

基于 NHANES 数据库探索血红蛋白与红细胞分布宽度比值和心肌梗死患者全因死亡率的关系



欧阳吉, 胡志希

湖南中医药大学中医学院 (长沙 410208)

【摘要】目的 评估血红蛋白与红细胞分布宽度比值 (HRR) 和心肌梗死 (MI) 患者全因死亡率的关系。**方法** 基于 1999—2018 年美国国家健康与营养调查数据, 筛选 MI 患者, 并根据 HRR 四分位数分为 Q1 至 Q4 四组。采用 Schoenfeld 残差法检验变量等比例风险假设, 构建未调整、调整人口统计学变量、调整全协变量三层加权 Cox 比例风险模型, 分析 HRR 与全因死亡率的关联并开展亚组分析; 运用限制性立方样条 (RCS) 回归验证二者非线性关系, 并结合 Kaplan-Meier (K-M) 曲线比较不同 HRR 分组的生存差异。**结果** 共纳入 2 188 名 MI 患者。Cox 回归分析显示, 调整全协变量后, 高 HRR 水平仍与低全因死亡风险显著相关。与 Q1 组相比, Q2、Q3 和 Q4 组调整后的风险比 (HR) 分别为 0.69 [95%CI (0.53, 0.88)]、0.56 [95%CI (0.44, 0.70)] 和 0.37 [95%CI (0.28, 0.50)]。RCS 分析未发现 HRR 与全因死亡率存在非线性关联 (非线性 $P=0.834$)。K-M 分析显示, HRR 水平较高者生存率更高 ($P<0.001$)。亚组分析表明, 饮酒状态改变了 HRR 与死亡率之间的关联 (交互作用 $P=0.025$)。**结论** 在成年 MI 患者中, 高 HRR 水平与低全因死亡率显著相关, 且该关联因饮酒状态而异。

【关键词】 心肌梗死; 血红蛋白与红细胞分布宽度比值; 亚组分析; NHANES

【中图分类号】 R542.2+2 **【文献标识码】** A

Exploring the relationship between the hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio and all-cause mortality in patients with myocardial infarction based on the NHANES database

OUYANG Ji, HU Zhixi

College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: HU Zhixi, Email: 003405@hnucm.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the relationship between hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (HRR) and all-cause mortality in patients with myocardial infarction (MI). **Methods** Based on data of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 1999 to 2018, MI patients were screened and divided into Q1 to Q4 groups according to the quartile of HRR. Schoenfeld residual method was used to test the proportional hazards assumption. A three-level weighted Cox proportional hazards model was constructed, including unadjusted, demographic-adjusted variables and adjusted full covariates. The association between HRR and all-cause mortality was analyzed and subgroup analyses were performed. Restricted cubic spline (RCS)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606038

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82574922、82274412); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023147)

通信作者: 胡志希, 博士, 教授, 副主任医师, 博士研究生导师, Email: 003405@hnucm.edu.cn

yxxz.whuznhmedj.com

regression was used to verify the nonlinear relationship between the two, and Kaplan-Meier (K-M) curves were used to compare the survival differences of different HRR groups. **Results** A total of 2,188 patients with MI were enrolled. Cox regression analysis showed that high HRR level was still significantly correlated with low all-cause mortality risk after adjusting for all covariates. Compared with group Q1, the adjusted hazard ratios (HR) of groups Q2, Q3 and Q4 were 0.69 [95%CI (0.53, 0.88)], 0.56 [95%CI (0.44, 0.70)] and 0.37 [95%CI (0.28, 0.50)], respectively. RCS analysis showed no nonlinear correlation between HRR and all-cause mortality (nonlinear $P=0.834$). K-M analysis showed that the survival rate of patients with higher HRR levels was higher ($P < 0.001$). Subgroup analysis showed that drinking status changed the association between HRR and mortality (interaction $P=0.025$). **Conclusion** In adult patients with MI, high HRR levels are significantly associated with low all-cause mortality, and the association varies with drinking status.

【Keywords】 Myocardial infarction; Hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio; Subgroup analysis; NHANES

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是由冠状动脉部分或完全阻塞引起心脏血液供应受阻, 导致组织损伤和细胞死亡的一种严重心血管急症, 因其较高的发病率与病死率, 已成为全球范围内主要致死性疾病之一^[1]。美国心脏协会统计显示, 每年约 79 万人罹患 MI, 其中约 20 万为复发患者^[2]。MI 的核心病理机制为冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 使斑块内促血栓成分暴露, 进而激活机体血小板及凝血系统, 诱发血栓形成并加重冠状动脉血管阻塞, 最终引发心肌缺血缺氧性损伤^[3]。MI 典型症状包括胸痛、大汗、恶心、呼吸困难等。目前, 心电图特征性改变、肌钙蛋白等心肌损伤标志物水平升高及冠状动脉造影是临床诊断 MI 的核心依据^[4]。高灵敏度肌钙蛋白检测可实现 MI 快速、精准诊断, 检出传统检测手段难以识别的小范围梗死病灶, 显著提升 MI 临床诊断准确率, 对改善患者远期生存率具有重要价值, 是现阶段最优的 MI 诊断指标^[5]。临床针对 MI 患者采用个体化联合治疗方案, 主要包括药物保守治疗、经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉旁路移植术等^[6]。上述治疗策略可有效恢复心肌灌注, 最大程度减轻心肌缺血损伤、促进心肌功能修复, 改善 MI 患者的临床预后。

