

• 论 著 •

RDW 预测急性胰腺炎死亡风险的价值及其与网织红细胞各参数相关性的研究^{*}

栾兴伟¹, 黄 猛^{1△}, 孙美玲¹, 黄 飞², 杨佳锦³

(1. 青岛大学附属医院崂山院区检验科 266000; 2. 山东省青岛市精神卫生中心精神七科 266071; 3. 中南大学湘雅二医院检验科, 长沙 410011)

摘要:目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)预测急性胰腺炎(AP)患者死亡风险的价值及其与网织红细胞(Ret)各参数的相关性。方法 选取中南大学湘雅二医院急诊外科 2015 年 3 月至 2016 年 5 月收治的 AP 患者 164 例, 其中生存患者 151 例, 死亡患者 13 例, 另选取 175 例体检健康者作为对照组; 抽取研究对象静脉血, 采用 Sysmex XN-1000 全自动血液分析仪检测全血 RDW 和 Ret 各参数。组间比较行 Mann-Whitney U、Kruskal-Wallis H 检验; 用受试者工作特征曲线(ROC)和曲线下面积(AUC)评价 RDW 对 AP 死亡风险的诊断价值; RDW 与健康者、AP 患者 Ret 各参数的相关性行 Spearman 相关检验。结果 AP 死亡组 RDW 水平为[15.7%(14.1%~21.8%)]高于 AP 生存组的[13.3%(12.7%~14.5%)] , 差异有统计学意义($Z=40.02, P<0.05$) ; 以 RDW 水平诊断 AP 死亡风险的 ROC 曲线 AUC 为 0.835(95%CI:0.786~0.951) ; 以 $RDW \geq 14.5\%$ 为诊断 AP 死亡风险指标的 cut-off 值, 敏感度为 71.43%(95%CI:41.90%~91.60%) , 特异度为 89.40%(95%CI:83.40%~93.80%) ; AP 患者 RDW 水平与网织红细胞百分比(Ret%)、未成熟网织红细胞比率(IFR)、中荧光强度网织红细胞比率(MFR)、高荧光强度网织红细胞比率(HFR)呈正相关($r=0.376, 0.502, 0.468, 0.475, P<0.01$) , 与低荧光强度网织红细胞比率(LFR)呈负相关($r=-0.502, P<0.01$)。结论 RDW 水平是早期预测 AP 患者死亡风险的一个较好指标, 其升高程度与 Ret 生成密切相关。

关键词: 红细胞分布宽度; 急性胰腺炎; 网织红细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0439-03

Value of RDW for predicting death risk in acute pancreatitis and its correlation with Ret parameters^{*}

LUAN Xingwei¹, HUANG Meng^{1△}, SUN Meiling¹, HUANG Fei², YANG Jiajin³

(1. Department of Clinical Laboratory, Laoshan Branch, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Seventh Department of Psychiatry, Qingdao Municipal Mental Health Center, Qingdao, Shandong 266071, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hu'nan 410011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of RDW for predicting death risk in the patients with acute pancreatitis(AP) and its correlation with the Ret parameters. **Methods** A total of 164 patients with AP in the emergency surgery of Second Xiangya Hospital of Central South University from March 2015 to May 2015 were selected, including 151 survival cases and 13 death cases, and other 175 healthy people were selected as the control group. The venous blood was collected for detecting whole blood RDW and Ret parameters by using the Sysmex XN-1000 automatic blood analyzer. The inter-group comparison was performed by Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis H tests; the diagnostic value of RDW for AP death risk was evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve and area under curve(AUC). **Results** The RDW level in the AP death group was[15.7%(14.1%—21.8%)], which was significantly higher than that of AP survive group[13.3%(12.7%—14.5%)], the difference was statistically significant ($Z=40.02, P<0.05$); AUC of RDW ROC curve for diagnosing death risk was 0.835(95%CI:0.786—0.951); With the cutoff value of RDW for diagnosing the AP death risk as $\geq 14.5\%$, the sensitivity was 71.43%(95%CI:41.90%—91.60%) and specificity was 89.40%(95%CI:83.40%—93.80%); the RDW level of AP patients was positively correlated with Ret%, IFR, MFR and HFR($r=0.376, 0.502, 0.468, 0.475, P<0.01$), and was negatively correlated with LFR ($r=-0.502, P<0.01$). **Conclusion** The RDW level is a good indicator for early predicting AP death risk, its elevated degree is closely correlated with Ret generation.

