

232例手足口病患儿流行特征及预后风险模型的构建与验证

吕巧荣 张燕 付敏

【摘要】目的 探讨手足口病(HFMD)流行特征并分析影响其预后的危险因素,行风险模型的构建与验证。**方法** 回顾性收集2017年1月至2023年10月四川省攀枝花市中心医院收治的232例HFMD患儿的临床资料,根据预后将入组患儿分为预后良好组178例(男106例,女72例)和预后不良组54例(男30例,女24例);分析HFMD流行特征,比较两组患儿的临床资料,多因素Logistic回归分析影响HFMD预后的独立因素,并建立风险预测模型进行验证。**结果** 入组患儿中<1岁HFMD发病率显著高于1岁及以上患儿($P < 0.001$),女性患儿发病率显著低于男性患儿($\chi^2 = 2.372$ 、 $P = 0.039$),夏季发病率显著高于其他3个季节($\chi^2 = 9.231$ 、 $P < 0.001$),散居发病率高于托幼和其他居住类型儿童($P < 0.001$)。多因素Logistic回归分析显示,年龄 ≤ 2 岁($OR = 3.668$ 、95%CI: 1.110~5.332、 $P = 0.011$)、白细胞介素-6(IL-6) > 25 ng/L($OR = 4.968$ 、95%CI: 2.382~6.470、 $P = 0.001$)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) > 175 ng/L($OR = 5.042$ 、95%CI: 3.265~7.044、 $P < 0.001$)、血清淀粉样蛋白A(SAA) > 10 mg/L($OR = 3.970$ 、95%CI: 2.053~6.339、 $P = 0.013$)、空腹血糖(FBG) ≥ 6.10 mmol/L($OR = 5.286$ 、95%CI: 3.563~6.502、 $P < 0.001$)和白细胞(WBC)计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ ($OR = 4.879$ 、95%CI: 2.165~6.361、 $P = 0.003$)均为预后不良的独立危险因素,逐步回归分析显示这6个临床指标与HFMD患儿预后不良关联最紧密;经验证显示预测模型具有良好的准确性和区分度。风险评分显示高危组HFMD患儿预后不良概率显著高于低/中危组($\chi^2 = 6.032$ 、 $P = 0.010$);该风险评分系统训练集数据绘制的受试者工作特征曲线(ROC)敏感度和特异度分别为78.11%和77.95%,曲线下面积(AUC)为0.859(95%CI: 0.815~0.887),验证集ROC曲线敏感度和特异度分别为77.94%和77.72%,AUC为0.854(95%CI: 0.811~0.885)。**结论** 不同年龄、性别、居住特点和季节的儿童HFMD分布存在明显差异,对低龄和散居儿童应加强管理,监测HFMD患儿预后不良风险因素并识别高危患儿有利于早期治疗决策和疗效的提升。

【关键词】 手足口病; 风险模型; 流行特征; 预后

Construction and validation of epidemic characteristics and prognostic risk model of hand, foot and mouth disease Lv Qiaorong, Zhang Yan, Fu Min. Department of Public Health, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617067, China

Corresponding author: Lv Qiaorong, Email: Lvqiaorong1234@163.com

【Abstract】Objective To investigate the epidemic characteristics of hand, foot and mouth disease (HFMD) and analyze the risk factors affecting prognosis, as well as the construction and verification of risk model. **Methods** The clinical data of 232 children with HFMD admitted to Panzhihua Central Hospital of Sichuan Province from January 2017 to October 2023 were collected, retrospectively. According to the prognosis, the patients were divided into two groups: good prognosis group (106 males and 72 females) and poor prognosis group (30 males and 24 females). The clinical data and epidemic characteristics of HFMD were collected, and the independent factors affecting prognosis were analyzed by multivariate Logistic regression and a risk prediction model was established. **Results** The incidence of HFMD of children under one-year old was significantly higher than that of over one-year old ($P < 0.001$), the incidence of HFMD of

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.02.005

基金项目: 四川省科委社会类科技发展基金项目 (No. SC528-0215B)

作者单位: 617067 攀枝花市, 四川省攀枝花市中心医院公共卫生科

通信作者: 吕巧荣, Email: Lvqiaorong1234@163.com

female children was significantly lower than that of male children ($\chi^2 = 2.372$, $P = 0.039$), the incidence in summer was significantly higher than that in the other three seasons ($\chi^2 = 9.231$, $P < 0.001$), the incidence of scattered children was higher than that of nursery children and other living types ($P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≤ 2 years old ($OR = 3.668$, 95%CI: 1.110-5.332, $P = 0.011$), interleukin-6 (IL-6) > 25 ng/L ($OR = 4.968$, 95%CI: 2.382-6.470, $P = 0.001$), tumor necrosis factor (TNF- α) > 175 ng/L ($OR = 5.042$, 95%CI: 3.265-7.044, $P < 0.001$), serum amyloid A (SAA) > 10 mg/L ($OR = 3.970$, 95%CI: 2.053-6.339, $P = 0.013$), fasting blood glucose (FBG) ≥ 6.10 mmol/L ($OR = 5.286$, 95%CI: 3.563-6.502, $P < 0.001$) and white blood cell (WBC) $\geq 10 \times 10^9$ ($OR = 4.879$, 95%CI: 2.165-6.361, $P = 0.003$) were all independent risk factors for poor prognosis. Stepwise regression analysis showed that these six clinical indexes were most closely related to poor prognosis of patients with HFMD. The validation showed that the prediction model had good accuracy and discrimination. The risk score showed that the probability of poor prognosis of HFMD patients in the high risk group was significantly higher than those in the low/medium risk group ($\chi^2 = 6.032$, $P = 0.010$). The area under the ROC curve (AUC) drawn by the training set data of the risk scoring system was 0.859 (95%CI: 0.815-0.887), the sensitivity was 78.11%, the specificity was 77.95%; the AUC of the verification set was 0.854 (95%CI: 0.811-0.885), the sensitivity was 77.94%, and the specificity was 77.72%. **Conclusions** There are significant differences in the distribution of children with HFMD among different ages, genders, living characteristics and seasons. Management and supervision should be strengthened for young and scattered children. Monitoring the poor prognostic risk factors of children with HFMD and identifying high-risk children are conducive to early clinical treatment decision-making and the effect of treatment improvement.

