

· 临床论著 ·

深圳市重症手足口病危险因素分析 及其概率模型的建立

王艳荣 肖万玲 孙露璐 王险峰

【摘要】目的 探讨深圳市儿童手足口病重症病例发生的危险因素, 构建其风险预测模型, 为重症患儿的早期识别提供依据。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2011 年 12 月于本院住院的 171 例手足口病患儿的临床资料, 采用性别、年龄、入院时间、按照 1 : 2 匹配的方法 (病例组例数与对照组例数比值为 1 : 2) 将患儿分为重症组和轻症组。以儿童职业、居住地、性别、年龄 (月)、体重 (kg)、发热天数、EV71、手部皮疹、足部皮疹、口腔疱疹、呼吸系统症状、咳嗽、发病至初诊时间、初诊至入院时间、外周血白细胞计数 ($\times 10^9/L$)、随机血糖、中性粒细胞及淋巴细胞比例等指标作为发生重症手足口病的可能影响因素, 利用二分类多因素 Logistic 回归分析, 在此基础上建立风险模型并进行预测, 并评价模型的预测效果。**结果** 经二分类多因素分析, 手部皮疹分布、白细胞计数、年龄和 EV71 阳性 4 个因素为重症手足口病的独立危险因素, 根据多因素 Logistic 回归分析的结果建立 Logistic 回归预测模型。对模型的预测概率进行 ROC 曲线分析, 曲线下面积为 0.870。根据该模型, 对现有的数据进行预测, 模型的敏感度为 87.7%, 特异度为 93.8%, 一致率为 91.0%。**结论** 重症手足口病模型可定量评估重症手足口病发生的概率。

【关键词】 手足口病; 重症; 危险因素; 模型

Risk factors for severe cases in children with hand, foot and mouth disease and establishment of probability model in Shenzhen WANG Yanrong, XIAO Wanling, SUN Lulu, WANG Xianfeng. Department of Pediatrics, The Affiliated Shenzhen Third Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518020, China
Corresponding author: WANG Yanrong, Email: 123rong@sohu.com

【Abstract】Objective To explore the risk factors for severe cases in children with hand, foot and mouth disease (HFMD) in Shenzhen, and to establish a risk model for the early diagnosis of the severe patients. **Methods** A retrospective analysis was carried out about 171 hospitalized cases with HFMD. A case-control study was conducted on two groups of children matched by sex, age and hospital of time. The patients were divided into severe and mild groups. The clinical measures were studied as the possible risk factors, including gender, age, inhabitant environment, the time interval between onset date and clinic date, the days from the onset date to the admission date, rashes on the hands, EV71/CoxA16 infection, peripheral blood leukocyte, percentage of neutrophil leukocyte and lymphocyte. Binary Logistic regression was used to examine the relationship between risk factors and severe cases. A risk model was built according to the above factors. The predictive effect of the model was evaluated. **Results** In the multivariable analysis, 4 variables in the risk model (rashes on the hands, age, the higher number of leukocyte and EV71) were independent predictors for the outcome. The risk model highly predicted severe cases. The area under the ROC curve for the evaluation model was 0.870. When the prediction was performed based on the existing date using the present model, the sensitivity, specificity and consistency of the model were 87.7%, 93.8% and 91.0%, respectively. **Conclusion** The risk model could quantitatively predict severe cases in children with HFMD in Shenzhen.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease (HFMD); Severe cases; Risk factors; Model

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.02.008

基金项目: 深圳市科技计划项目 (No. 201203060)

作者单位: 518020 深圳市, 深圳市第三人民医院儿科 (王艳荣、孙露璐、王险峰), 门诊部 (肖万玲)

