

# MHR、RDW、D-二聚体/Fib与慢性心衰血管内皮功能的研究进展

李 宁<sup>1</sup>, 韩吉祥<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

## 摘 要

随着我国人口老龄化加剧, 心衰已经成为全球严重的公共卫生问题, 在心血管疾病中有较高的发病率和死亡率。慢性心衰患者不仅是心脏的泵功能减退。还有由此产生或伴随的复杂分子、神经内分泌、炎症免疫系统的改变。在不同阶段留下了这些生物“标记物”。众所周知, 如NT-BNP, BNP等生物标志物已经广泛用于评估心衰病情严重程度及指导临床用药。但易受多种因素影响, 因此, 寻求心衰新型标志物来评估病情变化程度, 指导临床用药及预后变的十分重要。FMD即肱动脉血流调控舒张功能, 内皮功能障碍不仅增加动脉硬化风险, 还能够预测心血管相关疾病。本文旨在进一步阐述单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇(MHR)、RDW、D-二聚体/Fib与慢性心衰FMD的相关性。并进一步为临床评估心衰病情变化及指导临床用药及预后提供可靠依据。

## 关键词

心力衰竭, 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇(MHR), RDW、D-二聚体/Fib, FMD, 心衰病情变化, 预后

# Research Progress of MHR, RDW, D-Dimer/Fib and Vascular Endothelial Function in Chronic Heart Failure

Ning Li<sup>1</sup>, Jixiang Han<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 19<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 29<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 李宁, 韩吉祥. MHR、RDW、D-二聚体/Fib 与慢性心衰血管内皮功能的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5828-5836. DOI: 10.12677/acm.2022.126843

## Abstract

With the aging of China's population, heart failure has become a serious global public health problem, with a high incidence and mortality of cardiovascular diseases. Patients with chronic heart failure don't just lose pump function. There are also complex molecular, neuroendocrine, inflammatory and immune system changes that result from or accompany them. These biological "markers" were left behind at various stages. It is well known that biomarkers such as NT-BNP and BNP have been widely used to evaluate the degree of changes in heart failure and guide clinical medication. However, it is susceptible to a variety of factors. Therefore, it is very important to seek new markers of heart failure to evaluate the disease, guide clinical medication and prognosis. FMD refers to the regulation of brachial artery blood flow and diastolic function. Endothelial dysfunction can not only increase the risk of arteriosclerosis, but also predict cardiovascular related diseases. The purpose of this study was to further elucidate the relationship between monocyte/high density lipoprotein cholesterol (MHR), RDW, D-dimer/Fib and FMD chronic heart failure. Furthermore, it provides a reliable basis for clinical assessment of heart failure and guidance of clinical medication and prognosis.

## Keywords

Heart Failure, Monocyte/High Density Lipoprotein Cholesterol (MHR), RDW, D-Dimer/Fib, FMD, Changes of Heart Failure, Prognosis

Copyright © 2022 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

根据最近几年的流行病学资料报道,我国人群心衰患病率为0.9% (男性0.7%,女性1.0%),发病率0.7‰~0.9‰,现有心衰患者450万,随着我国进入老龄化社会及心血管疾病尤其是急性心肌梗死患者诊疗策略的进步,我国心衰患病率及发病率将呈现上升趋势[1]。因此,心血管疾病已成为危害全球公共卫生健康的重要疾病之一。全球心血管疾病有着较高的发病率及死亡率。慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是多种原因引起的心脏结构和功能改变,由于神经内分泌系统过度激活导致心室重构[2],其广泛存在于中老年人群中,主要以肺循环淤血和体循环淤血为主要表现,临床常表现为水肿、咳嗽、食欲不振、胸闷、心绞痛等症状[3]。众所周知,NT-BNP, BNP等生物标志物可以用来评估心衰病情及指导临床用药及评估预后,但仍然有一定的局限性,易受多种因素的影响会对判断心衰产生一定的偏差。CHF的死亡原因以血栓栓塞为主,这可能与CHF患者伴血管内皮损伤和血液高凝状态有关。CHF患者常产生或伴随的一些复杂分子、神经内分泌、炎症免疫系统的改变。在不同阶段留下了这些生物“标记物”。包括神经激素标志物、炎症免疫标志物、氧化应激标志物、心肌损伤和重塑标志物以及凝血系统功能紊乱标志物等[4]。血管内皮功能的优与劣被当作评判动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)、高血压和心力衰竭发病的重要因素, FMD血流介导的血管舒张功能(FMD),即肢体闭塞解除后瞬间剪应力的增加刺激上游管道动脉的血管扩张(RH-FMD)。FMD可以在肱动脉、桡动脉、腘窝动脉和股动脉进行评估。血管内皮细胞是血管功能和健康的关键决定因素,在调节血管张力方面起着关键作用。实验施加剪切应力增加后的FMD通常被用作血管内皮细胞功能的指标。FMD已被证明在预测心血管事件方面有一定的实用价值,

