

• 论 著 •

实验室指标对危重型手足口病患儿死亡风险的早期预警价值

冉 飞¹, 王 燕², 钟龙青¹, 万小菊¹, 刘志强¹, 段 荣¹, 柯江维^{1△}

(1. 江西省儿童医院检验科, 江西南昌 330006; 2. 南昌大学第二附属医院检验科, 江西南昌 330006)

摘要:目的 定量分析危重型手足口病患儿实验室指标对死亡风险的早期预警价值。方法 单因素及 Logistic 回归分析危重型手足口病患儿死亡的独立危险因素, 并建立 Logistic 回归模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)综合评价该模型和实验室指标对危重型手足口病患儿死亡风险的早期预警能力及其最佳界值。结果 综合白细胞计数、中性粒细胞计数、肌红蛋白和肌酐建立的 Logistic 回归模型(Y)早期预测危重型手足口病患儿死亡风险的 AUC 为 0.847(95% 置信区间: 0.783~0.911), 诊断价值优于单一指标。结论 综合白细胞数、中性粒细胞数、肌红蛋白和肌酐 4 项指标建立的 Y 模型诊断价值优于单一指标, 对危重型手足口病患儿死亡风险具有较好的早期预警价值。

关键词:危重型; 手足口病; 死亡; 危险因素; 早期预警价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)03-0311-03

Early warning value of laboratory indexes for death risk in children with critical hand foot and mouth disease

Ran Fei¹, Wang Yan², Zhong Longqing¹, Wan Xiaoju¹, Liu Zhiqiang¹, Duan Rong¹, Ke Jiangwei^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To quantitatively analyze the early warning value of laboratory indexes for death risk in children with critical hand foot and mouth disease (HFMD). **Methods** The univariate and multivariate Logistic regression analysis were conducted to explore the independent risk factors of death in critical HFMD children. Then the area under receiver operating characteristic curve (AUC) was applied to give the comprehensive assessment of the test model, as well as the early warning capacity and the optimal cut-off level of laboratory indexes in critical HFMD children. **Results** The AUC of the Logistic regression model(Y) established based on white blood cell, neutrophil, myoglobin, creatinine for early predicting the death risk in critical HFMD children patients was 0.847 (95% CI: 0.783-0.911), which indicating that its diagnostic value was superior to single index. **Conclusion** The diagnostic value of the Y model established based on four indexes of white blood cell count, neutrophile granulocytes count, myohemoglobin and creatinine is superior to any single index, which has the better early warning value for the death risk in children with critical HFMD.

Key words: critical; hand foot and mouth disease; death; risk factor; early warning value

手足口病是由多种肠道病毒通过消化道、呼吸道和密切接触等多种传播途径引起的儿童急性病毒性感染性传染病, 其主要症状为发热和手、足、口、臀部的皮疹或疱疹。本研究采用 Logistic 回归预测模型及受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)综合分析和评价实验室指标对危重型手足口病患儿死亡风险的早期预警价值, 以期早期识别危重患儿, 进行早期干预, 改善预后, 降低致残率和病死率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2011 年 1 月至 2014 年 11 月江西省儿童医院儿科重症监护病房(PICU)收治的 156 例手足口病患儿临床资料, 按照治疗结局分为危重组及死亡组, 每组各 78 例。危重组患儿中男 56 例, 女 22 例; 月龄 1~64 个月, 平均(22.8±12.9)月, <3 岁患儿 65 例; 发病到入院时间为 0.5~10.0 d, 平均(3.4±1.7)d; 其中肠道病毒 71 型(EV71)感染 57 例。死亡组患儿中男 46 例, 女 32 例; 月龄 3~60 个月, 平均(17.6±9.3)月, <3 岁患儿 70 例; 发病到入院时间为 1.0~20.0 d, 平均(3.9±2.6)d; 其中 EV71 感染 64 例。所有入选病

