

红细胞分布宽度与肝硬化

张春洋, 陈付群, 陈兆云*

新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月12日

摘要

红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)是指人体红细胞体积的变异系数, 近年来, 红细胞分布宽度作为多种疾病的独立危险因素及预测指标日益受到关注。此文通过分析国内外有关红细胞分布宽度与肝硬化的研究, 对红细胞分布宽度与肝硬化的关系及可能的推测机制作简要综述, 为诊治肝硬化提供一定参考价值。

关键词

红细胞分布宽度, 肝硬化

Red Blood Cell Distribution Width and Liver Cirrhosis

Chunyang Zhang, Fuqun Chen, Zhaoyun Chen*

Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 12th, 2023

Abstract

Red blood cell distribution width (RDW) refers to the coefficient of variation of human red blood cell volume. In recent years, the distribution width of red blood cells has attracted increasing attention as an independent risk factor and predictive indicator for various diseases. This article briefly reviews the relationship between red blood cell distribution width and liver cirrhosis, as well as possible speculated mechanisms, by analyzing research on the relationship between red blood cell distribution width and liver cirrhosis both domestically and internationally. It provides a certain reference value for diagnosing and treating liver cirrhosis.

*通讯作者。

Keywords

Red Blood Cell Distribution Width, Liver Cirrhosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化是在长期炎症后发展起来的,可由多种病因引起,以弥漫性肝细胞变性坏死、大量肝脏纤维组织增生和假小叶形成为组织学特征的慢性肝脏疾病[1]。该疾病临床表现可以由无症状阶段逐渐演变为失代偿期,出现消化道大出血、肝肾综合征、原发性肝癌等多种并发症,肝硬化病因导致的死亡率居全球第11位[2]。目前,越来越多的研究证实红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)水平升高与肝硬化间具有相关性,对肝硬化患者病程的发生发展有重要参考价值。本文旨在对近年来研究的RDW与肝硬化中的关系和RDW与肝硬化的推测机制作一综述。

2. 红细胞分布宽度概述

RDW是反应外周血中红细胞的各向异性程度的简单、容易测量的百分数参数,通过红细胞体积的标准差除以红细胞的体积,再乘以100%得出[3]。过去RDW通常作为临床中贫血患者的检验项目之一,近年来逐渐认识到RDW与多种疾病的发生和死亡率相关,其值在心脑血管疾病[4][5]、糖尿病[6]、自身免疫性疾病、感染休克[7][8]中均有一定价值,作用远超出用于贫血的鉴别诊断。有多个研究报道,RDW是多种病因所致的肝硬化发生风险的独立预测因子[9],不仅如此,可以用来评估肝硬化患者的严重程度[10][11][12]和预测患者的预后,其预测肝硬化的3个月短期生存率的AUC值高达0.923[13]。监测RDW的动态变化对于评估肝硬化患者的疾病严重程度及预测其转归具有重要意义。

3. RDW与肝硬化的关系

3.1. RDW与肝硬化发生风险

He等[14]在一项RDW等炎性标志物水平与丙型肝炎病毒(HCV)严重程度的研究中发现,与健康对照组相比,HCV感染的患者RDW水平明显升高,其HCV相关肝硬化患者的RDW显著高于慢性HCV患者($P < 0.001$),多因素logistic回归分析表明RDW与慢性HCV相关肝硬化独立相关。Zhu等[15]通过一项病例对照研究发现RDW可作为无创指标不仅能够鉴别肝硬化和慢性乙型肝炎患者,也能将肝硬化与非活动性乙型肝炎病毒(HBV)携带者等患者区别开来。Fan等[16]人通过一项纳入3272名HBV感染患者和2209名健康对照的荟萃分析显示,RDW水平有助于区分肝硬化与慢性乙型肝炎患者($P < 0.001$),然而值得注意的是,肝硬化和慢加急性肝衰竭之间的RDW水平没有统计学意义($P = 0.051$)。Zeng等[17]还报道了RDW是自身免疫性患者肝硬化的独立危险因素($OR = 1.414, 95\% CI: 1.086 \sim 1.842$),识别自身免疫性患者肝硬化具有中等诊断价值,且性能优于临床常用的肝纤维化血清学指标透明质酸、层粘连蛋白和胶原蛋白等。Michalak等[18]人通过一项病例对照研究表明RDW在酒精相关肝硬化患者区别于健康对照组的AUC值和推荐的截断值分别为:0.912 ($>14.2\%$),并且强调,红细胞分布宽度与血小板比值(RPR)等RDW衍生物同样可以作为ALC患者有价值的诊断标志物。由以上多个国内外研究提示,肝炎病毒、自

