

术前红细胞分布宽度与胃癌患者预后关系的 Meta 分析

雷源*, 魏亚利

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

目的: 探讨胃癌患者术前红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width, RDW)与其预后的关系。方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学、PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science等数据库, 收集自建库至2023年2月19日公开发表的有关胃癌患者术前RDW水平与其预后关系的文献。根据纳排标准筛选文献, 对纳入的文献进行质量评价。主要研究指标包括总生存期(Overall Survival, OS)、无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)和癌症特异生存时间(Cancer-Specific Survival, CSS)。采用Rev Man 5.4软件进行Meta分析, 合并值为风险比(Hazard Ratio, HR)及95%置信区间(Confidence, CI)。结果: 本次共纳入10项回顾性研究, 总计1786例胃癌患者, 来自中国及日本。纳入研究的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评分均为6分及以上。Meta分析结果显示, 术前高RDW与胃癌患者OS较低显著相关(HR = 2.14, 95% CI 1.71~2.68, P < 0.00001), 与胃癌患者DFS较差显著相关(HR = 1.76, 95% CI 1.35~2.31, P < 0.0001), 与胃癌患者CSS (HR = 2.81, 95% CI 2.21~3.57, P < 0.00001)较差显著相关。结论: 胃癌患者术前高RDW水平可能是中国或日本胃癌患者预后的独立危险因素; 但仍然需要更大样本量、前瞻性研究进一步验证。

关键词

红细胞分布宽度, 胃癌, 预后, Meta分析

Meta-Analysis of the Relationship between Preoperative Erythrocyte Distribution Width and Prognosis in Patients with Gastric Cancer

Yuan Lei*, Yali Wei

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*第一作者。

Abstract

Objective: To explore the relationship between preoperative red blood cell distribution width (RDW) and prognosis in patients with gastric cancer. **Methods:** The databases of CNKI, VIP, Wanfang, China Biomedicine, Pub Med, Cochrane Library, EMBASE and Web of Science were searched by computer. Literatures on the relationship between preoperative RDW level and prognosis of patients with gastric cancer were collected from the establishment of the database to the publication on February 19, 2023. The literature was screened according to the exclusion criteria, and the quality of the included literature was evaluated. The main study indexes were overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and cancer-specific survival (CSS). Meta-analysis was performed using Rev Man 5.4 software and the combined values were hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). **Results:** A total of 1786 patients with gastric cancer were included in 10 retrospective studies, all from China or Japan. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) scores included in the study were all 6 points or above. Meta-analysis showed that high preoperative RDW was significantly correlated with lower OS in gastric cancer patients (HR = 2.14, 95% CI 1.71~2.68, P < 0.00001), and poor DFS in gastric cancer patients (HR = 1.76, 95% CI 1.35~2.31, P < 0.0001). It was significantly associated with poor CSS (HR = 2.81, 95% CI 2.21~3.57, P < 0.00001) in gastric cancer patients. **Conclusion:** High preoperative RDW level may be an independent prognostic risk factor for gastric cancer patients in China and Japan. However, a larger sample size and prospective studies are still needed for further verification.

Keywords

Erythrocyte Distribution Width, Gastric Cancer, Prognosis, Meta-Analysis

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

胃癌作为全球第五大常见癌症,在癌症相关死因中排名第三[1],病死率高达70% [2]。由于胃癌早期临床症状不典型,且目前缺乏特异、可靠的胃癌肿瘤标志物,大多数胃癌患者确诊时已处于中晚期阶段,因此,五年生存率仅约20% [3]。目前,内镜联合病理学活检成为确诊胃癌的主要手段,然而价格昂贵且技术要求高。因此,探索一种廉价有效、非侵入性的检测方法对于大多数患者来说是非常必要和迫切的。

红细胞分布宽度(RDW)作为一种反映外周血中红细胞体积异质性的指标,既往主要用于各种类型贫血的诊断及鉴别诊断。近年来,广泛的研究结果表明,RDW作为常规的血液检测结果之一,与胃癌的病理特征及预后密切相关,结果不全一致。

因此,本文旨在进一步探讨术前RDW在胃癌患者预后中的作用,从而方便临床早期识别胃癌并改善胃癌疾病预后。

2. 资料与方法

2.1. 纳入标准

- ① 研究文献类型:国内外公开发表的有关胃癌患者术前RDW水平与其预后关系的研究;
- ② 研究

对象:经病理活检确诊的胃癌患者;③ 暴露因素:根据胃癌患者术前 RDW 水平分为高 RDW 组和低 RDW 组;④ 结局指标:总生存期(Overall Survival, OS)、无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)和癌症特异生存时间(Cancer-Specific Survival, CSS)。

