

血红蛋白与红细胞分布宽度比值 在胰腺癌患者中的预后价值

时慧, 王加平

(东海县人民医院检验科, 江苏 连云港 222300)

摘要: **目的** 分析血红蛋白(Hb)与红细胞分布宽度(RDW)比值(HRR)在胰腺癌患者临床预后评估中的应用价值, 筛选影响胰腺癌患者预后的危险因素, 为改善患者预后提供参考。**方法** 回顾性分析2019年1月至2020年5月东海县人民医院收治的70例原发性胰腺癌患者的临床资料, 作为胰腺癌组, 另回顾性分析同期于东海县人民医院体检中心进行体检的70例健康人群的体检资料, 作为健康对照组; 根据所有受试者血常规结果计算HRR, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HRR水平对胰腺癌患者预后的评估价值, 以ROC曲线最佳截断值0.936为临界值, 将患者划分为高HRR组(46例, $HRR \geq 0.936$)与低HRR组(24例, $HRR < 0.936$)。比较健康对照组与胰腺癌组研究对象HRR水平; 比较高HRR组与低HRR组患者相关临床资料及无进展生存时间和总生存时间; 采用Cox比例风险模型分析影响胰腺癌患者预后的相关因素。**结果** 胰腺癌组患者HRR水平显著低于健康对照组; ROC曲线分析显示, HRR预测胰腺癌患者预后的曲线下面积(AUC)为0.772; 低HRR组中体质指数(BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$ 、肿瘤最大径 $> 5 \text{ cm}$ 、TNM分期为III~IV期、淋巴结转移的患者占比及白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、RDW、糖类抗原199(CA199)、组织型转谷氨酰胺酶2(TG2)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平均显著高于高HRR组, Hb、白细胞介素-10(IL-10)水平均显著低于高HRR组(均 $P < 0.05$); 随访2年, 70例患者总生存率为60.00%(42/70); Kaplan-Meier生存曲线结果显示, 低HRR组患者无进展生存时间和总生存时间均短于高HRR组(均 $P < 0.05$); Cox比例风险模型分析结果显示, HRR水平低、肿瘤最大径 $> 5 \text{ cm}$ 、TNM分期为III~IV期、淋巴结转移、NLR水平高、CA199水平高均为影响胰腺癌患者预后的独立危险因素($HR = 5.519, 1.026, 1.258, 1.425, 3.265, 4.274$, 均 $P < 0.05$)。**结论** HRR与胰腺癌患者预后密切相关, 其对胰腺癌患者预后评估亦具有较高的预测价值, 且HRR水平低、肿瘤最大径 $> 5 \text{ cm}$ 、TNM分期为III~IV期、淋巴结转移、NLR水平高、CA199水平高均为影响胰腺癌患者预后的独立危险因素, 临床上可针对上述因素采取相应措施, 改善患者预后。

关键词: 胰腺癌; 血红蛋白; 红细胞分布宽度; 预后; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0111.04

胰腺癌是常见的消化道系统恶性肿瘤, 疾病早期患者通常没有明显症状, 大多数患者在确诊时已经处于晚期, 预后极差, 因此探讨胰腺癌发病机制并寻找可预测其预后的生物标志物, 对提高患者生存质量具有重要意义。由于肿瘤细胞消耗了胰腺癌患者机体内的营养物质, 会

导致血红蛋白(Hb)合成不足, 或者消耗过快, 从而使患者Hb水平降低^[1]。胰腺癌是一种消耗性疾病, 患者会出现食欲减退、消化不良、脂肪泻等一系列消化道症状, 造成消化吸收功能减退, 使铁剂、叶酸等造血原料摄入不足而导致贫血; 红细胞分布宽度(RDW)偏高意味着红细

