

论著·临床研究

基础生命体征对危重型手足口病的早期诊断价值

杜兴媛¹ 李英² 邓坤¹ 温淑媚¹ 蓝灵利¹ 侯国祯¹ 张宝明¹

(桂林市人民医院 1. 儿科; 2. 信息科, 广西 桂林 541002)

[摘要] **目的** 探讨基础生命体征在早期识别危重型手足口病中的诊断价值。**方法** 收集2010年1月至2014年8月358例重症手足口病患儿(2期重型212例, 3期危重型146例)的临床资料, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析峰热、热程以及不同年龄段心率(HR)、呼吸频率(RR)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)对诊断3期(危重型)手足口病的价值。**结果** 0岁~组患儿中, 当 $HR \geq 148.5$ 次/min、 $RR \geq 36.5$ 次/min、 $SBP \geq 95$ mm Hg、 $DBP \geq 59$ mm Hg, 提示手足口病患儿可能进展到危重型; 1岁~组患儿中, 当 $HR \geq 142.5$ 次/min、 $RR \geq 31.5$ 次/min、 $SBP \geq 103$ mm Hg、 $DBP \geq 60.5$ mm Hg时, 对诊断危重型手足口病有一定价值; ≥ 3 岁组患儿中, 当 $HR \geq 139$ 次/min、 $RR \geq 29.5$ 次/min、 $SBP \geq 103$ mm Hg, 提示手足口病患儿可能进展到危重型; 各指标敏感度均大于0.517, 特异度均高于0.769。手足口病患儿峰热 $AUC=0.507$, 与 $AUC=0.5$ 比较差异无统计学意义($P=0.816$); 当热程 ≥ 5.5 d时, 敏感度为0.589、特异度为0.571。**结论** HR、RR和BP是早期识别危重型手足口病的良好指标, 识别的最佳临界点具有年龄特征, 峰热、热程及年长患儿DBP对早期识别危重型手足口病的价值不大。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 602-606]

[关键词] 手足口病; 基础生命体征; 受试者工作特征曲线; 最佳临界点; 儿童

Clinical values and optimal cut-off points of basic vital signs in early identification of critical hand, foot, and mouth disease

DU Xing-Yuan, LI Ying, DENG Kun, WEN Shu-Mei, LAN Ling-Li, HOU Guo-Zhen, ZHANG Bao-Ming. Department of Pediatrics, Guilin People's Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China (Du X-Y, Email: duxy866@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical values of basic vital signs in early identification of critical hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** The clinical data of 358 children with severe HFMD [212 cases in stage 2 (central nervous system involvement) and 146 cases in stage 3 (earlier stage of cardiopulmonary failure, critical type)] were reviewed. The diagnostic values of peak temperature and duration of fever, as well as the heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) in different age groups, for critical HFMD (stage 3) were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** HFMD might progress to critical type in case of $HR \geq 148.5$ beats/minutes, $RR \geq 36.5$ times/minutes, $SBP \geq 95$ mm Hg, and $DBP \geq 59$ mm Hg among children aged 0-1 year. $HR \geq 142.5$ times/minutes, $RR \geq 31.5$ times/minutes, $SBP \geq 103$ mm Hg, and $DBP \geq 60.5$ mm Hg in children aged 1-2 years had a certain diagnostic value for critical HFMD. HFMD might progress to critical type in case of $HR \geq 139.5$ times/minutes, $RR \geq 29.5$ times/minutes, and $SBP \geq 103$ mm Hg among children ≥ 3 years of age. The sensitivity and specificity of every indicator were higher than 0.517 and 0.769, respectively. The area under the ROC curve (AUC) for peak temperature was 0.507 ($P=0.816$, compared with $AUC=0.5$). When the duration of fever was ≥ 5.5 days, the sensitivity and specificity were 0.589 and 0.571, respectively. **Conclusions** HR, RR, and BP are good indicators to identify critical HFMD (stage 3) early. The optimal cut-off points conform to the age characteristics of children. DBP in children ≥ 3 years of age, peak temperature, and duration of fever have a low value in early identification of critical HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 602-606]

Key words: Hand-foot-mouth disease; Basic vital signs; Receiver operating characteristic curve; Optimal cut-off point; Child

