

系统性评价红细胞分布宽度在缺铁性贫血诊断中的价值*

陈龙梅, 刘万超, 王文惠, 杨振华[△]

(上海市宝山区中西医结合医院检验科, 上海 201900)

摘要:目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)在缺铁性贫血(IDA)中的诊断意义。方法 系统检索 Cochrane Library、Pubmed 和 Embase 数据库文献,应用 Meta-DiSc1.4 软件对纳入研究进行综合定量评价,并绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线。结果 筛选出研究文献得到铁蛋白 $<10\ \mu\text{g/L}$ 且研究人群为 IDA 与 β 地中海贫血时,共 4 篇文献符合纳入标准,异质性检验未发现异质性。将 $\text{RDW}>14\%$ 作为诊断临界值,Meta 分析显示 RDW 诊断 IDA 的灵敏度、特异度的汇总值分别为 $0.92[95\%CI(0.88,0.94)]$ 、 $0.41[95\%CI(0.35,0.47)]$,曲线下面积(AUC)为 0.87。结论 RDW 诊断 IDA 的灵敏度较高,具有良好的诊断价值。

关键词:缺铁性贫血; 红细胞参数; 诊断; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.015

中图法分类号:R446.11+1

文章编号:1673-4130(2018)05-0570-04

文献标识码:A

Systematic evaluation on the diagnostic role of red blood cell distribution width in iron deficiency anemia*

CHEN Longmei, LIU Wanchao, WANG Wenhui, YANG Zhenhua[△]

(Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Baoshan District, Shanghai 201900, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of red blood cell distribution width (RDW) in the diagnosis of Iron Deficiency Anemia (IDA). **Methods** Most relevant studies, which were retrieved from the Medline, Embase, and the Cochrane Library were identified according to the inclusion and exclusion criteria and data were extracted. Statistical analyses were performed by employing Meta-DiSc 1.4 software. Meta-analysis of the reported accuracy of each study was performed and summary receiver operating characteristic (SROC) curve was drawn. **Results** Four studies met the inclusion criteria for the analysis. Heterogeneity test did not find significant heterogeneity among included studies. $\text{RDW}>14\%$ was taken as the diagnostic critical value, the sensitivity was $0.92[95\%CI(0.88,0.94)]$, the specificity was $0.41[95\%CI(0.35,0.47)]$ and the AUC of SROC was 0.87. **Conclusion** RDW is sensitive and has good value in the diagnosis of IDA.

Key words: iron deficiency anemia; red index; diagnosis; Meta analysis

缺铁性贫血(IDA),目前仍然是全世界最严重和最重要的营养缺乏问题之一^[1],不仅影响婴幼儿认知与发育,还可降低成人的免疫系统,提高畸形儿的出生率。因此,IDA 的诊断和治疗监测是至关重要。骨髓铁染色是 IDA 诊断的金标准,但其操作性较低,逐渐被血清铁蛋白含量检测所代替^[2],但对于发展中国家及长期监测贫血治疗的患者,红细胞分布宽度(RDW)作为血常规项目之一更易获得。RDW 是表示红细胞大小异质性程度的参数,最早由 BESSMAN 等^[3]提出。RDW 作为在 IDA 中明显升高的价值早已得到认可^[4],虽然 RDW 在 IDA 的诊断价值不断被探讨,但是文献结果不统一。本文搜索了 Cochrane

Library、Pubmed 和 Embase 数据库,对 RDW 在缺铁性贫血诊断中的应用价值进行系统分析。因此,本文系统收集了以 RDW 为诊断或鉴别标准的相关文献,采用诊断试验的 Meta 分析方法对多个研究文献的数据进行定量综合,为我国采用 RDW 诊断 IDA 提供研究基础和依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索的数据库包括 Cochrane Library、Pubmed 和 Embase,检索的时间为数据库默认时间到 2016 年 1 月 30 日。检索策略为以缺铁性贫血(iron deficiency anemia)、红细胞分布宽度(red cell blood distribution width)以及诊断(diagnosis)3 个主

* 基金项目:上海市宝山区中西医结合医院课题资助项目(院 201701)。

作者简介:陈龙梅,女,检验师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: shbsyzh@126.com。

本文引用格式:陈龙梅,刘万超,王文惠,等. 系统性评价红细胞分布宽度在缺铁性贫血诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5):

