

红细胞分布宽度在医院获得性肺炎实验室诊断中的价值评估

吴 凯 刘 芬 张 利 王书侠

摘 要 **目的** 本研究探讨红细胞分布宽度(RDW)在医院获得性肺炎(HAP)实验室诊断及其感染菌群中的价值评估。**方法** 回顾性分析住院患者的痰培养结果及其相应的血常规衍生参数 RDW,痰培养结果分为痰培养阳性组(HAP)和痰培养阴性组(疑似 HAP),随机抽取同期健康体检者作为对照组,并采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析 RDW 对 HAP 及感染菌群的诊断价值。**结果** 与对照组[12.85(12.27,13.30)]和痰培养阴性组[13.15(12.57,14.20)]比较,住院患者痰培养阳性组的 RDW 异常(升高)率(58.90%)显著升高,RDW 水平[15.40(14.20,16.60)]也显著升高;痰培养阳性组的菌群以革兰阴性杆菌为主,其次为革兰阳性球菌和真菌;阴性杆菌组的 RDW 水平[15.90(14.35,17.40)]与阳性球菌组[14.80(14.17,15.30)]和真菌组[14.90(14.05,16.17)]比较差异有统计学意义。ROC 曲线分析显示,RDW 诊断 HAP 感染的 AUC 为 0.81;区分革兰阴性菌与革兰阳性菌及真菌的 AUC 分别为 0.75 和 0.72。**结论** RDW 可作为 HAP 及其感染菌群的辅助诊断,RDW 将是一种很有前景的炎性生物学标志物。

关键词 医院获得性肺炎 红细胞分布宽度 实验室诊断

中图分类号 R515

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.021

Evaluation of RDW in the Laboratory Diagnosis of Hospital - acquired Pneumonia. Wu Kai, Liu Fen, Zhang Li, et al. *Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210028, China*

Abstract **Objective** To evaluate the value of Red cell distribution width (RDW) in laboratory diagnosis and infectious flora of hospital - acquired pneumonia (HAP). **Methods** The sputum culture results of inpatients and their corresponding blood routine derived parameters, RDW, were retrospectively analyzed. Sputum culture results were divided into positive - culture group and negative - culture group. Meanwhile, healthy subjects were randomly selected as control group. The receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) were employed to analyze the diagnostic value of RDW for HAP and infectious flora. **Results** Compared with [12.85 (12.27,13.30)] in control group and [13.15 (12.57,14.20)] in negative group. Abnormality rate (58.90%) of RDW in positive group of hospitalized patients was significantly higher, and the RDW level [15.40 (14.20,16.60)] was also significantly increased. The bacteria in positive group were mainly Gram - negative bacilli (G^-b), followed by Gram - positive cocci (G^+c) and fungi. RDW level of G^-b group [15.90 (14.35,17.40)] was significantly different from that of G^+c group [14.80 (14.17,15.30)] and fungal group [14.90 (14.05,16.17)]. ROC analysis suggested the AUC of RDW to diagnose HAP infection was 0.81; and the AUC for distinguishing G^-b from G^+c and fungi were 0.75 and 0.72, respectively. **Conclusion** RDW can be used as an auxiliary diagnosis of HAP and its infective flora, and it will be a promising inflammatory biomarker.

Key words Hospital - acquired pneumonia; Red cell distribution width; Laboratory diagnosis

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是血细胞检测的常规参数,是反映外周血红细胞体积异质性的一种指标,RDW 越高,表明红细胞的离散程度越大。过去 RDW 一直用于贫血的

诊断或鉴别诊断,近来有研究表明,其与自身免疫病、心血管病、消化系统疾病、感染性疾病等均密切相关^[1-4]。医院获得性肺炎(hospital - acquired pneumonia, HAP)即医院内肺炎,是住院患者最常见的并发症,常见的病原体主要为细菌、真菌等。由于 HAP 起病隐匿,个体的差异又导致临床表现各异,若诊疗不及时,严重的可引起脓毒症或多脏器衰竭,病死率高。

HAP 的实验室诊断主要是下呼吸道分泌物的培养,这也是鉴定 HAP 病原体的“金标准”,但由于呼

基金项目:江苏省中医药领军人才基金资助项目(SLJ0209);江苏省中医药局科技项目(FY201809)

