

手足口病重症病例临床特征的 Fisher 逐步判别分析

阮峰 谭爱军 张雪宝 陈雪琴 萧松健 叶中文 王松

【摘要】 目的 比较肠道病毒(EV)71型(EV71)与其他EV感染手足口病重症病例的临床特征,寻找EV71手足口病重症病例的特异性诊断指标。方法 病例定义采用卫生部“手足口病诊疗指南(2010年版)”,通过查阅病历及现场个案调查,获得定点收治医院手足口病重症病例的临床资料,PCR检测粪便标本中EV、EV71及Cox A16等核酸。比较EV71与其他EV感染的手足口病重症病例临床特征,有统计学意义的指标进行Fisher逐步判别分析。结果 EV71与其他EV感染的手足口病重症病例比较,肢体抖动、易惊、精神差、抽搐等神经系统症状和体征以及脑脊液白细胞计数升高等指标的差异有统计学意义($P < 0.05$),Fisher逐步判别分析发现肢体抖动、脑脊液白细胞计数升高有统计学意义。EV71和其他EV感染的判别方程分别为 $Y = 3.059X_1 + 3.83X_2 - 2.742$ 和 $Y = 1.634X_1 + 1.623X_2 - 1.693$,EV71判别正确率为91%,其他EV判别正确率为40%。结论 肢体抖动和脑脊液白细胞计数升高可作为EV71重症病例的判别诊断指标。

【关键词】 手足口病;重症病例;临床特征;判别分析

Step Fisher discriminant analysis on severe clinical features of hand foot and mouth disease between enterovirus (EV) 71 and other EV RUAN Feng, TAN Ai-jun, ZHANG Xue-bao, CHEN Xue-qin, XIAO Song-jian, YE Zhong-wen, WANG Song. Zhuhai Center for Disease of Control and Prevention, Zhuhai 519002, China

Corresponding author: TAN Ai-jun, Email: zhcdc@sina.com

This work was supported by a grant from the Program of Zhuhai Science and Technology (No. 2010B040102002).

【Abstract】 Objective To compare the clinical features of severe hand foot and mouth disease between enterovirus (EV) 71 and other EV to find specific diagnosis index of EV71 severe hand foot and mouth disease. Methods Case definition were adopted from national guideline of hand foot and mouth disease diagnose (Version 2010). Clinical data of severe hand foot and mouth disease came from case history and contents of questionnaire would include the ones between the time of onset and diagnoses being made. EV and EV71, Cox A16 nucleic acid tested were by RT-PCR in stool samples. Clinical features of severe hand foot and mouth disease between EV71 and other EV were compare. Results There appeared statistical differences between neurologic symptoms such as tremor, myoclonic jerk, listlessness, convulsion and white blood cell counts in CSF ($P < 0.05$). Results from the step Fisher discriminant analysis showed only tremor and white blood cell had an increase in CSF, with statistically significant differences. The discriminant equation of EV71 was $Y = 3.059X_1 + 3.83X_2 - 2.742$ and the equation of other EV was $Y = 1.634X_1 + 1.623X_2 - 1.693$. The specificity of EV71 was 91% and the specificity of other EV was 40%. Conclusion The increase of clinical features of tremor and white blood cell in CSF could be used as diagnosis index of severe EV71.

【Key words】 Hand foot and mouth disease; Severe EV71; Clinical feature; Discriminant analysis

手足口病主要是由肠道病毒(EV)引起的急性传染病^[1-4],病原体以柯萨奇A组16型(Cox A16)、EV71多见。其中EV71是引起重症病例的主要病原,具有神经毒性,累及神经系统的主要表现有急

性无菌性脑膜炎、脑炎、脑干脑炎、脑脊髓膜炎、脊髓灰质炎样麻痹等。中枢神经受累后出现精神差、易惊、嗜睡、头痛、呕吐、肢体无力、急性弛缓性麻痹等症状^[5,6],而其他型EV引起的症状较轻,但也可引起重症病例^[7]。

EV71手足口病重症病例患神经系统后遗症的概率很高^[8],临床需要有针对性的治疗,因此对重症

病例的病原学鉴别尤为重要。珠海市手足口病收治医院需要将标本送至市疾病预防控制中心检测,获得病原学检测结果至少需 2 d,不利于临床诊治。为此以珠海市 2010 年确诊手足口病重症病例的临床资料,分析 EV71 与其他 EV 手足口病重症病例的临床特征,探讨 EV71 感染重症病例的特异性临床诊断指标。