例均符合国家卫生与计划生育委员会颁布的《手足口病诊疗指南(2010 版)》中危重型手足口病诊断标准^[1]。2 组受试者中小于 3 岁患儿比例、男女比例、发病到入院时间及 EV71 病毒感染率比较, 差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.376, P = 0.241$; $\chi^2 = 2.832, P = 0.092$; $t = 1.566, P = 0.119$; $\chi^2 = 1.805, P = 0.179$), 具有可比性。

1.2 检测方法 所有手足口病患儿均于入院早期(当日或次日)采集静脉血, 分离血清采用 ADVIA2400 或 Dimension EXL 自动生化分析仪进行生化检测; 分离血浆采用 Sysmex CS-2000i 进行凝血功能检查; 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝处理后采用 Sysmex XT-4000i 或 XS-800i 自动血球仪进行血常规分析。纳入分析的血常规、血生化、凝血功能等项目共 40 项。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以例数或百分率表示, 单因素分析中, 计量资料采用两独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 多因素分析采用二分类 Logistic 逐步回归分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。单因素分析比较 2 组间的差异,将有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,筛选出危重型手足口病患儿死亡的独立危险指标,建立诊断模型。采用 AUC 评估本模型与各指标对手足口病死亡的早期预警价值,AUC 在 $0.5 \sim < 0.7$ 时有较低诊断价值,在 $0.7 \sim 0.9$ 时有中等诊断价值, ≥ 0.9 时有较高诊断价值^[2]。

2 结 果

2.1 2 组患儿实验室指标比较 对死亡组和危重组患儿的 40 项实验室检测指标进行比较分析,结果显示:死亡组患儿白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYMPH)、血小板(PLT)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IDBL)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酸激酶(CK)、肌红蛋白(Mb)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、葡萄糖(GLU)、 K^+ 水平均高于危重组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而血清总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、前清蛋白(PA)、 Na^+ 、 Cl^+ 水平则低于危重组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 2 组患儿间红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、清蛋白/球蛋白比值(A/G)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、5'-核苷酸酶(5'-NT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、尿酸(UA)、视黄醇结合蛋白(RBP)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)、 Ca^{2+} 、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比率(INR)、纤维蛋白原(Fib)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1(《见国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析及模型建立 选取上述 2 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)的指标,包括 WBC、NEUT、LYMPH、PLT、DBIL、IDBL、ALP、CK、Mb、BUN、Cr、GLU、 K^+ 、TP、ALB、GLB、PA、 Na^+ 、 Cl^+ 共 19 个变量进行多因素 Logistic 回归分析,分组变量以“死亡”=1、“危重”=0 赋值,采用基于偏最大似然估计的前进法。结果表明 WBC、NEUT、Mb、Cr 水平异常是手足口病死亡的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。4 项指标的 AUC 分别为 0.780、0.762、0.841、0.701。由该 4 项实验室指标建立的 Logistic 预测模型为 $Y = 7.304 + 0.153 \times WBC + 0.294 \times NEUT + 0.105 \times Mb - 0.136 \times Cr, P = EXP(Y) / [1 + EXP(Y)]$ 。

表 2 死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	b	SE	Wald χ^2	P	OR	95%置信区间(CI)
WBC	0.153	0.072	4.536	0.033	0.858	0.746~0.988
NEUT	0.294	0.073	16.133	0.000	1.342	1.162~1.549
Mb	0.105	0.001	60.578	0.000	1.005	1.004~1.006
Cr	-0.136	0.007	25.665	0.000	0.965	0.951~0.978
常数	7.304	0.631	133.933	0.000	—	—

—:无数据。

2.3 预测模型的早期预警价值分析 以《手足口病诊疗指南(2010 年版)》为诊断金标准(状态变量),以模型 Y 产生的含各个指标预测概率(P)的新变量为检验变量,对危重型手足口病死亡的独立危险因素及综合各指标的预测模型 Y 制作 ROC 曲线,以 Youden 指数(灵敏度+特异度-1)达到最大的截断

