

• 论 著 •

红细胞分布宽度与脓毒症患者预后的相关性研究^{*}李 沫, 屈平华, 王丽娜, 李有强, 陈 茶[△]

(广东省中医院检验科, 广州 510006)

摘要:目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)与脓毒症患者预后的相关性。方法 回顾性分析 2013 年 7 月至 2015 年 12 月广东省中医院重症监护病房收治的脓毒症患者入院 24 h 内的 RDW 和急性生理和慢性健康评分 II (APACHE II 评分)。根据患者预后分为存活组和死亡组,采用 Mann-Whitney *U* 检验比较两组患者 RDW 和 APACHE II 评分的差异;采用 Spearman 相关分析对 RDW 和 APACHE II 评分进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 RDW 和 APACHE II 评分对脓毒症患者出院结局的预测价值。结果 死亡组 RDW 和 APACHE II 评分均显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 相关分析显示, RDW 与 APACHE II 评分呈显著正相关($r = 0.513, P < 0.05$);RDW 和 APACHE II 评分预测脓毒症患者病死率的 ROC 曲线下面积分别为 0.726 和 0.696,二者联合的 ROC 曲线下面积为 0.752。结论 入院 24 h 内 RDW 水平对脓毒症患者预后的评估具有重要参考价值。

关键词:红细胞分布宽度; 脓毒症; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)12-1606-03

Correlation study between red blood cell distribution width and the prognosis of patients with sepsis^{*}LI Mo, QU Pinghua, WANG Lina, LI Youqiang, CHEN Cha[△]

(Department of Clinical Laboratory, Tradition Chinese Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between red blood cell distribution width(RDW) and the prognosis of patients with sepsis. **Methods** This was a retrospective study. From July 2013 to December 2015, RDW and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) of septic patients in ICU were enrolled to study. The patients were divided into survival group and death group based on their hospital outcomes. Differences in RDW and APACHE II between survival and death groups were analyzed by Mann-Whitney *U* test. The correlation between RDW and APACHE II were analyzed by Spearman correlation test. Receiver operator curve(ROC) test was used to determine the predictive value of RDW and APACHE II for hospital death. **Results** Both RDW and APACHE II were significantly higher in death group than in survival group($P < 0.05$). RDW was significantly positively correlated with APACHE II ($r = 0.513, P < 0.05$). Area under the ROC curve of RDW and APACHE II score was 0.726 and 0.696 respectively, the area under the ROC curve of combination was 0.752. **Conclusion** RDW has important predictive value for the prognosis of patients with sepsis within 24 h after admission.

Key words: red cell distribution width; sepsis; prognosis

红细胞分布宽度(RDW)是血液的常规检测项目,是反映外周血红细胞异质性的一项指标。临床上 RDW 常用于贫血等血液系统疾病的诊断和鉴别诊断。近年来研究发现, RDW 与急性冠状动脉综合征^[1]、心力衰竭^[2]、感染性疾病^[3]、代谢性疾病^[4]等危重症患者的预后具有显著相关性,且对危重症患者的死亡风险有一定预测价值。脓毒症是由感染因素诱发的全身性炎症反应综合征,是临床上常见的危重症,且病死率高^[5]。本研究对脓毒症患者进行回顾性分析,旨在探讨 RDW 水平对脓毒症患者预后的评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 7 月至 2015 年 12 月本院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者 98 例作为研究对象,其中男 62 例,女 36 例,年龄 38~82 岁,平均(50.01±14.19)岁。所有患者均符合 2001 年国际脓毒症会议制定的诊断标准^[6]。

并剔除治疗时间过短(<24 h),既往有各种血液系统疾病,放疗和化疗,先天性心脏病,甲状腺功能亢进,慢性严重肝肾功能不全,入院前 1 周曾输注红细胞悬液,使用影响红细胞形态的药物,资料不全等患者。

1.2 仪器与方法 患者收住 ICU 后 24 h 内采集静脉血,采用 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪检测血常规,同时根据患者情况及各生化指标进行急性生理学及慢性健康评分 II (APACHE II 评分)。根据患者预后将患者分为存活组和死亡组,存活组 66 例,男 42 例,女 24 例;死亡组 32 例,男 20 例,女 12 例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料经正态性检验,年龄、RDW、APACHE II 评分均不符合正态分布,采用中位数(上下四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用 Spearman 分析 RDW 与 A-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31300004);广东省自然科学基金资助项目(2015A030310439)。

作者简介:李沫,女,主管技师,主要从事临床生化与免疫检验方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: chencha@163.com。

PACHE II 评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 ROC 曲线下面积(AUC),评价 RDW 和 APACHE 评分 II 的敏感度和 1-特异性。

2 结 果

2.1 两组患者基本情况比较 见表 1。脓毒症患者病死率为 32.6%,死亡组和存活组患者年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组患者入院 24 h 内 RDW、APACHE II 评分均显著高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 RDW 与 APACHE II 评分相关性分析 Spearman 分析显示,患者入院 24 h 内时 RDW 与 APACHE II 评分呈显著正相关关系($r=0.513, P<0.05$)。

