

老年健康体检人群外周血红细胞分布宽度与糖化血红蛋白A1c的相关性研究

张海霞^{1a}, 郭杰^{1a}, 袁宁^{1a}, 张清泉², 管新雨³, 郭杰^{1b}, 孟兆年^{1a}, 侯敏^{1a}

(1. 天津市胸科医院 a. 检验科; b. 心内科, 天津 300222; 2. 天津捷信消费金融有限公司 IT Repayment, 天津 300457; 3. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203)

摘要: 目的 探讨老年健康体检人群红细胞分布宽度(red blood cell distribution width,RDW)是否与糖化血红蛋白A1c(glycated hemoglobin A1c,HbA1c)有关。方法 利用回顾性研究方法收集2014年1月~2018年12月天津市胸科医院5408例60岁以上老年健康体检者的全血细胞计数(complete blood count,CBC)和HbA1c等结果,并进行相关统计分析。结果 在研究人群中,RDW与HbA1c呈正相关,差异具有统计学意义($r=0.077$, 95%CI 0.050~0.105, $P=0.000$),即使在调整混杂因素之后亦是如此。在整个研究人群及无贫血组中,HbA1c>6.3%的个体其RDW水平及RDW>14.0%的比例均高于HbA1c≤6.3%的个体($Z=-7.932$, -7.891 , $\chi^2=56.591$, 58.873, 均 $P=0.000$);且RDW水平随着HbA1c四分位数水平逐渐升高($H=188.047$, $P=0.000$;经Bonferroni校正后 P 为0.000,均 $P<0.05$)。而且,RDW>14.0%的比例随着HbA1c四分位数而增加,呈线性趋势($\chi^2=30.426$, 趋势性 $P=0.000$)。Logistic回归分析证实RDW是HbA1c的独立危险因素[调整后比值比(odds ratio,OR)=1.050, 95%CI为1.009~1.093, $P=0.016$]。HbA1c>6.3%的个体RDW>14.0%出现的风险是HbA1c≤6.3%个体的1.569倍(95%CI为1.395~1.765, $P=0.000$);而且,RDW>14.0%出现的风险随着HbA1c四分位数增加具有升高的线性趋势(趋势性 $P=0.000$)。结论 老年健康体检人群中,RDW与HbA1c呈正相关;RDW是HbA1c的独立风险因素,HbA1c升高的个体其RDW水平升高的风险增加。RDW或许可作为一个有效的生物标志物用于2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)个体的风险评估。

关键词: 红细胞分布宽度;糖化血红蛋白A1c;糖尿病;2型糖尿病

中图分类号: R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)04-065-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.016

Association of Peripheral Blood Red Blood Cell Distribution Width with Glycated Hemoglobin A1c in the Healthy Elderly Population for Check-ups

ZHANG Hai-xia^{1a}, GUO Jie^{1a}, YUAN Ning^{1a}, ZHANG Qing-quan², GUAN Xin-yu³,
GUO Jie^{1b}, MENG Zhao-nian^{1a}, HOU Min^{1a}

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 2. IT Repayment, HC Consumer Finance Co. Ltd., Tianjin 300457, China; 3. Medical Laboratory, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China)

Abstract: Objective To explore whether red blood cell distribution width (RDW) may be associated with glycated hemoglobin A1c (HbA1c) in the healthy elderly population for check-ups. **Methods** The study retrospectively analyzed the results of complete blood count (CBC) and HbA1c in 5408 individuals aged 60 years or older for routine health check-ups from January 2014 to December 2018. **Results** In the study population, RDW was significantly and positively associated with HbA1c ($r=0.077$, 95% CI 0.050~0.105, $P=0.000$), even after adjustment. RDW value and the proportion of RDW>14.0% were both higher in individuals with HbA1c>6.3% ($Z=-7.932$, -7.891 , $\chi^2=56.591$, 58.873, all $P=0.000$). RDW levels gradually increased across quartiles of HbA1c ($H=188.047$, $P=0.000$; P after Bonferroni correction <0.05). In addition, there was a significant linear trend towards higher proportions of RDW>14.0% across quartiles of HbA1c ($\chi^2=30.426$, P value for trend=0.000). RDW was an independent risk factor for HbA1c [adjusted odds ratio (OR)=1.050, 95%CI 1.009~1.093, $P=0.016$]. The OR of HbA1c>6.3% vs HbA1c≤6.3% for RDW>14.0% was 1.569(95%CI 1.395~1.765, $P=0.000$). What's more, observed a linear trend towards increasing ORs of having a higher RDW level across quartiles of HbA1c (P value for trend =0.000). **Conclusion** RDW was positively associated with HbA1c in the healthy elderly population. RDW is an independent risk factor for HbA1c, and