[收稿日期] 2014-11-08; [接受日期] 2015-01-30

[作者简介] 杜兴媛, 女, 本科, 副主任医师。

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的小儿急性传染病,少部分肠道病毒71型(enterovirus71, EV71)和柯萨奇病毒A16型(coxsackievirusA16, CoxA16)感染者可累及中枢神经系统,危重者可致命^[1]。早期识别危重型病例,进行医学干预,是减少病死率的关键。然而,直到现在,还没有单一确切可靠的识别标志。大量报告提示了基础生命体征异常、神经系统表现以及包括细胞因子在内的辅助检查指标异常是HFMD危重型的危险因素或识别指标^[2-6],但尚未见基础生命体征在识别危重型HFMD中的临床价值及最佳临界点的报告。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析是评价诊断性试验优劣以及确定临界值的一种方法,目前应用范围逐渐扩大到临床医学^[7]以及流行病学、体质与健康促进研究^[8]等领域。本文通过对我院收治的重症HFMD病例进行回顾性分析,尝试应用ROC曲线分析体温(T)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、血压(BP)在早期识别危重型HFMD中的临床价值及最佳临界点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2010年1月至2014年8月儿科收治的重症HFMD患儿358例为研究对象,其中男200例(55.9%),女158例(44.1%),男:女为1.27:1;年龄3个月至7岁11个月,中位年龄1岁10个月,其中0岁~64例,1岁~226例, ≥ 3 岁68例;入院时病程5h至10d,中位病程3d。所有病例均符合卫生部《手足口病诊疗指南》(2010年版)诊断标准^[1]。纳入标准:根据《肠道病毒71型感染重症病例临床救治专家共识(2011)》^[9]标准,符合2期(重型,神经系统受累期)及3期(危重型,心肺衰竭前期)的病例。剔除标准:(1)观察指标记录不全或临床资料不完整影响临床分期者;(2)入院时已处于4期患者(危重型,心肺衰竭期);(3)有脑发育不良、先心病、结核感染、支气管肺发育不良、心功能不全者;(4)起病前已患有肺炎、支气管炎者。入选病例根据病情分为2期组($n=212$)与3期组($n=146$),两组病例在性别、年龄、入院时病程等方面比较差异无

统计学意义($P>0.05$),具有可比性。各组再按照年龄段进行分层。

1.2 研究方法

专人回顾性查阅病历资料,收集临床症状、体征及相关辅助检查结果,其中T、HR、RR和BP取入院3d内安静状态下的最高值。HR、RR、BP使用迈瑞PM9000E或iPM9800监护仪监测。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析,非正态分布计量资料采用中位数(范围)[M (范围)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用ROC曲线分析各基础生命体征指标对危重型HFMD(3期)的诊断价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

358例重症HFMD患儿中,发热354例(98.9%),皮疹342例(95.5%),萎靡198例(55.3%),肢体抖动171例(47.8%),呕吐117例(32.7%),惊跳129例(36.0%),嗜睡37例(10.3%),抽搐34例(9.5%),无力24例(6.7%)。胸部X线检查有模糊渗出影151例(42.2%),肺纹理增多增粗97例(27.1%)。305例接受神经系统MRI检查,其中T2WI高信号102例(33.4%)。126例接受脑脊液检查,其中异常112例(88.9%)。205例行肠道病毒检测,其中EV71型核酸阳性96例(46.8%),CoxA16或其他肠道通用病毒核酸阳性21例(10.2%)。

2.2 两组患儿基础生命体征指标检测结果

除 ≥ 3 岁年龄段患儿舒张压(DBP)在两组间比较差异无统计学意义($P=0.416$)外,其余各年龄段3期组HR、RR、收缩压(SBP)、DBP都明显高于2期组($P<0.05$)(表1)。2期组和3期组体温峰热分别为 39.0°C ($36.1\sim 40.9^{\circ}\text{C}$)和 39.0°C ($36.8\sim 41.0^{\circ}\text{C}$),差异无统计学意义($Z=0.233$, $P=0.816$);热程分别为5d(0~21d)和6d(0.5~27d),差异有统计学意义($Z=2.779$, $P=0.005$)。

表1 不同年龄重症 HFMD 患儿基础生命体征指标比较 [M (范围)]

组别	例数	0岁~			
		心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
2期组	34	130.0(95.0~165.0)	30.0(24.0~50.0)	90.0(80.0~109.0)	54.5(45.0~68.0)
3期组	30	170.0(92.0~220.0)	45.0(29.0~81.0)	100.5(70.0~165.0)	60.5(44.0~106.0)
Z值		6.007	4.818	4.181	3.950
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表1

