醇为斑块生长提供丰富脂质的结论。此外, 血清中胆固醇水平与红细胞膜上胆固醇水平呈正相关, 红细胞膜上胆固醇水平也是维持红细胞膜稳定性的重要因素, 细胞膜变形能力发生障碍时, 其通过斑块中新生血管时容易被破坏, 促进动脉粥样硬化进展^[38, 45]。

红细胞膜和钙化的区域在所有血管组织类型中最常见, 表明红细胞膜在斑块钙化中起主要作用^[46], 体外实验证实, 溶解的红细胞膜对钙化的促进程度与 NO 供体 DETA-NO 相似, 而精氨酸酶-1 通过增加 NO 的生物利用度进一步增强其促骨作用, 经 NO 清除剂处理或抑制 NO 合酶或 NO 受体可溶性鸟苷酸环化酶处理后, 人动脉平滑肌细胞的红细胞膜骨诱导作用减弱, 推测在动脉粥样硬化病变的高度氧化环境中, 因为机械、渗透或其他局部压力, 导致红细胞脆性和裂解易感性的增加, 红细胞迅速溶解, 红细胞膜溶解后局部释放 NO, NO 可以通过激活 sGC、释放 cGMP 和激活 PKG, 以及随后的 RUNX2 磷酸化和分化成成骨细胞发挥作用, 使得平滑肌细胞成骨分化和

钙沉积,从而在晚期动脉粥样硬化进展中发挥作用^[47]。RDW 受维生素 D、C 反应蛋白、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平影响,维生素 D 缺乏、矿物质代谢异常被认为与动脉粥样硬化的发展有关,而血管中被动、直接的磷酸钙沉淀是其机制之一^[35,47]。

4.3 RDW 与血红蛋白在动脉粥样硬化中的作用

血红蛋白是人体的载氧体,为动脉粥样硬化氧化损伤提供丰富的活性氧^[48],在人脑动脉粥样硬化破裂的斑块中,氧化的血红蛋白和铁基血红蛋白的多肽诱导肌动蛋白细胞骨架重新排列,降低内皮细胞的连接阻力,破坏内皮细胞的完整性,促进炎症细胞与内皮细胞的黏附性;血红蛋白的多肽反应激活核因子- $\kappa\beta$ 转录因子表达,诱导 IL-1 β 、TNF- α 、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 和半胱氨酸天冬酶-1 等炎症基因的表达,促进血管壁炎症反应,加速动脉粥样硬化的进展和破裂^[49]。红细胞通过受损内皮及红细胞吞噬作用促进血红蛋白自动氧化和铁介导的非酶促及酶促反应产生活性氧,而谷胱甘肽恢复蛋白的表达减少,使得红细胞脂质过氧化增加,红细胞过早老化,促进巨噬细胞铁死亡,导致 M2 型巨噬细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 4 减少和脂质过氧化终产物丙二醛的形成增加,使动脉粥样硬化斑块坏死核心区扩大,纤维帽面积和病变胶原水平减少,增加斑块破裂引起并发症的风险^[39];在斑块内出血的高氧环境中,血红蛋白被氧化,释放的血红素和铁基血红蛋白(FHb)通过诱导低密度脂蛋白、斑块脂质过氧化和随后的细胞死亡参与动脉粥样硬化的进展^[39,48];FHb 还可抑制核因子- $\kappa\beta$ 受体活化因子相互作用及其随后的信号通路,阻止破骨细胞从巨噬细胞分化,导致血管壁的矿物质吸收不足,阻断脉管系统中的内源性钙再吸收能力,使斑块容易破裂^[50]。红细胞是斑块内出血的主要成分,这些研究也为斑块内出血是动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成的主要决定因素提供依据。 $\alpha 1$ 微球蛋白可通过减少对红细胞膜的氧化损伤,减少红细胞的溶解,抑制血红蛋白和斑块脂质的氧化,减缓动脉粥样硬化斑块的进展^[48]。铁死亡抑制剂 LiProx-1 可以降低内皮细胞通透性,减少红细胞对血管内皮的浸润,减少因对红细胞吞噬作用诱导的巨噬细胞的死亡来改善动脉粥样斑块形成,有望成为抗动脉粥样硬化的新选择^[50]。