作者简介: 张海霞(1977-),女,硕士,副主任技师,研究方向:临床生物化学, E-mail:zhanghaixia_2005@163.com。

通信作者: 侯敏。

individuals with elevated HbA1c had an increased risk of elevated RDW levels. RDW might serve as an effective biomarker for risk assessment of individuals at risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Keywords: red blood cell distribution width; glycated hemoglobin A1c; diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是最常见和最复杂的代谢紊乱之一, 近几十年来已成为世界范围内的一个主要健康问题^[1-5]。由于营养水平提高、体力活动减少和肥胖等因素, 成年人2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的患病率持续上升, 预计2040年将达到10.4%^[5-8]。同样, 随着人口老龄化和生活方式的改变, 我国人群糖尿病的患病率也在迅速增加^[9-11]。2017年, 中国疾病预防控制中心公布的数据表明, 18岁以上人群糖尿病的患病率为10.4%, 以T2DM为主; 而60岁以上老年人糖尿病患病率超过20%^[10,12-14]。

糖化血红蛋白A1c (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 是血红蛋白非酶促糖基化的产物^[15], 2011年WHO建议在条件具备的国家和地区采用HbA1c诊断糖尿病, 诊断切点为HbA1c $\geq 6.5\%$ ^[16-17]。近年来, 我国HbA1c检测标准化程度逐步提高, 国内一些研究结果显示, 在中国成人中HbA1c诊断糖尿病的最佳切点为6.2%~6.4%, 以6.3%的依据为多^[13]。红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 是衡量红细胞体积变化的一个指标^[18], 最近的一些研究指出, RDW, DM和炎症之间存在联系^[19], 并认为“RDW是心衰 (heart failure, HF) 和DM患者良好的预后指标”^[10,19], 这可能改善对患有T2DM风险的个体的风险评估^[5]。

国外报道, 在美国健康非糖尿病成年人群^[20]和南欧老年门诊患者^[21]中, RDW与HbA1c呈正相关并可独立预测HbA1c水平。NADA等^[5]的研究也表明, 糖尿病患者的RDW值明显高于健康个体, 特别是在血糖未受控制的人群中尤其高。为研究我国的老年健康体检人群中RDW是否与HbA1c有关, 我们设计了本实验来评估二者之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~2018年12月天津市胸科医院体检中心年龄在60岁以上的健康体检者, 共5408例, 女性2618例和男性2790例, 平均年龄74岁 (66-79岁)。纳入标准: 研究对象无明显心血管疾病、脑部疾病、肾脏疾病、肺部疾病、肿瘤等。

1.2 仪器与试剂 全血细胞计数 (complete blood count, CBC) 测定使用SYSMEX E-2100全自动血液分析仪 (日本SYSMEX公司), HbA1c测定使用VARIANT II血红蛋白测试系统 (美国Bio-Rad Laboratories Inc. 公司), 测定方法为高效液相色谱法。均为配套试剂和校准品。研究期间, 通过常规

的内部质量控制和外部室间质量评价程序保证测定结果的可靠性。

1.3 方法 收集研究人群CBC [包括RDW, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 和平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)] 和HbA1c的结果, 并进行相关分析。