作者简介: 时慧, 大学本科, 副主任技师, 研究方向: 临床检验医学。

- 解读[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(22): 1715-1718.
- [4] 耿翠萍, 张冰清, 刘新林, 等. COPD患者营养不良-炎症反应状态与其住院风险的关系研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(16): 2728-2731.
- [5] 李玉群, 梁贤球, 何晟, 等. 稳定期COPD患者营养状况与血清脂联素、肺功能、CAT评分的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(7): 969-972.
- [6] 许凤琼, 胡学宁, 王君钰, 等. ω -3鱼油脂肪乳在慢性阻塞性肺疾病合并自发性气胸患者术后的临床应用[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(12): 924-926.
- [7] 马晶晶, 孙冲, 张牧烱, 等. ω -6多不饱和脂肪酸氧化产物4-羟基壬烯醛的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2021, 49(19): 57-64.
- [8] 葛凯杰, 孟佳, 郭萍. ω -3鱼油脂肪乳联合生长激素治疗有创机械通气危重患者的观察[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(9): 55-56.
- [9] 徐庆连, 王帅, 章杰, 等. ω -3多不饱和脂肪酸对烧伤合并重度吸入性损伤患者肺功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(4): 360-361.
- [10] 廖新成, 郭光华. ω -3多不饱和脂肪酸对急性肺损伤炎症反应及免疫功能影响的机制研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2020, 15(3): 219-222.

胞体积分布宽度变异系数偏高,即外周血红细胞的体积是不同的,大小是不均匀的,该情况多发于贫血^[2]。相关研究发现,低HRR水平的胃癌患者死亡风险是高HRR患者的1.42倍,并证实HRR是胃癌患者总生存时间的独立预测因素;HRR的降低可能与Hb的降低有关,即低HRR患者预后不良有可能和贫血有关,Hb是机体内携氧的主要分子,Hb浓度降低导致机体内缺氧细胞数量增加,而缺氧状态下,肿瘤细胞对放、化疗的敏感性降低,治疗效果变差^[3]。鉴于此,本研究旨在探讨HRR在胰腺癌患者临床预后评估中的应用价值,同时筛选影响胰腺癌患者预后的危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2020年5月东海县人民医院收治的70例原发性胰腺癌患者的临床资料,纳入胰腺癌组,另回顾性分析同期于东海县人民医院体检中心进行体检的70例健康人群的体检资料,将其作为健康对照组。纳入标准:胰腺癌组符合《胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)》^[4]中的相关诊断标准;患者预估生存期 ≥ 6 个月;经临床检查与病理学检查确诊者;临床资料完整者等。排除标准:合并其他类型恶性肿瘤或血液系统疾病者;长期服用激素治疗者;合并急、慢性炎症性疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 ①所有研究对象均于入院时采集清晨空腹静脉血4 mL,其中2 mL,使用全血细胞分析仪(希森美康生物科技有限公司,型号: XN1000)检测RDW水平;另2 mL静脉血经3 000 r/min的转速离心10 min,取血清,采用全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司,型号: CS-1200)检测血清Hb水平,并计算 $HRR = Hb/RDW$ 。②采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HRR水平对胰腺癌组患者预后的评估价值。③以ROC曲线最佳截断值0.936为临界值,将患者划分为高HRR组(46例, $HRR \geq 0.936$)与低HRR组(24例, $HRR < 0.936$),对比分析高HRR组与低HRR组患者的临床特征,主要包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、肿瘤部位(胰头/颈、胰体/尾)、肿瘤最大径(>5 cm、 ≤ 5 cm)、TNM分期、淋巴结转移、白细胞计数(WBC)、Hb、血小板计数(PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、RDW、糖类抗原199(CA199)、组织型转谷氨酰胺酶2(TG2)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白细胞介素-10(IL-10)。在患者空腹状态下抽取空腹静脉血4 mL,取其中2 mL静脉血,使用全血细胞分析仪检测WBC、PLT、中性粒细胞、淋巴细胞,计算NLR;另2 mL静脉血经3 000 r/min的转速离心10 min,保留血清,采用电化学发光法测定血清CA199水平,采用全自动生化分析仪检测血清TG2水

平,以酶联免疫法检测血清TGF- β_1 、IL-10水平。④所有患者均定期随访2年或随访追踪至死亡日期,随访方式为电话或门诊,3个月随访1次,记录患者的生存情况,采用Kaplan-Meier生存曲线分析HRR与胰腺癌患者无进展生存时间和总生存时间的关系。⑤采用Cox比例风险模型分析影响胰腺癌患者预后的相关因素。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;经K-S检验证实符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用ROC曲线分析HRR对胰腺癌患者预后的评估价值;采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,行Log-rank检验进行生存分析;采用Cox比例风险模型分析影响胰腺癌患者预后的相关因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌患者与健康对照组HRR水平比较 胰腺癌组患者的HRR水平为(0.93 ± 0.15),显著低于健康对照组研究对象的(1.15 ± 0.24),差异有统计学意义($t = 6.504$, $P < 0.05$)。