点所对应的界值为最佳预测界值,以 AUC 大小评价各指标对死亡危险的预警能力。结果显示 Y 模型的 AUC 最大,为 0.847(95%CI:0.783~0.911),Youden 指数为 62.82%,最佳诊断界值为 0.535,见图 1、表 3。Y 模型及各指标的真实阳性率、真阴性率、阳性似然比、阴性似然比、一致率、阳性预测值和阴性预测值见表 4。

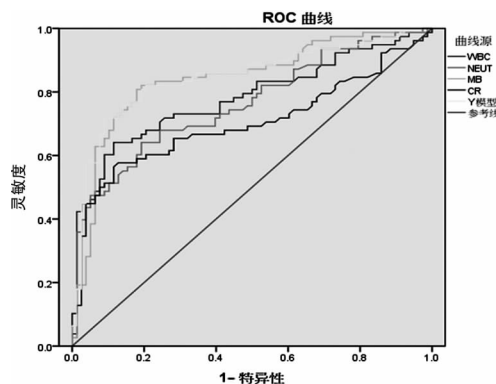


图 1 危重型手足口病患儿死亡危险预测指标的 ROC 曲线

表 3 各指标预测危重型手足口病患儿死亡危险的 AUC

变量	AUC(95%CI)	SE	P	Youden 指数(%)	Cut-off
WBC	0.780(0.705~0.854)	0.038	0.000	52.56	16.000
NEUT	0.762(0.687~0.837)	0.038	0.000	44.87	9.840
Mb	0.841(0.776~0.906)	0.033	0.000	62.82	26.000
Cr	0.701(0.616~0.787)	0.044	0.000	44.87	34.900
Y	0.847(0.783~0.911)	0.033	0.000	62.82	0.535

表 4 各指标对危重型手足口病患儿死亡危险的综合预测价值

变量	TPR (%)	TNR (%)	LR (+)	LR (-)	CR (%)	PV+ (%)	PV- (%)
WBC	64.10	88.46	5.55	0.41	76.28	84.75	71.13
NEUT	64.10	80.77	3.33	0.44	72.43	76.92	69.23
Mb	80.77	80.77	4.20	0.24	80.77	80.77	80.77
Cr	56.40	88.46	4.89	0.49	72.44	83.02	66.99
Y	71.79	90.03	7.20	0.31	81.41	88.89	76.34

TPR:真阳性率(灵敏度);TNR:真阴性率(特异度);LR(+):阳性似然比;LR(-):阴性似然比;CR:一致率;PV+:阳性预测值;PV-:阴性预测值。

3 讨 论

危重型手足口病患儿病情进展迅速,病死率高,尤其部分症状不典型的患儿,在发病初期诊断困难,是临床救治的重点和难点。在本研究中 78 例死亡手足口病患儿,不典型皮疹 38 例(48.72%);32 例(41.02%)患儿于入院 24 h 内,平均(10.00±6.08)h 死亡,16 例(20.51%)入院时已经进入手足口病心肺功能衰竭期(IV 期),出现昏迷、肺出血、肺水肿、低血压休克、高血糖或酸中毒等危重症状,甚至发生心、肺、脑多器官功能衰竭而抢救无效死亡。在手足口病的临床诊疗实践中,早期发现和识别危重病例,并及时采取措施,是提高抢救成功率,

降低病死率的关键。目前关于危重型手足口病死亡危险因素的研究主要集中在临床体征和病例报告^[3-5],尚缺乏对危险因素的定量研究。因此,本研究从实验室定量指标的角度出发,比较死亡组和危重组手足口病患儿早期实验室指标的变化,筛选危重型手足口病患儿死亡的独立危险因素,建立预测模型,并用 AUC 评估其预测能力,早期、全面、客观、量化地预测患儿病情。

