

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.024

未成熟网织红细胞比率与冠状动脉疾病的相关性研究

曹 程,于谨铭[△]

山东省淄博市临淄区人民医院检验科,山东淄博 255400

摘要:**目的** 探讨未成熟网织红细胞比率(IRF)与冠状动脉疾病的相关性。**方法** 选择接受冠状动脉钙化评分的 146 例疑似或已知冠状动脉疾病住院患者(研究组)和同期 80 例体检健康者(对照组)为研究对象。以 IRF、性别、年龄、血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)和血小板计数(PLT)等因素及冠状动脉钙化评分进行 Logistic 回归分析和多元逐步回归分析,使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 IRF 预测冠状动脉疾病的价值。**结果** 研究组 IRF、RDW 水平显著高于对照组($P<0.001$)。2 组 GLU、TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 PLT 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,IRF、年龄、GLU、TC、RDW、PLT、冠状动脉钙化评分是冠状动脉疾病的风险因素($P<0.05$)。多元逐步回归分析显示,IRF、GLU、RDW、PLT、LDL-C、TC 及性别均与冠状动脉钙化评分独立相关($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,IRF 可以区分冠状动脉疾病患者与健康个体。**结论** IRF 可能是早期诊断冠状动脉疾病的有效指标。

关键词:未成熟网织红细胞比率; 冠状动脉疾病; 冠状动脉钙化; 红细胞分布宽度
中图分类号:R541.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)21-3162-03

Relationship between immature reticulocyte ratio and coronary artery disease

CAO Cheng, YU Jinming[△]

Department of Clinical Laboratory, Linzi District People's Hospital, Zibo, Shandong 255400, China

Abstract:**Objective** To investigate the correlation between immature reticulocyte ratio (IRF) and coronary artery disease. **Methods** Totally 146 hospitalized patients with suspected or known coronary artery disease who received coronary artery calcification score (study group) and 80 healthy persons (control group) were selected as the research subjects. Logistic regression analysis and multiple stepwise regression analysis were performed by IRF, gender, age, blood glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), red blood cell count (RBC), red blood cell distribution width (RDW), platelet count (PLT) and coronary artery calcification score. **Results** The levels of IRF and RDW in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.001$). There were significant differences in GLU, TC, TG, LDL-C, HDL-C and PLT levels between the two groups ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that IRF, age, GLU, TC, RDW, PLT, coronary artery calcification score were risk factors for coronary artery disease ($P<0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that IRF, GLU, RDW, PLT, LDL-C, TC and gender were correlated with coronary artery calcification score ($P<0.05$). ROC curve showed that IRF could distinguish patients with coronary artery disease from healthy individuals. **Conclusion** Peripheral blood IRF may be an effective index for early diagnosis of coronary artery disease.

Key words:immature reticulocyte ratio; coronary artery disease; coronary artery calcification; red blood cell distribution width

冠状动脉疾病是严重危害人类健康的疾病,基本的病理变化是动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病^[1]。炎症和氧化应激会损害铁的代谢和红细胞的成熟^[2-3],这可能导致红细胞分布宽度(RDW)增加,RDW 是与冠状动脉疾病相关的常用形态学标志物^[4-5]。近年来,新型自动化血液学分析仪的出现,使血液学参数更加精确,出现了未成熟网织红细胞比率(IRF)等血液学参数^[6]。IRF 是未成熟

网织红细胞占总红细胞的比率,反映红细胞的成熟程度,是早期红细胞生成的敏感指标。冠状动脉钙化评分是冠状动脉疾病已确定的指标,用来检测冠状动脉的钙化程度。有研究报道,IRF 与冠状动脉钙化程度有关^[7]。因此,本研究主要探讨 IRF 与冠状动脉疾病的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析,选择 2016 年 11

作者简介:曹程,女,技师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者,E-mail:yuyue6705040@163.com。

月至 2017 年 12 月来本院住院治疗的冠状动脉疾病患者 146 例为研究组;另选取体检健康者 80 例为对照组。2 组受检者均行 16 层螺旋 CT 冠状动脉钙化检查,测定冠状动脉钙化评分。在多个冠状动脉钙化评分或者血液学数据可用的情况下,选择 CT 采集和血液学数据最短时间的数据。本次研究经本院伦理委员会批准,受检者均自愿参与本研究。2 组受检者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 冠状动脉钙化评价标准^[8-9] 无钙化:总血管钙化分值为 0 分;少量钙化:总血管钙化分值 $>0\sim10$ 分;轻度钙化:总血管钙化分值 $>10\sim100$ 分;中度钙化:总血管钙化分值 $>100\sim400$ 分;重度钙化:总血管钙化分值 >400 分。

1.3 方法 所有受试者空腹采集静脉血 5 mL,置于含有抗凝剂的试管中,使用 HITACHI 7600 全自动生化分析仪测定血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采集空腹静脉血 10 mL,置于不含抗凝剂的试管中,应用 XN9000 全自动血细胞分析仪测定,包括 IRF、红细胞计数(RBC)、RDW 和血小板计数(PLT)。

