

• 论 著 •

卵巢癌患者红细胞分布宽度的变化及临床意义^{*}

唐 闻, 鞠 璞, 沈亚娟, 张倡誌, 成士清, 王 勇, 张炳昌[△]

(山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021)

摘 要:目的 探讨卵巢癌患者红细胞分布宽度(RDW)的变化及临床应用。方法 选择卵巢癌患者 182 例, 术前抽血检测血常规、肿瘤标志物等相关指标, 并选取 782 例体检健康志愿者(健康对照组)和 200 例卵巢囊肿患者(卵巢囊肿对照组)进行比较。比较 3 组中 RDW 水平, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 根据卵巢癌患者 RDW 水平分为高 RDW 组($RDW \geq 13.75\%$)和低 RDW 组($RDW < 13.75\%$), 分析 RDW 与卵巢癌肿瘤指标[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA153、CA125 和 CA724]的关系。结果 卵巢癌患者 RDW 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($Z = -2.037, P < 0.05$); 卵巢癌患者 RDW 水平与卵巢囊肿患者比较, 差异无统计学意义($Z = -0.659, P > 0.05$)。高 RDW 组和低 RDW 组患者的 CA125 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 而与其他肿瘤标志物比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 RDW 在卵巢癌和卵巢囊肿中升高, 并与卵巢癌患者的肿瘤指标 CA125 有关。

关键词: 卵巢癌; 红细胞容积分布宽度; 糖类抗原 125

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.002 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)05-0601-03

Change of red cell distribution width(RDW) in patients with ovarian cancer and its clinical significance^{*}

TANG Wen, JU Ying, SHEN Yajuan, ZHANG Changzhi, CHENG Shiqing, WANG Yong, ZHANG Bingchang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shandong Provincial Hospital,

Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: **Objective** To study the change of red cell distribution width(RDW) in the patients with ovarian cancer and its clinical application. **Methods** A total of 182 patients with ovarian cancer were selected and detected the related indicators of blood routine and tumor markers before operation. Meanwhile 782 persons undergoing the physical examination(healthy control group) and 200 cases of ovarian cyst were selected for conducting the comparison. The RDW levels were compared among these three groups. The patients with ovarian cancer(ovarian cyst control group) were divided into high RDW group($RDW \geq 13.75\%$) and low RDW group($RDW < 13.75\%$) based on the receiver operating characteristic(ROC) curve and RDW levels. Then the relationship between RDW level and ovarian cancer associated with tumor markers[such as carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 153 (CA153), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carbohydrate antigen 724 (CA724)]. **Results** The RDW level in the ovarian cancer group was significantly higher than that in the healthy control group with statistical difference($Z = -2.037, P < 0.05$). But there was no statistical difference in RDW level between the patients with ovarian cancer and the patients with ovarian cyst($Z = -0.659, P > 0.05$). Furthermore, the CA125 level had statistical difference between the high RDW group and low RDW group($P < 0.05$), but other tumor markers had no statistical difference($P > 0.05$). **Conclusion** The RDW level is increased in ovarian cancer and ovarian cyst. And the RDW level in the patients with ovarian cancer is related with tumor marker CA125.

Key words: ovarian cancer; red cell distribution width; CA125

卵巢癌是发病率位于第 2 位的女性生殖系统疾病, 在全球范围内, 每年约有 20.0 万人被确诊为卵巢癌, 12.5 万人死于卵巢癌^[1]。由于目前缺乏对卵巢癌的普查和早期筛查, 卵巢癌发病比较隐匿, 70%~80% 就诊患者发病时已到晚期, 且卵巢癌 5 年生存率低于 20%^[2], 具有极高恶性程度, 严重危害着女性健康。

红细胞分布宽度(RDW)是反映血液红细胞体积异质性的重要参数。近年来多项研究表明, RDW 与急慢性心功能不全^[3]、冠状动脉粥样硬化性心脏病^[4]、慢性阻塞性肺病^[5-6]、高血压等疾病有密切关系^[7]。Yilmaz 等^[8]研究结果显示, 扭转的卵巢囊肿中 RDW 水平升高 1.22 倍, 但目前较少有关于 RDW 与卵巢癌关系的研究。本研究通过检测卵巢癌患者