通讯作者: 王艳荣, Email: 123rong@sohu.com

自2007年山东省临沂市和安徽省阜阳市暴发手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)并分别导致14例和23例儿童死亡以来^[1],我国多个城市或地区相继出现HFMD的暴发^[2-3]。HFMD在我国已列为法定丙类传染病。由于本病传播速度快,且少数患者如柯萨奇病毒A16型(Coxsackievirus A16, CoxA16)和EV71感染者可出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等,个别重症患者可导致死亡^[4-5]。目前对HFMD患儿重症危险因素的分析是国内外研究的热点,现阶段国内外尚无评估重症HFMD的专用系统。因此,本研究通过回顾性分析深圳市第三人民医院收集的171例HFMD患者的临床资料,采用二分类非条件Logistic回归分析的方法筛选出了重症HFMD的危险因素,并首次构建了其风险预测模型,从而为重症HFMD的评估提供了理论依据。用以及早采取干预措施,指导临床治疗,以期改善患儿预后。

资料与方法

一、研究对象

1. 病例选择:参照《手足口病预防控制指南(2009年版)》诊断标准^[6],收集2011年1月至2011年12月份HFMD重症病例共57例作为病例组。按照1:2比例选取对照组;入选标准:同一家医院就诊、年龄与病例相差 ± 3 个月龄、与病例同性别、与病例入院时间相差不超过5 d,共114例普通病例作为对照组。

2. 危险因素分析:综合文献报道^[7]及临床经验,筛选出可能的影响因素如儿童职业(散居儿童/托幼儿童)、居住地(原特区内/原特区外)、性别、年龄(月)、体重(kg)、发热天数、EV71、手部皮疹、足部皮疹、口腔疱疹、呼吸系统症状、咳嗽、发病至初诊时间、初诊至入院时间、随机血糖、外周血白细胞($\times 10^9/L$)、中性粒细胞及淋巴细胞比例等17个指标作为重症HFMD的可能影响因素。

二、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,采用二分类非条件Logistic回归分析,利用Forward LR方法对变量进行分析,在此基础上建立回归模型并进行预测,并评价模型的预测效果。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、研究对象的基本情况

本次研究符合条件的HFMD患者57对共171例患儿,其中重症组(病例组)患儿57例,轻症组(对照组)患儿114例,其中男78例,女36例,性别比为2.17:1;年龄2个月龄~60个月龄。病例组和对照组的平均年龄分别为(21.43 ± 19.72)个月和(22.83 ± 20.28)个月,差异无统计学意义($t = 0.101$, $P = 0.920$),男女性别构成差异亦无统计学意义($\chi^2 = 0.000$, $P > 0.05$),病例组和对照组均衡性好,具有可比性。病例组和对照组共17个分析变量的基本特征详见表1。

表1 变量赋值情况

变量	赋值方式
临床类型	0: 对照组; 1: 病例组
儿童职业	0: 散居; 1: 托幼
居住地	0: 原特区内; 1: 原特区外
性别	0: 女; 1: 男
年龄(月)	实际年龄
体重(kg)	实际体重
发热天数	0: < 3 d; 1: ≥ 3 d
EV71	0: 阴性; 1: 阳性
手部皮疹	0: 无; 1: 有
足部皮疹	0: 无; 1: 有
口腔疱疹	0: 无; 1: 有
呼吸系统症状	0: 无; 1: 有
咳嗽	0: 无; 1: 有
发病至初诊时间	0: 1 d; 2: ~ 2 d; 3: ≥ 3 d
初诊至入院时间	0: 1 d; 2: ~ 2 d; 3: ≥ 3 d
心肌酶	0: 正常; 1: 异常
外周血白细胞($\times 10^9/L$)	0: 正常; 1: 10.0 ~ 15.0; 2: 15.1 ~ 20.0; 3: ≥ 20.1
淋巴细胞比例(%)	0: 20 ~ 40; 1: 40 ~ 60; 2: ≥ 61
随机血糖	0: 正常; 1: 异常

二、重症 HFMD 危险因素的分析

二分类非条件 Logistic 回归分析 以临床类型为因变量, 进行二分类非条件 Logistic 回归分析, 结果显示, 手部皮疹分布、白细胞计数、年龄和 EV71 阳性 4 个因素为独立的危险因素, 其中年龄及手部皮疹分布为保护因素, 见表 2。