1.4 统计学处理 所有数据均在 SPSS20.0 软件包上进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,采用 Logistic 回归分析筛选冠状动脉疾病的风险因素,多元逐步回归分析冠状动脉钙化评分与 IRF 的相关性,使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 IRF 预测冠状动脉疾病的价值^[10]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组生化指标、血常规指标比较 研究组 IRF、RDW 水平明显高于对照组($P<0.001$);研究组 RBC 水平低于对照组,但差异无统计学意义($P=0.060$)。2 组 GLU、TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 PLT 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料、生化指标、血常规指标比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	对照组($n=80$)	研究组($n=146$)	P
男/女(n/n)	48/33	91/55	0.598
年龄(岁)	62.93 $\pm$ 10.46	61.27 $\pm$ 9.03	0.214
GLU(mmol/L)	5.19 $\pm$ 0.85	6.46 $\pm$ 2.21	<0.001
TC(mmol/L)	4.83 $\pm$ 0.98	5.53 $\pm$ 1.17	<0.001
TG(mmol/L)	1.61 $\pm$ 0.49	1.82 $\pm$ 0.72	0.020
HDL-C(mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.28	1.22 $\pm$ 0.30	0.024
LDL-C(mmol/L)	2.52 $\pm$ 0.82	2.82 $\pm$ 1.06	0.031
PLT($\times 10^9/L$)	228.49 $\pm$ 70.74	194.77 $\pm$ 51.43	0.008
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.68 $\pm$ 0.72	4.52 $\pm$ 0.53	0.060
RDW(%)	11.97 $\pm$ 0.76	12.66 $\pm$ 0.85	<0.001
IRF	5.60 $\pm$ 2.44	9.20 $\pm$ 3.28	<0.001

2.2 冠状动脉疾病的危险因素分析 以冠状动脉疾病(无=0,有=1)为因变量,性别、年龄、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、RBC、RDW、PLT、IRF、冠状动

脉钙化评分为自变量,进行 Logistic 回归分析筛选与冠状动脉疾病相关的风险因素,结果显示,年龄、GLU、TC、RDW、PLT、冠状动脉钙化评分及 IRF 是冠状动脉疾病的风险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 冠状动脉疾病的 Logistic 回归分析结果				
变量	B	SE	$Wald$	P
年龄	1.413	0.593	5.681	0.017
GLU	1.357	0.598	5.143	0.023
TC	2.786	0.644	18.689	<0.001
PLT	-1.158	0.549	4.457	0.035
RDW	1.452	0.533	7.416	0.006
IRF	2.625	0.624	17.716	<0.001
冠状动脉钙化评分	1.176	0.579	4.131	0.042

2.3 IRF 预测冠状动脉疾病的诊断效能 绘制 ROC 曲线结果显示,ROC 曲线下面积为 0.802(95%CI=0.745~0.858),IRF 预测冠状动脉疾病的最佳临界值为 6.76,灵敏度和特异度分别为 76%和 75%。

2.4 红细胞参数特征与冠状动脉钙化评分的相关性

根据血管钙化评价标准,冠状动脉疾病患者中无钙化 40 例,少量钙化 18 例,轻度钙化 37 例,中度钙化 34 例,重度钙化 17 例。由于冠状动脉钙化评分能够反映冠状动脉疾病的严重程度,本研究进一步分析了 IRF 及其余红细胞参数等指标与冠状动脉钙化评分的相关性。以冠状动脉钙化评分为因变量,以性别、年龄、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、PLT、RBC、RDW、IRF 为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示,IRF、GLU、RDW、PLT、LDL-C、TC 及性别与冠状动脉钙化评分独立相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 冠状动脉钙化评分的多元逐步回归分析结果				
变量	B	SE	$Wald$	P
性别	-0.139	0.066	-0.151	0.037
GLU	0.202	0.064	0.226	0.002
TC	0.149	0.064	0.166	0.022
LDL-C	0.137	0.066	0.150	0.039
PLT	0.168	0.064	0.188	0.010
RDW	0.213	0.064	0.239	0.001
IRF	0.210	0.064	0.235	0.001

3 讨 论

冠状动脉钙化评分是冠状动脉疾病的一种已建立的标志物,反映了动脉粥样硬化的负担,冠状动脉钙化评分越高,心血管疾病患病率和死亡风险越大^[11]。已有研究证实,冠状动脉钙化评分与 RDW、白细胞、嗜酸性粒细胞计数等血液指标的增高有关^[7,12-14]。GUREL 等^[12]以 527 例低中风险冠心病患者为研究对象,发现 RDW 是冠状动脉钙化评分的独立预测因子,可能是预测冠心病的一个有用的标志

