

·论 著·

增高的红细胞分布宽度变化预测心源性休克患者预后

袁瑶 黄娟 冯波 钟磊

[摘要] 目的 探讨重症医学科(ICU)住院期间红细胞分布宽度(RDW)变化(Δ RDW)及入ICU时RDW水平与心源性休克(CS)患者全因死亡率的关联。方法 采用回顾性观察性队列研究方法,从美国重症监护医学信息数据库(MIMIC-III)中收集首次入住ICU成人CS患者的临床资料。根据入ICU第1天时RDW水平将患者分为正常组($10.50\% \leq \text{RDW} \leq 15.50\%$)和高水平组($\text{RDW} > 15.50\%$)。根据住院期间RDW变化情况又将其分为 $-0.40\% < \Delta \text{RDW} < 0.40\%$ 组、 $\Delta \text{RDW} \leq -0.40\%$ 组和 $\Delta \text{RDW} \geq 0.40\%$ 组。根据随访90 d时情况,将其分成生存组和死亡组,采用Kaplan-Meier生存曲线分析各组患者90 d累积生存率变化情况。运用多因素COX回归分析模型探索RDW是否为CS患者全因死亡率的独立危险因素。同时,采用限制性立方样条(RCS)刻画入ICU时RDW水平与死亡率之间的剂量反应关系。结果 该项研究最终纳入770名成人CS患者,入ICU之日起90 d死亡316例,生存454例。与生存组相比,死亡组患者入住ICU时和离开ICU时RDW均较高。Kaplan-Meier生存曲线显示,与 $-0.40\% < \Delta \text{RDW} < 0.40\%$ 组和 $\Delta \text{RDW} \leq -0.40\%$ 组相比, $\Delta \text{RDW} \geq 0.40\%$ 组CS患者90 d累积生存率最低($\chi^2=15.58, P<0.05$)。多因素COX回归分析显示, $\Delta \text{RDW} \geq 0.40\%$ 组和入ICU时高水平RDW组是90 d全因死亡率的独立危险因素(HR 分别=1.58、1.49, P 均 <0.05)。RCS表明,入ICU第1天时RDW与CS患者90 d全因死亡间呈线性关系($\chi^2=5.99, P>0.05$)。结论 入ICU时RDW水平 $\geq 14.99\%$ 及住ICU期间 ΔRDW 升高 $\geq 0.40\%$ 均与CS患者90 d全因死亡率相关。

[关键词] 红细胞分布宽度; 心源性休克; 死亡率; 重症医学科; 队列研究

Enlarging red cell distribution width during intensive care unit course for predicting prognosis in patients with cardiogenic shock YUAN Yao, HUANG Juan, FENG Bo, et al. Department of Critical Care Medicine, The Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315100, China.

[Abstract] **Objective** To explore the association between the RDW variation (Δ RDW) during intensive care unit (ICU) course and the RDW on ICU admission and the risk of 90-day all-cause mortality in patients with cardiogenic shock (CS). **Methods** We employed retrospective observational cohort study and extracted clinical data about the adult CS patients on the first ICU admission from the MIMIC-III database. According to RDW level on first day in ICU, the patients were divided into normal group ($10.50\% \leq \text{RDW} \leq 15.50\%$) and high level group ($\text{RDW} > 15.50\%$). According to Δ RDW level during hospitalization, the patients were divided into $-0.40\% < \Delta \text{RDW} < 0.40\%$ group, $\Delta \text{RDW} \leq -0.40\%$ group and $\Delta \text{RDW} \geq 0.40\%$ group, respectively. According to the situation at 90 days of follow-up, they were divided into survival group and death group. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the 90d cumulative survival rate of each group, and multivariate COX regression analysis was used to explore whether RDW was an independent risk factor for all-cause mortality in CS patients or not. At the same time, the dose-response relationship between RDW level and mortality on ICU admission was characterized by restricted cubic splines (RCS). **Results** The study included 770 adult patients with CS, of whom 316 died and 454 survived at 90 days after admission to ICU. Compared with CS patients in the survival group, RDW of patients in the death group was higher both on ICU admission and discharge. Kaplan-Meier survival curve showed that compared with the $-0.40\% < \Delta \text{RDW} < 0.40\%$ group and the $\Delta \text{RDW} \leq -0.40\%$ group, the 90d cumulative survival rate of CS patients in the $\Delta \text{RDW} \geq 0.40\%$ group was the lowest ($\chi^2=15.58, P<0.05$). Multivariate COX regression

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.004.007

作者单位: 315100 浙江宁波, 宁波市鄞州区第二医院重症医学科(袁瑶、黄娟、冯波); 湖州市中心医院重症医学科(钟磊)

analysis showed that the group with $\Delta\text{RDW} \geq 0.40\%$ and the group with high RDW on ICU admission were independent risk factors for 90d all-cause mortality ($\text{HR}=1.58, 1.49, P<0.05$). RCS showed a linear relationship between RDW on first day of ICU admission and 90-day all-cause death in CS patients ($\chi^2=5.99, P>0.05$). **Conclusion** An elevated RDW on ICU admission ($\geq 14.99\%$) were associated with 90-day all-cause mortality in CS patients as well as rising RDW during ICU hospitalization ($\Delta\text{RDW} \geq 0.40\%$).