2.3 ROC 曲线分析 RDW 和 APACHE II 评分预测脓毒症患者病死率的预测价值 根据脓毒症患者的 RDW、APACHE

II 评分及二者联合分别绘制出相应的 ROC 曲线,见图 1。结果显示,RDW 和 APACHE II 评分的 ROC 曲线下 AUC 分别为 0.726、0.696,二者联合判断脓毒症患者预后的 ROC 曲线下 AUC 为 0.752,见表 2。

表 1 存活组与死亡组患者基本情况比较
中位数(上下四分位间距)

组别	n	年龄(岁)	RDW(%)	APACHE II 评分(分)
存活组	66	48(32~68)	12.7(12.7~15.7)	14.7(14.5~18.7)
死亡组	32	56(35~71)	14.2(13.9~17.4)	21.5(16.6~21.1)
P		0.071	0.002	0.000

表 2 脓毒症患者 RDW 和 APACHE II 评分的评价参数

指标	AUC(95%CI)	最佳 临界值	约登 指数	敏感度	1-特异性	阳性 预测值(%)	阴性 预测值(%)	阳性 似然比	阴性 似然比	准确度 (%)	P
RDW	0.726(0.620~0.832)	14.45	0.384	0.750	0.591	68.8	80.3	3.960	0.440	68.4	<0.05
APACHE II 评分	0.696(0.588~0.805)	17.65	0.341	0.688	0.697	56.4	68.2	2.814	0.625	64.2	<0.05

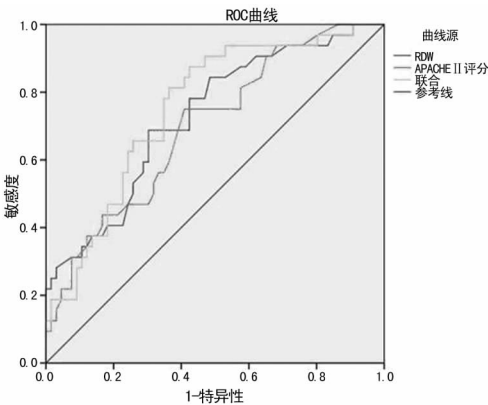


图 1 RDW 和 APACHE II 评分预测脓毒症患者病死率 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症是以感染导致全身炎症反应和器官功能损害为特征的复杂临床危重症。脓毒症病情凶险,病死率高达 20%~40%,对人类健康造成巨大威胁。RDW 是反映红细胞体积异质性即红细胞体积离散程度的参数,用所测红细胞体积大小的变异系数来表示。近年来研究发现,RDW 与危重患者的预后有显著的相关性,且可独立预测对危重症患者的死亡风险^[7]。赵静静等^[8]研究发现,RDW 可预测脓毒症休克患者的预后。本研究通过探讨 RDW 与脓毒症患者预后的关系,结果发现,死亡组 RDW 水平和 APACHE II 评分均显著高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示入院 24 h 内 RDW 水平与脓毒症患者的预后密切相关,与国内外学者的研究结果基本一致。APACHE II 评分是目前临床上应用广泛的疾病危重程度的评估指标,与脓毒症患者的预后密切相关,但该评分系统所需指标较多,实施过程复杂耗时,尤其在基层医院尚不能完全获取 APACHE II 评分所需参数。本研究结果显示,RDW 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关关系,提示 RDW 与脓毒症患者的危重程度密切相关。ROC 曲线分析 RDW、A-

PACHE II 评分对脓毒症患者预后的评估价值结果显示,RDW 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.726,略高于 APACHE II 评分的 0.696,RDW 的敏感度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比及准确度均高于 APACHE II 评分,提示 RDW 可评估脓毒症患者的危重程度。

目前关于 RDW 与脓毒症预后相关的确切机制尚不明确。有学者认为,脓毒症患者 RDW 增高可能与机体的炎症反应相关:炎症反应刺激血液中血管紧张素 II、去甲肾上腺素等使血管收缩激素水平升高,这些神经、内分泌激素可以促进促红细胞生成素的生成^[9]。而促红细胞生成素刺激红细胞生成的胞内信号通路与炎症反应通路有交叉作用点^[10]。炎症反应因子(如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 等)可能通过抑制骨髓造血和红系祖细胞分化,使红细胞成熟障碍并释放大量幼稚红细胞进入血液循环,从而导致 RDW 升高^[11]。

综上所述,RDW 能较好地预测脓毒症患者的预后,且 RDW 水平与脓毒症患者危重程度呈正相关。应用 RDW 对脓毒症患者进行初步的病情危重程度评估及预后预测,具有经济、简单易行、可多次检测,以及对病情及时监测等优点。因此,RDW 有望成为脓毒症患者预后评估的新指标,尤其对于基层医院,是一项实用的生物学标志。

参考文献

[1] 王钰,蒋廷波,陈琳,等. 红细胞分布宽度对急性冠脉综合征患者的预后价值[J]. 浙江临床医学,2011,13(3):276-278.
[2] 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(3):312-317.
[3] Berasain C, Castillo J, Perugorria M, et al. Inflammation and liver cancer: new molecular links[J]. Ann NY Acad Sci, 2009, 1155(11):206-221.