血红蛋白与红细胞分布宽度比值 (hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio, HRR) 是一种反映机体炎症水平和血液携氧能力的新型复合标志物, 其对恶性肿瘤及心血管疾病的死亡风险具有良好的预测效能^[7]。HRR 通过综合评估红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)

和血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 水平来确定, 可用于评估患者的健康状况及疾病潜在风险。其中, RDW 用于测定红细胞的体积和大小, 有助于区分不同类型的贫血并评估疾病进展^[8-9]; 而 Hb 水平下降表明机体氧供减少, 可作为诊断贫血、心血管疾病及脑血管疾病的依据^[10]。HRR 对炎症反应高度敏感, 具备良好的疾病预警与预后评估潜力^[11]。既往相关研究多聚焦于 MI 单一临床干预措施或急性冠脉事件的短期研究, 缺乏基于全国代表性队列的长期随访研究。基于此, 本研究依托美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据, 系统探究 HRR 在 MI 患者中的预后评估价值, 以期弥补现有研究领域的知识短板, 验证 HRR 作为 MI 远期不良结局风险标志物的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

NHANES 是由隶属于美国疾病控制与预防中心的美国国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 进行的公共卫生项目, 基于选定县、街区、家庭和家庭成员的复杂、多阶段分层概率样本来评估美国非机构化人群的营养和健康状况。参与者在家中由受过 NCHS 培训的专业人员进行访谈, 并在移动检查中心接受全面身体检查并完成血液和尿液采集。该研究经 NCHS 伦理审查委员会批准, 所有参与者均签署书面知情同意书。研究实施详细信息可通过官网 (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>) 在线获取。

本研究纳入 1999—2018 年 NHANES 数据库中 MI 患者作为研究对象。排除标准：①年龄 < 20 岁、怀孕或缺乏调查权重者；②非 MI 患者；③HRR 数据不足者；④生存状态缺失者。

1.2 MI 诊断标准

依据 NHANES 多项选择问卷 (MCQ160C) 中的问题“是否有医生或其他医疗专业人员告知您曾发生过 MI?”，回答“是”的受试者被归类为 MI 患者^[12]。

1.3 HRR 的定义

采用多阶段采样法^[13-14]，从 NHANES 数据的代表性子集中获取血液指标。关于血液样本采集及后续实验室检测的完整流程记录在 NHANES 实验室/医疗技术员操作手册中，该手册可在 NHANES 网站上查阅，HRR 值计算公式为 $Hb (g/dL) / RDW$ ^[15]。本研究根据 HRR 四分位数分为 4 组：Q1 组 ($HRR \leq 0.93$)、Q2 组 ($0.93 < HRR \leq 1.05$)、Q3 组 ($1.05 < HRR \leq 1.15$)、Q4 组 ($HRR > 1.15$)。

1.4 协变量

根据既往文献确定潜在协变量，包括种族、年龄、教育水平、性别、贫困收入比 (poverty income ratio, PIR)、婚姻状况、体重指数 (body mass index, BMI)、吸烟状况、饮酒情况、糖尿病、高血压、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿酸 (uric acid, UA) 及总胆固醇 (total cholesterol, TC) 等。由受过培训的专业医务人员按照标准化流程测量参与者的身高和体重，并计算 BMI。自我报告中终生吸烟量不超过 100 支者被定义为“从不吸烟者”，终生吸烟量超过 100 支者被定义为“吸烟者”^[16]。每年饮用至少 12 杯含酒精饮料者被定义为“饮酒者”^[17]。糖尿病和高血压状态均源于问卷的自我报告。Scr、UA 和 TC 等生化指标通过实验室检测获得。

1.5 结局和随访

研究结局以全因死亡率呈现，死亡状态通过国家死亡指数数据库获取，网址为 <https://www.cdc.gov/nchs/data-linkage/mortality.htm>，依据《疾病和有关健康问题的国际统计分类 (第 9 次修订)》(ICD-9) 和 ICD-10 对死因分类信息进行编码确定。基线时间定义为每位参与者的 NHANES 体检/访谈日期。随访时间从基线开始计算，至受试者死亡或 2019 年 12 月 31 日。

1.6 统计学分析

使用 R 4.4.1 软件进行统计分析，双侧检验

$P < 0.05$ 为具有统计学意义。本研究中 15.86% 的患者 (347/2 188) 存在至少一项协变量缺失 (附件表 1)，因整体数据缺失比例较小，缺失协变量通过“MICE”包实施的多重插补方法进行处理^[18]。为保证研究结果的稳健性，插补数据集数量设定为 10 个。插补方法采用 logreg (Logistic 回归)，最大迭代次数 (maxit) 设定为 5。本研究其他分析均纳入对应调查权重^[19]，1999—2002 年周期使用权重“WTMEC4YR”，其余周期使用权重“WTMEC2YR”。因此，1999—2002 年周期的权重计算为 $WTMEC4YR \times 2/10$ ，其余周期的权重计算为 $WTMEC2YR/10$ 。主要抽样单元和分层变量分别为 SDMVPSU 和 SDMVSTRA。