【Key words】 Hand, Foot and mouth disease; Risk model; Epidemic characteristics; Prognosis

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由柯萨奇病毒等人类肠道病毒引起的发疹性传染病。肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A16型(Coxsackievirus group A 16, CA16)是全球HFMD暴发的最常见原因,但近年来,柯萨奇病毒A组6型(Coxsackievirus group A 6, CV-A6)和柯萨奇病毒A组10型(Coxsackievirus group A 10, CV-A10)已部分取代EV71和CA16成为HFMD相关的主要病原体^[1-2]。HFMD一般通过粪-口、口-口和呼吸道飞沫接触传播,可在春季至秋季暴发,大多数病例发生在10岁以下儿童^[3]。表现为低烧、手和足底出现斑丘疹或丘疹水疱,以及疼痛的口腔溃疡,病变通常在7~10 d内消退^[4]。过去20年里, HFMD受到较多关注,因有证据表明其可能具有与最初认为的完全不同的临床、流行病学和病因学特征,相当数量病例可能有非典型表现^[5]。据报道严重的神经系统和心肺问题与HFMD有关,甚至可能导致死亡^[6-7]。目前临床医生主要根据临床表现来识别重症病例,往往会导致过度诊断。因此,为改善预后、防止病情进展,本文主要探讨HFMD流行特征并对影响预后的危险因素进行分析,构建预后风险模型,为临床治疗与防控提供科学依据,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

回顾性收集2017年1月至2023年10月收治于四川省攀枝花市中心医院232例HFMD患儿的临床资料作为训练集,根据患儿预后分为预后良好组178例(男106例、女72例)和预后不良组54例(男30例、女24例),预后良好组患儿年龄为1~10岁,平均年龄(3.45 ± 0.82)岁;预后不良组患儿年龄为1~10岁,平均年龄(3.21 ± 0.74)岁。

纳入标准:①符合《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[8]诊断标准;②循环功能障碍:心率增快(排除哭闹因素或体温升高影响,心率安静时大于年龄段相同者标准值的2个标准差);③呼吸增快(体温正常且处于安静时的呼吸频率大于年龄段相同者标准值的2个标准差)。

排除标准:①入院时存在以下情况之一者:血性泡沫痰、脑疝、血压降低、肺部啰音;②入院后48 h内死亡者;③发病前有肝肾基础疾病或者呼吸、心血管、血液、神经等系统疾病以及代谢遗传性疾病。

按照相同纳入与排除标准选取同期收治于四川省攀枝花市中心医院的116例HFMD患儿作为验

征集。

本研究经四川省攀枝花市中心医院伦理委员会批准（批号：819673X）；所有样品采集及资料调查均取得患者家属知情同意并签字确认。

二、研究方法

1. 收集患儿临床资料，包括年龄、性别、发病季节、居住特点、就诊时间、病原、住院时间、心率、是否发热、惊厥以及有无不典型皮疹；C-反应蛋白（C-reaction protein, CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT）、血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A, SAA）、白三烯B（leukotriene B4, LTB4）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor, TNF-α）、超敏肌钙蛋白（hypersensitive troponin, hs-cTnT）、神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase, NSE）、空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）和白细胞（white blood cell, WBC）计数。

患儿入院次日清晨采集空腹静脉血，采用全自动血液分析仪（南京巴登迈瑞医疗有限公司）检测WBC和FBG；通过酶联免疫吸附测定检测血清LTB4、IL-6、COX-2、TNF-α、SAA和NSE水平；采用e-411电化学发光仪（瑞士罗氏公司）检测PCT和hs-cTnT；采用QuikRead CRP快速分析仪（芬兰Orion公司）检测CRP水平。

2. 随访及诊断标准：通过电话联系或门诊复诊等方式对出院3个月后的患儿进行随访。若患儿出现大小便失禁、偏瘫、语言、听力障碍、癫痫等后遗症或死亡则认为预后不良^[9]。

三、统计学处理

应用SPSS 22.2统计学软件进行数据统计和分析。计数资料中CRP、PCT、SAA、LTB4、COX-2、IL-6、TNF-α、hs-cTnT、NSE呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本t检验；计数资料（年龄分布性别、病原、发热、惊厥、心率、住院时间、就诊时间、不典型皮疹、FBG、WBC）以例数（%）表示，组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher’s确切概率法。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析，采用逐步倒退选择法选择最终变量，采用多因素Logistic回归模型预测预后不良的独立风险因素并构建列线图模型，模型内部验证采取R软件中“Boot”函数自助抽样法

