

云南省 2017 至 2018 年重症恙虫病临床特征分析

王英 李梅 许汪斌 王雨平 钱冉 赵伟 代冬梅

昆明医科大学第一附属医院重症医学科 650032

通信作者:许汪斌, Email: xwbyn@126.com

【摘要】 **目的** 分析重症恙虫病患者的临床特征,以期提高临床医师对重症恙虫病的诊治能力。**方法** 采用病例报告表(CRF)收集2017年1月1日至2018年12月31日云南省各家医院收治恙虫病患者的临床资料,记录年龄、性别、入院时临床症状,入院第1天的白细胞计数(WBC)、嗜酸粒细胞计数(EO)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)和临床结局。根据重症恙虫病的诊断标准将患者分为非重症组和重症组,对比两组患者临床表现、实验室检查、影像学检查及预后等;将单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析;并绘制 LDH、UA 鉴别诊断重症恙虫病的受试者工作特征曲线(ROC)。**结果** 最终入选2017年1月1日至2018年12月31日云南省15个地州市37家医院收治的408例恙病患者,临床诊断385例,实验室诊断23例;非重症组265例,重症组143例;共死亡8例,其余400例患者均好转出院。①与非重症组比较,重症组患者年龄大,头晕、咳嗽、咳痰、全身酸痛、呼吸困难、心悸、腹痛、腹泻、球结膜充血、胸腔积液、腹腔积液、心包积液、肝肿大、脾肿大的发生率以及WBC、ALT、AST、LDH、TBil、BUN、SCr、UA水平显著升高,淋巴肿大发生率显著降低,EO、PLT和ALB水平显著降低,而两组间其他指标比较差异无统计学意义。②多因素 Logistic 回归分析显示:年龄增高,伴有呼吸困难、心悸,LDH、UA升高和ALB降低为重症恙虫病的危险因素,β值分别为0.040、-2.147、-1.414、0.002、0.005、-0.132,优势比(OR)分别为1.041、0.117、0.243、1.002、1.005、0.877(均P<0.01)。③ROC曲线分析显示,UA、LDH鉴别诊断重症恙虫病的准确性较好(均P<0.01),ROC曲线下面积(AUC)分别为0.693〔95%可信区间(95%CI)=0.633~0.754〕、0.819(95%CI=0.776~0.862)。UA最佳诊断值为306.2 μmol/L时,敏感度为60.8%,特异度为77.4%;LDH最佳诊断值为485.5 U/L时,敏感度为74.8%,特异度为74.7%。UA与LDH联合可进一步提高诊断价值,AUC为0.832,敏感度为69.9%,特异度为85.3%。**结论** 临床医师可以根据年龄较大,伴有呼吸困难、心悸、低蛋白血症、UA>306.2 μmol/L、LDH>485.5 U/L早期识别重症恙虫病患者。

【关键词】 恙虫病; 丛林斑疹伤寒; 临床特征; 乳酸脱氢酶; 尿酸
基金项目: 云南省科技计划项目重大科技专项(生物医药)项目(2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.021

Analysis of the clinical characteristics of severe tsutsugamushi disease in Yunnan Province from 2017 to 2018

Wang Ying, Li Mei, Xu Wangbin, Wang Yuping, Qian Ran, Zhao Wei, Dai Dongmei

Department of Intensive Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

Corresponding author: Xu Wangbin, Email: xwbyn@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics of severe tsutsugamushi disease, and to improve the ability of clinicians to recognize severe cases. **Methods** The clinical data of patients with tsutsugamushi disease from January 1st, 2017 to December 31st, 2018 in hospitals of Yunnan Province were retrospectively collected by the Case Report Form (CRF). The age, gender, clinical symptoms at admission; white blood cell (WBC), eosinophil count (EO), red blood cell (RBC), platelet count (PLT), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT), albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), lactate dehydrogenase (LDH), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), uric acid (UA) on the first day of admission; and clinical outcomes were recorded. The patients were divided into the non-critical group and the critical group according to the diagnostic criteria, the data of clinical manifestation, laboratory examination, imaging examination and prognosis were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was performed on the variables with statistical significance. The receiver operating characteristic (ROC) curve of LDH and UA for differential diagnosis of severe tsutsugamushi disease were drawn. **Results** From January 1st, 2017 to December 31st, 2018, 408 patients with tsutsugamushi disease were enrolled in 37 hospitals in 15 prefectures and municipalities of Yunnan Province. 385 cases were clinically diagnosed and 23 cases were laboratory diagnosed. There were 265 cases in non-critical group and 143 cases in critical group. A total of 8 cases died and the remaining 400 cases were discharged from hospital. ① Compared with the non-critical group, age of the critical group was older, the incidence of dizziness, cough, expectoration, general soreness, dyspnea,

