

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.021

论著·临床研究

## 危重型手足口病患儿血浆D-二聚体 动态变化及预后评估价值

张水路<sup>1</sup> 宋春法<sup>2</sup>

(1. 河北省临城县人民医院儿科, 河北 临城 054300;  
2. 河北省临城县人民医院外科, 河北 临城 054300)

**[摘要]** 目的 探讨危重型手足口病患儿血浆D-二聚体水平的动态变化及在预后评估中的价值。方法 选取2010年5月至2012年9月95例手足口病患儿,包括危重型65例(观察组),普通型30例(对照组)。对观察组第1、2、3、4、5天与对照组入院第1天血浆D-二聚体水平进行比较及观察组第1、2、3、4、5天之间血浆D-二聚体水平进行比较,并通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血浆D-二聚体在手足口病预后评估中的价值。结果 观察组65例患儿中,死亡15例,存活50例;对照组30例均存活。观察组第1、2、3、4、5天血浆D-二聚体水平均明显高于对照组( $P<0.05$ )。观察组第1、2、3、4、5天间血浆D-二聚体水平差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其中入院第1天最高,第2天次之。观察组中死亡患者入院第1天血浆D-二聚体水平明显高于存活者( $P<0.05$ )。以观察组发病第1天血浆D-二聚体水平预测病死率的ROC曲线下面积为0.877,95%可信区间为0.785~0.969,最佳界值为582.10  $\mu\text{g/L}$ (敏感性80%、特异性78%)。结论 危重型手足口病患儿血浆D-二聚体水平明显升高,且与病情严重程度相关,可作为预测病情严重程度及预后评估的重要参考指标之一。  
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1119-1122]

**[关键词]** 手足口病; D-二聚体; 预后评估; 儿童

### Dynamic changes in plasma D-dimer level and its prognostic value in children with severe hand-foot-mouth disease

ZHANG Shui-Lu, SONG Chun-Fa. Department of Pediatrics, People's Hospital of Lincheng County, Lincheng, Hebei 054300, China (Email: zhangshuilu@163.com)

**Abstract: Objective** To study the dynamic changes in plasma D-dimer and its prognostic value in children with severe hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 95 children who suffered from HFMD between May 2010 and September 2012, including 65 cases of severe HFMD (observation group) and 30 cases of non-severe HFMD (control group), were enrolled in the study. Plasma D-dimer levels of the observation group on days 1, 2, 3, 4 and 5 were compared with plasma D-dimer levels of the control group on day 1 after admission. In the observation group, plasma D-dimer levels on days 1, 2, 3, 4 and 5 were compared. The prognostic value of plasma D-dimer was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Of the 65 cases in the observation group, 15 died, and 50 survived. All the 30 cases in the control group survived. Plasma D-dimer levels in the observation group on days 1, 2, 3, 4 and 5 were significantly higher than in the control group on day 1 after admission ( $P<0.05$ ). In the observation group, there were significant differences between plasma D-dimer levels on days 1, 2, 3, 4 and 5 ( $P<0.01$ ), and plasma D-dimer level was the highest on day 1 after admission and second highest on the next day. Of the patients in the observation group, those who died had significantly higher plasma D-dimer levels on day 1 after admission than those who survived ( $P<0.05$ ). In the observation group, plasma D-dimer levels on day 1 after onset had an area under the ROC curve of 0.877 (95% confidence interval: 0.785-0.969) and an optimal cut-off value of 582.10  $\mu\text{g/L}$  (80% sensitivity and 78% specificity) for predicting mortality. **Conclusions** Children with severe HFMD have significantly increased plasma D-dimer levels, and the severer the condition, the higher the value. Plasma D-dimer levels can be used as one of the important indices for assessing the severity and prognosis of severe HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1119-1122]