身免疫及酒精等多种病因造成的肝硬化患者的 RDW 水平较对照组人群均有明显升高($P < 0.05$), RDW 与肝硬化密切相关, 对于其发生风险有一定预测价值。

3.2. RDW 与肝硬化的严重程度

一项回顾性分析纳入 73 名接受了肝活检且未接受治疗的原发性胆汁性肝硬化患者, 分析发现晚期 PBC 患者的 RDW 相较于早期 PBC 的患者显著升高($P = 0.019$), 多因素 logistic 回归分析表明 RDW 与 PBC 组织学严重程度独立相关, 进一步行 ROC 工作曲线分析发现, RDW 预测晚期 PBC 的敏感性和特异性分别为 33.3%和 92.9% [19], 但因其样本量较小, 还需要进一步扩大样本量评估 RDW 在原发性胆汁性肝硬化患者分期中的作用。Zhang 等[20]在一项国内研究中发现, HBV 相关失代偿肝硬化中 RDW 是其严重程度的独立危险因素, RDW 可在预测 HBV 相关失代偿肝硬化中发挥重要作用。肝功能指标及临床常用的 Child-Pugh 评分、终末期肝病评分模型可在一定程度反应肝功能和肝脏疾病的严重程度, Zhu 等[15]通过病例数据分析表明 HBV 肝硬化患者 RDW 与白蛋白呈负相关, 与总胆红素和 Child 评分等疾病严重程度呈正相关。同样, Wang 等[10]发现 HBV 相关肝硬化患者的 RDW 与 Child 评分 RDW ($r = 0.363, P < 0.001$) 和终末期肝病模型评分($r = 0.218, P < 0.001$)呈正相关。除 HBV 相关肝硬化患者, 目前关于 RDW 与其他病因所致的肝硬化患者疾病分期及严重程度的研究较少, 需要更多的研究进一步探讨 RDW 与肝硬化患者病情严重程度的关系。

3.3. RDW 与肝硬化的预后

Yang 等[21]关于 RDW 变化与慢性 HBV 肝病患者预后的研究中, 纳入了 731 名慢性 HBV 肝病患者, 平均随访 3 个月, RDW 升高是失代偿期肝硬化患者 3 个月死亡率的独立预测因子($OR = 1.345, 95\% CI: 1.200\sim 1.506$), ROC 曲线下面积为 0.799, 此外, 在慢性 HBV 肝病患者中, RDW 与肝功能参数有一定相关性, 与 ALP 和 PT 呈正相关, 而与 Alb 呈负相关。Abdel-Samiee 等[13]人在一项包含 1000 例住院肝硬化患者的前瞻性横断面研究中发现 RDW 与患者的住院天数呈正相关, 同时也证实了 RDW 的评估有助于预测肝硬化住院患者 3 个月短期生存率, 在他们的研究中, RDW 增加的亚组的死亡率(85.5%)明显高于 RDW 正常的亚组(14.5%), RDW 预测生存率的 AUC 值为 0.923, RDW 的最佳临界点为 21.35 fL, 其敏感性为 93%, 特异性为 91%, 准确率为 92%。Turcato 等[22]通过回顾性研究 542 例因急性肝失代偿入住急诊患者的 30 天短期死亡率发现, 死亡患者 RDW 的中位数显著高于存活患者的中位数(17.4%对 15.5%; $P < 0.001$), RDW 与患者肝脏衰竭严重程度及 1 个月死亡风险增加独立相关, RDW 在因肝硬化急性失代偿期入住急诊患者中具有独立的预后作用, 表明急诊入院时对患者 RDW 的评估将有助于对肝硬化急性失代偿期患者进一步危险分层。此外, Wang 等[10]人通过一项大型队列, 探究了 RDW 与慢性乙型肝炎相关肝病的严重程度和长期预后的关系, 结果表明 HBV 相关肝硬化患者 RDW 显著高于慢性乙型肝炎患者和健康对照组, 并通过 ROC 曲线表明 RDW 对其长期预后的有一定预测价值, 预测一年、三年、五年肝脏相关死亡率的面积分别为 0.696、0.668 和 0.628, 但 RDW 与 HBV 相关肝硬化预后之间的确切相关性机制有待进一步研究。目前, 国内外许多研究发现 RDW 的水平与不良预后密切相关, 但 RDW 在评估长期生存率的价值需更多的前瞻性实验来证实。