对象与方法

1. 病例定义:采用卫生部“手足口病诊疗指南(2010 年版)”^[9]中规定的手足口病轻症、重症、危重病例定义。

2. 研究对象:从 2010 年珠海市各级医疗机构通过“国家疾病监测信息报告系统”报告的所有手足口病重症病例中选取所有实验室确诊病例为研究对象。

3. 资料来源:采用个案问卷调查及查阅病历,收集病例人口统计学资料和发病及入院时症状、体征等信息。相关症状、体征指标参照“手足口病诊疗指南(2010 年版)”中重症病例诊断标准,共包括 11 项临床症状和体征,6 项临床实验室检查。

4. 标本采集及检测:所有研究对象均采集急性期粪便标本,珠海市疾病预防控制中心采用 Real Time 荧光 RT-PCR 7500 检测 EV、EV71、Cox A16 核酸。

5. 统计学分析:将研究对象分为 EV71 手足口病重症病例组(EV71 重症组)、Cox A16 和其他 EV 手足口病重症病例组(其他 EV 重症组),比较两组在人口学特征、临床症状和体征(包括神经、呼吸、循环系统)及实验室检测等指标的差异。连续变量采用 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。单因素有统计学意义的指标进一步用 Fisher 逐步判别进行分析,设置进入变量的 F 值概率为 0.05,移出为 0.10,每步都是 Wilks' Lambda 的 λ 统计量最小的进入判别函数。根据逐步判别后最后进入的自变量判别函数系数获得判别方程。用判别函数回代分类,与实际分类进行比较,获得判别正确率。统计软件使用 EpiInfo 3.3.2 和 SPSS 11.5。

结果

2010 年珠海市共报告 113 例实验室确诊手足口病重症病例。其中,77 例(68%)EV71 阳性,12 例(11%)Cox A16 阳性,24 例(21%)为其他 EV 阳性。

1. 两组间均衡性比较:EV71 重症组和其他 EV

重症组年龄、性别的差异无统计学意义($P > 0.05$),疾病严重程度[如入院时状态、发热时间、病程、发病到入院时间、重症结局(入住 ICU、气管插管)]均衡性比较的差异也无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、2。

表 1 两组手足口病重症病例的人口学及疾病严重程度均衡性的连续变量比较

指标	EV71 重症组 (n=77)	其他 EV 重症组 (n=36)	t 值	P 值
年龄(岁)	2.38±1.48 (0.21~7.35)	2.06±1.15 (0.06~4.48)	1.16	0.25
发热持续时间(d)	4.18±2.23 (1.00~13.00)	3.77±1.98 (1.00~8.00)	0.88	0.38
病程(d)*	11.97±5.17 (3.00~38.00)	11.19±5.20 (4.00~32.00)	0.74	0.46
发病到入院时间(d)	2.62±2.22 (0~17)	2.36±2.62 (0~13)	0.55	0.58

注:括号外数据为 $\bar{x} \pm s$, 括号内数据为变量范围;*发病到出院的时间,0 表示发病当天入院

表 2 两组手足口病重症病例人口学及疾病严重程度均衡性的分类变量比较

指标	EV71 重症组 (n=77)	其他 EV 重症组 (n=36)	χ^2 值	P 值
性别				
男	49(65)	27(72)	0.66	0.42
女	27(35)	10(28)	参照组	
入住 ICU	42(55)	17(47)	0.53	0.48
气管插管	12(16)	4(11)	0.40	0.53
入院状态			4.42*	1.11
轻症	9(12)	4(11)		
重症	52(68)	30(83)		
危重	16(20)	2(6)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);*自由度(ϕ)=2

2. 两组病例临床指标比较:两组病例出现肢体抖动、易惊、精神差、抽搐等神经系统症状和体征以及脑脊液白细胞计数升高等指标的差异有统计学意义($P < 0.05$)。EV71 重症组病例相对危险度(RR)高的指标有肢体抖动、易惊、精神差和脑脊液白细胞计数升高。62%的 EV71 重症组和 42%的其他 EV 重症组病例具有肢体抖动症状($RR=1.31, 95\%CI: 1.00 \sim 1.73$);44%的 EV71 重症组和 22%的其他 EV 重症组病例有易惊($RR=1.34, 95\%CI: 1.05 \sim 1.70$);77%的 EV71 重症组和 20%的其他 EV 重症组病例有脑脊液白细胞计数升高($RR=2.33, 95\%CI: 1.41 \sim 3.83$)。其他 EV 重症组病例 RR 值高的指标为抽搐,25%的其他 EV 重症组和 6.5%的 EV71 重症组病例有抽搐($RR=2.36, 95\%CI: 1.42 \sim 3.91$)。见表 3。