三、模型建立和预测分析

根据多因素 Logistic 回归分析的结果建立 Logistic 回归预测模型, 为 $\text{Prob} = 1/1 + e^{-Z}$, $Z = 1.210 - 1.187 \times \text{皮疹分布} - 0.064 \times \text{年龄} + 0.752 \times \text{白细胞计数} + 1.551 \times \text{EV71}$, 其中 e 为指数函数, P 为重症 HFMD 事件发生的概率, 以预测概率 0.5 为判别分界点。检验该模型: H-L 卡方检验 $P = 0.047$ ($\chi^2 = 13.236$); ROC 曲线下面积为 0.870, 95%CI: 0.844 ~ 0.895。根据该模型, 对 HFMD 是否为重症进行判别分类, 模型的敏感度为 87.7% (50/57), 特异度为 93.8% (106/113), 总判对率为 91.0%, 即 $(106 + 50)/171 = 0.91$, 见表 3。提示模型具有良好的预测价值。

讨 论

本院为 HFMD 定点诊治医院, 主要收治本地区和周边市镇的 HFMD 患者。通过此次调查研究, 掌握了 2011 年深圳市 HFMD 患病情况, 大多数病例集中在 1~3 岁, 男性多于女性患儿, 这与国内外一些报道研究结果一致^[8-9]。深圳地区属亚热带季风气候, 全年均有 HFMD 散在流行^[10], 提示 HFMD 是该地区重要的公共卫生问题, 应常年进行流行病学监测, 并采取相应的预防措施。既往不少学者根据大量的临床经验将重症 HFMD 分为 4 期, 第一期: HFMD/疱疹性咽峡炎期; 第二期: 神经系统受累期; 第三期: 心肺功能衰竭期; 第四期: 恢复期。

表 3 模型的预测分析

观察值	预测值 (病例数)		判对率 (%)
	轻症组	重症组	
轻症组	106	11	93.4
重症组	7	50	87.1
合计			0.91

2011 年我国卫生部组织的重症 EV71 感染临床救治专家共识也以此为参考依据, 二期以上为重症, 如病情进展, 伴有心肺功能衰竭者, 病情往往迅速恶化, 病死率高达 83%^[11]。鉴于目前 HFMD 尚缺乏有效的疫苗进行预防, 本研究初步探索了重症 HFMD 的危险因素并构建了预测模型, 可从较多 HFMD 患儿中筛选出重症病例加以密切观察, 及时给予恰当治疗, 对改善患者预后起到积极作用。

既往的研究显示, 高血糖为发生肺水肿即重症 HFMD 的高危因素^[12], 本研究未显示相似的结果, 究其原因, 可能系本病例血糖检测均为随机血糖、且多为餐后血糖结果, 重症和普通 HFMD 血糖检测结果差异无统计学意义。目前对于血糖增高的标准尚未统一。亦有学者认为, 血糖增高多见于重症病例的晚期, 无从预测并发症和死亡病例^[13]。

本研究中, 年龄和手部皮疹为保护因素, 即年长儿、皮疹相对密集的患儿发生重症 HFMD 的可能性相对较小, 亦提示对皮疹稀疏、年幼儿童应高度重视, 密切观察病情。高白细胞计数和 EV71 阳性是 HFMD 重症的危险因素。有研究认为, 某些肠道病毒感染严重病例可有自主神经系统功能失调, 而其表现之一可为外周血白细胞增高。另有研究发现, 重症与轻症 HFMD 患儿相比, 其白细胞计数明显升高, 升高的程度与患儿病情严重程度相关^[14], 高白细胞计数可能为重症 HFMD 患者的死亡预兆^[15]。本次研究亦表明高白细胞计数是儿童 HFMD 重症的危险因素。因此, 加强对患者的血常规监测, 如出现高热、白细胞不明原因增高, 应密切关注患儿病情。