并促进了人们对内皮功能障碍先于动脉粥样硬化和促进动脉粥样硬化发展的认识[5]。CHF 内皮功能障碍的发生机制十分复杂,可能与内皮舒缩血管物质的释放平衡失调及神经体液因素等因素有关。心衰发生时心输出量减少造成血管壁剪切应力降低,从而内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)表达减少,引起左旋精氨酸/一氧化氮通路的异常,这可能是导致 CHF 血管内皮依赖性舒张功能异常和血管张力增高的主要原因[6]。此外,肾素血管紧张素醛固酮系统被激活,引起缓激肽的分解加快,也导致内皮功能受损[7]。内皮功能障碍使冠状动脉阻力增加,冠脉血流量减少,外周血管扩张性、顺应性降低,心脏后负荷增加,使心肌缺血加重,由此形成恶性循环,促使心衰发展。Heitze [8]等报道在无临床症状的心衰早期已存在内皮功能不全。内皮功能障碍在整个心衰发病过程中可能起了重要作用。本研究探讨并阐述 MHR、RDW、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、及 D-二聚体/Fib 与 CHF 患者血管内皮功能的关系。为更好地判断及预测心衰病情及预后提供可靠的依据。

## 2. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇(MHR)

### 2.1. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇的生物学特性

单核细胞(Monocyte, MNC)为人体血液中体积最大的白细胞,是防御系统重要组成部分,可参与体内免疫反应和抗凝及促凝的生理过程[9],MNC 募集到发炎组织中不仅会导致巨噬细胞和 DC 数量的暂时增加。相反,这些浸润的 MNC 通常会执行常驻巨噬细胞或 cDC 无法执行的功能,并且会根据组织和炎症环境获得非常不同的功能特征。这些单核细胞表型包括具有炎症、抗原呈递、调节性或驻留巨噬细胞特征的效应单核细胞,尽管这些表型可以重叠[10]。最近的研究表明,高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)除了具有抗炎和抗氧化作用外,还具有控制单核细胞活化、粘附和炎症以及控制产生单核细胞的祖细胞增殖的作用, HDL 分子也能增强血管舒张和内皮型一氧化氮合酶的表达[11]。因此, MNC 具有促炎症和促氧化作用,但高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipotein cholesterol, HDL-C)在这些过程中起着逆转作用。也是促进炎症和促进氧化的重要因子,单核细胞与内皮细胞相互作用可引起炎症,单核细胞与血小板相互作用亦可引起炎症,从而引起血栓的形成和血管内皮的功能的障碍“\*”;另一方面, HDL-C 具有抗炎、抗氧化、抗血栓作用” [12] [13];单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ration, MHR)是一种新型反映炎性反应的指标,有研究证实其与动脉粥样硬化相关疾病的发生及死亡密切相关[14]。如果冠心病患者 MHR 水平高于 0.42 时,则其冠脉病变程度可能较重(敏感性为 50.9%,特异性为 68.2%)。Kanbay [15]等的研究表明, MHR 的增加与不良心血管事件相关,是慢性肾脏病及主要心血管事件的独立预测因子。Karatas [16]等发现,在 ST 段抬高型心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗的患者中, MHR 与院内主要不良心血管事件和死亡率相关,高 MHR 组较低 MHR 主要不良心血管事件增加 2.81 倍,死亡风险增加 19.15 倍。在 MHR 是多种心血管疾病如心力衰竭、冠心病严重程度及预后的独立预测指标[17] [18]。MHR 在心力衰竭患者中,随着心衰病情变重,其 MHR 比值有可能升高。因此, MHR 是一种新型生物标志物,其可以用来预测心衰病情变化及预后。

