

血红蛋白/红细胞分布宽度比值和红细胞分布宽度/血小板比值在类风湿关节炎病情评估中的应用

张敏敏 庞雨冰 周玮 王慧 杨洁 张晨 沈维干 张育

【摘要】 目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者外周血中血红蛋白/红细胞分布宽度比值(Hb/RDW)和红细胞分布宽度/血小板比值(RPR)与疾病活动度及疗效的关系。**方法** 回顾性分析 102 例初诊 RA 患者(RA 组)及与年龄性别相匹配的 103 例健康体检者(对照组)的临床资料,计算 Hb/RDW 和 RPR 水平并进行比较。分析 RA 患者 Hb/RDW 和 RPR 与疾病活动度的相关性 & 治疗前后的差异。采用受试者工作特征(ROC)曲线探讨 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 的辅助诊断作用。**结果** 与对照组比较,RA 组患者 Hb/RDW 水平明显降低,RPR 水平明显升高($P < 0.05$)。随着 28 个关节疾病活动指数(DAS28)升高,RA 患者 Hb/RDW 及 RPR 呈降低趋势($P < 0.05$)。RA 组患者的 Hb/RDW 与 ESR、CRP 及 DAS28 均呈负相关($r = -0.381, r = -0.214, r = -0.319, P$ 均 < 0.05),RPR 与 ESR、CRP 及 DAS28 呈负相关($r = -0.295, r = -0.282, r = -0.278, P$ 均 < 0.05)。规律治疗后的 RA 患者 DAS28 较治疗前明显降低,Hb/RDW 和 RPR 较治疗前明显升高($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Hb/RDW、RPR 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.863($P < 0.001$)和 0.567($P = 0.098$)。**结论** Hb/RDW 可以作为 RA 疾病诊断的参考指标,Hb/RDW 和 RPR 对 RA 患者疾病活动度及治疗效果的评估具有重要参考价值。

【关键词】 类风湿关节炎; 血红蛋白/红细胞分布宽度比值; 红细胞分布宽度/血小板比值; 疾病活动度

Assessment of hemoglobin-to-red cell distribution width ratio and red blood cell distribution width-to-platelet ratio to disease activity in rheumatoid arthritis patients Zhang Minmin*, Pang Yubing, Zhou Wei, Wang Hui, Yang Jie, Zhang Chen, Shen Weigan, Zhang Yu. * Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Subei People's Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

【Abstract】 Objective To investigate the association between Hb/RDW and RPR to disease activity in rheumatoid arthritis(RA) patients. **Methods** A total of 102 RA patients(RA group) and 103 healthy subjects (control group) were enrolled. The hemoglobin-to-red cell distribution width ratio (Hb/RDW) and red blood cell distribution width-to-platelet ratio (RPR) were calculated and compared between two groups. Correlation of Hb/RDW and RPR with disease activity and difference of Hb/RDW and RPR before and after treatment in RA patients were analyzed. According to the Hb/RDW and RPR in RA patients, The receiver operating characteristic (ROC) curve were drawn to evaluate the diagnostic function of Hb/RDW and RPR in RA. **Results** The levels of Hb/RDW in RA group was decreased than those in control group while the RPR was increased ($P < 0.05$). With the increase of DAS28, the Hb/RDW and RPR of RA patients decreased ($P < 0.05$). Hb/RDW was negative correlated with ESR, CRP and DAS28 in RA patients ($r = -0.381, r = -0.214, r = -0.319, all P < 0.05$), whereas RPR was negative correlated with ESR, CRP and DAS28 ($r = -0.295, r = -0.282, r = -0.278, all P < 0.05$). Furthermore, compare with DAS28 before treatment in RA patients, DAS28 score obviously decreased after treatment, whereas Hb/RDW and RPR obviously increased ($P < 0.05$). In addition, the area under the ROC curve of Hb/RDW and RPR for diagnosis of RA was 0.863 ($P < 0.001$) and 0.567 ($P = 0.098$). **Conclusion** The Hb/RDW has good sensitivity and specificity for the diagnosis of RA. Hb/RDW and RPR may be helpful to assess the disease activity and to evaluate the treatment of RA patients.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Hemoglobin-to-red cell distribution width ratio; Red blood cell distribution width-to-platelet ratio; Disease activity