2.2 ROC曲线分析HRR对胰腺癌患者预后的预测价值 70例胰腺癌患者均顺利完成随访,无数据删失,随访2年期间共死亡28例,总生存率为60.00%(42/70)。HRR预测胰腺癌患者预后的曲线下面积(AUC)为0.772(95%CI值:0.692~0.853),敏感度为65.70%,特异度为82.90%,最佳截断值为0.936,见图1。

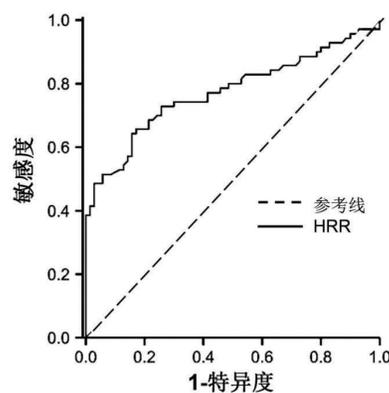


图1 HRR预测胰腺癌患者预后的ROC曲线

2.3 高HRR组与低HRR组患者临床资料比较 低HRR组中BMI >28 kg/m²、肿瘤最大径 >5 cm、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的患者占比及WBC、PLT、NLR、RDW、CA199、TG2、TGF- β_1 水平均显著高于高HRR组,Hb、IL-10水平均显著低于高HRR组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.4 高HRR组与低HRR组患者的无进展生存时间和总生存时间比较 低HRR组患者无进展生存时间和总生存时间均明显短于高HRR组,差异均有统计学意义(均

表1 高HRR组与低HRR组患者临床资料比较

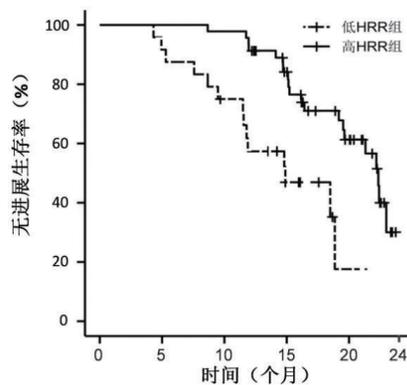
临床资料	高HRR组(46例)	低HRR组(24例)	χ^2/t 值	P值
性别 [例 (%)]			0.000	>0.05
男	25(54.35)	13(54.17)		
女	21(45.65)	11(45.83)		
年龄 [例 (%)]			2.795	>0.05
≥60岁	21(45.65)	16(66.67)		
<60岁	25(54.35)	8(33.33)		
BMI [例 (%)]			3.882	<0.05
>28 kg/m ²	5(10.87)	8(33.33)		
≤28 kg/m ²	41(89.13)	16(66.67)		
肿瘤部位 [例 (%)]			0.132	>0.05
胰头 / 颈	27(58.70)	13(54.17)		
胰体 / 尾	19(41.30)	11(45.83)		
肿瘤最大径 [例 (%)]			16.235	<0.05
>5 cm	17(36.96)	21(87.50)		
≤5 cm	29(63.04)	3(12.50)		
TNM分期 [例 (%)]			10.145	<0.05
I ~ II	28(60.87)	5(20.83)		
III ~ IV	18(39.13)	19(79.17)		
淋巴结转移 [例 (%)]			12.167	<0.05
是	11(23.91)	16(66.67)		
否	35(76.09)	8(33.33)		
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	10.23 ± 4.17	12.79 ± 4.23	2.426	<0.05
Hb($\bar{x} \pm s$, g/dL)	13.33 ± 0.59	10.45 ± 1.31	12.702	<0.05
PLT($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	181.44 ± 56.14	208.65 ± 48.23	2.016	<0.05
NLR	2.25 ± 0.44	3.61 ± 0.52	11.526	<0.05
RDW($\bar{x} \pm s$, %)	14.01 ± 2.34	16.22 ± 3.05	3.373	<0.05
CA199($\bar{x} \pm s$, U/mL)	175.23 ± 17.68	214.26 ± 15.58	9.118	<0.05
TG2($\bar{x} \pm s$, mU/mL)	53.25 ± 4.15	57.32 ± 5.44	3.493	<0.05
TGF-β ₁ ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	33.10 ± 5.73	36.89 ± 5.48	2.666	<0.05
IL-10($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	23.41 ± 3.46	20.45 ± 3.16	3.497	<0.05