### 2.2. MHR 预测病情变化程度及预后

MHR 是预测心衰病情变化新的一种反映炎性反应的标记物,单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte/high density lipoprotein ratio, MHR)是近年发现的一种新的炎性标志物,其升高提示氧化应激反应与炎性反应加重。有研究表明, MHR 升高与冠心病的病理过程及不良预后相关,与冠心病短期和长期的心血管事件发生相关[19]。Afiune 等认为单核细胞计数已成为冠心病和急性心梗的独立危险因素; Olivares 等研究发现单核细胞计数与中年心衰患者有关,可成为其危险因素之一;胡晓等发现 MHR 升高的患者行射频消融,行长期的随访后发现其后复发率更高,故 MHR 是阵发性房颤射频消融的复发预测

因子;Cetin 等人<sup>5</sup>发现 MHR 是冠状动脉粥样硬化严重程度和未来出现急性冠脉综合征的独立预测因子。Akboga 等人研究了稳定性心绞痛患者,提示 MHR 是动脉硬化的预测因子, MHR 的升高提示动脉硬化斑块可能处于不稳定状态;Campolat 等研究表明房颤干预后的 MHR 可作为复发的预测指标;Cicek 等人的研究表明,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者完善冠脉介入治疗后 MHR 对其死亡率呈正相关的影响[14][17]。单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇(MHR)作为易获得的炎症生物标志物,是多种心血管疾病如心力衰竭、冠心病严重程度及预后的独立预测指标,可提示患者的预后。其中单核细胞可加重动脉粥样硬化的进展,是冠心病的独立危险因素,且国外有研究发现,其中 CD + 14 + CD + 16 单核细胞亚型促炎活性较强,与冠脉斑块稳定性相关[18]。高密度脂蛋白则有抗动脉粥样硬化的作用,为冠心病的保护性因子,其中通过核磁共振法分离出的大颗粒高密度脂蛋白亚型,有更大的冠脉病变获益[14][20]。两个炎症指标的比值反映了促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化因素之间的平衡[17],且放大了其对冠脉病变程度的诊断效率,作为冠脉病变程度的预测因子优于单一的单核细胞计数或高密度脂蛋白浓度,因此本研究探讨了 MHR 在冠脉病变范围和程度上的预测价值。

研究显示, MHR 除了可预测冠脉病变范围及程度,还与原发性高血压、心力衰竭、心房颤动、感染性心内膜炎、二尖瓣狭窄等多种心血管相关疾病有关联。MHR 还可用于预测冠状动脉介入术及房颤冷冻消融术等心血管介入手术后的预后。有研究显示,经多因素 cox 分析, MHR 可作为冠状动脉介入术后全因死亡率和主要不良心血管事件的独立预测因子,高 MHR 组的主要心血管不良事件发生增加了 2.83~3.26 倍[21]。国内外最近研究表明 MHR 还可预测房颤冷冻消融术后复发,当术前 MHR 值大于 8.59 时,其对房颤术后复发预测的敏感性为 67.6%,特异性为 63.3% [22][23]。MHR 在心力衰竭方面的研究还缺少有效的证据。但是就目前研究来说,不可否定的是 MHR 对于心血管某些疾病的还是有指导预测意义的。

