

红细胞分布宽度变异系数及标准差在 结直肠癌转移诊断中的临床价值

汪硕敏^{1,2} 朱 勇^{1,3} 夏云红^{1,2}

摘要 目的 探讨红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)及标准差(RDW-SD)在结直肠癌(CRC)转移诊断中的临床应用价值。方法 以91例住院CRC患者为研究对象,依据肿瘤是否转移分为2组:未转移组61例和转移组30例,分析两组患者实验室指标包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、癌胚抗原、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶时间以及RDW-CV和RDW-SD等。两组均数比较采用 t 检验,同时运用Pearson相关分析RDW-CV和RDW-SD与中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数-淋巴细胞计数比值(NLR)和癌胚抗原的相关系数,以受试者工作特征曲线(ROC)评估RDW-CV、RDW-SD、癌胚抗原及其联合诊断在评估CRC转移的曲线下面积(AUC)。结果 相较于未转移组,转移组RDW-CV和RDW-SD值升高($P < 0.05$)。RDW-CV和RDW-SD水平与癌胚抗原含量均呈正相关。与癌胚抗原诊断CRC转移的AUC相比较,RDW-CV或RDW-SD联合癌胚抗原的AUC增高($P < 0.05$)。结论 RDW-CV和RDW-SD具有鉴别诊断CRC转移的潜在临床应用价值。

关键词 结直肠癌; 转移; 红细胞分布宽度变异系数; 红细胞分布宽度标准差

中图分类号 R 735.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)04-0698-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.04.030

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,严重威胁人类生命健康^[1]。随着人们生活方式的改变,CRC发病率也呈逐年上升趋势^[2]。临床上CRC新的治疗方案虽不断涌现^[3],然而CRC早期症状无特异性,因此约有1/3患者确诊时已出现肿瘤转移^[4]。红细胞分布宽度

(red blood cell distribution width, RDW)作为血常规检测项目之一,包括RDW变异系数(red blood cell distribution width-coefficient of variation, RDW-CV)和RDW标准差(red blood cell distribution width-standard deviation, RDW-SD)两个指标^[5]。近年研究^[6]表明RDW升高是部分恶性肿瘤的独立预后因素。该研究首先比较RDW-CV和RDW-SD值在未转移CRC患者和转移CRC患者之间差异,再进一步探讨RDW-CV和RDW-SD值与其它临床指标相关性,最后通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)研究RDW-CV和RDW-SD在鉴别CRC患者转移与否的临床价值,从而为临床诊疗CRC提供新的依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2020年9月—2022年9月在安徽医科大学第一附属医院北区就诊CRC住院患者91例,年龄35~75(53.12±2.53)岁。CRC诊断依据病理诊断结果。CRC转移的诊断标准:在CRC治疗过程中或初诊CRC时已有除原结直肠癌肿块之外的癌症且病理组织学证实与原结直肠癌相同。依据患者是否发生肿瘤转移分为未转移组61例和转移组30例。

1.2 方法 通过医院电子病历系统收集患者临床资料及实验室检查结果,包括患者年龄、性别、是否转移、血常规、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶时间、癌胚抗原等。此次研究已获得本院伦理委员会批准(编号:LLSC2021010)纳入患者对本研究知情且均已签署知情同意书。

1.2.1 血常规检测 患者入院后次日晨抽取空腹静脉血2 mL,抗凝处理后,送往检验科进行检测,采用BC-6800五分类血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品)及配套试剂检测:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数-淋巴细胞计数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、RDW-CV和RDW-SD。

2023-02-09 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:2018085MH289);安徽医科大学基础与临床合作研究提升计划项目(编号:2019xkjT029)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤科,合肥 230012
²安徽省公共卫生临床中心,肿瘤科,³普外科,合肥 230012

作者简介:汪硕敏,男,博士,副主任医师,肿瘤科教研室主任,硕士生导师,责任作者, E-mail: trainstou@foxmail.com

1.2.2 凝血功能检测 标本为患者入院后次日晨抽取的患者空腹静脉血 2 ml 抗凝处理后, 送往检验科进行检测, 采用全自动凝血分析仪(日本希森美康医用电子有限公司产品, 型号: CS-5100) 及配套试剂检测血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶时间水平。