动脉粥样硬化发展过程中的慢性炎症状态和氧化损伤通过调节红细胞生成改变 RDW^[36],RDW 随着时间的推移、坏死核心区扩大及整体胶原蛋白水平降低而增加^[34,39]。RDW 不是直接导致动脉粥样硬化的病因,在动脉粥样硬化的复杂病理进程中,RDW 通过影响血流模式、红细胞膜变化、血红蛋白及氧化产物等介导的氧化损伤及炎症反应途径与动脉粥样硬化关联,是作为各种因素介导的综合效应,基于此,RDW 作为动脉粥样硬化的预测指标值得被认可。

5 总结与展望

动脉粥样硬化可以解释 RDW 在心血管疾病发病

率和死亡率之间的关系^[31],动脉粥样硬化也是缺血性卒中的主要原因,明确动脉粥样硬化的病变程度对于缺血性卒中的预防和治疗有重要价值。现有研究认为高 RDW 可反映血流模式紊乱,红细胞沉积在血管壁可触发血管内皮细胞与血细胞的炎症反应^[37],红细胞膜上磷丝氨酸暴露更有利于红细胞和血管内皮的相互作用,局部炎症和氧化损伤破坏红细胞,裂解的红细胞膜为动脉粥样硬化提供丰富脂质,在促进斑块钙化方面亦发挥重要作用,红细胞裂解后氧化的血红蛋白和铁基血红蛋白多肽,铁死亡介导的氧化应激和炎症反应可加速动脉粥样硬化的进展和破裂,铁死亡抑制剂及 $\alpha 1$ 微球蛋白通过减轻氧化损伤和炎症反应发挥抗动脉粥样硬化,这已经成为新的研究热点^[48,50],在抗动脉粥样硬化应用中未来可期。RDW 是血常规中一项廉价、简单、易获得的指标,越来越多的研究证实 RDW 与呼吸系统、循环系统、肠道疾病和肿瘤的相关性,其临床意义不应仅限于贫血的诊断,在缺血性卒中中,RDW 可以作为其发生、诊断、复发、严重程度和死亡的标志物^[9,19],也可作为动脉粥样硬化严重程度的预测因子^[31,34],但目前的研究以回顾性为主,而且没有阐明 RDW 与缺血性卒中的相关机制,氧化损伤、炎症细胞因子、微循环障碍可能是二者之间的关联,笔者也倾向于认为 RDW 对疾病的作用是由一些其他因素介导的,RDW 是这些因素的综合效应,且相对于炎症因子等其他检验指标,RDW 具有廉价、简单、安全的特点,能够表现多个因子的综合作用,可通过这项指标辅助判断哪些患者需进行动脉粥样硬化相关检查,从而进一步评估脑血管的情况,RDW 具有疾病诊断、预测和治疗决策支持的重要潜在价值,对于指导卒中预防及血管再通治疗预后评估十分重要。当然 RDW 作为疾病直接诊断依据还需更大样本、多中心研究证实,更多关于 RDW 在卒中预防、预后相关价值等值得深入研究以期更好地帮助临床医生对卒中疾病的预防、诊疗和管理,确定最佳治疗方案。

参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] TURAN T N, ZAIDAT O O, GRONSETH G S, et al. Stroke prevention in symptomatic large artery intracranial atherosclerosis practice advisory report of the AAN guideline subcommittee [J]. Neurology, 2022, 98 (12): 486-498.
- [3] WARNER J J, HARRINGTON R A, SACCO R L, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2019, 50(12): 3331-3332.
- [4] LIAN Y, SHI J, NIE N, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) combined with red blood cell distribution width has a differentially diagnostic value for thalas-

