

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.002

红细胞分布宽度与维持性血液透析患者预后关系的 Meta 分析*

窦俊凯¹, 刘欢², 马原³, 陶秀彬^{4△}

1. 安徽中医药大学, 安徽合肥 230000; 2. 皖南医学院附属弋矶山医院肾内科, 安徽芜湖 231000;
3. 皖南医学院, 安徽芜湖 231000; 4. 皖南医学院附属弋矶山医院护理部, 安徽芜湖 231000

摘要:目的 通过 Meta 分析系统评价红细胞分布宽度(RDW)对维持性血液透析(MHD)患者的预后评估价值, 进一步为临床判断提供理论支持。**方法** 检索中国知网、万方数据服务平台、中国生物医学数据库、PubMed、EMbase 和 The Cochrane Library 数据库, 全面搜索有关 RDW 与 MHD 患者预后关系的前瞻性与回顾性队列研究, 检索时限为建库至 2022 年 6 月, 由两名研究人员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取, 并利用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价, 使用 R 4.1.2 软件分析数据。**结果** 共纳入 13 篇队列研究文献, 合计 113 535 例 MHD 患者。RDW 与 MHD 患者预后的关系: 当 RDW 为连续性变量时, RDW 每增加 1%, 全因死亡的风险增加 32% ($HR=1.32, 95\%CI: 1.23\sim1.41$), 心血管疾病死亡风险增加 42% ($HR=1.42, 95\%CI: 1.25\sim1.62$); RDW 为分类变量时, 高 RDW 组全因死亡风险是低 RDW 组的 1.36 倍 ($HR=1.36, 95\%CI: 1.13\sim1.64$), 高 RDW 组心血管疾病死亡风险是低 RDW 组的 1.75 倍 ($HR=1.75, 95\%CI: 1.19\sim2.56$)。**结论** RDW 增加是 MHD 患者全因死亡风险与心血管疾病死亡风险增加的危险因素, 对 MHD 患者的预后具有重要预测价值。

关键词: 维持性血液透析; 红细胞分布宽度; 预后; Meta 分析

中图法分类号: R459.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)16-2309-07

The relationships between erythrocyte distribution width and prognosis of maintenance hemodialysis patients: a Meta-analysis*

DOU Junkai¹, LIU Huan², MA Yuan³, TAO Xiubin^{4△}

1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230000, China; 2. Department of Nephrology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 231000, China;
3. Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 231000, China; 4. Department of Nursing, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 231000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the prognostic value of erythrocyte distribution width (RDW) in maintenance hemodialysis (MHD) patients by Meta-analysis, and to provide theoretical support for clinical judgment. **Methods** CNKI, Wanfang data, China Biomedical Database, PubMed, EMbase and The Cochrane Library were searched for prospective and retrospective cohort studies on the relationship between RDW and the prognosis of MHD patients. The retrieval time was from the date of database creation to June 2022. Literature screening and data extraction were conducted independently by two researchers according to inclusion and exclusion criteria, and quality evaluation was conducted using Newcastle-Ottawa evaluation form. Data was analyzed using R4.1.2 software. **Results** A total of 13 cohort studies involving 113 535 patients with MHD were included. Relationship between RDW and prognosis of in MHD patients: when RDW was a continuous variable, the risk of all-cause death increased by 32% ($HR=1.32, 95\%CI: 1.23\sim1.41$) and the risk of cardiovascular disease death increased by 42% ($HR=1.42, 95\%CI: 1.25\sim1.62$) for every 1% increase in RDW. When RDW was a categorical variable, the risk of all-cause death was 1.36 times higher in the high RDW group than in the low RDW group ($HR=1.36, 95\%CI: 1.13\sim1.64$) and the risk of cardiovascular disease death was 1.75 times higher in the high RDW group than in the low RDW group ($HR=1.75, 95\%CI: 1.19\sim2.56$). **Conclusion** Increased RDW is a risk factor for increased risk of all-cause death and cardiovascular disease death in patients with MHD, and has important predictive value for the prognosis of patients with MHD.

