

- 调节分子[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(1): 24-26.
- [9] 吴晓鹏, 陈强, 刘勤, 等. MicroRNA-196a 对食管癌预后的评估价值及其生物学行为的调控机制[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(13): 50-57.
- [10] 杨丹, 姜雷, 魏孔孔, 等. 微RNA-196a-2 基因 rs11614913 多态性与胃癌易感性的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2016, 36(6): 650-658.
- [11] 郑国荣, 严志, 熊毅敏, 等. 人类微小RNA196a 在早期胃癌中异常表达的生物学意义[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(5): 343-345.
- [12] 张兰芳, 蒯君, 朱艳丽. 晚期胃癌患者血浆微小RNA-7 及其临床意义分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(6): 516-520.
- [13] 王文尖, 罗琼, 覃世运, 等. 三种 microRNA 在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(11): 1363-1367, 1372.
- [14] 牛虹, 田同德, 唐静雯, 等. 微小RNA-148a-3p 靶向调控 MAP3K9 表达及对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(2): 108-112.
- [15] 沈玲, 罗波. 晚期胃癌二线使用 EOX 和 FOLFIRI 方案化疗的疗效及安全性评价[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 546-550.
- [16] 乔金翰, 刘德华, 王少雷, 等. 经动脉灌注化疗治疗中晚期胃癌的临床效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(4): 198-201.
- [17] 顾国群, 张斌忠, 范耀华, 等. 中药方剂口服联合化疗对老年胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 526-529.
- [18] 杨帅帅, 李海玲, 崔景利, 等. 3D 腹腔镜联合纳米炭示踪剂在远端胃癌根治术中的应用[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 129-131.
- [19] CHEN Z, LI Z, SOUTTO M, et al. Integrated analysis of mouse and human gastric neoplasms identifies conserved microRNA networks in gastric carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(4): 1127-1139.e8.
- [20] 杨兰艳, 殷芳, 郑盛, 等. 乳腺癌易感基因相关蛋白 1 的表达与胃癌预后的相关性[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 132-135.

(收稿日期: 2019-12-10, 修回日期: 2020-05-18)

引用本文: 彭蕾, 汤磊, 张振华, 等. 红细胞分布宽度预测发热伴血小板减少综合征预后的临床价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 500-503. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.017.

◇ 临床医学 ◇



红细胞分布宽度预测发热伴血小板减少综合征预后的临床价值

彭蕾, 汤磊, 张振华, 邹桂舟

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院感染病科, 安徽 合肥 230601

通信作者: 邹桂舟, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为病毒性肝炎基础与临床, Email: zouguzhou@126.com

基金项目: 安徽省自然科学基金(1608085MH162)

摘要: **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)对发热伴血小板减少综合征预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年6月至2019年6月安徽医科大学第二附属医院救治的发热伴血小板减少综合征病人95例(治疗组),以及同期医院健康体检者60例(健康组)。治疗组95例病人根据临床预后分为存活组81例和死亡组14例。收集病人入院当天(基线)、治疗后第3天血常规中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RDW、血小板计数等指标,计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、 Δ RDW3(治疗后第3天RDW-入院当天RDW),以此类推计算 Δ NLR3、 Δ PLR3、 Δ LMR3,比较存活组和死亡组上述指标的差异。应用t检验、Mann-Whitney U检验、logistic回归分析探讨影响疾病预后的因素。**结果** 治疗组基线白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RDW、血小板计数、NLR、PLR、LMR与健康对照组比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。存活组基线RDW、治疗后第3天RDW、 Δ RDW3分别为42.80(40.75, 45.40)、(43.57 \pm 3.54)和(0.45 \pm 1.90),较死亡组的45.90(44.65, 47.60)、(47.60 \pm 1.23)和(2.50 \pm 2.60),均差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素logistic回归分析提示 Δ RDW3是影响疾病预后的主要因素,根据约登指数原则提示 Δ RDW3预测死亡风险的临界值为2.15,即 Δ RDW3 > 2.15时新型布尼亚病毒感染病人病死率较高。**结论** 动态监测RDW, Δ RDW3可预测发热伴血小板减少综合征的病情和预后; Δ RDW3是影响病人预后的独立危险因素。

