

# Bayes 综合判别对流行性乙型脑炎临床分型的鉴别

张蕾洁<sup>1</sup> 金娜<sup>2</sup> 王琪<sup>1</sup> 张晓曙<sup>2</sup> 朱莞琪<sup>1</sup> 焦永卓<sup>2</sup> 袁艳<sup>1</sup> 李娟生<sup>1</sup> 孟蕾<sup>2</sup>

<sup>1</sup>兰州大学公共卫生学院流行病与卫生统计学研究所 730000; <sup>2</sup>甘肃省疾病预防控制中心传染病预防控制所, 兰州 730000

通信作者: 李娟生, Email: lijsh@lzu.edu.cn; 孟蕾, Email: mleicdc@163.com

**【摘要】目的** 构建普通型和重型流行性乙型脑炎(乙脑)临床分型的 Bayes 判别函数, 采用量化指标鉴别乙脑病例。**方法** 选取 2005—2017 年甘肃省 CDC 疫情监测系统报告的普通型和重型乙脑病例为研究对象, 应用非条件 logistic 回归和 Bayes 逐步判别分析筛选有意义的临床指标, 构建 Bayes 判别函数并进行评价。**结果** 普通型病例 256 例; 重型病例 257 例。两组病例在性别、年龄和职业分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 病死率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合非条件 logistic 回归与 Bayes 逐步判别分析, 再结合相关文献筛选 11 个临床指标建立 Bayes 判别函数, 交互验证法显示普通型和重型乙脑病例的判别函数灵敏度为 71.48% (95%CI: 65.53%~76.93%)、特异度为 73.93% (95%CI: 68.11%~79.19%)、ROC 曲线下面积为 0.761 (95%CI: 0.720~0.803), 总体准确率为 72.71%。**结论** 通过构建 Bayes 判别函数可以较为准确地鉴别普通型和重型乙脑病例, 有利于病例合理救治。

**【关键词】** 流行性乙型脑炎; Bayes 判别分析; 临床分型

**基金项目:** 甘肃省自然科学基金(18JR3RA040); 国家科技重大专项(2017ZX10103006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.028

## Study on clinical classification of Japanese encephalitis by Bayes discriminant analysis

Zhang Leijie<sup>1</sup>, Jin Na<sup>2</sup>, Wang Qi<sup>1</sup>, Zhang Xiaoshu<sup>2</sup>, Zhu Wanqi<sup>1</sup>, Jiao Yongzhuo<sup>2</sup>, Yuan Yan<sup>1</sup>, Li Juansheng<sup>1</sup>, Meng Lei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China

Corresponding authors: Li Juansheng, Email: lijsh@lzu.edu.cn; Meng Lei, Email: mleicdc@163.com

**【Abstract】 Objective** To construct Bayes discriminant function for clinical classification of common and severe Japanese encephalitis (JE) cases, and to identify cases accurately with quantitative indicators. **Methods** Samples of confirmed common and severe JE cases reported by the epidemic surveillance system of Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention from 2005 to 2017 were collected. Non-conditional logistic regression analysis and Bayes stepwise discriminant analysis were used to screen meaningful clinical indicators, so as to construct and evaluate Bayes discriminant function. **Results** There were 256 common JE cases and 257 severe JE cases. There were no significant differences in sex, age and occupation distributions between the two groups ( $P > 0.05$ ) and there was significant difference in case fatality rate ( $P < 0.05$ ). Non-conditional logistic regression analysis and Bayes stepwise discriminant analysis, combined with using related literature, to screen 11 clinical indicators for the construction of Bayes discriminant function. Interactive validation showed that the sensitivity of discriminant function was 71.48% (95%CI: 65.53%–76.93%) and the specificity was 73.93% (95%CI: 68.11%–79.19%). The area under ROC curve was 0.761 (95%CI: 0.720–0.803) and the total accuracy rate was 72.71%. **Conclusion** Bayes discriminant function can be used to identify common and severe JE cases more accurately, which is helpful for the reasonable treatment and good prognosis of JE patients.