Key words: maintenance hemodialysis; erythrocyte distribution width; prognosis; Meta-analysis

* 基金项目: 安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2020ZD34)。

作者简介: 窦俊凯, 男, 在读硕士研究生, 主要从事慢性疾病及血液净化研究。△ 通信作者, E-mail: yjstaoxiubin@126.com。

维持性血液透析(MHD)是终末期肾病(ESRD)最主要的治疗方式,我国选择 MHD 治疗的透析患者约占 91%^[1]。最新的中国血液净化病例信息登记系统(CNRDS)数据显示,目前我国接受 MHD 治疗的患者高达 63 万^[2],受人口老龄化日趋严重,高血压、糖尿病等疾病发病率增加的影响,未来 MHD 患者数量仍可能急剧增长。近年来,随着血液透析技术的发展,以及药物辅助治疗技术、护理质量的提高等,血液透析患者的生存周期得到一定程度的延长,但病死率仍较高。胡春燕等^[3]对 4 776 例 MHD 患者的回顾性队列研究显示,MHD 患者 1 年的全因死亡率为 20.6%,其中心血管疾病病死率位居第一,占总死亡人数的 35.0%。红细胞分布宽度(RDW)作为反映循环血液中红细胞大小异质性程度的指标,常用于区分贫血的发病机制^[4]。然而近几年研究发现,RDW 对心血管疾病^[5]、肺栓塞^[6]、ESRD^[7]等疾病的预后具有一定的预测价值。目前,已有研究探索了 RDW 与 MHD 患者预后的相关性,但可能由于研究对象年龄、研究类型、RDW 的划分标准等不同,导致结论尚不完全统一^[8-9]。因此,本研究通过 Meta 分析系统评估 RDW 与 MHD 患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:回顾性或前瞻性队列研究;(2)研究对象:血液透析患者,年龄 >18 岁,透析时间 >3 个月;(3)暴露因素:RDW 增加;(4)结局指标:主要指标为全因死亡,次要指标为心血管疾病死亡;(5)结果数据:文中提供风险比(HR)或危险比(RR)和相应的 95%置信区间(CI)。

1.1.2 排除标准 (1)会议论文、重复发表、综述、摘要等;(2)同一作者使用相同数据发表的不同论文;(3)数据不完整或无法提取。

1.2 检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据服务平台(Wanfang data)、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library 数据库。检索时限:建库至 2022 年 6 月。采用主题词与自由词结合的方式进行系统检索,中文主要检索词为慢性肾脏疾病、终末期肾病、血液透析、维持性血液透析、红细胞分布宽度;英文主要检索词为 renal disease, chronic kidney disease, end stage renal disease, hemodialysis, red blood cell distribution width。此外,对纳入文献所引用的参考文献进行查询,防止文献漏选。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名研究者严格依据纳入与排除标准进行文献筛选与资料提取,交叉核对,如遇分歧可协商解决,若无法统一结论则由第 3 名研究者分析后决定,对于缺乏或者存在疑问的数据尽量与原文通信作者取得联系,予以补充。资料提取内容包括第一作者、发表年份、地区、文章类型、中位

年龄、样本量(男/女)、结局指标、RDW 划分标准、随访时间、混杂因素是否校正等。

1.4 质量评估 本研究根据纳入文献的研究类型选择纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[10]对纳入文献进行评价。该评价量表由 3 个维度、8 个条目组成,总分 0~9 分,总分 <4 分为低质量研究,4~6 分为中等质量研究, >6 分为高质量研究^[11]。由两名研究者独立对纳入文献质量进行评估,如意见不一致可请第 3 名研究者分析后裁决。

1.5 统计学处理 采用 R 4.1.2 软件对纳入文献进行统计分析和异质性检验。根据 I^2 与 P 值判断异质性大小,Cochrane 系统评价认为只要 $I^2 \leq 50\%$, $P > 0.1$,异质性就可以被接受^[12],则采用固定效应模型合并效应量; $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$,则认为异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。利用亚组分析探讨异质来源和(或)评估分组因素对结果的影响。发表偏倚采用定性分析的漏斗图与定量分析的 Egger's 法检验,并利用剪补法对结果进行修正,通过与修正前的 HR 进行比较,判断发表偏倚对 Meta 分析结果的影响程度。利用敏感性分析观察 Meta 分析结果的稳定性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索相关文献共 631 篇,删除重复文献 167 篇,筛选标题、摘要及数据后排除文献 428 篇,剩余 36 篇。通过阅读全文后发现,11 篇文献为非队列研究,12 篇文献中 RDW 的测量工具不符合纳入标准,最终有 13 篇文献纳入 Meta 分析,其中 8 篇为中文文献,5 篇为英文文献。