本研究对临床常用、简单易于检测的 40 项实验室血液学指标进行统计学分析。结果显示死亡组和危重组患儿具有差异的实验室指标有 19 项。进一步 Logistic 回归分析显示 WBC、NEUT、Mb、Cr 是危重型手足口病死亡的独立危险因素,均对死亡手足口病具有一定的早期诊断价值。WBC 和 NEUT 水平的变化与手足口病的病程发展密切相关,研究显示死亡手足口病患儿外周血 WBC 明显高于危重组,是危重型患儿死亡的高危因素^[6],黄荣卫等^[5]分析 13 例死亡患儿发现 77% 的患儿 WBC、NEUT 升高,另外唐永良等^[6]分析 18 例死亡手足口病患儿资料发现所有病例均有 WBC 的升高,且 3 例尸检结果显示支气管黏膜可见 NEUT 浸润。Mb 和 Cr 是心脏和肾脏损伤的血清学指标,大量研究认为手足口病病毒感染可引起患儿心脏功能的损伤,但尚无研究证实其与死亡危险的关系,本研究多因素分析结果显示 Mb (OR = 1.005, 95% CI: 1.004 ~ 1.006) 和 Cr (OR = 0.965, 95% CI: 0.951 ~ 0.978) 均为患儿死亡的独立危险因素。因此,均纳入并建立回归模型。

ROC 曲线分析结果显示 WBC、NEUT、Mb、Cr 4 项指标的 AUC 分别为 0.780、0.762、0.841、0.701,均对危重型手足口病患儿死亡危险具有一定的诊断价值。综合这 4 项指标的 Y 模型的 AUC 为 0.847 (95% CI: 0.783 ~ 0.911),具有中等诊断价值,其最佳诊断界值为 0.535,真阳性率为 71.79%,真阴性率为 90.03%,阳性似然比为 7.20,阴性似然比为 0.31,一致率为 81.41%,阳性预测值为 88.89%,阴性预测值为 76.34%,均优

于单一指标,说明 Y 模型对危重型手足口病患儿死亡风险具有较高的早期预警价值。

综上所述,所有数据资料为患儿入院早期的实验室检查,因此,基于 WBC、NEUT、Mb、Cr 建立的诊断模型 Y 对危重型手足口病患儿死亡风险具有较好的早期预警价值,可早期发现和识别出具有死亡风险的高危患儿,及时采取干预措施,对改善预后、提高抢救成功率,降低病死率均有积极作用。该模型涉及的检测指标易于获得,具有较高的临床实用价值,值得推广。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
 [2] 孙振球. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 658-675.
 [3] 隆彩霞, 胥志跃, 范江花, 等. 肠道病毒 71 型感染导致重症手足口病并发神经源性肺水肿临床高危因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(1): 61-64.
 [4] 袁远宏, 胥志跃, 范江花, 等. 重症手足口病并发神经源性肺水肿机械通气治疗特点及死亡高危因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(5): 439-441.
 [5] 黄荣卫, 吴晓琳, 杨瑞怡. 手足口病死亡病例分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2011, 7(4): 318-320.
 [6] 唐永良, 杨方源. 重症手足口病 18 例死亡原因分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(19): 1527-1529.

(收稿日期: 2015-09-25)



(上接第 310 页)

参考文献

[1] Ta SE, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. Dig Dis, 2005, 23(1): 39-46.
 [2] Wojtacha A, Juszczak J, Czarniak E, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis based on bacteriological and biochemical results [J]. Przegl Epidemiol, 2004, 58(4): 597-607.
 [3] Fernández J, Bauer TM, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2000, 14(6): 975-990.
 [4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
 [5] Lesinska M, Hartleb M, Gutkowski KA. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1 beta) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. Adv Med Sci, 2014, 59(1): 52-56.
 [6] Filik L, Unal S. Clinical and laboratory features of spontaneous

bacterial peritonitis[J]. East Afr Med J, 2004, 81(9): 474-479.
 [7] Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin[J]. Physiol Res, 2000, 49(Suppl 1): S57-S61.
 [8] Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit[J]. Crit Care, 2003, 7(1): 85-90.
 [9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
 [10] Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(3): 152-159.
 [11] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426-435.
 [12] Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria [J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(1): 1-8.

(收稿日期: 2015-10-10)