

摘要

目的:

1.探讨红细胞分布宽度与血小板计数的比值 (red blood cell distribution width to platelet count ratio, RPR) 的短期动态变化对重症监护室 (intensive care unit, ICU) 成人脓毒症患者 28 天预后的预测价值。

2.探讨序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分和 RPR 的联合模型对预测 ICU 成人脓毒症患者 28 天预后的预测价值。

方法:

回顾性分析河南大学第一附属医院重症医学科 2018 年 1 月至 2022 年 10 月收治的 177 例成人脓毒症患者,且根据 28 天病情转归情况分为生存者组和非生存者组。数据收集:(1)分别记录患者的性别、年龄、感染部位以及并发症等一般资料;(2)回顾性收集患者入 ICU 后 24 小时内的 C-反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、血清白蛋白 (albumin, ALB)、SOFA 评分以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II) 等基础临床参数;(3)分别记录患者入住 ICU 后的第 1、3 和 5 天的红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 和血小板计数 (platelet count, PLT) 的数值。(4)RPR 短期动态变化的相关定义: RPR 短期升高组: ①RPR 升高: 3-d 或 5-d RPR>1-d RPR; ②RPR 持续升高: RPR 在 1、3 和 5 天呈持续升高趋势; RPR 短期显著升高组: ①RPR 显著升高: 3-d 或 5-d RPR 相比于 1-d RPR 升高的幅度 $\geq 20\%$ (1-d RPR); ②RPR 持续显著升高: RPR 在 1、3 和 5 天呈持续升高趋势,且增幅 $\geq 20\%$ 。研究方法:采用 Student's t 检验或 Mann-Whitney U 检验来统计分析临床参数的组间差异。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估各临床参数对 ICU 成年脓毒症患者 28 天预后的预测能力,并确定各自的最佳截断值、ROC 曲线下面积 (AUC)、敏感性和特异性。构建了 Cox 比例风险模型和 logistic 回归模型来分析 RPR 短期动态变化与 ICU 成年脓毒症患者 28 天死亡率的相关性,并均采用两种调整模型来调整潜在的混杂因素。采用 logistic 回归模型判断 RPR 与 SOFA 评分对 ICU 成年脓毒症患者 28 天死亡率的预测价值,并调整潜在的混杂因素,依据结果构建联合模型。

结果:

1.在收集的 177 例成人脓毒症患者中,生存者组有 104 人,非生存者组有 73 人,总体死亡率约为 41.2%。组间差异分析所示:①非生存者组的患者较易发生免疫系统疾病和感染性休克等并发症,且差异具有显著性 ($P<0.05$);②非生存者组的患者年龄、APACHE II、SOFA 评分、PCT 和 CRP 分别为 71 (61,77)、 23.32 ± 5.45 、 7.65 ± 1.85 、 25.94 ± 23.39 和 143.48 ± 82.06 ,均显著高于生存者组对应的 66 (51,77)、 16.87 ± 4.94 、 5.26 ± 1.63 、 6.49 ± 12.18 和 102.23 ± 82.83 。而非生存者组的 ALB (27.64 ± 4.00) 水平普遍低于生存者组的 ALB (30.58 ± 4.41),上述差异均显著 ($P<0.05$)。③非生存者组的 RDW 水平在第 1、3 和 5 天的数值分别为 14.96 ± 1.73 、 14.95 ± 1.70 和 15.03 ± 1.75 ,均普遍高于生存者组对应的 13.34 ± 1.07 、 13.42 ± 1.16 和 13.39 ± 1.10 ($P<0.05$)。相反,非生存者组的 PLT 水平在第 1、3 和 5 天的数值分别为 137.76 ± 70.64 、 93.27 ± 50.48 和 83.90 ± 47.20 ,均普遍低于生存者组对应的 221.81 ± 104.24 、 201.91 ± 94.84 和 190.20 ± 86.90 ($P<0.05$)。④RPR 是 RDW 与 PLT 的比值,其组间差异的结果与 RDW 和 PLT 的结果相呼应:非生存者组第 1、3 和 5 天的 RPR 水平分别为 1.57 ± 1.26 、 2.27 ± 1.62 和 2.54 ± 1.74 ,均显著高于生存者组对应的 0.82 ± 0.68 、 0.92 ± 0.79 和 0.92 ± 0.68 ($P<0.05$)。⑤非生存者组中 RPR 的升高和显著升高者占比均明显高于生存者组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。3-d RPR 升高者在非生存者组中的占比最高,达 60 例 (82.2%); RPR 持续显著升高者占比最低,为 27 例 (37.0%)。