2.2 纳入文献基本特征与质量评价 共纳入文献 13 篇,其中 11 篇为回顾性队列研究,合计 113 355 例患者;2 篇为前瞻性队列研究,合计 180 例患者,共纳入 113 535 例 MHD 患者。12 篇文献报道了 MHD 患者 RDW 与全因死亡的关系,其中有 5 篇文献还分析了 RDW 与心血管疾病死亡的关系,仅 1 篇文献单独报道了 RDW 与心血管疾病死亡的相关性。12 篇 MHD 患者 RDW 与全因死亡关系的文献中,有 7 篇的 RDW 采用连续性变量进行分析,3 篇的 RDW 采用分类变量分析,另有 2 篇的 RDW 既采用连续性变量,又采用分变量进行分析。5 篇心血管疾病死亡与 RDW 的相关分析的文献中,3 篇文献的 RDW 采用连续性变量进行分析,2 篇文献的 RDW 采用分类变量分析。经 NOS 评价后,评价总分在 6~9 分,质量为中等及以上。纳入文献基本特征见表 1,质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MHD 患者全因死亡风险与 RDW 的关系 12 篇文献报道了 RDW 与 MHD 患者全因死亡的关系,其中 9 篇文献将 RDW 作为连续性变量进行 COX 回归分析,研究间不存在异质性($I^2 = 4\%$, $P = 0.40$),采用固定效应模型合并效应量,结果显示:RDW 每增

加 1%,MHD 患者病死率增加 32%($HR=1.32,95\%CI:1.23\sim1.41,P<0.05$)。本研究为了进一步验证 RDW 与 MHD 患者全因死亡的关系,同时对将 RDW 作为分类变量做 COX 回归分析的 5 篇文献进行 Meta 分析,研究间存在异质性($I^2=62\%,P=0.03$),故

用随机效应模型合并效应量,结果显示:MHD 患者中,高 RDW 组发生全因死亡风险是低 RDW 组的 1.36 倍($HR=1.36,95\%CI:1.13\sim1.64,P<0.01$),见表 3。

表 1 一般资料特征

纳入文献	发表时间 (年)	地区	文章类型	总样本量 [男/女,n(n/n)]	中位年龄 (岁)	结局指标	RDW 分组 标准值(%)	随访时间 (月)	校正情况
黄超越 ^[8]	2020	中国	回顾性队列	198(110/88)	66.70	①	—	72	校正
朱鸿鹏等 ^[9]	2019	中国	回顾性队列	158(85/73)	65.89	①②	>15.00	12	校正
李文等 ^[13]	2017	中国	回顾性队列	252(137/115)	57.00	①	>15.00	73	未校正
张建林等 ^[14]	2015	中国	回顾性队列	613(366/247)	45.23	①	>15.50	95	校正
莫立仪等 ^[15]	2016	中国	回顾性队列	286(150/136)	60.20	①②	≥16.00	72	校正
李洛华等 ^[16]	2019	中国	回顾性队列	331(199/132)	54.30	①	>14.30	24	校正
曾健英等 ^[17]	2015	中国	回顾性队列	613(366/247)	48.40	②	≥15.50	96	校正
曾颖等 ^[18]	2019	中国	回顾性队列	268(159/109)	60.90	①②	—	108	校正
SICAJA 等 ^[19]	2013	欧洲	前瞻性队列	100(52/48)	67.05	①	>15.75	12	校正
FUKASAWA 等 ^[20]	2017	日本	前瞻性队列	80(55/25)	67.00	①②	≥14.90	60	校正
CHEN 等 ^[21]	2016	中国	回顾性队列	356(226/130)	59.20	①	>14.90	24	校正
AMBRUS 等 ^[22]	2012	欧洲	回顾性队列	260(125/135)	66.20	①	—	24	校正
VASHISTHA 等 ^[23]	2016	美国	回顾性队列	109 675(—)	63.00	①	≥17.50	12	校正

注:①为全因死亡;②为心血管疾病死亡;—为无数据。

表 2 纳入研究的 NOS 评分

纳入文献	研究对象选择(分)				组间可比性(分)	结果测量(分)			总分 (分)	等级 (级)
	A	B	C	D	E	F	G	H		
黄超越 ^[8]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	I
朱鸿鹏等 ^[9]	1	1	1	0	2	1	0	1	7	I
李文等 ^[13]	1	1	1	0	0	1	1	1	6	II
张建林等 ^[14]	1	1	1	0	2	1	1	1	8	I
莫立仪等 ^[15]	1	1	1	0	2	1	1	1	8	I
李洛华等 ^[16]	1	1	1	0	2	1	1	1	8	I
曾健英等 ^[17]	1	1	1	0	2	1	1	1	8	I
曾颖等 ^[18]	1	1	1	0	2	1	1	1	8	I
SICAJA 等 ^[19]	1	1	1	0	2	1	0	1	7	I
FUKASAW 等 ^[20]	1	1	1	0	2	1	0	1	7	I
CHEN 等 ^[21]	1	1	1	0	2	1	0	1	7	I
AMBRUS 等 ^[22]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	I
VASHISTH 等 ^[23]	1	1	1	1	2	1	0	1	8	I