### 3. 红细胞分布宽度(RDW)

#### 3.1. RDW 的生物学特性

红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)即红细胞大小分布宽度的简单测量,通常称为异红细胞增多症[24]。该测量值可轻松、廉价、快速地计算为红细胞(RBC)体积的标准差(SD)与平均红细胞体积(MCV) [即 $(RDW - SD)/(MCV) \times 100$ ]的比值,最终结果以百分比[25]表示。它是一份标准完整的血液计数报告中一项用来测量红细胞(RBC)变量宽度的参数。通常红细胞的标准体积大概是在 6~8  $\mu\text{m}$  的范围。RDW 可反映周围血红细胞体积异质性的参数,也能反映红细胞大小不等的客观指标。相较于观察血涂片上大小不均的红细胞形态更为客观准确。如遇到一些变异的情况,当然细胞体积的变量将会明显受到影响。RDW 值越高表明体积的变量就越大。人类红细胞正常的参考值是在 11%~15%之间。

#### 3.2. RDW 评估 CHF 病情严重程度及预后

RDW 数值升高时提示有较大的血液红细胞大小差异,并出现红细胞生成障碍,红细胞破坏过多及输血后 RDW 显著升高。研究表明, RDW 可能代表慢性心衰病理生理过程中多种机制的综合反映,可评估心衰严重程度,且呈正相关,能独立预测心力衰竭患者的心血管和全因死亡率[26]。心衰患者中, RDW 增高的患者同时伴有红细胞表面  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{TP}$  酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$  酶活性降低,而以上两种三磷酸腺苷酶对于心肌细胞物质转运和能量代谢是必不可少的,参与心衰恶化的进程[27]。2007 年 G. Michael Felker 等首先研究发现心血管疾病的死亡率及心力衰竭住院率与 RDW 水平增高相关(HR 1.17, 95% CI 1.10~1.25) [28],此后多项研究发现 RDW 是心力衰竭患者预后的独立危险因素[29][30]。郭庆宏等[31]对 129 例急性失代偿射血分数保留心力衰竭随访 12 个月发现,随 RDW 水平增高,心力衰竭相关死亡和再住院情况



发生率增高, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ ) RDW 与心力衰竭患者不良预后独立相关( $p < 0.01$ )。本研究与上述研究结果相符。同时本研究还发现, RDW 与 RBC、HGB、HCT 呈负相关, 这可能与老年人造血功能减退、胃肠道吸收能力下降及多病共存自身炎症反应状态导致铁代谢异常有关。李爱华等[32]对 227 例射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)合并贫血患者随访 3 年研究发现, 死亡组 RDW ( $15.78 \pm 2.09$ )%明显大于非死亡组( $14.26 \pm 1.63$ )%, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ ), 显示 RDW 是病情稳定的 HFrEF 患者远期预后的危险因素。本研究入选患者在排除血液病、急慢性失血、慢性肾脏病及恶性肿瘤等影响红细胞生成或破坏等因素的干扰后, 显示 RDW、年龄、NT-proBNP 与心力衰竭相关终点不良事件独立相关。目前对于 RDW 与心力衰竭临床事件相关性的具体机制还没有一个确切结论。贾凯剑等[33]研究发现心力衰竭患者 RDW 与红细胞膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性有关, 红细胞体积大小不一增多导致其变形能力减弱, 载氧能力降低, 从而导致许多外周组织和细胞(包括心肌细胞)的缺氧, 而异常红细胞也可能通过促进或放大炎症反应、心肌细胞应激和凋亡等途径而积极参与心肌纤维化[34], 这提示 RDW 升高可能系病理生理过程中多种机制的综合反应。因此, 用 RDW 可以用来预测及评估慢性心衰患者病情变化的相关性。