palpitation, abdominal pain, diarrhea, bulbar conjunctival congestion, pleural effusion, peritoneal effusion, pericardial effusion, hepatomegaly, splenomegaly, and the levels of WBC, ALT, AST, LDH, TBil, BUN, SCr, UA were significantly increased, the incidence of lymph node enlargement and the levels of EO, PLT and ALB were significantly decreased, and there was no significant difference in other indicators between the two groups. ② Multivariate Logistic regression analysis showed that age, dyspnea, palpitations, LDH, UA, ALB were risk factors for severe tsutsugamushi disease, β value was 0.040, -2.147, -1.414, 0.002, 0.005 and -0.132 respectively, and the odds ratio (OR) was 1.041, 0.117, 0.243, 1.002, 1.005 and 0.877 respectively (all $P < 0.01$). ③ ROC curve analysis showed that UA and LDH had better accuracy in differential diagnosis of severe tsutsugamushi disease (both $P < 0.01$), and the area under ROC curve (AUC) was 0.693 [95% confidence interval (95%CI) = 0.633-0.754], 0.819 (95%CI = 0.776-0.862), respectively. When the cut-off of UA was 306.2 $\mu\text{mol/L}$, the sensitivity was 60.8%, and the specificity was 77.4%. When the cut-off of LDH was 485.5 U/L, the sensitivity was 74.8%, and the specificity was 74.7%. The diagnostic value of UA combined with LDH was higher, AUC was 0.832, the sensitivity was 69.9%, and the specificity was 85.3%. **Conclusion** severe tsutsugamushi disease can be diagnosed at an early stage according to age, respiratory distress, palpitations, hypoalbuminemia, UA > 306.2 $\mu\text{mol/L}$, and LDH > 485.5 U/L.

[Key words] Tsutsugamushi disease; Clinical feature; Clinical feature; Lactate dehydrogenase; Uric acid

Fund program: Major Science and Technology Special Project (Biomedicine) of Yunnan Science and Technology Plan Project (2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.021

恙虫病是由恙虫病东方体 (*R.tsetsumushi*) 引起的自然疫源性疾病, 传染源主要为鼠类, 通过恙螨叮咬传给人类。恙虫病多发于夏秋季, 5月至10月为高发期, 发病人群以农民居多。恙虫病主要分布在亚洲地区, 每年约有100万新发病例。云南省是我国恙虫病主要流行省份之一。恙虫病临床表现为高热、皮肤出现焦痂或溃疡、淋巴结肿大及皮疹; 诊断主要依靠病史、查体发现焦痂和实验室检查。但焦痂症状并无特异性; 实验室检查方法所需时间长、成本高、特异性低。因此, 恙虫病误诊率较高, 近年报道高达47%^[1]。重症恙虫病可引起肺炎、急性肾衰竭、脑膜脑炎、胃肠道出血、多器官功能衰竭, 病死率高达24.1%^[2-3]。大多数恙虫病患者在发病早期予以有效治疗, 可避免发展为重症。因此, 早期诊断、识别恙虫病及评估其严重程度并予以及时相应的治疗, 对降低病死率具有重要意义^[4]。本研究通过对比云南省重症恙虫病与非重症恙虫患者的临床表现、实验室检查相关结果, 旨在探讨重症恙虫患者的临床特征, 并找出与疾病严重程度相关的指标, 为重症恙虫患者的早发现、早诊断、早治疗提供科学依据, 以降低该病的病死率。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 选择2017年1月1日至2018年12月31日云南省各家医院收治的恙虫病患者。

1.1.1 纳入标准: 符合第8版《传染病学》恙虫病诊断标准者。① 流行季节到过疫区, 有田野作业或在草丛中坐卧史; ② 临床表现有发热、焦痂或溃疡、局部淋巴结肿大、皮疹、肝脾肿大; ③ 实验室检查白细胞计数(WBC)减少或正常, 变形杆菌 OX_k 菌

株凝集反应(用外斐实验检测血清 OX_k 抗体)阳性, 且随病程效价逐渐升高。

1.1.2 排除标准: 查体无特异性焦痂及溃疡者; 临床资料不完整者。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并通过医院伦理委员会审批(审批号: 2019-L-5)。

1.3 患者分组: 按照重症恙虫病诊断标准将患者分为非重症组和重症组。重症恙虫病诊断标准^[5]:

① 中枢神经系统: 意识改变、抽搐、脑出血或脑梗死; ② 呼吸系统: X线胸片或CT示双肺浸润, 以及下列至少一项: 氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 呼吸频率 > 30次/min, 或需要机械通气; ③ 心脏: 心肌炎、心肌缺血或新发心律失常; ④ 肾脏: 血肌酐(SCr) ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$; ⑤ 感染性休克: 收缩压 < 90 mmHg 或较基础值下降 40 mmHg 以上, 且除外其他原因; ⑥ 消化道出血(无消化性溃疡基础); ⑦ 死亡。符合其中任意一项即可诊断为重症恙虫病。

1.4 观察指标: 采用病例报告表(CRF)收集患者临床资料, 包括年龄、性别、入院时的临床症状, 入院第1天血常规[WBC、嗜酸粒细胞计数(EO)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)], 肝功能[白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、乳酸脱氢酶(LDH)], 肾功能[尿素氮(BUN)、SCr、尿酸(UA)], 临床结局, 入院诊断和出院诊断。

1.5 统计学处理: 使用SPSS 25.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量

资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析;并绘制 UA、LDH 对重症恙虫病鉴别诊断的受试者工作特征曲线(ROC)。

2 结果

2.1 一般资料(表1):2017年1月1日至2018年12月31日云南省15个地州市37家医院收治667例恙虫病患者,排除无焦痂者74例及临床资料不全者185例(未查嗜酸粒细胞47例,未查ALT67例,未查AST19例,未查LDH52例),最终408例恙虫病患者符合纳入标准。

408例恙虫病患者主要来源于保山市(占42.9%),其次为昆明市(占15.7%)、文山壮族苗族自治州(10.3%)等。临床诊断385例,实验室诊断23例。按照重症恙虫病诊断标准分组,重症组143例,其中中枢神经系统损伤56例,呼吸系统损伤92例,心脏损伤46例,肾脏损伤51例,感染性休克49例,消化道出血4例,死亡8例;非重症组265例。

2.2 临床资料及单因素分析

2.2.1 一般情况(表2):恙虫病患者发病年龄以41~64岁为主,占47.8%;既往无基础疾病者占90.0%;发病人群以农民为主,占88.0%;有365例

患者(89.50%)有野外作业和坐卧草地病史。重症组患者年龄明显高于非重症组($P < 0.05$);而两组性别分布、基础疾病、妊娠、职业分布差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.2 临床症状及体征(表2):与非重症组相比,重症组头晕、咳嗽、咳痰、全身酸痛、呼吸困难、心悸、腹痛、腹泻、球结膜充血和淋巴结肿大发生率较高(均 $P < 0.05$);而两组发热、畏寒、寒战、头痛、乏力、纳差发生率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.3 影像学检查(表2):与非重症组相比,重症组胸腔积液、腹腔积液、心包积液、肝肿大、脾肿大发生率均明显升高(均 $P < 0.01$)。

2.2.4 实验室检查(表3):与非重症组相比,重症组WBC、ALT、AST、LDH、TBil、BUN、SCr、UA水平明显升高,EO、PLT、ALB水平明显下降(均 $P < 0.05$);两组RBC、Hb、HCT水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。外斐实验阳性率为5.6%(23/408)。

2.2.5 转归:除重症组死亡8例外,余400例患者均好转出院。

2.3 重症恙虫病危险因素分析(表4):重症恙虫病危险因素的 Logistic 回归方程为: $\ln [p/(1-p)] = 5.621 + 0.040 \text{ 年龄} - 0.132 \text{ ALB} + 0.002 \text{ LDH} + 0.005 \text{ UA}$ 。年龄、呼吸困难、心悸、ALB、UA及LDH为重症恙虫病的高危因素(均 $P < 0.01$)。