3 讨 论

现今用噬菌体抗体库技术已经获得了大量针对病原微生物的抗体,如人类免疫缺陷病毒和衣原体抗体^[3-8]。这些噬菌体抗体中,许多具有临床诊断和治疗应用前景^[9-12]。利用噬菌体抗体库技术筛选化学药品抗体的报道极少见,并且不完整,用基因工程手段制备化学药品的单克隆抗体的报道也很稀少。故本研究旨在开辟一种新的化学药品抗体的制备方法。

1979 年 Guesdon 利用生物素与亲和素间具有高度亲和力的特点,建立了标记亲和素与生物素法及桥联亲和素-生物素技术,生物素-亲和素系统具有高特异性、灵敏度等显著特点。抗原分子经生物素化后,其结合抗体的活性稳定,不受影响,一旦结合则很难分离,因此生物素能与多种标记物结合,适合用于多种免疫检测技术,可明显降低或避免反应中可能存在的非特异性结合的噬菌体抗体。

随着人们对食品安全的重视和对农、兽药滥用造成危害的认识加深,农、兽药残留分析现在已变得更加紧迫和重要。本研究设计利用链亲和素-生物素标记抗原后进行筛选其生物素化抗体片段,故试验利用生物素标记后的生物素化三聚氰胺为包被抗原,从半合成噬菌抗体库中筛选其噬菌体抗体。经过 3 轮“吸附-洗脱-扩增”筛选过程后,获得与目的抗原结合特异性较强,亲和性较好的生物素化三聚氰胺噬菌体抗体,且前期试验结果均优于直接包被抗原筛选抗体片段,经鉴定认为是经过筛选得到初期的抗体基因片段。对其表达、纯化及研究与开发农、兽药,以及饲料添加剂残留检测试剂(盒)及样品的前处理方法正在继续试验和探索中。

参考文献

[1] 何方洋,邱阳生,杨根海,等. 克伦特罗单克隆抗体的制备与鉴定[J]. 中国兽医科技,2001,31(6):30-32.
[2] 扬金娥. 克伦特罗单克隆抗体的研制与初步鉴定[D]. 武汉:华中农业大学,2001.

(上接第 1607 页)

[4] Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease[J]. J Lab Clin Med, 2001, 138(5):332-337.
[5] 姚咏明. 重视对脓毒症免疫状态的监测与评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8):795-796.
[6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4):530-538.
[7] Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients[J]. Am J Med, 2012, 125(3):283-291.
[8] 赵静静,柴艳芬,张晓堃. 红细胞分布宽度对脓毒症休克患者预后的预测价值[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(2):168-170.

[3] McElhiney J, Lawton LA, Porter AJ. Detection and quantification of microcystins (cyanobacterial hepatotoxins) with recombinant antibody fragments isolated from a native human phage display library[J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 193(1):83-88.
[4] 成军. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS4A 的研究进展[J]. 国外医学病毒学分册, 2000, 7(1):14-17.
[5] 王琳,李克,成军,等. 筛选与克隆肝再生增强因子结合蛋白的基因[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(2):161-164.
[6] 钟彦伟,成军,王刚,等. 乙肝病毒核心抗原人源单链可变区抗体的筛选[J]. 中国公共卫生, 2002, 18(2):31-32.
[7] 许艇,邵晓龙,秦治翔,等. 杀虫剂西维因单克隆抗体的研制及鉴定[J]. 免疫学杂志, 2004, 20(1):61-64.
[8] 覃雅丽,石德时,王桂枝,等. 抗氯霉素单克隆抗体的制备及鉴定[J]. 中国兽医学报, 2001, 21(6):556-558.
[9] Shelper WL, Smith DJ, Berry ES. Production and characterization of a monoclonal antibody against the beta-adrenergic agonist ractopamine[J]. Food Hyg Soc Jpn, 2000, 41(1):48-53.
[10] Kristensen P, Winter G. Proteolytic selection for protein folding using filamentous bacteriophages[J]. Fold Des, 1998, 3(5):321-328.
[11] Griffiths AD, Malmqvist M, Marks JD, et al. Human anti-self antibodies with high specificity from phage display libraries[J]. EMBO J, 1993, 12(2):725-734.
[12] Marks JD, Hoogenboom HR, Bonnert TP, et al. By-passing immunization: human antibodies displayed on phage[J]. J Mol Biol, 1991, 222(3):581-597.

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-02-26)

[9] Spinarová L, Toman J, Pospíšilová J, et al. Humoral response in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 1998, 65(3):227-232.
[10] Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(14):9450-9455.
[11] Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a Community-Based prospective cohort[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(6):588-594.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-03-18)