

儿童手足口病外周血红细胞分布宽度 与疾病严重程度的相关性研究*

刘玉嫦, 李小玲, 黄艳琼 (台山市人民医院儿科, 广东江门 529200)

摘要:目的 探讨外周血红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)在儿童手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)中与疾病严重程度的相关性。方法 选择台山市人民医院2015年1月1日~2018年3月31日住院的手足口病儿童374例,其中手足口病普通病例336例,手足口病重症病例38例,检测手足口病普通病例与重症病例RDW并分析其与病情严重程度的相关性。结果 ①手足口病重症组的小儿危重病例评分(PCIS)小于普通组(75.9 ± 6.4 vs 83.9 ± 5.6 , $P < 0.001$),重症病例组的RDW高于普通组[(15.7 ± 1.5)% vs (14.3 ± 1.3)%, $P < 0.001$],重症病例组的CRP高于普通组[(26.6 ± 9.4)mg/L vs (16.4 ± 3.8)mg/L, $P < 0.001$],重症组的血糖高于普通组[(9.6 ± 2.9)mmol/L vs (7.8 ± 2.0)mmol/L, $P < 0.001$],差异均有统计学意义。②相关性分析显示, RDW与PCIS评分呈负相关($r = -0.33$, $P < 0.001$), RDW与超敏C反应蛋白呈正相关关系($r = 0.139$, $P = 0.007$)。③RDW识别重症病例的ROC曲线下面积为0.763,其95%的置信区间为[0.689, 0.838],最佳截断值是14.1%,此时灵敏度为0.947,特异度为0.482;血糖的ROC曲线下面积为0.700,其95%的置信区间为[0.601, 0.798],最佳截断值是9.25 mmol/L,此时灵敏度为0.605,特异度为0.789。结论 RDW与儿童手足口病的严重程度密切相关,随病情严重程度的加重而升高,有助于儿童手足口病的严重程度评估,为临床上识别手足口病重症病例提供了一个新的廉价且便捷的指标。

关键词: 儿童; 手足口病; 红细胞分布宽度

中图分类号: R725.1; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)01-085-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.022

Correlation between the Distribution Width of Peripheral Blood Red Blood Cells and the Severity of Disease in Children with HFMD

LIU Yu-chang, LI Xiao-ling, HUANG Yan-qiong

(Department of Pediatric, Taishan People's Hospital, Guangdong Jiangmen 529200, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the distribution width of peripheral blood red blood cells and the severity of disease in children with Hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** From the first of January 2015 to the thirty-first of March 2018, 374 cases of children with HFMD who were hospitalized in Taishan People's Hospital were collected and assigned as 2 groups. The patients were divided into ordinary group ($n=336$) and severe group ($n=38$). Recording various observing data and doing statistical analysis. **Results** ① Compared with ordinary group, PCIS, RDW, CRP and blood glucose levels in severe group with statistical significance [the periods of illness (d): PCIS: 75.9 ± 6.4 vs 83.9 ± 5.6 ; RDW(%): (15.7 ± 1.5) vs (14.3 ± 1.3); CRP: (26.6 ± 9.4)mg/L vs (16.4 ± 3.8)mg/L; blood glucose levels: (9.6 ± 2.9)mmol/L vs (7.8 ± 2.0)mmol/L, all $P < 0.001$]. ② The correlation analysis between RDW and PCIS showed that RDW was significantly negatively correlated with PCIS ($r = -0.33$, $P = 0.000$), and positively related with CRP ($r = 0.139$, $P = 0.007$). ③ ROC curve analysis showed that RDW could be used to prediction for severe case of HFMD, the area under the ROC curve (AUC) was 0.763. When threshold value of RDW was 14.1%, the sensitivity was 94.7%, and the specificity was 48.2%. **Conclusion** RDW is a useful marker for evaluate the condition of HFMD. That suggests that RDW can be used as a cheap and convenient index for identifying severe cases of HFMD.