关键词: 布尼亚病毒科感染; 发热伴血小板减少综合征(SFTS); 红细胞分布宽度(RDW); 中性粒细胞减少; 淋巴细胞; 单核细胞; 预后

Clinical value of red blood cell distribution width in predicting the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome

PENG Lei, TANG Lei, ZHANG Zhenghua, ZOU Guizhou

Author Affiliation: Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of red blood cell distribution width(RDW) in predicting the prognosis of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS).**Methods** 95 SFTS patients admitted in the Second Hospital of Anhui Medical University from June 2016 to June 2019 (treatment group) and 60 cases of healthy physical examiners at the same period (healthy control group) were retrospectively analysed. The treatment group were divided into survival group (81 patients) and death group (14 patients) according to the clinical prognosis. Indicators including white blood cells, neutrophil, lymphocyte, monocytes, red blood cell distribution width (RDW), platelet, were collected at day 1, day 3 of admission. Calculated neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio(LMR), Δ RDW3 (day 3 of admission RDW — on day 1 of admission RDW), calculating Δ NLR3, Δ PLR3, Δ LMR3 and so on. Comparing the differences of the above indicators between the survival group and death group. The *t*-test, Mann Whitney *U*-test and logistic regression analysis were used to identify independent risk factors affecting prognosis in these patients. **Results** The baseline white blood cells, neutrophil, lymphocyte, monocytes, red blood cell distribution width, platelet, NLR, PLR and LMR were all statistically different between in the treatment group and the healthy control group ($P < 0.05$). Baseline RDW, day 3 RDW, Δ RDW3 in the survival group were 42.80(40.75, 45.40), 43.57(3.54) and 0.45(1.90), respectively, compared with the death group 45.90(44.65, 47.60), 47.60(1.23) and 2.50(2.60), with statistically significant differences ($P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis indicates that Δ RDW3 was the main factor affecting the prognosis of the SFTS. According to the principle of Youden index, the cut off value of Δ RDW3 to predict the death risk of SFTS was 2.15. The mortality was higher when Δ RDW3 was higher than 2.15. **Conclusion** Dynamic monitoring of RDW, Δ RDW3 may predict the condition and prognosis of SFTS; Δ RDW3 is an independent risk factors affecting prognosis of patients.

Key words: Bunyaviridae infections; Severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS); Red blood cell distribution width (RDW); Neutropenia; Lymphocytes; Monocytes; Prognosis

发热伴血小板减少综合征(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)为新型布尼亚病毒感染所致,是以发热及白细胞、血小板减少为特征,临床表现为发热、乏力、肌肉酸痛等症状,危重者可表现为内脏及颅内出血、继发感染、意识障碍,甚至多个器官功能衰竭。感染后介导的免疫炎症反应参与了疾病的发生发展过程。既往红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)多用于血液系统疾病的研究,最新有研究表明, RDW是评估多种非血液系统疾病预后的很有效的指标, RDW在心血管疾病、肿瘤、肝病、糖尿病等多种疾病中不同程度升高,与疾病严重程度有关,对多种血液系统以外的疾病预后评估中有着重要的作用^[1-2],但在新型布尼亚病毒感染领域中相关研究较少。本研究回顾性分析95例SFTS病人血常规指标,分析并评估其对SFTS预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年6月至2019年6月安徽医科大学第二附属医院感染科收治的95例SFTS病人,男性39例,女性56例,年龄范围为36~85岁。其中存活组81例,男性32例,女性49例,年龄范围为36~82岁;死亡组14例,男性7例,女性7例,年龄范围为52~85岁。上述所有病人都符合《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》^[3]中的诊断标准,所有纳入病人检测新型布尼亚病毒核酸均阳性,排除住院期间临床数据不全或合并有血液系统等相关疾病的病人,入院均给予内科对症支持治疗包括保护脏器、增进免疫等,病人及其近亲属知情同意。另外收集同期该院体检中心60例健康者

