

· 综述 ·

## 红细胞分布宽度与脑卒中关系的研究现状

李枝 丰宏林

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科五病房

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin567@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.014

【摘要】近年来相关文献报道表明红细胞分布宽度可能与脑卒中发病及预后相关,并且认为炎症反应、氧化应激、动脉硬化等可能是两者相关的主要机制。红细胞分布宽度或许可以作为临床上判断脑卒中患者病情及预后的又一预测指标。

【关键词】脑卒中; 红细胞分布宽度; 炎症反应; 综述

**Research status of relationship between red blood cell distribution width and stroke** Li Zhi, Feng Honglin

Neurology Department, Ward 5, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin567@sina.com

【Abstract】In recent years, studies on the relationship between of red blood cells distribution width (RDW) and stroke have shown that RDW may be related to the onset and prognosis of stroke, and that inflammatory reaction, oxidative stress, and arteriosclerosis may be the main mechanisms involved. RDW may be used as a further predictor for our clinical judgment of the condition and prognosis of stroke patients.

【Key words】Stroke; Red cell distribution width; Inflammatory response; Review

脑卒中已严重威胁人类的健康,尤其在目前老龄化的社会,其发病率在逐年上升,带来的危害不言而喻。近年来有研究发现红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)与脑卒中有关,并且越来越多关于两者的研究在临床上开展。现对RDW与脑卒中的关系进行以下综述,希望能帮助我们更加全面地认识两者的关系,为指导临床提供有利的依据。

### 一、RDW的临床意义及应用

RDW是反映红细胞体积异质性的指标, RDW值越大说明红细胞体积异质性越大。临床上RDW常用于贫血的诊断及鉴别诊断,如溶血及溶血性贫血、镰刀细胞性贫血等,当出现过多红细胞破坏或衰老死亡时机体骨髓系统大量进行红系增生,同时,大量未成熟红细胞进入外周血,此时, RDW值升高<sup>[1]</sup>。RDW还与多种疾病相关,有研究证实RDW参与高血压肾病的发生和发展<sup>[2]</sup>。随着逐步对RDW的关注及研究,现认为肝脏疾病、肺栓塞、心力衰竭与RDW相关<sup>[3-5]</sup>。因此, RDW水平可以作为临床上多种疾病的评估指标。近年来研究发现RDW与心脑血管疾病有密切关系。Felker等<sup>[6]</sup>曾报道, RDW可作为心力衰竭患者死亡的独立预测因子之一。另外,大量研究发现RDW与缺血性疾病相关,而脑卒中是其中之一。

### 二、RDW与脑卒中的关系

近年来国内外均有研究发现RDW可能与脑卒中的发病、进展及预后相关。Lappegård等<sup>[7]</sup>研究发现RDW增加时卒中风险增加,提示RDW与一般人群中事件性卒中具有相关性。Vayá等<sup>[8]</sup>研究发现,不明原因缺血性脑卒中患者的RDW高于健康对照组。可见,高水平RDW可能与脑卒中发病相关。另外,有研究者针对RDW与脑卒中患者病情严重程度、进展及神经功能预后进行了相关研究。王三涛等<sup>[9]</sup>的研究证实RDW是急性非心源性缺血性卒中的独立危险因素,其水平增高与急性非心源性缺血性卒中的病情严重程度相关。张硕和冯娟<sup>[10]</sup>研究观察到RDW水平升高是进展性脑卒中的独立危险因素。王盟等<sup>[11]</sup>通过回顾性分析RDW与急性脑卒中不良预后相关性研究发现, mRS评分>2分的患者较mRS≤2分的患者RDW明显偏高,提示RDW与脑卒中患者神经功能恢复相关。国外研究者Kim等<sup>[12]</sup>也得出了类似结果,其研究结果表明脑梗死急性期的RDW与患者发病后3个月的神经功能缺失程度、死亡率呈正相关。此外, RDW升高还可能与脑卒中的死亡率相关, Kim等<sup>[12]</sup>的研究也证实了这点,赵贤武等<sup>[13]</sup>研究发现急性脑卒中患者的病死率随着RDW的增加而升高。Duchnowski等<sup>[14]</sup>

