

红细胞分布宽度在原发性胆汁性胆管炎中的评估价值

焦 艳, 张春霞

内蒙古林业总医院消化内科, 内蒙古 呼伦贝尔市

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月25日

摘 要

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种自身免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病, 病因尚未被明确, 若不尽早诊治则预后较差, 肝穿刺活检是该病常用的临床诊断方法, 但其为有创检查, 且结果易受多种因素的影响, 因此, 人们一直在寻找一种廉价、容易获得、非侵入性的标志物来帮助监测PBC。近年来, 大量临床研究证实红细胞分布宽度在原发性胆汁性胆管炎病情评估中发挥重要作用, 本文就原发性胆汁性胆管炎与红细胞分布宽度的研究进展作一概述。

关键词

红细胞分布宽度, 原发性胆汁性胆管炎, 实验室指标

Evaluation Value of Red Blood Cell Distribution Width in Primary Biliary Cholangitis

Yan Jiao, Chunxia Zhang

Department of Gastroenterology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 25th, 2023

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune mediated chronic cholestatic liver disease with unclear etiology and poor prognosis if not diagnosed and treated early. Liver biopsy is a commonly used clinical diagnostic method for this disease, but it is an invasive examination and

the results are easily influenced by multiple factors. Therefore, people have been searching for cheap, easily obtainable noninvasive biomarkers to assist in monitoring PBC. In recent years, a large number of clinical studies have confirmed that the distribution width of red blood cells plays an important role in the evaluation of the condition of primary biliary cholangitis. This article provides an overview of the research progress on primary biliary cholangitis and the distribution width of red blood cells.

Keywords

Red Blood Cell Distribution Width, Primary Biliary Cholangitis, Laboratory Indicators

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1950年, Ahrens 等人在一系列 25 例诊断为慢性肝内胆道梗阻伴黄色瘤病的病例中定义了 PBC。然而, Addison 和 Gull 在大约 100 年前描述了第一例 PBC 病例[1]。原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性进行性自身免疫介导的, 以肝内胆汁淤积、肝小叶间非化脓性小胆管破坏为主要表现的慢性胆汁淤积性肝病, 可进展至肝纤维化、肝硬化。PBC 在我国较常见, 多发于 35 岁以上的女性。疲劳、瘙痒、黄疸、上腹不适是 PBC 的常见症状, 有 50% 的患者在诊断时并无症状。美国肝病研究学会肝病学会发布的胆汁淤积性肝病的诊治指南及中华医学会肝病分会组织专家和学者制定的 PBC 诊断共识意见显示: PBC 临床诊断需免疫学、病理组织学、生物化学和影像学相结合[2]。在抗核线粒体 AMA、ALP、肝组织活检病理学中至少 2 项阳性即可诊断为 PBC, 即对于 ALP 水平持续性升高 AMA 的滴度 > 1:40 和(或) AMA-M2 阳性的成年患者, 不需肝组织活检即可确诊为 PBC, 对于 AMA 阴性的患者, 仍需行肝穿刺活检[2]。

各种研究表明, 遗传易感性和环境刺激被认为与 PBC 的发展有关。一级亲属的患病率较高, 比值比为 11, 表明存在遗传易感性[3] [4]。而化学和环境因素被认为会直接损伤组织, 引起炎症。有毒废物、吸烟、指甲油、染发剂和不同的外源性物质都是环境触发因素(如大肠杆菌、戈登分枝杆菌和芳香新鞘氨醇菌) [3] [4]。此外, 含有硫酰化蛋白的细菌会触发免疫反应, 利用分子模拟来靶向自身的硫酰化蛋白质。谷胱甘肽残基的附着在体细胞凋亡过程中阻断暴露的表位[3] [4]。