根据 HRR 四分位数数据，将纳入本研究的参与者分为 4 组。分类变量以未加权例数和加权百分比 ($n, \%$) 表示，组间比较采用加权 χ^2 检验。连续变量以加权平均数和标准差 ($WAM \pm SD$) 或加权中位数和四分位数 [$WM (P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用加权 t 检验、方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验^[20]。采用加权 Cox 比例风险模型探讨 MI 患者中 HRR 与全因死亡率之间的关系，并计算风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)^[21]。采用 Schoenfeld 残差检验评估比例风险假设。本研究建立 3 个模型：模型 1 未调整任何协变量；模型 2 仅调整人口学变量；模型 3 调整所有协变量。采用限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 回归分析 HRR 与全因死亡率是否存在潜在的非线性关系^[22]。节点数量根据最小信息化准则 (AIC) 确定，最终选择 3 个节点，分别位于 HRR 分布的第 10、50 和 90 百分位数，并将 HRR 的第 10 百分位数设为参考值。非线性 P 值通过 Wald 检验计算，若存在显著非线性关系，采用基于阈值分析的两分段线性回归^[23]。采用 Kaplan-Meier (K-M) 曲线比较 HRR 4 组间的生存概率差异^[21]。采用亚组分析评估 HRR 与种族、性别、年龄、BMI、吸烟习惯、饮酒情况、糖尿病和高血压等协变量之间是否存在交互作用。在亚组模型中，将 HRR 作为连续变量处理，以评估 HRR 每增加 1 个单位所对应的风险变化。亚组估计值来源于完全调整的 Cox 比例风险模型，即与模型 3 相同，并调整除分层变量以外的所有协变量。在模型中引入连续型 HRR 与亚组分类变量的乘积项构建

交互项，采用似然比检验计算交互作用 P 值。为验证结论稳健性，设置两项敏感性分析：①剔除存在协变量缺失的研究对象后重新分析；②在校正模型中额外纳入他汀类药物使用状态。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 2 188 例 MI 患者，中位随访时间 80 个月，共死亡 1 048 例。排除存在协变量缺失患者后，完整病例样本包括 1 841 人，其中 854 人

在随访期间死亡。完整病例人群与插补后人群之间的死亡率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.96$, $P>0.05$)，后续分析均基于多重插补数据集进行。

根据 HRR 四分位数将参与者分为 4 组，Q1、Q2、Q3 和 Q4 组各有患者 547、547、550、544 例。各 HRR 组在年龄、性别、种族、PIR、婚姻状况、吸烟状态、饮酒状态、糖尿病、高血压、TC、UA、Scr 及生存状态方面存在显著差异 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 不同 HRR 水平 MI 受试者基线特征 (n, %)
Table 1. Comparison of baseline characteristics among MI patients with different HRR levels (n, %)

特征	总体 (n=2 188)	HRR 分组				F/H/ χ^2 值	P 值
		Q1 (n=547)	Q2 (n=547)	Q3 (n=550)	Q4 (n=544)		
随访时间 (月) *	80.0 (39.0, 135.0)	49.00 (25.0, 91.0)	66.2 (34.0, 114.8)	79.0 (41.0, 129.0)	122.0 (78.4, 175.7)	161.088	< 0.001
年龄 (岁)						66.324	< 0.001
< 60	500 (31.5)	85 (20.6)	105 (26.8)	136 (32.2)	174 (42.5)		
≥ 60	1 688 (68.5)	462 (79.4)	442 (73.2)	414 (67.8)	370 (57.5)		
性别						238.250	< 0.001
男性	1 449 (63.4)	276 (43.5)	321 (51.2)	388 (66.1)	464 (84.9)		
女性	739 (36.6)	271 (56.5)	226 (48.8)	162 (33.9)	80 (15.1)		
种族						92.915	< 0.001
非西班牙裔白人	1 306 (77.9)	272 (70.7)	305 (74.7)	355 (80.4)	374 (83.5)		
非西班牙裔黑人	384 (9.2)	176 (19.6)	101 (10.1)	64 (5.7)	43 (4.3)		
其他种族	498 (12.8)	99 (9.7)	141 (15.2)	131 (13.9)	127 (12.3)		
受教育程度						18.082	0.106
高中以下	804 (27.8)	220 (34.5)	205 (27.4)	184 (24.6)	195 (26.2)		
高中或同等学历 ^a	539 (28.3)	132 (27.5)	143 (30.5)	131 (28.4)	133 (27.2)		
高中以上	845 (43.9)	195 (38.0)	199 (42.1)	235 (47.0)	216 (46.7)		
PIR						71.812	< 0.001
≤ 1.3	860 (29.3)	237 (36.4)	243 (35.7)	182 (21.9)	198 (25.9)		
> 1.3~3.5	863 (39.7)	222 (40.9)	207 (40.5)	236 (43.8)	198 (34.4)		
> 3.5	465 (31.0)	88 (22.6)	97 (23.8)	132 (34.3)	148 (39.7)		
婚姻状况						116.242	< 0.001
已婚/与伴侣同住	1 241 (61.1)	253 (48.9)	270 (50.9)	353 (68.8)	365 (70.9)		
寡居/离婚/分居	821 (33.5)	259 (45.6)	244 (43.8)	177 (28.2)	141 (21.4)		
未婚	126 (5.4)	35 (5.4)	33 (5.3)	20 (3.0)	38 (7.7)		
BMI (kg/m ²)						9.807	0.455
< 25	510 (21.7)	124 (22.6)	134 (25.5)	131 (19.7)	121 (20.0)		
25~< 30	726 (33.0)	174 (33.2)	178 (30.5)	177 (31.9)	197 (35.9)		
≥ 30	952 (45.3)	249 (44.3)	235 (44.1)	242 (48.4)	226 (44.1)		
吸烟状况						15.584	0.034
从不吸烟	1 694 (75.6)	448 (79.8)	434 (77.7)	426 (76.4)	386 (70.3)		
吸烟	494 (24.4)	99 (20.2)	113 (22.3)	124 (23.6)	158 (29.7)		
饮酒状况						63.296	< 0.001