1.4 统计学分析 应用SPSS 21.0和GraphPad Prism 8.0统计软件对数据进行分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验评价所有数据分布的特征。呈偏态分布的数据资料结果用中位数和四分位数表示 [M (P₂₅, P₇₅)]。连续变量的组间比较使用Mann-Whitney *U* 检验, 分类变量的组间比较使用 χ^2 检验。组间的多重比较使用Kruskal-Wallis单因素ANOVA分析并进行Bonferroni校正。使用Mantel-Haenszel线性趋势性检验来评估变量间是否有线性变化的趋势, 并计算趋势性*P*值。采用Spearman秩相关分析和偏相关分析^[22]评估数据间的相关性, 并计算相关系数 (*r*)。回归分析前, 采用Box-Tidwell方法检查变量间是否存在线性关系; 共线性诊断用于检测自变量间是否存在多重共线性, 方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) ≥ 10 的变量被认为存在共线性。使用Logistic回归分析计算比值比 (odds ratio, OR) 及相应的95%置信区间 (confidence interval, CI)。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RDW和HbA1c的Spearman分析结果 见表1。Kolmogorov-Smirnov检验结果显示, 所有数据均呈偏态分布, 结果用M (P₂₅, P₇₅) 进行统计描述。在整个研究人群、男性组、女性组中, RDW值与HbA1c水平均呈正相关关系, 即使在对混杂因素调整后亦是如此 (均*P* < 0.01)。同时, 根据本实验室Hb参考范围的下限 (男性Hb浓度 < 130 g/L, 女性Hb浓度 < 115 g/L), 将所有研究对象分为两组: 无贫血组和贫血组; 结果显示, 无贫血组RDW值与HbA1c水平之间仍呈正相关关系 (*P* < 0.05), 但贫血组二者之间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.2 研究人群按HbA1c水平分类后的结果 见表2。首先, 根据上述文献中HbA1c诊断糖尿病的临床值 (即6.3%), 参考本实验室RDW值参考范围的上限 (即14.0%), 同时考虑到贫血可能产生的影响, 将整个研究人群和无贫血组各分成HbA1c $\leq 6.3\%$ 、HbA1c > 6.3%两组。可见, HbA1c > 6.3%的个体其RDW水平均高于

HbA1c ≤ 6.3 % 的个体 (均 P=0.000) ; 而且, 两 亦高于 HbA1c ≤ 6.3 % 的个体 (均 P=0.000) 。
组中 HbA1c>6.3 % 的个体其 RDW>14.0 % 的比例

表 1 研究人群的 Spearman 相关分析结果

类别	n	RDW(%)	HbA1c(%)	r (95% CI)	P	调整后的 r	P (调整后的 r)
研究人群	5 408	13.2(12.6~14.3)	6.7(5.9~7.8)	0.077(0.05~0.105)	0.000	0.073*	0.000
女性	2 618	13.4(12.7~14.4)	6.8(6.0~7.8)	0.08(0.041~0.118)	0.000	0.090#	0.000
男性	2 790	13.2(12.5~14.2)	6.6(5.8~7.7)	0.06(0.026~0.103)	0.001	0.059#	0.005
无贫血组	3 494	13.0(12.5~14.0)	6.7(5.8~7.9)	0.105(0.070~0.139)	0.000	0.091*	0.000
贫血组	1 914	14.0(13.0~14.9)	6.7(6.0~7.6)	0.014(-0.031~0.062)	0.534	0.018*	0.441

注: * 调整年龄, 性别, Hb; # 调整年龄, Hb 表明, 在研究人群中, RDW 是 HbA1c 的危险因素 [粗略 OR (95%CI) =1.038 (1.001~1.077), P=0.043]; 在多因素 Logistic 回归模型调整混杂因素后, 这种关系仍具有统计学意义 [调整后 OR (95%CI) =1.050 (1.009~1.093), P=0.016]。