4. 肝硬化与 RDW 的相关机制

红细胞在骨髓中生成, 成熟红细胞寿命平均为 120 天, 在此期间, 许多因素都会影响红细胞种群的动态, 即细胞的生产、成熟、周转和清除, 红细胞稳态失调导致具有异质性大小的红细胞群体的生成[23], 反映红细胞体积大小的均匀程度的 RDW 水平就会上升。在肝硬化患者中, 许多研究报告提出可能的机

制阐述 RDW 升高, 如炎症、氧化应激、营养缺乏、溶血和门静脉高压等。

4.1. 炎症

RDW 与血沉、高敏 C 反应蛋白间存在强烈的分级关联, 且与年龄、性别、其他血液学指标无关, 是一种潜在的炎症标志物[24] [25]。许多研究表明 RDW 与疾病的发病率及死亡率有关联的原因在于全身炎症反应综合征[26], 促炎信号作用于骨髓造血干细胞, 红细胞膜、红细胞生成受到影响, 最终导致反应红细胞均一性的 RDW 增加。慢性肝硬化中, 炎症反应通常是其临床后果及特征[27] [28], 慢性炎症状态会不断产生炎症细胞因子, 释放的炎性细胞因子一方面可能抑制红细胞生成素的合成及活性[29], 降低红细胞的存活率, 另一方面可能是影响红细胞成熟, 红细胞周转增加, 加速较新、较大的网织红细胞进入外周循环[30], 最终导致外周红细胞形态异质性的增加, 从而增加 RDW, 并可随着肝纤维化和炎症程度而增加。例如, 自身免疫性肝病患者的血液和肝脏中干扰素- γ 、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-15 等因子会升高, 促炎细胞因子会抑制红细胞生成素(EPO)产生并下调 EPO 受体, 损害有效红细胞生成。其中, IL-6 会导致十二指肠铁摄取减少, 巨噬细胞铁摄取相应增加, 最终导致有效红细胞生成的功能性铁可用性降低[31], 有研究表明炎性细胞因子可能是导致此类患者 RDW 升高的主要因素[19]。

4.2. 氧化应激

正常生理情况下, 肝脏可以代谢自由基和活性氧, 这在维持红细胞稳态和抵御氧化损伤具有重要作用[32]。病理状态下, 氧化剂和抗氧化间的平衡受损, 活性氧的生成增加, 抗氧化水平下降, 产生对核酸、蛋白质和脂质等造成损害的氧化应激状态。有研究证实不论病因如何(如乙型肝炎、丙型肝炎和非酒精性脂肪肝), 肝硬化患者中, 血浆氧化应激标志物, 如硫代巴比妥酸反应物质(TBARS)和羰基化蛋白(PCARB)水平显著增加, 氧化应激在肝病的所有阶段都是一种持续的致病机制[33]。此外, 血液中, 氧化应激的优先靶点是红细胞, 对红细胞稳态和生存有着深远的影响[34]。自由基的产生增加会损害细胞膜, 限制了红细胞生成, 减少红细胞存活[35], 导致不规则大小的红细胞的产生[36]。此外, 氧化损伤可能会破坏红细胞中蛋白质结构和血红素的反应性, 从而导致产生过量水平的活性氧和活性氮氧化物[34], 进一步加剧生物 DNA 分子、蛋白质的损害, 加剧肝硬化疾病的进程。因此, 氧化应激可能是肝硬化患者中 RDW 增加另一种潜在的生物学机制。

