

血细胞比容与血浆白蛋白差值评估恙虫病病情严重程度的可行性研究

许汪斌 胡锐 王雨平 李梅 钱冉 赵伟 王英 肖李乐云 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:肖李乐云, Email: xwbyn@126.com

【摘要】目的 探讨血细胞比容与血浆白蛋白差值(HCT-ALB)评估恙病患者病情严重程度的可行性。**方法** 回顾性分析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例恙虫患者的临床资料,根据恙虫病诊断标准将患者分为非重症恙虫病组(265例)和重症恙虫病组(143例);以云南省昆明市体检中心健康体检者作为健康对照组(230例)。收集患者HCT、ALB、乳酸脱氢酶(LDH)、尿酸(UA)及24h内急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)和序贯器官衰竭评分(SOFA),计算HCT-ALB差值。用Pearson法分析重症恙虫病患者HCT-ALB差值与LDH、UA、APACHE II评分、SOFA评分的相关性;用受试者工作特征曲线(ROC)分析HCT-ALB差值对重症恙虫病的诊断价值。**结果** ①非重症恙虫病患者与重症恙虫病患者性别构成差异无统计学意义,但重症恙虫病组年龄明显高于非重症恙虫病组(岁: 53.57 ± 15.23 比 35.03 ± 23.47 , $P < 0.01$)。②与健康对照组相比,非重症恙虫病组和重症恙虫病组HCT、ALB明显降低[HCT: $(36.54 \pm 6.82)\%$ 、 $(38.13 \pm 7.60)\%$ 比 $(46.20 \pm 4.42)\%$, ALB(g/L): 35.53 ± 5.87 、 26.90 ± 6.10 比 47.75 ± 4.28 , 均 $P < 0.01$], HCT-ALB差值明显增大(5.28 ± 3.90 、 11.26 ± 6.62 比 1.55 ± 5.32 , 均 $P < 0.01$)。与非重症恙虫病组相比,重症恙虫病组HCT明显升高[$(38.13 \pm 7.60)\%$ 比 $(36.54 \pm 6.82)\%$, $P < 0.01$], ALB明显降低(g/L: 26.90 ± 6.10 比 35.53 ± 5.87 , $P < 0.01$), HCT-ALB差值明显增大(11.26 ± 6.62 比 5.28 ± 3.90 , $P < 0.01$)。③Pearson相关性分析显示,重症恙虫病患者HCT-ALB差值与LDH、UA呈显著正相关(r 值分别为0.316、0.284, 均 $P < 0.01$), 与APACHE II评分和SOFA评分呈显著负相关(r 值分别为-0.229、-0.198, 均 $P < 0.05$)。④ROC曲线分析显示, HCT-ALB差值诊断重症恙虫病的ROC曲线下面积(AUC)为0.786, 标准误为0.024, $P = 0.000$, 95%可信区间为0.739~0.832, 最佳诊断值为8.56时, 其敏感度为81.1%, 特异度为60.8%, 约登指数为0.419。**结论** HCT-ALB差值可以作为恙虫病病情严重程度的评估指标, HCT-ALB差值 > 8.56 时可以鉴别重症恙虫病。

【关键词】 重症恙虫病; 血细胞比容; 白蛋白; 诊断

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.2095-4352.2019.12.018

Feasibility of difference between hematocrit and albumin for identifying severity of scrub typhus disease

Xu Wangbin, Hu Rui, Wang Yuping, Li Mei, Qian Ran, Zhao Wei, Wang Ying, Xiaoli Leyun, Dai Dongmei

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

Corresponding author: Xiaoli Leyun, Email: xwbyn@126.com

【Abstract】 Objective To explore the feasibility of difference between hematocrit and albumin (HCT-ALB) to evaluate the severity in patients with severe scrub typhus (Tsutsugamushi disease). **Methods** The clinical data of 408 patients with scrub typhus in 37 hospitals located in 15 prefectures of Yunnan Province from January 1st, 2017 to December 31st, 2018 were retrospectively collected. The patients were divided into the non-severe scrub typhus disease group ($n = 265$) and the severe scrub typhus disease group ($n = 143$) according to the diagnostic criteria. Volunteers attending Kunming City Medical Center in Yunnan Province for routine physical examination were enrolled as healthy control group ($n = 230$). HCT, ALB, lactate dehydrogenase (LDH), uric acid (UA), and acute physiology and chronic health evaluations II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) within 24 hours after admission were collected. HCT-ALB difference was calculated. Pearson method was used to analyze the correlation between HCT-ALB difference and LDH, UA, APACHE II and SOFA scores in patients with severe scrub typhus disease; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of HCT-ALB difference in the diagnosis of severe scrub typhus disease. **Results** ① There was no significant difference in gender composition between patients with non-severe scrub typhus disease group and severe scrub typhus disease group, but the age of the severe scrub typhus disease group was significantly higher than that of the non-severe scrub typhus disease group (years old: 53.57 ± 15.23 vs. 35.03 ± 23.47 , $P < 0.01$). ② Compared with the healthy control group, the HCT, ALB of the non-severe scrub typhus disease group and severe scrub typhus disease group were significantly decreased [HCT: $(36.54 \pm 6.82)\%$, $(38.13 \pm 7.60)\%$ vs. $(46.20 \pm 4.42)\%$; ALB (g/L): 35.53 ± 5.87 , 26.90 ± 6.10 vs. 47.75 ± 4.28 , all $P < 0.01$], and the HCT-ALB difference was significantly increased (5.28 ± 3.90 , 11.26 ± 6.62 vs. 1.55 ± 5.32 , both $P < 0.01$). Compared with the non-severe