1.2.3 癌胚抗原检测 标本为患者入院后次日晨抽取的患者空腹静脉血 2 ml 抗凝处理后, 送往检验科进行检测, 采用全自动免疫分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: CL-6000i) 及配套试剂盒检测血清癌胚抗原水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行正态性检验, 运用 t 检验比较两组数据的差异, Pearson 相关性分析指标之间相关系数, MedCalc 16.2 统计学软件比较不同指标 ROC 曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC) 大小。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未转移组和转移组 CRC 患者 RDW-CV 和 RDW-SD 值比较

未转移和转移组 CRC 患者人口学特征及实验室参数结果如表 1 所示, 两组 RDW-CV 值差异有统计学意义($t = 2.633, P < 0.05$) (图 1A), 两组 RDW-SD 值差异有统计学意义($t = 2.875, P < 0.05$) (图 1B)。

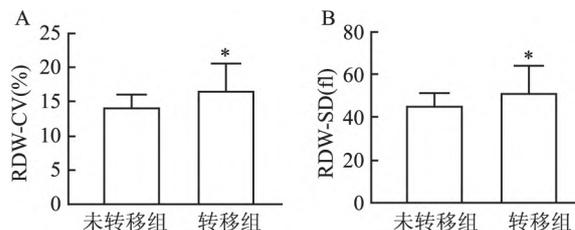


图1 未转移组和转移组 CRC 患者 RDW 值比较

A: RDW-CV 值比较; B: RDW-SD 值比较; 与未转移组比较: * $P < 0.05$

2.2 CRC 患者 RDW-CV 和 RDW-SD 值与炎症指标相关性 CRC 患者 RDW-CV 值与中性粒细胞计数和淋巴细胞计数相关系数分别为 $r = -0.194$ ($P = 0.065$) 和 $r = 0.079$ ($P = 0.453$); RDW-SD 值与中性粒细胞计数和淋巴细胞计数相关系数分别为 $r = -0.187$ ($P = 0.076$) 和 $r = 0.025$ ($P = 0.814$); 表明升高的 RDW-CV 和 RDW-SD 与患者体内炎症细胞

表1 未转移组和转移组 CRC 患者临床血液学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	未转移组 ($n = 61$)	转移组 ($n = 30$)	P 值
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.61 ± 1.88	3.60 ± 3.09	0.542
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.52 ± 0.55	1.25 ± 0.45	0.037
血小板计数($\times 10^9/L$)	182.61 ± 62.56	217.50 ± 105.92	< 0.01
癌胚抗原($\mu g/L$)	24.75 ± 115.36	140.83 ± 293.08	< 0.001
血浆凝血酶原时间(s)	11.32 ± 2.08	10.99 ± 1.77	0.783
活化部分凝血活酶时间(s)	24.39 ± 4.06	25.22 ± 4.32	0.594
纤维蛋白原(g/L)	3.37 ± 1.03	3.60 ± 1.13	0.626
凝血酶时间(s)	17.87 ± 1.27	17.82 ± 1.34	0.857

