

手足口病重症病例病情评分量表的 ROC 曲线分析

岳丽梅¹, 速丽媛¹, 吴晨璐², 张朝勇³1. 成都市疾病预防控制中心, 四川 成都 610000; 2. 西安交通大学公共卫生学院, 陕西 西安 710000;
3. 成都市公共卫生临床医疗中心, 四川 成都 610066

摘要: **目的** 建立手足口病重症病例的症状评价指标, 探索方便、快捷、有效的小儿手足口病重症病例评分法, 为基层医疗机构早期快速判定手足口病重症病例和病情严重程度提供参考依据。 **方法** 对 2014—2016 年成都市重症手足口病病例及同期住院轻症病例资料进行回顾性分析, 参照小儿危重病例评分法 (Pediatric Critical Illness Score, PCIS)、既往文献研究资料, 筛选出相对简单易行的症状作为主要评价指标, 建立适用于快速判定重症手足口病患者及其病情严重程度的评分法。通过受试者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 评价并比较评分表和评分系统工作效能。 **结果** 应用重症手足口病评分法得到重症组、Ⅳ期重症组病例的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.99、0.97, 最优临界值评分对应的最大约登指数分别为 0.96、0.89, 说明此评价方法对重症和Ⅳ期重症手足口病例的分辨力较好。该评分表用于界定Ⅱ期与Ⅲ期重症手足口病病例的效果欠佳, AUC 仅为 0.62。 **结论** 此重症手足口病评分法能评判手足口病重症和Ⅳ期重症病例病情, 为基层医疗机构儿科医生临床重症手足口病病例的早诊早治提供参考依据。

关键词: 手足口病; 重症病例; 受试者工作特性曲线; 评分量表

中图分类号: R512.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)06-0681-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.06.012

基金项目: 四川省卫生计生委科研项目 (17PJ453)

作者简介: 岳丽梅 (1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 传染病防治。

通信作者: 速丽媛, E-mail: 1353035536@qq.com。

- [4] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T 247-2013 职业性慢性化学物中毒性周围神经病的诊断[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1-15.
- [5] 中华人民共和国卫生部. GBZ 76-2002 职业性急性化学物中毒性神经系统疾病诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1-15.
- [6] 张江波, 束汉生. 神经元特异性烯醇化酶在神经损伤中的研究进展[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 125-127.
- [7] 王丽恒, 李梦竹, 曾跃. 神经元特异性烯醇化酶的临床应用及研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(12): 2301-2305.
- [8] 张秀娟, 千超, 高喜松. NMOSD 患者脑脊液中神经丝蛋白轻链浓度的影响因素分析[J]. 西南国防医药, 2019, 29(1): 11-13.
- [9] Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867: 125-43.
- [10] 魏剑芬, 王颖, 吴乃君, 等. 糖尿病周围神经病变患者血清神经元特异性烯醇化酶与神经传导速度的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(6): 528-531.
- [11] 魏风, 陈俭, 黄勤, 等. 弥漫性轴索损伤患者血清和脑脊液中NSE变化及临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 385-388.
- [12] Petzold A. The prognostic value of CSF neurofilaments in multiple sclerosis at 15-year follow-up[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(12): 1388-1390.
- [13] 马争, 黄丽蓉, 黄建勋, 等. 正己烷慢性中毒大鼠周围神经损伤特征分析[J]. 中国职业医学, 2006, 33(2): 91-93.
- [14] 彭小粤, 马争, 彭建梅, 等. 正己烷对大鼠血清中 3 种神经毒性生物标志物水平影响[J]. 中国职业医学, 2019, 46(6): 647-651.
- [15] 赵乾魁, 顾锡安, 周志俊, 等. 正己烷外周神经系统损伤早期效应标志物研究[J]. 环境与职业医学, 2011, 28(7): 387-392.
- [16] 苏胜华, 刘新霞, 甘德秀, 等. 正己烷接触对血清神经元特异烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白的影响[J]. 中国职业医学, 2006, 33(1): 22-26.
- [17] 李森华, 赖朝朝, 杨爱初, 等. 正己烷中毒患者血清神经特异性烯醇化酶水平探讨[J]. 中国职业医学, 2000, 27(5): 11-13.
- [18] Caliendo P, Stalberg E, La Torre G, et al. Sensitivity of conventional motor nerve conduction examination in detecting patchy demyelination: a simulated model[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(7): 1577-1585.
- [19] Tuncer S, Dalkilic N, Esen HH, et al. An early diagnostic tool for diabetic neuropathy: conduction velocity distribution[J]. Muscle Nerve, 2011, 43(2): 237-244.
- [20] 赵鑫, 章晓富, 位慧芳. 血清 Lp-PA2, MMP-9, NSE 水平与急性脑梗死患者神经损伤程度的关系研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4): 480-482.
- [21] 彭道荣, 郝晓柯, 张小宁, 等. 急性脑梗死患者血清 S100 β 蛋白、NSE 及 hs-CRP 水平与患者病情及预后关系的探讨[J]. 实用预防医学, 2008, 15(5): 1379-1382.
- [22] 陈嘉斌, 黄汉林, 李宏玲, 等. 优化正己烷作业人员职业健康监护技术方案研究[J]. 中国职业医学, 2014, 41(5): 513-517.