作者单位:210028 南京中医药大学附属中西医结合医院、江苏省中医药研究院检验科

通讯作者:王书侠,电子信箱:wsx0518@126.com

吸道是开放性通道,病原体复杂多样,再加上标本采样的质量问题,致使培养的病原体是定植还是感染、致病菌是革兰阳性菌还是阴性菌很难判断。最近有研究发现,实验室常规项目 RDW 有可能成为急性阑尾炎或胃食管反流病诊断的生物学标志物^[5, 6]。有研究者报道 RDW 可有效区分新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 与普通社区获得性肺炎或甲乙型流感病毒感染^[7, 8]。RDW 还可作为迟发型革兰阴性菌脓毒症的预测因子,并且 RDW 升高与其病死率紧密相关,与 C 反应蛋白 (CRP) 联合可以预判反复血培养阴性的感染性心内膜炎^[4, 9]。同时, RDW 还可能成为脓毒症病情进展或 COVID-19 从普通型进展为重症型的预后评估^[10, 11]。作为实验室常规检测的衍生项目, RDW 具有简便、价廉等优点,那么 RDW 对 HAP 的实验室诊断及感染菌群的评估是否有一定的价值呢? 目前, RDW 在病情的预后报道较多,但在 HAP 的实验室诊断及感染菌群中的价值还鲜有报道。本研究初步探讨 HAP 实验室诊断与 RDW 的相关性,评估 RDW 在 HAP 实验诊断及感染菌群中的价值。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2019 年 1~6 月成年住院患者痰细菌培养及同一患者血常规的检查结果。HAP 的诊断标准参照 2018 版《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》。排除血液系统疾病、脓毒症、明显的自身免疫病和肿瘤等患者。

2. 研究方法: (1) 数据收集: 统计分析患者的痰培养结果及其血常规参数 RDW, 分为痰培养阳性组 (阳性组) 73 例和痰培养阴性组 (阴性组) 48 例, 同时随机抽取同期健康体检者 20 例作为对照组。所有患者痰培养送检时间和血常规送检时间间隔不超过 3 天。若同一患者间隔不同的时间痰培养结果相同, 所对应的 RDW 结果不纳入统计标准。RDW (%) 参考

值: 10.6~15.0; RDW (%) > 15.0 视作异常升高。所有的检验质控均在控。(2) 仪器与试剂: 全自动五分类血液分析仪购自深圳迈瑞公司, 型号 BC-6800, 试剂为公司配套试剂; Vitek2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析仪为法国梅里埃公司生产, 原装药敏卡由该公司提供; 全自动微生物质谱检测系统为郑州安图公司, 型号 MS1000, 鉴定靶板和质谱预处理试剂由该公司生产。血常规质控品为美国 BIO-RAD 公司生产, 微生物质控品由江苏省临检中心提供。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 偏态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示, 用非参数检验; 计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示, 率的比较采用四格表资料的 χ^2 检验; 使用 ROC 曲线评估 RDW 在 HAP 及其感染菌群中的诊断价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般特征及 RDW 异常率: 随机抽检痰培养 121 例, 其中痰培养阳性组 73 例, 患者年龄 72.48 ± 10.56 岁, RDW 升高 43 例 (58.90%); 痰培养阴性组 48 例, 患者年龄 68.03 ± 15.90 岁, RDW 升高 40 例 (16.66%); 另抽检同时期健康体检者 20 例, 年龄 66.80 ± 12.92 岁, RDW 升高 0 例 (0%)。3 组的性别、年龄及红系参数如平均红细胞体积 (MCV)、平均血红蛋白含量 (MCH) 及平均血红蛋白浓度 (MCHC) 比较差异无统计学意义, 血红蛋白 (HB)、白细胞计数 (WBC) 和 CRP 的阳性组和阴性组间比较差异无统计学意义, 但两组和对照组间比较差异有统计学意义; 3 组 RDW 值异常率比较差异有统计学意义, 痰培养阳性组的 RDW 异常率显著上升 (表 1)。

