

红细胞分布宽度对非 ST 段抬高型心肌梗死患者 冠状动脉侧支循环形成的临床意义

刘 慧¹, 李海剑², 高传玉³, 李玉东¹, 毛绍芬¹, 陶雅非², 任东升²

(南阳市中心医院 1. 心内科, 2. 肾内科, 河南省南阳市 473009; 3. 河南省人民医院心内科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 红细胞分布宽度; 平均血小板体积; 冠状动脉侧支循环; 非 ST 段抬高型心肌梗死

[摘要] **目的** 研究红细胞分布宽度(RDW)、平均血小板体积(MPV)与非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉侧支循环形成的关系,探讨相关指标对冠状动脉侧支循环的预测价值。**方法** 选取南阳市中心医院和河南省人民医院心血管内科非 ST 段抬高型心肌梗死患者 166 例,采用 Rentrop 分级方法,对冠状动脉侧支循环进行分级,分为侧支循环不良组($n=98$)和侧支循环良好组($n=68$)。红细胞分布宽度值和平均血小板体积值采用全自动血细胞分析仪测定。**结果** 侧支循环不良组红细胞分布宽度水平显著高于侧支循环良好组($18.20\% \pm 1.83\%$ 比 $13.17\% \pm 0.84\%$),平均血小板体积值显著低于侧支循环良好组(8.16 ± 1.22 fl 比 11.31 ± 1.34 fl) ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示高水平的红细胞分布宽度、肌酸激酶同工酶、低水平的平均血小板体积和无梗死前心绞痛与不良侧支循环密切相关。**结论** 高红细胞分布宽度、低水平的平均血小板体积、高肌酸激酶同工酶、无梗死前心绞痛是非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉侧支循环不良的独立预测因子。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Clinical Significance of Red Blood Cell Distribution Width on the Formation of Coronary Collateral Circulation in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction

LIU Hui¹, LI Hai-Jian², GAO Chuan-Yu³, LI Yu-Dong¹, MAO Shao-Fen¹, TAO Ya-Fei², and REN Dong-Sheng²

(1. Department of Cardiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009; 2. Department of Nephrology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009; 3. Department of Cardiology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] Red Cell Distribution Width; Mean Platelet Volume; Coronary Collateral Circulation; Non-ST Elevation Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To research the clinical significance of red blood cell distribution width(RDW) and mean platelet volume(MPV) on the formation of coronary collateral circulation(CCC) in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. **Methods** 166 patients with non-ST segment elevation myocardial infarction from Department of Cardiology of Nanyang Central Hospital and Henan Provincial People's Hospital were divided into impaired group ($n=98$) and CCC good group ($n=68$) according to rentrop classification method for grading CCC. RDW and MPV value were measured by automatic blood cell analyzer. **Results** RDW values were significantly higher in patients with impaired CCC than that in those with good CCC($18.20\% \pm 1.83\%$ vs $13.17\% \pm 0.84\%$, $P < 0.05$), and MPV values were observably lower in patients with impaired CCC than that in those with good CCC (8.16 ± 1.22 fl vs 11.31 ± 1.34 fl, $P < 0.05$). In multivariate logistic regression analysis, high RDW, low MPV, high creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), absence of preinfarction angina were closely related with impaired CCC. **Conclusion** In non-ST segment myocardial infarction, high RDW, low MPV, high CK-MB, absence of preinfarction angina were found to be independent predictors of impaired CCC.

冠状动脉侧支循环(coronary collateral circulation, CCC)是冠状动脉的一种天然旁路系统^[1],可降低冠心病患者的长期死亡率^[2-3]。CCC 的形成与发展可能与多种细胞因子和生长因子有关,但具体机制目前尚不完全明确^[4]。近年来发现与 CCC 形成有关的因素有 C 反应蛋白、尿酸、单核细胞、肾小球滤过率等。非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI)临床表现多数比较隐匿,不典型,因此它的远期死亡率和非致死性事件的发生率高于 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[5]。有研究表明,大多数 NSTEMI 患者可见冠状动脉侧支循环形成, NSTEMI 患者在前向血流严重减少时期,冠状动脉侧支血流是心脏血供的一个重要替代来源^[6]。而红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)已被证实是不良心血管事件的独立预测因素^[7],平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)与急性冠状动脉综合征密切相关^[8],但 RDW、MPV 与 CCC 的关系尚未见报道。本研究旨在通过对 NSTEMI 患者 RDW、MPV 与 CCC 形成关系的分析,探讨 RDW、MPV 对 NSTEMI 患者 CCC 形成的预测价值。