收稿日期: 2020-02-06

Receiver operating characteristic curve of illness scoring scale for cases of severe hand, foot and mouth disease

YUE Li-mei¹, SU Li-yuan¹, WU Chen-lu², ZHANG Zhao-yong³

1. Chengdu Municipal Center for Disease Control and Prevention, Chengdu, Sichuan 610000, China;

2. School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710000, China;

3. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610066, China

Corresponding author: SU Li-yuan, E-mail: 1353035536@qq.com

Abstract: **Objective** To establish symptom evaluation indexes of cases of severe hand, foot and mouth disease (HFMD), to explore a convenient, fast and effective method for scoring cases of children with severe HFMD, and to provide a reference basis for early and rapid determination of severe HFMD cases and severity of HFMD in primary-level medical institutions. **Methods** The data regarding severe HFMD cases and hospitalized cases with mild HFMD in Chengdu city during 2014–2016 were retrospectively analyzed. According to Pediatric Critical Illness Score (PCIS) and previous literature research data, relatively simple and feasible symptoms were selected as the main evaluation indexes, and a scoring method suitable for rapid determination of severe HFMD patients and their severity was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the corresponding area under the ROC curve (AUC) were used to evaluate and compare the performance of the scoring scale and the scoring system. **Results** The AUC of cases in severe HFMD group and IV severe group was 0.99 and 0.97, respectively, and the maximum Yoden indexes corresponding to the optimal threshold score were 0.96 and 0.89, respectively, showing that this evaluation method had a good discrimination for severe and IV severe HFMD cases. However, the scoring scale was not effective for defining cases of stages II and III HFMD, and the AUC was only 0.62. **Conclusions** This scoring method of severe HFMD can judge the condition of cases of severe and IV severe HFMD, and provide a reference basis for pediatricians of primary-level medical institutions to early diagnose and treat clinical cases of severe HFMD.

Key words: hand, foot and mouth disease; severe case; receiver operating characteristic curve; scoring scale