注:A 为暴露组的代表性;B 为非暴露组的代表性;C 为暴露因素确定;D 为研究开始时需要观察的结局指标;E 为是否控制混杂因素;F 为结局指标评价;G 为随访时间足够长;H 为随访完整性。

2.3.2 MHD 患者心血管疾病死亡风险与 RDW 的关系 5 篇文献报道了 RDW 与 MHD 患者心血管疾病死亡风险的关系,其中 3 篇文献将 RDW 作为连续性变量进行 COX 回归分析,研究间不存在异质性($I^2=0\%,P=0.74$),采用固定效应模型合并效应量,结果

显示:RDW 每增加 1%,MHD 患者心血管疾病死亡风险增加 42%($HR=1.42,95\%CI:1.25\sim1.62$)。为了进一步分析 RDW 与心血管疾病死亡风险的关系,对将 RDW 作为分类变量的 2 篇文献进行 Meta 分析,研究间无异质性($I^2=0\%,P=0.38$),结果显示:MHD

患者中,高 RDW 组心血管疾病死亡发生风险是低 RDW 组的 1.75 倍($HR=1.75,95\%CI:1.19\sim2.56,P<0.01$)。见表 4。

2.4 亚组分析 Meta 分析结果发现,MHD 患者全因死亡风险与 RDW(连续性变量)关系研究之间的异质性小($I^2=4\%,P=0.40$),但为了评估分组因素对结果的影响,对文章类型、中位年龄、地区与随访时间进行亚组分析,见表 5。当按照文章类型进行亚组分析时,回顾性队列研究($HR=1.31,95\%CI:1.22\sim1.42$)与

前瞻性队列研究($HR=1.33,95\%CI:1.14\sim1.56$)的结果相似,都接近于总合并效应量大小($HR=1.32,95\%CI:1.23\sim1.41$)。中位年龄 ≤ 60 岁、欧美地区与随访时间 ≥ 3 年的 MHD 患者全因死亡的风险更高。以 RDW 为分类变量的文献因为纳入文献较少,并且各文献对 RDW 的划分标准基本不一致,因此在这里不予亚组分析。MHD 患者心血管疾病死亡与 RDW 的关系所纳入的文献数量较少,在此不予亚组分析。

表 3 MHD 患者全因死亡风险与 RDW 关系的 Meta 分析结果

结局变量	纳入研究 (<i>n</i>)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		效应量(95% <i>CI</i>)	<i>HR</i>
全因死亡(连续性变量)	9 ^[8-9,13,15,18-22]	0.40	4	固定效应模型	1.23~1.41	1.32
全因死亡(分类变量)	5 ^[14,16,18,22-23]	0.03	62	随机效应模型	1.13~1.64	1.36

表 4 MHD 患者心血管疾病死亡风险与 RDW 关系的 Meta 分析结果

结局变量	纳入研究 (<i>n</i>)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		效应量(95% <i>CI</i>)	<i>HR</i>
心血管疾病死亡(连续性变量)	3 ^[9,15,20]	0.74	0	固定效应模型	1.25~1.62	1.42
心血管疾病死亡(分类变量)	2 ^[17-18]	0.38	0	固定效应模型	1.19~2.56	1.75

表 5 亚组分析

类别	纳入文献数量(<i>n</i>)	<i>I</i> ² (%)	效应模型	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
文章类型					
回顾性队列	7	13	固定效应模型	1.31(1.22~1.42)	<0.01
前瞻性队列	2	4	固定效应模型	1.33(1.14~1.56)	<0.01
中位年龄(岁)					
≥ 60	7	0	固定效应模型	1.29(1.20~1.39)	<0.01
<60	2	4	固定效应模型	1.51(1.25~1.82)	<0.01
地区					
亚洲	7	16	固定效应模型	1.30(1.21~1.41)	<0.01
欧美	2	4	固定效应模型	1.36(1.18~1.57)	<0.01
随访时间(年)					
≥ 3	5	3	固定效应模型	1.35(1.23~1.49)	<0.01
<3	4	15	固定效应模型	1.28(1.16~1.41)	<0.01

