

红细胞分布宽度对住院特发性间质性肺炎患者预后的影响

邹 晓¹, 倪颖梦², 陈 巍²

1. 浙江省杭州市富阳区中医医院内科, 杭州 311400; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科, 上海 200025

[摘要] **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)与特发性间质性肺炎(IIPs)预后的相关性。**方法** 经诊断明确的IIPs患者61例,以死亡/生存作为观察终点对患者进行分组,记录两组患者的临床资料,分析IIPs的危险因素,探讨RDW与IIPs预后的相关性。**结果** 61例患者男33例,女28例,男女比例为1.2:1,平均年龄(64.60 ± 16.33)岁,死亡组35例,生存组26例。与生存组相比,死亡组平均年龄更高($P=0.004$)、出现呼吸衰竭更明显($P=0.002$)。所有患者的RDW基线值为(15.12 ± 1.71)%,RDW末次值为(16.30 ± 2.54)%。死亡组RDW基线值和末次值分别为(15.95 ± 1.50)%和(17.84 ± 2.26)%,均明显高于生存组($P=0.000$)。Logistic多变量分析显示,在控制性别及年龄因素的基础上,RDW是IIPs预后的独立预测因素。RDW判断IIPs预后的界值为15.70%,受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积为0.94(95% CI: 1.61 ~ 1.95),判断IIPs预后的敏感度为88.60%,特异度为96.20%;RDW $\geq 15.70\%$ 组死亡率明显高于RDW $< 15.70\%$ 组($P=0.000$)。**结论** RDW与IIPs病变的严重程度独立相关,是IIPs预后的独立预测因素。

[关键词] 特发性间质性肺炎;红细胞分布宽度;相关性

[DOI] 11.3969/j.issn.1674-8115.2015.08.019 **[中图分类号]** R563.02 **[文献标志码]** A

Effects of red cell distribution width on prognosis of inpatients with idiopathic interstitial pneumonias

ZOU Xiao¹, NI Ying-meng², CHEN Wei²

1. Department of Medicine, Fuyang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311400, China; 2. Department of Pulmonary Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between red cell distribution width (RDW) and prognosis of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). **Methods** A total of 61 patients with confirmed diagnosis of IIPs were divided into the survival group and death group by using death/survival as end point of observation. Their clinical data were recorded. The risk factors of IIPs were analyzed and the correlation between RDW and prognosis of IIPs was explored. **Results** Among 61 patients, 33 were males and 28 were females, the ratio of male and female was 1.2:1, and the average age was 64.60 ± 16.33 . Compared with the survival group ($n=26$), the average age of death group ($n=35$) was higher ($P=0.004$) and respiratory failure was severer ($P=0.002$). The baseline value of RDW of all patients was (15.12 ± 1.71)% and last value of RDW was (16.30 ± 2.54)%. The baseline value and last value of RDW of the death group were (15.95 ± 1.50)% and (17.84 ± 2.26)% and significantly higher than those of the survival group ($P=0.000$). Logistic multivariate analysis showed that RDW was an independent factor for predicting the prognosis of IIPs based on gender and age being controlled. The threshold value for predicting the prognosis of IIPs by RDW was 15.70% and the area under receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.94 (95% CI: 1.61 ~ 1.95) with the sensitivity of 88.60% and specificity of 96.20%. The mortality of patients with RDW $\geq 15.70\%$ was significantly higher than that of patients with RDW $< 15.70\%$ ($P=0.000$). **Conclusion** RDW independently correlates with severity of IIPs and is an independent factor for predicting the prognosis of IIPs.

[Key words] idiopathic interstitial pneumonias; red cell distribution width; correlation

[作者简介] 邹 晓(1981—),女,主治医师,硕士;电子信箱:17645019@qq.com。

[通信作者] 陈 巍,电子信箱:monbox007@hotmail.com。

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) 是一类不明原因、致死性疾病, 诊断后总体生存时间数约 5 年。IIPs 因患者的异质性难以预计疾病进展。有些患者保持长期稳定, 另一些患者则可能表现为一种逐渐进展的病程, 这些病程逐渐进展的患者可能会出现无法预料的急性恶化。

研究^[1-3]表明红细胞分布宽度 (red cell distribution width, RDW) 是一种对各种心血管疾病如冠心病、肺动脉高压、充血性心脏衰竭有用的预测工具。目前尚无对 RDW 与 IIPs 相关性的报道, 因为对 IIPs 预后的生物标志物的迫切需要, 我们试图通过回顾性分析, 探讨 RDW 在判断住院 IIPs 患者的预后中的价值。

1 对象与方法

1.1 一般资料

纳入 2009 年 1 月—2014 年 3 月在浙江省杭州市富阳区中医医院和上海交通大学医学院瑞金医院住院的 61 例 IIPs 患者的临床资料。入选标准: 经高分辨 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 诊断明确的 IIPs 患者。排除标准: 临床资料不齐全 (如缺乏血液、生化等实验室检测指标); 中度以上贫血; 职业性/药物性/结缔组织性疾病及其他原因导致的间质性肺炎等。

