

红细胞分布宽度及其动态变化在评估重症急性胰腺炎患者预后中的价值

王 箴,沈光贵,汪 彤,仲昌顺,肖 石,陈 群,张美君,殷红珍,鲁卫华*

(皖南医学院弋矶山医院重症医学科,安徽 芜湖 241001)

[摘要] **目的:**探讨重症急性胰腺炎患者血清红细胞分布宽度(RDW)水平以及其动态变化对其病情预后的评估价值。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月至 2016 年 1 月皖南医学院附属弋矶山医院重症医学科收治的 72 例重症急性胰腺炎患者资料。比较生存组($n=51$)、死亡组($n=21$)患者入住重症医学科第 1 天 APACHE II 评分、SOFA 评分、RDW(RDW_{d1})、降钙素原、白细胞、红细胞、血红蛋白、血淀粉酶、白蛋白、C-反应蛋白水平差异;并根据 RDW_{d1} 水平,以及第 3 天与第 1 天 RDW 水平的差值(RDW_{d3-d1})是否超过 0.2%将患者分为 4 组。以 90 d 病死率为结局事件,应用 Kaplan-Meier 曲线分析 4 组患者死亡的累积概率,Log-rank 检验评价组间差异。**结果:**重症胰腺炎患者入重症医学科后第 1 天的 APACHE II 评分、SOFA 评分、 RDW_{d1} 、降钙素原水平,死亡组均高于生存组 ($P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示: 高龄和 RDW_{d1} 是预测 SAP 患者死亡的独立危险因素,OR 值分别为 6.257(95%CI:1.539~25.440, $P=0.010$)和 2.554(95%CI:1.218~5.353, $P=0.013$); RDW_{d1} 判断患者死亡预后的最佳临界值为 14.8 (ROC 曲线下面积为 0.773,95%CI:0.652~0.893, $P < 0.001$); RDW_{d1} 超过正常范围,且 $RDW_{d3-d1} > 0.2\%$ 时,SAP 患者死亡风险最高 ($P=0.023$)。**结论:**RDW 基线水平及其早期动态增高可能是评估重症急性胰腺炎患者预后的简单有效指标。

[关键词] 红细胞分布宽度;重症急性胰腺炎;预后

[中图分类号] R576

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)10-1218-04

doi:10.7655/NYDXBNS20161014

Dynamic evolution of red blood cell distribution width level in predicting prognosis in patients with severe acute pancreatitis

Wang Zhen, Shen Guanggui, Wang Tong, Zhong Changshun, Xiao Shi, Chen Qun, Zhang Meijun, Yin Hongzhen, Lu Weihua*

(Department of Critical Care Medicine, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the predictive value of the red blood cell distribution width (RDW) in evaluation of prognosis in severe acute pancreatitis patients. **Methods:** From January 2014 to January 2016, a total of 72 patients with severe acute pancreatitis were retrospectively analyzed. Comparisons for APACHE II score, SOFA score, RDW (RDW_{d1}), procalcitonin, white blood cells, red blood cells, hemoglobin, serum amylase, albumin and C-reactive protein, which obtained at the first day after admission to ICU, were performed between survivors and non-survivors. The patients were divided into four groups according to RDW_{d1} value and RDW_{d3-d1} (RDW at the third day- RDW_{d1}). The Kaplan-Meier curve was used to evaluate the prognostic value of dynamic evolution of RDW for 90-days mortality. Log-rank test was performed to evaluate difference between groups. **Results:** Levels of APACHE II score, SOFA score, RDW_{d1} and procalcitonin on the first day were significantly higher in non-survivors ($P < 0.001$). In the univariate model, advanced age and RDW_{d1} were the independent risk factors of prognosis in SAP patients (OR=6.257, 95%CI:1.539~25.440, $P=0.010$, and OR=2.554, 95%CI:1.218~5.353, $P=0.013$). The optimal cut-off value of RDW_{d1} for predicting 90-days mortality was 14.8 (the area under the ROC curve was 0.773, 95%CI:0.652~0.893, $P < 0.001$). Patients with increased RDW_{d1} and $RDW_{d3-d1} > 0.2\%$ exhibited the highest risks for mortality ($P=0.023$). **Conclusion:** RDW and itself early dynamic elevation can be potential independent prognostic markers in patients with severe acute pancreatitis.