Keywords: children; hand-foot-mouth disease; red blood cell distribution width

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发。目前仍缺乏可靠的客观检查早期识别手足口病重症病例。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是反映红细胞体积异质性的一个参数,生理范围为11%~15%,既往多用于鉴别贫血病因。近年也发现 RDW 在

多种疾病中与疾病的严重程度相关,如危重症、脑血管疾病、脓毒血症等。RDW 在多种疾病中有较好的病情严重程度预测价值,探讨外周血 RDW 在儿童手足口病中与疾病严重程度的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析台山市人民医院2015年1月1日~2018年3月31日收治的手足

* 作者简介:刘玉嫦(1984—),女,儿科学硕士学位,主治医师,研究方向,儿科感染性疾病, E-mail: 3478679122@qq.com。

口病儿童 505 例。经纳入标准及排除标准筛选出手足口病诊断明确的有 374 例,其中手足口病普通组 336 例,男性 201 例,女性 135 例,平均年龄 30.1 ± 6.2 月;手足口病重症组 38 例(手足口重型及危重型均归为手足口病重症组),男性 25 例,女性 13 例,年龄 24.8 ± 6.9 月。两组在年龄比较上差异有统计学意义($t=1.98, P=0.048$),性别分布比较上差异无统计学意义($\chi^2=0.507, P=0.47$)。手足口病诊断符合中华人民共和国手足口病诊疗指南(2010 年版)。研究对象的排除标准:①并发贫血、先天性心脏病、支气管哮喘、免疫缺陷病、蛋白质-能量营养不良、糖尿病患者;②近期三月内有手术者。本研究经台山市人民医院医学伦理委员会批准,患儿监护人知情同意。

1.2 研究方法 记录研究对象的年龄、性别、病情严重程度、住院天数、日常居住环境(农村/城镇)。记录入院 3 天内外周血白细胞计数(WBC)、外周血中性粒细胞比例(NE%)、RDW,红细胞平均体积(MCV)、血红蛋白(Hb)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)以及入院 24 天内测的外周静脉血血糖最高值。其中 WBC, NE%, RDW, MCV 和 Hb 采用自动血细胞分析仪的检测方法,其中 RDW 采用的是 CV 值。hs-CRP 采用免疫比浊法。同时依据病例资料记录患者入院 24 h 内的小儿危重病例评分(pediatric critical illness score, PCIS)。

将研究对象按照手足口病诊疗指南(2010 年版),将手足口病普通病例归为手足口病普通组,将手足口重型及危重型均归为手足口病重症组。比较手足口病普通组和重症组的年龄、住院天数、采集血标本行血细胞检测时的起病时间、外周血白细胞、外周血 RDW, MCV, hs-CRP, 血糖。采用 Pearson 相关性分析 RDW 与相应检测指标的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),获得 PCIS, RDW 等指标评估病情严重程度的灵敏度和特异度。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计量资料符合正态分布者两组之间比较采用独立样本 t 检验;计量资料相关性分析采用 Pearson 相关性分析。采用 ROC 曲线评估 PCIS 评分、RDW, 血糖和 hs-CRP 对手足口病重症组的诊断效能,将曲线下面积作为反映诊断标准性的指标,得出诊断敏感度和特异度。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手足口病普通组和重症组的各项观察指标的

比较 见表 1。手足口病普通组和重症组在 HB, MCV, WBC 上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。手足口病重症组的 RDW 高于手足口病普通组,差异有统计学意义[(15.7 ± 1.5)% vs (14.3 ± 1.3)%, $t=-5.97, P<0.001$]。

表 1 手足口病普通组和重症组各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	手足口病普通组 ($n=336$)	手足口病重症组 ($n=38$)	t 值	P 值
年龄(月)	30.1 ± 6.2	24.8 ± 6.9	1.98	0.048
住院时间(天)	11.2 ± 2.5	30.1 ± 18.0	-17.92	<0.001
PCIS 评分	83.9 ± 5.6	75.9 ± 6.4	8.23	<0.001
血红蛋白(g/L)	117.7 ± 10.2	118.6 ± 15.5	-0.45	0.67
红细胞分布宽度(%)	14.3 ± 1.3	15.7 ± 1.5	-5.97	<0.001
平均红细胞体积(fl)	82.0 ± 9.0	81.5 ± 4.3	-0.34	0.74
CRP(mg/L)	16.4 ± 3.8	26.6 ± 9.4	-4.70	<0.001
白细胞($\times 10^9/L$)	14.7 ± 7.9	16.7 ± 11.2	-1.43	0.16
血糖(mmol/L)	7.8 ± 2.0	9.6 ± 2.9	-5.1	<0.001