表1 2017至2018年云南省15个地州市37家医院408例恙虫病患者来源

地州市	例数(例)	来源医院	组别(例)		合计(例)	地州市	例数(例)	来源医院	组别(例)		合计(例)
			非重症组	重症组					非重症组	重症组	
保山市	175	施甸县人民医院	126	6	132	大理白族自治州	21	大理大学第一附属医院	16	1	17
		昌宁天和医院	29	0	29			大理州医院	0	4	4
		腾冲市人民医院	5	4	9	临沧市	19	临沧市人民医院	8	4	12
		保山市人民医院	0	5	5			耿马县人民医院	0	4	4
昆明市	64	昆明市昆钢医院	26	10	36	临沧市第二人民医院	0	2	2		
		昆明医科大学第一附属医院	19	4	23	云县人民医院	0	1	1		
		昆明市第三人民医院	0	2	2	德宏傣族景颇族自治州	12	德宏州人民医院	0	12	12
		昆明市第一人民医院	0	2	2			普洱市	11	澜沧县第一人民医院	0
		云南省第三人民医院	0	1	1	普洱市人民医院	0			4	4
文山壮族苗族自治州	42	文山马关县人民医院	30	3	33	昭通市	9	昭通市中医院	0	5	5
		文山州医院	0	8	8			昭通市第一人民医院	0	4	4
		马关县人民医院	0	1	1	丽江市	7	丽江市人民医院	1	6	7
红河哈尼族彝族自治州	27	弥勒市第一人民医院	1	15	16			西双版纳傣族自治州	6	景洪市人民医院	0
		蒙自市人民医院	1	3	4	勐海县人民医院	0			1	1
		红河州第一人民医院	0	3	3	楚雄彝族自治州	5	楚雄州人民医院	0	3	3
		建水县人民医院	0	2	2			大姚县人民医院	0	2	2
		个旧市人民医院	0	1	1	玉溪市	4	玉溪市人民医院	0	4	4
屏边县人民医院	0	1	1	迪庆藏族自治州	3			0	3		
					曲靖市	3	曲靖市第一人民医院	0	3	3	

表2 2017至2018年云南省15个地州市37家医院408例恙虫病患者一般情况、临床表现及影像学指标比较

指标	全体 (n=408)	非重症组 (n=265)	重症组 (n=143)	$\chi^2 /$ U 值	P 值	指标	全体 (n=408)	非重症组 (n=265)	重症组 (n=143)	χ^2 值	P 值
性别(男/女,例)	219/189	148/117	71/72	1.435	0.231	症状[例(%)]					
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	48(24, 60)	40(9, 55)	55(47, 65)	-30.715	0.000	发热	406(99.5)	264(99.6)	142(99.3)	0.197	0.657
年龄分布[例(%)]						畏寒	168(41.2)	114(43.0)	54(37.8)	1.725	0.189
≤6岁	55(13.5)	54(20.4)	1(0.7)	30.837	0.000	寒战	156(38.2)	102(38.5)	54(37.8)	0.021	0.885
7~18岁	37(9.1)	33(12.5)	4(2.8)	10.501	0.001	头痛	242(59.3)	154(58.1)	88(61.5)	0.452	0.502
19~40岁	69(16.9)	48(18.1)	21(14.7)	0.770	0.378	头晕	134(32.8)	57(21.5)	77(53.8)	44.033	0.000
41~64岁	195(47.8)	113(42.6)	82(57.3)	8.045	0.005	咳嗽	139(34.1)	77(29.1)	62(43.4)	8.456	0.004
≥65岁	52(12.7)	17(6.4)	35(24.5)	27.242	0.000	咳痰	136(33.3)	74(27.9)	62(43.4)	9.954	0.002
基础疾病[例(%)]						乏力	322(78.9)	209(78.9)	113(79.0)	0.001	0.971
无基础疾病	367(90.0)	239(90.2)	128(89.5)	0.047	0.828	纳差	320(78.4)	206(77.7)	114(79.7)	0.216	0.642
慢性肺部疾病	9(2.2)	4(1.5)	5(3.5)	1.700	0.192	全身酸痛	212(52.0)	122(46.0)	90(62.9)	10.626	0.001
慢性心血管疾病	10(2.5)	6(2.3)	4(2.8)	0.110	0.740	呼吸困难	51(12.5)	4(1.5)	47(32.9)	83.501	0.000
糖尿病	5(1.2)	2(0.8)	3(2.1)	1.384	0.239	心悸	39(9.6)	10(3.8)	29(20.3)	29.271	0.000
2个及以上基础疾病	2(0.5)	1(0.4)	1(0.7)	0.197	0.657	腹痛	51(12.5)	18(6.8)	33(23.1)	22.519	0.000
妊娠[例(%)]	4(1.0)	4(1.5)	0(0)	2.180	0.140	腹泻	21(5.1)	4(1.5)	17(11.9)	20.493	0.000
职业[例(%)]						体征[例(%)]					
农民	359(88.0)	236(89.1)	123(86.0)	0.814	0.367	球结膜充血	27(6.6)	7(2.6)	20(14.0)	19.343	0.000
离退休人员	14(3.4)	8(3.0)	6(4.2)	0.388	0.533	淋巴结肿大	112(27.5)	82(30.9)	30(21.0)	4.631	0.031
职员	11(2.7)	10(3.8)	1(0.7)	3.346	0.067	影像学[例(%)]					
工人	9(2.2)	4(1.5)	5(3.5)	1.700	0.192	胸腔积液	96(23.5)	26(9.8)	70(49.0)	79.077	0.000
学生	5(1.2)	3(1.1)	2(1.4)	0.055	0.815	腹腔积液	26(6.4)	5(1.9)	21(14.7)	25.499	0.000
其他	10(2.5)	4(1.5)	6(4.2)	2.803	0.094	心包积液	14(3.4)	2(0.8)	12(8.4)	16.347	0.000
						肝肿大	12(2.9)	1(0.4)	11(7.7)	17.410	0.000
						脾肿大	47(11.5)	22(8.3)	25(17.5)	7.680	0.006