2.5 敏感性分析 通过敏感性分析评估个别文献对整体分析结果的影响,结果显示,在 RDW 与全因死亡关系的研究中,删除任何一项其结果的 95%*CI* 都大于 1,说明该 Meta 分析合并的 *HR* 值基本稳定,见表 6、7。

表 6 纳入文献的敏感性分析(连续性变量)

纳入文献	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	Meta 分析模型
黄超越 ^[8]	1.32(1.23,1.42)	固定效应模型
朱鸿鹏等 ^[9]	1.36(1.26,1.46)	固定效应模型
李文等 ^[13]	1.30(1.21,1.39)	固定效应模型

续表 6 纳入文献的敏感性分析(连续性变量)

纳入文献	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	Meta 分析模型
莫立仪等 ^[15]	1.31(1.21,1.41)	固定效应模型
曾颖等 ^[18]	1.32(1.23,1.41)	固定效应模型
SICAJA 等 ^[19]	1.31(1.22,1.40)	固定效应模型
FUKASAWA 等 ^[20]	1.33(1.24,1.43)	固定效应模型
CHEN 等 ^[21]	1.32(1.23,1.41)	固定效应模型
AMBRUS 等 ^[22]	1.32(1.23,1.42)	固定效应模型

2.6 发表偏倚 通过漏斗图与 Egger's 法检验进行发表偏倚检测,漏斗图显示文献间对称性较差,可能存在发表偏倚。Egger's 检验结果提示不存在发表偏倚($t=1.97, P=0.090$),综合定性与定量分析结果,进一步采用剪补法对结果进行修正,最终合并的 $HR=1.277, 95\%CI:1.182\sim1.380, P<0.001$,与修正前的效应值无明显差异,表明 Meta 分析结果较稳定,潜在的发表偏倚并未对合并结果产生影响,见图 1。

表 7 纳入文献的敏感性分析(分类变量)		
纳入文献	HR (95%CI)	Meta 分析模型
张建林等 ^[14]	1.28(1.24~1.32)	固定效应模型
李洛华等 ^[16]	1.29(1.24~1.33)	固定效应模型
AMBRUS 等 ^[22]	1.28(1.24~1.32)	固定效应模型
VASHISTHA 等 ^[23]	1.31(1.12~1.53)	固定效应模型

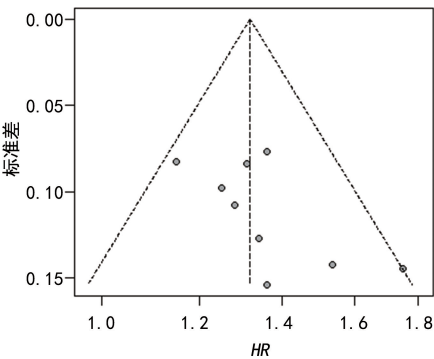


图 1 漏斗图

3 讨 论

3.1 纳入研究的方法学分析 本研究通过 Meta 分析研究 RDW 对 MHD 患者预后的预测价值。纳入 13 篇队列研究,中位年龄 45.23~67.05 岁,12 篇文献探索 MHD 患者 RDW 与全因死亡的关系,随访时间 12~108 个月,共纳入 113 535 例 MHD 患者。9 篇文献以 RDW 为连续性变量做 COX 回归,计算 HR 值;5 篇文献以 RDW 为分类变量做 COX 回归,计算 HR 值。5 篇文献探索了 MHD 患者 RDW 与心血管疾病死亡的关系,其中 3 篇文献以 RDW 为连续性变量做 COX 回归,剩下 2 篇文献以 RDW 为分类变量做 COX 回归。依据 NOS 评价标准,纳入研究的总分为 6~9 分,提示研究质量为中等及以上。13 篇文献中有 12 篇文献进行了混杂因素校正,一定程度上增加了合并结果的准确性。本研究根据文献特征,将以 RDW 为连续性变量做 COX 回归与以 RDW 为分类变量做 COX 回归的文献分开进行全因死亡风险与心血管疾病死亡风险的效应量合并,充分显示了 RDW 与 MHD 患者预后的关系;利用敏感性分析探索 Meta 分析结果的稳定性;采用漏斗图、Egger's 法检验与剪补法识别发表偏倚,增加了纳入研究合并结果的可靠性。