物。RDW 增多与患者心血管疾病密切相关,可以预测患者心血管疾病病程状况。IRF 是由网状细胞中 RNA 相对含量决定的网状细胞片段,区别于传统的网织红细胞,是红细胞生成的早期敏感指标,反映了红细胞的成熟程度,与 RDW 有密切联系^[15]。关于 IRF 的研究显示,在骨髓恢复、红细胞生成等方面均有较好的评价效果^[16]。RAUF 等^[17]研究指出,IRF 早于绝对中性粒细胞计数是急性淋巴细胞白血病缓解诱导化疗患者造血功能恢复的预测指标。DEN HARDER 等^[7]研究证实,IRF 在内的多个血液指标可以作为冠状动脉疾病患者较高冠状动脉钙化评分的相关新标志物,这表明 IRF 对于冠状动脉疾病患者有潜在的临床价值。

因为炎症和氧化应激会损坏铁的代谢和红细胞的成熟,冠状动脉疾病患者 RDW 升高可能是由于红细胞寿命缩短,这也可以解释冠状动脉钙化评分与高 IRF 之间的联系,RDW 的升高也可能由未成熟网织红细胞增加引起。IRF 是在血液分析仪自动计算网状细胞过程中计算出来的,因此,构成了一个快速、简单的测试,与标准网状细胞计数相比没有额外的成本,与其他昂贵、有创的检查手段相比,更为方便、快速、经济、安全。由于 IRF 与冠状动脉钙化评分密切相关,它有可能作为冠状动脉疾病的新标志物。

本研究中,冠状动脉疾病患者 IRF、RDW 水平显著高于健康人群;多元 Logistic 回归分析显示,IRF、年龄、GLU、TG、RDW、PLT、冠状动脉钙化评分是冠状动脉疾病的危险因素。ROC 曲线结果显示,IRF 可以作为预测冠状动脉疾病的一个新的标志物。多元逐步回归分析显示,IRF、GLU、RDW、PLT、LDL-C、TC 及性别与冠状动脉钙化评分独立相关,提示 IRF、RDW 与冠状动脉疾病严重程度具有相关性。由于本研究为回顾性分析,样本量有限,结果还需要更大临床样本及基础实验的研究证实。

参考文献

[1] JIAN-JUN L, CHEN-GANG Z, YU B, et al. The role of inflammation in coronary artery calcification[J]. Ageing Res Rev, 2007, 6(4): 263-270.

[2] XI-MING Y, LIAM J W, CLAES F, et al. Carotid atheroma from men has significantly higher levels of inflammation and iron metabolism enabled by macrophages[J]. Stroke, 2018, 49(2): 419-425.

[3] GYAWALI P, RICHARDS R S, BWITITI P T, et al. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome[J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 54(4): 360-363.

[4] VEERANNA V, ZALAWADIYA S K, PANAICH S, et al. Comparative analysis of red cell distribution width and

high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999—2004 NHANES[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6): 5156-5161.

[5] BUJAK K, WASILEWSKI J, OSADNIK T, et al. The prognostic role of red blood cell distribution width in coronary artery disease: a review of the pathophysiology[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 824624.

[6] VIS J Y, HUISMAN A. Verification and quality control of routine hematology analyzers[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 Suppl 1: 100-109.

[7] DEN HARDER A M, DE JONG P A, DE GROOT M C H, et al. Commonly available hematological biomarkers are associated with the extent of coronary calcifications[J]. Atherosclerosis, 2018, 275: 166-173.

[8] BUDOFF M J, GUL K M. Expert review on coronary calcium[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(2): 315-324.

[9] SHAW L J, RAGGI P, SCHISTERMAN E, et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality[J]. Radiology, 2003, 228(3): 826-833.

[10] 王敬瀚. ROC 曲线在临床医学诊断实验中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(2): 175-177.

[11] OSAWA K, NAKANISHI R, BUDOFF R. Coronary artery calcification[J]. Glob Heart, 2016, 11(3): 287-293.

[12] GUREL O M, DEMIRCELIK M B, BILGIC M A, et al. Association between red blood cell distribution width and coronary artery calcification in patients undergoing 64-multidetector computed tomography[J]. Korean Circ J, 2015, 45(5): 372-377.

[13] KORKMAZ L, KUL S, KORKMAZ A A, et al. Increased leucocyte count could predict coronary artery calcification in patients free of clinically apparent cardiovascular disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(3): 223-228.

[14] TANAKA M, FUKUI M, TOMIYASU K, et al. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification[J]. Hypertens Res, 2012, 35(3): 325-328.

[15] BUTTARELLO M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? [J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 Suppl 1: 123-132.

[16] PIVA E, BRUGNARA C, CHIANDETTI L, et al. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(10): 1369-1380.

[17] RAUF S E, KHAN S A, ALI N, et al. Immature reticulocyte fraction and absolute neutrophil count as predictor of hemopoietic recovery in patients with acute lymphoblastic leukemia on remission induction chemotherapy[J]. Turk J Haematol, 2016, 33(2): 131-134.