RDW 与肿瘤指标[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA153、CA125 和 CA724]等患者检验参数, 讨论他们之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择经临床、影像、病理、实验室和手术诊断等诊断依据确诊为卵巢癌的患者 182 例纳入卵巢癌患者组, 且患者均为术前患者, 手术前均未接受放疗、化疗等相关治疗, 均为女性, 年龄(56.79 ± 14.57)岁。收集健康对照组 782 例(来自随机抽样的体检健康志愿者, 均为女性, 排除性别干扰), 年龄(57.22 ± 11.09)岁; 收集卵巢囊肿对照组患者 200 例, 年龄(57.29 ± 15.55)岁。3 组的年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。受试者均知情同意, 且经过

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81000731); 山东省优秀中青年科学家奖励基金资助项目(B2010YY045)。

作者简介: 唐闻, 女, 技师, 主要从事肿瘤相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangbingchangb@163.com。

本院伦理委员会批准。有血液疾病、贫血、近期输血及活动性炎症患者均被剔除。

1.2 方法 (1)RDW 检测:采用乙二胺四乙酸二钾抗凝血试管,取静脉血 1.5~2.0 mL,使用 XN-9000 全自动血细胞分析仪及配套试剂进行检测,所有检测在 1 h 内完成。同时使用原卫生部质控进行监控。(2)肿瘤标志物检测:采集患者静脉血,促凝后离心取血清,使用罗氏 e602 分析仪及配套试剂进行检测,所有检测在 2 h 内完成。同时使用原卫生部质控进行监控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,组间比较采用秩和检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析评价 RDW 对卵巢癌的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 RDW 水平比较 卵巢癌患者组、卵巢囊肿对照组、健康对照组的 RDW 水平分别为 12.80%(12.40%,13.30%)、12.75%(12.40%,13.20%)、12.60%(12.30%,13.00%),3 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进行两两比较,RDW 在卵巢癌患者组与健康对照组中差异统计学意义($Z = -2.037, P < 0.05$);卵巢癌患者组的 RDW 水平比卵巢囊肿对照组略高,但差异无统计学意义($Z = -0.659, P > 0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析外周血 RDW 对卵巢癌的诊断价值 ROC 曲线分析显示,RDW 的曲线下面积(AUC)为 0.551,95%CI 为 0.500~0.603,灵敏度为 15.40%,特异度为

96.80%($P < 0.05$)。根据约登指数的最大值确定最佳截点为 13.75,以此截点为界可分为高 RDW 组($RDW \geq 13.75\%$)和低 RDW 组($RDW < 13.75\%$),见图 1。

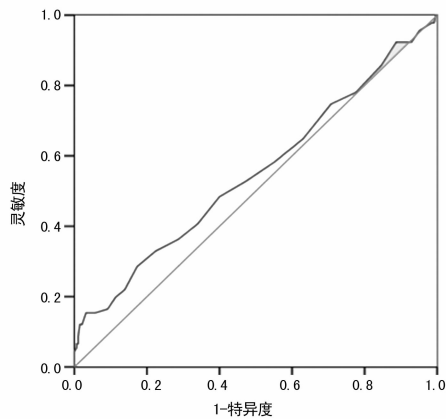


图 1 卵巢癌患者 RDW 分布的 ROC 曲线

2.3 卵巢癌高 RDW 组和低 RDW 组相关肿瘤标志物水平比较 卵巢癌患者组中,根据 RDW 水平分为高 RDW 组($RDW \geq 13.75\%$)和低 RDW 组($RDW < 13.75\%$),比较两组的 CEA、CA199、CA125、CA153 及 CA724 水平。其中 CA125 在卵巢癌患者高 RDW 组和低 RDW 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CEA、CA199、CA153 及 CA724 在卵巢癌患者高 RDW 组和低 RDW 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 卵巢癌高 RDW 组和低 RDW 组相关肿瘤标志物水平比较[中位数(四分位数)]