scrub typhus disease group, the HCT of the severe scrub typhus disease group was significantly increased [(38.13 ± 7.60)% vs. (36.54 ± 6.82)%, $P < 0.01$], the ALB was significantly decreased (g/L: 26.90 ± 6.10 vs. 35.53 ± 5.87, $P < 0.01$), and the HCT-ALB difference was significantly increased (11.26 ± 6.62 vs. 5.28 ± 3.90, $P < 0.01$). ③ Pearson correlation analysis showed that HCT-ALB difference was positively correlated with LDH and UA in patients with severe scrub typhus disease (r values were 0.316 and 0.284, respectively, both $P < 0.01$), and negatively correlated with APACHE II score and SOFA score (r values were -0.229 and -0.198, respectively, both $P < 0.05$). ④ ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HCT-ALB difference in the diagnosis of severe scrub typhus disease was 0.786, standard error was 0.024, $P = 0.000$, and 95% confidence interval (95%CI) was 0.739-0.832. When the best diagnostic value was 8.56, the sensitivity was 81.1%, the specificity was 60.8%, and the Youden index was 0.419. **Conclusions** HCT-ALB difference is an indicator to evaluate the severe scrub typhus disease. When HCT-ALB difference is above 8.56, it can be used as an indicator to identify severe scrub typhus disease.

【Key words】 Severe scrub typhus disease; Tsutsugamushi disease; Hematocrit; Albumin; Diagnosis

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.018

恙虫病又名丛林斑疹伤寒,是由恙虫病东方体引起的急性传染病,系一种自然疫源性疾病。恙虫病起病急,临床表现多样复杂,其特征性临床表现有高热、皮疹、焦痂和淋巴结肿大等,合并症多,可导致多器官损害^[1]。重症恙虫病患者病情严重,常因多器官功能衰竭(MOF)危及生命,病死率高达24.1%^[2]。恙虫病发病机制主要为恙虫病立克次体感染血管内皮后,通过肌动蛋白聚合作用侵入邻近细胞,导致内皮功能障碍^[3],毛细血管内皮间隙扩大,发生系统性毛细血管渗漏综合征(SCLS)。在发生毛细血管渗漏时,白蛋白(ALB)不断从血管内皮间隙渗漏出,由于红细胞体积远大于ALB,红细胞不会漏入组织间隙,因此,血细胞比容(HCT)基本不变甚至增高(血浆ALB数量降低,至血浆胶体渗透压下降,水分进入第三间隙,因而红细胞浓缩),导致HCT与血浆ALB差值(HCT-ALB)增大。本研究旨在探讨HCT-ALB差值评估恙虫病病情严重程度的可行性,为临床快速识别重症恙虫病提供一种简捷的方法,以尽早给予支持治疗,降低病死率。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择2017年1月1日至2018年12月31日云南省各地州市医院收治的恙病患者,排除无特异性焦痂和溃疡者以及临床资料不完整者。同时收集云南省昆明市体检中心230例体检人群的HCT值和ALB值。

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 观察指标:收集患者发病第1天未输注血液制品前测量的HCT、ALB、乳酸脱氢酶(LDH)、尿酸(UA),入院后第一个24h急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分

(SOFA)。

1.4 患者分组:将入选的恙病患者分为非重症恙虫病组和重症恙虫病组。

重症患者诊断标准^[4]: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:胸部X线片或CT显示双肺浸润,以及下列至少一项:氧合指数 ≤ 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 μ 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①~⑥中任意一项即可诊断为重症恙虫病。