表 2 研究对象根据 HbA1c 水平分类后的特征

组别与项目	HbA1c		Z/χ ²	P	
	≤ 6.3 %	>6.3 %			
整个研究人群	n	2 196	3 212	—	—
年龄 (岁)		74(66~79)	74(66~79)	-0.141	0.888*
性别 (女/男)		949/1 247	1 669/1 543	39.952	0.000#
RDW (%)		13.1(12.5~14.2)	13.4(12.7~14.4)	-7.932	0.000*
RDW>14.0 % (%)		27.6	37.4	56.591	0.000#
Hb (g/L)		130(117~141)	127(114~139)	-4.617	0.000*
MCV (fl)		91.2(88.4~94.4)	89.6(86.6~92.6)	-13.660	0.000*
无贫血组	n	1 461	2 033	—	—
年龄 (岁)		72(65~77)	74(66~78)	-1.960	0.050*
性别 (女/男)		679/782	1 137/896	30.428	0.000#
RDW (%)		12.9(12.4~13.6)	13.2(12.5~14.2)	-7.891	0.000*
RDW>14.0 % (%)		18.1	29.4	58.873	0.000#
Hb (g/L)		137(130~147)	135(127~145)	-3.400	0.001*
MCV (fl)		91.2(88.6~94.2)	89.7(86.9~92.5)	-10.917	0.000*

注: * Mann-Whitney U 检验; # χ² 检验。

根据 HbA1c 的四分位数, 整个研究人群被分为四组 (组 1~4), 每组的临床特征见表 3。使用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 分析和成对多重比较, 我们发现, RDW 水平随着 HbA1c 四分位数水平逐渐升高 (H=188.047, P=0.000; P 值经

Bonferroni 校正后为 0.000, 均 P<0.05)。而且, Mantel-Haenszel 检验表明, RDW>14.0 % 的比例随着 HbA1c 四分位数升高有统计学意义的线性趋势 (趋势性 P=0.000)。

表 3 研究人群根据 HbA1c 四分位数分类后的特征

项目	组 1 (n=1 502)	组 2 (n=1 298)	组 3 (n=1 303)	组 4 (n=1 305)	趋势性 P
年龄 (岁)	71(65~78)	76(70~80)	75(67~79)	73(65~78)	—
性别 (女/男)	630/872	628/670	708/595	652/653	—
HbA1c 范围 (%)	≤ 5.9	6.0~6.7	6.8~7.8	>7.8	—
HbA1c (%)	5.5(5.3~5.7)	6.3(6.1~6.5)	7.2(7.0~7.5)	9.0(8.4~10.1)	—
RDW (%)	13.0(12.4~13.8)	13.2(12.5~14.3)	13.5(12.7~14.5)	13.7(12.9~14.7)	—
RDW>14.0 % (%)	22.4	31.6	40.4	41.1	0.000* (χ ² =30.426)
Hb (g/L)	131(118~142)	125(113~138)	126(113~137)	130(116~141)	—
MCV (fl)	91.4(88.6~94.6)	90.9(87.9~93.8)	89.7(87.0~92.6)	88.7(85.8~91.9)	—
OR(95%CI)▲	1.00#	1.248 (1.072~1.453) P=0.004 [△]	1.471 (1.260~1.717) P=0.000 [△]	1.731 (1.468~2.041) P=0.000 [△]	0.000

注: * Mantel-Haenszel 线性趋势性检验; # 对照; [△]与组 1 比较; ▲ 均为调整后的值。

2.3 RDW 和 HbA1c 之间的相关性结果 见图 1。Logistic 回归分析被用于验证 RDW 是否为 HbA1c 的独立危险因素。Box-Tidwell 线性测试结果显示, 所有连续自变量与因变量 Logistic 转换值之间存在线性关系 ($P=0.015$, 0.742 和 0.703; Bonferroni 校正后 $P=0.00625$; 均 >0.00625); 并且自变量之间也没有统计学意义的共线性 (所有 VIF 值均 <5)。单因素 Logistic 回归模型结果。