2.2. 排除标准

① 非原发性胃癌;② 综述、动物研究、系统评价、病例报道等类型文献;③ 无法获取全文的文献。

2.3. 检索策略

在中国知网、维普、万方、中国生物医学、PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science 等数据库中检索有关术前 RDW 与胃癌预后关系的文献,时间为从建库至 2023 年 2 月 19 日。英文检索采用主题词 + 自由词的检索方式,且根据 PubMed 的 Mesh 确定检索名。中文检索词为红细胞分布宽度、胃肿瘤、胃癌。英文检索式见框 1。

框 1 PubMed 检索策略

("Stomach Neoplasms" [Mesh]) OR (Neoplasm, Stomach [Title/Abstract]) OR (Stomach Neoplasm [Title/Abstract]) OR (Neoplasms, Stomach [Title/Abstract]) OR (Gastric Neoplasms [Title/Abstract]) OR (Gastric Neoplasm [Title/Abstract]) OR (Neoplasm, Gastric [Title/Abstract]) OR (Neoplasms, Gastric [Title/Abstract]) OR (Cancer of Stomach [Title/Abstract]) OR (Stomach Cancers [Title/Abstract]) OR (Gastric Cancer [Title/Abstract]) OR (Cancer, Gastric [Title/Abstract]) OR (Cancers, Gastric [Title/Abstract]) OR (Gastric Cancers [Title/Abstract]) OR (Stomach Cancer [Title/Abstract]) OR (Cancer, Stomach [Title/Abstract]) OR (Cancers, Stomach [Title/Abstract]) OR (Cancer of the Stomach [Title/Abstract]) OR (Gastric Cancer, Familial Diffuse [Title/Abstract]) AND ("Erythrocyte Indices" [Mesh]) OR (red cell distribution width [Title/Abstract]) OR (RDW [Title/Abstract]) OR (erythrocyte distribution width [Title/Abstract])

2.4. 数据提取和质量评估

由二位研究者根据纳排标准独立筛选文献、提取数据,并进行质量评价。质量评价采用纽卡斯尔-渥太华评价量表(Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS),0~3 分为低质量,4~6 分为中等质量,7~9 分为高质量。收集资料包括第一作者姓名、出版年份、地区、样本量、性别、肿瘤分期、中位随访时间、RDW 临界值、结局指标及其 HR 值、95% CI。

2.5. 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计学分析。效应量以 HR 值及 95% CI 表示;用 Q 检验评估异质性,用 I^2 和 P 值评估异质性大小,若 $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.10$,则选择固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.10$,则选择随机效应模型,且对异质性大者进行敏感性分析。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

本研究共检索到 253 篇文献,严格按照纳排标准,并删除重复文献,其中 2 篇文献[7] [8] [9]分别针对年龄、胃癌分期(早期、进展期)进行了分层分析,因此我们将其均视为 2 项研究,最终共 10 篇文献纳入 meta 分析,筛选流程见图 1。