[Key words] red cell distribution width; cardiogenic shock; mortality; intensive care unit; cohort study

心源性休克(cardiogenic shock, CS)是一种病理生理学十分复杂的临床综合征,可引起机体低血压、组织低灌注和微循环功能障碍,死亡率高达40%~50%^[1]。对CS的早期识别和风险分层,有益于这些患者的治疗决策^[2],从而可能改善他们的预后。

红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)是反映红细胞体积变化的指标,常用于贫血病因的鉴别诊断^[3]。近年来诸多研究表明,RDW是许多重症疾病不良预后的强有力独立预测因子。研究指出,住院期间升高的RDW与多种疾病不良预后相关^[4,5]。但是,在CS患者中尚无此类研究。本次研究旨在探讨CS患者ICU住院期间的RDW变化(ΔRDW)及入ICU第1天时RDW水平与全因死亡率间的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2001年6月至2012年10月美国重症监护医学信息数据库(MIMIC-III)中770例成年CS患者的临床资料。该数据库中所有患者信息均匿名处理。纳入标准为:①年龄 ≥ 18 周岁;②首次入住ICU。排除标准为:①入住ICU后24 h内死亡;②ICU住院期间仅测量过1次RDW值;③RDW值关键数据缺失。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 提取的数据包括年龄、性别、序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、入住ICU时RDW、离开ICU时RDW、阴离子间隙(anion gap, AG)、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelets, PLT)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、国际标准化比率(international normalized ratio, INR)、血糖、血钾、总钙、合并疾病、住ICU时间、住院时间、入ICU之日起90 d生存及死亡情况等。

1.2.2 分组 根据随访90 d时预后情况,将CS患者分成生存组454例和死亡组316例。根据住ICU期

间RDW变化($\Delta\text{RDW}=\text{出ICU的RDW}-\text{入ICU的RDW}$)情况^[6]将CS患者分为 $-0.40\% < \Delta\text{RDW} < 0.40\%$ 组(254例), $\Delta\text{RDW} \leq -0.40\%$ 组(65例)和 $\Delta\text{RDW} \geq 0.40\%$ 组(451例)。按照入ICU时RDW值(正常值范围10.50%~15.50%),将CS患者分为正常RDW组565例和高RDW组205例。

1.3 统计学方法 使用Stata14.0和R语言软件进行统计分析。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney U 检验或Kruskal-Wallis H 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。绘制Kaplan-Meier生存曲线,分析各组患者间90 d累积生存率情况,并采用log-rank检验。采用多因素COX回归分析模型探索RDW是否为CS患者90 d全因死亡率的独立危险因素,并计算风险比(hazard ratio, HR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。同时,采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)图探究它们之间的剂量反应关系。假设检验均采用双侧检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组临床特征比较 共770例ICU住院的CS患者纳入研究,入ICU之日起90 d死亡316例,死亡率为41.04%。生存组与死亡组的临床特征比较见表1。

由表1可见,与生存组比较,死亡组CS患者年龄、SOFA评分、入住ICU时RDW、离开ICU时RDW、AG、Cr、BUN、INR、血钾值较高,合并慢性阻塞性肺疾病和心脏骤停的比例更高;而Hb值较低,合并高血压比例较低,住院时间更短,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组性别、WBC、PLT、血糖、总钙、糖尿病、脑梗死、住ICU时间比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.2 各组之间90 d全因死亡率分析见表2