- semias[J]. *Hemoglobin*, 2019, 43(4/5):229-235.
- [5] LEE J M, SUH J S, KIM Y K. Red blood cell deformability and distribution width in patients with hematologic neoplasms[J]. *Clin Lab*, 2022, 68(10):1-3.
 - [6] HERRAEZ I, BENTO L, CAMPO R D, et al. Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in hodgkin lymphoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3262.
 - [7] PILLING L C, ATKINS J L, KUCHEL G A, et al. Red cell distribution width and common disease onsets in 240, 477 healthy volunteers followed for up to 9 years[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0203504.
 - [8] LI B, LIU S, LIU X, et al. Association between red cell distribution width level and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16):e19691.
 - [9] TATLISULUOGLU D, TEZCAN B, MUNGAN I, et al. Predicting postoperative ischemic stroke problems in patients following coronary by pass surgery using neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and red blood cell distribution width values[J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2022, 19(2):90-95.
 - [10] SODERHOLM M, BORNE Y, HEDBLAD B, et al. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0124957.
 - [11] KHONGKHATITHUM C, KADEGASEM P, SASANAKUL W, et al. Abnormal red blood cell indices increase the risk of arterial ischemic stroke in children[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 62:117-120.
 - [12] GUAN Y, ZUO W, JIA K, et al. Association of red blood cell distribution width with stroke prognosis among patients with small artery occlusion: a hospital-based prospective follow-up study[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:7449-7457.
 - [13] ZHAO H, ZHAO Y, WU Z, et al. Red cell distribution width is associated with all-cause mortality in patients with acute stroke: a retrospective analysis of a large clinical database[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(2):0300060520980587.
 - [14] LORENTE L, MARTIN M M, ABREU-GONZALEZ P, et al. Early mortality of brain infarction patients and red blood cell distribution width[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(4):196.
 - [15] CUI X F, WEI W, QIN X, et al. Comparison of routine hematological indicators of liver and kidney function, blood count and lipid profile in healthy PeoPle and stroke Patients[J]. *PeerJ*, 2020, 8(8):e8545.
 - [16] VAYÁ A, HERNANDEZ V, RIVERA L, et al. Red blood cell distribution width in patients with cryptogenic stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(3):241-245.
 - [17] EMIR R, SARITEMUR M, ATIS O, et al. Can we distinguish stroke and stroke mimics via red cell distribution width in young patients[J]. *Archives of Medical Science Ams*, 2015, 11(5):958-963.
 - [18] SONG S Y, HUA C, DORNBORS D, et al. Baseline red blood cell distribution width as a predictor of stroke occurrence and outcome: a comprehensive meta-analysis of 31 studies[J]. *Frontiers in neurology*, 2019, 10:1237.
 - [19] MOHINDRA R, MISHRA U, MATHEW R, et al. Red cell distribution width (RDW) index as a predictor of severity of acute ischemic stroke: a correlation study[J]. *Adv J Emerg Med*, 2020, 4(2):e24.
 - [20] HONG R H, ZHU J, LI Z Z, et al. Red blood cell distribution width is associated with neuronal damage in acute ischemic stroke[J]. *Aging*, 2020, 12(10):9855-9867.
 - [21] WANG C, WANG L, ZHONG D, et al. Association between red blood cell distribution width and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 48(3/6):193-199.
 - [22] WANG L, WANG C, WU S, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality after acute ischemic stroke: a cohort study and systematic review[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4):81.
 - [23] YE W Y, LI J, LI X, et al. Predicting the one-year prognosis and mortality of patients with acute ischemic stroke using red blood cell distribution width before intravenous thrombolysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15:255-263.
 - [24] HE M L, WANG H R, TANG Y, et al. Red blood cell distribution width in different time-points of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke is associated with prognosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 13(16):5749-5767.
 - [25] FAN H, LIU X, LI S, et al. High red blood cell distribution width levels could increase the risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16):20762-20773.
 - [26] KIM D Y, HONG D Y, KIM S Y, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in predicting 3-month functional outcome of patients undergoing thrombolysis treatment for acute ischemic stroke[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(37):e27255.
 - [27] WANG Z, LIU Y. Red cell distribution width as a predictor of one-year prognosis and mortality of endovascular therapy for acute anterior circulation ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(2):106243.
 - [28] PINHO J, MARQUES S A, FREITAS E, et al. Red cell distribution width as a predictor of 1-year survival in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Thrombosis Research*, 2018, 164:4-8.
 - [29] NAM J S, AHN C W, KANG S, et al. Red blood cell distribution width is associated with carotid atherosclerosis in people with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:1792760.
 - [30] REN D D, WANG J, HUA L, et al. Red blood cell distribution width and carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):44.
 - [31] LAPPEGARD J, ELLINGSEN T S, VIK A, et al. Red cell distribution width and carotid atherosclerosis progression. The tromsø study[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3):649-654.
 - [32] CROMBAG G A J C, AIZAZ M, SCHREUDER F H B

M, et al. Proximal region of carotid atherosclerotic plaque shows more intraplaque hemorrhage; the plaque at risk study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(2): 265-271.

[33] LIN R, CHEN S, LIU G, et al. Association between carotid atherosclerotic plaque calcification and intraplaque hemorrhage; a magnetic resonance imaging study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1228-1233.