题词及它们的自由词进行检索, 缺铁性贫血的自由词包括 anemia、iron-deficiency、iron-deficiency anemia, 红细胞分布宽度的自由词包括 red cell blood distribution width、RDW, 诊断的自由词包括 diagnosis、methods、diagnostic techniques and procedures。

1.2 文献资料的提取

1.2.1 研究背景和信息的提取 包括作者、发表时间、IDA 的金标准, RDW 的阈值和研究人群的数量和年龄。

1.2.2 IDA 的诊断标准 以铁蛋白含量和(或)总铁结合力为检测缺铁性贫血的标准, 但有些文献中并未提出具体的铁蛋白含量, 有些文献中仅以铁离子或者铁剂治疗有效为诊断标准。

1.2.3 诊断参数信息的提取 包括真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN)、灵敏度、特异度。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 诊断标准为血清铁蛋白含量 <10 μg/L; (2) MCV <80 fL 的小细胞贫血, 仅包含 IDA 与 β 地中海贫血的鉴别诊断; (3) 公开发表的英文全文文献; (4) 可从原始文献中提取或通过计算获得 SF 诊断铁缺乏的 TP 例数, FP 例数, TN 例数和 FN 例数。

1.3.2 排除标准 (1) 研究人群中含有多多种贫血类型; (2) 不能从原始文献中获得四格表数据的研究;

(3) 研究人群血红蛋白(Hb) <87 g/L, 含有慢性感染或者炎症者。

1.4 统计学方法和质量评价 采用 Metadisc1.4 软件计算各研究的合并灵敏度、合并特异度、合并诊断比值比(DOR), 绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线, 进行阈值效应[以灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数分析判断有无阈值效应]、异质性和灵敏度分析。用异质性指标(I^2)来评估异质性大小, 当 I^2 <50% 采用固定效应模型合并效应量, 当 I^2 >50% 则采用随机效应模型合并统计量^[6]。根据 Cochrane Handbook 5.1 的质量评价标准对纳入文献的随机方法及其他偏移来源进行分析。

2 结 果

2.1 纳入文献的一般情况 Pubmed 搜索到 105 篇, Embase 搜索到 174 篇, Cochrane Library 搜索到 7 篇, 同时也收集了文献中的参考文献 13 篇, 共计 299 篇文献, 80 篇文献重复, 剩余 219 篇, 仅 6 篇为所需要的文献, 表 1 为 6 篇文献中的金标准, 表 2 为文献的具体信息。

2.2 文献质量及风险评估 本研究检发现横断面研究 3 篇, 前瞻性研究 1 篇, 回顾性研究 1 篇。所有文献均详细描述了研究人群来源和研究时间。所有纳入文献均有严格的纳入标准, 为同一时间段的研究对象, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 6 篇文献的基本信息

序号	作者	发表时间	金标准
1	NTAIOS 等 ^[6]	2007	血清铁蛋白 <10 μg/L
2	OKAN 等 ^[7]	2009	血清铁蛋白 <10 μg/L, Hb 为 85~110 g/L 及 Hb <85 g/L
3	RAHIM 等 ^[8]	2009	血清铁蛋白 <10 μg/L, 转铁饱和度 <12%, MCV <81/84.8 fL, Hb <114/129 g/L 血清铁蛋白 <10 μg/L, TS <12%
4	QURTOM 等 ^[9]	1989	游离卟啉 >50 ng/L 且血清铁蛋白 <7 μg/L 或血清铁离子 <7.5 μmol/L 且总铁结合力 >71.6 μmol/L
5	DEMIR 等 ^[10]	2002	Hb <110 g/L, MCV <72 fL, 血清铁蛋白 <10 μg/L, 转铁蛋白饱和度 <12%, Hb <87 g/L 被排除
6	NOVAK ^[11]	1987	游离红细胞原卟啉 >60 ng/L, 血清铁蛋白 <7 μg/L 或血清铁值 <7.518 μmol/L 和血清总铁结合力 >71.6 μmol/L