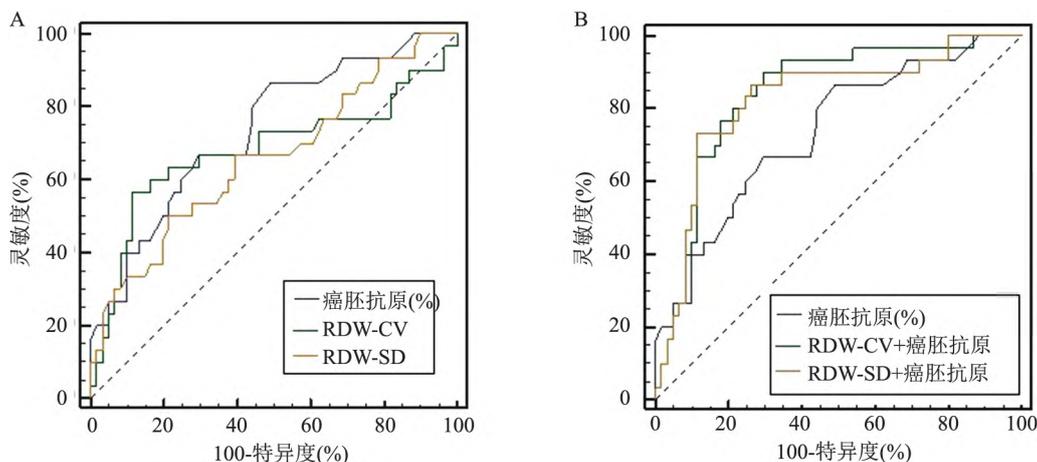


图2 比较不同指标 ROC AUC 大小

A: RDW-CV、RDW-SD 和癌胚抗原的 ROC 曲线; B: RDW-CV + 癌胚抗原、RDW-SD + 癌胚抗原和癌胚抗原的 ROC 曲线

中性粒细胞和淋巴细胞无明显相关性。然而,CRC患者RDW-CV和RDW-SD值却分别与NLR呈正相关,相关系数分别为 $r = 0.426$ ($P = 0.002$)和 $r = 0.538$ ($P = 0.001$)。

2.3 CRC患者RDW-CV和RDW-SD值与癌胚抗原指标相关性 相较于未转移组,转移组患者癌胚抗原含量升高($t = 5.378$, $P < 0.001$),见表1。进一步分析RDW-CV和RDW-SD值与癌胚抗原指标相关性,结果显示,RDW-CV和RDW-SD水平与癌胚抗原含量均呈正相关,相关系数分别为 $r = 0.409$ ($P = 0.027$)和 $r = 0.446$ ($P = 0.015$)且有统计学意义,提示RDW-CV和RDW-SD可能具有鉴别诊断CRC转移与否的临床价值。

2.4 RDW-CV和RDW-SD鉴别诊断CRC转移与否的临床价值 ROC曲线分析显示,RDW-CV和RDW-SD鉴别诊断CRC转移的AUC分别为0.680 (95% CI: 0.573 ~ 0.774)和0.656 (95% CI: 0.549 ~ 0.752),低于癌胚抗原(AUC = 0.736, 95% CI: 0.633 ~ 0.823),见图2A。当RDW-CV和RDW-SD分别与癌胚抗原联合时,RDW-CV + 癌胚抗原的AUC为0.840 (95% CI: 0.748 ~ 0.908),RDW-SD + 癌胚抗原的AUC为0.825 (95% CI: 0.731 ~ 0.896),较癌胚抗原的AUC显著提高,见图2B。提示RDW-CV或RDW-SD与癌胚抗原联合后,鉴别诊断效能较联合前显著提高。

3 讨论

临床上CRC患者出现转移较为普遍,其中相当部分患者在确诊时就已经发生转移,另有部分患者在术后或治疗过程中发生转移^[7]。因此,及时有效鉴别CRC转移对于临床治疗具有重要意义。研究^[8]表明,机体炎症标志物能有效预测CRC患者预后。另有研究^[9]显示,部分血常规参数改变也与CRC患者生存率密切相关。RDW是临床实验室血常规项目参数之一,可以分为RDW-CV和RDW-SD。前者是依据平均红细胞体积计算而来,而后者是通过高于基线20%水平的红细胞体积分布曲线的宽度计算得出。潘志鹏等^[10]发现消化道肿瘤患者RDW-CV值较健康人群显著升高,并认为RDW-CV具有消化道肿瘤早期诊断的临床价值。Cheng et al^[11]认为RDW-CV值升高是影响CRC患者手术治疗存活率的独立因素。此外,Fancellu团队进一步揭示RDW-CV与CRC发病部位间可能存在的关联,其中右侧CRC的RDW-CV升高最为显著^[12]。

本研究比较未转移组和转移组CRC患者RDW-CV和RDW-SD值,结果显示转移组CRC患者RDW-CV和RDW-SD值均较未转移组患者显著升高。进一步研究表明,升高的RDW-CV和RDW-SD与患者体内炎症细胞中性粒细胞和淋巴细胞虽无明显相关性,但两者均与NLR呈正相关。NLR是反映机体中性粒细胞与淋巴细胞之间的动态平衡的一种新型炎症指标,相较于单独的中性粒细胞或淋巴细胞指标,它能够更好地反映机体不同的炎症状态^[13]。因此,推测CRC患者RDW-CV和RDW-SD的升高可能与肿瘤免疫炎症程度相关。癌胚抗原是一种参与细胞黏附的糖蛋白,健康人群体内含量通常较低,在胃肠道肿瘤尤其CRC患者可见明显升高^[14]。最新研究^[15]表明,CRC转移患者癌胚抗原的水平可以准确地预测一线治疗方案的疗效,提示癌胚抗原水平高低可能反映部分CRC患者是否发生转移。本研究通过相关性分析还显示RDW-CV和RDW-SD水平与癌胚抗原含量呈正相关;此外,ROC曲线分析表明,RDW-CV和RDW-SD均具有鉴别诊断CRC转移的临床应用价值。