Key words: red cell distribution width; acute pancreatitis; reticulocyte

急性胰腺炎(AP)是指多种病因引起胰酶激活,以胰腺局部炎症反应为主要特征,病情较重者可发生全身炎症反应综合征并可伴有器官功能障碍的疾病,是临床外科最为常见的急腹症之一^[1]。按病情严重程度,一般可分为轻度胰腺炎(MAP)、中重度胰腺炎(MSAP)、重度胰腺炎(SAP)^[2]。MAP 往往呈自限性,预后良好;SAP 病情复杂,常有胰腺出血坏死,继发全

身炎症反应、多器官功能衰竭、休克等严重并发症,病死率高达 7%~42%^[1]。AP 因其分型不同而病情差异很大,造成治疗和干预措施不尽相同。因此,早期评估 AP 病情严重程度及预测患者发生死亡的风险显得非常重要。Senol 等^[3]研究发现,红细胞分布宽度(RDW)可以作为预测 AP 患者发生死亡风险的有效指标之一,其机制可能和炎症反应有关。在病理情况

^{*} 基金项目:湖南省科技厅基金(2013FJ4087);青岛大学附属医院博士启动基金项目(QDFYBSJJ2014058);青岛大学附属医院青年基金资助项目(QDFYQNJJ2014063)。

作者简介:栾兴伟,男,技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail:jfjhuangchao@163.com。

下,尤其是在炎症因子刺激下,不成熟的红细胞和网织红细胞(Ret)过多生成和释放到外周血循环中,可引起 RDW 的升高。本研究通过分析 AP 患者 RDW 和 Ret 各参数的相关性,判断 RDW 是否可以成为临床上较为便捷有效的预测 AP 患者发生死亡风险的指标,并探讨 AP 患者 RDW 升高的机制,旨在为 RDW 作为预测 AP 患者死亡风险的指标提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照《中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)》AP 诊断标准,选取 2015 年 3 月至 2016 年 5 月于中南大学湘雅二医院急诊外科就诊且被诊断为 AP 的患者 164 例(AP 组),包括生存患者 151 例(AP 生存组)、死亡患者 13 例(AP 死亡组);164 例患者中,男 95 例、女 69 例,年龄 16~83 岁。另选取同期体检健康者 175 例作为对照组,男 102 例、女 73 例,年龄 17~72 岁。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex 公司 XN-1000 全自动血液细胞分析仪及其配套试剂。

1.3 方法 AP 患者发病 24 h 内抽取 2 mL 静脉血于含有 EDTA-K₂ 的采血管中,采用 XN-1000 全自动血液细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)进行 RDW 和 Ret 相关参数的测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理:连续变量行 Shapiro-wilk 法进行数据的正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位间距[M(IQ)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。采用 Medcalc 软件制作受试者工作特征曲线(ROC)并确定曲线下面积(AUC)、诊断敏感度和特异度及 cut-off 值。采用 Spearman 秩相关检验分析对照组及 AP 患者组 RDW 与 Ret 各参数的相关性。

2 结果

2.1 研究对象一般情况和临床资料 入选的 164 例 AP 患者包括 MAP 87 例、MSAP 56 例、SAP 21 例;最终 13 例 SAP 患者死亡。在病因构成方面,以胆源性为最主要病因,其次为高脂血症性和酒精性。AP 生存组及 AP 死亡组一般临床资料比较见表 1;不同分组 AP 患者年龄、性别构成比及病因情况的差异无统计学意义(*P*>0.05),而 AP 死亡组急性生理及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)明显高于 AP 生存组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 MAP、MSAP 及 SAP 组患者一般临床资料

参数	AP 生存组(<i>n</i> =151)	AP 死亡组(<i>n</i> =13)	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.37±16.54	52.69±15.83	0.882
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	86/65	9/4	0.475
病因[<i>n</i> (%)]			
胆源性	91(60.26)	8(61.54)	0.991
高脂血症性	49(32.45)	4(30.77)	0.873
酒精性	11(7.29)	1(4.69)	0.532
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	4.2±0.83	13.7±4.58	0.000

2.2 AP 生存组、AP 死亡组与对照组 RDW 水平的比较 AP 死亡组、AP 生存组、对照组 RDW 水平分别为 15.7%(14.1%~21.8%)、13.3%(12.7%~14.5%)、12.6%(12.1%~13.9%),3 组 RDW 水平比较差异具有统计学意义(*Z* 值分别 40.02、49.54、28.57,*P*<0.05)。