## 4. D-二聚体/Fib

### 4.1. 二聚体/Fib 的生物学特性

D-二聚体(D-Dimer, D-D)和纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)均能反映血液状态。D-D 是纤溶酶水解交联纤维蛋白的特异性降解产物, D-D 升高反映体内存在高凝状态和继发性纤溶活性增强引起。纤维蛋白原(FIB, 也称为因子 I)是在肝脏中合成的, 是血浆中最丰富的凝血因子。成人正常血浆 FIB 水平范围为 200~400 mg/dL, 半衰期为 3~5 天, 分子量为 340 kD [35]。FIB 由 2 个相同的亚基组成, 每个亚基包含 3 个多肽链- $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ -它们通过多达 29 个二硫化物键相互连接。这 3 个肽链的 N 端接交织在一起, 形成 E 区, 这是一个螺旋卷曲结构域, 其中聚集的二硫键对于 Fg 分子的成熟至关重要[36] [37]。 $\beta$  的 C 端和  $\gamma$  链形成 D 区, 而  $\alpha$  链的 C 端折回以参与 E 区的结构。D 和 E 区域由 3 个肽链通过  $\alpha$  螺旋形成的条带结构(称为“盘绕线圈”)连接。洛德等人[38]和韦塞尔等人。[39]报道纤维蛋白凝块的结构和稳定性对 FIB 的功能有强大的影响。在其转化为纤维蛋白凝块的过程中, FIB 通过暴露其非底物凝血酶结合位点(所谓的抗凝血酶 I 活性)来展示抗血栓形成特性[40]。FIB 是止血过程中的关键参与者, 并作为凝血因子 I [41]直接参与凝血过程。FIB 还与肝素, 纤连蛋白和细胞粘附分子连接, 并参与细胞-基质相互作用, 在细胞增殖, 血管生成, 伤口愈合和肿瘤细胞转移中发挥作用。随 CHF 病情的加重, D-二聚体、MPV、PDW 逐渐升高, PLT 逐渐降低, 提示血液凝固性逐渐增高, 发生血栓栓塞的风险增大。随着心力衰竭的程度加重, 患者血浆 D-D 水平升高, 其原因可能有: 1) 神经内分泌失调进一步加重, 心室顺应性逐渐下降, 血流缓慢, 血液凝固性增高。2) 患者日常生活能力下降, 长期卧床, 引起严重的血流瘀滞。3) 心排量明显减少, 机体缺血、缺氧加重, 引起血管内皮损伤, 内皮下胶原暴露, 激活血小板和凝血酶等凝血因子。

### 4.2. D-二聚体/Fib 预测心衰病情严重程度及预后

有研究认为 D-二聚体(D-D)是心衰患者心源性死亡的独立危险因素, 可用于心衰患者危险度分层, 当 D-D  $> 0.25$  mg/L, 心源性死亡的危险增加 4 倍[42]。血栓形成和血栓栓塞事件是 CHF 的严重并发症, 是患者死亡的主要原因[43]。当纤维蛋白原经凝血酶裂解释放 FPA 与 FPB 片段之后, 其就会形成纤维蛋白单体, 这时的单体就会形成一个有组织结构的纤维蛋白多聚体 MPV, 从而与其它的凝血因子形成稳定的交联纤维蛋白凝块, 并促进血栓的形成、黏附、释放等。由于心力衰竭患者有明显的动脉粥样硬化斑

块, 存在斑块破裂、糜烂或出血的风险, 有利于血小板聚集或血栓形成。心脏瓣膜病最易累及二尖瓣, 常合并房颤等多种心律失常, 同时瓣膜病变导致血液流变学异常形成湍流, 容易形成附壁血栓, 发生血栓栓塞的风险增大。有临床研究显示随诊心衰进展, 患者体内 FIB 的含量增加的越明显。一方面心衰患者处于血液高凝状态, 纤维素含量上升, 心室壁纤维化, 使心室顺应性下降, 形成心室重塑[44]。另一方面 CHF 患者心肌收缩功能受损, 心脏负荷加重, 血浆纤维蛋白原易于沉积于受损的血管壁形成动脉粥样硬化, 可进一步加重心衰[45]。一项大样本的荟萃分析结果显示在调整了其他主要心血管疾病危险因素之后, 血浆中每增加 1 g FIB, 冠心病患病的相对危险度上升 1.8 倍[46] [47], 综上所述, 随着心衰患者病情的加重, LVEF 以及 PLT 减少, CRP、D-D、MPV、PDW, Fib 升高, 血浆 BNP 与 D-D、MPV、PDW、Fib 呈正相关, 对慢性心力衰竭患者的病情评估及血栓防治有一定参考价值。D/F 为新型反映血栓活性的指标, 范行海等研究发现, 下肢深静脉血栓患者 D/F 比值明显增加, 其对早期下肢深静脉血栓具有参考价值[48] [49]。D-D/Fib 可用来评估心衰病情严重程度。