表 2 6 篇文献研究的结果

序号	作者	发表时间	研究类型	RDW 界值	例数(n)	年龄	TP(n)	FP(n)	TN(n)	FN(n)	灵敏度(%)	特异度(%)
1	NTAIOS 等 ^[6]	2007	回顾性研究	RDW >14	493	14~81 岁	108	363	10	12	90.00	2.68
2	OKAN 等 ^[7]	2009	横断面研究	RDW >14	300	17~89 岁	98	94	6	2	98.00	6.00
				RDW >14	300	15~87 岁	99	94	1	6	99.00	6.00
3	RAHIM 等 ^[8]	2009	横断面研究	RDW >14	173	<10 岁	99	29	30	15	87.00	51.00
				RDW >14	150	11~57 岁	50	26	68	6	89.00	72.00
4	QURTOM 等 ^[9]	1989	前瞻性研究	RDW >17	136	儿童与婴儿	69	4	63	0	100.00	94.00
5	DEMIR 等 ^[10]	2002	横断面研究	RDW >14	63	2~16 岁	25	5	12	1	96.00	32.43
6	NOVAK ^[11]	1987	前瞻性研究	RDW >2SD	36	<11 岁	19	6	8	3	86.00	57.00

2.3 异质性分析 根据纳入标准严格筛选人群, 通读全文发现有 6 篇满足纳入要求, 阈值效应 $P=0.94$

($P>0.05$), 但是异质性仍然很高, 如图 1。但是当剔除特异度最低和最高的 2 个研究, 发现异质性明显变

小(阈值效应 $P=0.09$),如图 2。

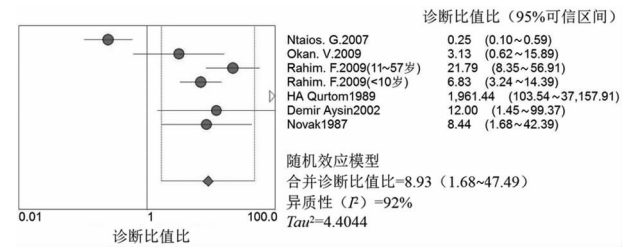


图 1 铁蛋白<10 μg/L 分组的异质性

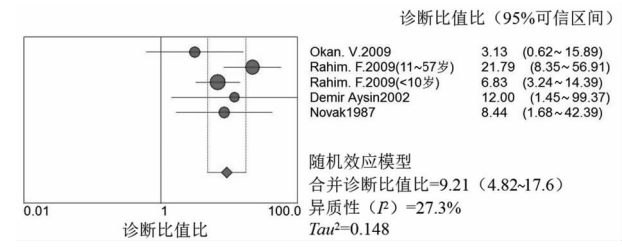


图 2 铁蛋白<10 μg/L 分组(剔除后)的异质性

2.6 铁蛋白<10μg/L 分组的合并灵敏度、合并特异度和 SROC 见图 3~5。

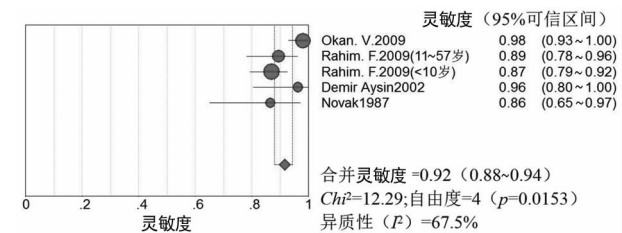


图 3 铁蛋白<10 μg/L 分组(剔除后)的合并灵敏度

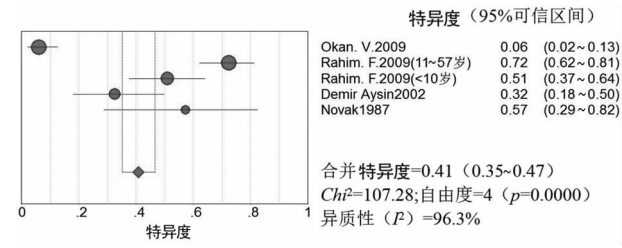


图 4 铁蛋白<10 μg/L 分组(剔除后)的合并特异度

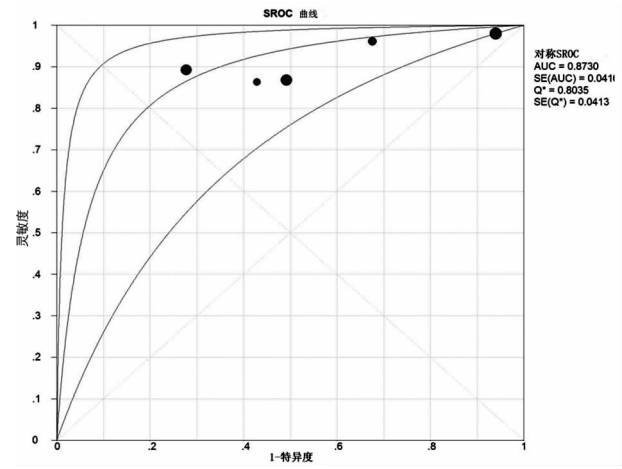


图 5 铁蛋白<10 μg/L 分组(剔除后)的合并 SROC

3 讨 论

IDA 是临床上重要的症状之一,有时可能是老年

人胃肠道重大疾病的首发症状^[12]。本文发现 RDW 诊断和 IDA 的临床作用与多个因素密切相关。

铁蛋白为 7~12 μg/L 时,其合并曲线下面积(AUC)达到 0.871 2,合并 DOR 为 11.64,均大于铁蛋白为 15 μg/L 及 20~30 μg/L 的研究组群,且大部分研究选择以 10 μg/L 为诊断标准。此外,部分 IDA 患者可能会合并其他疾病,如感染,也可能因重度贫血需要输血,而感染和输血本身均可导致 RDW 及铁蛋白水平升高^[13-14],所以研究结果可能会受到相应影响。本文发现,以血清铁蛋白水平<10 μg/L 作为金标准,RDW>14%为诊断界值点,在临床上具有一定的诊断价值。