3. 两组病例临床指标的 Fisher 逐步判别分析:临床指标中对单因素有统计学意义的变量肢体抖动

(X_1)、易惊(X_2)、精神差(X_3)、抽搐(X_4)和脑脊液白细胞计数升高(X_5)进行赋值(有=1,无=0)。运用 Fisher 逐步判别分析,逐步判别结果显示变量中只有肢体抖动(X_1)和脑脊液白细胞计数升高(X_5)进入方程。EV71 重症病例的判别方程是 $Y=3.059X_1+3.83X_5-2.742$,其他 EV 重症病例的判别方程是 $Y=1.634X_1+1.623X_5-1.693$ 。对判别结果进行回代,结果显示 EV71 重症病例判别正确率为 91%,其他 EV 重症病例判别正确率为 40%(表 4、5)。

表 3 两组手足口病重症病例临床特征比较

临床表现	EV71 重症组	其他 EV 重症组	χ^2 值	P 值	RR 值(95%CI)	
发热	76	100	35	98	0.15 0.70	-
体温 $\geq 39^\circ\text{C}$ *	29	40	21	64	5.21 0.02	0.74(0.56 ~ 0.97)
肢体抖动	48	62	15	42	4.25 0.04	1.31(1.00 ~ 1.73)
易惊	34	44	8	22	5.05 0.02	1.34(1.05 ~ 1.70)
精神差	65	84	22	61	7.52 0.006	1.72(1.12 ~ 2.63)
抽搐	5	6.5	9	25	7.74 0.005	0.49(0.24 ~ 1.00)
颈抵抗	6	7.8	1	2.7	0.37 0.54	1.28(0.92 ~ 1.78)
呕吐	36	11	41	25	2.65 0.10	2.00(0.80 ~ 5.04)
呼吸急促	33	43	10	28	2.37 0.12	1.22(0.96 ~ 1.56)
心率加快	30	39	12	33	0.33 0.56	1.08(0.84 ~ 1.39)
四肢冰凉	12	16	7	20	0.26 0.60	0.91(0.63 ~ 1.32)
白细胞异常*	43	59	25	71	1.59 0.21	0.84(0.65 ~ 1.09)
血糖*	38	61	20	63	0.01 0.91	0.98(0.73 ~ 1.32)
CK*	11	19	12	40	4.73 0.02	0.66(0.42 ~ 1.03)
LDH*	58	97	31	97	0.32 0.57	0.98(0.43 ~ 2.21)
CSF-WBC*	34	77	4	20	18.7 0.00	2.33(1.41 ~ 3.83)
CSF-TP*	9	21	1	7.7	0.46 0.49	1.22(0.93 ~ 1.59)

注: *参照发热 $< 39^\circ\text{C}$ 或参照正常值; CK:肌酸激酶; LDH:乳酸脱氢酶; CSF-WBC:脑脊液白细胞计数升高; CSF-TP:脑脊液蛋白

表 4 手足口病重症病例 2 个临床变量的 Fisher 逐步判别变量进入移出检测

步 骤	进入变量	Wilks' Lambda				Exact F								
		λ 值	df1	df2	df3	λ 值	df1	df2	P 值					
1	X_5	0.837	394	185	1	1	62	12.039	205	340	1	62	0.000	954
2	X_1	0.769	258	266	2	1	62	9.148	582	714	2	61	0.000	335

注:进入变量的 F 值概率为 0.05,移出为 0.10

表 5 手足口病重症病例 Fisher 判别回代与实际分类比较

实际组	预测组		合计
	EV71 重症病例	其他 EV 重症病例	
EV71 重症病例	40(91)	4(9)	44(100)
其他 EV 重症病例	12(60)	8(40)	20(100)

注:括号外数据为例数,括号内数据为判断正确率(%)

讨 论

判别分析是根据判别对象若干个指标的观测结果判定其应属于哪一类的统计方法。临床诊断往往

是临床医生对病例的临床症状、体征以及实验室检查凭经验作出。判别分析则用数理的方法精确描述,常用于临床辅助鉴别诊断。经典的判别分析有 Fisher 判别和 Bayes 判别。逐步判别是根据各自变量偏回归平方和的大小来筛选变量,实现筛选的目的^[10]。判别分析已运用在医学许多领域中^[11]。本研究将二分类的资料采用赋值方法运用 Fisher 进行逐步判别,并运用到 EV71 与其他 EV 手足口病重症病例的判别中,发现肢体抖动和脑脊液白细胞计数升高是 EV71 手足口病重症病例的特异性临床诊断指标,并建立了判别方程,判别 EV71 手足口病重症病例的正确率性达到 91%。