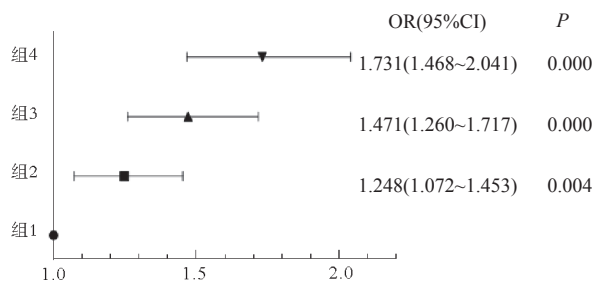


图 1 RDW 和 HbA1c 之间的相关性

以第 1 组为参照, 进一步探讨 RDW 与 HbA1c 的关系。见表 3 和图 1, 组 2~4 RDW $>14.0\%$ 出现的风险分别是组 1 的 1.248 倍 (95%CI 1.072~1.453), 1.471 倍 (95%CI 1.260~1.717) 和 1.731 倍 (95%CI 1.468~2.041), 更重要的是, RDW $>14.0\%$ 出现的风险随着 HbA1c 四分位数具有升高的线性趋势 (趋势性 $P=0.000$)。另外, 调整混杂因素后, HbA1c $>6.3\%$ 个体中 RDW $>14.0\%$ 出现的风险是 HbA1c $\leq 6.3\%$ 个体的 1.569 倍 (95%CI, 1.395~1.765, $P=0.000$)。

3 讨论

众所周知, RDW 是一个传统的血液学指标, 主要用于鉴别不同类型的贫血。最近, 越来越多的证据表明, RDW 是许多疾病的一个有效的风险标志物, 如心脑血管疾病^[10,15,23-24], 系统性红斑狼疮^[25], 恶性肿瘤^[5,26-28] 和糖尿病肾病^[8,29-30] 等; 而且 RDW 与 T2DM 的发生及其并发症有关^[19,31-32]。作为 DM 诊断和治疗标准的一部分, HbA1c 不受日常血糖波动、外部环境短期变化的影响, 能有效地反映测定日前 2 至 3 个月的平均血糖水平^[1,7,16,33]。HbA1c 水平也被证明与炎症有关, 可用于预测糖尿病发病率、并发症以及死亡率^[8], 即使在没有糖尿病的人群中^[20], RDW 和 HbA1c 都可用于糖尿病患者和非糖尿病患者的预后^[8]。

目前, 国外关于 RDW 与 HbA1c 的关系有一些不同的研究, 但这些结果是相当不一致的, 造成这种差异可能与族裔和人口、研究设计、样本量和数据来源有关^[33-34]。

我们的研究将这些先前的发现扩展到我国老年健康体检人群。首先, 这项大规模研究揭示了

RDW 与 HbA1c 之间的正相关关系, 尽管相关系数相对较小, 除贫血组无统计学意义外, 其余亚组的相关性都是一致的, 这可能是由于贫血的影响^[33]。在最近一项由 2 688 例健康中老年人 (49~66 岁) 组成的大型队列研究中, LI 等^[10] 报道, RDW-CV 与 HbA1c 呈正相关关系 ($r=0.13$, $P<0.001$)。同样, 在另一项研究中, ENGSTROM 等^[15] 也揭示了类似的关系, 他们发现 RDW 每增加 1s, HbA1c 相应地增加 0.10%。与先前的这些研究结果相似, 我们的研究也证实了这种正相关关系。已知 HbA1c 主要由血糖水平和红细胞暴露于血糖中的时间决定^[8,15,23,34]。据文献报道, 红细胞随着寿命的延长而变小, 清除率的降低使得较小的细胞能够继续循环, 扩大了红细胞体积较小的群体的尾部, 从而使 RDW 增加^[15,30,35]。另一方面, 红细胞清除延迟也使之能够在正常清除的时间之后继续循环, 从而增加红细胞的平均寿命, 导致 Hb 被糖基化的时间更长, 反过来升高了 HbA1c 水平。RDW 与 HbA1c 之间的正相关关系或许反映出红细胞体积的高度变异性与长时间暴露于血糖中衰老红细胞的高比例之间的关系^[15]。这或许可以解释 (至少部分) 二者之间的相关性。有趣的是, 我们的研究数据表明, MCV 与 HbA1c 呈负相关关系 ($r = -0.222$, 95%CI $-0.250 \sim -0.195$, $P=0.000$), 从而支持了上述假设。而且, 已知高血糖也可以促进 HbA1c 形成、减少红细胞变形性, 使红细胞更容易破坏^[5,8,10,15,36], 从而导致红细胞体积的高度变异性 and RDW 值的增加^[5,8,31,37]。值得注意的是, 本研究结果显示, 无论在整个研究人群还是无贫血组人群, HbA1c $>6.3\%$ 的个体其 RDW 值均较高, 这提示未受控制的高血糖个体其红细胞体积具有更高的异质性。NADA 等^[5] 的结果也表明, 血糖控制不佳 (HbA1c $>7\%$) 患者的 RDW 高于血糖控制良好的对照组 (HbA1c $\leq 7\%$, $P=0.035$), 与本研究结果相符。