（Bootstrap），通过研究对象的工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线、临床决策曲线及校准曲线评价模型的预测效能。采用递归分割分析（recursive partition analysis, RPA）法依据Logistic风险得分建立危险分层系统，应用Kaplan-Meier软件绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HFMD患儿的人口学特征

纳入的232例HFMD患儿平均发病年龄为（3.39 ± 0.92）岁，女性患儿比例[96（41.38%）]显著低于男性患儿[136（58.62%）]，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 2.372$ 、 $P = 0.039$ ），散居发病率高于托幼和其他居住类型的儿童（ $\chi^2 = 15.301$ 、 $P < 0.001$ ）。按照年龄段统计发病年龄< 1岁的HFMD患儿比例最高（44.40%），7~10岁比例最低（8.62%），不同年龄儿童比例差异具有统计学意义（ $P < 0.001$ ），见表1。

二、HFMD患儿发病季节特征

HFMD患儿不同月份发病率差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见图1和图2A；其中夏季（6~8月份）发病率显著高于春季（3~5月份）、秋季（9~11月份）和冬季（12~2月份），差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 9.231$ 、 $P < 0.001$ ），见图2B。

表 1 232 例 HFMD 患儿的人口学特征

人口学特征	例数	构成比（%）	χ^2 值	P值
年龄			—	< 0.001 ^b
< 1岁	103	44.40		
1~2岁	59	25.43 ^c		
3~4岁	27	11.64 ^{cd}		
5~6岁	23	9.91 ^{cd}		
7~10岁	20	8.62 ^{cd}		
性别			2.372	0.039 ^a
男	136	58.62		
女	96	41.38		
居住特点			—	< 0.001 ^b
托幼	42	18.10		
散居	173	74.57		
其他	17	7.33		

注：^a：Pearson 卡方检验；^b：Fisher 确切概率法；与< 1岁相比^c $P < 0.05$ ；与1~2岁患儿相比^d $P < 0.05$

三、预后良好组和预后不良组患儿的一般资料

根据出院3个月后的预后将患儿分为预后良好组(178例)和预后不良组(54例),预后不良发生率为23.28%(54/232)。两组患儿年龄分布($\chi^2=4.537$ 、 $P=0.033$)、是否发热($\chi^2=7.061$ 、 $P=0.008$)、有无不典型皮疹($\chi^2=5.872$ 、 $P=0.015$)以及SAA($t=124.432$ 、 $P<0.001$)、LTB4($t=13.855$ 、 $P<0.001$)、COX-2($t=17.074$ 、 $P<0.001$)、IL-6($t=26.365$ 、 $P<0.001$)、TNF- α ($t=65.624$ 、 $P<0.001$)、hs-cTnT($t=38.563$ 、 $P<0.001$)、NSE($t=37.595$ 、 $P<0.001$)、FBG($\chi^2=8.886$ 、 $P=0.003$)和WBC($t=5.563$ 、 $P=0.018$)差异均有统计学意义,见表2。

四、HFMD患儿预后不良的多因素Logistic回归分析

将上述具有显著差异的指标纳入多因素Logistic回归分析,结果如表3所示,年龄 ≤ 2 岁($OR=3.668$ 、95%CI: 1.110~5.332、 $P=0.011$)、SAA >10 mg/L($OR=3.970$ 、95%CI: 2.053~6.339、 $P=0.013$)、IL-6 >25 ng/L($OR=4.968$ 、

95%CI: 2.382~6.470、 $P=0.001$)、TNF- $\alpha>175$ ng/L($OR=5.042$ 、95%CI: 3.265~7.044、 $P<0.001$)、FBG ≥ 6.10 mmol/L($OR=5.286$ 、95%CI: 3.563~6.502、 $P<0.001$)、WBC $\geq 10\times 10^9/L$ ($OR=4.879$ 、95%CI: 2.165~6.361、 $P=0.003$)均为HFMD患儿预后不良的独立危险因素。

五、HFMD患儿预后不良危险因素的特征选择

为进一步对HFMD患儿预后不良风险因素进行筛选,利用训练集数据采用逐步回归方法评估每个危险因素与预后不良的重要性,根据AIC对因素进行排序,发现对预后不良影响居前6位的因素包括年龄、IL-6、SAA、TNF- α 、FBG和WBC,见图4A。多因素Logistic风险比例模型计算的年龄、IL-6、SAA、TNF- α 、FBG和WBC在训练集和验证集均具有最大的C指数,分别为0.758和0.760,见表4和图4B,表明年龄、IL-6、SAA、TNF- α 、FBG和WBC的多因素模型对预后不良风险评估意义较大。

六、构建HFMD患儿预后不良的预测模型

构建HFMD患儿预后不良预测模型的方程:

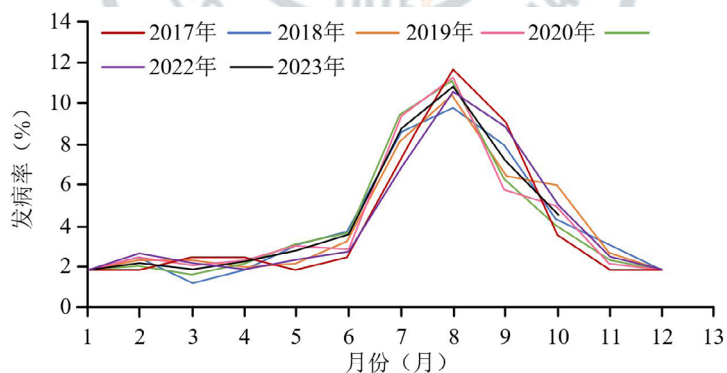
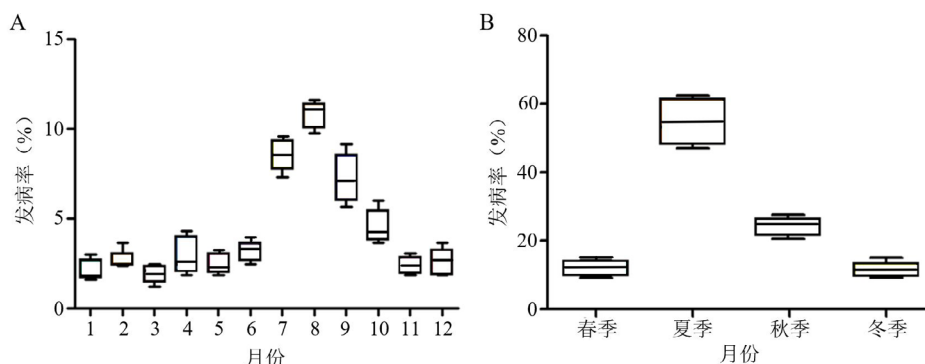


图1 HFMD 患儿发病的季节特征



注: A: 2017 至 2023 年月均发病率箱线图; B: 2017 至 2023 年季度发病率箱线图

图2 HFMD患儿发病率箱线图

表2 预后良好组和预后不良组 HFMD 患儿一般资料

指标	预后良好组 (178例)	预后不良组 (54例)	统计量	P值
年龄 [例 (%)]			$\chi^2=4.537$	0.033 ^a
> 2岁	60 (33.71)	10 (18.52)		
≤ 2岁	118 (66.29)	44 (81.48)		
性别 [例 (%)]			$\chi^2=0.273$	0.602 ^a
男	106 (59.55)	30 (55.56)		
女	72 (40.45)	24 (44.44)		
病原 [例 (%)]			$\chi^2=0.376$	0.945 ^a
CA16	40 (22.47)	12 (22.22)		
EV71	56 (31.46)	18 (33.33)		
其他肠道病毒	46 (25.84)	15 (27.78)		
阴性及不详	36 (20.22)	9 (16.67)		
发热 [例 (%)]			$\chi^2=7.061$	0.008 ^a
有	40 (22.47)	22 (40.74)		
无	138 (77.53)	32 (59.26)		
惊厥 [例 (%)]			$\chi^2=0.254$	0.614 ^a
有	34 (19.10)	12 (22.22)		
无	144 (80.90)	42 (77.78)		
心率 [例 (%)]			$\chi^2=0.000$	0.984 ^a
< 160次/min	125 (70.22)	38 (70.37)		
≥ 160次/min	53 (29.78)	16 (29.63)		
住院时间 [例 (%)]			$\chi^2=0.032$	0.858 ^a
< 14 d	113 (63.48)	35 (64.81)		
≥ 14 d	65 (36.52)	19 (35.19)		
就诊时间 [例 (%)]			$\chi^2=2.979$	0.084 ^a
< 3 d	83 (46.63)	18 (33.33)		
≥ 3 d	95 (53.37)	36 (66.67)		
不典型皮疹 [例 (%)]			$\chi^2=5.872$	0.015 ^a
有	69 (38.76)	31 (57.41)		
无	109 (61.24)	23 (42.59)		
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	13.32 ± 4.06	13.96 ± 3.42	$t=1.050$	0.295
PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	57.21 ± 7.02	57.03 ± 7.11	$t=0.165$	0.869
SAA ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	2.12 ± 0.41	69.85 ± 7.26	$t=124.432$	< 0.001
LTB4 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	26.03 ± 6.28	44.15 ± 13.26	$t=13.855$	< 0.001
COX-2 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	23.78 ± 5.82	45.01 ± 12.84	$t=17.074$	< 0.001
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	18.93 ± 3.46	48.17 ± 13.46	$t=26.365$	< 0.001
TNF-α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	58.57 ± 6.83	269.54 ± 41.26	$t=65.624$	< 0.001
hs-cTnT ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.08 ± 0.03	3.19 ± 1.08	$t=38.563$	< 0.001
NSE ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	6.64 ± 1.68	20.25 ± 3.76	$t=37.595$	< 0.001
FBG [例 (%)]			$\chi^2=8.886$	0.003 ^a
< 6.10 mmol/L	125 (70.22)	26 (48.15)		
≥ 6.10 mmol/L	53 (29.78)	28 (51.85)		
WBC 计数 [例 (%)]			$\chi^2=5.563$	0.018 ^a
< $10 \times 10^9/L$	132 (74.16)	31 (57.41)		
≥ $10 \times 10^9/L$	46 (25.84)	23 (42.59)		