续表 1

特征	总体 (n=2 188)	HRR 分组				F/H/ χ^2 值	P 值
		Q1 (n=547)	Q2 (n=547)	Q3 (n=550)	Q4 (n=544)		
从不饮酒	1 156 (47.0)	351 (58.6)	307 (53.9)	267 (42.4)	231 (37.4)		
饮酒	1 032 (53.0)	196 (41.4)	240 (46.1)	283 (57.6)	313 (62.6)		
糖尿病						88.244	< 0.001
是	721 (30.4)	258 (44.9)	189 (31.8)	158 (30.3)	116 (18.6)		
否	1 467 (69.6)	289 (55.1)	358 (68.2)	392 (69.7)	428 (81.4)		
高血压						52.737	< 0.001
是	1 563 (68.7)	447 (80.0)	391 (70.4)	384 (68.4)	341 (59.5)		
否	625 (31.3)	100 (20.0)	156 (29.6)	166 (31.6)	203 (40.5)		
TC (mg/dL) [#]	182.3 ± 45.4	174.1 ± 45.7	181.3 ± 43.0	181.2 ± 45.9	190.2 ± 45.5	19.401	< 0.001
UA (mg/dL) [#]	6.0 ± 1.6	6.3 ± 2.0	5.9 ± 1.7	5.9 ± 1.6	6.0 ± 1.4	3.187	0.013
Scr (mg/dL) [#]	1.1 ± 0.6	1.4 ± 1.0	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	48.312	< 0.001
生存状态						39.860	< 0.001
存活	1 140 (57.9)	237 (46.8)	297 (55.0)	295 (62.8)	311 (63.7)		
死亡	1 048 (42.1)	310 (53.2)	250 (45.0)	255 (37.2)	233 (36.3)		

注：[#]非正态分布的连续变量以加权中位数和四分位数 [WM (P_{25} , P_{75})] 表示；[#]正态分布的连续变量以加权平均数和标准差 (WAM ± SD) 表示；^{*}包括获得美国普通教育发展证书。

2.2 HRR 与 MI 患者全因死亡率关系

Schoenfeld 残差检验结果显示，所有变量 P 值均 > 0.05，表明各变量 HR 值保持稳定，未违反比例风险假设，见附件表 2。MI 患者 HRR 水平与全因死亡率之间的关联见表 2。在模型 1 中，较高的 HRR 水平显著降低了全因死亡风险。与 Q1 组相比，Q2 至 Q4 组 HR 值分别为 0.65 [95%CI (0.51, 0.83)]、0.47 [95%CI (0.38, 0.59)] 和 0.30 [95%CI (0.23, 0.39)]。模型 2 和模型 3 中该负相关仍具统计学意义。模型 3 中，与 Q1 组相比，Q2 至 Q4 组 HR 值分别为 0.69 [95%CI (0.53, 0.88)]、0.56 [95%CI (0.44, 0.70)] 和 0.37 [95%CI (0.28, 0.50)]。RCS 回归模型未发现 HRR 与全因死亡率存在非线性关联（非线性

性 P 值=0.834），见图 1。

2.3 K-M 曲线和亚组分析

K-M 曲线显示，HRR 评分越高，生存率越高，死亡风险越低 ($P < 0.001$)，但随时间推移，4 组生存率均显著降低 ($P < 0.001$)，见图 2。采用亚组分析探究 HRR 与协变量之间是否存在交互作用，结果显示，MI 患者中 HRR 与饮酒状态对全因死亡率有明显的交互作用（交互作用 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 敏感性分析

为进一步验证研究结果的稳健性，本研究进行了 2 项敏感性分析。在排除存在协变量缺失的参与者后 [HR=0.09, 95%CI (0.05, 0.16), $P < 0.001$]，以及在主要模型中额外调整他汀类药物