1 对象与方法

1.1 病例选择

选取 2012 年 11 月至 2014 年 12 月收住南阳市中心医院和河南省人民医院心血管内科做冠状动脉造影检查的 NSTEMI 患者 166 例,其中男 121 例,女 45 例,年龄 42~81 岁,平均(60.8±17.2)岁。排除标准:贫血患者(血红蛋白男性<130 g/L,女性<120 g/L);近三个月内有输血史;冠状动脉造影显示病变<80%狭窄;存在活动和持续的感染;慢性炎症性疾病;曾接受 PCI 治疗或冠状动脉旁路移植术(CABG)治疗。本研究符合人体试验委员会所制定的伦理学标准并得到批准,且均取得所选患者及家属知情同意书。

1.2 一般检查

患者入选后,登记收集性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症史、吸烟史及梗死前有无心绞痛等信息。所有患者均于入院次日清晨空腹采取静脉血,采用全自动血细胞分析仪(Sysmex corporation XT-2000i)定量测定 RDW、MPV、中性粒细胞值、淋巴细胞值,生化检测尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、总胆

固醇(total cholesterol, TC)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、尿酸(uric acid, UA)、体质指数(body mass index, BMI)等指标。

1.3 冠状动脉造影

所选患者均进行冠状动脉造影检查,应用 Judikin's 导管技术,通过桡动脉或股动脉途径进行,常规多体位投照,并由 2 名心血管内科介入医师对最佳体位的冠状动脉病变程度加以评价,纳入标准为至少一支冠状动脉血管狭窄程度>80%。

1.4 侧支循环分级

按照 Rentrop 分级方法,对 CCC 进行分级^[9]。CCC0 级:不能观察到形态结构上的灌注或无侧支循环通道;CCC1 级:隐约可见侧支循环充盈病变血管的分支,但不能充盈心外膜下血管段;CCC2 级:可见 CCC 充盈部分心包脏层下血管段,充盈缓慢;CCC3 级:CCC 充盈整个心包脏层下血管段,且充盈迅速。CCC2 和 3 级视为侧支循环良好组(CCC 良好组, $n = 68$), CCC 0-1 级视为侧支循环不良组(CCC 不良组, $n = 98$)。将 168 例患者分为四组:CCC0 级组 71 例, CCC1 级组 27 例, CCC2 级组 43 例, CCC3 级组 25 例。

1.5 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料满足正态性要求,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Spearman 相关分析以及多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 侧支循环与 RDW、MPV 水平及其它临床指标的关系

两组患者性别、年龄、高血压病史、高脂血症史、吸烟史、BMI、FBG、TC、甘油三酯(triglyceride, TG)、UA、BUN、SCr 等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CCC 不良组 RDW 水平显著高于 CCC 良好组, CCC 不良组 MPV 水平显著低于 CCC 良好组($P < 0.05$)。与 CCC 良好患者相比, CCC 不良患者发生糖尿病几率较高, 梗死前心绞痛发生几率较低, 有较高的嗜中性粒细胞/淋巴细胞的比例(NLR)和肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 RDW 与侧支循环分级的相关性

CCC0 级组 RDW 值显著高于 CCC3 级组, 与

CCC 良好患者相比,CCC 不良患者 RDW 值显著升高。与 CCC0 级相比,CCC1 级患者 RDW 值相对较低($P<0.05$),但 CCC2 级和 3 级患者之间差异无显著性($P>0.05$;图 1)。

2.3 MPV 与侧支循环分级的相关性

CCC0 级组 MPV 值低于 CCC3 级组,采用 Spea-

man 相关分析发现,与 CCC 良好患者相比,CCC 不良患者 MPV 水平明显降低。患者的 CCC 分级与 MPV 水平呈正相关($r=0.962,P<0.05$;表 2)。