但相比之下, DEMIR 等^[26] 在 32 例非糖尿病患者、82 例糖尿病患者或全部研究对象中, 均没有观察到 RDW 与 HbA1c 之间存在关联 ($P>0.05$), 笔者推测这可能是由于样本量太小, 统计能力弱的缘故。同样, YIN 等^[31] 和 NADA 等^[5] 的研究也没有发现 RDW 和 HbA1c 之间存在相关性 ($P=0.087$ 和 0.78)。

其次, 如前所述, 与 HbA1c $\leq 6.3\%$ 的个体相比, HbA1c $>6.3\%$ 的个体具有更高 RDW 水平和更高的 RDW $>14.0\%$ 的比例。相应地, HbA1c $>6.3\%$ 的个体 RDW $>14.0\%$ 出现的风险是 HbA1c $\leq 6.3\%$ 个体的 1.569 倍, 这与 VEERANNA 等^[20] 人的结果相似。接下来, 我们证实 RDW 与 HbA1c 之间的相关性 with 年龄、

性别和 Hb 等变量无关。更重要的是, 与 HbA1c 较低四分位数的个体相比, HbA1c 较高四分位数的个体倾向于具有更高的 RDW 水平和更高的 RDW>14.0% 的比例, 并且出现 RDW>14.0% 的风险更高。因此, RDW 或许可以代替 HbA1c 用于 T2DM 个体的风险评估。

有研究证实, RDW 值依赖于年龄和性别^[15,23,26,38-39]。VAJRAVELU 等^[34]报道, HbA1c 存在年龄差异; LI 及 BAE 等^[10,33]亦发现 HbA1c 值受 Hb 水平和性别的影响。因此, 数据分析过程中我们对这些因素进行了调整, 并且 RDW 和 HbA1c 之间的关系在调整后仍具有统计学意义。另外, 尽管没有观察到 HbA1c 与 Hb 之间存在统计学相关性 ($P=0.440$, 数据未显示), 但考虑到 RDW 和 HbA1c 之间的关系可能受贫血影响, 因此在统计过程中我们也对 Hb 进行了调整。

总之, 我们的研究对象是 60 岁以上的老年健康体检人群, 这扩展了其他研究人员以前的工作; 大的样本量, 与一些研究结果的一致性及其研究过程中已知混杂因素的调整, 这是本实验的优势, 但也存在一定的局限性。首先, 我们的研究是基于一个表观健康的人群, 尽管有一定的纳入标准, 调整了一些混杂因素, 但我们不能排除结果可能受到其它与 RDW 或 HbA1c 密切相关的变量的影响, 如铁、叶酸、维生素 B12、脾功能亢进、某些血红蛋白药物和药物^[23,34], 这些因条件所限无法得到, 有待进一步研究探讨; 第二, 近年来我国的 HbA1c 检测标准化程度逐步提高, 但由于各地区检测能力和条件的不平衡仍存在较大差异, 本文以文献中提到的诊断切点 6.3% 作为临界值, 可能存在一定的偏差。

综上所述, 老年健康体检人群中, RDW 值与 HbA1c 水平呈正相关关系; RDW 是 HbA1c 的一个独立的风险因素, HbA1c 升高的个体其 RDW 水平升高的风险增加。作为一个常规且廉价的血液学参数, RDW 或许可以作为一个有效的生物标志物用于 T2DM 个体的风险评估。

参考文献:

- [1] HUANG Y Z, ZHANG T J, ZHAO H J, et al. Performance evaluation of HbA1c measurement systems with sigma metric for 1066 laboratories in China[J]. Clin Chim Acta,2018, 487:281-286.
- [2] ZEMLIN A E, BARKHUIZEN M, KENGNE A P, et al. Performance of glycosylated albumin for type 2 diabetes and prediabetes diagnosis in a South African population[J]. Clin Chim Acta,2019,488:122-128.
- [3] LI Jiaoyang, WANG Yimin, QI Xiaoyan et al. Serum CCN3 levels are increased in type 2 diabetes mellitus and associated with obesity, insulin resistance and inflammation[J]. Clin Chim Acta,2019,494:52-57.
- [4] XU Yu, WANG Limin, HE Jiang, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. the Journal of the American Medical Association, 2013, 310(9): 948-958.
- [5] NADA A M. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients[J]. Diabet Metab Syndr,2015,8:525-533.
- [6] ZHANG Lei, CHEN Chao, ZHOU Nan, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. Clin Chim Acta,2019,489:183-188.
- [7] WU Yunpeng, ZHOU Rui, LAI Zhizhen, et al. Monitoring novel modified hemoglobin using mass spectrometry contributes to accurate blood glucose management of the Han Chinese population[J]. Clin Chim Acta,2019,489:124-129.
- [8] SURYAVANSHI C, MANJULA S D, RAGINI B, et al. Association of increased levels of Glycated hemoglobin with variations in red blood cell parameters in diabetes mellitus[J]. IJAR, 2015, 3(6): 31-37.
- [9] WANG Huijuan, ZHANG Hailong, YAO Ling, et al. Serum metabolic profiling of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults using an untargeted GC/TOFMS[J]. Clin Chim Acta,2018, 477: 39- 47.
- [10] LI Gang, WAN Lifang. Association of the elevated red blood cell distribution Width with the risk of developing diabetes mellitus[J]. Intern Med,2016,55(15):1959-1965.
- [11] LIU M, LIU S W, WANG L J, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from 2016: Findings from the 1990 to 2016, global burden of disease study[J]. Diabetes Metab, 2019,45(3):286-293.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 遵循国家指南 规范诊疗实践: 关于美国内科医师协会更新糖化血红蛋白控制目标的思考 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018,10(4): 248-250.
Chinese Diabetes Society. Follow the national guideline and standardize the practice of diagnosis and treatment: reflection on the update of glycosylated hemoglobin A1c targets from American College of Physicians guidance statement[J]. Chin J Diabetes Mellitus,2018,10 (4): 248-250.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018,10(1):4-67.
Chinese Diabetes Society. Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus(2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018,10 (1): 4-67.
- [14] 贾伟平, 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 编写说明 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018,10(1):2-3.
JIA Weiping, LU Juming. Instruction on Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus(2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018,10 (1):2-3.
- [15] ENGSTRÖM G, SMITH J G, PERSSON M, et al. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence

- of diabetes mellitus[J]. *J Intern Med*,2014,276(2):174-183.
- [16] 晋臻, 刘子杰, 段勇. 糖化血红蛋白检测及其在糖尿病诊疗中的应用[J]. *中华检验医学杂志*,2018,41(11):800-803.
JIN Zhen, LIU Zhijie, DUAN Yong. The measurement of glycated hemoglobin A1c and its application in diabetes mellitus diagnosis[J]. *Chin J Lab Med*, 2018,41(11):800-803.
- [17] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin(HbA1c)in the diagnosis of diabetes mellitus[EB/OL]. (2011-01-13)[2020-04-28]. <http://who.int/diabetes/publications/report-hb1c-2011.pdf>.
- [18] ZHOU Di, XU Peipei, PENG Miaoxin, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma[J]. *Clin Chim Acta*,2018,481:34-41.
- [19] XANTHOPOULOS A, GIAMOZIS G, MELIDONIS A, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol* ,2017,16:81-89.
- [20] VEERANNA V, ZALAWADIYA S K, PANAICH S S, et al. The Association of red Cell distribution Width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus[J]. *Cardiology*,2012,122(2):129-132.
- [21] LIPPI G, TARGHER G, SALVAGNO G L, et al. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly[J]. *Clin Lab*,2014,60(12):2095-2098.
- [22] IBM Support. Partial rank correlations in SPSS[EB/OL]. <https://www-01.ibm.com/support/pages/node/155047>.
- [23] HARDIKAR P S, JOSHI S M, BHAT D S, et al. Spuriously high prevalence of prediabetes diagnosed by HbA1c in young indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia[J]. *Diabetes Care*,2012,35(4):797-802.
- [24] 刘海颖, 孟爱国, 曾小芳, 等. 脑梗死和短暂性脑缺血患者外周血 RDW 与 NLR 变化及相关性研究[J]. *现代检验医学杂志* ,2019,34(2):83-87.
LIU Haiying, MENG Aiguo, ZENG Xiaofang, et al. Analysis of relationship between RDW and inflammation index in patients with cerebral infarction[J]. *J Mod Lab Med*,2019,34(2):83-87.
- [25] 王结珍, 梁培松, 王伟佳, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 RDW-CV 和 PLT/NEUT% 与相关免疫学指标及病情活动度的相关性. *现代检验医学杂志* ,2019,34(3) :131-134, 136.
WANG Jiezhen, LIANG Peisong, WANG Weijia, et al. Correlation analysis of peripheral blood RDW-CV, PLT/ NEUT% ,related immunological indexes and disease activity in systemic lupus erythematosus patients[J]. *J Mod Lab Med*,2019,34(3):131-134, 136.
- [26] DEMIR A D, DURMAZ Z H, KILINÇ Ç, et al. Correlation between red blood cell distribution width and glycated hemoglobin in diabetic and nondiabetic patients[J]. *Russ Open Med J*, 2016, 5(3): e0301.
- [27] HAN Fuyan, LIU Yiqiang, CHENG Shiqing, et al. Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer[J]. *Clin Chim Acta*,2019,488:150-158.
- [28] KEMAL Y, DEMIRAG G, BAS B, et al. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2015, 53(5): 823-827.
- [29] ZHANG Junlin, ZHANG Rui, WANG Yiting, et al. The association between the red cell distribution width and diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes mellitus[J]. *Renal Failure*, 2018, 40(1): 590-596.
- [30] ZHANG Junfeng, CAO Jiajia J, NIE Wenjian, et al. Red cell distribution width is an Independent risk factor of patients with renal function damage in type 1 diabetes mellitus of children in China[J]. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2018, 48(2): 236-241.
- [31] YIN Yaqi, YE Sisi, WANG Haibin, et al. Red blood cell distribution width and the risk of being in poor glycemic control among patients with established type 2 diabetes[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018,14:265-273.
- [32] XIONG Xiaofen, YANG Yuan, CHEN Xianghui, et al. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients[J]. *Sci Rep*, 2017,7: 2709.
- [33] BAE J C, SUH S, JIN S M, et al. Hemoglobin A1c values are affected by hemoglobin level and gender in non-anemic koreans[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2014, 5(1): 60-65.
- [34] VAJRARELU M E, LEE J M. Identifying prediabetes and type 2 diabetes in asymptomatic youth:should HbA1c be used as a diagnostic approach?[J]. *Curr Diab Rep*, 2018,18(7):43-52.
- [35] PATEL H H, PATEL H R , HIGGINS J M. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): 422-428.
- [36] BAO Xue, WAN Min, GU Yeqing, et al. Red cell distribution width is associated with hemoglobin A1C elevation, but not glucose elevation[J]. *J Diabetes Complicat*, 2017,31(10):1544-1548.
- [37] NAM J S, AHN C W, KANG S, et al. Red blood cell distribution width is associated with carotid atherosclerosis in people with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 1792760.
- [38] LIPPI G, SALVAGNO G L, GUIDI G C. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014,52(9):e197-199.
- [39] HOFFMANN J J, NABBE K C , VAN DEN Broek N M. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution Width(RDW)and mean red cell volume(MCV)[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(12): 2015-2019.