表 2 Cox 回归模型中 HRR 与全因死亡率之间的关联

Table 2. Association between HRR and all-cause mortality in Cox regression models

分组	模型 1		模型 2		模型 3	
	HR 值 (95% CI)	P 值	HR 值 (95% CI)	P 值	HR 值 (95% CI)	P 值
HRR 水平	0.08 (0.05, 0.12)	< 0.001	0.08 (0.05, 0.13)	< 0.001	0.11 (0.06, 0.18)	< 0.001
HRR 分组						
Q1	Ref.		Ref.		Ref.	
Q2	0.65 (0.51, 0.83)	< 0.001	0.64 (0.51, 0.82)	< 0.001	0.69 (0.53, 0.88)	0.003
Q3	0.47 (0.38, 0.59)	< 0.001	0.49 (0.39, 0.61)	< 0.001	0.56 (0.44, 0.70)	< 0.001
Q4	0.30 (0.23, 0.39)	< 0.001	0.32 (0.25, 0.42)	< 0.001	0.37 (0.28, 0.50)	< 0.001
趋势 P 值	< 0.001		< 0.001		< 0.001	

注：模型 1 未调整任何协变量；模型 2 对年龄、性别、种族、教育水平、PIR 和婚姻状况进行调整；模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了 BMI、吸烟状况、饮酒状况、糖尿病、高血压、TC、UA 和 Scr。

的使用后 [HR=0.08, 95%CI (0.05, 0.13), $P < 0.001$], HRR 水平依然与 MI 患者的全因死亡率呈

显著的负相关, 表明本研究的核心结论具有高度的稳定性和可靠性。

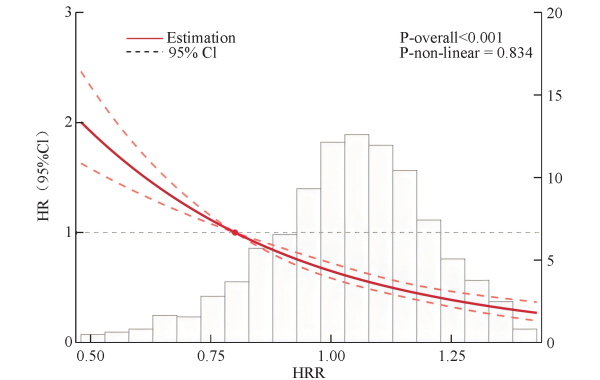


图1 RCS回归模型中HRR与全因死亡率之间的关联
Figure 1. Association between HRR and all-cause mortality in the RCS regression model

注: 该模型调整了年龄、性别、种族、教育水平、PIR、婚姻状况、BMI、吸烟状况、饮酒状况、糖尿病、高血压、TC、UA和Scr。

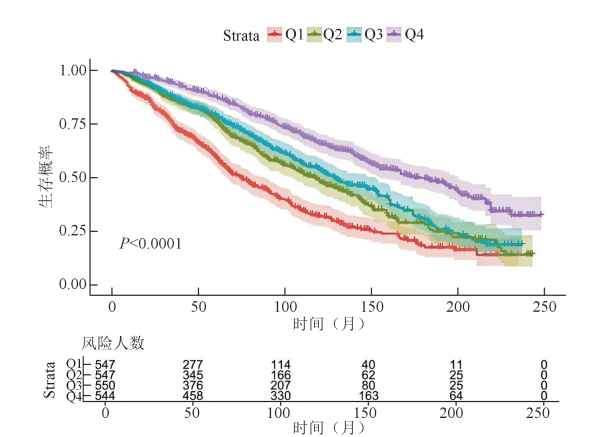


图2 HRR不同四分位数的K-M曲线
Figure 2. K-M survival curves for different HRR quartiles

表3 HRR与全国死亡率关联的亚组分析

Table 3. Subgroup analysis of association between HRR and all-cause mortality

特征	样本量 (例)	死亡事件数 (死亡率, %)	HR 值 (95%CI)	P 值	P 值 (交互作用)
年龄 (岁)					0.331
< 60	500	105 (21.0)	0.20 (0.05, 0.78)	0.020	
≥ 60	1 688	943 (55.9)	0.09 (0.05, 0.15)	< 0.001	
性别					0.268
男性	1 449	711 (49.1)	0.09 (0.05, 0.16)	< 0.001	
女性	739	337 (45.6)	0.16 (0.07, 0.38)	< 0.001	
种族					0.344
非西班牙裔白人	1 306	711 (54.4)	0.11 (0.06, 0.20)	< 0.001	
非西班牙裔黑人	384	162 (42.2)	0.11 (0.03, 0.37)	< 0.001	
其他种族	498	175 (35.1)	0.05 (0.02, 0.13)	< 0.001	
BMI (kg/m ²)					0.540
< 25	510	282 (55.3)	0.07 (0.03, 0.17)	< 0.001	
25~ < 30	726	358 (49.3)	0.13 (0.06, 0.31)	< 0.001	
≥ 30	952	408 (42.9)	0.12 (0.06, 0.25)	< 0.001	
吸烟状况					0.265
从不吸烟	1 694	840 (49.6)	0.09 (0.05, 0.16)	< 0.001	
吸烟	494	208 (42.1)	0.17 (0.06, 0.45)	< 0.001	
饮酒状况					0.025
从不饮酒	1 156	635 (54.9)	0.07 (0.03, 0.13)	< 0.001	
饮酒	1 032	413 (40.0)	0.21 (0.09, 0.46)	< 0.001	
糖尿病					0.171
是	721	365 (50.6)	0.17 (0.07, 0.39)	< 0.001	
否	1 467	683 (46.6)	0.08 (0.05, 0.15)	< 0.001	
高血压					0.517
是	1 563	761 (48.7)	0.12 (0.06, 0.22)	< 0.001	
否	625	287 (45.9)	0.08 (0.03, 0.20)	< 0.001	