表3 2017至2018年云南省15个地州市37家医院408例恙虫病患者实验室检查指标比较[$M(Q_L, Q_U)$]

指标	全体(n=408)	非重症组(n=265)	重症组(n=143)	U 值	P 值
血常规 WBC($\times 10^9/L$)	7.2(5.4, 10.0)	6.6(4.9, 8.7)	8.8(6.4, 12.0)	-20.745	0.000
EO($\times 10^9/L$)	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0, 0)	-5.382	0.003
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.4(4.0, 4.7)	4.4(4.1, 4.7)	4.4(3.9, 4.7)	-0.306	0.759
Hb(g/L)	126.0(113.0, 139.0)	124.0(111.0, 143.0)	126.0(115.0, 138.0)	-7.593	0.668
PLT($\times 10^9/L$)	105.0(55.0, 173.0)	143.0(90.0, 201.5)	52.0(28.0, 85.0)	-50.851	0.000
HCT	0.373(0.337, 0.413)	0.380(0.341, 0.414)	0.365(0.330, 0.409)	-7.763	0.079
血生化 ALB(g/L)	32.4(27.1, 37.9)	35.7(31.7, 39.4)	26.4(23.2, 30.4)	-63.660	0.000
ALT(U/L)	64.0(42.0, 111.0)	55.0(34.2, 105.5)	82.0(52.0, 128.0)	-18.427	0.000
AST(U/L)	83.0(45.0, 156.0)	56.0(37.5, 100.5)	147.0(96.0, 223.0)	-80.381	0.000
LDH(U/L)	448.0(323.3, 611.0)	374.0(290.5, 494.5)	622.0(475.9, 1019.0)	-10.640	0.000
TBil($\mu\text{mol/L}$)	10.7(7.5, 17.0)	9.3(6.7, 13.4)	16.0(10.0, 35.8)	-8.371	0.000
BUN(mmol/L)	4.8(3.5, 7.4)	3.9(3.1, 5.3)	9.6(4.9, 20.0)	-11.073	0.000
SCr($\mu\text{mol/L}$)	78.0(60.0, 100.0)	71.0(55.1, 87.0)	104.0(73.1, 218.0)	-8.243	0.000
UA($\mu\text{mol/L}$)	274.0(216.4, 356.5)	251.0(208.5, 301.5)	345.0(239.0, 532.0)	-6.490	0.000

注: WBC 为白细胞计数, EO 为嗜酸粒细胞计数, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, HCT 为血细胞比容, ALB 为白蛋白, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, LDH 为乳酸脱氢酶, TBil 为总胆红素, BUN 为尿素氮, SCr 为肌酐, UA 为尿酸

表4 重症恙虫病危险因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e	χ^2 值	df	P 值	OR 值
年龄	0.040	0.009	19.778	1	0.000	1.041
呼吸困难	-2.147	0.634	11.480	1	0.001	0.117
心悸	-1.414	0.512	7.622	1	0.006	0.243
ALB	-0.132	0.030	19.406	1	0.000	0.877
UA	0.005	0.001	12.476	1	0.000	1.005
LDH	0.002	0.001	9.684	1	0.002	1.002
常量	5.621	1.841	9.316	1	0.002	276.052

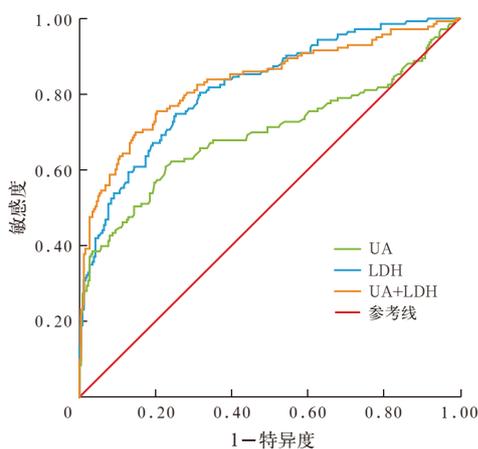
注: ALB 为白蛋白, UA 为尿酸, LDH 为乳酸脱氢酶, OR 为优势比