表 1 两组间的临床特征比较

临床特征	生存组(n=454)	死亡组(n=316)	t/Z/ χ^2	P
年龄/岁	67.98± 13.95	73.74± 13.41	-5.72	<0.05
男性/例(%)	277(61.01)	185(58.54)	0.47	>0.05
SOFA 评分/分	6.06± 3.44	7.82± 3.59	-6.87	<0.05
入住ICU时RDW/%	14.46± 1.75	15.39± 2.20	-6.53	<0.05
离开ICU时RDW/%	15.20± 2.09	16.60± 2.50	-8.42	<0.05
AG/mmol/L	15.83± 3.85	17.41± 4.91	-5.02	<0.05
WBC/ $\times 10^9$ /L	14.06± 5.80	14.61± 6.58	-1.23	>0.05
Hb/g/L	115.53± 23.40	111.64± 21.93	2.33	<0.05
PLT/ $\times 10^9$ /L	232.15±104.50	225.97±104.04	0.81	>0.05
Cr/ μ mol/L	97.24(79.56, 141.44)	132.60(97.24, 194.48)	-6.70	<0.05
BUN/mmol/L	8.19(5.70, 12.82)	11.39(7.65, 18.16)	-6.91	<0.05
INR/s	1.30(1.20, 1.60)	1.50(1.30, 1.90)	-4.81	<0.05
血糖/mmol/L	8.89(7.17, 12.17)	9.11(6.67, 12.97)	0.16	>0.05
血钾/mmol/L	4.26± 0.83	4.42± 0.85	-2.55	<0.05
总钙/mmol/L	2.05± 0.23	2.03± 0.25	1.04	>0.05
高血压/例(%)	193(42.51)	93(29.43)	13.66	<0.05
糖尿病/例(%)	149(32.82)	93(29.43)	0.99	>0.05
慢性阻塞性肺疾病/例(%)	46(10.13)	52(16.46)	6.71	<0.05
脑梗死/例(%)	15(3.30)	8(2.53)	0.38	>0.05
心跳骤停/例(%)	56(12.33)	74(23.42)	16.31	<0.05
急性心肌梗死/例(%)	171(37.67)	99(31.33)	3.29	<0.05
住ICU时间/d	5.90(3.47, 11.20)	6.45(3.12, 12.00)	-0.38	>0.05
住院时间/d	11.29(6.75, 18.00)	8.58(4.50, 16.92)	3.97	<0.05

注：*：与存活组比较， $P<0.05$ 。

表 2 各组之间 90 d 全因死亡率比较/例(%)

组别	生存患者数 (n=454)	死亡患者数 (n=316)
-0.40%< Δ RDW<0.40%组	176(69.29)	78(30.71)
Δ RDW $\leq$ -0.40%组	41(63.08)	24(36.92)
Δ RDW $\geq$ 0.40%组	237(52.55)	214(47.45)
正常 RDW 组	367(64.96)	198(35.04)
高 RDW 组	87(42.44)	118(57.56)

由表 2 可见， Δ RDW $\geq$ 0.40% 组 CS 患者 90 d 全因死亡率明显高于-0.40%< Δ RDW<0.40% 组和 Δ RDW $\leq$ -0.40% 组，差异有统计学意义($\chi^2=19.32$, $P<0.05$)。与正常 RDW 组患者相比，高 RDW 组患者的 90 d 全因死亡率高($\chi^2=31.52$, $P<0.05$)。

2.3 各组之间 Kaplan-Meier 生存曲线分析见图 1

由图 1 a 可见，与-0.40%< Δ RDW<0.40% 组和 Δ RDW $\leq$ -0.40% 组相比， Δ RDW $\geq$ 0.40% 组 CS 患者

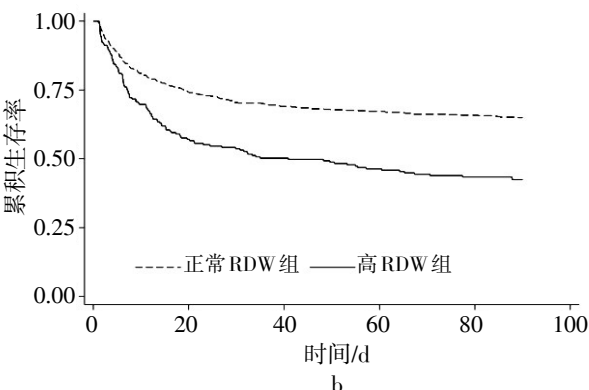
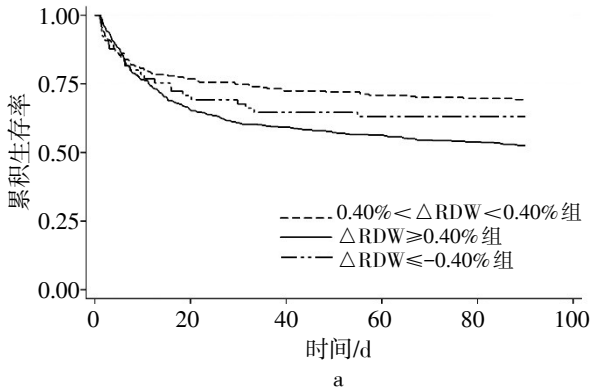