本研究与以往研究不同的是,使用大数据 Meta 分析手段,能够更加客观综合地分析 RDW 在 IDA 中的应用价值。但可能还存在以下不足:(1)目前仅排除了文中提出含有慢性贫血、感染或输血人群的研究组,但是尚有文献未提供相关信息,可能对研究分析结果存在一定的影响;(2)某些文献未能找到全文,没有包括非英文文献,所以存在一定的发表偏移;(3)本文选择的文献大多为横断面研究,有一定的限制;(4)由于文献提供的信息有限,本文未探讨不同的铁蛋白检测方法对研究结果的影响^[15],故存在一定的缺陷;(5)不同的血细胞分析仪可影响 RDW 的测量结果^[16],本文尚未考虑。

综上所述,RDW 在 IDA 诊断中具有较高的灵敏度和特异度,本课题组拟在今后开展不同铁蛋白水平因素的相关研究,进一步探讨 RDW 在 IDA 中的应用价值。

参考文献

[1] WHO. Iron deficiency anaemia:assessment prevention and control:A guide for programme managers[S]. Geneva, Switzerland;WHO,2001;42.

[2] MEI Z,COGSWELL M E,PARVANTA I,et al. Hemoglobin and Ferritin Are Currently the Most Efficient Indicators of Population Response to Iron Interventions:an Analysis of Nine Randomized Controlled Trials[J]. J Nutr, 2005,135(8):1974-1980.

[3] BESSMAN J D,JOHNSON R K. Erythrocyte volume distribution in normal and abnormal subjects [J]. Blood, 1975,46(3):369-379.

[4] EVANS T C,JEHLE D. The red blood cell distribution width[J]. J Emerg Med,1991,9 Suppl 1:71-74.

[5] 颜海希,蔡林灵,金高兵,等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体检测对类风湿关节炎诊断的 Meta 分析[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(8):603-607.

[6] NTAIOS G,CHATZINIKOLAOU A. Discrimination indices as screening tests for β -thalassemic trait. [J]. Ann Hematol,2007,86(4):487-491.

[7] OKAN V,CIGILOGLU A,CIFCI S,et al. Red cell indices and functions differentiating patients (下转第 576 页)

FIB、D-D 水平明显降低, APTT、PT、PT-INR 明显增高, MA、LY30、 α 角、CI、G 水平明显变小, R 值、K 值明显延长 ($P < 0.01$), 提示有效的治疗干预对策可纠正血液高凝状态, 从而延缓急性缺血性卒中患者病情发生与发展。进一步研究显示, MA、LY30、 α 角、CI、G 与 PT、APTT、PT-INR 呈负相关, 而与 FIB、D-D 呈正相关, R 值、K 值与 PT、APTT、PT-INR 呈正相关, 而与 FIB、D-D 呈负相关。常规凝血指标与 TEG 检查在急性缺血性卒中患者凝血功能监测中都具有一定的应用价值, 而与常规凝血指标相比, TEG 检查不仅可准确提示血细胞成分、全血纤溶状态与血液凝固对血浆因子活动的影响, 而且可动态监测凝血全过程, 提示凝血与血小板级联反应, 检查灵敏度明显优于常规凝血指标检查。