3.2 RDW 可能是 MHD 患者全因死亡的危险因素 本研究发现无论 RDW 为连续性变量的文献还是为分类变量的文献,合并的结果均显示,RDW 会增加 MHD 患者全因死亡的风险。目前,RDW 与死亡相关的确切机制尚不完全清楚,但在检索相关文献时发现,RDW 与慢性肾脏衰竭患者的预后关系较为密切。YOON 等^[24]的研究表明,RDW 是预测 ESRD 患者全因死亡与心血管事件的独立危险因素。ZHANG 等^[25]的一篇关于 RDW 与慢性肾脏疾病(CKD)患者全因死亡关系的 Meta 分析结果显示,CKD 患者中 RDW 每增加 1%,全因死亡的风险增加 47%。官继超等^[26]对腹膜透析患者的研究表明,RDW 是腹膜透析患者全因死亡和心血管疾病死亡的独立危险因素。目前,普遍认为 RDW 与 MHD 患者不良预后关系的病理、生理机制有如下几种:(1)炎症因子加强了对骨髓造血功能与铁代谢的抑制^[22],持续性的炎症反应是 CKD 患者不良预后的主要因素之一。CKD 患者慢性微炎症反应发生率较高,可能因为透析膜反应、透析液中内毒素、维生素 C 缺乏等,而 MHD 患者有着更高的慢性微炎症反应发生率^[27],血液中的各种炎症细胞因子可抑制骨髓造血功能,红细胞成熟与凋亡受阻,并下调促红细胞生成素受体的表达;另外,炎症因子对铁代谢可能存在抑制作用,SOLAK 等^[28]研究表明,RDW 与血清铁和转铁蛋白饱和度水平呈负相关($P<0.05$)。庞绿光等^[29]的研究表明,RDW 与血清铁水平呈负相关($P<0.05$),血清铁水平是 RDW 的独立影响因素,以上因素可能会导致 RDW 升高。(2)营养不良是 CKD 患者不良预后的关键影响因素之一。清蛋白水平是反映营养状况的重要标志物,有研究报道,低蛋白患者的 RDW 高于正常蛋白患者^[30]。贺奇恩等^[31]研究发现,清蛋白水平与 RDW 呈负相关($P<0.05$)。故推测 RDW 升高与营养不良有关,进而增加了 MHD 患者的死亡风险。(3)容量负荷可能增加了 MHD 患者死亡风险。容量负荷增加是 MHD 患者全因死亡的独立危险因素($P<0.05$)^[32]。体内容量负荷的增加会加重心血管负荷、透析不充分性、透析低血压及血压波动大等风险,最终导致急性心力衰竭等心血管事件^[33]。有研究表明,RDW 对心血管不良事件有重要的预测价值^[34]。B 型尿钠肽(BNP)是预测心力衰竭的重要标志物,HOLMSSTROM 等^[35]的研究表明,RDW 可反映心功能水平,并与 BNP 呈负相关($P<0.05$)。故推测,RDW 可能与容量负荷的增加有关。(4)氧化应激反应增加了 MHD 患者的不良预后。血液透析过程中由于透析膜生物相容性、缺乏维生素 C 与 E、谷胱甘肽系统活性的降低等因素,机体内抗氧化剂缺失,白细胞激活,加重了血液透析患者体内氧化应激反应^[36]。氧化应激反应影响了红细胞生成与体积,增加了红细胞的异质性,而 RDW 也可能随之增加^[37]。但

这些机制尚不完全清楚,仍需进一步研究。

3.3 RDW 可能是 MHD 患者心血管疾病死亡的危险因素 本研究发现 MHD 患者心血管疾病死亡的风险($HR=1.42, 95\%CI:1.25\sim1.62$)高于全因死亡($HR=1.32, 95\%CI:1.23\sim1.41$),与以往研究认为的心血管疾病死亡是 ESRD 患者死亡最主要原因的结论基本一致^[38]。RDW 与心血管疾病不良预后关系十分密切,且已涉及多个领域:SHAH 等^[39]的一项队列研究表明, RDW 优于以往对心血管疾病风险的预测因素,将 RDW 纳入弗雷明汉风险评分(FRS)后,明显改善了 FRS 对心血管疾病死亡风险的预测能力;TONELLI 等^[40]通过对冠心病患者与 RDW 关系研究表明,较高的 RDW 与死亡风险及心血管事件密切相关。综上所述, RDW 作为一种廉价、有效的对全因死亡与心血管疾病死亡预测的生物标志物,临床医务人员应积极检测,寻找和研究降低 RDW 的有效治疗手段以改善患者预后。