[Key words] red blood cell distribution width; severe acute pancreatitis; prognosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(10): 1218-1221, 1240]

[基金项目] 安徽省自然科学基金(1608085MH199);芜湖市科技局科技项目基金(2015hm02);皖南医学院中青年科研项目(WK2011F09);皖南医学院校级质量工程项目(2014jyxm37)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lwh683@126.com

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)是重症医学最常收治的消化系统疾病之一,尽管近年来治疗方法进步显著^[1],但国内外SAP患者的病死率仍达到15%~50%^[2-3]。如何及早明确高危患者,并给予积极的综合治疗,对于降低SAP患者病死率有重要的临床价值。Balthazar CT评分、Ranson评分等常用的评价SAP患者预后的评分系统,或必须行腹部增强CT检查,或要求观察48h,均难于早期评估^[4]。血淀粉酶、C-反应蛋白、降钙素原等临床化验指标的敏感度、特异度存在局限,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、IL-6、粒细胞弹性蛋白酶等生物标志物的检测又难以在临床常规开展^[5]。因此,临床急需寻找诊断价值高,且简便易取的预测标志物。

红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)是临床血常规检验的组成部分,反映外周血中未成熟红细胞增多导致的红细胞大小不均一性^[6]。临床研究发现RDW升高与多种急慢性疾病的预后相关^[7],2013年Senol等^[8]第一次报道急性胰腺炎早期RDW水平异常提示患者的不良结局,但其可靠性还未达成共识^[9]。本研究旨在进一步验证SAP患者早期RDW水平对于预后的诊断价值,同时探讨RDW动态变化的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2012年1月至2016年1月入住皖南医学院附属弋矶山医院重症医学科的72例SAP患者临床资料。所有患者临床症状、体征,血清淀粉酶、尿淀粉酶等实验室指标以及腹部CT等影像学检查结果,均符合2013年中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组发布的《中国急性胰腺炎诊治指南》的诊断条件及重症分级标准^[10]。

1.2 方法

收集患者年龄、性别、入重症医学科第1天降钙素原、白细胞、红细胞、血红蛋白、血淀粉酶、白蛋白、C-反应蛋白水平、入重症医学科第1天及第3天RDW水平(RDW₀₁和RDW₀₃),并计算患者入重症医学科第1天急性生理与慢性健康评分(APACHE II)与序贯器官功能衰竭评分(SOFA)。统计患者入重症医学科后90d病死率。

①根据90d死亡与否,将患者分成“生存组”与“死亡组”;②依据患者RDW₀₁是否在正常范围(11.5%~14.5%),以及第3天与第1天RDW水平的

差值(RDW₀₃₋₀₁)是否超过0.2%^[11],将患者分为4组:“组1”为RDW₀₁正常以及RDW₀₃₋₀₁≤0.2%;“组2”为RDW₀₁超过正常范围,而RDW₀₃₋₀₁≤0.2%;“组3”为RDW₀₁正常,而RDW₀₃₋₀₁>0.2%;“组4”为RDW₀₁超过正常范围,且RDW₀₃₋₀₁>0.2%。

1.3 统计学方法

所有统计分析采用SPSS19软件完成。两组间计数资料比较采用 χ^2 检验;不符合正态性分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,变量间比较采用Mann-Whitney U 检验。经过单因素分析后,有统计学差异的变量纳入非条件Logistic回归进行多因素分析。RDW₀₁对于90d病死率预测,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算出曲线下面积(AUC),并根据ROC曲线的敏感度和特异度决定最佳临界值。不同RDW₀₁、RDW₀₃₋₀₁水平的分组患者,应用Kaplan-Meier曲线分析90d死亡的累计概率,通过Log-rank比较组间差异。检验水准为双侧 $\alpha=0.05$, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组、死亡组患者临床基线特征比较

纳入研究总共72例SAP患者,死亡21例,病死率为29.2%。其中生存组患者中男21例,女30例;死亡组患者中男11例,女10例。死亡组患者年龄均值为71(53,78)岁,要显著高于生存组患者51(38,63)岁($P=0.001$)。两组患者的临床基线特征比较见表1,入重症医学科后第1天的APACHE II评分、SOFA评分、RDW₀₁、降钙素原在两组间比较均有统计学差异($P < 0.001$)。

利用专业知识对患者年龄、入重症医学科后第1天的APACHE II评分、SOFA评分、降钙素原分组并赋值,再与RDW₀₁一起进行多因素Logistic回归分析。其中年龄<60岁赋值为0,≥60岁赋值为1;APACHE II评分<10分赋值为0,≥10分赋值为1;SOFA评分<6分赋值为0,≥6分赋值为1;降钙素原<0.5 mmol/L赋值为0,≥0.5 mmol/L赋值为1。回归分析结果见表2,分析显示:高龄与RDW₀₁是预测SAP患者死亡的独立危险因素,OR值分别为6.257(95%CI:1.539~25.440, $P=0.010$)和2.554(95%CI:1.218~5.353, $P=0.013$)。