2.4 UA 和 LDH 鉴别诊断重症恙虫病的效能(图1; 表5): ROC 曲线分析显示, UA、LDH 鉴别诊断重症恙虫病的准确性较好, ROC 曲线下面积(AUC)分别为0.693、0.819(均 $P < 0.01$); UA 最佳诊断值为306.2 $\mu\text{mol/L}$ 时, 敏感度为60.8%, 特异度为77.4%; LDH 最佳诊断值为485.5 U/L 时, 敏感度为74.8%, 特异度为74.7%。UA 与 LDH 联合可进一步提高鉴别诊断重症恙虫病的价值, AUC 为0.832, 敏感度为69.9%, 特异度为85.3%。

表5 UA、LDH 鉴别诊断重症恙虫病的效能

指标	AUC	s_x	P 值	95%CI	最佳 诊断值	约登 指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性 似然比	阴性 似然比
UA	0.693	0.031	0.000	0.633~0.754	306.2	0.382	60.8	77.4	2.690	0.390
LDH	0.819	0.022	0.000	0.776~0.862	485.5	0.495	74.8	74.7	2.957	0.337
UA+LDH	0.832	0.023	0.000	0.788~0.877		0.552	69.9	85.3	4.755	0.353

注:UA 为尿酸,LDH 为乳酸脱氢酶,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项



注:UA 为尿酸,LDH 为乳酸脱氢酶,ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 UA、LDH 鉴别诊断重症恙虫病的 ROC 曲线

3 讨论

恙虫病是一种急性发热性疾病,主要分布在亚热带及亚热带地区^[6]。云南省由于其独特的地理位置及气候条件,成为恙虫病主要流行省份之一,发病人群以 40~65 岁居多。田间劳作及坐卧草地可增加与鼠和恙螨的接触机会,因而农民发病率较高。本研究恙虫病患者中,年龄 41~64 岁者占 47.8%,农民占 88.0%,恙虫病患者 42.9% 来源于保山市,与前期研究结果一致^[7-8]。

恙虫病的临床症状为起病突然、高热、皮肤出现焦痂或溃疡,出现淋巴结肿大及皮疹。本研究中 99.5% 的患者入院时已有发热;此外,重症恙虫病患者头晕、咳嗽、咳痰、全身酸痛、呼吸困难、心悸、腹痛、腹泻、球结膜充血、胸腔积液、腹腔积液、心包积液、肝肿大、脾肿大发生率较非重症恙虫病患者高。恙虫病立克次体主要累及肺、肾、肝、脾和中枢神经系统,其靶向细胞为血管内皮细胞和巨噬细胞,通过血流和淋巴细胞向多个器官扩散蔓延。恙虫病立克次体主要位于肝脏和脾脏的巨噬细胞中,可释放毒素致使肝细胞炎症、变性,肝脏小血管、肝窦及其周围炎症,最终导致肝细胞膜破裂和微循环障碍,肝中央坏死、间质性肝炎、肝窦出血及肝细胞溶解,

从而导致肝脏受损^[9]。因此,在恙虫病累及的多个器官功能损伤中,肝脏首当其冲^[10]。临床实验室检查可见肝损伤高达 87.4%,以血清 ALB 降低为主,伴 TBil、LDH、ALT 和 AST 升高;肾损伤以 SCr、UA 升高为主;血液系统主要为 PLT 和 EO 绝对值下降。

有研究证明,EO 绝对值下降或为 0 对于恙虫病具有良好的敏感度和同步性,有助于诊断恙虫病和判断其疗效^[11]。

本研究仅有 23 例患者(5.6%)外斐实验阳性,385 例(94.4%)为阴性,与 La Scola 和 Raoul^[12]所述外斐实验阳性率不高的结论一致,而且与流行性出血热、钩端螺旋体病等发热性疾病存在交叉反应,因此外斐实验用于诊断恙虫病的特异度低。此外,外斐实验与具有较高敏感度、特异度的“金标准”,即免疫荧光试验一样,因技术和经费的需求较高,在基层医院难以实现。但血常规和肝肾功能检查在基层医院容易获得。通过对恙虫病实验室检查指标分析可以得出:在恙虫病流行季节,收治有野外作业史发热患者时,若实验室检查提示以肝功能异常为主,伴 EO 绝对值下降或为 0、PLT 下降,应高度警惕恙虫病的可能。