图 1 各组之间 Kaplan-Meier 生存曲线分析

90 d累积生存率最低($\chi^2=15.58, P<0.05$)。由图1 b可见,与正常RDW组患者相比,高RDW组患者的

90 d累积生存率低($\chi^2=32.77, P<0.05$)。

2.4 各组COX回归分析模型分析见表3

表3 ICU住院期间RDW变化与90 d全因死亡率的关系

组别	模型1		模型2	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
-0.40%< Δ RDW<0.40%组	1		1	
Δ RDW $\leq$ -0.40%组	1.26(0.80~1.99)	>0.05	1.15(0.72~1.84)	>0.05
Δ RDW $\geq$ 0.40%组	1.66(1.28~2.16)	<0.05	1.58(1.20~2.09)	<0.05
正常RDW组	1		1	
高RDW组	1.93(1.53~2.42)	<0.05	1.49(1.15~1.94)	<0.05

注:模型1未调整相关混杂因素;模型2对年龄、SOFA评分、AG、Hb、Cr、BUN、INR、钾、高血压、慢性阻塞性肺疾病、心脏骤停、急性心肌梗死和住院时间进行调整。

由表3可见,在模型1中,与-0.40%< Δ RDW<0.40%组相比, Δ RDW $\leq$ -0.40%组和 Δ RDW $\geq$ 0.40%组的HR(95%CI)分别为1.26(0.80~1.99)和1.66(1.28~2.16)。在模型2中,控制了相关混杂因素后,多因素COX回归分析模型仍表明 Δ RDW $\geq$ 0.40%组是这类患者90 d全因死亡的独立危险因素(HR=1.58, $P<0.05$)。与正常RDW相比,入ICU时高RDW是这类患者90 d全因死亡的独立危险因素(HR=1.49, $P<0.05$)。

2.5 入ICU时RDW与90 d全因死亡率的剂量反应关系分析见图2

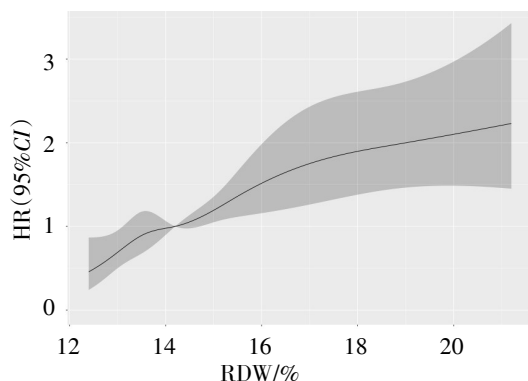


图2 入ICU时RDW与90 d全因死亡率的关系

由图2可见,入ICU时RDW与CS患者90 d全因死亡间呈线性关系($\chi^2=5.99, P>0.05$)。当RDW为14.21%时,其HR约为1。总体来看,随着RDW指标的升高,这类患者90 d全因死亡风险随之升高。

3 讨论

CS是临床上一种十分凶险的疾病,具有进展快和死亡率高等特点。早期评估CS患者预后情况,有可能会辅助临床医生尽早进行针对性治疗,从而有望改善此类患者预后。因此,寻找一种操作简单且

又经济实用的标志物具有重要的临床意义。

本次研究通过回顾性分析成年CS患者住ICU期间 Δ RDW及入ICU时RDW水平与全因死亡率的关联。本次研究结果显示,与生存组CS患者相比,死亡组患者入住ICU时和离开ICU时RDW均较高。Kaplan-Meier生存曲线显示,与-0.40%< Δ RDW<0.40%组和 Δ RDW $\leq$ -0.40%组相比, Δ RDW $\geq$ 0.40%组CS患者90 d累积生存率最低。多因素COX回归分析显示, Δ RDW $\geq$ 0.40%组和入ICU时高水平RDW组是90 d全因死亡率的独立危险因素。RCS表明,入ICU第1天时RDW与CS患者90 d全因死亡间呈线性关系。这一结果与章凯等^[7]研究结果一致。