1.2 观察指标

一般资料、既往史、体征、HRCT、血液常规、血生化、血气分析、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平等。所有患者入院时行血常规、血生化检查、血气分析等血液检查, 留取基线值, 观察终点为最终预后 (死亡或好转出院), 留取死亡或出院前末次血常规, 对于多次住院的患者, 只收集其符合条件的一次住院资料。

1.3 相关定义及标准

IIPs 根据 2013 年美国胸科学会 (ATS)/欧洲呼吸学会 (ERS) 发表的专家共识^[4] 作为诊断标准; 2 家医院 RDW 正常范围为 11.6%~14.0%。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件, 两组均数比较用 t 检验。计数资料用率表示, 用 χ^2 检验分析。采用单因素方差分析, 将 $P < 0.1$ 的变量纳入回归模型, 多因

素 Logistic 回归分析 IIPs 的独立预测指标, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 确定预后不良的 IIPs 的最佳 RDW 界值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分析

将所有 IIPs 患者分为死亡组 ($n = 35$) 和生存组 ($n = 26$)。61 例患者中男 33 例, 女 28 例, 男女比例为 1.2:1, 患者年龄 20~90 岁, 平均年龄 (64.60 ± 16.33) 岁, 61~70 岁为疾病高发年龄段, 病程 1 d~10 年。患者还有多种并发症, 前三位的并发症为肺气肿、低蛋白血症、高血压。死亡组平均年龄更高 ($P = 0.004$), 出现呼吸衰竭更严重 ($P = 0.002$)。在是否吸烟, 有无肺气肿、低蛋白血症、高血压等并发症上两组无明显差异 (表 1)。

表 1 一般临床资料比较

Tab 1 Comparison of general clinical data

项目	死亡组 ($n = 35$)	生存组 ($n = 26$)
年龄/岁	69.43 ± 14.61	58.15 ± 16.56 ^①
有吸烟史/ n (%)	14 (40.00)	3 (11.54)
并发症/ n (%)		
肺气肿	10 (28.57)	9 (34.62)
低蛋白血症	16 (45.71)	5 (19.23)
高血压	9 (25.71)	9 (34.62)
糖尿病	8 (22.86)	7 (26.92)

注: ① $P = 0.004$ 与死亡组比较。

2.2 两组患者 RDW 比较

所有患者的 RDW 基线值为 (15.12 ± 1.71)%, RDW 末次值为 (16.30 ± 2.54)%。死亡组和生存组 RDW 基线值分别为 (15.95 ± 1.50)% 和 (14.00 ± 1.31)%, RDW 末次值分别为 (17.84 ± 2.26)% 和 (14.24 ± 0.89)%, 差异均有统计学意义 ($P = 0.000$)。

2.3 多因素 Logistic 回归和分析

将上述各项指标进行 Logistic 多变量分析, 采取后退法显示, 在控制性别及年龄因素的基础上, RDW 值是 IIPs 预后的独立预测因素 (表 2)。RDW 判断预后不良 IIPs 的界值为 15.70%, ROC 曲线下面积为 0.94 (95% CI: 1.61~1.95), 敏感度为 88.60%, 特异度为 96.20% (图 1)。以 15.70% 作为界值, $< 15.70\%$ 32 例, 其中死亡 7 例, 生存 28 例; $\geq 15.70\%$ 29 例,

其中死亡 28 例,生存 1 例。RDW $\geq 15.70\%$ 组死亡率明显高于 RDW $< 15.70\%$ 组 ($P = 0.000$)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

Tab 2 Multivariate Logistic regression analysis

项目	多变量 OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.38	0.749 ~ 2.526	0.30
有无吸烟史	0.51	0.00 ~ 57.937	0.94
肺气肿	0.00	0.00	0.99
低蛋白血症	0.00	0.00 ~ ∞	0.99
高血压	0.01	0.00 ~ ∞	0.99
糖尿病	116 856.06	0.00 ~ ∞	0.99
RDW	35.50	33.34 ~ 377.64	0.003

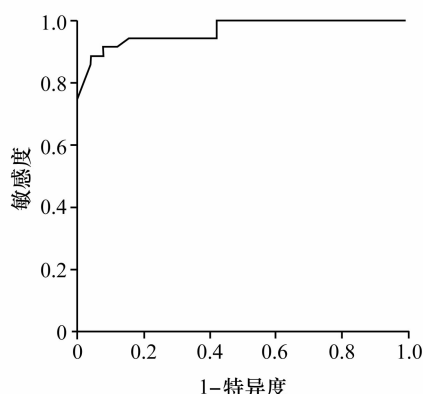


图 1 RDW 判断预后不良 IIPs 的 ROC 曲线图

Fig 1 ROC curve of poor prognosis of IIPs predicted by RDW

3 讨论

IIPs 是一组病程发展具有可变性特点的潜在致死性疾病,难以预计不同患者个体的预后。根据 2013 年 ATS/ERS 更新的 IIPs 国际多学科分类方法,将 IIP 分类调整为特发性肺纤维化(病理改变为寻常型间质性肺炎)、脱屑性间质性肺炎、闭塞性细支气管炎性间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、急性间质性肺炎(病理改变为弥漫性肺泡损伤)和非特异性间质性肺炎,首次区分临床和病理诊断^[4]。根据指南提出绝大多数 IIPs 以 HRCT 的典型表现即可临床诊断,目前已经不主张肺活检对 IIPs 的诊断,因为增加风险,而少有临床获益。本组病例均为经过临床-影像-病理多学科讨论临床诊断。

