

文章编号 1006-8147(2021)06-0661-04

综述

红细胞分布宽度与脓毒症相关性的研究进展

孟宇 综述, 王志强 审校

(天津医科大学总医院重症医学科, 天津 300052)

摘要 红细胞分布宽度(RDW)是一项反映血液循环中红细胞形态大小和离散程度的指标,以往多用于不同类型的贫血诊断及鉴别诊断。近年来研究表明,RDW除用于血液系统相关疾病以外,对心血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病及危重症疾病也有非常重要的临床意义。迄今为止,很多学者发现RDW对于脓毒症疾病的诊断、病情严重程度及预后评估方面均具有一定的临床价值。阐述RDW与脓毒症相关性的研究现状,有助于探索脓毒症更为便捷的预测指标,为进一步研究RDW在脓毒症中的作用机制提供思路。

关键词 红细胞分布宽度;脓毒症;预后

中图分类号 R4

文献标志码 A

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)指红细胞体积变异系数,是用红细胞体积标准差与平均红细胞体积的比值来量化红细胞体积的异质性,是一项反映红细胞形态异质性的血液指标,可由全自动血细胞分析仪快速测得^[1]。其参考范围为11.5%~15%,与许多疾病状态相关,包括心血管疾病、癌症和糖尿病。RDW降低的临床意义有限,但RDW升高在多个领域具有重要的临床意义^[2-3]。脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是危重症患者死亡的主要原因之一,及早识别诊断脓毒症及其严重程度,是提高患者生存率的关键。对危重症患者的回顾性和前瞻性研究表明,RDW增加也是脓毒症和脓毒症休克死亡率的一个强有力的独立危险因素。研究显示,RDW与脓毒症有很大关联,其可能成为预测脓毒症的一项新标志物,现就RDW与脓毒症相关的研究进展作一综述。

1 RDW水平与脓毒症死亡率增加有关

1.1 RDW水平与成人脓毒症 近年来研究表明,入院RDW升高可作为预测脓毒症短期死亡率的指标。Sadaka等^[4]根据入院第1天的RDW将成人脓症患者分为5组,发现第4和第5个五分位RDW值升高的患者死亡率分别是最低五分位数(RDW<13.5%)患者的38.1倍和39.6倍。Chen等^[5]发现RDW>15.6%的患者住院死亡率最高,是RDW在14%~15.6%患者死亡率的两倍多,而RDW<13.1%患者的死亡率仅为1.6%,提示RDW升高可预测脓症患者住院死亡率。Lorente等^[6]在一项前瞻性多中心研究中发现,在重症监护病房(ICU)的脓症患者中,死亡组的

第1周RDW持续高于存活组,提示脓症患者ICU第1周的RDW与脓毒症严重程度和死亡率相关,RDW可作为判断脓症患者预后的生物标志物。Jiang等^[7]在一项前瞻性研究中依据《国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》,给予所有脓症患者全面系统的治疗,结果发现存活组和死亡组在ICU第1天的RDW差异无统计学意义,而在入院第3天和第7天,死亡组RDW明显高于存活组;且RDW与ICU脓症患者28d死亡率显著相关,提示RDW可评估脓症患者预后,帮助判断治疗效果。Kim等^[8]在一项前瞻性研究中,对严重脓毒症和(或)脓毒性休克患者实施早期目标导向治疗,结果发现入院后72h RDW增加与不良临床结果显著相关,且基线RDW和RDW较基线增加值的联合应用可作为脓毒症潜在的独立预后指标。因此,不仅基线RDW与脓毒症不良预后相关,RDW的动态升高对评估脓毒症预后也有重要的临床价值。此外,上述前瞻性试验提示,RDW有助于成人脓症患者疗效的评估。

1.2 RDW水平与老年脓毒症 年龄是影响脓症患者病死率的重要因素,有研究发现脓症患者年龄每增加1岁,死亡风险增加1.6%^[9]。在上述RDW与脓毒症的研究中,研究对象均为成年脓症患者(包括老年患者,即年龄≥65岁),因此有学者考虑了年龄因素对研究结果的影响,研究了RDW与65岁以上脓毒症患者的关联。Wang等^[10]通过研究老年严重脓毒症和(或)脓毒症休克患者的临床资料发现,入院RDW是老年脓症患者住院死亡率的独立预测因子。Kim等^[11]回顾老年严重脓毒症患者的资料发现,RDW水平每增加1%,30d死亡率增加10%,提示RDW可以独立预测30d死亡