2.2 RDW 与 PCIS 评分、外周血白细胞计数、血糖、超敏 C 反应蛋白的相关关系 RDW 与 PCIS 评分呈负相关($r=-0.33, P<0.001$),与 hs-CRP 呈正相关($r=0.139, P=0.007$),与血糖及外周血白细胞无相关关系($r=0.081, P=0.120$; $r=0.052, P=0.313$)。

2.3 PCIS 评分、RDW, 血糖和 hs-CRP 对手足口病重症组的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析手足口病重症组与普通组发现 PCIS 评分的 ROC 曲线下面积为 0.833,其 95% 的置信区间为[0.758~0.907],最佳截断值是 76.5,此时灵敏度为 0.605,特异度为 0.952($P<0.001$);RDW 的 ROC 曲线下面积为 0.763,其 95% 的置信区间为[0.689~0.836],最佳截断值是 14.1%,此时灵敏度为 0.947,特异度为 0.482($P<0.001$);血糖的 ROC 曲线下面积为 0.700,其 95% 的置信区间为[0.601~0.798],最佳截断值是 9.25 mmol/L,此时灵敏度为 0.605,特异度为 0.789($P<0.001$)。hs-CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.641,其 95% 的置信区间为[0.527~0.754],最佳截断值是 27.1 mg/L,此时灵敏度为 0.474,特异度为 0.863($P=0.004$)。以上各项指标均有手足口病重症的预测价值,以 PCIS 评分的预测价值最大,其次为 RDW,此后分别是血糖、hs-CRP。见图 1。

3 讨论 2008 年的手足口病大流行已过去,但手足口病仍然是我国发病率最高、死亡率最高的丙类传染病^[1]。目前对于手足口病的重症病例研究也发现了一些可供早期识别普通手足口病向重症手足口病转化的预警征兆,包括神经、心肺受累症状、血糖和白细胞计数的升高、危重症评分^[2]。但目前

仍缺乏可靠的客观检查早期识别手足口病重症病例。最近研究发现红细胞分布宽度(RDW)与危重症病人的病情严重程度和预后均有相关关系,是病情危重的独立危险因素^[3]。而且研究也发现RDW预测病情严重程度的作用较稳定,它不随红细胞平均体积、贫血、红细胞比容因素而影响^[4]。

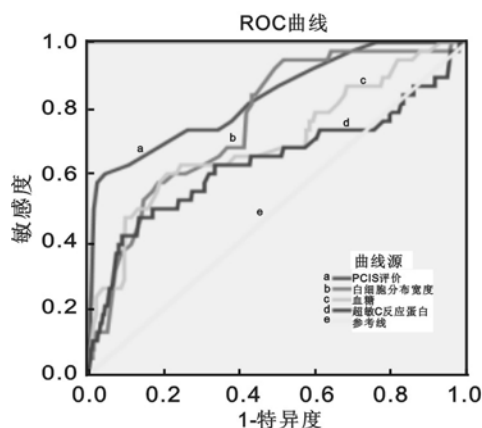


图1 PCIS评分、RDW、CRP和血糖预测手足口病重症的ROC曲线分析

本研究回顾性分析台山市人民医院三年手足口病住院儿童病例505例,经过严格筛选,入选了374例诊断明确的手足口病儿童作为研究对象。通过普通病例和重症病例的对比发现,重症病例的RDW高于普通组 $[(15.7 \pm 1.5)\% \text{ vs } (14.3 \pm 1.3)\%, P < 0.001]$,这个结果与既往RDW在脓毒血症^[5]、心血管疾病^[6]等危重症病例的研究相似。既往成人疾病中RDW与APACHE II评分的研究发现RDW与APACHE II评分呈正相关关系^[7],这一结果也提示了RDW与疾病的严重程度相关。相较于成人来说,小儿危重症评分(PCIS)在判断病情轻重、评估死亡风险方面有更好地应用价值,因此目前国内倾向于PCIS评分。而急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)、序贯器官衰竭估计评分(SOFA)在儿科领域应用有限,因此本研究中使用的是国内本土的小儿危重症评分(PCIS)。PCIS由10项生理指标构成,均为临床常用易测的项目,涉及到生命体征、内环境、脏器功能等多个方面,每项评分,总分100分,分值 >80 分者为非危重,71~80分者为危重; ≤ 70 分为极危重^[8]。本研究发现RDW与PCIS评分呈负相关($r = -0.33, P < 0.001$),RDW与hs-CRP呈正相关关系($r = 0.139, P < 0.001$)。而CRP反映了疾病的炎症反应严重程度,炎症反应越严重,hs-CRP越大。RDW与hs-CRP呈正相关关系,提示RDW与手足口病的疾病炎症反应严重程度相关,与成人疾病研究中RDW与hs-CRP正相关关系^[9]相一致。