近些年来一些研究表明,RDW与急性冠脉综合征^[8]、急性心肌梗死^[9]及心脏骤停^[10]等多种心血管疾病的不良临床结局间存有关联。研究显示,RDW的升高与机体炎症反应、氧化应激、营养不良、肾脏功能和药物影响等多种因素有关^[11]。炎症反应可干扰体内铁离子的代谢以及抑制促红细胞生成素的产生和功能,它直接或间接地影响红细胞的存活时间,从而导致RDW增高^[12]。另外,氧化应激通过缩短红细胞寿命和相对增加未成熟红细胞入血,从而引起机体RDW水平增高^[13,14]。当然,在CS的发生发展过程中,以炎症反应、氧化应激为特征的缺血再灌注损伤可能起着重要作用,研究表明炎症可能是冠脉疾病发展的必要条件,CS可引起系统性炎症反应综合征,急性心肌梗死早期再灌注可能导致氧化应激和炎症的释放增强,炎症标志物水平升高可预测ST段抬高的急性心肌梗死患者的短期死亡率和CS的发生^[15,16]。它们会影响骨髓造血功能,导致RDW上升^[17]。

当然,本研究也存在局限性。首先,它是基于MIMIC-Ⅲ数据库的单中心回顾性观察性研究,选择性偏倚难以避免,研究结果未来需前瞻性研究进一步验证。其次,由于MIMIC-Ⅲ数据库无明确的既往病史,血液病或肾性贫血患者难以区分和剔除。因此,血液疾病对RDW值的影响难以评估。最后,本次研究只研究了90 d全因死亡率,未研究长期死亡率,因此,无法评估RDW对CS患者长期预后的影响。

综上所述,住ICU期间增高的RDW变化($\Delta\text{RDW} \geq 0.40\%$)以及入ICU时高RDW($\geq 14.99\%$)与CS患者90 d死亡率相关。然而,未来需要更多前瞻性、大样本甚至多中心的研究来证实本次结论。

参考文献

- Thiele H, De Waha-Thiele S, Freund A, et al. Management of cardiogenic shock[J]. *Euro Intervent*, 2021, 17(6): 451-465.
- Rivas-Lasarte M, Sans-Rosello J, Collado-Lledo E, et al. External validation and comparison of the Card Shock and IABP-SHOCK II risk scores in real-world cardiogenic shock patients[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(1): 1-16.
- Marvisi M, Mancini C, Balzarini L, et al. Red cell distribution width: A new parameter for predicting the risk of exacerbation in COPD patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(9): e14468.
- Ferreira JP, Girerd N, Arrigo M, et al. Enlarging red blood cell distribution width during hospitalization identifies a very high-risk subset of acutely decompensated heart failure patients and adds valuable prognostic information on top of hemoconcentration[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14): e3307.
- Gorelik O, Izhakian S, Barchel D, et al. Changes in red cell distribution width during hospitalization for community-acquired pneumonia: Clinical characteristics and prognostic significance[J]. *Lung*, 2016, 194(6): 985-995.
- Shteinshnaider M, Barchel D, Almozni-Sarafian D, et al. Prognostic significance of changes in red cell distribution width in an internal medicine ward[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(8): 616-622.
- 章凯, 徐鑫, 钟磊, 等. 红细胞分布宽度对成年心源性休克患者的临床预后价值[J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20(5): 416-420.
- Pan R. Relationship of red cell volume distribution width and n-terminal pro-brain natriuretic peptide with severity and prognosis of patients with acute coronary syndrome receiving percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(4): 1-6.
- Ferreira JP, Lamiral Z, Bakris G, et al. Red cell distribution width in patients with diabetes and myocardial infarction: An analysis from the examine trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(7): 1580-1587.
- Fontana V, Spadaro S, Villos P, et al. Can red blood cell distribution width predict outcome after cardiac arrest? [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84(6): 693-702.
- Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, et al. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 581.
- Yu XS, Chen ZQ, Hu YF, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality risk in patients with acute respiratory distress syndrome based on the Berlin definition: A propensity score matched cohort study[J]. *Heart Lung*, 2020, 49(5): 641-645.
- Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Bahreyni A, et al. The diagnostic and prognostic value of red cell distribution width in cardiovascular disease: Current status and prospective[J]. *Biofactors*, 2019, 45(4): 507-516.
- Alkhatib A, Price LL, Esteite R, et al. A predictive model for acute respiratory distress syndrome mortality using red cell distribution width[J]. *Crit Care Res Pract*, 2020, 2020: 3832683.
- Buttner P, Obradovic D, Wunderlich S, et al. Selenoprotein P in myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. *Shock*, 2020, 53(1): 58-62.
- Lang CN, Kaier K, Zotzmann V, et al. Cardiogenic shock: incidence, survival and mechanical circulatory support usage 2007-2017 insights from a national registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(9): 1421-1430.
- Rayes HA, Vallabhajosyula S, Barsness GW, et al. Association between anemia and hematological indices with mortality among cardiac intensive care unit patients[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5): 616-627.

(收稿日期 2024-03-10)

(本文编辑 葛芳君)