研究表明RDW升高与心脏瓣膜手术患者围术期中或TIA发生及围术期脑卒中患者死亡风险增加相关。综合以上国内外关于RDW与脑卒中的相关性研究可知, RDW可能与脑卒中不良预后密切相关, 那么RDW或许可以作为我们临床上对于脑卒中预后的一项评估指标。

### 三、RDW与脑卒中关系的机制探讨

目前关于RDW与脑卒中预后关系的研究不少, 但是关于其具体机制却众说纷纭, 目前主要考虑RDW与机体氧化应激和炎症反应相关, 这可能是其影响脑卒中预后的主要机制, 现对可能的机制进行归纳总结, 具体如下。

1. 炎症反应: 当机体受到感染、创伤、组织缺血坏死等有害性刺激时可启动免疫系统, 免疫系统激活后可发生连锁反应释放大量炎症因子。而炎症因子是一把双刃剑, 在促进机体创伤愈合的同时可因过量释放引起机体异常生理变化, 导致机体病理的发生<sup>[15]</sup>。脑卒中是一种脑血液循环障碍性疾病, 脑组织因为供血障碍发生功能障碍及组织坏死, 缺血及坏死组织通过释放相应物质刺激机体产生并释放炎症因子。同样, 脑卒中患者体内炎症反应的发生在保护脑组织的同时又易引起神经组织损伤及中毒。炎症因子可加重脑梗死发生后梗死区和缺血半暗带区神经元损伤<sup>[16]</sup>。可见, 脑卒中与炎症反应相互作用及影响。RDW值升高可以反映机体炎症反应状态<sup>[17]</sup>, 主要是因为红细胞生成素(erythropoietin, EPO)与炎症过程密切相关, 而EPO又影响红细胞的生成及成熟。红细胞主要在人体的骨髓内生成, 红细胞的生成由EPO控制, 正常情况下, 红细胞在骨髓内成熟后才被释放进入外周血液循环内。当红细胞异常破坏、丢失及产生时, 未成熟红细胞可提前进入血液中, 此时, 红细胞大小差异大, 表现出RDW值升高。有研究发现EPO具有炎症调控功能, 同时其受炎症因子的调控。罗邦伟<sup>[18]</sup>通过建立大鼠实验性自身免疫性神经炎模型观察EPO与机体炎症反应的相关性研究发现, EPO减轻了外周神经炎症细胞浸润, 降低炎症因子表达。EPO不仅显著减少促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-1 $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 的表达, 还显著增加了炎症抑制因子TGF- $\beta$ 和IL-4的表达。该实验还发现, 炎症能够诱导内源性EPO的表达。吴俊等<sup>[19]</sup>也得出了以上类似的研究结论。由此可见, EPO既参与调控炎症反应同时又受炎症反应的调控。EPO影响红细胞增殖成熟过程, 但EPO减少时红细胞成熟障碍, 外周血液循环中可出现未成熟红细胞, RDW水平升高。炎症反应抑制EPO的生成, 降低红系祖细胞的增殖, 最终缩短红细胞的寿命。另外, 炎症反应还可以减弱铁代谢<sup>[20]</sup>,

也可影响红细胞的生成及成熟, 从而引起RDW值升高。RDW能够反映炎症状态, 炎症又贯穿脑卒中发生、发展及预后的各个环节, 因此, 炎症反应可能是RDW与脑卒中关系的主要机制之一。

2. 氧化应激: 有文献表明, 脑卒中后氧化应激能产生大量氧自由基并且降低机体清除氧自由基的能力, 氧自由基能进一步加重脑组织的损伤, 同时, 活性氧类物质生成增加, 以上均能严重损伤组织, 包括红细胞。内皮细胞在氧化应激诱导作用下增加与红细胞的黏附, 从而破坏红细胞膜及增加红细胞膜的脆性, 红细胞变形能力下降, 生存时间缩短, 外周血循环中红细胞异质性增加, RDW值升高<sup>[21]</sup>。