4.3. 营养缺乏

与普通人群相比, 肝硬化患者由于肝功能紊乱、饮食摄入低、吸收低和分解代谢增加会出现营养不良和铁、叶酸和钴胺素(B12)等微量营养素缺乏[37]。微量营养素的缺乏会造成造血原料不足, 肝硬化患者会出现缺铁性、巨幼细胞性等贫血。吴德鹏等[38]在一项回顾性研究中发现巨幼细胞性贫血患者红细胞寿命为(49.05 ± 41.60) d, 较健康对照的(104.13 ± 42.62) d 明显缩短($P = 0.001$), 存在红细胞寿命缩短情况, 多与红细胞无效造血有关。红细胞寿命缩短可能会促进未成熟红细胞从骨髓释放到循环中, 从而导致 RDW 增加, 表现之一就是 RDW 值增加[19]。

4.4. 溶血

在 HCV 相关疾病中, RDW 升高与溶血性贫血的密切相关, 因为在丙型肝炎的治疗中会诱导溶血性贫血[39], 导致无效红细胞生成、骨髓象增生活跃。另外肝硬化患者也可能有自发性溶血, 据推测, 严重的肝功能障碍可能导致脂质和蛋白质产生异常, 从而导致红细胞变形和溶血增加[40], 与肝硬化患者 RDW 值增加方面发挥了重要作用。

4.5. 门静脉高压

门静脉高压是肝硬化患者进展期的常见并发症之一[41], 全身血浆容量增加, 出现脾脏增大, 肿大脾脏的巨噬细胞因细胞内酸性磷酸酶含量增多及细胞表面伪足增多, 吞噬血细胞的能力加强[42], 导致红细胞存活率降低[43]。另外, 门静脉高压时脾脏内持续性淤血及缺氧的环境会进一步破坏红细胞膜, 损伤红细胞。

5. 小结

综上所述, 作为简单易测量的血液学参数, RDW 对于肝硬化的发生风险及转归预后具有重要的预测价值, 但其与肝硬化之间联系的潜在具体机制仍然未知。另外由于 RDW 水平受到多种因素的影响, 降低了 RDW 作为肝硬化发生、发展预测指标的特异性。我们需要进一步进行更多的前瞻性的大样本研究, 并在控制好混杂因素的情况下, 探究 RDW 测量作为预测因子在肝硬化进展各个阶段的动态变化, 评估其临床效用。

参考文献

- [1] Gines, P., Krag, A., Abraldes, J.G., Sola, E., Fabrellas, N. and Kamath, P.S. (2021) Liver Cirrhosis. *Lancet*, **398**, 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- [2] 中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(4): 227-247.
- [3] 赵佩文, 焦光宇. 红细胞分布宽度在急性肺栓塞中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(15): 1197-1200.
- [4] Song, S.-Y., Hua, C., Dornbors, D., Kang, R.-J., Zhao, X.-X., Du, X., et al. (2019) Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1237. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01237>
- [5] Parizadeh, S.M., Jafarzadeh-Esfehani, R., Bahreyni, A., Ghandehari, M., Shafiee, M., Rahmani, F., et al. (2019) The Diagnostic and Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Cardiovascular Disease; Current Status and Prospective. *Biofactors*, **45**, 507-516. <https://doi.org/10.1002/biof.1518>
- [6] Bilgin, S., Aktas, G., Kocak, M.Z., Atak, B.M., Kurtkulagi, O., Duman, T.T., et al. (2020) Association between Novel Inflammatory Markers Derived from Hemogram Indices and Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Men. *Ageing Male*, **23**, 923-927. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1632283>
- [7] Hu, Z.D., Lippi, G. and Montagnana, M. (2020) Diagnostic and Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Sepsis: A Narrative Review. *Clinical Biochemistry*, **77**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.01.001>
- [8] Kim, C.H., Park, J.T., Kim, E.J., Han, J.H., Han, J.S., Choi, J.Y., et al. (2013) An Increase in Red Blood Cell Distribution Width from Baseline Predicts Mortality in Patients with Severe Sepsis Or Septic Shock. *Critical Care*, **17**, Article No. R282. <https://doi.org/10.1186/cc13145>
- [9] 吴佳雨, 张秉强. 红细胞分布宽度在肝脏疾病中的应用进展[J]. 肝脏, 2021, 26(5): 563-565.
- [10] Wang, J., Huang, R., Yan, X., Li, M., Chen, Y., Xia, J., et al. (2020) Red Blood Cell Distribution Width: A Promising Index for Evaluating the Severity and Long-Term Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Diseases. *Digestive and Liver Disease*, **52**, 440-446. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.12.144>
- [11] 金宇, 刘漫. 红细胞分布宽度、平均体积和血清淀粉样蛋白 A 对乙型肝炎肝硬化肝脏受损程度的诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 700-704.
- [12] 张虎平, 马艳品. 红细胞分布宽度评估乙型肝炎病毒相关肝硬化失代偿期严重程度的价值[J]. 河南医学研究, 2021, 30(19): 3495-3498.
- [13] Abdel-Samee, M., Ahmed Samy Kohla, M., Fathy Ragab, M., Ghanem, H.S., Kamel AbouGabal, A. and Abdelsameea, E. (2021) Red Cell Distribution Width as a Predictor of Outcome in Hospitalized Cirrhotic Patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **33**, E978-E985. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002337>
- [14] He, Q., He, Q., Qin, X., Li, S., Li, T., Xie, L., et al. (2016) The Relationship between Inflammatory Marker Levels and Hepatitis C Virus Severity. *Gastroenterology Research and Practice*, **2016**, Article ID: 2978479. <https://doi.org/10.1155/2016/2978479>
- [15] Zhu, M., Han, M., Xiao, X., Lu, S., Guan, Z., Song, Y., et al. (2019) Dynamic Differences of Red Cell Distribution