既往研究发现, EV71 感染与并发肺水肿有密切联系^[16]。本研究发现, EV71 感染患重症 HFMD 的危险性显著增高, 因此, 对 HFMD 患儿尽早进行病原学检测, 早期识别高危患儿, 采取各种措施阻止疾病进入心肺功能衰竭期至关重要。

综上, 通过对 171 例 HFMD 患者的临床资料进行统计学分析, 本研究初步确定了重症 HFMD 发生的危险因素, 并构建了其风险预测模型。该模型经检验具有较好的临床预测价值, 可以为临床医

表 2 二分类 Logistic 回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald	DF	Sig	Exp (B)	95% CI
年龄	-0.064	0.034	3.626	1	0.047	1.066	0.998 ~ 1.139
手部皮疹	-1.187	0.435	7.450	1	0.006	0.305	0.130 ~ 0.715
白细胞计数	0.752	0.391	3.701	1	0.044	2.122	0.986 ~ 4.566
EV71	1.551	0.555	7.806	1	0.005	0.212	0.071 ~ 0.629
常数	1.210	2.257	8.287	1	0.002	3.352	

师评估提供理论依据。因所选病例均为深圳地区病例且为回顾性分析,入组的样本量较小,是否能推广使用尚需多中心、大样本的研究加以证实。

参考文献

- 1 万俊峰,朱理业,刘红,等.阜阳市手足口病(EV71感染)疫情流行病学分析[J].安徽医学,2008,29(4):344-345.
 - 2 孙军玲,张静.手足口病流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2009,30(9):973-976.
 - 3 Yang F, Ren L. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008[J]. Clin Microbiol, 2009, 47(7):2351-2352.
 - 4 Chang LY, Lee CY, Kao CL, et al. Hand, foot and mouth disease complicated with central nervous system involvement in Taiwan in 1980-1981[J]. J Formos Med Assoc, 2007, 106(2):173-176.
 - 5 Tian H, Yang QZ, Liang J, et al. Clinical features and management outcomes of severe hand, foot and mouth disease[J]. Med Princ Pract, 2012, 21(4):355-359.
 - 6 中华人民共和国卫生部.手足口病预防控制指南(2009年版)[S/OL]. [2009-06-17]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200906/41047.htm>.
 - 7 郭汝宁,张正敏,杨芬,等.广东省手足口病流行特征和危险因素研究[J].中华流行病学杂志,2009,30(5):530-531.
 - 8 Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan[J]. Pediatrics, 2002, 109(6):88-93.
 - 9 赵冬,李洪璐,刁振瀛,等.2411例手足口病的临床分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):323-326.
 - 10 王艳荣,王险峰,陈丽云,等.深圳市EV71感染的相关因素分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(3):313-317.
 - 11 中华人民共和国卫生部.肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年)[DB/OL]. [2011-05-13]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3585/201105/51750.htm>.
 - 12 Shimizu H, Utama A, Yoshii K, et al. Enterovirus 71 from fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998[J]. Jpn J Infect Dis, 1999, 52(1):12-15.
 - 13 Chakraborty R, Iturriza-Gómara M, Musoke R, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection among HIV-1-infected orphans in Nairobi[J]. AIDS, 2004, 18(14):1968-1970.
 - 14 刘军.重症小儿手足口病的临床特点及治疗[J].安徽医学,2009,30(3):261-262.
 - 15 张寿斌,廖华,黄呈辉,等.深圳237例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征[J].中国当代儿科杂志,2008,10(1):38-41.
 - 16 Changl Y, Lint Y, Hus KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot and mouth disease[J]. Lancet, 1999, 354(11):1682-1686.
- (收稿日期:2013-10-02)
(本文编辑:孙荣华)
- 王艳荣,肖万玲,孙露璐,等.深圳市重症手足口病危险因素分析及其概率模型的建立[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(2):187-190.