手足口病是一种主要经粪-口和呼吸道途径传播的儿童常见急性传染病,常见病原体主要包括柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CV) A 组 6、10、16 型和肠道病毒 71 型(enterovirus A71, EV-A71)^[1],其优势病原体不断变化,不同地区不同年份优势病原体可能不同^[2-3]。多数手足口病患儿临床症状轻微,1.1% 患者发展为重症手足口病例,尤其是 EV-A71 感染和农村患儿是重症手足口病的危险因素,在重症患者中,脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肌震颤、肺水肿等神经系统损害症状较常见^[4-5]。由于手足口病病原体不断变迁,且重症手足口病例早期一般无明显症状,但病情进展凶猛,可迅速发生神经源性心肺衰竭导致死亡,是重症手足口病防治难点,因此在临床中急需量化客观指标来有效识别手足口病重症患儿,及时收治入院,阻断病情进一步发展,挽救患儿生命。小儿危重病例评分法(Pediatric Critical Illness Score, PCIS)是国内应用最早、最广泛的儿科危重评分法^[6]。但是 PCIS 对重症手足口病患儿的预测具有一定局限性,不能充分反应重症手足口病病情的严重程度^[7],且 PCIS 使用的心肌酶、PH 值等指标不能快速获取,不利于临床医生及时发现和识别重症手足口病例。本研究在 PCIS 和既往文献研究资料基础上,结合重症手足口患者神经系统受累的特点,

建立适用于临床医生快速识别手足口病重症病例的评分法,并应用此评分法对重症手足口病例资料进行回顾性分析,以期在基层医疗机构临床医生重症手足口病例的早诊早治提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 按照《手足口病预防控指南(2009 年版)》要求,对重症手足口病病例流调监测、录入数据库上报,本研究收集 2014—2016 年成都市上报的国家手足口病重症与死亡病例个案调查表数据库数据及成都市公共卫生临床中心危重症病例补充调查资料,经核实诊断后分为轻症病例、重症病例共 1 652 例,其中男童 1 003 例(60.71%),女童 649 例(39.29%),平均月龄为 27.90 个月(0~183 个月)。

1.2 研究内容 (1)入院前、入院时的症状;(2)重症病例分期:参照《手足口病诊疗指南(2018 年版)》手足口病分四期^[8]:I 期病例为轻症出疹期;II 期重型为神经系统受累期;III 期是危重型心肺功能衰竭前期;IV 期是危重型心肺功能衰竭期;死亡病例为最终死亡的病例。(3)临床指标包括体温、皮疹、精神、心率频率节律改变、呼吸频率节律改变、抽搐惊跳神经系统表现、循环障碍皮肤末梢改变、颅内高压呕吐等相关的体

征与症状。

1.3 评价指标的确定 对 2014—2016 年上报的手足口病住院病例相关症状与是否重症进行回顾性分析,参照 PCIS、既往文献研究资料以及重症手足口患者神经系统受累早期症状的特点,选择了 9 项生理指标,分别为:脉搏、心率、体温、就诊前反复发热时间、消化道症状、精神意识、末梢循环症状、呼吸系统缺氧情况、肺部情况、神经损伤。

1.4 统计学分析 采用 Epi Data 3.2 建立数据库,运用 SPSS 23.0 进行统计分析。病例总分为计量资料,各类型重症病例评分比较时使用单因素方差分析,两两比较时使用 Tamhane’s T2 法;使用评分法筛查时将病例分两类对两组的平均得分进行两独立样本 *t* 检验。采用受试者工作特征曲线((receiver operating characteristic,ROC)下面积(area under the ROC curve, AUC)来检验评分系统对病例重症等级的分辨力,AUC>0.8 认为该评分工具有足够的辨别力^[9];ROC 曲线分析的临界值综合灵敏度和特异度,选择约登指数最大的分值为分界值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

1.5 指标和分值 以重症风险等级、专家评估法对 9 项症状指标分级赋值,每项指标分为 2、4、6、10 四个分值,共 90 分。分值越小,病情越严重。具体评分方法见表 1。

表 1 重症手足口病症状评分法

指标	症状及体征	分值
心率(次/min)	>160	2
	140~160	4
	120~139	6
	正常	10
体温(℃)	>39	2
	38~38.9	4
	37.2~37.9	6
	其余	10
反复发热时间(d)	3~5	2
	2	4
	≤1 或>5	6
	其他	10
呕吐(次/d)	≥6	2
	3~5	4
	<3	6
	无呕吐	10