3.4 本研究不足之处 (1)各研究间对于 RDW 的检测标本采集时间、划分标准、分析仪器等不一定完全相同,无法确保基线水平的一致性;(2)心血管疾病死亡方面纳入研究较少,可能会降低合并结果的可靠性;(3)RDW 采用分类变量时,各研究对 RDW 的划分标准不同,这可能会影响各研究间的异质性与结果的可靠性;(4)虽然大部分研究已经校正了混杂因素,但各研究之间纠正的混杂因素不完全相同;(5)本研究中仅 2 篇文献为前瞻性研究,且样本量小。

本研究发现,无论 RDW 作为连续性变量还是分类变量, RDW 水平升高都会增加 MHD 患者全因死亡和心血管疾病死亡的风险。RDW 作为常规、廉价的生物标志物,可有效预测 MHD 患者不良结局,值得临床推广。鉴于本研究的局限性,未来需要注意对 RDW 的划分标准,开展更多大样本、多中心的前瞻性队列研究进一步验证结果的可靠性。

参考文献

[1] WANG F, YANG C, LONG J, et al. Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network(CK-NET)[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 501-505.

[2] 郑旭敏,汪月丹,陆海涛,等. 15 年间维持性血液透析患者 400 例病死原因分析[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1): 64-68.

[3] 胡春燕,张海霞,靳晶晶,等. 不同类型长期血管通路对维持性血液透析患者预后影响的回顾性队列研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(6): 525-529.

[4] SOOHOO M, MOLNAR M Z, UJSZASZI A, et al. Red blood cell distribution width and mortality and hospitalizations in peritoneal dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(12): 2111-2118.

[5] 周韵,李东泽,罗俊一,等. 红细胞分布宽度对急性冠状动

脉综合征患者预后预测价值的 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(11): 1048-1052.

[6] 吴晓飞,陆叶. 红细胞分布宽度是入住重症监护室的肺栓塞患者长期预后的独立预测因子[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(1): 102-106.

[7] YE H C, LIN Y T, TING I W, et al. Variability of red blood cell size predicts all-cause mortality, but not progression to dialysis, in patients with chronic kidney disease: a 13-year pre-ESRD registry-based cohort[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 497: 163-171.

[8] 黄超越. 红细胞分布宽度对老年维持性血液透析患者预后的预测价值[D]. 泸州:西南医科大学, 2020.

[9] 朱鸿鹏,涂晓文. 红细胞分布宽度与维持性血液透析患者死亡的相关性分析[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2019, 28(9): 39-43.

[10] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.

[11] AUNG K, HTAY T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 10: CD005185.

[12] HIGGINS J P, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5. 1. 0 [EB/OL]. (2011-03-01)[2022-09-02]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[13] 李文,付文静,邓英辉,等. 红细胞分布宽度对维持性血液透析患者贫血及预后的影响[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(8): 547-550.

[14] 张建林,李虹,罗正茂,等. 红细胞分布宽度对维持性血液透析患者预后的影响[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(9): 1455-1456.

[15] 莫立仪,李志莲,徐丽霞,等. 红细胞分布宽度升高是血液透析患者心血管死亡的独立危险因素[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(1): 5-9.

[16] 李洛华,李静,蒋红樱,等. 红细胞分布宽度与维持性透析患者生存率的相关性研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(9): 639-646.

[17] 曾健英,李虹,罗正茂,等. 红细胞分布宽度与维持性血液透析患者心血管死亡的相关性研究[J]. *新医学*, 2015, 60(11): 728-731.

[18] 曾颖,欧阳涵,姜山,等. 红细胞分布宽度预测维持性血液透析患者预后的价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(4): 259-267.

[19] SICAJA M, PEHAY M, DEREK L, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker of mortality in patients on chronic dialysis: a single center, prospective longitudinal study[J]. *Croat Med J*, 2013, 54(1): 25-32.

[20] FUKASAWA H, ISHIBUCHI K, KANEKO M, et al. Red blood cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(6): 565-571.

[21] CHEN X, SHEN B, ZOU J, et al. The prognostic value of red blood cell distribution width in patients on mainte-

nance hemodialysis[J]. Blood Purif, 2016, 42(4): 314-321.