作为健康对照组,其中男性37例,女性23例,年龄范围为15~67岁。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 采用回顾性分析,收集病人入院当天(基线)、入院治疗后第3天血常规中白细胞计数、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、血小板计数(PLT)、RDW等临床指标。计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、 Δ RDW3(入院治疗后第3天RDW—入院当天RDW),并以此类推计算 Δ NLR3、 Δ LMR3、 Δ PLR3,比较存活组和死亡组以上指标的差异,其中存活组有5例病人因自动出院、死亡组有4例病人因自动出院或死亡在入院3d内办理出院。住院病人经治疗后好转出院或随访1个月存活的病人纳入存活组,病情进行性加重自动出院或死亡纳入死亡组。血常规由安徽医科大学第二附属医院检验科采用Sysmex XE-2100系列全自动分析仪进行检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20统计软件分析数据,计量资料数据符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本*t*检验,非正态分布数据以中位数(下、上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组比较采用Mann-Whitney *U*检验;通过二分类单因素和多因素logistic回归分析影响疾病转归的因素。以有统计学意义指标绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评估其对疾病转归的预测价值。一般认为曲线下面积(AUC) > 0.7的模型即有临床应用价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组与健康组血常规指标比较 治疗组基线白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RDW、血小板计数, NLR、PLR、LMR与健康组均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 发热伴血小板减少综合征治疗组与健康体检对照组血常规指标比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

指标	治疗组(n=95)	健康组(n=60)	Z值	P值
白细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	2.09(1.39, 3.52)	5.69(4.90, 7.06)	-8.730	<0.001
中性粒细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	1.18(0.66, 2.03)	3.14(2.55, 4.18)	-7.592	<0.001
淋巴细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	0.50(0.38, 0.94)	2.00(1.73, 2.23)	-9.458	<0.001
单核细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	0.13(0.07, 0.29)	0.40(0.33, 0.51)	-6.892	<0.001
RDW	43.60(40.90, 46.00)	41.15(39.30, 42.18)	-4.359	<0.001
血小板计数/ ($\times 10^9/L$)	49.00(31.00, 70.00)	225.50(194.25, 256.00)	-10.298	<0.001
NLR	2.00(1.25, 4.17)	1.59(1.29, 2.05)	-2.039	0.041
LMR	4.10(2.40, 6.36)	4.99(3.76, 5.64)	-1.965	0.049
PLR	95.45(45.24, 140.00)	112.58(96.11, 134.56)	-2.652	0.008

注: RDW为红细胞分布宽度, NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值, LMR为淋巴细胞与单核细胞比值, PLR为血小板与淋巴细胞比值。

2.2 存活组与死亡组基线比较 存活组与死亡组入院当天RDW、血小板计数、NLR、PLR均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 治疗后第3天存活组与死亡组比较 入院治疗后第3天存活组与死亡组的RDW、血小板计数、

表2 发热伴血小板减少综合征存活组与死亡组基线资料比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

指标	存活组(n=81)	死亡组(n=14)	Z值	P值
白细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	2.11(1.38, 3.34)	1.92(1.51, 7.08)	-1.081	0.280
中性粒细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	1.15(0.63, 1.86)	1.30(0.89, 5.18)	-1.528	0.127
淋巴细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	0.50(0.38, 1.00)	0.51(0.39, 0.87)	-0.100	0.921
单核细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	0.13(0.08, 0.25)	0.25(0.07, 0.48)	-0.641	0.522
RDW	42.80(40.75, 45.40)	45.90(44.65, 47.60)	-2.846	0.004
血小板计数/ ($\times 10^9/L$)	53.00(35.50, 75.50)	24.00(18.75, 40.75)	-3.654	<0.001
NLR	1.76(1.14, 4.09)	2.94(1.95, 6.25)	-1.979	0.048
LMR	4.29(2.72, 6.28)	3.25(1.60, 7.18)	-0.940	0.347
PLR	97.09(54.92, 142.46)	44.05(23.37, 89.81)	-2.504	0.012

注: RDW为红细胞分布宽度, NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值, LMR为淋巴细胞与单核细胞比值, PLR为血小板与淋巴细胞比值。