注: ^a: Pearson 卡方检验

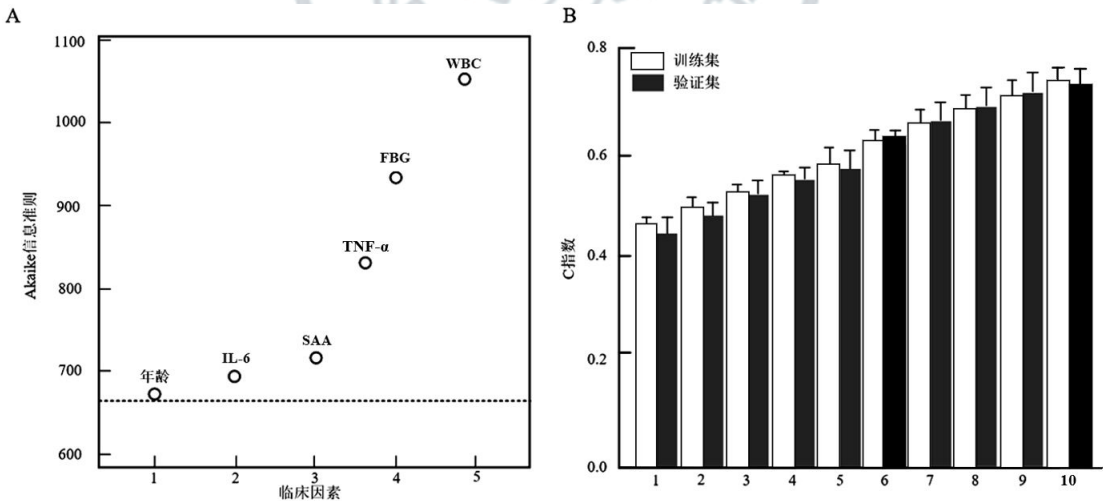
表3 HFMD 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	<i>S.E.</i> 值	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	<i>P</i> 值
年龄	1.300	0.610	4.539	3.668	1.110~5.332	0.011
发热	1.198	0.695	2.969	3.312	0.924~5.679	0.087
不典型皮疹	0.862	0.662	1.697	2.369	0.872~4.665	0.072
SAA	1.379	0.579	5.671	3.970	2.053~6.339	0.013
LTB4	0.960	0.631	2.313	2.611	0.791~3.592	0.064
COX-2	1.189	0.644	3.411	3.285	0.921~5.411	0.070
IL-6	1.603	0.560	8.194	4.968	2.382~6.470	0.001
TNF- α	1.618	0.482	11.266	5.042	3.265~7.044	< 0.001
hs-cTnT	1.116	0.693	2.594	3.053	0.888~5.421	0.075
NSE	1.201	0.734	2.678	3.324	0.987~5.708	0.111
FBG	1.665	0.519	10.293	5.286	3.563~6.502	< 0.001
WBC	1.585	0.526	9.079	4.879	2.165~6.361	0.003

表4 HFMD 患儿预后不良危险因素在训练集和验证集的 C 指数

危险因素	训练集			验证集		
	<i>P</i> 值	C指数	95%CI	<i>P</i> 值	C指数	95%CI
年龄	< 0.001	0.432	0.413~0.662	< 0.001	0.430	0.326~0.522
IL-6	< 0.001	0.511	0.542~0.578	< 0.001	0.509	0.487~0.593
SAA	< 0.001	0.529	0.517~0.574	< 0.001	0.526	0.509~0.591
TNF- α	< 0.001	0.572	0.539~0.621	< 0.001	0.566	0.524~0.618
FBG	< 0.001	0.617	0.589~0.631	< 0.001	0.621	0.584~0.703
WBC	< 0.001	0.646	0.628~0.683	< 0.001	0.652	0.620~0.662

注：一致性指数（concordance index，C 指数）



注：A：AIC 分布图；B：训练集和验证集在不同临床因素的构建预后模型一致性指数；1：年龄；2：IL-6；3：SAA；4：TNF- α ；5：FBG；6：WBC；7：WBC/FBG/TNF- α ；8：WBC/FBG/TNF- α /SAA；9：WBC/FBG/TNF- α /SAA/IL-6；10：WBC/FBG/TNF- α /SAA/IL-6/年龄

图4 基于逐步回归的HFMD患儿预后不良风险因素筛选

$P = e^a / (1 + e^a)$ ， $a = -5.318 + 1.300 \times \text{年龄} \leq 2 \text{岁} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 1.603 \times \text{IL-6} > 25 \text{ ng/L} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 1.379 \times \text{SAA} > 10 \text{ mg/L} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 1.618 \times \text{TNF-}\alpha > 175 \text{ ng/L} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 1.665 \times \text{FBG} \geq 6.10 \text{ mmol/L} (\text{是} = 1, \text{否} = 0) + 1.585 \times \text{WBC} \geq 10 \times 10^9/\text{L} (\text{是} = 1, \text{否} = 0)$ 。预测模型

方程中 e 为指数函数， P 值为HFMD患儿预后不良的概率。利用训练集和测试集对模型进行内、外部评价，结果如图5所示，训练集和测试集校准曲线均显示预测模型的预测概率与参考概率拟合度良好，Hosmer-Lemeshow检验结果差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.132$ 、 $P = 0.156$)，一致性指数分别为0.811