3.2. 文献基本特征

我们共纳入 10 项回顾性研究,总计 1786 例胃癌患者,来自中国或日本,NOS 评分均在 6 分及以上,

属于中高质量研究。文献基本特征及质量评价见表1。

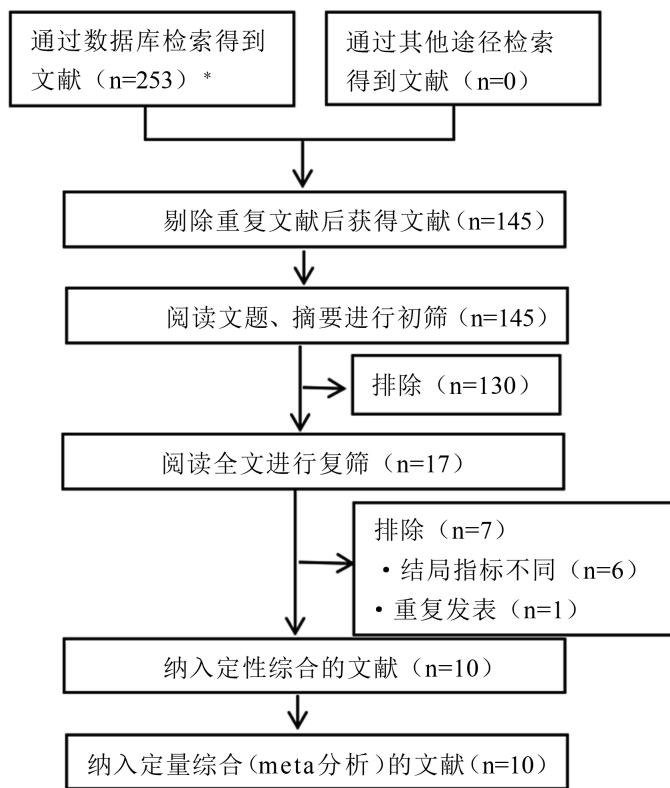


Figure 1. Literature screening process and results
图1. 文献筛选流程及结果

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 术前 RDW 与 OS 的关系

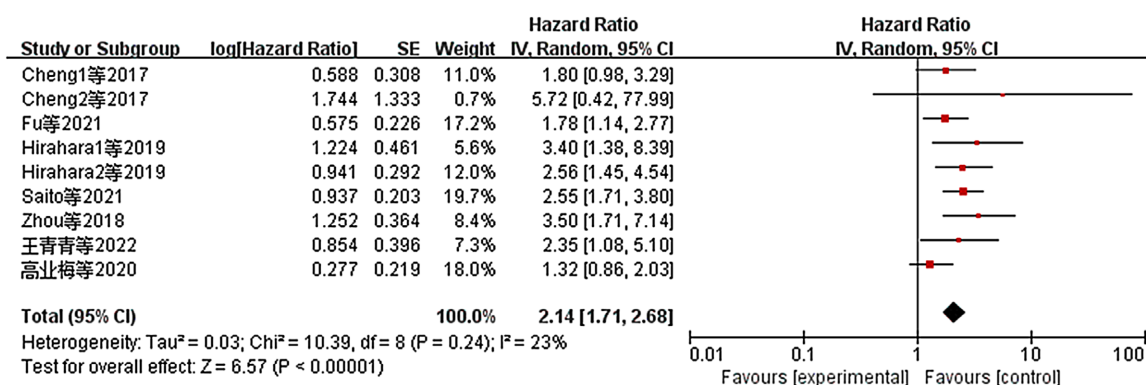


Figure 2. Forest map of the relationship between RDW and overall survival of patients with gastric cancer
图2. RDW 与胃癌患者总生存期关系的森林图

共9项[5]-[11]研究报道了术前RDW与胃癌OS的关系。通过异质性检验, $I^2 = 23\% < 50\%$, 且Q检验的 $P = 0.24 > 0.1$, 提示本次研究纳入的文献之间异质性较小, 因此采用固定效应模型进行meta分析。Meta分析结果表明术前高RDW与OS较低显著相关(HR = 2.14, 95% CI 1.71~2.68, $P < 0.00001$)。见图2。

3.3.2. 术前 RDW 与 DFS 的关系

共 4 项[4] [7] [8]研究报道了术前 RDW 与胃癌 DFS 的关系。经过异质性检验, $I^2 = 0\% < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.46 > 0.1$, 异质性较低, 因此采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果表明术前高 RDW 与 DFS 较差显著相关(HR = 1.76, 95% CI 1.35~2.31, $P < 0.0001$)。见图 3。

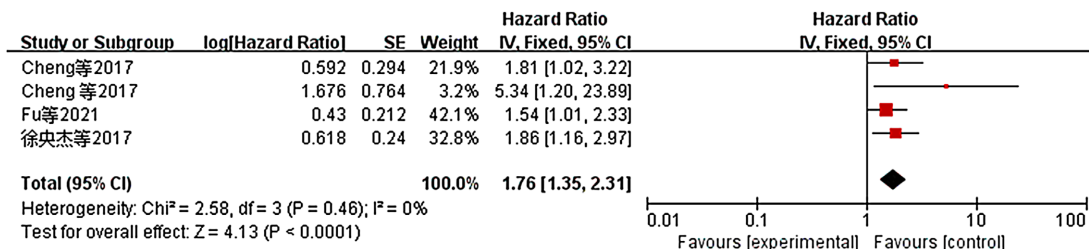


Figure 3. Forest map of the relationship between RDW and disease-free survival in patients with gastric cancer
 图 3. RDW 与胃癌患者无病生存期关系的森林图

3.3.3. 术前 RDW 与 CSS 的关系

共 2 项[9]研究报道了术前 RDW 与胃癌 CSS 的关系。通过异质性检验, $I^2 = 0\% < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.94 > 0.1$, 异质性较低, 所以采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果表明术前高 RDW 与 CSS 较差显著相关(HR = 2.81, 95% CI 2.21~3.57, $P < 0.00001$)。见图 4。