作者简介 孟宇(1983-),女,副主任医师,硕士,研究方向:脓毒症;
通信作者 王志强, E-mail: wzq19611231@sina.com。

率。Ju 等^[12]在一项观察性研究中,给予老年脓毒症患者血液动力学支持治疗和经验性及细菌培养指导的抗生素治疗,结果发现,在 RDW>15%的老年感染性休克患者中,RDW 水平的持续升高比 RDW 本身水平更有助于预测住院死亡率,且 RDW 的动态变化与 SOFA 评分高度相关。以上研究均提示 RDW 与老年脓毒症预后相关。

1.3 RDW 水平与新生儿败血症 新生儿败血症是一种临床综合征,以全身感染症状为特征,并在出生后第 1 个月伴有菌血症。新生儿 RDW 的参考区间高于年龄较大的儿童和成人。出生时,足月和晚期早产儿的 RDW 参考下限为 15.5%,参考上限为 20%,早产儿略高(高达 23%),早产儿 RDW 的平均正常范围为 17.8 ± 2.1 ,足月儿是 16.7 ± 1.6 ;出生时 RDW 值高表明异红细胞增多;低值与微细胞增多有关^[13]。感染性休克患儿 RDW 明显高于严重感染患儿和脓毒症患儿($P<0.0001$)。RDW 与 C 反应蛋白(CRP)呈显著正相关。Ellahony 等^[14]发现,RDW 不仅有助于预测新生儿败血症死亡率,而且能预测其严重程度。赵育弘等^[15]发现,动态监测 RDW 对早产儿败血症的早期诊断、病情严重程度及预后评估具有一定价值。Martin 等^[16]进行的前瞻性研究发现,新生儿败血症组 RDW 水平(19.90%)明显高于健康对照组(18.90%, $P<0.001$),新生儿败血症死亡组的 RDW 显著高于存活组($P<0.003$),Kaplan-Meier 曲线显示 RDW 值明显增高($RDW \geq 20\%$)的新生儿败血症患者死亡率显著增加($P<0.02$)。

2 RDW 对脓毒症的诊断价值

目前经典的脓毒症标志物除 CRP、降钙素原(PCT)和乳酸外,还有其他炎症标志物如 IG(免疫球蛋白)和 DNI(从髓过氧化物酶反应细胞总数中减去成熟的多形核白细胞),但这其中的有些指标并不方便获取。近年来研究发现,RDW 对脓毒症的诊断同样具有重要意义。一项韩国的研究显示,脓毒症患者的入院 RDW 明显高于健康对照组(最佳临界点>13.7%,曲线下面积 0.951),在 28 d 死亡率预测中,RDW 的变异系数和标准差的曲线下面积(分别为 0.766 和 0.732)高于乳酸(0.712),提示 RDW 水平有助于脓毒症的鉴别诊断^[17]。Park 等^[18]对 21 例成人 Still's 病患者、27 例脓毒症患者和 30 名健康对照者的病历资料进行回顾性分析发现,脓毒症患者的入院 RDW 中位数高于 Still's 病患者(15.0% vs. 13.3%, $P=0.001$),两组患者的 RDW 中位数均显著高于健康对照组。对于早期发热需要住院的患者,当 $RDW \geq 14.8\%$ ($OR=17.549$) 时提示诊断更倾向于脓毒症而

不是 Still's 病,提示 RDW 可作为成人 Still's 病与脓毒症早期鉴别诊断的快速、有效指标。一些研究还将 RDW 与传统的炎症指标,如 PCT、CRP 等进行比较,发现 RDW 对脓毒症的诊断价值并没有超过 PCT 及 CRP^[19],但 RDW 与血小板分布宽度(PDW)和中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLCR)等指标联合应用可提高脓毒症诊断的准确性^[20]。

3 出院 RDW 与脓毒症预后

Purtle 等^[21]在一项双中心观察性研究中发现,出院时 RDW 升高是随后 ICU 患者全因死亡率强有力的预测因素;在脓毒症患者中,出院 RDW>15.8%组和 RDW 14.7%~15.8% 组的 30 d 死亡率分别是 $RDW \leq 13.3\%$ 组的 5.4 倍和 2.8 倍,提示出院 RDW 水平较低的患者生存率更高。龚艳等^[22]根据脓毒症患者出院时 RDW 值是否高于入院时,将患者分为 RDW 升高组和非升高组,比较两组临床特征发现,两组患者入院时 RDW 无显著差异,经早期目标导向治疗后,与 RDW 非升高组相比,RDW 升高组 APACHE II 评分、合并慢性肾功能不全及血流感染等不良临床结局比例均明显升高;RDW 升高组 28 d 和 90 d 累积生存率均较 RDW 非升高组明显降低。以上研究均提示在住院过程中,RDW 呈下降趋势的脓毒症患者临床预后更好,且患者恢复出院时 RDW 水平不一定为正常水平。