[34] TZIAKAS D, CHALIKIAS G, GRAPSA A, et al. Red blood cell distribution width; a strong prognostic marker in cardiovascular disease; is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 51(4): 243-254.

[35] HGAB C, MRM D, SMRS E, et al. Prognostic factors associating with pro-oxidant-antioxidant balance; neutrophils to lymphocytes ratio, vitamin d, heat shock protein 27, and red cell distribution width[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(3): 261-267.

[36] BRUSERUD Ø, VO A K, REKVAM H. Hematopoiesis, inflammation and aging-the biological background and clinical impact of anemia and increased c-reactive protein levels on elderly individuals[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 706.

[37] ANANTHASESHAN S, BOJAKOWSKI K, SACHARCZUK M, et al. Red blood cell distribution width is associated with increased interactions of blood cells with vascular wall[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13676.

[38] FRANCK G, GUILLAUME E, ALEXANDRE G, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis[J]. *European Heart Journal*, 2018, 40(11): 928-937.

[39] LIU W, ÖSTBERG N, YALCINKAYA M, et al. Erythroid lineage Jak2V617F expression promotes atherosclerosis through erythrophagocytosis and macrophage ferroptosis[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e155724.

[40] CILLA A, LOPEZ-GARCIA G, COLLADO-DIAZ V, et al. Hypercholesterolemic patients have higher eryptosis and erythrocyte adhesion to human endothelium independently of statin therapy[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14771.

[41] HOLIK H, KREAK I, GVERI-KREAK V, et al. Higher

red blood cell distribution width might differentiate primary from secondary polycythemia; a pilot study[J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 43(2): e68-e71.

[42] LIN H L, XU X S, LU H X, et al. Pathological mechanisms and dose dependency of erythrocyte-induced vulnerability of atherosclerotic plaques[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 272-280.

[43] NISHIHIRA K, SHIBATA Y, ASADA Y. Intraplaque haemorrhage in rapidly progressing coronary atheroma; insights from histopathological analysis of atherectomy specimens[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(47): 4964.

[44] TZIAKAS D, CHALIKIAS G, KAPELOUZOU A, et al. Erythrocyte membrane cholesterol and lipid core growth in a rabbit model of atherosclerosis; modulatory effects of rosuvastatin[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 173-181.

[45] TANCZOS B, SOMOGYI V, BOMBICZ M, et al. Changes of hematological and hemorheological parameters in rabbits with hypercholesterolemia[J]. *Metabolites*, 2021, 11(4): 249.

[46] BOHM E W, PAVLAKI M, CHALIKIAS G, et al. Colocalization of erythrocytes and vascular calcification in human atherosclerosis; a systematic histomorphometric analysis[J]. *TH Open*, 2021, 5(2): e113-e124.

[47] TZIAKAS D N, CHALIKIAS G, PAVLAKI M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification[J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2032-2048.

[48] AK A, JB A, AGAB C, et al. Human radical scavenger α 1-microglobulin protects against hemolysis in vitro and α 1-microglobulin knockout mice exhibit a macrocytic anemia phenotype[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 149-159.

[49] POSTA N, CSOSZ É, OROS M, et al. Hemoglobin oxidation generates globin-derived peptides in atherosclerotic lesions and intraventricular hemorrhage of the brain, provoking endothelial dysfunction[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(7): 986-1002.

[50] ZAVACZKI E, GALL T, ZARJOU A, et al. Ferryl hemo-globin inhibits osteoclastic differentiation of macrophages in hemorrhaged atherosclerotic plaques[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3721383.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2023-02-16)

• 综 述 •

乙型流感病毒的研究进展*

王宇茜¹综述, 温冬华^{2△}审校

1. 上海健康医学院医学技术学院, 上海 201318; 2. 同济大学附属东方医院南院检验科, 上海 200123

摘 要:乙型流感病毒属于正黏病毒科, 为单链 RNA 病毒。感染乙型流感病毒会导致人患流行性感冒(简称流感), 这是一种急性呼吸道传染病, 多引起区域传播。在我国大部分地区, 乙型流感病毒流行呈季节性, 多在冬春季高发。近年来, 乙型流感病毒感染率和死亡率呈上升趋势。因此, 对乙型流感病毒的了解和防治至关重要。本文综合了近年来国内外相关文献, 从乙型流感病毒特征、致病性、诊断、治疗和预防等方面, 对乙型流

* 基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2021-14)。

△ 通信作者, E-mail: wdhalan@163.com。