表 1. 两组间 RDW 水平及其他临床资料比较

Table 1. RDW levels and other clinical data between two groups

分组	侧支循环不良组($n=98$)	侧支循环良好组($n=68$)	t/χ^2	P 值
男性(例)	72(73.5%)	49(72.1%)	0.083	0.563
年龄(岁)	60.7±14.6	62.1±13.6	0.478	0.621
高血压病史(例)	43(43.9%)	31(45.6%)	0.682	0.826
糖尿病病史(例)	27(27.6%)	9(13.2%)	2.577	0.079
高脂血症史(例)	20(20.4%)	16(23.5%)	0.228	0.465
吸烟史(例)	54(55.1%)	36(52.9%)	0.348	0.772
梗死前心绞痛(例)	24(24.5%)	31(45.6%)	5.228	0.005
BMI(kg/m^2)	22.18±3.76	23.73±3.55	1.918	0.276
FBG(mmol/L)	6.94±2.27	6.79±2.58	0.063	0.713
TC(mmol/L)	4.17±1.15	4.31±1.20	0.408	0.804
TG(mmol/L)	1.78±0.69	1.86±0.94	0.526	0.437
UA($\mu\text{mol}/\text{L}$)	369.42±88.31	337.19±81.26	3.126	0.104
BUN(mmol/L)	5.73±1.95	6.11±2.43	0.682	0.479
SCr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	72.46±18.91	78.44±19.05	0.827	0.509
RDW	18.20%±1.83%	13.17%±0.84%	14.486	0.000
MPV(fl)	8.16±1.22	11.31±1.34	2.136	0.017
嗜中性粒细胞/淋巴细胞比例	6.4±5.9	4.8±2.3	1.657	0.029
CK-MB(U/L)	39±21	23±14	3.876	0.014

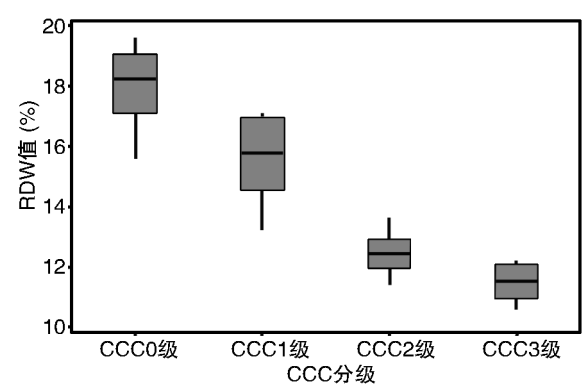


图 1. 不同 Rentrop 分级的 RDW 值
Figure 1. RDW value according to Rentrop grades

2.4 不良侧支循环的预测因素

在单因素分析中重要变量如梗死前心绞痛、糖尿病、嗜中性粒细胞/淋巴细胞比例(NLR)、RDW、MPV、CK-MB 等被列入多变量模型。在这些变量中,高 RDW、低 MPV、CK-MB、有无梗死前心绞痛被认为是不良 CCC 的预测因子(表 3)。

表 2. 不同侧支循环分级组的 MPV 值($\bar{x}\pm s$)
Table 2. MPV value according to Rentrop grades($\bar{x}\pm s$)

不同分级	n	MPV(fl)
侧支循环 0 级组	71	8.23±1.09 ^a
侧支循环 1 级组	27	9.01±1.38
侧支循环 2 级组	43	10.37±1.65
侧支循环 3 级组	25	11.45±1.25
F		2.479
P		<0.05

a 为 $P<0.05$,与侧支循环 3 级组比较。

3 讨论

非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)是在冠状动脉粥样硬化基础上发生内膜下出血、斑块破裂、血栓形成、远端小血管栓塞而引起急性及亚急性心肌供氧减少所致,其合并危险因素较多,多为多支多处病变,多支病变较单支病变更易出现侧支循环^[10]。

表 3. 多因素 Logistic 回归分析检测不良侧支循环的预测因素

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis to detect the predictors of impaired coronary collateral circulation