4 RDW 与脓毒症关联的可能机制

迄今,脓毒症患者 RDW 升高的机制尚不十分明确。脓毒症可引起微血管功能失调、局部缺氧,增加红细胞氧化应激,降低红细胞抗氧化能力。脓毒症对红细胞的影响包括红细胞体积、血红蛋白携氧能力、形态学、红细胞变形性、抗氧化状态、细胞内 Ca^{2+} 稳态、膜蛋白、膜磷脂再分布和红细胞氧依赖性三磷酸腺苷流出(微血管自动调节中涉及的红细胞缺氧信号机制)的变化^[1]。RDW 增加可由炎症、氧化应激、器官功能障碍、神经体液调节等因素引起^[23],其中炎症可能是主要原因。

4.1 炎症 CRP、PCT 等炎症指标已被证明与脓毒症的严重程度和预后有关^[23]。研究表明,RDW 与血沉、肿瘤坏死因子等炎症标志物相关^[24],提示 RDW 亦可作为炎症标志物,其可能机制为炎症影响了红细胞的成熟,引起骨髓抑制,从而减少促红细胞生成素产生,降低铁的生物利用度,引起促红细胞生成素抵抗和红细胞凋亡,使未成熟的红细胞进入血液循环,导致 RDW 的增加^[25]。此外,脓毒症可诱发溶血,引起红细胞的寿命缩短^[25],从而可能引起 RDW 的增加。

4.2 氧化应激 氧化应激对造血细胞稳态调节起非常重要的作用,特别是红细胞和造血干细胞对活性氧簇(ROS)的失控积累高度敏感,ROS增多往往会导致溶血,即红细胞的破坏和寿命缩短^[26],从而可能引起RDW增加。氧化应激还可通过ROS激活氧化还原敏感的转录因子(核因子- κ B)和应激激酶,增加促炎症介质的表达^[27]。高氧化应激可降低红细胞存活率,促进应激性红细胞生成,引起网织红细胞向外周血的释放,从而增加RDW^[26]。

4.3 器官功能 脓毒症患者RDW增加可能与脓毒症存在器官功能障碍有关。研究发现,RDW可作为心脏疾病^[28]、肝脏疾病^[29]的重要预测因子,且RDW与肾脏功能存在联系^[30]。红细胞对脓毒症引起的损伤高度敏感,是微血管功能异常的一个重要因素,因此RDW升高可作为脓毒症的早期预警信号,提示可能已存在器官功能障碍。

4.4 神经体液调节 脓毒症患者的肾素-血管紧张素系统显著激活。有研究表明,血管紧张素II可通过上调促红细胞生成素水平和直接作用于红细胞前体两种方式影响红细胞生成,从而可能引起RDW增加^[31]。组织灌注不足是脓毒症患者的常见临床表现,如不及时纠正容易引起器官功能不全,进而增加脓毒症患者死亡率^[31]。血乳酸是判断组织灌注不足的常用临床指标,研究表明,RDW与血乳酸存在相关性^[32],提示RDW升高可能与组织灌注不足有关。

4.5 营养状态 脓毒症患者常合并营养不良,引起营养缺乏,如铁、叶酸和维生素B12缺乏,从而影响红细胞成熟。同时营养不良可能降低免疫力,使感染进一步加重,导致恶性循环^[25]。

综上所述,RDW是一项便捷又经济的临床指标,研究证明RDW升高可作为脓毒症预后的预测指标。与其他传统炎症标志物相比,RDW对脓毒症的诊断价值尚存在一些争议,但RDW的动态变化及与其他指标联合应用,可提高对脓毒症预后判断的准确性。至于RDW对脓毒症临床治疗的指导价值及具体机制,还需要更多、更深入的研究去证实。

参考文献:

- [1] BATEMAN R, SHARP M, SINGER M, et al. The effect of sepsis on the erythrocyte[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1932
- [2] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PIZANZA 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
- [3] XANTHOPOULOS A, PAPAMICHAELIS M, ZAJICHEK A, et al. In-hospital red blood cell distribution width change in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12):1659
- [4] SADAHA F, OBRIEN J, PRAKASH S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock[J]. *J Intensive Care Med*, 2013, 28(5):307
- [5] CHEN C K, LIN S C, WU C C, et al. STARD-compliant article: the utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24):e3692
- [6] LORENTE L, MARTIN M M, ABREU-GONZALEZ P, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105436
- [7] JIANG Y, JIANG F, KONG F, et al. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):67
- [8] KIM C H, PARK J T, KIM E J, 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
- [9] 朱祖芳, 陆俊福, 詹海超, 等. 年龄对脓毒症休克患者 90 天全因病死亡率影响的回顾性队列研究[J]. 2018, 13(7):626
- [10] WANG A Y, MA H P, KAO W F, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(6):949
- [11] KIM S, LEE K, KIM I, et al. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock[J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2015, 2(3):155
- [12] JU X F, WANG F, WANG L, et al. Dynamic change of red cell distribution width levels in prediction of hospital mortality in Chinese elderly patients with septic shock[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(10):1189
- [13] OMER I M, MOHAMMED B. A study of red cell distribution width and neonatal sepsis at Soba University Hospital, Khartoum, Sudan[J]. *Sudan J Paediatr*, 2021, 21(1):42
- [14] ELLAHONY D M, EL-MEKKAWY M S, FARAG M M. A study of red cell distribution width in neonatal sepsis[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36(8):378
- [15] 赵育弘, 张文雅, 王涛, 等. 降钙素原、红细胞分布宽度对早产儿败血症病情及预后评估的价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(9):641
- [16] MARTIN S L, DESAI S, NANAVATI R, et al. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(12):1925
- [17] PARK S H, PARK C J, LEE B R, et al. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(2):190
- [18] PARK H, SONG J, PARK Y, et al. Red blood cell distribution width is useful in discriminating adult onset Still's disease and sepsis within 24 hours after hospitalization[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6):1234
- [19] LAUKEMANN S, KASPER N, KULKARNI P, et al. Can we reduce negative blood cultures with clinical scores and blood markers? Results from an observational cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(49):e2264

- [20] ZHANG H B, CHEN J, LAN Q F, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2215
- [21] PURTLE S W, MOROMIZATO T, MCKANE C K, et al. The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4):918
- [22] 龚艳, 龙现明, 金钧, 等. 红细胞分布宽度对脓毒症预后评估的临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):481
- [23] LEE C C, CHEN S Y, TSAI C L, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department[J]. *Shock*, 2008, 29(3):322
- [24] FÖRHÉCZ Z, GOMBOS T, BORGULYA G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4):659
- [25] 安萌萌, 龚平. 脓毒症相关性贫血发病机制及治疗的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(10):1175
- [26] GHAFARI S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(11):1923
- [27] RAHMAN I, ADCOCK I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(1):219
- [28] FELKER G M, ALLEN L A, POCOCK S J, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1):40
- [29] HU Z, SUN Y, WANG Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7):1403
- [30] LIPPI G, TARGHER G, MONTAGNANA M, et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(8):745
- [31] KATO H, ISHIDA J, IMAGAWA S, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor[J]. *FASEB J*, 2005, 19(14):2023
- [32] 姚波, 刘大为, 柴文昭, 等. 脓毒症患者中红细胞分布宽度与血乳酸关系的研究[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(10):874

(2021-05-16 收稿)

(上接第 660 页)

- COVID-19 severity suggest a divergence between anti-viral and pro-inflammatory T-cell responses[J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(2):e1251
- [19] GIULIANO B, RUSSO E, GAMBERINI E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during COVID-19 infection in ICU patients: an observational cohort study [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15(1):41
- [20] JIANG M, GUO Y, LUO Q, et al. T-Cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of coronavirus disease 2019[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(2):198
- [21] KHAN F, VAN DEN AKKER T, HUSSEIN S, et al. Activation of cytotoxic T cell population and inversion of CD4:CD8 ratio as manifestations of cellular immune response in SARS-COV-2 infection[J]. *J Hematop*, 2020, 13(3):197
- [22] SERRANO-VILLAR S, MARTÍNEZ-SANZ J, RON R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(8):e565
- [23] DENTONE C, VENA A, LOCONTE M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):353
- [24] XIAO Y, SHI X, SHE Q, et al. Exploration of turn-positive RT-PCR results and factors related to treatment outcome in COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Virulence*, 2020, 11(1):1250
- [25] HELLERSTEIN M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? [J]. *Vaccine X*, 2020, 6:100076

(2021-03-05 收稿)