**Key words:** Hand-foot-mouth disease; D-dimer; Prognosis evaluation; Child

[收稿日期] 2013-04-02; [修回日期] 2013-05-27  
[作者简介] 张水路,男,本科,副主任医师。

手足口病是儿科常见的传染病，一般病例预后较好，但发展为危重症者病死率极高，如何早发现并监测危重症手足口病危重程度并及时给予治疗，对提高抢救成功率，挽救患儿生命意义重大。D-二聚体是纤溶酶水解交联蛋白后形成的特异性降解产物，是体内高凝状态和继发纤溶亢进的分子标志物之一<sup>[1]</sup>。近年来被广泛应用于静脉血栓性疾病，如下肢深静脉血栓形成、肺栓塞，严重脓毒症、冠心病、弥漫性血管内凝血（DIC）的诊断筛查及指导治疗及预后评估。危重症手足口病因神经源性肺水肿、肺出血、休克导致DIC而出现凝血障碍与纤溶亢进，是手足口病患儿的主要死亡原因之一<sup>[2]</sup>。本研究通过对危重症手足口病患儿发病后不同时间的D-二聚体水平的监测以探讨D-二聚体水平与危重型手足口病病情严重程度关系及其在预后评估中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2010年5月至2012年9月我院及邢台市三院住院的手足口病患儿95例，包括危重型手足口病65例（观察组）及普通型手足口病30例（对照组）。观察组中，男39例，女26例，平均年龄 $2.2 \pm 1.7$ 岁（9个月~8岁），均为发病第1天入院。对照组中，男17例，女13例，平均年龄 $3.5 \pm 1.4$ 岁（6个月~10岁）。所有病例均符合卫生部2010年手足口病诊疗指南诊断标准<sup>[3]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 血浆D-二聚体水平的检测 观察组入院第1、2、3、4、5天，对照组入院第1天采集静脉血检测血浆D-二聚体水平，抽取患儿静脉血2.7 mL加入枸橼酸钠抗凝管中，比例为9:1充分混匀，3 500/min离心10 min，上机定量检测，收取标本后2 h内完成。应用北京乐凯科技有限公司生产的免疫金标法定量分析仪及配套试剂、质控物测定，正常值 $<250.00 \mu\text{g/L}$ 。

1.2.2 血浆D-二聚体水平的比较 对观察组入院第1、2、3、4、5天血浆D-二聚体水平与对照组入院第1天血浆D-二聚体水平进行比较；观察组中生存与死亡者间入院第1天血浆D-二聚体水平进行比较；观察组入院第1、2、3、4、5天之间血浆D-二聚体水平进行比较。

以观察组第1天血浆D-二聚体水平预测病死率做受试者工作特征曲线（ROC曲线），并确定

预测病死的最佳界值。按血浆D-二聚体水平处于正常值、正常值与最佳界值间及大于最佳界值分3组，并分析血浆D-二聚体水平与病死率的关系。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 17.0统计软件处理数据，计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间的比较采用 $t$ 检验；观察组不同时间点间计量资料的比较采用重复测量的方差分析，组间多重比较采用Sidak法。计数资料以例数（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。描计ROC曲线，采用ROC曲线下面积（AUROC）分析血浆D-二聚体水平预测病死的能力（AUROC $>0.7$ 为预测能力强），确定预测病死的最佳界值。

## 2 结果

### 2.1 血浆D-二聚体水平

对照组30例均存活，均完成血浆D-二聚体测定。观察组65例中，死亡15例（23%），因此，观察组入院第1天完成65例血浆D-二聚体测定，第2、3、4、5天分别59、56、53、50例完成血浆D-二聚体测定。

对照组第1天血浆D-二聚体水平在正常范围（ $221 \pm 24.6 \mu\text{g/L}$ ），观察组第1~5天血浆D-二聚体水平均明显升高。观察组第1、2、3、4、5天血浆D-二聚体水平均明显高于对照组（ $t$ 值分别是5.156、6.858、5.722、5.821、7.615， $P < 0.05$ ）。

观察组15例死亡者入院第1天平均血浆D-二聚体水平为 $1 027 \pm 483 \mu\text{g/L}$ ，50例存活组为 $458 \pm 227 \mu\text{g/L}$ ，两组比较差异有统计学意义（ $t=6.365$ ， $P < 0.05$ ）。