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.014

作者单位:225001 江苏扬州,扬州大学附属苏北人民医院风湿免疫科(张敏敏、庞雨冰、王慧、杨洁、张晨、张育);扬州大学附属医院风湿免疫科(周玮);扬州大学医学院(沈维干、张育)

通讯作者:张育, E-mail: yzy10182001@aliyun.com

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的慢性炎性关节疾病,其疾病炎性进展过程可导致关节畸形及功能丧失,病程较长,目前 RA 达到长期临床缓解的比率仍较低^[1],因此,使用较为灵敏的指标评估 RA 患者的疾病活动度及病情严重程度,对 RA 患者的长期管理及预后较重要。临床中常应用红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)和 28 个关节疾病活动指数(DAS28)评估 RA 患者的疾病活动度。近年来,研究发现血细胞相关参数与多种疾病病情严重程度及预后有关,血红蛋白/红细胞分布宽度比值(Hb/RDW)与头颈部及食管恶性肿瘤等疾病病情严重程度及预后有关^[2-3],红细胞分布宽度/血小板比值(RPR)在肝病、胰腺炎、系统性红斑狼疮等多种系统疾病中均有不同程度升高,且与疾病严重程度相关^[4-8]。综合多项炎性指标评估 RA 患者的疾病活动度对其治疗及预后至关重要,但目前关于 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 患者疾病活动度及治疗效果的评估作用尚不明确。因此,本文旨在探讨 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 患者疾病活动度及治疗效果的评估作用。

对象与方法

1. 对象:2015 年 5 月~2018 年 9 月于扬州大学附属苏北人民医院就诊的初诊 RA 患者 102 例,男 16 例,女 86 例,年龄 18~84 岁,平均年龄(43.81±14.37)岁。纳入标准:符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)的分类标准^[9],且未接受过相关治疗。排除标准:(1)合并其他免疫性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并急性或慢性感染;(4)合并冠心病、高血压及脑血管疾病;(5)合并肝脏、肾脏及脾脏疾病;(6)近 4 个月内出现血液系统疾病及有输血史者。同时收集性别年龄相匹配的 103 例健康体检者作为对照组,其中男 17 例,女 86 例,年龄 19~85 岁,平均年龄(41.06±13.10)岁。两组研究对象年龄及性别构成比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过扬州大学附

属苏北人民医院伦理委员会审批,所有研究对象均知情同意。

2. 方法:收集两组受试者的相关临床资料,包括年龄、性别、关节肿胀数、关节压痛数、疼痛视觉模拟评分(VAS)、WBC 计数、Hb、PLT 计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、RDW、ESR 及 CRP 水平。计算 Hb/RDW 和 RPR。血常规采用迈瑞全自动血液分析仪检测,ESR 采用 ALIFAX 全自动快速血沉分析仪(Roller20)检测,CRP 采用罗氏 cobasc701/702 全自动生化分析仪检测。疾病活动度采用 DAS28 进行评估,DAS28<3.2 为疾病低度活动期及缓解期,3.2≤DAS28≤5.1 为疾病中度活动期,DAS28>5.1 为疾病重度活动期。对 85 例经过规范化治疗的 RA 患者进行随访,收集其治疗 3 个月后的相关指标。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验和配对 t 检验,多组间比较采用 F 检验或 H 检验;计数资料比较以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 的辅助诊断作用。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. RA 组与对照组实验室检查指标比较:与对照组比较,RA 组患者 Hb/RDW、Hb 水平、淋巴细胞计数明显降低,RPR、WBC 计数、中性粒细胞计数、RDW 明显升高($P<0.05$),两组 PLT 计数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2. 不同 DAS28 RA 患者实验室检查指标的比较:依据 DAS28 将 102 例 RA 患者分为 3 组,结果显示,3 组患者 WBC 计数、Hb 水平、PLT 计数中性粒细胞计数、RDW、Hb/RDW 及 RPR 比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着 DAS28 升高,RA 患者 Hb/RDW