和0.818, 表明该模型准确度较高。

七、HFMD患儿预后不良风险评分系统及等级划分

结果显示年龄 ≤ 2 岁、IL-6 > 25 ng/L、SAA > 10 mg/L、TNF- α > 175 ng/L、FBG ≥ 6.10 mmol/L、WBC $\geq 10 \times 10^9$ /L分别设定为3、5、6、5、5和7分。分数在3~31分, 根据百分位数进行评分分级, 低危组 < 9 分, 中危组9~20分, 高危组 > 20 分, HFMD患儿预后不良风险概率分别为10.95%、25.03%和63.98%, 高危组HFMD患儿预后不良风险概率显著高于中/低危组 ($\chi^2 = 6.032$ 、 $P = 0.010$)。将研究病例纳入该评分标准, 结果显示随着评分增高, HFMD患儿预后不良风险增加(图6)。

八、HFMD患儿预后不良风险评分系统的验证
训练集预测模型ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.856 (95%CI: 0.809~0.873), 敏感度为76.02%, 特异度为75.77%, 验证集预测模型AUC为0.852 (95%CI: 0.830~0.886), 敏感度为75.85%, 特异度为75.62%, 结果显示模

型区分度较好。患儿预后为状态变量, 患儿风险评分为检验变量, 结果显示训练集AUC为0.859 (95%CI: 0.815~0.887), 敏感度为78.11%, 特异度为77.95%; 验证集AUC为0.854 (95%CI: 0.811~0.885), 敏感度为77.94%, 特异度为77.72%, 见图7。

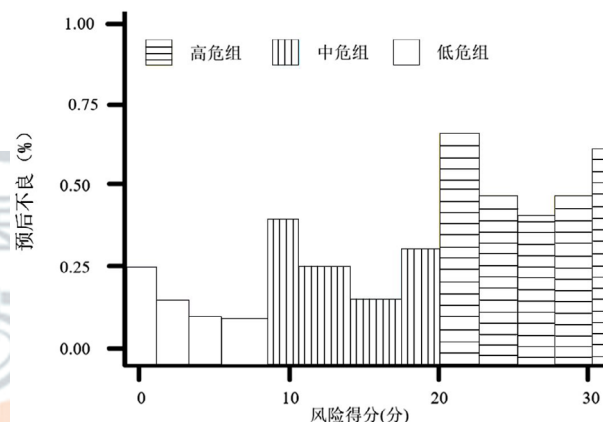
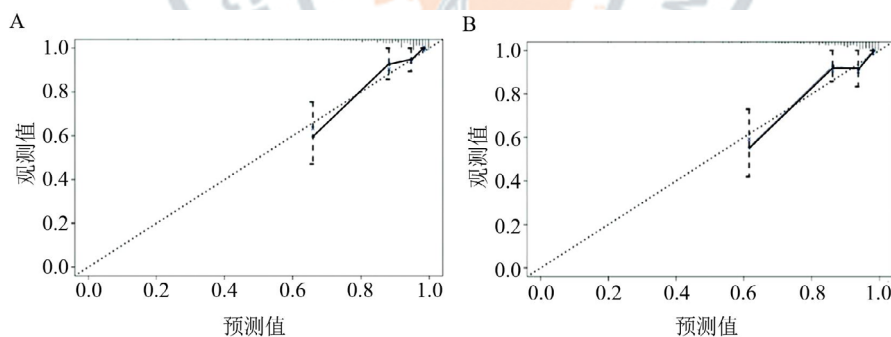
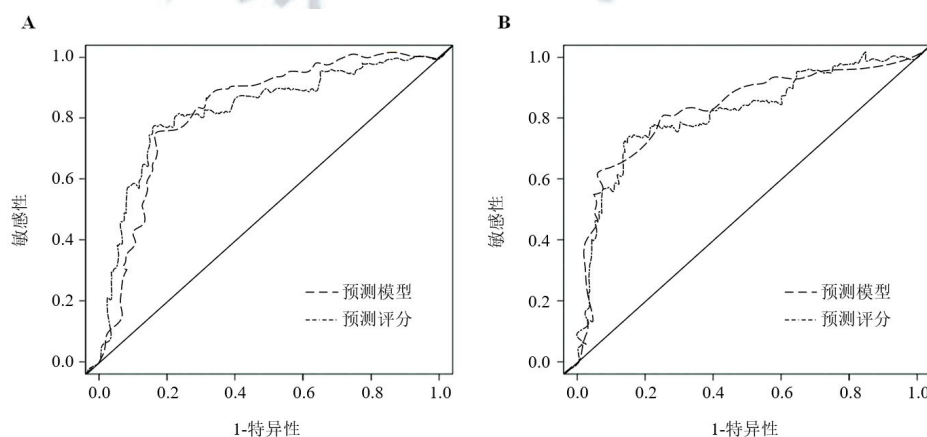


图6 各危险分层患儿预后分布



注: A: 训练集; B: 验证集

图5 预测模型的准确度评价



注: A: 训练集; B: 验证集

图7 评分系统及预测模型判断患儿预后的ROC曲线

讨 论

HFMD通常影响学龄前儿童(年龄 < 5 岁),且近年来在这一人群中普遍流行^[10-11]。多数HFMD患儿表现为轻、中度症状,部分重症HFMD患儿病情进展迅速,可出现中枢神经系统并发症,如急性弛缓性麻痹、脑干脑炎、小脑性共济失调、神经源性肺水肿和无菌性脑膜炎等^[12-14]。近年来,亚太地区乃至欧美国家HFMD暴发规模和频率已成为重要的公共卫生问题。我国HFMD分布于全国所有省份,自2008年以来,每年都会在全国范围暴发HFMD,导致数百万人患病和数百人死亡^[15-16]。本研究流行特征分析发现, HFMD发病率受季节、年龄和居住特点影响。有研究表明HFMD流行率越高, 0~2岁儿童发病比例越高, 3~5岁儿童发病比例越低, HFMD传播率越高, 每年春季季节性开始和达到峰值的时间就越早^[17-18], 与本研究结果一致。