**【Key words】** Japanese encephalitis; Bayes discriminant analysis; Clinical classification

**Fund programs:** Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA040); National Major Science and Technology Project of China (2017ZX10103006)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.028

流行性乙型脑炎 (Japanese encephalitis, 乙脑) 是由乙脑病毒引起、由蚊虫传播的一种急性传染病, 其病死率和致残率高<sup>[1]</sup>。临床分型是影响乙脑治疗方案和预后的重要因素<sup>[2]</sup>, 鉴别重症病例并及时转重症监护室综合治疗是抢救成功的关键<sup>[3]</sup>。目前的分型标准很大程度上取决于病例主诉和医生经验判断<sup>[4]</sup>, 普通型和重型病例的临床症状和体征不典型且两者之间的没有明显界限, 因此探求量化指标来鉴别普通型和重型乙脑病例是亟待研究的重要课题。本研究通过建立 Bayes 判别函数, 用较为准确的量化指标对普通型和重型乙脑病例进行初步鉴别, 以期辅助临床医生对重型病例早期诊断, 合理用药。

### 资料与方法

1. 资料来源: 从甘肃省传染病疫情监测系统中选择 2005—2017 年临床症状、体征及分型资料完整的普通型和重型乙脑病例共 513 例进行分析, 按照原卫生部颁布的《流行性乙型脑炎诊断标准》(2009 版)<sup>[4]</sup>, 普通型病例定义: 发热、体温 39~40℃、剧烈头痛、喷射性呕吐、烦躁、嗜睡、昏迷或浅昏迷、局部小肌肉抽搐、病程约 2 周; 重型病例定义: 发热、体温 >40℃、剧烈头痛、喷射性呕吐、很快进入昏迷、反复抽搐、病程约 3 周、愈后留有后遗症。

2. 研究方法: 联合应用非条件 logistic 回归和 Bayes 判别分析筛选乙脑临床分型相关影响因素作为判别变量; 病例类别 (普通型、重型) 作为判别结果, 建立 Bayes 判别函数并利用交互验证法回顾性考核。Bayes 判别方法认为某一对象可能所属的任一类别都是空间中互斥的子域, 每个观测对象都是空间中的一个点, 利用先验概率和 Bayes 公式构造判别函数, 分别计算每个观测对象落入任一类别子域的概率, 概率最大的那类就是该观测对象所属的类别<sup>[5]</sup>。

3. 统计学分析: 采用  $\chi^2$  检验、非条件 logistic 逐步回归和 Bayes 逐步判别分析处理数据; 逐步判别筛选策略为 Wilk's  $\lambda$ , 加入变量的  $F$  值为 3.84, 移除变量的  $F$  值为 2.71, 先验概率取样本频率; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 Excel 2016、SPSS 25.0 软件进行统计学分析。

### 结果

1. 基本情况: 普通型病例 256 例, 年龄为 (37.03 ± 1.39) 岁, 男性 138 例 (53.9%), 女性 118 例

(46.1%); 重型病例 257 例, 年龄为 (39.10 ± 1.39) 岁, 男性 144 例 (56.0%), 女性 113 例 (44.0%)。两组研究对象在性别 ( $\chi^2 = 0.234, P > 0.05$ )、年龄 ( $\chi^2 = 1.363, P > 0.05$ ) 和职业 ( $\chi^2 = 3.641, P > 0.05$ ) 分布上的差异无统计学意义, 病死率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.854, P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 普通型和重型乙脑病例基本情况

变量	普通型	重型	Wald $\chi^2$ 值	P值
性别			0.234	0.629
男	138	144		
女	118	113		
年龄组(岁)			1.363	0.506
0~	56	46		
15~	169	176		
≥65	31	35		
职业			3.641	0.457
散居儿童	27	31		
幼托儿童	2	1		
学生	39	27		
农民	152	166		
其他	36	32		
体温(℃)			14.835	0.002
<37.3	11	11		
37.3~	108	68		
39.0~	119	150		
>40.0	18	28		
抽搐			35.207	0.000
无	146	110		
局部小抽搐	89	74		
反复抽搐	21	73		
血压			12.432	0.002
正常	195	159		
降低	18	32		
升高	43	66		
呼吸节律改变			37.136	0.000
否	205	141		
是	51	116		
循环衰竭			13.249	0.000
否	250	231		
是	6	26		
呼吸衰竭			34.402	0.000
否	234	183		
是	22	74		
胃肠道出血			6.047	0.014
否	256	251		
是	0	6		
瞳孔大小改变			5.419	0.020
否	211	190		
是	45	67		
意识障碍			53.789	0.000
否	101	29		
是	155	228		
恶心			5.083	0.024
否	82	107		
是	174	150		
易激惹			0.156	0.693
否	136	141		
是	120	116		
惊厥			1.054	0.305
否	148	137		
是	108	120		
死亡			3.854	0.049
否	242	231		
是	14	26		