表 1 RA 组和对照组实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)
RA 组	102	6.70 ±1.91	121.64 ±1.75	233.02 ±78.37	4.63 ±1.63	1.53 ±0.51
对照组	103	5.95 ±1.57	138.16 ±11.07	217.15 ±50.46	3.53 ±1.25	1.94 ±0.60
<i>t</i> 值		3.085	−8.166	1.726	5.404	−5.309
<i>P</i> 值		0.002	<0.001	0.086	<0.001	<0.001

组别	例数	RDW (%)	Hb/RDW	RPR	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	DAS28
RA 组	102	14.25 ±3.30	8.82 ±1.92	0.07 ±0.02	52.35 ±28.15	17.32 ±21.38	4.60 ±1.30
对照组	103	12.43 ±0.64	11.16 ±1.67	0.06 ±0.02	—	—	—
<i>t</i> 值		5.499	−10.554	2.221	—	—	—
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.027	—	—	—

表 2 不同 DAS28 RA 患者实验室检查指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC 计数($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT 计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)
DAS28 < 3.2 组	14	5.54 \pm 1.29	128.29 \pm 14.15	172.36 \pm 56.80	3.77 \pm 0.94
3.2 \leq DAS28 \leq 5.1 组	57	6.62 \pm 1.80	125.19 \pm 15.78	228.81 \pm 67.06	4.54 \pm 1.50
DAS28 > 5.1 组	31	7.37 \pm 2.10	112.10 \pm 15.78	268.16 \pm 88.63	5.19 \pm 1.92
F 值		4.869	7.951	15.161	4.115
P 值		0.010	0.001	0.001	0.019

组别	例数	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	RDW(%)	Hb/RDW	RPR
DAS28 < 3.2 组	14	1.32 \pm 0.44	13.58 \pm 1.34	9.56 \pm 1.52	0.08 \pm 0.03
3.2 \leq DAS28 \leq 5.1 组	57	1.60 \pm 0.47	13.66 \pm 1.18	9.27 \pm 1.65	0.07 \pm 0.02 ^a
DAS28 > 5.1 组	31	1.57 \pm 0.50	15.63 \pm 5.51	7.65 \pm 2.10 ^{ab}	0.06 \pm 0.03 ^a
F 值		1.842	7.283	9.868	4.095
P 值		0.164	0.026	<0.001	0.020

注:与 DAS28 < 3.2 组比较,^a $P < 0.05$;与 3.2 \leq DAS28 \leq 5.1 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 RA 患者治疗前后 Hb/RDW 和 RPR 比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	WBC 计数($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT 计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	RDW(%)	Hb/RDW	RPR	DAS28
治疗前	85	6.67 \pm 1.87	122.71 \pm 17.09	226.41 \pm 75.99	4.62 \pm 1.64	1.53 \pm 0.47	13.86 \pm 1.55	9.01 \pm 1.80	0.07 \pm 0.02	4.52 \pm 1.20
治疗后	85	6.37 \pm 2.52	129.33 \pm 12.83	182.82 \pm 59.19	4.78 \pm 5.38	2.16 \pm 4.60	14.00 \pm 1.40	9.34 \pm 1.37	0.09 \pm 0.10	2.74 \pm 0.92
t 值		1.231	-4.396	6.915	-0.265	-1.235	-0.856	-2.258	-2.374	12.468
P 值		0.222	<0.001	<0.001	0.792	0.220	0.394	0.027	0.019	<0.001