2.通过绘制临床参数的 ROC 曲线发现,1、3 和 5-d RPR 的 AUC 分别为 0.788 (95% CI 0.723-0.852) < 0.871 (95% CI 0.818-0.924) < 0.881 (95% CI 0.832-0.929),随着治疗天数增加,RPR 的临床预测价值呈上升趋势。且 5-d RPR 在预测 ICU 成人脓毒症患者 28d 死亡的诊断效能在各临床参数中最佳。其最佳截断值、灵敏度和特异度分别为 >2.59、94.52% 和 72.12%。但在入住 ICU 后首日的临床参数中,SOFA 评分的诊断效能是最佳的,其 AUC 为 0.834 (95% CI 0.774-0.894)。

3. Cox 比例风险模型和 Logistic 回归模型:(1)未调整模型:RPR 短期动态变化均与 ICU 成人脓毒症患者 28 d 死亡风险的增加相关。RPR 短期显著升高组的 OR 和 HR 值均高于相应的 RPR 短期升高组。其中 RPR 持续显著升高组的 OR 和 HR 值最高,分别为 9.587 (3.702-24.825) 和 3.603 (2.231-5.816)。(2)模型 I 在调整了混杂因素的影响后,RPR 短期动态变化仍均与 ICU 成人脓毒症患者 28 d 死亡风险的增加相关。但 RPR 持续

显著升高和 3-d RPR 显著升高组的 *HR* 值较未调整模型有所降低，其余的 *OR* 和 *HR* 值均较未调整模型有所升高。其中 5-d RPR 显著升高组的 *OR* 和 *HR* 值最高，分别为 19.085（5.285-68.914）和 3.820（2.168-6.731），优于调整前的 RPR 持续显著升高组。(3)模型 II 在调整了混杂因素的影响后，RPR 短期动态变化仍均与 ICU 成人脓毒症患者 28 d 死亡风险的增加相关。但 RPR 持续显著升高和 3-d RPR 显著升高组的 *HR* 值较未调整模型有所降低，其余的 *OR* 和 *HR* 值均较未调整模型有所升高。其中 5-d RPR 显著升高组的 *OR* 和 *HR* 值最高，分别为 19.085（5.285-68.914）和 3.820（2.168-6.731），优于调整前的 RPR 持续显著升高组。

4. Logistic 回归分析：SOFA 评分、APACHE II 评分、1、3 和 5-d RPR 均是 ICU 成人脓毒症患者 28 天的死亡的危险因素。其中，1、3、5-d RPR 和 SOFA 评分的 *OR* 值较高，优于其他临床参数。调整完混杂因素后：在 A、B 和 C 三组中，RPR 和 SOFA 评分均是 ICU 成人脓毒症患者 28d 死亡的独立预测因子。且 RPR 的 *OR* 值随着治疗天数增加呈上升趋势，均显著优于其他首日临床参数的预测效能。

5. 联合模型：1、3 和 5-d RPR-SOFA 联合模型的 AUC 值分别为 0.856（95%CI 0.804-0.913）、0.888（95%CI 0.841-0.935）和 0.915（95%CI 0.875-0.955），显著优于其单独各自对应的预测效能。其中，5-d RPR-SOFA 的 AUC 值最高，取最佳截断值>2.59 时，其敏感度是 94.52%，特异度是 72.12%。其敏感度均高于 5-d RPR 和 SOFA 评分，但特异度较二者有所降低。