综上所述,该研究表明RDW-CV或RDW-SD作为廉价和无创性检测指标,对于CRC转移具有一定鉴别诊断价值,尤其与癌胚抗原联合检测后,鉴别诊断效能显著提高。若后期通过多中心和大样本的验证,RDW-CV和RDW-SD有望成为诊断CRC患者转移与否的实验室指标之一。

参考文献

- [1] Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(11-12): 787-820.
- [2] 彭俊付,彭继升,王锐等. 结直肠癌患者MOS基因表达情况及其与患者临床病理特征和预后的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(24): 3077-81.
- [3] Piawah S, Venook A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: a review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(23): 4139-47.
- [4] Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-85.
- [5] Ming L, Cao H L, Li Q, et al. Red blood cell distribution width as a predictive marker for coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2021, 42(7): 1496-503.
- [6] Salvagno G L, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2): 86-105.

- [7] Muppala S. Phytochemicals targeting colorectal cancer growth and metastasis [J]. *Crit Rev Oncog*, 2020, 25(2): 141–9.
- [8] Nasr R, Hammoud S M, Nassar F, et al. Inflammatory markers and microRNAs: the backstage actors influencing prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1867.
- [9] Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-related Biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8002.
- [10] 潘志鹏, 张黎, 王安琪, 等. 全血 MLR、NLR 及血清癌胚抗原在胃癌诊断中的价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(11): 1807–10.
- [11] Cheng K C, Lin Y M, Liu C C, et al. High red cell distribution width is associated with worse prognosis in early colorectal cancer after curative resection: a propensity-matched analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 945.
- [12] Fancellu A, Zinellu A, Mangoni A A, et al. Red blood cell distribution width (RDW) correlates to the anatomical location of colorectal cancer. Implications for clinical use [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(2): 259–64.
- [13] Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3636.
- [14] Shibata C, Nakano T, Yasumoto A, et al. Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer [J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1): 213.
- [15] Moretto R, Rossini D, Conca V, et al. CEA increase as a marker of disease progression after first-line induction therapy in metastatic colorectal cancer patients. A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(6): 839–45.

The clinical value of variation coefficient and standard deviation of erythrocyte distribution width in diagnosis of colorectal cancer metastasis

Wang Shuomin^{1,2}, Zhu Yong^{1,3}, Xia Yunhong^{1,2}

(¹Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230012;

²Dept of Oncology, ³Dept of General Surgery, Anhui Public Health Clinical Center, Hefei 230012)

Abstract Objective To investigate the clinical value of coefficient of variation (RDW-CV) and standard deviation (RDW-SD) of erythrocyte distribution width in the diagnosis of colorectal cancer (CRC) metastasis. **Methods**

91 CRC inpatients were selected as the research subjects. According to whether the tumor was metastatic, they were divided into two groups: 61 cases in the non-metastatic group and 30 cases in the metastasis group. The laboratory indicators of the two groups of patients included: neutrophils count, lymphocyte count, platelet count, carcinoembryonic antigen, plasma prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, RDW-CV and RDW-SD and other indicators. The *t* test was used to compare the means of the two groups, and the Pearson correlation was used to analyze the relationship between RDW-CV and RDW-SD with neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil count-lymphocyte count ratio (NLR) and carcinoembryonic antigen. Correlation coefficient, receiver operating characteristic curve (ROC) to assess the area under the curve (AUC) of RDW-CV, RDW-SD, carcinoembryonic antigen and their combined diagnosis in assessing CRC metastasis. **Results** Compared with non-metastatic patients, the RDW-CV and RDW-SD values of metastatic patients were higher (both $P < 0.05$). Both RDW-CV and RDW-SD levels were positively correlated with carcinoembryonic antigen content. Compared with the AUC of carcinoembryonic antigen in diagnosis of CRC metastasis, the AUC of RDW-CV or RDW-SD combined with carcinoembryonic antigen was higher. **Conclusion** RDW-CV and RDW-SD have potential clinical application value in differential diagnosis of CRC metastasis.

Key words colorectal cancer; metastasis; coefficient of variation of erythrocyte distribution width; standard deviation of erythrocyte distribution width