PLR3、 Δ RDW3均差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

2.4 预后因素分析 采用单因素 logistic 回归分析病人的基线指标, 结果显示, 血小板计数($OR=0.951, 95\% CI: 0.914\sim 0.990$)、 Δ RDW3($OR=1.535, 95\% CI: 1.120\sim 2.103$)与病人死亡相关($P=0.015, 0.008$)。将上面两种因素纳入多因素 logistic 回归分析, 显示 Δ RDW3是SFTS病人死亡的独立危险因素。同时绘制 ROC 曲线, Δ RDW3的AUC为0.735($95\% CI: 0.579\sim 0.891$), 约登指数为0.368, 对应的 Δ RDW3值为截断值为2.15, 即 Δ RDW3>2.15时疾病

表3 发热伴血小板减少综合征治疗后第3天存活组与死亡组相关指标比较

指标	存活组(n=76)	死亡组(n=10)	Z(t)值	P值
白细胞计数/ $[(\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75}))]$	4.59(3.19, 6.62)	3.12(2.64, 7.25)	-1.078	0.281
中性粒细胞计数/ $[(\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75}))]$	2.33(1.22, 4.24)	1.83(1.23, 3.99)	-0.283	0.777
淋巴细胞计数/ $[(\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75}))]$	1.30(0.99, 1.88)	1.36(0.79, 1.65)	-0.701	0.484
单核细胞计数/ $[(\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75}))]$	0.54(0.29, 0.81)	0.26(0.16, 1.04)	-1.314	0.189
RDW/ $\bar{x} \pm s$	43.57 \pm 3.54	47.60 \pm 1.23	(-7.148)	<0.001
血小板计数/ $[(\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75}))]$	53.00(32.75, 95.25)	19.50(11.25, 32.50)	-3.645	<0.001
NLR/ $M(P_{25}, P_{75})$	1.72(0.77, 3.19)	1.38(0.96, 4.56)	-0.606	0.544
LMR/ $M(P_{25}, P_{75})$	2.86(1.85, 4.08)	5.04(0.92, 8.06)	-0.956	0.339
PLR/ $M(P_{25}, P_{75})$	39.20(22.59, 67.32)	16.29(7.87, 47.41)	-2.795	0.005
Δ NLR3/ $M(P_{25}, P_{75})$	-0.20(-1.61, -0.97)	-1.15(-3.66, 1.00)	-1.239	0.215
Δ LMR3/ $M(P_{25}, P_{75})$	-0.92(-2.78, -0.93)	-0.98(-7.18, 3.98)	-0.229	0.819
Δ PLR3/ $M(P_{25}, P_{75})$	-57.76(-101.20, -12.93)	-45.26(-109.08, -24.78)	-0.135	0.893
Δ RDW3/ $\bar{x} \pm s$	0.45 \pm 1.90	2.50 \pm 2.60	(-3.063)	0.003

注: RDW为红细胞分布宽度, NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值, LMR为淋巴细胞与单核细胞比值, PLR为血小板与淋巴细胞比值, Δ NLR3、 Δ LMR3、 Δ PLR3、 Δ RDW3分别为前四者入院治疗后第3天数值-入院当天数值。