表 1 各组的临床特征及 RDW 异常率 [$\bar{x} \pm s$, n (%), M (Q1, Q3)]

项目	对照组 (n = 20)	阴性组 (n = 48)	阳性组 (n = 73)	P
性别 (男性/女性)	15/5	33/15	61/12	0.150
年龄 (岁)	66.80 ± 12.92	68.03 ± 15.90	72.48 ± 10.56	0.080
HB (g/L)	$146.1 \pm 8.2^*$	135.8 ± 9.3	132.3 ± 8.6	0.038
MCV (fL)	92.2 ± 6.1	89.8 ± 6.6	88.6 ± 5.2	0.052
MCH (pg)	32.1 ± 2.8	30.8 ± 3.8	30.1 ± 2.9	0.078
MCHC (g/L)	330.0 ± 9.1	326.0 ± 10.5	320.0 ± 12.3	0.062
WBC ($\times 10^9/L$)	$5.26 \pm 1.28^*$	7.89 ± 3.01	8.98 ± 3.62	0.020
CRP (mg/L)	$2.81 (1.20, 3.86)^{**}$	$83.26 (18.96, 158.93)$	$89.91 (11.11, 162.62)$	0.000
RDW 异常率	0 (0) **	8 (16.66)	43 (58.90)	0.010

RDW 异常率: 高于正常值的比率; 与阳性组和阴性组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 各痰培养组 RDW 水平:住院患者痰培养阳性组 RDW (%) 水平 [15.40 (14.20, 16.60)] 显著上升,与痰培养阴性组 RDW (%) [13.15 (12.57, 14.20)] 和健康对照组 [12.85 (12.27, 13.30)] 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而痰培养阴性组和健康对照组之间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,图 1)。

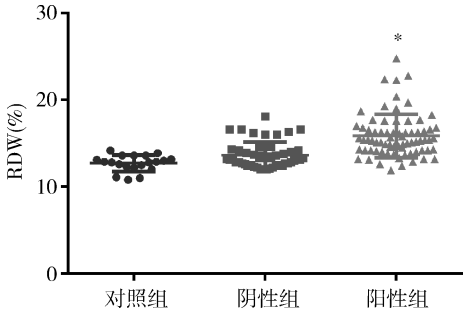


图 1 痰培养组和对对照组的 RDW 水平
与对照组和阴性组比较, * $P < 0.01$

3. 痰培养阳性组的菌群分布:121 例痰培养中,73 例培养出病原菌,主要集中在老年住院患者,病原菌以革兰阴性杆菌 (G^-b) 为主,占 50 例,其次为革兰阳性球菌 (G^+c) 和真菌 (fungus),分别为 12 例和 11 例。 G^-b 主要为肠杆菌和非发酵菌,肠杆菌以肺炎克雷伯菌和大肠杆菌为主,非发酵菌以鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为主; G^+c 主要为金黄色葡萄球菌;真菌主要为曲霉菌和隐球菌 (表 2)。

表 2 痰培养阳性组的菌群分布 ($n = 73$)

菌群	<i>n</i>	构成比 (%)
革兰阴性杆菌	50	68.49
肠杆菌科	32	43.83
非发酵菌	16	21.93
其他	2	2.73
革兰阳性球菌	12	16.43
金黄色葡萄球菌	12	16.43
真菌	11	15.07
曲霉菌	6	8.23
隐球菌 + 其他	5	6.85

4. 各菌群的 RDW 水平:73 例痰培养阳性组菌群以革兰阴性杆菌为主,其次为革兰阳性球菌和真菌。对这 3 组菌群的 RDW (%) 水平分析发现,与真菌组 RDW (%) [14.90 (14.05, 16.17)] 和阳性球菌组 RDW (%) [14.80 (14.17, 15.30)] 比较,阴性杆菌组的 RDW (%) 水平 [15.90 (14.35, 17.40)] 明显上升,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),真菌组和阳性球菌组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$,图 2)。