2. RDW

2.1. RDW 的概念

红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width)是全血细胞计数(Complete Blood Cell Count)中常用的实验室参数, 用于测量红细胞(Red Blood Cell)大小的变化。通过测量平均红细胞体积(MCV)的红细胞体积和红细胞体积的标准偏差来获得红细胞分布宽度, 即红细胞体积标准差(SD)除以红细胞的平均红细胞体积(MCV), 然后再乘以 100, 以百分比表示数据(即 $[SD]/[MCV]100\%$)。这个方程的结果最终被称为 RBC 分布宽度, 由于 RDW 在数学上是从 MCV 得出的, 其值可能会受到平均红细胞体积(即 MCV)的显著影响。正常 RDW 在 11%~15% 之间。它是一个简单、廉价、常规测量、自动报告的血液测试参数, 反映了红细胞体积的异质性程度(通常称为不等红细胞增多症), 传统上在实验室血液学中用于贫血的鉴别诊断。RDW 的增加反

映了红细胞稳态的严重失调, 包括红细胞生成受损和红细胞存活异常, 这可能归因于各种潜在的代谢异常, 如端粒长度缩短、氧化应激、炎症、营养不良、血脂异常、高血压, 红细胞裂解和红细胞生成素功能改变。

2.2. RDW 的功能

低 RDW 值在临床上不显著; 然而, 高值可能与炎症标志物升高有关, 例如估计的沉降率(ESR)或 CRP, 或 IL [5]。它一般用于贫血的分类, 几种形式的贫血可能表现为 RDW 水平的升高, 所以对鉴别诊断非常有帮助。例如, RDW 可用于鉴别缺铁性贫血和杂合子地中海贫血, 前者 RDW 较高, 后者几乎正常。RDW 较高的其他形式的贫血包括溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症、维生素 B12 和/或叶酸缺乏症、与骨髓增生异常综合征相关的贫血等。导致 RDW 增加的因素主要包括红细胞生成素的产生, 但也包括衰老、黑人、体育锻炼和妊娠。RDW 作为许多疾病的死亡率预测指标的临床意义已得到评估, RDW 已被证明是肾脏疾病、多种心血管疾病和干预措施(如经皮冠状动脉介入治疗)、多发性硬化症和炎症性肠病中死亡率的独立标志物。此外, RDW 水平升高与老年人死亡率升高有关。另外, 许多研究表明, RDW 可用于预测多种胃肠道疾病的预后, 包括食管鳞状细胞癌、自身免疫性胃炎、胃癌、乳糜泻、结肠癌、肠结核、炎症性肠病和肝脏疾病[6]。因此, 许多研究试图描述 RDW 与各种肝脏疾病的预后/死亡率之间的任何相关性。其中, Hu 等人 [117] 表明, RDW 在多种肝病的患者中(包括非肝硬化慢性肝炎、乙型肝炎病毒感染后的肝硬化、原发性肝癌、酒精性肝硬化和原发性胆汁性肝硬化)。与公认的预后因素, 如血清胆红素和肌酐水平、凝血酶原时间呈正相关, 与血小板计数和血清白蛋白浓度呈负相关。他们还表明, 在调整了年龄、胆红素、白蛋白、血小板计数和凝血酶原时间后, RDW 值增加(即 415.5%)与不良住院结局独立相关(OR: 13.3; 95%CI: 1.7~105.7)。有趣的是, 研究还得出结论, 与其他公认的参数相比, RDW 可能在更长的时间内反映肝脏疾病状态, 因为红细胞存活期约为 3~4 个月, 而血小板的存活期要短得多(7~10 天), 胆红素和白蛋白的半衰期更短(约 12 小时)。

3. RDW 在 PBC 发病中的作用

从历史上看, PBC 是通过各种血液标志物诊断的, 诊断的金标准是肝活检。但活检受到采样误差、侵袭性、成本、依从性差和禁忌证的限制, 其相对取决于外科医生的经验, 并且可能会带来严重的不良事件, 同时目前还没有检测 PBC 分期和评估治疗反应的标志物。因此, 一些生物学和临床标志物已被评估为潜在的预后标志物; RDW 就是其中一个很有前途的标志物。我们回顾了对 RDW 和 PBC 之间的关联进行的研究。