2.2 RDW₀₁判断SAP患者预后效率的分析及最佳的临界值

评估RDW₀₁判断SAP患者死亡预后效率的AUC为0.773(95%CI:0.652~0.893, $P < 0.001$,图1)。

表 1 生存组、死亡组患者临床基线特征比较

Table 1 Comparison of the demographic and clinical characteristics between survivors and non-survivors

变量	生存组(n=51)	死亡组(n=21)	P 值
性别(男/女)	21/30	11/10	0.384
年龄(岁)	51(38, 63)	71(53, 78)	0.001
APACHE II 评分	11(8, 15)	19(15, 24)	<0.001
SOFA 评分	7(5, 8)	12(8, 16)	<0.001
RDW _{di} (%)	14.3(13.7, 14.7)	15.2(14.2, 16.3)	<0.001
降钙素原 (mmol/L)	1.0(0.2, 2.1)	10.4(1.3, 34.7)	0.001
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	16.4(13.0, 17.7)	15.1(10.7, 20.9)	0.607
红细胞($\times 10^{12}$ 个/L)	3.7(3.3, 4.4)	3.9(3.4, 4.4)	0.557
血红蛋白 (g/L)	111.0(104.0, 134.0)	111.0(102.5, 132.5)	0.892
血淀粉酶 (U/L)	146.0(61.8, 564.0)	221.0(79.5, 1126.8)	0.238
白蛋白(g/L)	29.1(25.4, 32.5)	26.9(24.6, 29.1)	0.094
C-反应蛋白(mmol/L)	170.5(86.2, 271.8)	184.6(125.0, 443.6)	0.445

表 2 患者死亡的危险因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of the risk factors of prognosis

变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
年龄(岁)	0.028	0.026	1.138	6.257(1.539~25.440)	0.010
APACHE II 评分	-0.011	0.091	0.014	1.013(0.148~6.908)	0.990
SOFA 评分	0.131	0.139	0.887	1.061(0.166~6.804)	0.950
RDW _{di} (%)	0.938	0.378	6.167	2.554(1.218~5.353)	0.013
降钙素原(mmol/L)	0.053	0.034	2.445	4.460(0.852~23.355)	0.077

根据约登指数计算出 RDW_{di} 的最佳临界值为 14.8%，灵敏度为 66.67%，特异度为 80.39%。

2.3 RDW 动态变化对 SAP 患者预后评价的生存分析

依据 RDW_{di} 以及 RDW_{d3-di} 是否超过 0.2%，对 SAP 患者进一步分组后，采用 Kaplan-Meier 法对 4 组患者生存率进行分析，结果显示“组 4”患者病死率最高，其次分别为“组 3”、“组 2”、“组 1”(P=0.023, 图 4)。

3 讨论

本研究结果证实 RDW 基线水平增高是预测

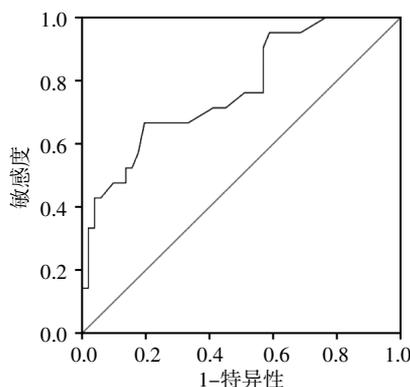


图 1 RDW_{di} 判别函数的受试者工作特征曲线

Figure 1 Receiver operating characteristics of the RDW_{di}

SAP 患者不良结局理想的临床指标。与 Hu 等^[12]的结果相似,即使根据 APACHE II 评分和 SOFA 评分进行校正后,在多因素 Logistic 回归分析中 RDW 基线水平仍是 SAP 患者死亡的独立危险因素。并且本研究发现与单独 RDW 基线水平升高相比,SAP 患者早期 RDW 水平动态升高,或者与基线水平共同增高是死亡更强烈的危险因素。

检测价格低廉、临床容易获取的 RDW,近年来在危重疾病中的应用前景受到广泛的重视。研究提

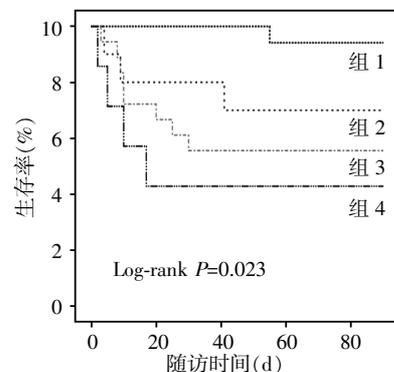


图 2 RDW 动态变化对 SAP 患者预后评价的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2 Kaplan-Meier plots of the RDW dynamic levels for prognosis of SAP patients