组别	例数	1岁~			
		心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
2期组	139	128.0(90.0~160.0)	29.0(20.0~50.0)	95.0(78.0~112.0)	58.0(46.0~80.0)
3期组	87	155.0(102.0~240.0)	37.0(24.0~80.0)	106.0(70.0~142.0)	62.0(40.0~100.0)
Z值		9.843	7.522	6.748	5.546
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表1

组别	例数	≥3岁			
		心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
2期组	39	118.0(62.0~142.0)	26.0(18.0~42.0)	97.0(84.0~108.0)	60.0(50.0~78.0)
3期组	29	150.0(109.0~308.0)	36.0(20.0~65.0)	104.0(85.0~133.0)	60.0(35.0~90.0)
Z值		5.909	4.722	3.035	0.813
P值		<0.001	<0.001	0.002	0.416

2.3 基础生命体征对危重型 HFMD 患儿诊断价值的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示各年龄段 HR、RR 和 BP 曲线下面积 (AUC) 依次为 HR>RR>SBP>DBP,

除 ≥3 岁患儿 DBP 外, 其余与 AUC=0.5 比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。各年龄组 HR、RR、SBP、DBP 对危重型 HFMD 患儿均有一定诊断价值, 各指标最佳临界点及敏感度与特异度值见表2、图1。

表2 HR、RR 和 BP 对不同年龄危重型 HFMD 患儿诊断价值的 ROC 曲线分析结果

生命体征	AUC	标准误	P值	95%CI	最佳临界点	敏感度	特异度	最大约登指数
0岁~								
心率	0.937	0.036	<0.001	0.847~0.983	≥ 148.5 次/min	0.933	0.853	0.786
呼吸频率	0.849	0.048	<0.001	0.755~0.942	≥ 36.5 次/min	0.700	0.882	0.582
收缩压	0.803	0.058	<0.001	0.691~0.916	≥ 95.0 mm Hg	0.600	0.882	0.482
舒张压	0.787	0.059	<0.001	0.671~0.902	≥ 59.0 mm Hg	0.700	0.794	0.494
1岁~								
心率	0.889	0.023	<0.001	0.844~0.933	≥ 142.5 次/min	0.759	0.856	0.615
呼吸频率	0.795	0.032	<0.001	0.732~0.858	≥ 31.5 次/min	0.701	0.791	0.493
收缩压	0.766	0.037	<0.001	0.693~0.839	≥ 103.0 mm Hg	0.609	0.914	0.523
舒张压	0.718	0.037	<0.001	0.645~0.790	≥ 60.5 mm Hg	0.563	0.777	0.340
≥3岁								
心率	0.921	0.034	<0.001	0.854~0.988	≥ 139.0 次/min	0.793	0.949	0.742
呼吸频率	0.836	0.052	<0.001	0.734~0.937	≥ 29.5 次/min	0.793	0.769	0.562
收缩压	0.716	0.071	0.002	0.577~0.854	≥ 103.0 mm Hg	0.517	0.897	0.415
舒张压	0.557	0.076	0.420	0.409~0.706	≥ 67.5 mm Hg	0.379	0.846	0.225

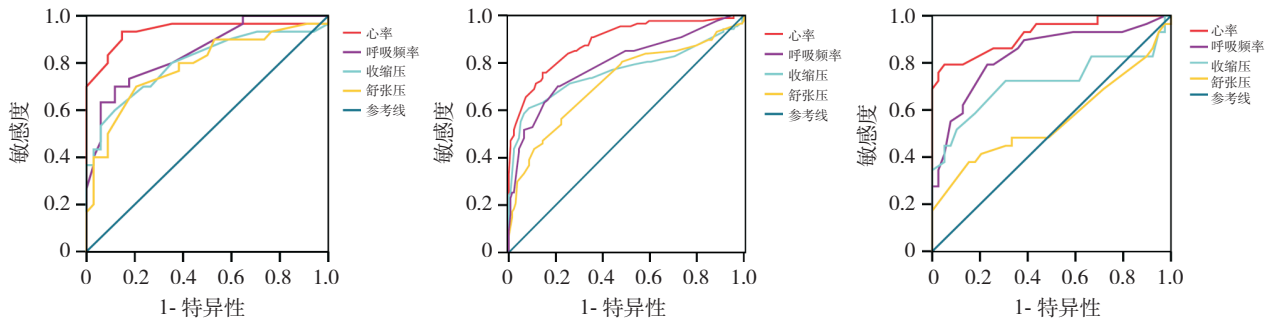


图1 HR、RR和BP对不同年龄危重型HFMD患儿诊断价值的ROC曲线分析 由左至右依次为0岁~组、1岁~组和≥3岁组患儿ROC曲线分析图。

ROC曲线分析显示，峰热 AUC=0.507，与 AUC=0.5 比较，差异无统计学意义 ($P=0.816$)；热程 AUC=0.586，与 AUC=0.5 比较，差异有统计学意义 ($P=0.006$)，当热程 ≥ 5.5 d 时，敏感度为 0.589，特异度为 0.571。见图 2。