结论：

1. RPR 短期动态变化（升高与显著升高）是 ICU 成人脓毒症患者 28 天死亡的独立危险因素，且均与 ICU 成人脓毒症患者的生存时间独立相关。其中 RPR 持续显著升高是最显著的独立危险因素，因此，当在临床上遇到有 RPR 持续升高的脓毒症患者时，应给予关注，特别是显著升高者。

2. 研究发现，在入 ICU 后第 3 天，RPR 升高组对于 ICU 成人脓毒症患者 28 天预后的预测价值优于 RPR 显著升高组。而在第 5 天，RPR 显著升高组优于 RPR 升高组。即早期升高者可能更具有参考价值，相比显著升高。但仍需大样本量、多中心研究去进一步验证。

3. RPR 与 SOFA 评分的联合模型相比于单独的 RPR 和 SOFA 评分具有更高的 AUC 值，在取最佳截断值时，其具有更高的敏感度，但特异度略有下降，对于首日参数，其

模型预测效能升高明显，是对 ICU 成人脓毒症患者 28 天预后有效的早期预测模型。

关键词：脓毒症，红细胞分布宽度/血小板计数，序贯器官衰竭评估，重症监护室，成人，预后

中英文缩略词注释表

英文缩写	英文全称	中文全称
ICU	Intensive care unit	重症监护室
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome	全身炎症反应综合征
SOFA score	Sequential organ failure assessment score	序贯器官衰竭评分系统
WBC	White blood cell	白细胞计数
RDW	red blood cell distribution width	红细胞分布宽度
CRP	C-reactive protein	C-反应蛋白
PCT	Procalcitonin	降钙素原
PLT	platelet count	血小板计数
ALB	Albumin	白蛋白
LBP	Lipopolysaccharide binding protein	脂多糖结合蛋白
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation score II	急性生理学与慢性健康状况评分系统 II
RPR	red blood cell distribution width to platelet count ratio	红细胞分布宽度与血小板数目比值
RPR-SOFA	Combined model of RPR and SOFA scores	RPR 与 SOFA 评分的联合模型
LBP	lipopolysaccharides binding proteins	脂多糖的结合蛋白
PD-1	programmed death 1	程序性死亡受体 1
PD-L1	programmed death ligand 1	程序性死亡受体配体 1
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen-DR	人白细胞抗原-DR
PTX-3	pentraxin-3	血清穿透素-3
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
AUC	Area under the curve	曲线下面积
IL-6	Interlukin-6	白介素-6
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome	多器官功能衰竭综合征

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	V
中英文缩略词注释表.....	IX
目 录.....	XI
前 言.....	1
1 资料与方法.....	3
1.1 研究资料.....	3
1.2 纳入与排除标准.....	3
1.2.1 纳入标准.....	3
1.2.2 排除标准.....	3
1.3 数据收集.....	3
1.4 患者分组.....	4
1.5 统计学方法.....	4
2 结 果.....	5
2.1 纳入患者情况.....	5
2.2 一般基线资料比较.....	5
2.3 临床资料比较.....	6
2.4 RPR 的组间差异分析.....	8
2.5 RPR 短期动态变化的组间差异分析.....	8
2.6 临床参数的 ROC 曲线分析.....	8
2.7 Cox 比例风险模型和 LOGISTIC 回归模型.....	11
2.8 RPR 和 SOFA 评分的 LOGISTIC 回归模型.....	15
2.9 RPR 与 SOFA 评分的联合模型.....	15
3 讨 论.....	17
3.1 生物标志物的新应用.....	17
3.2 比值型生物标志物 RPR.....	17