预后差,死亡概率大。见图1。

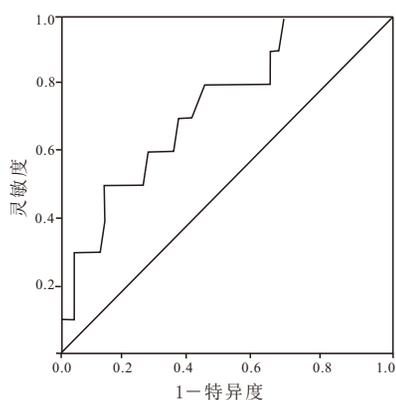


图1 Δ RDW3预测发热伴血小板减少综合征病人死亡事件转归ROC曲线

3 讨论

SFTS是一种新发感染性疾病,2007年在河南省发现该病后,在我国多个省市相继有该病的发生,平均病死率为5.3%^[4]。在亚洲的韩日以及欧美国家也有此病报道。说明该病有逐渐扩散和流行的趋势,严重威胁人类健康,危重病人病情进展迅速,病死率高。已有较多文献对SFTS临床特征及死亡危险因素进行过报道,病毒载量高、年龄大、血小板下降、肌酸激酶以及乳酸脱氢酶升高、活化部分凝血活酶时间延长、神经精神症状等均对病情严重程度具有预测作用^[5-6]。目前发现临床危重症病人预后与RDW水平存在一定相关性,主要机制可能为应激后的病人体内将产生大量炎症因子,常见有白细胞介素-6、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子 α 等,这些炎症因子一定程度提高了幼稚红细胞的合成率,当较多的幼稚不成熟的细胞入血后最终导致RDW升高^[7-8]。近年来有关RDW在预测心脑血管病变、肝脏病变等疾病预后的研究报道较多,它作为实验室检测中的常规指标,简便快捷,对疾病的诊治及病情预后判断具有重要的临床参考价值。

目前多个研究认为RDW与多种疾病的诊断、进展和预后密切相关。戴本军等^[9]认为社区获得性肺炎病人的严重程度及疾病预后与RDW水平密切相关,RDW异常组中的重症病人比例、病死率等显著高于正常组,RDW对其预后评估中有重要的参考意义。有研究发现脓毒症病人入院时的基线RDW值与4周后的病死率密切相关^[10]。荚恒敏等^[11]、谭锦平^[12]发现RDW对于急危重症病人预后的评估中有一定临床价值,可作为评估细菌感染病人预后的指标。

本研究结果发现,新型布尼亚病毒感染者与健

康者相比,基线白细胞计数、血小板计数、RDW、NLR、PLR、LMR等差异均有统计学意义。治疗后第3天死亡组RDW、 Δ RDW3计数较存活组均有明显升高,而死亡组PLT、PLR3计数相比存活组均有下降。同时还发现PLT是评估SFTS病人预后的重要指标,这与多数报道相符。多因素logistic回归分析显示, Δ RDW3对SFTS病人的预后评估具有较高的判断价值,通过ROC曲线分析,病人治疗后 Δ RDW3 > 2.15时病情预后差,病死率高。

综上所述,在临床诊治过程中,尤其对于危重症病人,动态观察RDW水平可评估病人病情进展情况。因其检测快捷、低廉,在基层医疗机构具有一定的应用价值。但本研究为回顾性、单中心的研究,可能存在资料不全及偏倚的情况,需待多中心前瞻性研究来继续验证。

参考文献

- [1] YANG D, QUAN W, WU J, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer [J]. Clin Chim Acta, 2018, 479: 98-102.
- [2] HUANG R, XIA J, WANG J, et al. Red blood cell distribution width: a potential prognostic index for short-term mortality of patients admitted to emergency department for acute decompensation of liver cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(3): 328.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(4): 193-194.
- [4] ZHAN J, WANG Q, CHENG J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. Virol Sin, 2017, 32(1): 51-62.
- [5] 李亚丽, 刘靓雯, 王丽, 等. 发热伴血小板减少综合征146例的临床特点及危险因素分析 [J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(4): 226-230.
- [6] 刘均艳, 冯江, 李阿利, 等. 发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒感染患者临床诊治及死亡危险因素分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(5): 429-433.
- [7] LORENTE L, MARTIN MM, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0105436.
- [8] ELLAH MRABD. Studying the correlations among hematological and serum biochemical constituents in cattle theileriosis [J]. J Parasit Dis, 2015, 39(2): 134-139.
- [9] 戴本军, 柴小青, 翁云龙, 等. 红细胞分布宽度对社区获得性肺炎病情严重程度及预后的评估价值 [J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(6): 685-688.
- [10] 谈晨, 李梅, 王胜云. 红细胞分布宽度对脓毒症患者预后评估的价值 [J]. 江苏医学, 2016, 42(16): 1788-1791.
- [11] 荚恒敏, 杨凯, 张亮. 红细胞分布宽度对感染患者预后的评估价值 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 18-21.
- [12] 谭锦平. 红细胞分布宽度对重症监护病房内重症感染患者院内死亡预测价值分析 [J]. 华夏医学, 2019, 32(1): 46-50.

(收稿日期: 2019-12-10, 修回日期: 2019-12-28)