## 5. 讨论

随着心衰患者病情的加重, 检测 D-D、Fib、PLT、MPV、RDW、MHR 对慢性心力衰竭患者的病情评估及血栓防治有一定参考价值[50]。MHR、RDW、D-二聚体/Fib 与慢性心衰可能存在一定的相关性, FMD 但目前关于 MHR、D-二聚体/Fib 与慢性心衰的研究甚少, 探讨 MHR、MPV、D-二聚体/Fib 指标水平与慢性心衰的相关性, 从而可以为评估心衰病情严重程度及治疗提供有效依据, 同时为心衰患者提供早期干预, 减少心血管不良事件的发生率及提高生存质量。研究发现不同心功能分级之间 FMD 及血浆 vWF 均有显著差异。随心衰程度加重, 内皮功能损害更为严重, 与 Meyer 等报道一致[51]。内皮功能障碍与 CHF 相关的诸多问题尚未十分明了, 有关它在不同病因 CHF 发生发展中作用机制等的深入研究对 CHF 的临床治疗理论进展有重要意义。

## 6. 结论

- 1) MHR、RDW 及 D-二聚体/Fib 与对预测心衰病情变化存在一定关系, 差异有统计学意义。
- 2) MHR、RDW 及 D-二聚体/Fib 与反应预后的指标有相关性, 可用来评价心衰的严重程度的指标。
- 3) MHR、RDW、D-二聚体/Fib 与慢性心衰患者血管内皮功能有相关性, FMD 可以用来预测心衰病情程度及预后。

## 参考文献

- [1] 王宙, 周琳, 刘洋, 王天娇, 季朝红, 张静. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 1022-1024.
- [2] 蔡玉婵, 张敏, 李汉华, 翁文浩. sST2、MPV、Hcy 水平与慢性心力衰竭患者病情严重程度的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 213-215.
- [3] 刘斌. 心脉隆注射液对慢性心力衰竭患者 NT-proBNP、LVEF、CA125 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015(13): 1536-1538.
- [4] 吴军, 张源源, 冯德光, 刘玲, 徐丞, 彭艳, 刘泽. 老年慢性心功能不全患者血浆脑钠肽、D-二聚体和纤维蛋白原浓度变化的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3611-3613.
- [5] Tremblay, J.C. and Pyke, K.E. (2018) Flow-Mediated Dilation Stimulated by Sustained Increases in Shear Stress: A Useful Tool for Assessing Endothelial Function in Humans? *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, **314**, H508-H520.
- [6] Landmesser, U., Dikalov, S., Price, S.R., et al. (2003) Oxidation of Tetrahydrobiopterin Leads to Uncoupling of Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase in Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, **111**, 1201-1209. <https://doi.org/10.1172/JCI200314172>