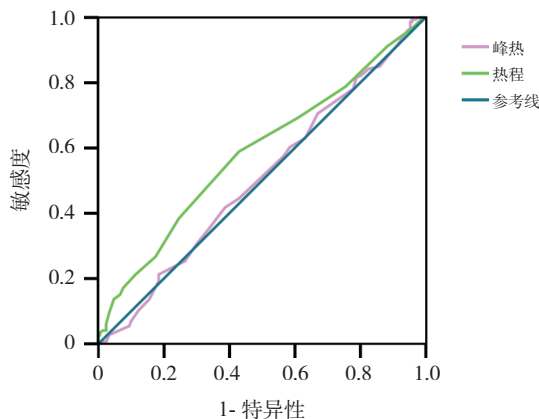


图2 体温对危重型HFMD患儿诊断价值的ROC曲线分析

3 讨论

HFMD 重症病例致死原因主要是脑干脑炎及神经源性肺水肿（多由 EV71 感染引起）^[1]。专家共识^[9]根据发病机理及临床表现将 HFMD 临床分成 5 期，其中 2 期属于 HFMD 重症病例重型，3 期属于 HFMD 重症病例危重型。强调重症病例的诊疗关键在于及时准确地甄别第 2 期、第 3 期，及时采取恰当的治疗措施，可减少病死率。有学者认为肠道病毒脑干脑炎损害背侧迷走神经核和孤束核，继发副交感神经失活、交感神经中枢激活引起“儿茶酚胺风暴”，产生儿茶酚胺毒性，出现自主神经系统功能失调以及心脏损伤

等^[10]。WHO《手足口病临床管理与公共卫生应对指南（2011）》指出有中枢神经系统受累的儿童，表现出自主神经系统功能失调的症状（心率增快、血压升高、呼吸急促及大汗等），具有快速发展为心肺衰竭的危险^[11]。因此，我国^[1]及 WHO^[11]指南等都将基础生命体征列入 HFMD 危重型病例的识别指征，它们的临床判断价值，甄别不同年龄 2 期与 3 期患儿的最佳临界点及其敏感性、特异性都是值得探讨的内容。

纳入本研究的重型 HFMD 患儿 HR、RR、SBP、DBP（ ≥ 3 岁患儿 DBP 除外）中位数在各年龄段 3 期组明显高于 2 期组，ROC 曲线分析显示 AUC 依次为 HR>RR>SBP>DBP，且都大于 0.5。根据 Swets^[12]提出的判断标准：AUC 在 0.9 以上时准确性较高，在 0.7~0.9 之间时准确性中等，0.5~0.7 之间时准确性较低，因此，上述 4 个观察指标在预测危重型 HFMD 的判断价值中有所不同，所有年龄段患儿都以 HR 最高，其次是 RR，第三是 SBP，均达到中等准确性以上（0.716~0.937），仅 ≥ 3 岁组 DBP 准确性较低（0.557）。提示 HFMD 3 期患儿自主神经功能失调表现以 HR 最敏感。

本研究根据约登指数最大值来确定识别 HFMD 3 期的最佳临界点，除 ≥ 3 岁患儿 DBP 外，其余各年龄段基础生命体征最佳临界值都低于 3 期患儿相应指标的中位数，尤其是 HR 与 RR。与 Li 等^[5]报告的 320 例重症 HFMD 患儿 HR 129.61 次/min、HR 26.10 次/min、SBP 107.54 mm Hg、DBP 77.76 mm Hg 有明显差异。这与评价方法不同有关，不排除有纳入研究的对象不完全相同的原因。用 ROC 曲线所确定的最佳临界点，在不同年龄有一定差异，尤其是婴儿与年长儿之间，符合小儿生理发育的规律，比不区分年龄大小的均数或中位数