及 RPR 均呈降低趋势($P < 0.05$)。3.2 \leq DAS28 \leq 5.1 组与 DAS28 < 3.2 组 Hb/RDW 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),RPR 明显降低($P < 0.05$);DAS28 > 5.1 组的 Hb/RDW 和 RPR 均明显低于 DAS28 < 3.2 组;DAS28 > 5.1 组与 3.2 \leq DAS28 \leq 5.1 组相比,Hb/RDW 明显降低($P < 0.05$),而两组 RPR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 治疗前 RA 患者 Hb/RDW 和 RPR 与疾病活动度的相关性分析结果:RA 组患者 Hb/RDW 与 ESR、CRP 和 DAS28 均呈负相关($r = -0.381, P < 0.001$; $r = -0.214, P = 0.015$; $r = -0.319, P = 0.001$),RPR 与 ESR、CRP 及 DAS28 呈负相关($r = -0.295, P = 0.003$; $r = -0.282, P = 0.004$; $r = -0.278, P = 0.005$)。PLT 计数与 Hb/RDW 呈负相关($r = -0.254, P = 0.010$);WBC 计数、PLT 计数、中性粒细胞计数与 RPR 均呈负相关($r = -0.360, P < 0.001$; $r = -0.777, P < 0.001$; $r = -0.335, P = 0.001$),RDW 与 RPR 呈正相关($r = 0.354, P < 0.001$)。见表 3。

4. RA 患者治疗前后 Hb/RDW 和 RPR 水平比较:对 85 例规律复诊的 RA 患者治疗前与治疗后的 DAS28、Hb/RDW 和 RPR 进行比较,结果显示,治疗后 RA 患者较治疗前 DAS28 明显降低,Hb/RDW 和 RPR 明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

5. ROC 曲线评估 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 的辅助诊断作用:将治疗前 102 例 RA 组患者及 103 例健康对照组的 Hb/RDW 和 RPR 绘制 ROC 曲线,结果显示,

表 3 治疗前 RA 患者 Hb/RDW 和 RPR 与疾病活动度的相关性分析结果

项目	Hb/RDW		RPR	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC 计数	0.072	0.471	-0.360	<0.001
Hb	0.861	<0.001	0.013	0.901
PLT 计数	-0.254	0.010	-0.777	<0.001
中性粒细胞计数	0.072	0.469	-0.335	0.001
淋巴细胞计数	0.027	0.789	-0.189	0.057
RDW	0.061	0.545	0.354	<0.001
ESR	-0.381	<0.001	-0.295	0.003
CRP	-0.214	0.015	-0.282	0.004
DAS28	-0.319	0.001	-0.278	0.005

Hb/RDW 和 RPR 诊断 RA 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.863(95% CI 0.812 ~ 0.913, $P < 0.001$)和 0.567(95% CI 0.488 ~ 0.646, $P = 0.098$),提示 Hb/RDW 对 RA 的诊断具有较高价值,有较好的敏感度及特异性。见图 1。

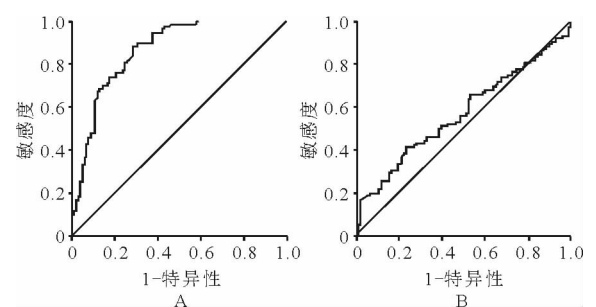


图 1 Hb/RDW 和 RPR 对 RA 诊断作用的 ROC 曲线 (A: Hb/RDW, B: RPR)