IIPs 多在诊断后 5 年左右死亡,且由于疾病的异质性,患者的预后差异很大。国内外很少有研究对 IIPs 预后及生存进行判断,可能与疾病的异质性有关。以往有关 IIP 的生物标志物研究主要是着眼于

特发性肺纤维化,如肺功能检测参数^[5]、肺血流动力学^[6,7]和某些功能性研究资料(如 6 min 步行实验)^[8]。这些标志物可能对其他 IIP 亚型的诊断、治疗或者预后都有一定提示意义。但上述指标需要患者的配合难以在临床推广。而且以上指标大多用于临床症状相对较轻的患者,对于预后不良的患者缺乏有效而可靠的生物标志物。

RDW 是现成的实验室指标,是血常规中的一项参数,反映外周血红细胞体积大小的变异性的参数。它已被证明是一个强有力的预测特发性肺动脉高压^[9]、心血管疾病^[10]患者预后的指标。RDW 值也可能是疾病并发症一个标志,比如冠状动脉疾病,而这些并发症可能影响生存预后^[11]。本研究发现,生存组 RDW 的基线值和末次值均明显低于死亡组,但仍高于正常值,虽然这些患者最终存活,但仍需住院治疗,提示总体预后不良。同时我们以 15.70% 作为界值将患者分成更小的组进行分析,发现随着 RDW 值的增加,平均生存率减少。

本研究发现, RDW 是个简单、有效的生物学指标,可以对 IIPs 患者预后进行判断。初始诊断时的 RDW 值可识别哪些患者具有较高的死亡风险,而 RDW 值高于 15.70% 的患者预后更差、生存率更低。既往研究^[12,13]表明 RDW 值与年龄、营养状况、吸烟及肺功能有关,而我们将年龄、吸烟纳入我们的多变量分析中,并未得出相同的结果。因为本研究患者病情较重无法配合,我们未能获得患者的肺功能及体重指数,无法评估营养状况、肺功能与 RDW 值的关系。

尽管我们的统计分析样本数量有限,但我们还能够证明连续变化的 RDW 值作为判断 IIPs 预后指标的价值。我们将年龄、性别、吸烟、肺气肿及其他并发症纳入我们的多元分析,因为我们的样本数目较小,包括更多的变量会增加 I 类错误风险。另一个潜在的问题是,研究终点是全因死亡率而不是 IIPs 相关死亡率。现实中 IIPs 患者通常有多个并发症,所以我们的研究结果仍然肯定了 RDW 对 IIPs 预后判断的价值。

总之,我们证实 RDW 值是一个现成、方便、实用的能预测 IIPs 患者预后的有用的生物学标志物。它作为判断 IIPs 的高危人群疾病进展或死亡的血液学因子,在临床和研究中都具有使用价值。对于 RDW 明显升高的 IIPs 患者,我们可能会预见其较差的预后,在其有限的生命时间里如何提高其生活质量,将会是我们面临的更严峻的问题和挑战。

参考文献

- [1] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 163 – 168.
- [2] Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, et al. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(6): 868 – 872.
- [3] Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 230 – 238.
- [4] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733 – 748.
- [5] Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium [J]. *Chest*, 2011, 140(1): 221 – 229.
- [6] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2006, 129(3): 746 – 752.
- [7] Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2393 – 2399.
- [8] Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2009, 136(3): 841 – 848.
- [9] Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, et al. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart*, 2011, 97(13): 1054 – 1060.
- [10] Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(5): 330 – 336.
- [11] Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2010, 104(7): 1035 – 1041.
- [12] Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study [J]. *Chest*, 2003, 124(2): 494 – 500.
- [13] Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65(3): 258 – 265.

[收稿日期] 2015-04-09

[本文编辑] 张哲康

(上接第 1184 页)

- [12] Cantinotti M, Lorenzoni V, Storti S, et al. Thyroid and brain natriuretic peptide response in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. Age-related variations and prognostic value [J]. *Circ J*, 2013, 77(1): 188 – 197.
- [13] Shih CY, Sapru A, Oishi P, et al. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: A potential perioperative marker[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 632 – 638.
- [14] Nahum E, Pollak U, Dagan O, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide level on the postoperative course of infants with congenital heart disease[J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(5): 284 – 288.
- [15] Nir A. Is it to incorporate natriuretic peptide levels into perioperative evaluation of infants with congenital heart disease? [J] *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(5): 313 – 314.
- [16] Amirovin R, Keller RL, Herrera C, et al. B-type natriuretic peptide levels predict outcomes in infants undergoing cardiac surgery in a lesion-dependent fashion[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(5): 1279 – 1287.
- [17] Lowenthal A, Camacho BV, Lowenthal S, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide as 71 biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(6): 866 – 872.

[收稿日期] 2015-04-08

[本文编辑] 朱宝渊