2.3 RDW 水平预测 AP 死亡风险的诊断价值 利用 AUC 分析 RDW 水平对 AP 死亡组和 AP 生存组的鉴别诊断价值,得

出有意义的 RDW 水平 cut-off 值。选择 Youden 指数(敏感度+特异度最大时)0.61 的 RDW 值 14.5% 作为最佳诊断阈值,曲线下面积为 0.835(95%CI:0.786~0.951;诊断 AP 死亡的敏感度为 71.43%(95%CI:41.90%~91.60%),特异度为 89.40%(95%CI:83.40%~93.80%),阳性预测值为 78.90%(95%CI:51.70%~93.10%),阴性预测值为 97.10%(95%CI:92.80%~99.20%),见图 1。

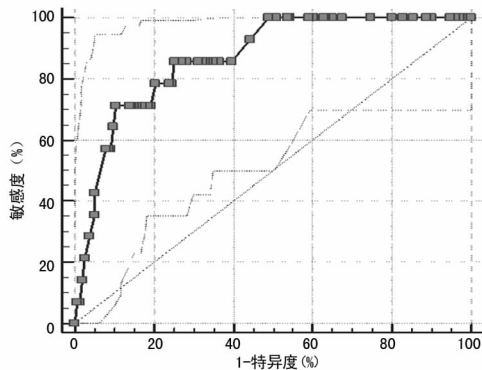


图 1 RDW 预测 AP 患者死亡风险的 ROC 曲线图

2.4 对照组、AP 组各指标结果比较 AP 组网织红细胞百分比(Ret%)、未成熟网织红细胞比率(IFR)、中荧光强度网织红细胞比率(MFR);高荧光强度网织红细胞比率(HFR)水平高于对照组,而 AP 组低荧光强度网织红细胞比率(LFR)水平低于对照组,差异具有统计学意义(*Z* 值分别为 15.99、65.48、65.07、54.99、68.12,*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组各指标结果比较[%,M(IQ)]

参数	对照组	AP 组	<i>P</i>
Ret%	1.30(1.02~1.63)	1.51(0.99~2.81)	0.00
IFR	15.55(10.83~19.25)	10.40(6.60~17.40)	0.00
LFR	93.70(91.30~95.70)	89.60(82.60~93.40)	0.00
MFR	5.90(9.85~15.63)	9.40(5.90~13.40)	0.00
HFR	0.60(0.10~0.90)	1.70(0.40~3.08)	0.00

2.5 对照组、AP 组 RDW 与 Ret%、IFR、LFR、MFR、HFR 的相关性 对照组 RDW 水平与各参数(Ret%、IFR、LFR、MFR、HFR)无相关性(*P*>0.05);而 AP 组患者 RDW 与 Ret%、IFR、MFR、HFR 间呈正相关(*r* 分别为 0.376、0.502、0.468、0.475,*P*<0.05),与 LFR 呈负相关(*r*=-0.502,*P*<0.05),见表 3。

表 3 对照组、AP 组与 Ret%、IFR、LFR、MFR、HFR 的相关性

RDW	对照组		AP 组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Ret%	0.008	0.934	0.376	0.00
IFR	0.046	0.615	0.502	0.00
LFR	-0.055	0.549	-0.502	0.00
MFR	-0.063	0.497	0.468	0.00
HFR	-0.003	0.974	0.475	0.00

3 讨论

AP 早期病理生理学改变不明显,导致其不易引起临床重视;AP 常伴有复杂的全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭最终可引起死亡;既往的研究显示 AP 的病死率为 3.8%~7%,而 SAP 患者的病死率更高,达 7%~42%^[1];对 SAP 患者

死亡风险及时做出判断和有效干预是改善 AP 转归的关键^[4]。目前研究认为传统指标如各种评分系统(Ranson 和 APACHE II)、影像学检查(主要是增强 CT)、临床表现及生物化学标志物[如 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)等],受多重因素影响,限制了 AP 早期评估的价值^[1,5]。近年来发现,高 RDW 水平可以作为一个独立的预后因子预测 AP 患者的死亡风险^[3],其效果明显优于 CRP、PCT、IL-6 等指标。

本研究结果显示,AP 死亡组患者 RDW 水平明显高于 AP 生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),通过 ROC 曲线分析 RDW cut-off 值为 14.5%时预测 AP 患者病死率的敏感度和特异度分别达到 71.43%、89.40%,提示 RDW 对 AP 死亡风险具有良好的预测性,这与国内外研究结果相一致^[3]。Yao 等^[6]研究也表明,AP 患者 RDW 越高,其发生死亡的风险也越高;Narci 等^[7]研究显示急性阑尾炎组患者 RDW 水平明显低于健康对照组,而且 RDW 水平与患者的 CRP 水平并不相关,急性炎症时 RDW 水平会明显低于慢性炎症,研究认为急性炎症引起循环中 RBC 损伤、骨髓尚未产生新的 RBC 释放进入外周血,是造成急性炎症早期患者 RDW 水平降低的原因。