3.3 RPR 在 ICU 成人脓毒症患者中的应用	18
3.4 RPR 短期动态变化	18
3.4.1 未调整模型中的 RPR 短期动态变化	18
3.4.2 模型II的 RPR 短期升高组	19
3.4.3 模型II的 RPR 短期显著升高组	19
3.4.4 模型II的 RPR 短期升高组与显著升高组的对比分析	19
3.5 RPR 与 SOFA 评分的联合模型	20
3.6 RPR 的临床应用思考	20
4 结 论	21
参考文献	23
综 述	27
参考文献	39
致 谢	47

前言

脓毒症是重症监护病房（ICU）死亡率较高的疾病之一，是全球医学面临的重要临床问题^[1,2]。随着医疗发展，尽管脓毒症的发病率和死亡率呈下降趋势，但全球每年仍新增 1900 万脓毒症患者，病死率超过 25%，且大约 25% 的存活者出现持续性虚弱及记忆力、注意力或决策障碍^[3-5]。因此，准确的预测危重的成人脓毒症患者并及时的预防与治疗仍至关重要。尽管，目前临床上已有较多的临床指标用于预测成人脓毒症患者的预后，但这些指标多为单一因素，其预测效能易受多方面因素影响，个体差异度大。同时，脓毒症的广泛原因和病理生理学进一步复杂化了临床判断。为此，国内外对脓毒症患者的精准医疗体系的建设提供了新的思路：生物标志物的联合或成体系的评估与预测，可以从多维度、多病理生理机制及患者的个体差异提供同质队列的筛查与参考标准，从而更加精准的匹配不同表型的脓毒症患者和达到个性化地预测与评估脓毒症患者的预后^[6]。生物标志物的比值或联合模型是其灵活运用技巧之一，两种模型均可有效、稳定及全面地预测患者的预后，且个体差异较小，是目前国内外对生物标志物在临床应用中更进一步发展的关键。

RPR 是一种新型生物标志物，其为红细胞分布宽度（RDW）与血小板计数（PLT）的比值。

RPR 的分子 RDW 是反应红细胞大小离散程度的定量指标，传统上用于实验室血液学贫血的鉴别诊断。近年来，RDW 作为急性心肌梗死、心力衰竭、自身免疫性和肝脏性等疾病的预后标志物引起了广泛关注^[7]。有研究发现，脓毒症的发生发展与 RDW 的水平存在相关性^[8]。其他研究指出 RDW 是脓毒症患者死亡的重要预测因子^[9]。同时 Wang 等^[10]的研究也指出危重的脓毒症患者的 RDW 常较高，且优于乳酸的预测水平。因此，RDW 的升高已是目前研究中脓毒症较为成熟生物标志物之一。

RPR 的分母 PLT 是三大血细胞之一，其参与机体多种生理病理的反应：止血与血栓的形成、组织的再生和修复、机体炎症反应的调节以及固有免疫的防御等。在脓毒症患者中，血小板是常见的受累靶细胞，其中有超过一半以上的患者存在血小板减少的情况^[11]。多项研究指出，PLT 减少或持续性降低与脓毒症多器官功能障碍的发生率和病死

率密切相关^[12, 13]。同时，脓毒症相关性血小板减少症也显著增加了脓毒症患者发生并发症的风险，如脓毒性休克、多器官功能障碍以及急性肾损伤等^[14, 15]。因此，PLT 的降低或持续性减少已是公认的脓毒症的生物标志物之一。