ROC曲线分析手足口病重症组RDW的ROC曲线下面积(0.763)小于PCIS评分的ROC曲线下面积(0.833),而高于血糖的ROC曲线下面积(0.700)。上述结果表明对于诊断手足口病重症病例,RDW的诊断效能仅次于PCIS评分,具有较好的识别作用,但缺点是特异度低。这个结果进一步证实了RDW在评估重症病例的价值,如脓毒血症^[5]、癌症^[10]、脑梗死^[11,12]、心血管疾病^[6]等。

综上,本研究结果提示RDW与儿童手足口病的严重程度密切相关,RDW有助于儿童手足口病的严重程度评估,而且RDW廉价、便捷、稳定,为识别手足口病重症病例提供了一个新的指标。本次回顾性研究不足之处是为单中心研究,纳入的研究对象均未经实时荧光PCR检测肠道病毒核酸,研究对象入选标准尚未达到手足口病诊断金标准。对RDW与儿童手足口病重症病例的预后相关性尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] 钱素云,李兴旺. 我国手足口病流行及诊治进展十年回首[J]. 中华儿科杂志,2018,56(5):321-323.
QIAN Suyun, LI Xingwang. The prevalence of hand, foot and mouth disease in China and its progress in diagnosis and treatment in the past decade[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2018, 56(5): 321-323.
- [2] 俞惠. 儿童手足口病重症病例的临床早期识别[J]. 中华儿科杂志,2012,50(4):284-285.
YU Hui. Clinical early identification of severe cases of hand, foot and mouth disease in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2012, 50(4): 284-285.
- [3] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PIZANZA A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2014, 52(2):86-105.
- [4] QIU L, CHEN C, LI SJ, et al. Prognostic values of red blood cell distribution width, platelet count, and red cell distribution width-to-platelet ratio for severe burn injury[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):13720.
- [5] WANG A Y, MA H P, KAO W F, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis[J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2018, 36(6):949-953.
- [6] 刘夏炎,余安运,于佩方,等. RDW, HCY和LP(a)在高血压及冠心病中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):80-82,86.
LIU Xiayan, YU Anyun, YU Peifang, et al. Clinical application of RDW, HCY and LP(a) in high blood pressure and combined coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(4): 80-82, 86.
- [7] 刘晶晶,裴学勇,钟康. 红细胞分布宽度与重症肺炎患者预后的相关性研究[J]. 中国急救医学,2017,37(9):812-815.
LIU Jingjing, PEI Xueyong, ZHONG KANG. Corre-

- lation study between red blood cell distribution width and prognosis of patients with severe pneumonia[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2017, 37(9):812-815.
- [8] 陆文峰,王丽杰. 几种重症评分在儿科临床的应用前景[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(1):94-97.
LU Wenfeng, WANG Lijie. Application prospects of some several severe scoring systems in Chinese children[J]. International Journal of Pediatrics, 2015, 42(1):94-97.
- [9] WEI X B, LIU Y H, HE P C, et al. Combined efficacy of C-reactive protein and red blood cell distribution width in prognosis of patients with culture-negative infective endocarditis[J]. Oncotarget, 2017, 8(41):71173-71180.
- [10] 徐金良,杜丹丹,翟志敏,等. 卵巢良恶性肿瘤患者血液 NLR, LMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):16-18, 22.
XU Jinliang, DU Dandan, ZHAI Zhimin, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2):16-18, 22.
- [11] LAPPEGARD J, ELLINGSEN T S, SKJELBAKKEN T, et al. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromso Study[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(1):126-134.
- [12] KIM J, KIM Y D, SONG T J, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(2):349-356.