观察组第1、2、3、4、5天之间血浆D-二聚体水平差异有统计学意义（ $F=10.820$ ， $P < 0.001$ ）；其中入院第1天血浆D-二聚体水平最高，第2天次之，且第1天与第3、4、5天，第2天与第4、5天比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表1。

### 2.2 预测死亡界值确定

以入院第1天观察组患儿血浆D-二聚体水平预测病死率做受试者工作特征曲线（ROC曲线）。其曲线下面积为0.877，95%可信区间（0.785~0.969），最佳界值为 $582.10 \mu\text{g/L}$ 。以此为界值敏感性为80%、特异性78%，见图1。

表 1 观察组患儿血浆 D-二聚体动态变化 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

检测时间	例数	D-二聚体
第 1 天	65	586 ± 386
第 2 天	59	552 ± 263
第 3 天	56	422 ± 210 <sup>a</sup>
第 4 天	53	364 ± 132 <sup>ab</sup>
第 5 天	50	345 ± 87 <sup>ab</sup>
F 值		10.820
P 值		<0.001

a: 与第 1 天比较,  $P < 0.05$ ; b: 与第 2 天比较,  $P < 0.05$ 。

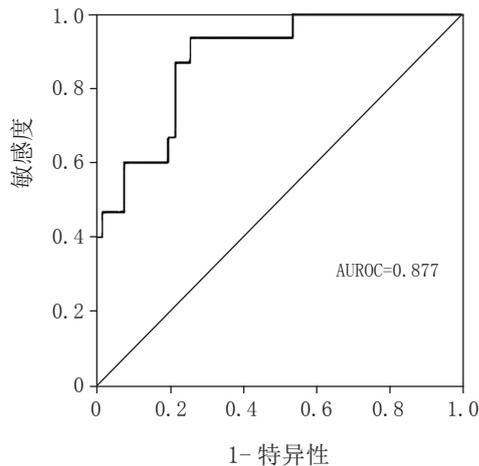


图 1 D-二聚体水平 (临界值 582.10  $\mu\text{g/L}$ ) 预测病死的 ROC 曲线

### 2.3 血浆 D-二聚体对危重症手足口病的危险分层

根据观察组患儿第 1 天血浆 D-二聚体水平, 分为处于正常值、正常值与最佳界值间及大于最佳界值 3 组, 各组间病死率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其中大于最佳界值组病死率最高, 处于正常值组患儿均存活, 见表 2。

表 2 不同血浆 D-二聚体水平患儿病死率的比较

[例 (%)]				
D-二聚体 ( $\mu\text{g/L}$ )	例数	病死率	$\chi^2$ 值	P 值
<250.00	19	0(0)		
250.00~582.10	26	5(16)		
>582.10	20	10(50)	14.083	0.001

### 3 讨论

手足口病是肠道病毒 EV71、柯萨奇 16 等引起的急性传染病, 分普通型、重型、危重型。因危重症手足口病进展快, 病死率高, 备受临床医师关注。目前虽然通过对危重症手足口病高危因素如高血糖、高血压、心动过速、白细胞增高等

监测, 给诊治工作带来了很大的帮助, 但似乎还不能满足临床需要。因危重型手足口病导致脑干脑炎, 损伤迷走神经背侧核和孤束核, 激活邻近的中枢交感神经通路, 引起“儿茶酚胺风暴”造成心肌损害、急性左心衰竭, 最终导致肺水肿和肺出血<sup>[4]</sup>, 其造成低氧血症、二氧化碳潴留, 两者可引起血液生理性地处于高凝状态, 血浆纤维蛋白原增多及肺内纤溶系统功能障碍<sup>[5]</sup>; 另外因儿茶酚胺大量释放导致周围血管强力收缩而使循环功能障碍, 形成微血栓及弥散性或 DIC 前期。以上原因最终造成凝血功能障碍。因此在临床实践中寻找判断和评估危重症手足口病凝血功能障碍的生物学标志物十分必要。