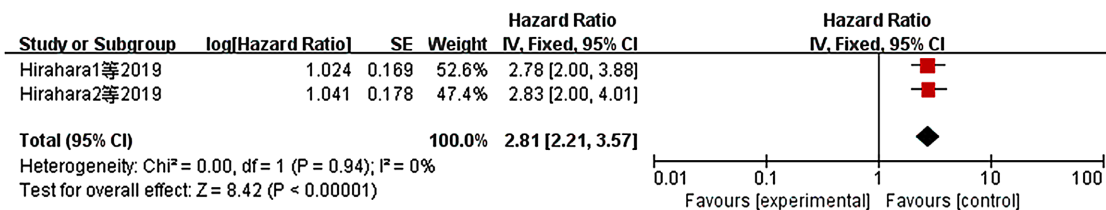


Figure 4. Forest map of the relationship between RDW and cancer-specific survival in patients with gastric cancer
 图 4. RDW 与胃癌患者癌症特异性生存期关系的森林图

Table 1. Basic features of the included literature

表 1. 纳入文献的基本特征

作者	年份	地区	样本量	性别(例, 男/女)	TNM 分期	中位随访时间(月)	RDW 临界值 (%、fl)	结局指标	NOS 评分
徐央杰等[4]	2017	温州	79	47/32	I-IV	未报道	13.35	DFS	6
高业梅等[5]	2020	广西	151	94/57	I-IV	9.49	15.55	OS	6
王青青等[6]	2022	安徽	100	69/31	I-IV	未报道	14.15	OS	6
Cheng 等[7]	2017	山东	227	176/51	I-IV	61	13	OS、DFS	7
Cheng 等[8]	2017	山东	164	126/38	I-IV	45	12.85	OS、DFS	7
Fu 等[8]	2021	河南	151	98/53	II-III	52.01	14.10	OS、DFS	6
Hirahara 等[9]	2019	日本	165	115/50	I-III	33.6	50	OS、CSS	7
Hirahara 等[9]	2019	日本	201	138/63	I-III	33.6	50	OS、CSS	7
Saito 等[10]	2021	日本	445	328/117	I-III	未报道	14.25	OS	8
Zhou [11]	2018	武汉	103	61/42	I-IV	8.9	13.4	OS	6

4. 讨论

本文通过纳入 10 项研究, 共计 1786 例经病理活检确诊的胃癌患者, 通过 meta 分析研究了术前 RDW 与胃癌患者预后的关系。结果显示, 术前高 RDW 可能是胃癌患者预后不良的影响因素之一, 但本研究仅纳入中国及日本等地区, 样本量较少, 仍需更大样本量前瞻性研究验证。

以往的研究支持慢性炎症在各种恶性肿瘤发生、进展中的作用[10] [11] [12], 肿瘤微环境中炎症细胞分泌的细胞因子可影响肿瘤细胞的增殖及迁移[13]。研究表明, 血液学参数如 PDW [7]、MCV [14]、CRP、白细胞、NLR、PLR [15]等与多种恶性肿瘤的诊断及预后评估相关。TNM 分期作为胃癌恶性程度评价的主要标准, 是通过手术后的一些病理指标获取, 例如肿瘤直径、是否穿透浆膜、有无淋巴结转移及远处转移等。但这些指标大多来自术后病理结果, 存在滞后性。

近年来, 癌胚抗原(CEA)、癌抗原(CA125)、癌抗原 19-9 (CA199)等传统肿瘤标志物的检测已成为诊断各种恶性肿瘤的主要检测手段, 然而, 这些肿瘤标记物释放到血液中的水平非常低。RDW 是常规分析的血液学参数, 常用来反映红细胞大小异质性。近年来研究表明, 胃癌患者 RDW 升高与机体炎症反应密切相关, 且可作为反映营养状态[16]的敏感指标。相关机制可能有: (1) 机体炎症反应导致叶酸、维生素 B12 等造血原料的缺乏; (2) 机体炎症反应可通过产生炎症介质、影响铁的释放和分布、增强巨噬细胞对红细胞的吞噬作用等方面降低红细胞寿命; (3) 炎症反应会抑制促红细胞生成素的产生[1]。据报道, 高 RDW 值与肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等炎症因子相关[17] [18]。炎症因子通过抑制促红细胞生成素对骨髓造血干细胞的刺激作用、且抑制其抗凋亡作用及在红细胞成熟中的作用。因此, 许多未成熟红细胞被释放到外周血液中, 从而升高 RDW。胃癌患者与高 RDW 的这种显著关联可能归因于慢性炎症反应和癌症相关性贫血。胃癌可由慢性胃炎进一步发展而来, 可见慢性炎症在胃癌的发生中起着至关重要的作用。