注: BMI: 体质指数; WBC: 白细胞计数; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; NLR: 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值; RDW: 红细胞分布宽度; CA199: 糖类抗原 199; TG2: 组织型转谷氨酰胺酶 2; TGF-β₁: 转化生长因子 β₁; IL-10: 白细胞介素 -10。
P<0.05), 见图 2-A、图 2-B。

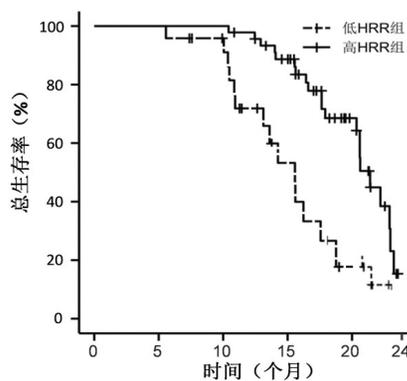
2.5 影响胰腺癌患者预后的 Cox 比例风险模型分析
经 Cox 比例风险模型分析发现, HRR 水平低、肿瘤最大径 >5 cm、TNM 分期为 III ~ IV 期、淋巴结转移、NLR 水平高、CA199 水平高均为影响胰腺癌患者预后的独立危险因素 (HR=5.519、1.026、1.258、1.425、3.265、4.274), 差异均有统计学意义 (均 P<0.05), 见表 2。

3 讨论

胰腺癌属于消化系统恶性肿瘤中预后较差的一种, 在临床中胰腺癌患者诊治时首先根据影像学检查评估肿瘤的可切除性, 对于评估为可切除的胰腺癌患者会根据原发灶



A 无进展生存时间



B 总生存时间

图2 胰腺癌患者生存曲线

部位接受相应的根治性手术。相关研究显示, 在根治性手术前通过影像学检测患者全身状况, 筛选影响胰腺癌患者预后的危险因素, 并对危险因素进行干预, 可明显改善患者预后^[5]。

相关研究认为, Hb 水平越低则患者生存周期缩短风险越高, 或认为贫血致红细胞浓度下降会导致血液含氧量变低, 降低组织血氧供给水平, 刺激癌组织释放血管生成因子, 促进新生血管生成, 以维持组织的正常血氧供给, 进而刺激癌细胞增殖, 增加远端转移风险, 影响患者临床预后^[6]; RDW 作为反映红细胞体积变化的特异性指标, 其指标变化与肿瘤相关性炎症进展具有密切相关性, 炎症因子的高表达水平可抑制骨髓红细胞成熟, 导致大量不成熟红细胞进入血液, 增加 RDW 水平^[7]。因此, Hb、RDW 水平与胰腺癌患者自身癌细胞增殖、相关性炎症进展具有密切关系。本研究结果显示, 低 HRR 组中 BMI>28 kg/m²、肿瘤最大径 >5 cm、TNM 分期为 III ~ IV 期、淋巴结转移的患者占比及 WBC、PLT、NLR、RDW、CA199、TG2、TGF-β₁ 水平均显著高于高 HRR 组, Hb、IL-10 水平均显著低于高 HRR 组, 提示 HRR 对于预测患者预后不良的潜在机制可能与全身炎症反应和营养状态有关。此外, 本研究经 Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, 低 HRR 组患者无进展生存时间和总生存时间均明显短于高 HRR 组, 提示 HRR 水

表2 影响胰腺癌患者预后的Cox比例风险模型分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95%CI 值	P 值	HR 值	95%CI 值	P 值
HRR 水平低	2.304	2.615~5.236	<0.05	5.519	2.635~8.749	<0.05
BMI>28 kg/m ²	1.752	1.102~3.030	<0.05	2.103	1.014~3.445	>0.05
肿瘤最大径 >5 cm	1.872	1.112~3.262	<0.05	1.026	1.010~2.436	<0.05
TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期	1.880	1.042~3.392	<0.05	1.258	1.038~3.526	<0.05
淋巴结转移	2.819	1.958~5.692	<0.05	1.425	1.062~2.985	<0.05
WBC 水平高	1.682	1.005~2.812	<0.05	1.611	1.005~2.698	>0.05
PLT 水平高	2.288	1.190~4.403	<0.05	1.011	0.958~2.159	>0.05
NLR 水平高	1.068	1.015~1.124	<0.05	3.265	1.529~8.745	<0.05
CA199 水平高	5.890	2.097~10.545	<0.05	4.274	2.115~9.264	<0.05
TG2 水平高	2.220	1.049~4.700	<0.05	1.162	0.984~1.366	>0.05
TGF-β ₁ 水平高	2.015	1.336~3.261	<0.05	1.375	0.827~2.168	>0.05
IL-10 水平低	2.102	1.045~3.748	<0.05	1.185	0.980~1.435	>0.05