组别	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CA724(U/mL)	CA153(U/mL)
高 RDW 组	1.49(0.83,2.46)	509.9(147.3,1 277.00)	13.21(7.29,29.93)	52.91(3.09,159.13)	28.35(16.97,91.27)
低 RDW 组	1.07(0.71,2.55)	119.00(42.23,765.30)	28.42(4.68,91.60)	10.27(6.18,14.37)	30.40(15.19,99.11)
Z	-1.272	-2.699	-0.714	-0.932	-0.171
P	0.203	0.007	0.475	0.351	0.864

3 讨 论

RDW 是由血细胞分析仪根据红细胞体积参数,计算出的能够解析红细胞体积分布的一个变异系数,反映红细胞大小的离散程度,是说明红细胞大小异质性的的重要参数。检测数值越大时,提示着红细胞的体积大小分布越不均匀,红细胞体积的差异性也越大。低 RDW 值提示同种红细胞直径的亚群,高 RDW 值提示异种红细胞直径的亚群。在 RDW 值明显升高时,常解析为红细胞碎片、大小不一、红细胞多形态或网织红细胞增加。早期报导发现 RDW 与炎症、脑卒中^[9]、糖尿病等均存在关系,但在肿瘤方面,RDW 的报导却很少。本研究排除贫血、放疗、化疗等因素对红细胞参数的影响,研究显示卵巢癌患者组的 RDW 值较健康对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但卵巢癌患者组的 RDW 值与卵巢囊肿对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果显示,卵巢癌患者的红细胞大小、形态发生了不同程度的变化。经过查阅资料发现,RDW 发生变化常表现为大细胞非均一性贫血,目前,卵巢癌患者出现 RDW 升高的机制尚不十分明确,可能与营养不良或者某些炎症因子的作用有关。一些慢性炎症在癌症的发生、发展中发挥重要作用。研究发现,炎症细胞因子在抑制促红细

胞生成素对骨髓红系干细胞的刺激,抗细胞凋亡和促细胞成熟的方面发挥作用,导致骨髓内体积较大的未成熟红细胞被提前释放入外周血液循环,使外周血红细胞大小异质性增加,RDW 升高。此外,RDW 升高还可能与慢性炎症时引起的无效造血增加有关。Hunziker 等^[10]进一步验证了炎症反应、氧化应激可影响红细胞变形性及循环半衰期,通过对核酸、蛋白及脂质的破坏,可影响红细胞生存时间。卵巢癌晚期患者,胃肠功能减退,免疫功能受损,导致铁、叶酸、维生素 B₁₂ 等红细胞代谢物质缺乏,从而导致不同程度的贫血,引起 RDW 升高。

对于 RDW 在卵巢癌中的诊断价值,本研究利用 ROC 曲线对外周血中 RDW 水平进行分析,结果表明,RDW 的 AUC 为 0.551,95%CI 为 0.500~0.603,灵敏度为 15.40%,特异度为 96.80%($P < 0.05$)。灵敏度不高,可能因为有部分患者为早期卵巢癌患者,导致分析灵敏度受影响;特异度好,说明 RDW 在卵巢癌的诊断中可以作为一个诊断的有效参考指标。同时利用 ROC 曲线分析 RDW 的最佳截点为 13.75,以此截点为界可分为高 RDW 组($RDW \geq 13.75\%$)和低 RDW 组($RDW < 13.75\%$),比较两组患者的 CEA、CA199、CA125、CA153 及 CA724 等指标。