在 Wang H. 等人 [77] 进行的回顾性分析中, 共有 73 名经肝活检确诊的 PBC 的患者被纳入研究, 并按组织学分期分为早期(I 期)和晚期(II、III、IV 期)肝纤维化。对早期和晚期的不同标志物进行分析和比较。ROC 显示 RDW AUC (0.66, 95%CI 0.54~0.79), $P = 0.019$, 特异性为 92.9%, 提示 RDW 可作为一个排除重度 PBC 的良好指标。此外, 与早期(13.6, 95%CI 12.9~14.4)相比, 晚期(14.4, 95%CI 13.3~15.3)的 RDW 显著升高。Wang H. 等人得出结论, 当忽略缺铁性贫血和维生素 B12 缺乏时, RDW 和 RPR 可以为预测 PBC 患者的组织学严重程度提供有用的信息, 这有助于减少肝活检的需要。同样, 根据 RDW 和 RPR 值, 可以优化已明确诊断为 PBC 的 AMA 阳性患者的治疗和随访[7]。

在 Wang Lili 等人的这项回顾性研究中, 选取基于 2000 年成立的美国肝病研究协会(AASLD)的指南诊断的 102 名 PBC 患者, 分析了 PBC 患者的肝功能测试与 RDW 和 MPV 之间的相关性, 发现 RDW 与总胆红素和直接胆红素以及 AST 和 AKP 呈正相关($P < 0.05$), RDW 和 MPV 均与 ALB 呈负相关($P < 0.05$)。又进一步分析了 RDW、MPV 和 ALBI 评分之间的关系。发现 RDW 和 MPV 均与 ALBI 评分呈正相关。由此得出结论, PBC 患者的 RDW 和 MPV 都增加, 且 MPV 和 RDW 都是 PBC 的潜在预后因素。需要进

一步的前瞻性队列研究来探索 RDW 和 MPV 对 PBC 的长期预后价值[8]。

徐欢等人研究了红细胞分布宽度在原发性胆汁性胆管炎患者病情进展中的临床意义, 收集了 157 例 PBC 患者(PBC 组)和同期体检的健康者 97 例(健康对照组)作为受试者; 根据病理分期标准将肝穿刺活体组织学检查的患者分为早期组和晚期组。回顾性分析了 PBC 患者的实验室指标, 结果与健康对照组相比, PBC 组患者 RDW 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 PBC 早期组相比, PBC 晚期组在 TBIL、DBIL、RDW、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平上均升高, 在 ALB、RBC、Hb 水平上均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, RDW 与 TBIL、DBIL、PT、APTT 水平呈显著正相关, 与 ALB、RBC、Hb 水平呈显著负相关($P < 0.05$)。徐欢等人得出结论 RDW 升高与 PBC 病情进展相关, 并与其他常规预测疾病风险的指标有很强的相关性, 可作为其病情监测的重要实验室指标[9]。

申波等人选取 84 例原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者(患者组)与 30 例同期健康体检者(对照组)。并根据 PBC 患者的肝穿刺及组织病理结果将其分为早期组与进展组。比较患者组与对照组、早期组与进展组的 RDW、RPR、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、清蛋白(ALB)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)以及总胆红素(TBIL)。结果患者组的 RDW、RPR、AST、ALT、GGT、ALP 和 TBIL 指标均显著高于红细胞分布对照组($P < 0.05$), ALB 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。PBC 进展组 RDW、RPR、AST、ALT、GGT、ALP 和 TBIL 显著高于早期组, ALB 水平显著低于早期组($P < 0.05$)。由此, 申波等人得出结论: RDW、RPR 及肝功能指标在 PBC 患者的病理分期诊断中具有较大临床价值, 且是一种简单、易获取的指标[10]。PBC 实质上是一种自身免疫性疾病, 以血液中主要炎症细胞因子升高为主要特征, 如 IL-5、IL-6、IL-10 等。推测 RDW 在 PBC 患者中显著升高的主要机制为炎症因子所介导, 其次是营养缺乏和门静脉高压。在近年的研究中可以发现, RDW 升高与 PBC 病理分期诊断相关, 并与其他常规预测疾病风险的指标有很强的相关性, 可作为其病情监测的重要实验室指标, 即 RDW 的异常和 PBC 患者病理分期诊断及预后有很强的相关性, 具有较大临床价值。