重症HFMD患儿预后较差, 可能导致严重后遗症, 目前HFMD治疗尚无有效药物。因此, 有必要筛选可识别疾病严重程度以及预后不良的候选指标。本文多因素分析发现, WBC和FBG水平均为HFMD预后不良的独立影响因素。正如先前研究所述, WBC和FBG水平随着疾病严重程度而升高, 表明这两项指标对疾病进展具有一定预示作用^[19]。另一项研究中, 9例高FBG、WBC水平HFMD患儿疗效较低FBG、WBC水平患儿差, 出现不良后遗症甚至死亡^[20]。此外, 本研究还发现IL-6、TNF- α 和SAA水平同样是患儿预后不良的独立影响因素。细胞因子是相对常见的炎症指标, 已有大量研究探讨细胞因子在HFMD发病机制中的作用, 有独立研究表明严重肠道病毒感染患儿的炎症细胞因子和趋化因子有升高趋势^[21-22]。IL-8、IL-10、IL-2和IL-6过度表达可加剧炎症反应并导致器官功能障碍或失调^[23-24]。有研究显示与HFMD轻症患儿相比, 重症患儿的细胞因子和趋化因子表达水平明显升高^[25]。机体免疫系统动态平衡维持健康。炎症趋化因子和细胞因子过度表达可诱导过度免疫反应, 并可通过自身分泌机制引起细胞因子风暴和级联反应, 进而导致器官功能障碍以及全身炎症。SAA为一种急性期反应物, 主要由肝细胞在炎症细胞因子的调节下产生。在急性期反应期间, SAA的肝脏生物合成被促炎细胞因子上调, SAA的循环浓度增加可高达1 000倍^[26]。SAA在炎症反应中发挥重要作用: 抑

制淋巴细胞中抗体的产生, 中性粒细胞的氧化暴发反应以及中性粒细胞和单核细胞的趋化性^[27]。因此, 趋化因子和细胞因子在HFMD发病机制中具有重要作用, 在预后与病情进展方面具有一定应用价值。

目前关于HFMD的重症预测模型较多。冯一平等^[28]分别建立了预测临沂市HFMD发病的分布滞后非线性模型和长短期记忆神经网络模型, 比较了两个模型的预测效能, 结果显示长短期记忆神经网络模型的预测精度优于分布滞后非线性模型, 拟合程度较高。Yoshida等^[29]基于日本国家传染病研究所网站的全国监测数据构建了预测日本HFMD流行模式的长短期记忆递归神经网络模型, 可用于估计未来HFMD在日本的流行模式。Ji等^[30]基于2011至2018年广东省和山东省流行病学调查数据采用时空图卷积网络构建了HFMD预警模型, 可帮助卫生管理部门提前3个月实施有效的控制措施。本研究建立了预测HFMD患儿预后不良的多因素Logistic回归模型, 预测准确性较高, 随后通过RPA法依据Logistic风险得分建立危险分层系统, 对HFMD患儿不良预后进行等级划分, 将患儿预后不良风险划分为低危组(< 9 分)、中危组(9~20分)和高危组(> 20 分), 其是一个基于网络的动态预测评分系统, 可根据每例患儿得分情况获得个性化的预后不良风险预测概率, 且对于低危组、中危组和高危组等风险等级的定义有利于临床医生及时识别可能发生不良预后的高危HFMD患儿, 提醒医生密切关注中/高危患儿, 给出合理的治疗建议, 以降低患儿预后不良发生率。但风险评分系统预测HFMD患儿预后的效能是否优于长短期记忆神经网络模型、时空图卷积网络模型、分布滞后非线性模型等其他模型仍需扩大样本量进行分析。

综上, 本研究对HFMD的流行特征进行分析并建立了预测预后的风险模型, 有助于预测HFMD预后的指标, 了解这些指标将为严重HFMD干预和治疗提供合理解释。但本研究仍存在一定局限性: 首先, 样本量较小的回顾性研究, 可能存在样本选择偏倚; 其次, 未对HFMD患儿的不良预后进行详细划分, HFMD患儿不良预后较多, 包括神经系统不良预后、心肺衰竭和休克等, 本研究建立的预测模型仍不能精准预测患儿发生何种不良预后的风险; 最后, 模型对不同种族、不同地区、不同等级医院收治的HFMD患儿预后不良的预测效能尚未进一步