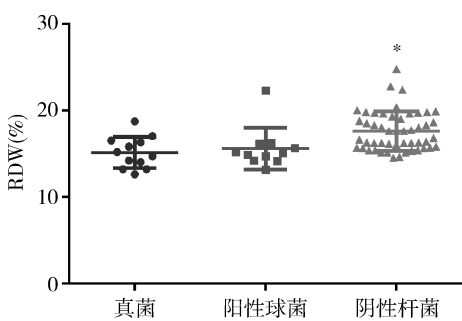


图 2 痰培养阳性组各菌群的 RDW 水平
与阳性球菌组和真菌组比较, * $P < 0.05$

5. RDW 对 HAP 及其感染菌群的预测价值:通过 ROC 曲线分析,RDW 鉴别 HAP (痰培养阳性) 与疑似 HAP (痰培养阴性) 及正常对照组的 AUC 分别为 0.81 和 0.90;鉴别 HAP G^-b 感染相对于 G^+c 和真菌的 AUC 分别为 0.75 和 0.72,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01 ,图 3,表 3)。ROC 曲线及其参数见图 3。

讨 论

RDW 是血液分析仪快速、自动计算出的红细胞指数,RDW 降低无临床意义。临床检验工作中常会发现 RDW 升高,通常会认为 RDW 增高是贫血或造血系统发生了障碍,但结合其他参数会发现,虽然 RDW 增高了,但红系其他指标并没有明显改变,患者也没有贫血的临床表现。那么,RDW 是不是还有其他的临床意义呢? RDW 升高与感染是否还有关联呢?

众所周知,HAP 是住院患者最常见的感染性并发症,HAP 的实验室诊断主要是痰细菌培养。本研究发现,痰培养阳性组和阴性组患者及健康对照组的年龄比较差异无统计学意义,基本可排除年龄导致的 RDW 差异。本研究住院患者 HAP 组的 RDW 异常率为 58.90%,高于 Pan 等^[7]报道的 RDW (%) 在社区获得性肺炎的异常率 (29.4%)。且 HAP 的 RDW 水平 [15.40 (14.20, 14.60)] 也较疑似 HAP 者明显上升,说明 HAP 患者的 RDW 水平呈高表达,虽然 HAP 患者 RDW 水平与 Pan 等^[7]报道的 RDW 在 COVID - 19 中的水平 [15.55 (13.70, 16.70)] 相当,但高于其在社区获得性肺炎的水平 [13.00 (12.20, 13.20)]^[6]。进一步研究发现,HAP 革兰阴性菌感染者的 RDW 水平明显高于阳性菌和真菌感染者,表明 RDW 在 G^-b 感染人群的表达水平更高。ROC 曲线发现,RDW 不仅能较好地鉴别 HAP 与疑似 HAP,还能鉴别 HAP 者 G^-b 感染与其他菌群感染,因此推测 RDW 能够作为