注: 对年龄、性别、种族、教育水平、PIR、婚姻状况、BMI、吸烟状况、饮酒状况、糖尿病、高血压、TC、UA和Scr进行了调整。

3 讨论

本研究证实 MI 患者 HRR 值降低会显著增加全因死亡风险, 然而生存率均随时间推移而下降, 提示 HRR 可作为评估 MI 患者死亡风险的重要指标, 其也是多种疾病风险分层和预后预测的有效工具, 同时有助于评估机体炎症程度、免疫反应及营养状况。HRR 数据可由常规全血细胞计数结果计算获得, 与 C 反应蛋白、红细胞沉降率等传统炎症标志物相比, 具有普及性高、成本效益低、同时反映全身炎症和携氧能力等优势。

现有流行病学研究已关注到 HRR 和心血管病间的内在关联。Xiu 等^[24]报道, HRR 可用于预测接受经皮冠状动脉介入治疗的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的死亡风险。Wang 等^[25]发现 HRR 与冠状动脉疾病呈负线性相关, 提示 HRR 对冠状动脉疾病可能存在保护效应。Kılıç 等^[26]证实 HRR 与急性冠状动脉综合征患者远期死亡风险显著相关, 该指标具备一定临床应用潜力。Li 等^[27]研究显示慢性心力衰竭患者 HRR 水平下降与院内死亡风险升高相关。上述研究共同提示 HRR 与心血管疾病预后密切相关, HRR 水平降低往往对应更高的不良心血管事件或死亡风险。

冠状动脉粥样硬化斑块病变是 MI 发生的核心病理基础。动脉粥样硬化的进展涉及血管内皮功能障碍、脂质沉积、泡沫细胞生成、平滑肌细胞迁移增殖及炎症细胞浸润等病理环节^[28]。上述病理改变可造成冠状动脉斑块失稳乃至破裂, 继而诱发血小板聚集与血栓形成, 造成管腔闭塞, 最终引发心肌缺血与坏死^[29]。此外, 遗传因素、生活方式(吸烟、缺乏运动、不良饮食习惯)以及合并症(肥胖、糖尿病、高血压)均可调控 MI 发病风险^[30]。综上, MI 的病理生理进程与 HRR 存在紧密联系。

Hb 作为机体氧转运的核心载体, 其水平下降可通过贫血诱发心肌组织缺氧, 激活氧化应激与 NADPH 氧化酶相关信号通路, 损伤血管内皮并降低斑块稳定性^[31-32]; 而 RDW 升高则与 MI 相关的全身炎症状态密切相关^[33-34]。RDW 增高可加剧血管壁炎症反应, 促进血小板与血细胞间的相互作用, 加速斑块破裂及血栓形成; 同时红细胞体积异质性升高可增加血液黏度与微循环阻力, 进一步加重心肌缺血缺氧^[35-36]。上述研究已证实

HRR 在多种心血管疾病预后评估中的应用价值, 本研究结果进一步佐证 HRR 可作为综合生物学标志物, 用于评估心血管疾病患者的预后及死亡风险。

本研究中 HRR 与 MI 患者全因死亡率之间的负线性关系可能受多种机制影响。MI 的本质为心肌供氧与耗氧失衡所致的缺血损伤, Hb 作为氧气转运蛋白和 HRR 因子, 其浓度降低会加剧心肌缺血和缺氧^[37-38]。RDW 既是炎症指标, 也是 HRR 因子, 其水平升高可能预示 MI 的发生与进展^[39-40]。据此推测, HRR 可综合反映心肌梗死患者的组织氧供状态与全身炎症负荷, 进而对全因死亡风险进行预测。但值得注意的是, 部分研究提示, 过度纠正贫血带来的 Hb 升高可增强红细胞聚集能力, 进而降低动脉粥样硬化斑块稳定性^[41]。因此, 在纠正贫血的同时, 需同步管控机体炎症水平, 规避过度积极治疗潜在的促血栓风险, 该效应可能影响 MI 患者的治疗应答与远期预后。