AP 患者死亡时 RDW 升高的具体机制目前不明确,可能原因为炎性介质、细胞因子的释放,细胞凋亡的发生,以及胰腺微循环障碍是参与 AP 发生、发展的重要因子,它们作为参与 AP 发病的新机制引起广泛重视^[8-9]。国内外的研究多倾向炎症浸润影响骨髓的造血功能及炎症因子抑制 RBC 的成熟,造成机体贫血,进而引起 RDW 发生改变^[9-10]。本研究通过测定 AP 患者 Ret 各参数以进一步阐述 RDW 水平作为 AP 患者死亡风险预测因子的机制。发现 AP 死亡组患者 Ret、IFR、MFR、HFR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),LFR 要低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),AP 组患者 RDW 与 IFR、MFR、HFR 间呈正相关,与 LFR 呈负相关;而对照组 RDW 与 Ret 各参数并不存在这种相关性。IFR 是未成熟 Ret 与 MFR、HFR 之比,可总体反映骨髓的造血活跃状态^[11]。作为骨髓造血的一个敏感指标,IFR、MFR、HFR 的升高表明 AP 患者造血功能活跃,炎症时释放的各种炎症因子影响骨髓功能,铁代谢及红细胞生成障碍使得体积大的新生 Ret 进入外周血循环中^[12],提示 AP 组患者 Ret、IFR、MFR、HFR 的增高导致了 RDW 水平的增高,这进一步解释了 AP 患者死亡风险与 RDW 水平之间存在的关联。

综上,本研究发现未成熟的 Ret 生成增多引起 AP 患者 RDW 水平增高,初步揭示了高 RDW 水平作为 AP 患者死亡风险独立预后因子的部分机制。AP 发生、发展是一个复杂的炎症过程,引起 RDW 水平增高的原因并不完全明确,涉及的炎症因子众多,患者不同治疗情况及存在的其他疾病等也会影响 RDW 水平^[13-17]。此外,本研究为单中心的回顾性临床研究,样本量小及 AP 患者入院时间不同造成 RDW、Ret 测定时间不一致都会引起 RDW 的差异。因此,需要进一步开展大样本、多中心的前瞻性临床研究来明确 Ret 增多引起 AP 患者 RDW 水平增高的关系和机制,以便于临床医生评估 AP 患者发生死亡的风险,提高临床决策的合理性,从而减少和避免 AP 患者的死亡。

参考文献

[1] Wang X, Cui Z, Zhang J, et al. Early predictive factors of in hospital mortality in patients with severe acute pancre-

atitis[J]. *Pancreas*, 2010, 39(1):114-115.

[2] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(1):1-4.

[3] Senol K, Saylam B, Kocaay F, et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(1):687-689.

[4] Yoldas O, Koc M, Karaköse N, et al. Prediction of clinical outcomes using artificial neural networks for patients with acute biliary pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2008, 36(1):90-92.

[5] 徐俊, 严苏, 沈佳庆, 等. 急性胰腺炎患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白测定及其临床意义[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(3):175-177.

[6] Yao J, Lv G. Association between red cell distribution width and acute pancreatitis: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8):4721.

[7] Narci H, Turk E, Karagulle E, et al. The role of red cell distribution width in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study[J]. *World J Emerg Surg*, 2013, 22(8):46.

[8] Carroll JK, Herrick B, Gipson T, et al. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(4):1513-1520.

[9] Kahl S, Mayer JM. Update on experimental acute pancreatitis[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2012, 58(12):355-363.

[10] Wang X, Cui Z, Zhang J, et al. Early predictive factors of in hospital mortality in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2010, 39(1):114-115.

[11] 李念夷, 王小钦, 林果为. 网织红细胞参数的临床价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2014, 13(3):345-348.

[12] Tanke HJ, Rothbarth PH, Vossen JM, et al. Flow cytometry of reticulocytes applied to clinical hematology[J]. *Blood*, 1983, 61(6):1091-1097.

[13] Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, et al. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(12):1412-1416.

[14] Hong N, Oh J, Kang SM, et al. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(11):992-997.

[15] Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, et al. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(1):312-317.

[16] Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, et al. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(1):868-872.

[17] Baynes RD, Bothwell TH, Bezwoda WR, et al. Hematologic and iron-related measurements in rheumatoid arthritis[J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87(1):196-200.