2. 筛选普通型和重型乙脑病例临床分型影响因素:以乙脑病例临床分型为因变量(0=普通型,1=重型)、临床指标为自变量进行非条件二元逐步 logistic 回归,结果显示影响乙脑病例临床分型的因素有 6 个:恶心、惊厥、意识障碍、抽搐、呼吸衰竭、呼吸节律改变(表 2)。

表 2 二元 logistic 回归筛选自变量

指标	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
恶心	-0.422	0.209	4.055	0.044	0.656(0.435 ~ 0.989)
惊厥	-0.591	0.238	6.154	0.013	0.554(0.347 ~ 0.883)
意识障碍	1.286	0.263	23.942	0.000	3.620(2.162 ~ 6.060)
抽搐	0.517	0.153	11.452	0.001	1.677(1.243 ~ 2.262)
呼吸衰竭	0.658	0.321	4.192	0.041	1.931(1.029 ~ 3.625)
呼吸节律改变	0.605	0.249	5.924	0.015	1.832(1.125 ~ 2.982)
常量	-1.180	0.252	21.964	0.000	0.307

将乙脑病例临床分型作为判别结果(0=普通型,1=重型)、临床指标作为可能的判别变量纳入 Bayes 逐步判别分析,结果显示 7 个变量(意识障碍、呼吸衰竭、体温、呼吸节律改变、易激惹、抽搐、恶心)对普通型和重型乙脑病例临床分型有判别意义(表 3)。

表 3 Bayes 逐步判别分析筛选有意义的指标

指标	容差	F 值	Wilk's $\lambda$ 值
意识障碍	0.873	59.855	0.895
呼吸衰竭	0.732	41.650	0.860
体温	0.966	30.491	0.848
呼吸节律改变	0.712	24.465	0.838
易激惹	0.883	20.931	0.829
抽搐	0.870	18.748	0.818
恶心	0.947	16.808	0.811

3. 建立普通型和重型乙脑病例的 Bayes 判别函数及其效果评价:联合非条件 logistic 回归和 Bayes 逐步判别分析结果,再结合相关文献确定 11 个临床指标(体温、抽搐、血压改变情况、呼吸节律改变、年龄、循环衰竭、呼吸衰竭、胃肠道出血、恶心、瞳孔大小改变、意识障碍)作为判别变量,建立普通型和重型乙脑病例的判别函数(F1 和 F2)并进行假设检验,统计量 Wilk's  $\lambda=0.811, P=0.000$ 。判别函数有统计学意义,见表 4。

$$F1 = \text{体温} \times 2.773 + \text{抽搐} \times 0.725 - \text{血压改变情况} \times 0.008 - \text{呼吸节律改变} \times 0.468 + \text{年龄} \times 6.132 + \text{循环衰竭} \times 1.625 - \text{呼吸衰竭} \times 1.318 + \text{胃肠道出血} \times 2.908 + \text{恶心} \times 3.395 + \text{瞳孔大小改变} \times 0.726 + \text{意识障碍} \times 2.962 - 10.908$$

$$F2 = \text{体温} \times 3.037 + \text{抽搐} \times 1.071 + \text{血压改变情况} \times 0.165 + \text{呼吸节律改变} \times 0.145 + \text{年龄} \times 6.265 + \text{循环衰竭} \times 1.821 - \text{呼吸衰竭} \times 0.631 + \text{胃肠道出血} \times 4.693 + \text{恶心} \times 2.936 + \text{瞳孔大小改变} \times 0.496 + \text{意识障碍} \times 4.219 - 12.886$$

表 4 Bayes 判别函数系数

临床症状	临床分型	
	普通型	重型
体温	2.773	3.037
抽搐	0.725	1.071
血压改变情况	-0.008	0.165
呼吸节律改变	-0.468	0.145
年龄	6.132	6.265
循环衰竭	1.625	1.821
呼吸衰竭	-1.318	-0.631
胃肠道出血	2.908	4.693
恶心	3.395	2.936
瞳孔大小改变	0.726	0.496
意识障碍	2.962	4.219
常量	-10.908	-12.886