- [7] Meyer, B., Moril, D., Strecker, K., *et al.* (2005) Flow-Mediated Vasodilation Predicts Outcome in Patients with Chronic Heart Failure: Comparison with B-Type Natriuretic Peptide. *Journal of the American College of Cardiology*, **46**, 1011-1018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.060>
- [8] Nakamura, M., Ishikawa, M., Funakoshi, T., *et al.* (1994) Attenuated Endothelium-Dependent Peripheral Vasodilation and Clinical Characteristics in Patients with Chronic Heart Failure. *American Heart Journal*, **128**, 1164-1169. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90747-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90747-1)
- [9] 杨舒婷, 张勇, 王如波, 等. DFMG 调节 TLR4 信号通路对氧化损伤的内皮细胞诱导巨噬细胞增殖的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(1): 1-4.
- [10] Williams, M., Mildner, A. and Yona, S. (2018) Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*, **49**, 595-613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
- [11] 姜志胜, 唐朝克, 代小艳, 等. 高密度脂蛋白的抗氧化与抗炎作用[C]//中国病理生理学会. 第八届全国动脉硬化性疾病会议. 2005: 57-60.
- [12] Gordon, B.R., Parker, T.S., Levine, D.M., *et al.* (1996) Low Lipid Concentrations in Critical Illness: Implications for Preventing and Treating Endotoxemia. *Critical Care Medicine*, **24**, 584-589. <https://doi.org/10.1097/00003246-199604000-00006>
- [13] Kahveci, G., Bayrak, F., Mutlu, B., *et al.* (2008) Clinical Significance of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Left-Sided Infective Endocarditis. *American Journal of Cardiology*, **101**, 1170-1173. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.075>
- [14] Wang, X.Q., Fan, X.D., Ji, S.F., *et al.* (2018) Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Heart Failure Patients. *Clinica Chimica Acta*, **485**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.06.021>
- [15] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., *et al.* (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, **46**, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [16] Karatag, M.B., Canga, Y., Ozcan, K.S., *et al.* (2016) Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio as a New Prognostic Marker in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Emergency Medicine*, **34**, 240-244. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.049>
- [17] Adamstein, N., Macfadyen, J., Rose, L., *et al.* (2021) The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Incident Atherosclerotic Events: Analyses from Five Contemporary Randomized Trials. *European Heart Journal*, **42**, 896-903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>
- [18] Ganjali, S., Gotto, A., Ruscica, M., *et al.* (2018) Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio as a Prognostic Marker in Cardiovascular Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 9237-9246. <https://doi.org/10.1002/jcp.27028>
- [19] Inonu Koseoglu, H., Pazarli, A.C., Kanbay, A., *et al.* (2018) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 139-144. <https://doi.org/10.1177/1076029616677803>
- [20] Yamamoto, H., Yoshida, N., Shinke, T., *et al.* (2018) Impact of CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> Monocytes on Coronary Plaque Vulnerability Assessed by Optical Coherence Tomography in Coronary Artery Disease Patients. *Atherosclerosis*, **269**, 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.010>
- [21] Zhao, X., Zhang, H.W., Sun, D., *et al.* (2019) Relation of Oxidized-Low-Density Lipoprotein and High-Density Lipoprotein Subfractions in Non-Treated Patients with Coronary Artery Disease. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **144**, Article ID: 106345. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106345>
- [22] 李庆生, 王金兰, 张俊俊. 高密度脂蛋白亚型与心脑血管病发生风险相关性的 meta 分析[J]. 中国当代医药, 2020, 27(4): 14-18.
- [23] Çağdaş, M., Karakoyun, S., Yesin, M., *et al.* (2018) The Association between Monocyte HDL-C Ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in STEMI Patients Treated with Primary PCI. *Acta Cardiologica Sinica*, **34**, 23-30.
- [24] Salvagno, G.L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A. and Lippi, G. (2015) Red Blood Cell Distribution Width: A Simple Parameter with Multiple Clinical Applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **52**, 86-105. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.992064>
- [25] Lippi, G. and Plebani, M. (2014) Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Human Pathology. One Size Fits All. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **52**, 1247-1249. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0585>
- [26] 王海丽, 周剑平, 孟俊, 等. 慢性阻塞性肺病患者红细胞分布宽度与右心衰竭的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(6): 658-661.
- [27] Wołowicz, L., Rogowicz, D., Banach, J., *et al.* (2016) Prognostic Significance of Red Cell Distribution Width and Other Red Cell Parameters in Patients with Chronic Heart Failure during Two Years of Follow-Up. *Kardiologia Polska*,