[22] AMBRUS C, KERKOVITS L, FODOR E, et al. Red cell distribution width maintenance hemodialysis[J]. Hemodial Int, 2012, 16: 137.

[23] VASHISTHA T, STREGA E, MOLNAR M Z, et al. Red cell distribution width and mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(1): 110-121.

[24] YOON H E, KIM S J, HWANG H S, et al. Progressive rise in red blood cell distribution width predicts mortality and cardiovascular events in end-stage renal disease patients[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126272.

[25] ZHANG T, LI J, LIN Y, et al. Association between red blood cell distribution width and all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. Arch Med Res, 2017, 48(4): 378-385.

[26] 官继超, 龚淑文, 龚屠健, 等. 红细胞分布宽度与腹膜透析患者临床预后的关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(9): 811-814.

[27] 杨媚. 慢性肾脏病微炎症状态血清炎症因子与中医证型的关系探讨[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.

[28] SOLAK Y, YILMAZ M I, SAGLAM M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease[J]. Am J Med Sci, 2014, 347(2): 118-124.

[29] 庞绿光, 刘云, 王良涛, 等. 维持性血液透析患者微量元素与全血细胞分布宽度相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 214-217.

[30] 衣鲁江, 蒋理. 南京地区高龄老年人低蛋白血症及贫血患病率的初步调查[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 220-223.

[31] 贺奇恩, 应光辉, 夏敏. RDW 与腹膜透析患者不良心血管事件的相关性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(6): 899-904.

[32] 朱丽, 杨冰, 蔡美顺, 等. 维持性血液透析患者透析后容量负荷过重与长期预后的关系[J]. 中国血液净化, 2022, 21(3): 162-166.

[33] 蒲蕾, 杨鸿玲, 何强, 等. 容量评估预测维持性血液透析患者预后的价值[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(6): 508-513.

[34] ROUMELIOTIS S, STAMOU A, ROUMELIOTIS A, et al. Red blood cell distribution width is associated with deterioration of renal function and cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetic kidney disease[J]. Life (Basel), 2020, 10(11): 301.

[35] HOLMSSTROM A, SIGURJONSOOTTIR R, HAMMARSTEN O, et al. Red blood cell distribution width and its relation to cardiac function and biomarkers in a prospective hospital cohort referred for echocardiography[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(7): 604-609.

[36] LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, ZAROGIAN-NIS S, et al. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions[J]. Semin Dial, 2019, 32(1): 58-71.

[37] 日甜, 刘欢, 唐朝克, 等. 红细胞膜的稳定性对动脉粥样硬化的影响[J]. 生理科学进展, 2018, 49(4): 280-284.

[38] AHMADMEHRABI S, TANG W H. Hemodialysis-induced cardiovascular disease[J]. Semin Dial, 2018, 31(3): 258-267.

[39] SHAH N, PAHUJA M, PANT S, et al. Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: insights from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III[J]. Int J Cardiol, 2017, 232: 105-110.

[40] TONELLI M, SACKS F, ARNOLD M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. Circulation, 2008, 117(2): 163-168.

(收稿日期: 2022-10-05 修回日期: 2023-05-08)

(上接第 2308 页)

[13] ZHANG L, FOXMAN B, MANNING S D, et al. Molecular epidemiologic approaches to urinary tract infection gene discovery in uropathogenic Escherichiacoli[J]. Infect Immun, 2000, 68(4): 2009-2015.

[14] 周广伦, 尹鉴淳, 徐万华, 等. 儿童复杂性上尿路感染 68 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5): 258-360.

[15] SANTONA A, TAVIANI E, HOANG H M, et al. Emergence of unusual vanA/vanB genotype in a highly mutated vanB-vancomycin-resistant hospital-associated E. faecium background in Vietnam[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(5): 586-592.

[16] 姚瑶, 吴晴, 成芸, 等. 无锡市 1 003 例泌尿道感染患儿临床及病原菌分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(2): 104-108.

[17] QIAO L D, CHEN S, YANG Y, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study[J]. BMI Open, 2013, 3(12): e004152.

[18] SHAIKH N, MATTOO T K, KEREN R, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(9): 848-854.

[19] 吴祥, 朱冬菊. 攀枝花市儿童泌尿道感染病原菌及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 396-400.

[20] MOHAMMAD-JAFARI H, SAFFAR M J, NEMATE I, et al. Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006—2009: impact on the empirical management[J]. Int Braz J Urol, 2012, 38(1): 25-32.

(收稿日期: 2022-12-06 修回日期: 2023-06-02)