4. 结语

红细胞分布宽度可能是更好地理解和管理 PBC 的关键。RDW 在 PBC 的病情进展和预后方面具有很强的敏感性。RDW 是一种廉价且易于获得的实验室测量方法, 表明与其他生物标志物相比, 该参数在无需额外费用的情况下随时可用, 所以它在资源有限的国家可能具有巨大的价值。因此, 需要进一步的研究来探索 RDW 作为 PBC 可靠预后生物标志物的潜力, 并开发方法来减少使用这种现成的预测措施的缺点。然而, 将 RDW 用于 PBC 的诊断和预后存在显著的局限性。RDW 值已被证明受到多种因素的影响, 如营养不良、骨髓抑制、红细胞生成素使用、甲状腺功能障碍、铁或维生素 B12 缺乏以及心血管疾病。其次, 任何类型的药物都很容易影响 RDW 的水平, 这些因素降低了 RDW 作为疾病发展预后指标的特异性。另外, 从采集血液样本到测量 RDW 之间的经过时间也可能会导致 RDW 的水平发生变化。最后, 在应用生物标志物预测 PBC 的预后方面, 年龄是一个复杂的问题, 因为 RDW 也会随着年龄的增长而上升。考虑到与较高 RDW 相关的众多变量, 在一项研究中可能很难解释每一个潜在的混杂变量。所以, 了解导致 RDW 增加的确切病理生理变化有助于确定混杂因素, 并确定可能改变疾病结果的途径, 从而更好地管理 PBC。此外, 它可以与其他传统标志物结合使用, 以达到 PBC 的预测和预后的目的, 未来研究可以基于融合更多临床简单易获取的指标建立模型, 开展更多的设计严谨、多中心、前瞻性随机对照研究, 更好地发挥 RDW 在 PBC 中的临床价值。

参考文献

- [1] Carey, E.J., Ali, A.H. and Lindor, K.D. (2015) Primary Biliary Cirrhosis. *The Lancet*, **386**, 1565-1575.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00154-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00154-3)
- [2] 中华医学会肝病学会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 20(1): 960-968.
- [3] Isayama, H., Tazuma, S., Kokudo, N., Tanaka, A., Tsuyuguchi, T., Nakazawa, T., Notohara, K., Mizuno, S., Akamatsu, N., Serikawa, M., *et al.* (2018) Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 1006-1034. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1484-9>
- [4] Ehrlich, L., Scrushy, M., Meng, F., Lairmore, T.C., Alpini, G. and Glaser, S. (2018) Biliary Epithelium: A Neuroendocrine Compartment in Cholestatic Liver Disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **42**, 296-305. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.009>
- [5] Mohindra, R., Mishra, U., Mathew, R. and Negi, N.S. (2019) Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. *Advanced Journal of Emergency Medicine*, **4**, e24.
- [6] Zhou, Y., Li, X., Lu, Z., Zhang, L. and Dai, T. (2020) Prognostic Significance of Red Blood Cell Distribution Width in Gastrointestinal Cancers: A Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e19588. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019588>
- [7] Wang, H., Xu, H.Q., Wang, X.M., Wu, R.H., Gao, X.Z., Jin, Q.L. and Niu, J.Q. (2016) Red Blood Cell Distribution Width to Platelet Ratio Is Related to Histologic Severity of Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine*, **95**, e3114. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003114>
- [8] Wang, L.L., Wei, T.T., Yin, J.R., Qin, B.D., Ma, N., Tang, Q.Q., Zhou, L. and Zhong, R.Q. (2017) Red Blood Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume Are Potential Prognostic Indices for Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **55**, e127-e129. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0680>
- [9] 徐欢, 牛倩, 黄卓春. 红细胞分布宽度在原发性胆汁性胆管炎患者病情进展中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(22): 2733-2737.
- [10] 申波, 蒋廷旺. RDW 与 RPR 在原发性胆汁性胆管炎病理分期严重程度判定中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 751-754.