- Width Levels Contribute to the Differential Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Chronic Liver Diseases: A Case-Control Study. *International Journal of Medical Sciences*, **16**, 720-728. <https://doi.org/10.7150/ijms.31826>
- [16] Fan, X., Deng, H., Wang, X., Fu, S., Liu, Z., Sang, J., *et al.* (2018) Association of Red Blood Cell Distribution Width with the Severity of Hepatitis B Virus-Related Liver Diseases. *Clinica Chimica Acta*, **482**, 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.002>
- [17] Zeng, T., Yu, J., Tan, L., Wu, Y., Tian, Y., Wu, Q., *et al.* (2018) Noninvasive Indices for Monitoring Disease Course in Chinese Patients with Autoimmune Hepatitis. *Clinica Chimica Acta*, **486**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.030>
- [18] Michalak, A., Guz, M., Kozicka, J., Cybulski, M., Jeleniewicz, W., Lach, T., *et al.* (2022) Red Blood Cell Distribution Width Derivatives in Alcohol-Related Liver Cirrhosis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 5636-5647. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i38.5636>
- [19] Wang, H., Xu, H., Wang, X., Wu, R., Gao, X., Jin, Q., *et al.* (2016) Red Blood Cell Distribution Width to Platelet Ratio is Related to Histologic Severity of Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine*, **95**, e3114. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003114>
- [20] Zhang, M., Chen, S., Zhu, X., Huang, A., Lan, F., Chen, H., *et al.* (2017) Value of Red Cell Distribution Width in Assessing the Severity of Hepatitis B Virus-Related Decompensated Cirrhosis. *Clinical Laboratory*, **63**, 1467-1474. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170331>
- [21] Yang, K., Guan, Z., Guan, S., Gao, Y., Zhou, Q. (2016) Changes in Red Blood Cell Distribution Width Is Associated with Liver Function Parameters and Prognosis in Patients with Chronic HBV Liver Disease. *Clinical Laboratory*, **62**, 2197-2202. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160420>
- [22] Turcato, G., Campagnaro, T., Bonora, A., Vignola, N., Salvagno, G.L., Cervellin, G., *et al.* (2018) Red Blood Cell Distribution Width Independently Predicts 1-Month Mortality in Acute Decompensation of Cirrhotic Patients Admitted to Emergency Department. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 33-38. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000993>
- [23] Goyal, H., Lippi, G., Gjymishka, A., John, B., Chhabra, R. and May, E. (2017) Prognostic Significance of Red Blood Cell Distribution Width in Gastrointestinal Disorders. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 4879-4891. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4879>
- [24] Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G.L., Zoppini, G. and Guidi, G.C. (2009) Relation between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **133**, 628-632. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>
- [25] Mohindra, R., Mishra, U., Mathew, R. and Negi, N.S. (2020) Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. *Advanced Journal of Emergency Medicine*, **4**, e24.
- [26] Caire, M.T., Kumar, A., Stravitz, R.T. and Kemmer, N. (2017) Pre-liver Transplant Red Cell Distribution Width Predicts Post Liver Transplant Mortality. *Clinical Transplantation*, **31**, e12908. <https://doi.org/10.1111/ctr.12908>
- [27] Sarin, S.K. and Choudhury, A. (2016) Acute-on-Chronic Liver Failure: Terminology, Mechanisms and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 131-149. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.219>
- [28] 陈世赓, 周光文. 自身免疫性肝炎肝硬化的临床诊治进展[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(5): 393-396.
- [29] Jelkmann, W. (1998) Proinflammatory Cytokines Lowering Erythropoietin Production. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **18**, 555-559. <https://doi.org/10.1089/jir.1998.18.555>
- [30] Allen, L.A., Felker, G.M., Mehra, M.R., Chiong, J.R., Dunlap, S.H., Ghali, J.K., *et al.* (2010) Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **16**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.003>
- [31] Forhecz, Z., Gombos, T., Borgulya, G., Pozsonyi, Z., Prohaszka, Z. and Janoskuti, L. (2009) Red Cell Distribution Width in Heart Failure: Prediction of Clinical Events and Relationship with Markers of Ineffective Erythropoiesis, Inflammation, Renal Function, and Nutritional State. *American Heart Journal*, **158**, 659-666. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.024>
- [32] Forman, H.J. and Zhang, H. (2021) Targeting Oxidative Stress in Disease: Promise and Limitations of Antioxidant Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- [33] Pomacu, M.M., Trasca, M.D., Padureanu, V., Buga, A.M., Andrei, A.M., Stanciulescu, E.C., *et al.* (2021) Interrelation of Inflammation and Oxidative Stress in Liver Cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 602. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10034>
- [34] Fujii, J., Homma, T., Kobayashi, S., Warang, P., Madkaikar, M. and Mukherjee, M.B. (2021) Erythrocytes as a Preferential Target of Oxidative Stress in Blood. *Free Radical Research*, **55**, 562-580. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1873318>