平与胰腺癌患者预后密切相关,低HRR组患者预后不良。

多因素Cox比例风险模型分析结果显示,HRR水平低、肿瘤最大径>5cm、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、NLR水平高、CA199水平高均为影响胰腺癌患者预后的独立危险因素。胰腺癌患者的癌细胞可分泌肿瘤纤溶酶和多肽毒素,这两种毒素均可导致肿瘤血管坏死和肿瘤组织缺血性坏死。HRR主要通过胰腺癌患者贫血情况反映出患者病情的严重程度,因此对于HRR水平低的患者可给予富含铁质、高蛋白等食物进行营养补充,必要时可给予铁剂治疗,或者输血治疗。

肿瘤直径越大,淋巴结转移与局部微转移越广泛,预后亦越差;由于晚期胰腺癌患者肿瘤极大可能已发生浸润转移,侵犯肠系膜血管和腹腔大血管,无法进行根治手术,严重影响预后;淋巴结转移的患者随着肿瘤的转移,很难获得手术根治的机会,即使采取了扩大根治手术,其术后并发症也相对较多,同时切除后肿瘤的残余概率也大大增加,容易发生血行播散、远处淋巴结转移,不利于患者预后恢复^[8]。因此,出现淋巴结转移和远处转移者,应及时进行清扫,从而有助于提高预后。

NLR是临床重要的炎症标志物,在某种程度上代表着促肿瘤的炎症状态与肿瘤免疫反应之间的平衡状态,其水平升高可在一定机制下刺激血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等物质的分泌,刺激肿瘤新生血管生成^[9]。CA199是一种糖类抗原,由癌细胞产生,在多种腺癌中表达增加,如胃癌、结直肠癌等,其对消化道肿瘤的分期诊断和预后有重要作用。相关研究显示,血清CA199与胰腺癌患者癌细胞转移有关,与不良预后相关^[10]。因此对于NLR、CA199水平高的患者,可采取相应的抗炎措施,抑制炎症反应,减缓病情发展速度,改善预后。

综上,HRR对胰腺癌患者预后评估具有较高的预测

价值,且HRR水平低、肿瘤最大径>5cm、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、NLR水平高、CA199水平高均为影响胰腺癌患者预后的独立危险因素,临床上可针对上述因素采取相应措施,改善患者预后。

参考文献

- [1] 张美华,薛静,辛勇,等.胰腺癌患者化疗前后血红蛋白、癌胚抗原、糖类抗原19-9和糖类抗原125、糖类抗原50水平变化与价值研究[J].实验与检验医学,2019,37(3):505-507.
- [2] 李涛,曹阳,费素娟.红细胞分布宽度及胆红素与胃癌临床特征的关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(2):145-149.
- [3] 代春梅,谢兴凤,邓蕾.血红蛋白与红细胞分布宽度比值在胃癌筛查中的价值[J].医学检验与临床,2021,32(2):21-24.
- [4] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会.胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(4):358-370.
- [5] 朱序勤,贾淞淋,祁洁,等.影响胰腺癌根治术预后的围手术期相关因素的回顾性分析[J].中国癌症杂志,2019,29(7):521-527.
- [6] 董雪燕,唐国峰,陈伟,等.外周血红蛋白/红细胞分布宽度比值对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响[J].中国实验血液学杂志,2022,30(3):765-770.
- [7] 姜孝娟,黄勇,张丽娟,等.血清胰岛素样生长因子-1、红细胞分布宽度及糖类抗原199在食管癌诊断及病情评估中的作用[J].实用医院临床杂志,2022,19(4):187-189.
- [8] 刘肇修,肖明兵,江枫,等.胰腺癌患者预后的影响因素分析及其对生存结局的预测价值[J].山东医药,2016,56(40):53-55.
- [9] 沈红,汪秀云,许辉琼,等.274例胰腺癌临床病理特征及影响患者预后的危险因素[J].昆明医科大学学报,2019,40(3):97-101.
- [10] 邓国超,闫欢,韩全利,等.晚期胰腺癌预后的影响因素分析[J].解放军医学院学报,2018,39(12):1041-1044.