然而, 本文的不足之处在于: ① 纳入的文献均属于回顾性研究, 并且文献数量不多; ② 不同研究中采用的 RDW 标准不同, Hirahara [9]等采用 RDW-SD, 余文献均采用 RDW-CV; ③ 各研究 RDW 的截断值略有不同, 可能会导致研究结果准确性欠佳, 本文最终未得出 RDW 的最佳截断值。

5. 结论

综上所述, 本研究通过 meta 分析探讨了胃癌患者术前 RDW 与其预后的关系, 表明术前高 RDW 可能是中国及日本地区胃癌患者的独立预后因素。医务人员可通过对 RDW 等血液学参数分层比较, 或可更好的指导临床实践。RDW 获取方法简便、经济实惠的特性值得临床推广运用, 但仍需要更大样本量、前瞻性研究继续探讨 RDW 对胃癌预后的影响。

参考文献

- [1] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [2] Song, Z., Wu, Y., Yang, J., et al. (2017) Progress in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **39**, No. 7. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
- [3] Tan, Z. (2019) Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Medical Science Monitor*, **25**, 3537-3541. <https://doi.org/10.12659/MSM.916475>
- [4] 徐央杰, 李文峰. 胃癌患者术前红细胞分布宽度与临床病理特征及预后的关系[J]. 浙江医学, 2017, 39(22): 2008-2010.
- [5] 高业梅. 外周血液 NLR、LMR、RDW、PDW 与晚期转移性胃癌的临床病理特征及预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [6] 王青青, 王子安. 外周血红细胞分布宽度、超氧化物歧化酶与胃癌预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(6):

- 1041-1046.
- [7] Cheng, S., Han, F., Wang, Y., *et al.* (2017) The Red Distribution Width and the Platelet Distribution Width as Prognostic Predictors in Gastric Cancer. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article Number: 163. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>
- [8] Fu, L., Li, Q. and Fan, Q. (2021) Combination of Preoperative Red Cell Distribution Width and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for Gastric Cancer Patients. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1049-1057. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-271>
- [9] Hirahara, N., Tajima, Y., Fujii, Y., *et al.* (2019) Comprehensive Analysis of Red Blood Cell Distribution Width as a Preoperative Prognostic Predictor in Gastric Cancer. *Anticancer Research*, **39**, 3121-3130. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13448>
- [10] Saito, H., Shimizu, S., Shishido, Y., *et al.* (2021) Prognostic Significance of the Combination of Preoperative Red Cell Distribution Width and Platelet Distribution Width in Patients with Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **21**, Article Number: 1317. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09043-5>
- [11] Zhou, D., Wu, Y., Lin, Z., *et al.* (2018) Prognostic Value of Combination of Pretreatment Red Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, **2018**, Article ID: 8042838. <https://doi.org/10.1155/2018/8042838>
- [12] Murata, M. (2018) Inflammation and Cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **23**, Article Number: 50. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
- [13] Chen, X., Ying, X., Wang, X., Wu, X., Zhu, Q. and Wang, X. (2017) Exosomes Derived from Hypoxic Epithelial Ovarian Cancer Deliver microRNA-940 to Induce Macrophage M2 Polarization. *Oncology Reports*, **38**, 522-528. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5697>
- [14] Xu, W.Y., Yang, X.B., Wang, W.Q., *et al.* (2018) Prognostic Impact of the Red Cell Distribution Width in Esophageal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2120-2129. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2120>
- [15] Diem, S., Schmid, S., Krapf, M., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as Prognostic Markers in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Nivolumab. *Lung Cancer*, **111**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.024>
- [16] Shota, S., Saito, H., Kono, Y., *et al.* (2020) Prognostic Significance of Pre- and Post-operative Red-Cell Distribution Width in Patients with Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 1010-1017. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04392-w>
- [17] He, Y., Liu, C., Zeng, Z., Ye, W., Lin, J. and Ou, Q. (2018) Red Blood Cell Distribution Width: A Potential Laboratory Parameter for Monitoring Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **37**, 161-167. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3871-7>
- [18] Wang, X., Li, J., Liu, W., Zhang, X. and Xue, L. (2021) The Diagnostic Value of Interleukin 6 as a Biomarker for Gastric Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e27945. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027945>