更合理,其中HR、RR与专家共识^[9]所提出的HR>140~150次/min、RR>30~40次/min参考范围吻合,但0岁~组RR最佳临界点低于上述最高参考值;SBP最佳临界点都超过同年龄小儿的正常范围,但未达到专家共识^[9]所定义的严重高血压程度,DBP仍在正常范围。最佳临界点的敏感度大部分在0.517~0.933,各年龄组都以HR最高,依次为RR、BP,只有≥3岁患儿DBP敏感度较低(0.379),进一步说明DBP作为危重型HFMD预测指标在≥3岁患儿中不够敏感。各最佳临界点特异度都比较高,在0.769~0.914之间。值得注意的是SBP最佳临界点的敏感度不是很高(0.517~0.609),在各年龄组都处于第3位,但其特异度高达0.882~0.914,仅次于HR、优于RR。因此,建议临床医师在对重症HFMD患儿HR、RR、BP进行定期评估时,首先关注HR,其次为SBP、RR,最后是DBP,其中任何一项超过同年龄组正常上限,应当缩短评估间隔,一旦安静状态下这种异常持续达到或超过上述识别最佳临界点,甚至同时出现其他观察指标异常,尤其是HR或/和RR增快伴有BP(主要是SBP)的升高≥最佳临界点,提示疾病由2期(神经系统受累期)发展到3期(心肺衰竭前期),必须采取比2期治疗更为积极的措施,尽可能将疾病进程终止在3期,避免发展到4期心肺衰竭而增加救治难度。

本研究两观察组体温峰热的中位数相同,ROC曲线分析AUC仅0.507,与0.5比较差异无统计学意义($P>0.05$),显示最高体温对HFMD 3期无预测作用,可能与2期、3期患者同属重症的缘故。两观察组热程中位数差异无统计学意义,ROC曲线分析AUC为0.586,约登指数最大的临界点5.5 d,明显超过入院时病程的中位数(3 d),但敏感度与特异度都较低,提示热程长是危重症HFMD的表现之一,但对早期识别危重病例无实际意义。

综上所述,HR、RR、BP都是早期识别危重型(3期)HFMD的良好指标,识别的最佳临界点具有年龄特征,HR敏感度及特异度最高,SBP的特异性高于RR,而DBP对≥3岁患儿不够敏感。峰热及热程对早期识别危重型病例无意义。因此,在有神经系统受累症状体征基础上,严密监测、定期评估HR、RR、BP,有助于早期识别危重型

HFMD,及时采取措施,减少病死率。

由于HFMD危重型的诊断无金标准,本研究以临床表现结合辅助检查按照《专家共识》分期标准的诊断结果为ROC曲线分析判断标准。其次,本研究对象有记录的高热持续时间信息缺漏多,因而未纳入本次分析。另外,部分病例在二级医院已经进行过医疗处置,转入我院后的基础生命体征可能不能完整反映疾病过程,因此最佳临界点的确定,有赖于今后多中心、前瞻性研究。

[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)[EB/OL]. [2010-04-20]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3593g/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245.shtml>.
- [2] 宋春兰,成怡冰,陈丹,等.儿童危重型手足口病死亡的危险因素分析[J].中国当代儿科杂志,2014,16(10): 1033-1036.
- [3] 刘忠强,李熙鸿,王慧卿,等.重症手足口病患者合并心肺功能衰竭的危险因素及治疗体会[J].中国当代儿科杂志,2012,14(9): 589-592.
- [4] 杜兴媛,王鹰,李艳,等.危重型手足口病相关危险因素分析及风险预测模型的建立[J].广西医科大学学报,2014,31(40): 641-644.
- [5] Li W, Teng G, Tong H, et al. Study on risk factors for severe hand, foot and mouth disease in China[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87603.
- [6] Wang SM, Lei HY, Su LY, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(7): 677-682.
- [7] 赵红艳,刘阳,于鑫,等.改良型被动直腿抬高试验对出血性休克稳定期患者液体反应性的预测价值[J].中国全科医学,2014,17(23): 2693-2699.
- [8] 孟玲慧,米杰,程红,等.北京市3~18岁人群腰围和腰围身高比分布特征及其适宜界值的研究[J].中国循证儿科杂志,2007,2(4): 245-252.
- [9] 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.nhfpc.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/9cd15616f79f44d8b56df75a8943dcfe.shtml>.
- [10] Fu YC, Chi CS, Chiu YT, et al. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis[J]. Arch Dis Child, 2004, 89(4): 368-373.
- [11] WHO. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease(2011)[EB/OL]. <http://www.wpro.who.int/publications/docs/GuidancefortheclinicalmanagementofHFMD.pdf>.
- [12] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems[J]. Science, 1988, 240(4857): 1285-1293.

(本文编辑:万静)