亚组分析结果为精细化风险评估提供了重要依据, 提示 HRR 的预后效应随人群特征存在异质性。本研究观察到酒精摄入与 HRR 之间存在显著交互作用: HRR 升高可显著降低非饮酒人群的死亡风险, 而该保护效应在饮酒人群中明显减弱。该差异或可归因于酒精对营养素吸收的干扰, 尤以叶酸与维生素 B₁₂ 为著; 酒精可干扰红细胞成熟与携氧功能, 诱发红细胞生成异常, 表现为 RDW 升高, 同时抑制 Hb 合成, 导致 Hb 水平下降^[42-43]。尽管本研究未直接检测营养状态及基因多态性, 但推测未观测的混杂因素(如酒精代谢基因 *ADH1B* 与 *ALDH2* 的多态性)可进一步放大上述不良效应^[44]。上述机制可解释饮酒人群中 HRR 的保护作用减弱, 并改变其对死亡风险的预测效能。综上, 亚组分析证实 HRR 的预后价值存在人群特异性; 酒精摄入、基因多态性及营养状态可通过调控红细胞生成、炎症反应与机体携氧能力, 间接调节 HRR 与全因死亡风险间的关联。后续研究可联合基因检测与营养评估, 针对老年人、饮酒者等高风险亚组构建个体化干预方案, 推动 HRR 从群体风险标志物向精准医学评估工具转化。

本研究存在一定局限性。首先, MI 的诊断主要依据 NHANES 问卷中受试者自我报告的既往医

生诊断信息,可能存在一定的回忆偏倚或误分类偏倚。其次,尽管本研究在敏感性分析中调整了他汀类药物的使用,但由于数据库中抗血小板药物及血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂等心血管关键治疗药物的编码缺乏标准化,为避免分类偏倚未能将其全面纳入分析,同时本研究也未能充分纳入遗传背景、营养状态及贫血类型等潜在机制因素。再次,本研究采用HRR四分位数进行分组分析,并观察到HRR与MI患者全因死亡风险之间存在显著关联,但该分组主要服务于统计分析,并不等同于临床可直接应用的诊断或预后截断值。因此,本研究不建议仅基于观察性结果提出现成的HRR临界值,未来仍需在独立队列中进一步推导并验证具有临床可操作性的截断点。此外,本研究数据源于美国成年人群,在种族、生活习惯、医疗卫生体系及基础疾病谱上与我国存在显著差异。这一跨人群的外推局限性使得当前观察结果对国内临床防治的直接指导意义受限;未来迫切需要在我国本土MI患者中开展大样本的前瞻性队列研究,以验证HRR对死亡风险预测的稳定性,并建立适合国内人群的风险分层阈值。

综上,较高HRR水平与MI患者较低的全因死亡风险显著相关。HRR来源于血常规检测,获取简便,有望作为MI预后评估的风险标志物。但本研究属于观察性研究,该结果不能证实干预HRR或其构成指标可降低死亡风险。将HRR纳入常规临床决策前,仍需开展前瞻性队列研究、外部验证及临床效能评价,进一步证实其临床应用价值。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202606038.pdf>)

伦理声明: 本研究数据来源于美国国家健康与营养调查 (NHANES),该研究经美国国家卫生统计中心伦理审查委员会批准,所有参与者均签署书面知情同意书

作者贡献: 数据获取与分析、论文撰写: 欧阳吉; 研究设计、论文审定: 欧阳吉、胡志希

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可在NHANES官网公开数据库 (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>) 获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

1 GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-

- sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736–1788.
- 2 Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics–2023 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93–e621.
- 3 Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852–1866.
- 4 Patel SJ, Yousuf S, Padala JV, et al. Advancements in artificial intelligence for precision diagnosis and treatment of myocardial infarction: a comprehensive review of clinical trials and randomized controlled trials[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e60119.
- 5 Taggart C, Wereski R, Mills NL, et al. Diagnosis, investigation and management of patients with acute and chronic myocardial injury[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2331.
- 6 Kakoush M, Gordon A, Farkash A, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass versus single internal thoracic artery grafting procedures for multivessel coronary artery disease: a single-center retrospective analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1): 188.
- 7 Lai T, Liang Y, Guan F, et al. Trends in hemoglobin-to-red cell distribution width ratio and its prognostic value for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 7685.
- 8 Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, et al. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 109–118.
- 9 Piriyaakuntorn P, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, et al. The role of red cell distribution width in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and non-transfusiondependent thalassemia patients[J]. *Hematol Rep*, 2018, 10(3): 7605.
- 10 Chen L, Yang Z, Liu H. Hemoglobin-based oxygen carriers: where are we now in 2023?[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(2): 396.
- 11 Xiong Y, Xie S, Yao Y, et al. Hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio is negatively associated with stroke: a cross-sectional study from NHANES[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28098.
- 12 Wallentin L, Eriksson N, Olszowka M, et al. Plasma proteins associated with cardiovascular death in patients with chronic coronary heart disease: a retrospective study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(1): e1003513.
- 13 Bhowmick D, Sheridan RTC, Bushnell TP, et al. Practical guidelines for optimization and characterization of the Beckman Coulter CytoFLEX™ Platform[J]. *Cytometry A*, 2020, 97(8): 800–810.
- 14 Tan BT, Nava AJ, George TI. Evaluation of the Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter LH 780, and Abbott Diagnostics Cell-Dyn Sapphire hematology analyzers on adult specimens in a tertiary care hospital[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(6): 939–951.
- 15 Yu Z, Lu B, Han R, et al. Exploring the hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (HRR) to peripheral arterial disease nexus: a comprehensive analysis of NHANES data from 1999 to 2004[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1529155.
- 16 Ssy AL, Natto ZS, Midle JB, et al. Association between time since quitting smoking and periodontitis in former smokers in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2009 to 2012[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(1): 16–25.
- 17 Warner JB, Zirnheld KH, Hu H, et al. Analysis of alcohol use, consumption of micronutrient and macronutrients, and liver health in the 2017–2018 National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2022, 46(11): 2025–2040.