CEA、CA125、CA199、CA153 及 CA724 是目前临床中常用来联合检测的肿瘤指标,可提高卵巢癌的检出率,但 RDW 与这些肿瘤指标之间所存在的关系,却少有报道。CA125 作为妇科肿瘤诊断的重要肿瘤标志物,其诊断价值已经得到了临床一致认可。CA125 本身是一种糖类蛋白,主要是由卵巢上皮细胞及胎儿或成人的支气管上皮细胞所分泌。正常情况下血清中 CA125 的水平在 35 U/mL 以下^[11]。在卵巢非黏液性上皮癌的诊断中 CA125 有重要诊断价值,其灵敏度可高达 80.00% 以上^[12]。CA125 在卵巢癌患者高 RDW 组 and 低 RDW 组比较中差异有统计学意义($P<0.05$),CEA、CA199、CA153 及 CA724 在卵巢癌患者高 RDW 组 and 低 RDW 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明高 RDW 在卵巢癌的诊断中与 CA125 有高度的一致性,可作为卵巢癌的一个有效诊断指标。CEA、CA199、CA153 及 CA724 等同样也是联合检测卵巢癌的有效指标,但本研究未能很好地显示高 RDW 在卵巢癌患者中与这些指标所存在的关系,这可能与所取的患者数量较少有很大关系。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Chou JL, Su HY, Chen LY, et al. Promoter hypermethylation of FBXO32, a novel TGF-beta/SMAD4 target gene and tumor suppressor, is associated with poor prognosis in human ovarian cancer[J]. Lab Invest, 90(3): 414-425.

[3] Decker I, Ghosh S, Comhair SA, et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension [J]. Clin Transl Sci, 2011, 4(4): 253-258.

[4] Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Minana Escrivà G, et al. Red cell distribution width and mortality risk in acute heart failure patients[J]. Med Clin(Barc), 2013, 140(10):

433-438.

[5] Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2011, 22(3): 138-144.

[6] Salvagno GL, 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] Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1241-1245.

[8] Yilmaz M, Cimilli G, Saritemur M, Saritemur M, et al. Diagnostic Accuracy of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width and Platelet Distribution Width in Ovarian Torsion[J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(2): 218-222.

[9] Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, et al. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome[J]. Int J Stroke, 2012, 7(1): 2-6.

[10] Hunziker S, Celi LA, Lee J, et al. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R89.

[11] 周旭军, 关秀军, 邓斌, 等. 联合检测血清 CRP, CA125, CA19-9 和 CA72-4 对大肠癌的临床诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2286-2288.

[12] Hensley ML. A step forward for two-step screening for ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2128-2130.

(收稿日期: 2016-10-03 修回日期: 2016-12-07)

(上接第 600 页)

(3): 385-389.

[4] Jia LT, Zhang YC, Li J, et al. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(3): 233-239.

[5] 周岩, 宋伟杰, 张飞, 等. 人附睾蛋白 4 在乳腺癌发生发展中的机制研究[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(6): 466-468.

[6] Kamei M, Yamashita S, Tokuiishi K, et al. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(11): 4779-4783.

[7] Lwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer [J]. Tumor Biol, 2012, 33(4): 1141-1149.

[8] Zeng Q, Liu M, Zhou N, et al. Serum human epididymis protein 4(HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455(1): 102-106.

[9] Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, et al. HE4 is an Independent prognostic marker in endometrial cancer patients

[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(2): 186-191.

[10] 时春雷, 朱强, 韩莎莎, 等. 人附睾蛋白 4(HE4)在泌尿系统移行细胞癌中的表达[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(12): 2236-2238.

[11] 莎仁娜, 孙岩, 王梅红, 等. 1 514 例成年慢性肾脏病住院患者病因与相关因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 811-813.

[12] 缪千帆, 沈茜, 徐虹, 等. 慢性肾脏病 2~5 期患儿 264 例病因构成分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 665-669.

[13] 霍怡杉, 黄艳春, 王飞. 人附睾蛋白 4 与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 68-69.

[14] 李丽, 刘芳. HE4 与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(7): 656-658.

[15] Nagy B, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease [J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt4): 377-380.

(收稿日期: 2016-08-23 修回日期: 2016-11-15)