续表 1

指标	症状及体征	分值
末梢循环	肢端冰凉、皮肤花纹	2
	肢端发凉	4
	肢端稍凉	6
	肢端暖	10
呼吸系统缺氧情况	呼吸急促、减慢、节律不整。呼吸困难/口唇紫绀/指、趾或口唇发绀	2
	呼吸增快	4
	呼吸稍快(高于正常值)	6
	其余	10
肺部情况	肺部满布湿啰音	2
	肺部湿啰音	4
	肺部少许湿啰音	6
	其余	10
精神意识症状	昏迷	2
	精神萎靡	4
	烦躁、精神稍差	6
	其余	10
神经系统症状	频繁惊跳/抽搐	2
	明显发现有惊跳	4
	偶有惊跳	6
	其余	10

2 结 果

2.1 一般情况比较 按手足口病的病程特点及每个病例临床症状特征将 1 652 例病例分为 5 类,分别为 I 期 307 例(18.58%)、Ⅱ期 456 例(27.60%)、Ⅲ期 717 例(43.41%)、Ⅳ期 154 例(9.32%)及死亡 18 例(1.09%)。所有病例评分的均值为(63.93±9.26)(均值±标准差),评分的分布范围为 30~90 分,各期病例评分差异有统计学意义(*F*=1 003.63,*P*<0.001)。使用 Tamhane’s T2 法对各类型重症平均分两两比较,各类型手足口病患者得分差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。

2.2 手足口病病情严重程度判定界值的划分
2.2.1 轻症与重症手足口病病例的判定分值 分组比较重症类型评分结果,重症组评分显著低于轻症组病例评分,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2;用 ROC 曲线评价评分表对重症手足口病的判定价值,由图 1 可知,AUC 为 0.99(*P*<0.01),95% *CI*:0.97~0.99。综合考虑灵敏度和特异度,当评分为 73 时,约

登指数最大(0.96),对重症手足口病例的判定效果最好,此时灵敏度 0.98,特异度 0.98(表 3)。本研究中重症手足口病患者 1 345 例,在入院时评分小于 73 分的患者有 1 327 例,提示该分值能很好地界定重症手足口病例,用此评分法筛查重症病例的准确性较高。

表 2 手足口病轻症与重症组评分结果

组别	病例数	得分($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
轻症组(I 期)	307	76.33 \pm 2.79	57.49	$P<0.01$
重症组(重症各期+死亡组)	1 345	61.10 \pm 7.77		

2.2.2 对Ⅲ期重症手足口病病例分值的判定 应用评分表对Ⅲ期重症类型的评分显著低于Ⅱ期手足口病例评分,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4;用评分表筛查Ⅲ期重症手足口病病例 AUC 为 0.62($P<0.01$),如图 2,95%CI:0.59~0.65。综合考虑灵敏度和特异度,当评分为 61 时,约登指数最大(0.26),此时灵敏度 0.38,特异度 0.88,提示用该分值界定Ⅱ期与Ⅲ期重症手足口病病例的效果欠佳。

表 3 不同评分值对应的判断重症病例筛查指标

分值	灵敏度	特异度	约登指数
29	0.000	1.000	0.000
31	0.001	1.000	0.001
33	0.001	1.000	0.001
35	0.006	1.000	0.006
37	0.008	1.000	0.008
39	0.014	1.000	0.014
41	0.022	1.000	0.022
43	0.037	1.000	0.037
45	0.056	1.000	0.056
47	0.075	1.000	0.075
49	0.091	1.000	0.091
51	0.117	1.000	0.117
53	0.147	1.000	0.147
55	0.168	1.000	0.168
57	0.210	1.000	0.210
59	0.286	1.000	0.286
61	0.370	1.000	0.370
63	0.526	1.000	0.526
65	0.696	1.000	0.696
67	0.816	1.000	0.816
69	0.893	1.000	0.893
71	0.947	0.984	0.931
73	0.981	0.977	0.959