有研究表明,川崎病^[13]、妊娠期子痫^[14-15]患者 LDH 和 UA 均与健康者存在显著差异,并可将 LDH 和 UA 作为判断病情严重程度的潜在指标。从病理生理机制上看,川崎病是免疫介导的全身性中小血管炎导致的血管内皮细胞损伤^[16];子痫为全身小血管痉挛、内皮细胞受损、局部缺血缺氧造成的器官功能障碍^[17];而恙虫病为全身小血管炎及血管周围炎。三者病理生理发生机制上有重叠交叉之处,即血管内皮细胞损伤。因此,本研究通过比较重症恙虫病患者与非重症恙虫病患者 LDH 和 UA 的变化,探讨 LDH 和 UA 能否作为判断恙虫病患者病情严重程度的指标,结果显示,重症恙虫病与非重症恙虫病患者 LDH 和 UA 有明显差异;Logistic 回归分析显示,除与 Kim 等^[2]报道的年龄大和低蛋白血症是进展为重症恙虫病的危险因素外,我们还发现 LDH 和 UA 升高也是重症恙虫病的危险因素。

UA 与微血管病变的发生密切相关^[18]。恙虫病引起血管炎的过程释放大量炎症因子损伤血管内皮细胞,激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶,使黄嘌呤脱

氢酶更多地转变为黄嘌呤氧化酶,增加黄嘌呤、次黄嘌呤转化为UA,使UA增加。恙虫病立克次体造成肾脏损伤,而肾功能损伤会减少UA的排出,导致血UA水平升高。此外,恙虫病血管炎侵犯多个器官造成器官功能障碍,组织细胞缺血缺氧,氧耗量增加。此种氧供-氧耗失衡有可能导致肠缺血和缺氧,使一磷酸腺苷(AMP)无法再生为三磷酸腺苷(ATP),而是进一步分解成为次黄嘌呤和UA,使血UA水平增高。UA水平升高会形成尿酸结晶沉积于血管内膜,并刺激炎症因子的产生,促进炎症反应而损伤血管内皮细胞^[19]。有研究表明,当血清UA水平>380 μmol/L时,氧化应激就变得更为明显,高血UA水平有可能导致血管内皮功能障碍^[20]。本研究ROC曲线分析显示,当UA最佳诊断值为306.2 μmol/L时,鉴别诊断重症恙虫病的准确性较好,其敏感度为60.8%,特异度为77.4%。

除UA外,LDH为一种广泛存在于人体细胞质内的糖酵解酶,肝、心、肾等损伤常见LDH升高。恙虫病立克次体血管炎常累及这些器官不同程度的内皮细胞损伤,内皮细胞损伤的程度与内皮细胞的LDH活性密切相关。Ogawa等^[21]报道,91%的恙病患者LDH水平增高。本研究显示,LDH最佳诊断值为485.5 U/L时,鉴别诊断重症恙虫病的准确性较好,其敏感度为74.8%,特异度为74.7%。而UA联合LDH可进一步提高恙虫病的鉴别诊断价值。