本研究通过对 65 例危重症手足口病患儿血浆 D-二聚体水平的动态监测发现: 危重症患儿血浆 D-二聚体水平明显升高, 与普通手足口病患儿比较存在显著差异, 提示危重症手足口病患儿存在凝血功能紊乱。D-二聚体是纤溶活性分子标志物, 是凝血功能紊乱的早期敏感指标<sup>[6]</sup>, 且有研究证实血浆 D-二聚体可预测静脉血栓形成<sup>[7]</sup>。本研究试图通过动态监测危重症手足口病患儿 D-二聚体水平, 以寻找判断病情和评估预后的敏感生物学指标。本研究发现: 危重症手足口病患儿 D-二聚体水平在病情最危重的第 1、2 天最高, 以后随病情减轻而逐渐降低, 其值越高病死率越高。说明血浆 D-二聚体水平高低与危重症手足口病危重程度有关。以危重症手足口病第 1 天血浆 D-二聚体水平预测病死率的 ROC 曲线下面积为 0.877, 预测能力较强, 并根据 ROC 曲线确定预测危重症手足口病病死的血浆 D-二聚体最佳界值为 582.10  $\mu\text{g/L}$ , 以此值预测病死的敏感性为 80%、特异性为 78%。这与血浆 D-二聚体 <500  $\mu\text{g/L}$  时预测社区获得性肺炎 30 d 病死率显著降低一致<sup>[8]</sup>。提示危重症手足口病患儿发病第 1 天血浆 D-二聚体水平可作为预测病情及判断预后的重要参考指标之一。因危重症手足口病时血浆 D-二聚体水平升高, 可见其不仅是一种炎症性疾病, 同时也是一种凝血功能障碍性疾病, 应重视抗凝治疗。另外, 血浆 D-二聚体水平动态监测对治疗也有一定指导意义, 抗凝治疗后若其升高或维持在较高水平提示用量不足, 若降低提示治疗得当。根据第 1 天危重症手足口病血浆 D-二聚体水平 (处于正常值、正常值与最佳界值间及大于最佳界值) 分为 3 组: <250.00、250.00~582.10 及 >582.10  $\mu\text{g/L}$ , 其病死率比较差异有统计学意义, 说明血浆 D-二聚体有助于危重症手足口病的危险分层。

本研究不足之处是没有考虑不同医疗干预措施对结果的影响,但本研究的目的在于为危重症手足口病患儿的抢救提供一快捷有力的工具,使危重症手足口病患儿到达医院的第一时间得到快速的评价,并尽早采取相应措施,为后续治疗提供更好的基础。

综上所述,当临床上遇到危重症手足口病时,可借助血浆D-二聚体这一生物学标记进行评估。尤其当血浆D-二聚体大于582.10 μg/L时,要警惕病死的可能,且应对其进行抗凝治疗。危重症手足口病血浆D-二聚体水平高低可作为预测病情严重程度及预后评估的重要参考指标之一,有助于危重症手足口病危险度分层。血浆D-二聚体测定具有简便、快捷、准确的特点,值得临床推广。

#### [参 考 文 献]

[1] 周立红,刘泽霖. D-二聚体检测临床研究的近况[J]. 血栓与

止血学, 2002, 8(3): 121-122.  
[2] 宋国维. 手足口病[M]//赵祥文. 儿科急诊医学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 604-608.  
[3] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[EB/OL][2010-04-21]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.  
[4] 蔡华波, 宋萍, 张蕾, 贾实磊, 朱金兰, 杨卫国, 等. 监测心排量在重症手足口病患儿中的临床应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(4): 271-275.  
[5] 任雨笙, 崔芳, 符中明. 高原肺水肿患者凝血纤维系统检测及分析[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(5): 303-304.  
[6] 肖红, 张汝河, 陈铭珍, 徐军法. 新生儿窒息后早期血浆VWF、D-二聚体及蛋白C水平的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(3): 251-255.  
[7] 李玖军, 张涛. C反应蛋白及降钙素原在小儿脓毒症血流感染及其他部位感染性疾病中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 212-215.  
[8] 占志刚, 李盛春. D-二聚体对急诊脓毒症患者预后价值的前瞻性研究[J]. 中国危重病急救医学志, 2012, 24(3): 135-138.

(本文编辑: 邓芳明)