RPR 作为上述二者的比值，理论上对危重脓毒症患者的预后预测具有放大效应。国内外研究发现，RPR 在预测急性胰腺炎、严重烧伤和危重症等患者的预后不良具有优势^[16, 17]。RPR 作为一种比值型生物标志物，基于 RDW 和 PLT 二者的优势，对伴有严重的炎症反应、内环境紊乱以及多器官功能障碍等血细胞极易受损类疾病的患者的预后预测具有优势。因此，脓毒症作为人体对感染反应失调引起的全身炎症反应综合征伴多器官功能障碍的疾病，探究 RPR 在脓毒症患者预后的预测价值具有意义。目前其在脓毒症领域的研究较少，最新的研究指出高 RPR 组与脓毒症患者死亡率密切相关^[18]，但 RPR 的动态变化对脓毒症患者预后的预测研究更为缺乏，考虑到脓毒症患者的血小板细胞是严重炎症反应中常见的受累靶细胞，多数预后不佳者常伴有持续性血小板减少，以及 RDW 水平的变化反应了红细胞的生成、生理性凋亡以及病理性损耗的情况，其变化趋势与机体炎症反应的严重性呈正相关性^[7-10, 12, 13]。因此，RPR 的动态变化对脓毒症患者炎症反应情况、病情变化趋势以及预后的评估具有研究价值。本研究第一阶段，旨在探究 RPR 短期动态变化对 ICU 成人脓毒症患者预后的预测价值，增加 RPR 在脓毒症领域研究的多样性。

序贯器官衰竭评估（SOFA）评分是一种用于评估危重患者病情严重程度和预后的评分系统，其包括：呼吸、心血管、神经、肝脏、肾脏和凝血等系统的损伤与衰竭评估^[19, 20]。在 ICU 进行的研究中观察到 SOFA 评分可有效的预测死亡，表明其与死亡率存在相关性^[21]。危重的成人脓毒症患者往往伴有不同程度的多器官衰竭，具有较高的 SOFA 评分，其在预测脓毒症患者的预后具有优势^[22, 23]。同时，SOFA 评分对住院 ICU 的脓毒症患者的住院、病死率及器官衰竭有显著的预测能力。以及 SOFA 评分在脓毒症筛查和临床标准中的应用为脓毒症-3 共识^[24, 25]。SOFA 评分已是公认的脓毒症的重要生物标志物之一，其作为个体的研究已相当完善。从精准医疗的角度讲，生物标志物的联合应用将是 SOFA 评分在临床应用中更进一步的关键。如将 SOFA 评分与其他死亡标志物相联合可能会提高对脓毒症患者的死亡率的预测水平^[26]。本研究第二阶段旨在探究 SOFA 评分与 RPR 的联合模型在预测 ICU 成人脓毒症患者预后的可行性和评估其预后预测价值，为 ICU 成人脓毒症患者的预后预测提供新的可能。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本次研究所收集的临床资料均来自河南大学第一附属医院重症医学科 2018 年 1 月至 2022 年 10 月经治的脓毒症患者。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

- (1) 符合第三版脓毒症和脓毒症休克国际共识 (Sepsis-3) [27];
- (2) 年龄 > 18 岁;
- (3) 入住 ICU 时间 > 5 天。
- (4) 治疗方案符合“拯救脓毒症运动” (SSC) 指南[28]。

1.2.2 排除标准

- (1) 有严重贫血、脾切除或骨髓移植病史者;
- (2) 心肺复苏术后或急性心脑血管意外者;
- (3) 使用血小板升高药物或输血治疗者;
- (4) 近期有严重创伤、烧伤、重大手术者;
- (5) 本研究相关的临床资料收集不完整者。

1.3 数据收集

(1)患者的一般资料,包括性别、年龄、感染部位以及是否合并糖尿病、感染性休克、心血管、呼吸、免疫系统等慢性疾病;(2)患者入 ICU 后 24h 内的临床资料:PCT、CRP、白细胞计数(White blood cell, WBC)、ALB、APACHE II 评分和 SOFA 评分等;(3)患者入 ICU 后第 1、3 和 5 天的临床参数:RDW 和 PLT,并计算对应的 RPR 值。(4)RPR 短期动态变化的相关定义:(1)RPR 短期升高组:①RPR 升高:3-d 或 5-d RPR > 1-d RPR;②RPR 持续升高:RPR 在 1、3 和 5 天呈持续升高趋势;(2)RPR 短期显著升高组:①RPR 显著升高:3-d 或 5-d RPR 相比于 1-d RPR 升高的幅度 $\geq 20\%$ (1-d RPR);②RPR 持续

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/528127076040007005>