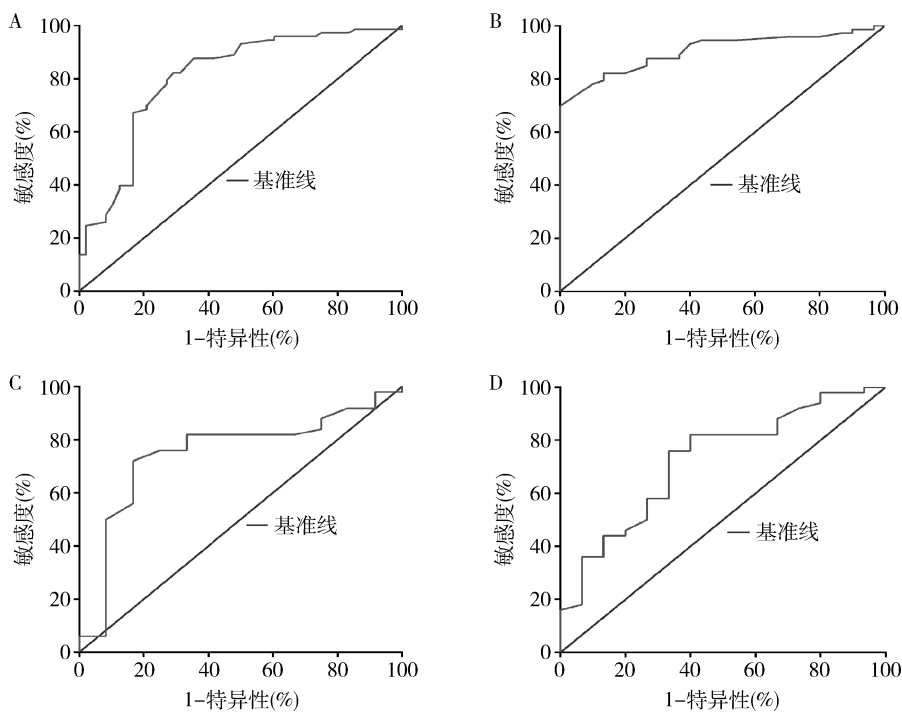


图3 RDW 预测 HAP 及其感染菌群的 ROC 曲线

A. 住院患者 HAP 及疑似 HAP; B. HAP 组及正常对照组; C. HAP G^-b 及 G^+c 感染组; D. HAP G^-b 及真菌感染组

表3 RDW 预测 HAP 及其感染菌群的效能分析

项目	Cut off	AUC	敏感度 (%)	特异性 (%)	95% CI	P
HAP/疑似 HAP	> 13.95	0.81	82.19	70.83	0.71 ~ 0.90	0.000
HAP/正常组	> 14.40	0.90	69.86	96.67	0.58 ~ 0.80	0.000
G^-b/G^+c	> 15.35	0.75	72.00	83.33	0.58 ~ 0.83	<0.01
G^-b /真菌	> 15.25	0.72	76.00	66.67	0.62 ~ 0.84	<0.01

HAP 感染标志的有效补充。在排除贫血的情况下, RDW 水平越高, 感染的可能性越大, 革兰阴性菌感染, RDW 升高越明显。

有研究表明, 炎性因子、氧化应激或营养状况与 RDW 升高密切相关^[12]。疾病或营养不良时, 机体呈急、慢性炎性状态, 炎性因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 等形成炎症瀑布级联, 不仅直接抑制骨髓造血和 RBC 的分化、破坏 RBC 对铁的吸收和利用, 还能阻碍肾脏促红细胞生成素 (EPO) 的产生, 导致红细胞成熟障碍而使 RDW 升高。炎症发生时巨噬细胞产生的氧化应激如 iNOS 会破坏 RBC 生成的原料——核酸和脂质, 引起 RBC 膜受损和大小不均, 导致 RDW 升高^[12-14]。住院患者因各种原因多有营养不良和内环境紊乱而继发 HAP, 致炎因子上调, 导致 RDW 升高。本研究还发现 HAP 的革兰阴性菌感染占大多数 (68.49%)。革兰阴性菌细胞壁的主要成分脂多糖

(LPS) 即内毒素, 在机体免疫应答和抗生素的作用下, 菌体裂解释放内毒素引起致热源反应和“炎症风暴”, 这可能是革兰阴性菌感染的 HAP 患者 RDW 水平高于其他菌群的原因^[15]。

RDW 由 RBC 的寿命决定, 与血红蛋白、白细胞数量和年龄等无关, 而 RBC 的半衰期约 120 天, 因此 RDW 反映的是炎症的长期强度^[14, 16]。而传统炎性标志物如 CRP、降钙素原、肝素结合蛋白等反映的是短期状况, 尤其 CRP 在抗生素作用下会迅速降低, CRP 和 WBC 还属于非特异性炎性标志物, 并且这些指标价格昂贵、检测困难, 而 RDW 具有操作简便、价格低廉、可常规开展等优点。

综上所述, RDW 不仅可作为怀疑 HAP 感染和非感染的初步评估, 还可作为 HAP 感染菌群尤其革兰阴性菌感染的初判, 以辅助抗生素的治疗。怀疑 HAP 患者同时观察 RDW 的水平, 必要时动态监测