综上所述, TEG 在监测急性缺血性卒中患者凝血功能中的作用显著, 优势明显, 对疾病转归具有重要的评定和参考作用, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] LIU J, NIE X Y, ZHANG Y, et al. CYP2C19 * 2 and other allelic variants affecting platelet response to clopidogrel tested by thrombelastography in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin Med J, 2015, 128 (16): 2183-2188.
- [2] KREUTZ R P, OWENS J, LU D, et al. Platelet factor XI-IIa release during platelet aggregation and plasma clot strength measured by thrombelastography in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel[J]. Platelets, 2015, 26(4): 1-6.
- [3] KHANNA V, MIKAEL R, THAYALASAMY K, et al. Does the response to aspirin and clopidogrel vary over 6 months in patients with ischemic heart disease[J]. J

Thromb Haemost, 2015, 13(6): 920-930.

- [4] TANG X F, HAN Y L, ZHANG J H, et al. Comparing of light transmittance aggregometry and modified thrombelastograph in predicting clinical outcomes in chinese patients undergoing coronary stenting with clopidogrel[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(6): 774-779.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 168-171.
- [6] 王婷玉, 上官志敏, 韦俐, 等. TEG 血小板图报告药物抑制率应优先计算普通杯 MA 结果[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(23): 3367-3368.
- [7] 张嵘, 汪青松, 黄海滨. 颈动脉支架植入术与药物治疗颈动脉狭窄疗效比较[J]. 安徽医学, 2015, 36(10): 1236-1238.
- [8] ZACHO M, RAFIQ S, KELBK H, et al. Hypercoagulability in relation to coronary artery bypass graft patency and clinical outcome[J]. Scand Cardiovasc J, 2013, 47(2): 104-108.
- [9] TANG F K, LIN L J, HUA N, et al. Earlier application of loading doses of aspirin and clopidogrel decreases rate of recurrent cardiovascular ischemic events for patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 25(4): 631-638.
- [10] SAMBU N, CURZEN N. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(4): 683-696.
- [11] GURBEL P A, BLIDEN K P, NAVICKAS I A, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet-fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long term poststenting ischemic events[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 346-354.

(收稿日期: 2017-09-09 修回日期: 2017-11-11)

(上接第 572 页)

- with the beta thalassaemia trait from those of iron deficiency anaemia[J]. J Int Med Res, 2009, 37(1): 25-30.
- [8] RAHIM F, KEIKHAEI B. Better differential diagnosis of iron deficiency anemia from beta-thalassemia trait. [J]. Turk J Hematol, 2009, 26(3): 138.
 - [9] QURTOM H A, ALSALEH Q A, LUBANI M M, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anaemia in children[J]. Eur J Pediatr, 1989, 148(8): 745-748.
 - [10] DEMIR A, YARALI N, FISGIN T, et al. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia[J]. Pediatr Int, 2002, 44(6): 612-616.
 - [11] NOVAK R W. Red blood cell distribution width in pediatric microcytic anemias[J]. Pediatr, 1987, 80(2): 251-254.

- [12] GODDARD A F, JAMES M W, MCINTYRE A S, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia [J]. Gut, 2011, 60(10): 1309-1316.
- [13] 王小钦. 缺铁性贫血的诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2014(6): 566-569.
- [14] HOFFMANN J J, URRECHAGA E, AGUIRRE U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(12): 1883-1894.
- [15] 俞丹, 霍军生, 解立斌, 等. 血清铁蛋白诊断铁缺乏临界值研究的 Meta 分析[J]. 卫生研究, 2013, 42(2): 228-235.
- [16] LIPPI G, PAVESI F, BARDI M, et al. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers[J]. Clin Biochem, 2014, 47(12): 1100-1103.

(收稿日期: 2017-09-16 修回日期: 2017-11-06)