将病例的 11 项临床指标值代入两个函数方程,分别计算出每名病例被判为普通型和重型的概率,比较 F1 和 F2 的大小,数字大者则为该病例的 Bayes 判别结果。交互验证法显示,在 256 例普通型乙脑病例中,有 183 例判别正确,判断准确率为 71.48%;在 257 例重型乙脑病例中,有 190 例判别正确,判断准确率为 73.93%,总体准确率为 72.71%。判别函数的灵敏度为 71.48%(95%CI:65.53% ~ 76.93%)、特异度为 73.93%(95%CI:68.11% ~ 79.19%)、ROC 曲线下面积为 0.761(95%CI:0.720 ~ 0.803)。

## 讨 论

本研究显示,普通型和重型乙脑病例病死率差异有统计学意义。但目前临床上针对乙脑病患尚无特效抗病毒药物,关键在于对症治疗和营养支持,准确分型对辅助临床早期治疗策略的选择十分重要<sup>[6]</sup>,进一步影响病例的预后康复情况。乙脑病例的临床症状和体征复杂多变,普通型乙脑较易转化成极为凶险的重型乙脑,但缺乏明显征兆,临床上难以进行准确及时的判别,加上我国传染病是基于临床诊断的报告系统,容易延误最佳治疗时机<sup>[7]</sup>。国内外已有学者将 Bayes 逐步分析应用于手足口病<sup>[8]</sup>、腹泻病<sup>[9]</sup>、发育不良<sup>[10]</sup>等疾病的诊断,实践证明判别函数在临床上有一定的可靠性,可以为疾病鉴别诊断提供一定的参考,并且可以通过比较某一病例不同病程阶段的判别函数值,动态观察其病情的发展变化及转归过程,评价药物疗效、治疗措施是否得当。本研究通过联合 logistic 回归与逐步判别分析来筛选判别变量,对普通型和重型乙脑病例进行分类判别,以期辅助乙脑病例临床分型诊断。

本研究通过非条件二元 logistic 回归模型和 Bayes 逐步判别模型筛选均有意义的变量有 5 个,包

括恶心、意识障碍、抽搐、呼吸衰竭、呼吸节律改变。此外,惊厥是 logistic 回归模型筛选的特有变量,体温和易激惹是 Bayes 逐步判别模型筛选的特有变量;表明不同模型的结合有望挖掘更多信息、辅助疾病诊断、提高判别准确性<sup>[11]</sup>。联合上述两种模型并结合相关文献<sup>[12]</sup>,多次调试模型筛选出 11 项临床症状和体征,建立乙脑病例临床分型的判别函数。交互验证法在建立判别函数时依次去掉 1 例,然后用建立起来的判别函数对该例进行判别以验证模型函数的判别效果,误判概率估计较为客观,在相关研究中应用广泛<sup>[8,11]</sup>。本研究交互验证结果提示所构建的判别函数对乙脑病例临床分型鉴别有一定的参考价值,可以辅助临床医生早期、快速鉴别乙脑重症病例,给予支持性治疗以降低病死率。