我国卫生部“手足口病诊疗指南(2010 年版)”中对重症病例的诊断依据主要根据患者有无神经系统受累的表现。其中肢体抖动是诊断指标之一。EV71 重症病例更容易出现肢体抖动神经系统症状以及脑脊液白细胞计数升高,说明 EV71 较其他 EV 更具侵袭性,更容易入侵中枢神经系统^[12]。Huang 等^[13]根据台湾 1998 年 EV71 大流行期间的病例临床特征把脑干脑炎分为 3 个等级,肢体抖动是脑干脑炎 I 级阶段的临床表现,可进一步发展到 II 或 III 级阶段。早期运用判别分析诊断 EV71 手足口重症病例可以有针对性地早期合理利用医疗资源进行救治。这对重症病例的救治成功率和预后有一定积极作用。

2010 年珠海市实验室确诊手足口病重症病例中有 12%(13/113)入院时为普通轻症病例,入院后逐步发展成重症病例。该 13 例中,33%的 EV71 重症病例出现肢体抖动,而其他 EV 重症病例中则无此症状。其原因有待进一步研究。

本研究还将 EV71 和其他 EV 手足口病重症病例组诊断时的人口学特征以及病情严重程度的均衡性进行分析,其差异无统计学意义。说明判别分析出的筛选指标不受上述因素影响,是 EV71 手足口病重症病例特异性的指标。

同其他文献报道一样^[2,6],本研究中 EV71 仍是手足口病重症病例的主要病原(68%)。虽然其他 EV 多引起轻症,很少发生重症病例^[14,15],但研究中发现仍有 32%的其他 EV(11%*Cox A16*)重症病例。2008 年安徽省阜阳地区手足口病例中 84%的轻症病例、53%的住院病例和 69%的死亡病例检测到 EV71,而未检出 *Cox A16* 等其他 EV^[16]。但本研究仍认为其他 EV 引起的手足口病重症病例也应该引起重视。

本研究的局限性在于仅收集了重症病例发病到诊断时的资料,而疾病却是一个动态的过程,不同时间点可能会出现不同的临床症状,本研究未对病例诊断后的信息继续跟踪,可能会造成信息偏倚。此外对其他EV只检测了Cox A16,对其他病原体未进一步分类,有待今后进一步观察研究。

[本研究得到珠海市科技计划项目(2010B040102002)的支持]

参 考 文 献

- [1] Gilbert GL, Dickson KE, Waters MJ, et al. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7(7):484-488.
- [2] Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *N Engl J Med*, 1999, 341(13):929-935.
- [3] Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(1):78-85.
- [4] Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol*, 2009, 44(4):262-267.
- [5] Melnick JL, Schmidt NJ, Mirkovic RR, et al. Identification of Bulgarian strain 258 of enterovirus 71. *Intervirology*, 1980, 12(6):297-302.
- [6] Alexander JP, Baden JL, Pallansch MA, et al. Enterovirus 71 infections and neurologic disease—United States, 1977-1991. *J Infect Dis*, 1994, 169(4):905-908.
- [7] Lum LC, Chua KB, McMinn PC, et al. Echovirus 7 associated encephalomyelitis. *J Clin Virol*, 2002, 23(3):153-160.
- [8] Chang LY, Huang LM, Gau SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 2007, 356(12):1226-1234.
- [9] Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of HFMD.

Chinese Ministry of Health; 2010. Available at: <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>. Accessed April 21, 2010. (in Chinese)

中国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版). [2010-04-21] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.

- [10] Sun ZQ. *Medical Statistics*. 2ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:384-396. (in Chinese)
孙振球. 医学统计学. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2006:384-396.
- [11] Liu SX, Gao G, Yuan X. The application of classified diagnosis on apoplexy using stepwise discriminant analysis. *Chin J Health Stat*, 2006, 23(5):400-402. (in Chinese)
刘升学, 高歌, 袁霞. 逐步判别分析在脑中风分类诊断中的应用. *中国卫生统计*, 2006, 23(5):400-402.
- [12] Lin TY, Twu SJ, Ho MS, et al. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan; occurrence and recognition. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(3):291-293.
- [13] Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 1999, 341(13):936-942.
- [14] Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(2):99-104.
- [15] Chang LY, Lin TY, Huang YC, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18(12):1092-1096.
- [16] Ma HL, He F, Wan JF, et al. Glucocorticoid and pyrazolone treatment of acute fever is a risk factor for critical and life-threatening human enterovirus 71 infection during an outbreak in China, 2008. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(6):1-6.

(收稿日期:2011-01-28)

(本文编辑:张林东)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级,本刊登录网址更新为中华医学会网站:<http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3)作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”,然后点击左上角“远程稿件处理系统”,在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信,来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。如有任何有问题请与编辑部联系,联系电话:010-58900730, Email:lxonly@public3.bta.net.cn。