3. 动脉粥样硬化: 动脉粥样硬化是一种血管弥漫性慢性炎症病理过程, 炎症反应贯穿于动脉粥样斑块的形成、进展、破裂及血栓形成的整个过程。动脉粥样硬化是动脉粥样硬化性脑卒中发生的病理基础, 而临床上脑卒中多数是此种类型。RDW反映机体炎症反应状态, 同时, RDW增高提示红细胞体积异质性高, 预示其稳定性差, 寿命短, 容易被破坏。红细胞破坏后释放残余物, 主要包括细胞膜碎块、血红蛋白、铁等, 富含胆固醇的红细胞膜碎块尤其是斑块内出血时, 被巨噬细胞氧化和吞噬, 红细胞膜中的胆固醇随后沉积并助于粥样斑块的生长<sup>[22]</sup>。此外, 当它们破裂时, 红细胞释放血红蛋白, 从而导致自由基的产生, 释放的铁也有氧化作用, 这些均可促进动脉粥样硬化发生。现已有研究证实RDW与动脉粥样硬化相关。Wen<sup>[23]</sup>研究发现高血压患者RDW增高与颈动脉粥样硬化的发生相关。张明华等<sup>[24]</sup>研究显示, RDW升高是2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素。宋芷珩和范凌霄<sup>[25]</sup>发现RDW与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性相关, 高水平的RDW预示颈动脉斑块的不稳定性。RDW影响动脉硬粥样化, 进而与脑卒中的发生及预后密不可分。

4. 神经内分泌系统的激活: Wen<sup>[23]</sup>认为, RDW增加可能反映体内肾素-血管紧张素系统和交感神经系统的激活。脑卒中发生后患者神经内分泌系统被激活可引起血管紧张素II和去甲肾上腺素分泌增加, 二者又能增强体内脑钠肽的分泌, 脑钠肽可以促进EPO的合成, 刺激红细胞增殖及成熟, 导致RDW升高<sup>[26]</sup>。

### 四、小结

临床上检测RDW方便易行, 是血常规检查的一项指标。现已有大量研究证实RDW可能与脑卒中发生及预后相关, 那么检测RDW可能能为我们临床上评估脑卒中预后提供一定的依据。我们期望开展更多、更大样本、多中心的临床研究来进一

步证实二者的关系,为我们更全面客观地认识RDW与脑卒中的关系提供更可靠的依据,从而帮助我们更准确地评估脑卒中患者的预后。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 主题构思与设计、论文修订及审校为丰宏林,文献整理及论文撰写为李枝