相比于其他应用 Bayes 判别函数辅助诊断的研究,本研究 Bayes 判别函数准确率不是很高,一方面是由于判别变量大多为定性的临床症状和体征,判断的主观性强,特异性和规律性较差,建立的判别函数难以充分发挥作用;另一方面部分病例临床资料缺失较多,使得判别分析样本量难以保证。总之,仍需深入探讨 Bayes 判别函数在乙脑病例临床分型鉴别中的应用,后续研究应增加一些关键的定量判别变量,如血常规和脑脊液化验结果<sup>[13]</sup>,以提高判别结果的准确性,服务临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 刘立,王环宇,张世勇,等. 2013年石家庄市流行性乙型脑炎暴发疫情的流行病学分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(29): 3580-3583. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.29.015.  
Liu L, Wang HY, Zhang SY, et al. Epidemiological analysis of Japanese encephalitis outbreak in Shijiazhuang city in 2013 [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(29): 3580-3583. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.29.015.
- [2] 王海娇,张创业,李虹,等. 山西省流行性乙型脑炎预后影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(2): 131-133, 165.  
Wang HJ, Zhang CY, Li H, et al. Analysis on prognostic factors of Japanese encephalitis in Shanxi province [J]. Chin J Vaccin Immun, 2012, 18(2): 131-133, 165.
- [3] 樊凌华,马俊秀,李振伟. 流行性乙型脑炎发病特点及临床分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2016, 31(7): 106-108. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2016.07.045.  
Fan LH, Ma JX, Li ZW. Epidemic characteristics and clinical analysis of Japanese encephalitis [J]. Chin J Urban Rural Enterprise Hyg, 2016, 31(7): 106-108. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2016.07.045.
- [4] 卫生部. WS 214-2008 流行性乙型脑炎诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.  
Ministry of Health of the People's Republic of China. WS 214-2008 Diagnostic criteria for Japanese encephalitis [S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- [5] 李晓毅. Bayes 判别分析及其在疾病诊断中的应用[J]. 中国卫生统计, 2004, 21(6): 356-357, 374. DOI: 10.3969/j.issn. 1002-3674.2004.06.014.  
Li XY. Application of Bayes discrimination analysis in disease diagnosis [J]. Chin J Health Stat, 2004, 21(6): 356-357, 374. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2004.06.014.
- [6] Huang MJ, Xu AH, Wu XY, et al. Japanese encephalitis virus induces apoptosis by the IRE1/JNK pathway of ER stress response in BHK-21 cells [J]. Arch Virol, 2016, 161(3): 699-703. DOI: 10.1007/s00705-015-2715-5.
- [7] 禹陵. 乙型脑炎与细菌性脑膜炎临床指征判别对比分析[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(7): 25-27.  
Yu L. The comparative analysis of clinical indication judgment between Japanese encephalitis and bacterial meningitis [J]. J Imaging Res Med Appl, 2018, 2(7): 25-27.
- [8] 王海峰,茹维萍. 判别分析在手足口病重型病例和危重型病例诊断中的应用[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(4): 620-621, 627.  
Wang HF, Ru WP. The discriminant analysis on the diagnosis of severe type and critical type of hand, foot and mouth disease cases [J]. Chin J Health Stat, 2014, 31(4): 620-621, 627.
- [9] 陈永聪,王新华,王玉,等. Bayes 判别分析在腹泻病诊断方面的应用研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(4): 348-350.  
Chen YC, Wang XH, Wang Y, et al. Application of Bayes discriminant analysis in diarrhea diagnosis [J]. Chin J Dis Control Prev, 2012, 16(4): 348-350.
- [10] Dong B, Xie YQ, Chen K, et al. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23): 3595-3600. DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3595.
- [11] 桂林,杨建波,黄远师. Logistic 回归和 Fisher 线性判别分析模型在卵巢肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 重庆医学, 2018, 47(6): 800-802. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.025.  
Gui L, Yang JB, Huang YS. Logistic regression and Fisher linear discriminant analysis model value of differential diagnosis between benign and malignant ovarian tumors [J]. Chongqing Med, 2018, 47(6): 800-802. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.025.
- [12] 程真真,李锋,李欣荣,等. 2014-2017年郑州市流行性乙型脑炎流行特征及临床分析[J]. 河南预防医学杂志, 2018, 29(12): 890-892. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2018.12.003.  
Cheng ZZ, Li F, Li XR, et al. Epidemiological characteristics and clinical feature of epidemic Encephalitis B in Zhengzhou in 2014-2017 [J]. Henan J Prev Med, 2018, 29(12): 890-892. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2018.12.003.
- [13] 齐旭升,涂自良,王作军,等. 流行性乙型脑炎患儿脑脊液中神经元特异性烯醇酶含量变化及其临床意义[J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(5): 270-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2002.05.006.  
Qi XS, Tu ZL, Wang ZJ, et al. The change of the neuro-specific enolase (NSE) level in the cerebro-spinal fluid (CSF) of the children with epidemic B type encephalitis and its' clinical significance [J]. J Clin Pediatr, 2002, 20(5): 270-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2002.05.006.

(收稿日期:2019-04-02)

(本文编辑:万玉立)