收稿日期:2018-07-25

修回日期:2018-09-16

(上接 84 页)国内外已有文献报道,沙门菌在某些地区已经出现喹诺酮类药物高水平耐药,主要是由于喹诺酮耐药决定区(QRDR)基因的突变^[4]和喹诺酮耐药基因 qnr 及 aac(6')-Ib-cr 的携带^[5], gyrA 的点突变被认为在高喹诺酮类耐药革兰阴性菌的所有耐药机制中占主导地位,也被严海忠等^[6]人从鼠伤寒沙门菌中得到印证。质粒介导的耐药对细菌耐药起着一定作用,质粒检出的数量越多,多重耐药性越强^[7]。本研究的 10 株沙门菌中,检出 3 种类型的质粒谱型,都是大分子质粒,如含有 2 种质粒的 2,8 号菌株,含有一种质粒的 3,4,5 号菌株,这些菌株的多重耐药率高于不含质粒的菌株。

10 株沙门菌对氨苄西林和左氧氟沙星敏感率较低,对氨苄西林耐药率为 80.0%,左氧氟沙星耐药率为 10%,但左氧氟沙星中介率高达 80.0%,因此青霉素类和喹诺酮类已不适合一线抗生素治疗,沙门菌对第三代头孢菌素及磺胺类药物仍有较高的敏感率,可作为沙门菌感染患者的经验性用药,对沙门菌引起的血流感染也可采用亚胺培南进行降阶梯治疗。

临床医生应重视沙门菌血流感染的病原学诊断,合理使用抗生素,尽量避免选用氨苄西林及左氧氟沙星药物,可选择第三代头孢及碳青霉烯类抗生素来治疗。

参考文献:

- [1] SAIKIA L, SHARMA A, NATH R, et al. *Salmonella* weltevreden food poisoning in a tea garden of Assam: an outbreak investigation[J]. Indian J Med Microbiol, 2015, 33(4):503-506.
- [2] 刘鲜鲜,王娟,赵建梅,等. 南宁地区生猪屠宰环节沙门菌分离株毒力基因检测与耐药性分析[J]. 畜牧与兽医, 2016, 48(9):103-107.
LIU Xianxian, WANG Juan, ZHAO Jianmei, et al. Analysis of resistance and virulence genes of *Salmonella* isolated from pig slaughtering process in Nanning area[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2016, 48(9):103-107.
- [3] KARIUKI S, OKORO C, KIIRU J, et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* enterica serotype typhimurium sequence type 313 from Kenyan patients is associated with the blaCTX-M-15 gene on a novel IncHI2 plasmid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6):3133-3139.
- [4] MACIAS-FARRERA G P, DE OCA JIMENEZ RM, VARELA-GUERRERO J, et al. Antibiotics susceptibility of quinolones against *Salmonella* spp. strains isolated and molecularly sequenced for gyrA gene[J]. Microb Pathog, 2018, 114:286-290.
- [5] LIU L, ZHAO X W, SONG Y M, et al. Difference in resistance to *Salmonella* enteritidis infection among allelic variants of TLR4(903,1832) in SPF chickens[J]. Journal of Applied Genetics, 2016, 57(3):389-396.
- [6] 严海忠,王娟,罗锡华,等. 2012~2016 年广东省中山社区鼠伤寒沙门菌同源性分析及对喹诺酮类药物耐药机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4):63-66.
YAN Haizhong, WANG Juan, LUO Xihua, et al. Study on the homology and resistance mechanism of *Salmonella typhimurium* to quinolone from 2012~2016 in Zhongshan community of Guangdong province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4):63-66.
- [7] 刘芳萍,蔺月霞,张程程,等. 鸡源性多重耐药沙门菌质粒与耐药性相关性分析[J]. 中国家禽, 2014, 36(16):26-29.
LIU Fangping, LIN Yuexia, ZHANG Chengcheng, et al. Correlation analysis of plasmid and drug resistance of multidrug-resistance *Salmonella* isolated from chickens[J]. China Poultry, 2014, 36(16):26-29.

收稿日期:2018-09-24

修回日期:2018-10-13