### 参 考 文 献

- [1] 孙洁静,李华,王国宏,等.红细胞分布宽度在高血压及合并冠心病患者中的变化[J].中国老年学杂志,2015,35(13):3589-3591. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.047.
- [2] 林丽珍,梁丽艳,梁少铭.高血压患者红细胞分布宽度和肾功能的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2017,2(38):261-263. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.04.
- [3] 高文,王冬梅,马洪波,等.红细胞分布宽度对肝脏疾病的诊断价值[J].中医学报,2014(29):379-380.  
Gao W, Wang DM, Ma HB, et al. The diagnosis value of the red cell distribution for the liver diseases[J]. Journal of Chinese Medicine, 2014(29): 379-380.
- [4] 郭倩玉,卢成志,夏大盛.红细胞分布宽度与急性肺栓塞早期危险分层的关系[J].山东医学,2013,42(53):59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.42.024.
- [5] 毛燕,张国荣.红细胞分布宽度与慢性心力衰竭死亡率的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2013,4(5):349-351. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2013.04.007.  
Mao Y, Zhang GR. A Meta-analysis on relationship between red cell distribution width and mortality of chronic heart failure[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2013, 4(5): 349-351.
- [6] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(1): 40-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.067.
- [7] Lappégård J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, et al. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(1): 126-134. DOI: 10.1160/TH15-03-0234.
- [8] Vayá A, Hernández 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. DOI: 10.1177/1076029614547262.
- [9] 王三涛,李新,夏晓爽,等.红细胞分布宽度与非心源性缺血性卒中发病风险和严重程度的相关性[J].国际脑血管病杂志,2016,24(10):892-897. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.10.006.  
Wang ST, Li X, Xia XS, et al. Correlations of red blood cell distribution width with risk and severity of noncardiac ischemic stroke[J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2016, 24(10): 892-897.
- [10] 张硕,冯娟.红细胞分布宽度对进展性缺血性卒中的预测价值[J].神经损伤与功能重建,2015,5(10):390-393. DOI: 10.3870/sjsscj.2015.05.005.  
Zhang S, Feng J. Diagnostic Value of Red Cell Distribution Width in Predicting Stroke in Progression[J]. Neural Injury And Functional Reconstruction, 2015, 5(10): 390-393.
- [11] 王盟,刘力松,华琦,等.急性脑卒中患者红细胞分布宽度对预后的影响[J].中国临床保健杂志,2015,2(18):128-131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2015.02.006.  
Wang M, Liu LS, Hua Q, et al. The influence of red blood cell distribution width on the prognosis of patients with acute cerebral stroke[J]. Chin J Clin Healthc, 2015, 2(18): 128-131.
- [12] Kim J, Kim YD, Song TJ, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction[J]. Thromb Haemost, 2012, 108: 349-356. DOI: 10.1160/TH12-03-0165.
- [13] 赵贤武,陈晓辉,田朝伟,等.急诊科脑卒中的现状调查及其与红细胞分布宽度的关系[J].广东医学,2013,5(34):700-703. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2013.05.056.
- [14] Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kusmierczyk M, et al. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 25(6): 925-929. DOI: 10.1093/icvts/ivx216.
- [15] 陈环,吴继雄.心力衰竭患者红细胞分布宽度与心功能的关系及对院内死亡风险的分析[J].实用医学杂志,2011,27(6):1009-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.06.036.
- [16] Dziedzic T. Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients[J]. Front Biosci, 2008, 13: 2922-2927.
- [17] 张清,卢辉和,王毅,等.急性心肌梗死患者外周血红细胞分布宽度变化与临床预后的关系[J].广东医学,2011,32(5):634-635. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2011.05.022.
- [18] 罗邦伟. EAN中促红细胞生成素是炎症诱导的内源性保护因子[D].重庆:第三军医大学,2012.
- [19] 吴俊,梁维邦,倪红斌,等.促红细胞生成素对大鼠急性脊髓损伤后核因子 $\kappa$ B及炎症因子表达的影响[J].中华医学会神经外科学分会学术会,2010,37:381-383. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.04.004.
- [20] Zhang Z, Zhang F, An P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses[J]. Blood, 2011, 118(7): 1912-1922. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330324.
- [21] 衣欣,胡奉环.红细胞分布宽度对老年慢性心力衰竭患者预后的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(16):1859-1861. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.06.013.  
Yi X, Hu FH. Impact of Red Cell Distribution Width on Prognosis in Elderly Patients with Chronic Heart Failure[J]. CGP, 2013, 16(16): 1859-1861.
- [22] Da Silva Garrote-Filho M, Bernardino-Neto M, Penha-Silva N. Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(4): 17. DOI: 10.1007/s11883-017-0653-2.
- [23] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely association with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Exp Chn Cardiol, 2010, 15: 37-40.
- [24] 张明华,张华,王素莉,等.红细胞体积分布宽度与2型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度的关系[J].中国医药,2011,8:930-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2011.08.015.
- [25] 宋芷珩,范凌霄.红细胞分布宽度和脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(8):708-711.  
Song ZH, Fan LX. Relationship between the stability of carotid atherosclerosis plaque and the levels of red blood cell distribution width in patients with cerebral infarction[J]. J Apoplexy and Nervous Diseases, 2015, 32(8): 708-711.
- [26] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease[J]. Int Heart J, 2009, 50: 301-312. DOI: 10.1536/ihj.50.301.

(收稿日期:2018-03-02)

(本文编辑:赵静姝)