RDW 的变化,可以使 HAP 的实验室诊断得到不少启示。RDW 将是一项很有前景的生物学标志物。

参考文献

- 1 Bellan M, Soddu D, Zecca E, *et al.* Association between red cell distribution width and response to methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *Reumatismo*, 2020, 72(1): 16-20
- 2 Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 110: 104267
- 3 Korkmaz MF, Tutanç M, Bostancı M, *et al.* Red blood cell distribution width as a useful marker for severity in pediatric acute gastroenteritis [J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(11): 1109-1113
- 4 Dogan P, Varal IG. Red cell distribution width as a predictor of late-onset gram-negative sepsis [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(3): 341-346
- 5 Sevenscan NO, Cesur O, Cakar M, *et al.* Mean platelet volume and red cell distribution width as potential new biomarkers in children with gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 3176-3186
- 6 Bozlu G, Taskinlar H, Unal S, *et al.* Diagnostic value of red blood cell distribution width in pediatric acute appendicitis [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(3): 202-205
- 7 Pan YB, Ye GM, Zeng XT, *et al.* Can routine laboratory tests discriminate SARS-CoV-2-infected pneumonia from other causes of community-acquired pneumonia? [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1): 161-168
- 8 孙华宝,王涛,赖启南,等. 普通型新型冠状病毒肺炎与甲型及

- 乙型流感病毒感染患者的血常规分析[J]. *江苏医药*, 2020, 46(6): 557-560
- 9 Wei XB, Liu YH, He PC, *et al.* Combined efficacy of C-reactive protein and red blood cell distribution width in prognosis of patients with culture-negative infective endocarditis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 71173-71180
- 10 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): 481-485
- 11 Wang CZ, Deng RR, Gou LY, *et al.* Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(9): 593
- 12 Wang HC, Liu JL, Huang ZY, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for shock and death from *E. coli* bacteremia in pediatric hematological patients [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(5): 365-373
- 13 Wang SX, Yao XM, Ge L, *et al.* Mechanisms and effects of luteolin on inflammatory polarization of mouse macrophages [J]. *Med J Chin PLA*, 2018, 43(12): 1013-1018
- 14 Braun E, Kheir J, Mashiah T, *et al.* Is elevated red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired pneumonia? [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(1): 1-11
- 15 Wang SX, Cao M, Xu SH, *et al.* Luteolin alters macrophage polarization to inhibit inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 95-108
- 16 Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: a narrative review [J]. *Clin Biochem*, 2020, 77: 1-6

(收稿日期: 2021-02-08)

(修回日期: 2021-03-30)

创伤后应激障碍小鼠海马神经细胞内 FoxO3a 和 LC3 蛋白的表达变化

王琼峰 韩雨清 周 阳 孙 卓 包海军 蒯锦霞 蔡红星

摘 要 **目的** 研究创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)小鼠海马神经细胞内 FoxO3a 和 LC3 蛋白表达的变化。**方法** 采用单一连续刺激(single prolonged stress, SPS)方法建立 PTSD 小鼠模型,应用旷场实验、高架十字迷宫、Morris 水迷宫 3 种行为学检测方法测试 SPS 刺激后小鼠的空间记忆能力和焦虑水平,通过 Western blot 法检测海马神经细胞自噬相关蛋白 LC3、p62 以及信号通路相关蛋白 Akt、p-Akt、FoxO3a、p-FoxO3a 的表达,并利用免疫荧光染色方法观察 FoxO3a、LC3 的表达水平。**结果** 行为学实验检测结果显示,与 Control 组比较,PTSD 组小鼠焦虑水平升高及空间记忆受损($P < 0.01$);Western blot 法和免疫荧光染色结果显示,PTSD 组小鼠海马神经细胞 p-Akt 蛋白水平增加, FoxO3a 蛋白表达增加, p-FoxO3a 蛋白表达减少,自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 比值增加, p62 蛋白水平降低($P < 0.05$);海马神经细胞内 FoxO3a 和 LC3 荧光表达强度增加。**结论** SPS 刺激后 PTSD 小鼠海马神经细胞自噬增多, FoxO3a 表达增加。

基金项目:江苏高校省级重点实验室开放研究课题(JBSL1703);江苏省徐州市科技计划项目(KC20120)

作者单位:221002 徐州医科大学法医学教研室(王琼峰、韩雨清、周阳、包海军、蒯锦霞、蔡红星),病理学教研室(孙卓)

通讯作者:蔡红星,电子邮箱:55752663@qq.com