变量	单因素 OR(95% CI)	单因素 P 值	多因素 OR(95% CI)	多因素 P 值
梗死前心绞痛	0. 42(0. 16 ~ 0. 71)	0. 006	0. 25(0. 13 ~ 0. 64)	0. 008
糖尿病	2. 88(0. 86 ~ 5. 33)	0. 092	2. 71(0. 71 ~ 6. 92)	0. 261
嗜中性粒细胞/淋巴细胞比例	—	0. 081	0. 85(0. 76 ~ 1. 25)	0. 609
RDW	—	<0. 001	1. 62(1. 27 ~ 1. 93)	<0. 001
MPV	—	<0. 01	1. 47(1. 20 ~ 1. 79)	<0. 01
CK-MB	—	0. 003	0. 90(0. 87 ~ 0. 96)	0. 005

侧支循环(CCC)的形成来源于已存在动脉的扩张开放和新生血管的形成^[11],而影响它形成的重要临床因素是冠状动脉狭窄的严重程度和心肌缺血症状的持续时间^[12]。良好的 CCC 是冠状动脉闭塞时缺血区域心肌保护的重要代偿机制,是适应慢性或反复心肌缺血的一种反应,能降低病死率,改善其远期预后,对冠状动脉狭窄患者有着重要的功能和预后价值^[13-14]。

红细胞分布宽度(RDW)是表示外周血红细胞大小变异性的一项参数,是诊断和鉴别诊断贫血的常用指标之一。 RDW 是冠心病长期不良事件的独立预测因子。在 CCC 发展过程中,许多内源性介质例如血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO),炎症标记物和神经体液标记物,参与并伴随着内皮功能障碍。其中炎症反应和神经内分泌机制在冠心病的发生发展中起着非常重要的作用^[15]。目前研究显示,炎症标志物与 RDW 具有一定的相关性^[16],炎症因子可抑制骨髓造血和促红细胞生成素的生成,抑制红细胞成熟,使幼稚红细胞入血,导致红细胞体积变异性增大;也有研究表明,随着神经内分泌系统的持续激活,循环中释放神经元介质增多,致红细胞生成增加,也可抑制骨髓造血过程,导致 RDW 升高^[17]。因此慢性炎症和神经体液的激活是冠心病患者预后不良的因素。

平均血小板体积(MPV)是代表血小板功能和活化状态的指标,体积较大的血小板比正常血小板含有更多的致密颗粒,能分泌更多的 5-羟色胺和血小板球蛋白,产生更多的血栓素 A2 等,同时能分泌更多的生长因子,比如血小板源生长因子(PDGF)、血小板因子 4(PF4)、碱性成纤维生长因子(bFGF)等,可以改善侧支血管的功能^[18]。

目前国内尚没有关于 NSTEMI 患者 RDW、MPV 与冠状动脉侧支循环之间关系的研究。本研究结果发现,NSTEMI 患者中, CCC 不良患者 RDW 值显著升高,相关性分析显示,高水平的 RDW 与 CCC 发

育不良密切相关。同时, CCC 不良组 MPV 水平明显低于 CCC 良好组($P < 0. 05$),分析其原因在于体积较大的活性血小板能够产生较多的具有趋化性和促进有丝分裂的因子,引起血管内皮细胞、平滑肌细胞移行和增殖,导致动脉生成和血管发生^[18]。

此外,本研究还发现 CCC 与梗死前心绞痛之间的关系,梗死前心绞痛存在时可观察到良好的 CCC。

综上所述,本研究发现 NSTEMI 患者中, CCC 不良者 RDW 水平升高, MPV 水平降低,这二者和高 CK-MB、无梗死前心绞痛都是不良 CCC 的独立预测因子,这些指标的检测方法简单而廉价,技术上已经相当成熟,有利于临床对 NSTEMI 患者进行早期检测和干预,改善预后,降低远期死亡率,对高危心血管患者有重要意义。但本研究样本量较少, CCC 影响因素较多,导致结果可能会有偏差,今后有必要进行大样本的研究来进一步验证。

[参考文献]

[1] Karrowni W, El Accaoui RN, Chatterjee K. Coronary collateral circulation: its relevance [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 82(6): 915-928.