续表 3

分值	灵敏度	特异度	约登指数
75	0.988	0.655	0.643
77	0.996	0.296	0.293
79	0.999	0.137	0.135
81	0.999	0.059	0.057
83	0.999	0.039	0.038
85	0.999	0.013	0.012
88	1.000	0.003	0.003
91	1.000	0.000	0.000

表 4 手足口病Ⅱ期与Ⅲ期评分结果

组别	病例数	得分($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
Ⅱ期	456	64.64 \pm 4.12	7.85	<0.01
Ⅲ期	717	62.38 \pm 5.77		

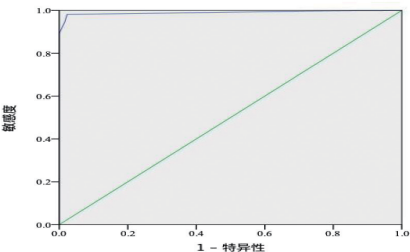


图 1 评分法预测重症手足口病病例的 ROC 曲线。

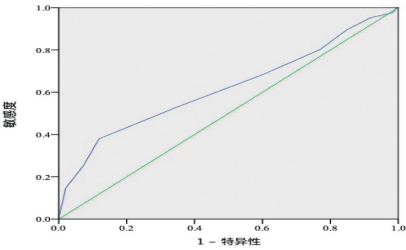


图 2 评分法预测Ⅲ期手足口病病例的 ROC 曲线

2.2.3 对Ⅳ期重症手足口病病例分值的判定 评分表评分结果显示Ⅳ期重症病例评分显著低于Ⅲ期手足口病病例评分,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 5。绘制 ROC 曲线,用上述评分筛查Ⅳ期重症病例。从图 3 可知,AUC 为 0.97, $P<0.01$,95%CI:0.96~0.98。综合考虑灵敏度和特异度,当评分为 55 时,约登指数最大(0.89),对Ⅳ期重症病例的判定效果最好,此时灵敏度 0.97,特异度 0.92。本研究Ⅳ期重症患者 154 例,在入院时评分小于 55 分的重症病例有 209 例,提示该分值对Ⅳ期重症手足口病例的分辨力较好且筛查Ⅳ期重症病例的准确性较高。

表 5 重症手足口病Ⅲ期与Ⅳ期评分结果

组别	病例数	得分($\bar{x}\pm s$)	t 值	P 值
Ⅲ期	717	62.38 \pm 5.77	30.35	<0.01
Ⅳ期	154	47.17 \pm 5.03		

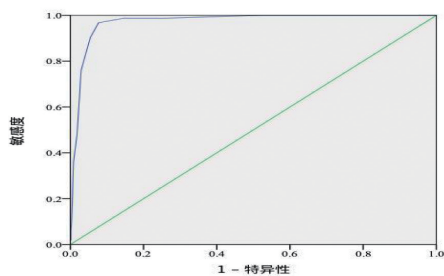


图3 评分法预测Ⅳ期手足口病病例的 ROC 曲线

3 讨论

近年来基于重症手足口病病情评分研究较多,但对基层医疗机构早诊早治意义参考有限。卢秀兰等^[7]通过对多名重症手足口病患儿的前瞻性研究表明 PCIS 不能充分反映重症手足口病病情的严重程度。PCIS 评分系统中包含的 PaO_2 、肌酐、血红蛋白等实验室指标,不利于缺乏实验数据支持的基层医疗机构和儿科门诊的快速评估识别、影响及时收治入院或转诊治疗;楼晓芳等^[10]、孙晓英^[11]制定的“小儿手足口病重症病例评分法”评分系统中保留 PCIS 部分指标,增加了体温和神经系统症状体征相关指标,较好的评估了手足口病重症患儿的病情危重程度,与本研究中将体温和神经系统指标作为评分系统重要指标一致;Chen 等^[12]将基本人口学特征与手足口病指南中推荐的指标体征以及重要生物标志物相结合制定的评分系统对手足口病的诊断具有较高的敏感性和特异性,指标涉及体温、神经系统、消化系统、呼吸系统,这些系统的相关指标亦纳入本研究中评分系统中,此外 Chen 等评分系统中还纳入多项实验室指标如 C 反应蛋白、肌酐激酶、 γ -谷氨酰转肽酶等,难以缩短重症手足口病诊断的时间间隔,对于基层医疗机构,尤其是边远农村地区、流动人口居住区域、城郊结合部诊所的儿童接诊医生早期诊断实用性较差,有研究显示这些地区医生的早诊识别能力较差,是死亡病例发生的风险因素^[13]。