- 74, 657-664. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0004>
- [28] Felker, G.M., Allen, L.A., Pocock, S.J., *et al.* (2007) Red Cell Distribution width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>
- [29] Imai, R., Uemura, Y., Okumura, T., *et al.* (2017) Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Non-Cardiac Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiology*, **70**, 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.010>
- [30] 黄樱硕, 黄蔚, 张侃, 等. 红细胞体积分布宽度与老年急性失代偿射血分数保留心力衰竭预后的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(3): 172-177.
- [31] 郭庆宏, 唐龙, 冯启凡, 等. 红细胞体积分布宽度对急性失代偿射血分数保留心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 20-23+27.
- [32] 李爱华, 唐良秋, 张社兵, 等. 红细胞分布宽度对心力衰竭合并贫血患者远期预后的预测价值[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(1): 24-28.
- [33] 贾凯剑, 郭任维, 武云鹏, 等. 慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度改变的影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 64-67.
- [34] Lippi, G., Turcato, G., Cervellin, G., *et al.* (2018) Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: A Narrative Review. *World Journal of Cardiology*, **10**, 6-14. <https://doi.org/10.4330/wjc.v10.i2.6>
- [35] Senchenkova, E.Y., Komoto, S., Russell, J., *et al.* (2013) Interleukin-6 Mediates the Platelet Abnormalities and Thrombogenesis Associated with Experimental Colitis. *The American Journal of Pathology*, **183**, 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.014>
- [36] Schwertz, H., Koster, S., Kahr, W.H.A., *et al.* (2010) Anucleate Platelets Generate Progeny. *Blood*, **115**, 3801-3809. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239558>
- [37] Kamath, S., Blann, A.D. and Lip, G.Y. (2001) Platelet Activation: Assessment and Quantification. *European Heart Journal*, **22**, 1561-1571. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2515>
- [38] Afsar, N., Afroze, I.A., Tahniath, H. and Abid, Z. (2017) Role of Mean Platelet Volume as an Adjunct in Evaluation of Acute Inflammation. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*, **4**, A466-A469. <https://doi.org/10.21276/APALM.1486>
- [39] Asselta, R., Duga, S. and Tenchini, M.L. (2006) The Molecular Basis of Quantitative Fibrinogen Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 2115-2129. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02094.x>
- [40] Casini, A., de Moerloose, P. and Neerman-Arbez, M. (2016) Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **42**, 366-374. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571339>
- [41] 罗明珠, 闫军, 林福强. 先天性纤维发育不良和相关实验室分析[J]. 广东医学杂志, 2015(36): 2764-2766.
- [42] Lord, S.T. (2007) Fibrinogen and Fibrin: Scaffold Proteins in Hemostasis. *Current Opinion in Hematology*, **14**, 236-241. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3280dce58c>
- [43] Weisel, J.W. (2007) Structure of Fibrin: Impact on Clot Stability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **5**, 116-124. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02504.x>
- [44] De Moerloose, P., Casini, A. and Neerman-Arbez, M. (2013) Congenital Fibrinogen Disorders: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 585-595. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349222>
- [45] Zhu, L., Wang, Y., Zhao, M., *et al.* (2014) Novel Mutations ( $\gamma$ Trp208Leu and  $\gamma$ Lys232Thr) Leading to Congenital Hypofibrinogenemia in Two Unrelated Chinese Families. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **25**, 894-897. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000156>
- [46] Casini, A., Neerman-Arbez, M., Ariens, R.A. and de Moerloose, P. (2015) Dysfibrinogenemia: From Molecular Anomalies to Clinical Manifestations and Management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 909-919. <https://doi.org/10.1111/jth.12916>
- [47] Ng, T.M.H., Tsai, F., Khatri, N., *et al.* (2010) Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Heart Failure: Incidence, Prognosis, and Prevention. *Circulation: Heart Failure*, **3**, 165-173. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.892349>
- [48] Kandis, H., Ozhan, H., Ordu, S., *et al.* (2011) The Prognostic Value of Mean Platelet Volume in Decompensated Heart Failure. *Emergency Medicine Journal*, **28**, 575-578. <https://doi.org/10.1136/emj.2009.088401>
- [49] 蒋建宇. 慢性心力衰竭患者 D-二聚体和纤维蛋白原浓度的变化趋势及意义[J]. 天津医科大学学报, 2013, 28(3): 210-211.
- [50] Yan, R.T., Fernandes, V., Yan, A.T., *et al.* (2010) Fibrinogen and Left Ventricular Myocardial Systolic Function: The



Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Heart Journal*, **160**, 479-486.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.001>

- [51] Heitzer, T. and Baldus, S. (2005) Systemic Endothelial Dysfunction as a Nearly Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 1174-1179.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000166516.52477.81>