[2] Seiler C, Engler R, Berner L, et al. Prognostic relevance of coronary collateral function: confounded or causal relationship [J]. Heart, 2013, 99(19): 1 408-414.

[3] Christian Seiler, Pascal Meier. Historical aspects and relevance of the human coronary collateral circulation [J]. Curr Cardiol Rev, 2013, 10(1): 2-16.

[4] Chen Y, Zhang P, Li J, et al. Inducible nitric oxide synthase inhibits oxygen consumption in collateral-dependent myocardium [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(3): H356-362.

[5] García-García C, Subirana I, Sala J, et al. Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization pro-

- cedures[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(8): 1 061-067.
- [6] Iaitskiy NA, Zverev OG, Volkov AB, et al. Coronary collateral circulation in infarction-related artery in patients with acute myocardial infarction with rise and without rise of ST segment[J]. *Vestn Khir Im II Grek*, 2014, 173(1): 66-68.
- [7] Fatemi O, Paraniham J, Rainow A, et al. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35(1): 57-64.
- [8] Goncalves SC, Labinaz M, Le May M, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(2): 204-209.
- [9] Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, et al. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61: 677-684.
- [10] 侯方杰, 邢明清, 戴红艳, 等. 瑞舒伐他汀对冠状动脉侧枝循环形成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1 251-254.
- [11] Seiler C. The human coronary collateral circulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 11: 465-476.
- [12] Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(1): 31-35.
- [13] Weidinger F. Coronary collaterals: an elusive network [J]. *Heart*, 2014, 100(8): 607-608.
- [14] Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 143.
- [15] Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A, Ufnal M, et al. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61(5): 509-521.
- [16] Vayá A, Sarnago A, Fuster O, et al. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 59(4): 379-385.
- [17] 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(3): 301-312.
- [18] Duran M, Gunebakmaz O, Uysal OK, et al. The relation between mean platelet volume and coronary collateral vessels in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(4): 295-298.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 166 页)

- [8] 李芳泽, 周 舫, 蒋长征, 等. 热应激蛋白 70 基因多态性与急性高原反应的关系[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2004, 22(6): 413-415.
- [9] 肖成峰, 李芳泽. HSP70 家族基因多态性及其与疾病易感性之间的关系[J]. *国外医学·遗传学分册*, 2003, 26(4): 205-208.
- [10] Morano KA. New tricks for an old dog: the evolving world of HSP70[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1113(1): 1-14.
- [11] Calderwood SK, Mambula SS, Gray PJ, et al. Extracellular heat shock proteins in cell signaling[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(19): 3 689-694.
- [12] Ryan JL, Jones RJ, Kenney SC, et al. Epstein-Barr virus-specific methylation of human genes in gastric cancer cells [J]. *Infect Agent Cancer*, 2010, 5(27): 1-15.
- [13] Bogunia-Kubik K, Uklejewska A, Dickinson A, et al. HSP70-hom gene polymorphism as a prognostic marker of graft-versus-host disease [J]. *Transplantation*, 2006, 82(8): 1 116-117.
- [14] Giacconi R, Caruso C, Lio D, et al. 1267 HSP70-2 polymorphism as a risk factor for carotid plaque rupture and cerebral ischaemia in old type 2 diabetes-atherosclerotic patients [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(8): 866-873.
- [15] Pockley AG, De Faire U, Kiessling R, et al. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension[J]. *J Hypertens*, 2002, 20(9): 1 815-820.
- [16] 赵 青, 高廷孝, 席作明, 等. 血清 HSP70、HS-CRP 联合检测在妊娠高血压疾病早期诊断中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(12): 2 015-016.
- [17] 余祖善, 陈长曦, 杨德业, 等. HSP7012: 新的高血压致病相关基因[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(7): 583-586.
- [18] 李瑞芳, 孙建娅, 张 萍, 等. 高温工人 HSP70 基因多态性与高血压易感性[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(5): 597-600.
- (此文编辑 曾学清)