本研究在结合以往研究和 PCIS 评分法的基础上,对纳入的 9 个指标进行了大样本的研究,并结合不同分期病例症状体征判断疾病严重程度,增加了评分等级,对患者早期症状体征检查进行细化。结果表明此评分法能快速评判手足口病重症病情,对重症手足口病例判定的灵敏度(0.98)和特异度(0.98)较高,效果较好,有利于快速判断可疑重症患儿,以便及时预警转诊定点医院救治。此外,本研究的早期症状评分方法,所涉及的指标均为症状及体征指标,容易观察,不涉及实验室检查,不需要精密的医疗仪器或设备,有

利于医疗设备欠缺、医疗条件有限的基层医疗机构在手足口患儿首诊时进行评分,及时筛选出有重症倾向的患者,进行预警关注或者转诊,降低重症手足口病的死亡率。此评分法可为基层医疗机构儿科医生早诊识别重症手足口病提供参考。

该研究的评分表能评判手足口病重症病例,但对手足口病危重症Ⅲ期病例与Ⅱ期一般重症的评判能力欠佳,不适用于临床重症手足口病病例分级分类治疗。另外,本研究为回顾性分析,资料来源于医院上报数据,各医院数据上报质量参差不齐,评分指标数据有待进一步精确,如末梢循环情况可以采用毛细血管充盈时间加以判断、抽搐惊跳或呕吐等症状出现时血糖值、血压值变化的数据,因此重症手足口病评分法有待进一步研究,以期制定出更加具有早期辨识、快速评估手足口病患者病情的重症手足口评分方法,为重症手足口患儿的早期救治、合理分诊提供更有指导意义的理论依据。

参考文献

- [1] Lu J, Zeng H, Zheng H, et al. Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(7):442-445.
- [2] 李梨平, 叶志纯, 陈梦施, 等. 湖南省儿童医院手足口病住院病例病原学检测结果分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(12):1529-1531.
- [3] 龙海艺, 庞秀然, 黄飞, 等. 2010—2015 年防城港市手足口病病原学监测结果分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(3):321-324.
- [4] Zhang D, Li R, Zhang W, et al. A case-control study on risk factors for severe hand, foot and mouth disease [J]. Sci Rep, 2017(7):40282.
- [5] Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4):308-318.
- [6] 谢峰, 田艳娟. 小儿危重病例评分法在儿童重症监护病房中的应用[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(5):583-584.
- [7] 卢秀兰, 仇君, 祝益民, 等. 小儿危重病例评分在重症手足口病情及预后评估中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(9):961-964.
- [8] 国家卫生健康委. 手足口病诊疗指南(2018 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5):347-352.
- [9] Wang C, Xie G, Cheng B, et al. Performance of pediatric risk of mortality, pediatric index of mortality and PIM2 in term Chinese neonates [J]. J Trop Pediatr, 2010, 56(4):235-241.
- [10] 楼晓芳, 孙晓英, 周红琴. 小儿手足口病疾病严重程度评分法的应用效果评价[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(36):7-10.
- [11] 孙晓英. 小儿手足口病重症病例评分法的应用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [12] Chen S, Yi K, Chen X, et al. A simple scoring system for quick, accurate, and reliable early diagnosis of hand, foot, and mouth disease [J]. Med Sci Monit, 2018, (24):8627-8638.
- [13] 郭正梅, 速丽媛, 杨才彬, 等. 2011—2014 年成都市手足口病重症病例流行病学分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(12):1499-1502.

收稿日期:2019-08-12