讨 论

本研究比较 102 例 RA 患者与 103 例健康体检者的 Hb/RDW 和 RPR, 并分析 85 例规律随诊的 RA 患者的相关指标, 结果表明, 与对照组相比, RA 患者 Hb/RDW 明显降低, RPR 水平明显增高, Hb/RDW 和 RPR 与 ESR、CRP 及 DAS28 呈负相关, DAS28 逐渐升高时, Hb/RDW 和 RPR 逐渐下降。规律治疗后 RA 患者 DAS28 明显下降, Hb/RDW 和 RPR 明显上升。ROC 曲线分析结果显示, Hb/RDW 指标可用于辅助诊断 RA, 具有良好的敏感度及特异性。因此, Hb/RDW 和 RPR 可作为 RA 患者疾病活动度及治疗效果评估的参考指标, Hb/RDW 可作为预测 RA 的参考指标。RA 是一种慢性自身免疫性炎症疾病, 其治疗目的是控制炎症进展, 避免关节畸形及功能丧失, 提高患者生活质量, 但目前其病情达到完全缓解的比率仍较低, 因此在长期治疗中对患者病情的监测非常重要。血细胞分析作为一种简便经济的方法, 其不仅可观测血液系统的情况, 也可辅助评估多种炎症性疾病的疾病活动程度及预后。RA 疾病进展过程中可导致多系统损害, 其中对血液系统的影响较为常见, 因此, 使用血细胞相关参数综合评估 RA 患者的疾病活动度对于其疾病诊治过程及预后具有重要意义, 近年来, 众多研究发现血细胞分析相关指标在 RA 疾病发生发展过程中具有重要作用, 综合分析血细胞的相关指标不仅可作为其疾病活动度评估的参考指标, 而且可提高其疾病活动度的预测准确率。RA 在疾病发展过程中产生多种炎症因子, 可导致造血系统异常, 出现外周血中 Hb 水平下降及 RDW 升高, 并与 RA 患者疾病活动度相关, 其疾病活动度控制后, Hb 可有所恢复^[10-11]。Hb/RDW 与多种头颈部及食管恶性肿瘤等疾病病情严重程度及预后有关^[2-3]。本研究结果表明, Hb/RDW 可作为评估 RA 患者疾病活动度的参考指标, 且对 RA 疾病预测具有较好的敏感度及特异性。

RPR 是一种新的炎症指标, 在各种炎症相关疾病如肝炎、胰腺炎、急性冠脉综合症及系统性红斑狼疮等疾病的疾病严重程度及预后评价中具有潜在价值^[4,8,12-14], 但其与 RA 患者疾病活动度的关系尚不明确。本研究发现在 RA 患者 RPR 较健康人群明显升高, 且随着 DAS28 增加, RPR 随之下降, 与 DAS28 呈负相关, 而且可作为 RA 患者疾病活动度及治疗效果

评估的参考指标。

综上所述, Hb/RDW 和 RPR 是用于 RA 患者疾病活动度及治疗效果评估的新型参考指标, 且 Hb/RDW 对 RA 疾病诊断具有较高价值, 其具有方便、经济等特点, 对提高患者的依从性及正确评估 RA 患者的疾病活动度具有重要价值。因此, Hb/RDW 和 RPR 可与其他炎症相关指标结合评估 RA 患者的疾病活动度及治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 王鑫, 苏金虎, 席海鹏, 等. 不同起病年龄与病程的类风湿关节炎患者临床特点分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(8): 525-528.
- [2] Sun P, Zhang F, Chen C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42650-42660.
- [3] Tham T, Olson C, Wotman M, et al. Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(11): 2869-2878.
- [4] Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, et al. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14450-14454.
- [5] Taefi A, Huang CC, Kolli K, et al. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients [J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(3): 454-460.
- [6] Chen B, Bo Y, Jian Z, et al. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68780.
- [7] 吴美玲, 刘芸, 王晓瑞, 等. 乙型肝炎患者血小板计数与中性粒细胞绝对值比值和红细胞体积分布宽度的变化及临床意义 [J]. *中国医药*, 2017, 12(6): 888-891.
- [8] Xie SY, Chen XJ. Red blood cell distribution width-to-platelet ratio as a disease activity-associated factor in systemic lupus erythematosus [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12342.
- [9] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [10] Padjen I, Öhler L, Studenic P, et al. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(2): 193-198.
- [11] 宋小莉, 苏娟. 红细胞分布宽度在自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(35): 4459-4463.
- [12] Lee HW, Kang W, Kim BK, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2016, 36(1): 24-30.
- [13] Pusuroglu H, Cakmak HA, Akgul O, et al. The prognostic value of admission red cell distribution width-to-platelet ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary [J]. *Rev Port Cardiol*, 2015, 34(10): 597-606.
- [14] Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(18): 287-290.

(收稿时间: 2019-04-24)

(本文编辑: 张一冰)