验证。未来仍需扩大样本量进行多中心、前瞻性研究,以提高风险评分系统预测的精准度及临床实用性。

参 考 文 献

- [1] Jiang Y, Xu J, Lai H, et al. Association between meteorological parameters and hand, foot and mouth disease in mainland china: A systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Public Health,2021,50(9):1757-1765.
- [2] Ang WX, Sarasvathy S, Kuppusamy UR, et al. In vitro antiviral activity of medicinal mushroom *Ganoderma neo-japonicum* Imazeki against enteroviruses that caused hand, foot and mouth disease[J]. Trop Biomed,2021,38(3):239-247.
- [3] Verma S, Singal A. Nail changes in hand-foot-and-mouth disease (HFMD)[J]. Indian Dermatol Online J,2020,12(4):656-657.
- [4] Cui Y, Yang YN, Zheng RR, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease clusters during 2016-2020 in Beijing, China[J]. J Med Virol,2022,94(10):4934-4943.
- [5] Oska S, Bedford LM, Potts GA. Alopecia totalis following hand-foot-and-mouth disease[J]. Pediatr Dermatol,2021,38(3):640-642.
- [6] Gomes S, Santos S, Ferreira Maia I, et al. Hand-foot-mouth disease in an adult[J]. Cureus,2023,15(1):e33670-e33675.
- [7] Wang X, Liu H, Li Y, et al. Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease[J]. Virol J,2021,18(1):132-141.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 传染病信息,2018,25(6):8-13.
- [9] 潘静静,卫海燕,王若琳,等. 手足口病预后因素的因子分析及预后预测模型[J]. 实用预防医学,2020,27(8):1014-1016.
- [10] Dong Y, Wan Z, Li S, et al. Genomic phylogenetic analyses of four major hand, foot and mouth disease-related enteroviruses[J]. Acta Virol,2022,66(1):27-38.
- [11] 闫凯悦,邓慧玲,张玉凤,等. 胰岛素样生长因子-1与手足口病重症化的相关性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2023,17(3):151-157.
- [12] Di Lella E, Angelini F, Campagnano S, et al. An unusual location of hand, foot and mouth disease[J]. J Ultrasound,2022,25(2):361-364.
- [13] Peng Y, He W, Zheng Z, et al. Factors related to the mortality risk of severe hand, foot, and mouth diseases (HFMD): a 5-year hospital-based survey in Guangxi, Southern China[J]. BMC Infect Dis,2023,23(1):144-152.
- [14] Li C, Zhang W, Chang X, et al. The upregulation of peripheral blood polyamine metabolites spermidine and spermine in children with hand, foot, mouth disease is related to enterovirus 71 capsid protein VP1, but not VP4[J]. Transl Pediatr,2023,12(2):194-207.
- [15] Jia J, Kong F, Xin X, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease outbreaks in qingdao, 2009-2018[J]. Iran J Public Health,2021,50(5):999-1008.
- [16] Chen B, Yang Y, Xu X, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in China: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(20):e25930-e25939.
- [17] He X, Zhang M, Zhao C, et al. From monovalent to multivalent vaccines, the exploration for potential preventive strategies against hand, foot, and mouth disease (HFMD)[J]. Virol Sin,2021,36(2):167-175.
- [18] Santangelo OE, Gianfredi V, Provenzano S, et al. Digital epidemiology and infodemiology of hand-foot-mouth disease (HFMD) in Italy. Disease trend assessment via Google and Wikipedia[J]. Acta Biomed,2023,94(4):e2023107-e2023115.
- [19] Xie Y, Hu Q, Jiang W, et al. Laboratory indicators for identifying hand, foot, and mouth disease severity: A systematic review and Meta-analysis[J]. Vaccines (Basel),2022,10(11):1829-1844.
- [20] Mohanty MC, Varose SY, Saxena VK. Susceptibility and cytokine responses of human neuronal cells to multiple circulating EV-A71 genotypes in India[J]. Sci Rep,2021,11(1):17751-17764.
- [21] Swain SK, Panda S, Sahu BP, et al. Activation of host cellular signaling and mechanism of enterovirus 71 viral proteins associated with hand, foot and mouth disease[J]. Viruses,2022,14(10):2190-2207.
- [22] Techasaensiri C, Wongs A, Puthanakit T, et al. Response of severe EV71-infected patients to hyperimmune plasma treatment: A pilot study[J]. Pathogens,2021,10(5):625-633.
- [23] Yi Z, Pei S, Suo W, et al. Epidemiological characteristics, routine laboratory diagnosis, clinical signs and risk factors for hand, -foot -and -mouth disease: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2022,17(4):e0267716-e0267730.
- [24] 刘怀彬,张振坤,闵婕. 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液白细胞介素-4, 白细胞介素-6, 干扰素- γ 水平与病情和肺功能的关系[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(1):25-32.
- [25] Shao P, Wu X, Li H, et al. Clinical significance of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand, foot and mouth disease[J]. Mol Med Rep,2017,15(5):2859-2866.
- [26] Lee JY, Hall JA, Kroehling L, et al. Serum amyloid a proteins induce pathogenic th17 cells and promote inflammatory disease[J]. Cell,2020,180(1):79-91.e16.
- [27] Vietri L, Fui A, Bergantini L, et al. Serum amyloid A: A potential biomarker of lung disorders[J]. Respir Investig,2020,58(1):21-27.
- [28] 冯一平,孙大鹏,王显军,等. DLNM和LSTM神经网络对临沂市手足口病发病的预测效果比较[J]. 山东大学学报(医学版),2022,60(2):96-101.
- [29] Yoshida K, Fujimoto T, Muramatsu M, et al. Prediction of hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan using a long short-term memory approach[J]. PLoS One,2022,17(7):e0271820.
- [30] Ji TJ, Cheng Q, Zhang Y, et al. A novel early warning model for hand, foot and mouth disease prediction based on a graph convolutional network[J]. Biomed Environ Sci,2022,35(6):494-503.

(收稿日期: 2023-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

吕巧荣, 张燕, 付敏. 232例手足口病患儿流行特征及预后风险模型的构建与验证[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(2):91-99.