示 SAP 患者 RDW 水平增高, 归因于促进红细胞成熟的因素在炎症反应以及高应激状态下受到影响(促红细胞生成素、维生素 B12/叶酸等生成减少,骨髓造血干细胞对促红细胞生成素反应下降), 导致不成熟的红细胞释放进入血液循环^[8]。Ucar 等^[13]的研究表明当急性胰腺炎轻症患者的病情恢复, 炎症状态缓解后, RDW 水平随之明显下降。

因此, 多数研究都认同 RDW 基线水平异常对 SAP 患者良好的评估价值, 但不同研究中 RDW 基线水平预测胰腺炎患者死亡风险的 AUC 差别较大(66.0%~90.7%)^[8,12,14-15], 本研究中的 AUC 为 77.3%(95%CI:0.652~0.893)。形成这种差异的主要原因可能一方面是各研究的病例数量不同; 另一方面纳入研究对象的标准不一致, 部分研究未区分胰腺炎患者的严重程度, 都是发病后初次就诊即纳入研究, 而本研究中的患者是伴有持续性(>48 h)器官功能障碍的 SAP 患者, 其纳入研究时的发病时程较久; 此外, 不同研究的观察终点有区别, 之前研究多以院内死亡为结局事件, 而本研究观察的是 90 d 全因死亡率, 随访时间更长。另外, 之前 2 项研究确定了 RDW 预测死亡的 cut-off 值, 分别为 14.8%(敏感度 47.6%、特异度 96.3%)和 14.2%(敏感度 75.0%、特异度 89.8%)^[8,14], 本研究确定的 cut-off 值同样也是 14.8%, 虽然特异度低于 Senol 等^[8]的研究, 但敏感度明显增高。但值得注意的是, Gulen 等^[9]认为 RDW 基线水平与 Balthazar CT 分级相比, 难以预测急性胰腺炎发病后 48 h 内的死亡风险, 这可能说明 RDW 基线水平对于 SAP 患者急性期的死亡风险评估存在着不足。

此外, SAP 的病程发展较为迅速, 早期难以进行有效的肠内营养, 易出现营养不良, 这是导致 RDW 升高的重要因素之一^[16]。并且 SAP 患者常合并全身容量不足以及腹腔内高压, 可以引起肾脏灌注不足, 发生急性肾功能损伤, 影响促红细胞生成素的产生, 也可进一步使得 RDW 水平增加^[17]。这种病情进展可能引起的 RDW 的动态变化对于 SAP 患者预后的影响, 在之前的研究中均没有被关注过。Kim 等^[11]在包含了与 SAP 有相似病理生理学特点的脓毒症患者的研究中, 提出 RDW 水平动态变化对于危重患者同样具有重要的临床价值。本研究的结果同样证实了该观点在 SAP 患者中的一致性。

综上所述, 本研究再次明确 RDW 作为评估指标具有预测 SAP 患者不良结局的临床应用价值, 同时证实 RDW 早期动态水平升高同样可能成为良好

的评估工具。但本研究存在研究方法为回顾性研究, 样本量较小等局限性。并且已有研究中若以 RDW 作为评价预后的单因素指标, 敏感度和特异度都难以达到满意状态, 因此今后有必要构建包括 RDW 和多种炎症因子、评分系统在内的多因素评估体系, 并进行前瞻性、多中心研究。

[参考文献]

- [1] Dimagno MJ. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2015, 15(6):583-588
- [2] 陈玉辉, 许志平, 杨栋梁, 等. 常用评分方法对危重型急性胰腺炎诊断价值的回顾性单中心临床研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(3):145-149
- [3] Agarwal S, George J, Padhan RK, et al. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(2):194-199
- [4] Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis [J]. *J Biomark*, 2015, 2015:519534
- [5] Banks PA. Acute pancreatitis: landmark studies, management decisions, and the future [J]. *Pancreas*, 2016, 45(5):633-640
- [6] Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 765:211-216
- [7] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2):86-105
- [8] 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(4):687-689
- [9] Gülen B, Sonmez E, Yaylaci S, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department [J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6(1):29-33
- [10] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年, 上海) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(9):656-660
- [11] Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *Crit Care*, 2013, 17(6):R282

(下转第 1240 页)