综上所述,临床医师可以根据年龄大,伴有呼吸困难、心悸、低蛋白血症、UA>306.2 μmol/L、LDH>485.5 U/L早期识别重症恙病患者。

志谢 感谢云南出入境边防检查总站对本研究提供的帮助
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙焯,史超,李新楼,等.云南省2006—2013年恙虫病流行特征及影响因素研究[J].中华流行病学杂志,2018,39(1):54-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.011.
- [2] Sun Y, Shi C, Li XL, et al. Epidemiology of scrub typhus and influencing factors in Yunnan province, 2006-2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39 (1): 54-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.011.
- [3] Kim DM, Kim SW, Choi SH, et al. Clinical and laboratory findings associated with severe scrub typhus [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 108. DOI: 10.1186/1471-2334-10-108.
- [4] Bonell A, Lubell Y, Newton PN, et al. Estimating the burden of scrub typhus: a systematic review [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11 (9): e0005838. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005838.
- [5] 孙明,汪东亮,赵春云,等.宿迁地区32例恙虫病临床特征分析[J].中国血吸虫病防治杂志,2013,25(6):639-641.
- [6] Sun M, Wang DL, Zhao CY, et al. clinical characteristics of 32 cases of tsutsugamushi disease in Suqian Municipality [J]. Chin J Schisto Control, 2013, 25 (6): 639-641.
- [7] Park SW, Lee CS, Lee CK, et al. Severity predictors in eschar-positive scrub typhus and role of serum osteopontin [J]. Am J Trop Med Hyg, 2011, 85 (5): 924-930. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.11-0134.
- [8] Jeong YJ, Kim S, Wook YD, et al. Scrub typhus: clinical, pathologic, and imaging findings [J]. Radiographics, 2007, 27 (1): 161-172. DOI: 10.1148/rg.271065074.
- [9] 李柏成.国内恙虫病在不同人群中发病及诊疗特点的研究进展[J].中华灾害救援医学,2018,6(12):711-717. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2018.12.013.
- [10] Li BC. Epidemiological and clinical features of tsutsugamushi disease in different population in China: a review [J]. Chin J Disaster Med, 2018, 6 (12): 711-717. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2018.12.013.
- [11] 曹婧,亚红祥,袁庆虹,等.云南省2006-2014年恙虫病发病率的聚类分析[J].中国人兽共患病学报,2015,31(8):714-716,723. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2015.08.006.
- [12] Cao J, Ya HX, Yuan QH, et al. Hierarchical cluster analysis on the incidences of scrub typhus in Yunnan Province, China, 2006-2014 [J]. Chin J Zoonoses, 2015, 31 (8): 714-716, 723. DOI: 10.3969/cjz.j.issn.1002-2694.2015.08.006.
- [13] Pongponratn E, Maneerat Y, Chairri U, et al. Electron-microscopic examination of Rickettsia tsutsugamushi-infected human liver [J]. Trop Med Int Health, 1998, 3 (3): 242-248. DOI: 10.1046/j.1365-3156.1998.00231.x.
- [14] 戴自英,张继明.恙虫病[M]//陈灏珠.实用内科学.11版.北京:人民卫生出版社,2002:406.
- [15] Dai ZY, Zhang JM. Tsutsugamushi disease [M]// Chen HZ. Practice internal medicine. 11th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 406.
- [16] 李春明,谢仁岐,王健华,等.嗜酸性粒细胞减少和异常淋巴细胞的检出率升高在诊断恙虫病中的意义[J].中国医药科学,2017,7(15):158-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.15.045.
- [17] Li CM, Xie RQ, Wang JH, et al. Significance of eosinophilia and abnormal lymphocyte detection rate in the diagnosis of scrub typhus [J]. China Med Pharm, 2017, 7 (15): 158-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.15.045.
- [18] La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases [J]. J Clin Microbiol, 1997, 35 (11): 2715-2727.
- [19] Maric LS, Knezovic I, Papic N, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience [J]. Rheumatol Int, 2015, 35 (6): 1053-1058. DOI: 10.1007/s00296-014-3186-9.
- [20] Peralta Pedrero ML, Basavilvazo Rodríguez MA, Cruz Avelar A, et al. Clinical significance of the laboratory determinations in preeclamptic patients [J]. Ginecol Obstet Mex, 2004, 72: 57-62.
- [21] Moreno Santillan AA, Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce MA. Uric acid in pregnancy: new concepts [J]. Contrib Nephrol, 2018, 192: 110-115. DOI: 10.1159/000484285.
- [22] Principi N, Rìgante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome [J]. J Infect, 2013, 67 (1): 1-10. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.04.004.
- [23] Masho SW, Urban P, Cha S, et al. Body mass index, weight gain, and hypertensive disorders in pregnancy [J]. Am J Hypertens, 2016, 29 (6): 763-771. DOI: 10.1093/ajh/hpv184.
- [24] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (7): 593-600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
- [25] 李晓霞.高尿酸血症与血管内皮细胞功能障碍的研究进展[J].心血管病学进展,2015,36(2):173-176. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.02.013.
- [26] Li XX. New perspective of relationship between hyperuricemia and vascular endothelial cell dysfunction [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2015, 36 (2): 173-176. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.02.013.
- [27] 贾少丹,王颜刚,李慧凤,等.不同尿酸浓度与氧化应激和内皮损伤指标研究[J].中华内科杂志,2008,47(8):638-641. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.008.
- [28] Jia SD, Wang YG, Li HF, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction at different serum uric acid levels [J]. Chin J Intern Med, 2008, 47 (8): 638-641. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.008.
- [29] Ogawa M, Hagiwara T, Kishimoto T, et al. Tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Japan: clinical features [J]. Kansenshogaku Zasshi, 2001, 75 (5): 359-364. DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.75.359.

(收稿日期:2019-07-01)