- 18 White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice[J]. *Stat Med*, 2011, 30(4): 377–399.
- 19 Wang X, Yang S, He G, et al. The association between weight-adjusted-waist index and total bone mineral density in adolescents: NHANES 2011–2018[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1191501.
- 20 Pei H, Li S, Su X, et al. Association between triglyceride glucose index and sleep disorders: results from the NHANES 2005–2008[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 156.
- 21 Hou XZ, Lv YF, Li YS, et al. Association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality in patients with coronary heart disease and hypertension: NHANES longitudinal cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 86.
- 22 Ding L, Zhang H, Dai C, et al. The prognostic value of the stress hyperglycemia ratio for all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes or prediabetes: insights from NHANES 2005–2018[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 84.
- 23 Yan Y, Zhou L, La R, et al. The association between triglyceride glucose index and arthritis: a population-based study[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 132.
- 24 Xiu WJ, Zheng YY, Wu TT, et al. Hemoglobin-to-red-cell distribution width ratio is a novel predictor of long-term patient outcomes after percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 726025.
- 25 Wang XD, Li C, Hu J, et al. Hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio as a protective factor against coronary artery disease: a cross-sectional analysis of NHANES (2011–2018)[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1534479.
- 26 Kılıç O, Mustu M, Suygun H, et al. Hemoglobin/red cell distribution width ratio is associated with poor prognosis in patients with acute coronary syndrome in long-term follow-up[J]. *Int J Cardiovasc Sci*, 2024, 37: e20230099.
- 27 Li Y, Xu C, Qin Z, et al. Relationship between the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio and in-hospital mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2024, 20: 553–565.
- 28 Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51.
- 29 Sachdeva P, Kaur K, Fatima S, et al. Advancements in myocardial infarction management: exploring novel approaches and strategies[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45578.
- 30 Dugani SB, Ayala Melendez AP, Reka R, et al. Risk factors associated with premature myocardial infarction: a systematic review protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(2): e023647.
- 31 Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 682054.
- 32 Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease: management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: anemia and bone disease[J]. *Kidney Int*, 2003, 64: S32–S39.
- 33 Shen T, Yang X, Zhang Z. Positive relationship of RDW with NT-proBNP and cTnI in acute myocardial infarction patients[J]. *Clin Lab*, 2022, 68(6).
- 34 Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 7089493.
- 35 Ananthasheshan S, Bojakowski K, Sacharczuk M, et al. Red blood cell distribution width is associated with increased interactions of blood cells with vascular wall[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13676.
- 36 Gurkan UA. Biophysical and rheological biomarkers of red blood cell physiology and pathophysiology[J]. *Curr Opin Hematol*, 2021, 28(3): 138–149.
- 37 Portela GT, Carson JL, Swanson SA, et al. Effect of four hemoglobin transfusion threshold strategies in patients with acute myocardial infarction and anemia : a target trial emulation using MINT trial data[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(11): 1489–1498.
- 38 Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2005, 111(16): 2042–2049.
- 39 Katsaros M, Paschos P, Giouleme O. Red cell distribution width as a marker of activity in inflammatory bowel disease: a narrative review[J]. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33(4): 348–354.
- 40 Li Y, Li M, Teng Y, et al. The association between red cell distribution width, erythropoietin levels, and coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(1): 74–80.
- 41 Lazari D, Freitas Leal JK, Brock R, et al. The relationship between aggregation and deformability of red blood cells in health and disease [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 288.
- 42 Liu J, Qi X, Wang X, et al. Evolving patterns of nutritional deficiencies burden in low- and middle-income countries: findings from the 2019 Global Burden of Disease Study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 931.
- 43 Butts M, Sundaram VL, Murughiyan U, et al. The influence of alcohol consumption on intestinal nutrient absorption: a comprehensive review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1571.
- 44 Fu Y, Mackowiak B, Lin Y-H, et al. Coordinated action of a gut-liver pathway drives alcohol detoxification and consumption[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(7): 1380–1396.

收稿日期: 2026 年 06 月 10 日 修回日期: 2026 年 07 月 28 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 欧阳吉, 胡志希. 基于 NHANES 数据库探索血红蛋白与红细胞分布宽度比值和心肌梗死患者全因死亡率的关系[J]. 医学新知, 2026, 36(10): 1127–1135. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606038.

Ouyang J, Hu ZX. Exploring the relationship between the hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio and all-cause mortality in patients with myocardial infarction based on the NHANES database[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(10): 1127–1135. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202606038.