- [35] Semba, R.D., Patel, K.V., Ferrucci, L., Sun, K., Roy, C.N., Guralnik, J.M., *et al.* (2010) Serum Antioxidants and Inflammation Predict Red Cell Distribution Width in Older Women: The Women's Health and Aging Study I. *Clinical Nutrition*, **29**, 600-604. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.03.001>
- [36] Aslam, H., Oza, F., Ahmed, K., Kopel, J., Aloysius, M.M.M., Ali, A., *et al.* (2023) The Role of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Chronic Liver Disease: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 3487. <https://doi.org/10.3390/ijms24043487>
- [37] Cheung, K., Lee, S.S. and Raman, M. (2012) Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients with Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.016>
- [38] 吴德鹏, 白俊, 楚松林, 郝正栋, 郭晓嘉, 张连生, 等. 巨幼细胞性贫血红细胞寿命的变化及其意义[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 688-692.
- [39] Hynicka, L.M. and Heil, E.L. (2013) Anemia Management in Patients with Chronic Viral Hepatitis C. *Annals of Pharmacotherapy*, **47**, 228-236. <https://doi.org/10.1345/aph.1R513>
- [40] Manrai, M., Dawra, S., Kapoor, R., Srivastava, S. and Singh, A. (2022) Anemia in Cirrhosis: An Underestimated Entity. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 777-789. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.777>
- [41] 中华医学会急诊分会, 中国医师协会介入医师分会, 中华医学会放射学分会介入学组, 中国研究型医院学会出血专业委员会, 中国出血中心联盟. 门静脉高压出血急救流程专家共识(2022) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 496-506.
- [42] 王永向, 李国威, 李宗芳. 脾大脾脏巨噬细胞在门脉高压症脾亢发生中的作用[J]. 西安医科大学学报, 2001, 22(2): 129-131.
- [43] Bolognesi, M., Merkel, C., Sacerdoti, D., Nava, V. and Gatta, A. (2002) Role of Spleen Enlargement in Cirrhosis with Portal Hypertension. *Digestive and Liver Disease*, **34**, 144-150. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80246-8](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80246-8)