1.5 统计学处理:使用SPSS 21.0软件进行统计学处理。对非重症恙病患者性别、年龄、HCT-ALB差值进行分析;对重症恙病患者性别、年龄、HCT-ALB差值、UA、LDH、APACHE II评分、SOFA评分进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析、 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲线(ROC)分析HCT-ALB差值诊断重症恙虫病的价值;用Pearson法分析重症恙病患者HCT-ALB差值与LDH、UA、APACHE II评分、SOFA评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况: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例恙病患者,排除无焦痂74例,临床资料不全185例〔未查嗜酸粒细胞47例、未查丙氨酸转氨酶67例、未查天冬氨酸转氨酶19例、未查LDH52例〕,最终纳入408例恙病患者,其中临床诊断385例,实验

室诊断 23 例。按照重症患者诊断标准,非重症恙虫病组 265 例;重症恙虫病组 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。

2.2 两组患者性别、年龄比较(表 1):非重症恙虫病组与重症恙虫病组患者性别构成差异无统计学意义($P>0.05$);但重症恙虫病组患者年龄较非重症恙虫病组增高($P<0.01$)。

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性	
非重症恙虫病组	265	148	117	35.03 ± 23.47
重症恙虫病组	143	71	72	53.57 ± 15.23
χ^2/t 值		1.450		-8.529
P 值		0.231		0.000

2.3 各组 HCT、ALB 和 HCT-ALB 差值比较(表 2):与健康对照组相比,非重症恙虫病组和重症恙虫病组 HCT、ALB 显著降低, HCT-ALB 差值显著升高(均 $P<0.01$)。与非重症恙虫病组相比,重症恙虫病组 HCT 显著升高, ALB 显著降低,导致 HCT-ALB 差值增大(均 $P<0.01$)。

组别	例数 (例)	HCT (%)	ALB (g/L)	HCT-ALB 差值
健康对照组	230	46.20 ± 4.42	47.75 ± 4.28	1.55 ± 5.32
非重症恙虫病组	265	36.54 ± 6.82 ^a	35.53 ± 5.87 ^a	5.28 ± 3.90 ^a
重症恙虫病组	143	38.13 ± 7.60 ^{ab}	26.90 ± 6.10 ^{ab}	11.26 ± 6.62 ^{ab}

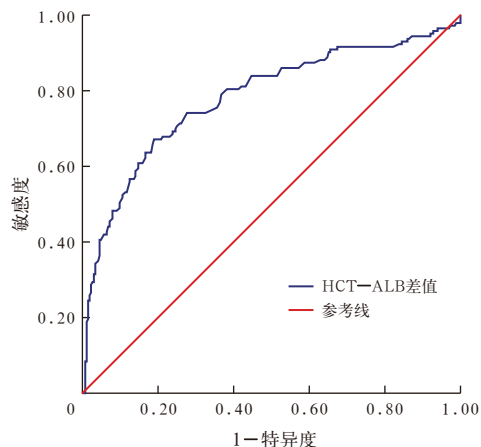
注: HCT 为血细胞比容, ALB 为血浆白蛋白;与健康对照组比较, ^a $P<0.01$;与非重症恙虫病组比较, ^b $P<0.01$

2.4 重症恙虫病患者 HCT-ALB 差值与 LDH、UA、APACHE II 评分和 SOFA 评分的相关性(表 3): Pearson 相关性分析显示,重症恙虫病患者 HCT-ALB 差值与 LDH、UA 均呈显著正相关(均 $P<0.01$),与 APACHE II 和 SOFA 评分呈显著负相关(均 $P<0.05$)。

指标	LDH	UA	APACHE II	SOFA
HCT-ALB 差值 r 值	0.316	0.284	-0.229	-0.198
P 值	0.000	0.001	0.001	0.029

注: HCT-ALB 为血细胞比容与血浆白蛋白差值, LDH 为乳酸脱氢酶, UA 为尿酸, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.5 HCT-ALB 差值鉴别诊断重症恙虫病的效能(图 1): HCT-ALB 差值诊断重症恙虫病的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.786,表明 HCT-ALB 差值快速识别重症恙虫病的准确性较好,相应的标准误为 0.024, $P=0.000$, 95% 可信区间(95%CI)为 0.739 ~ 0.832。通过计算阳性似然比指数确定 HCT-ALB 差值最佳诊断值为 8.56,在该点的敏感度为 81.1%, 特异度为 60.8%,约登指数为 0.419。



注: HCT-ALB 差值为血细胞比容与血浆白蛋白差值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 HCT-ALB 差值鉴别诊断重症恙虫病患者的 ROC 曲线

3 讨论

恙虫病是一种急性发热性疾病,因感染恙虫病立克次体引起的自然疫源性疾病,病理改变为广泛的微血管炎和血管周围炎,主要由于恙虫病立克次体侵犯血管内皮细胞和巨噬细胞,引起细胞肿胀,不断释放菌体和毒素,形成毛细血管内血栓,导致组织器官充血、水肿、坏死,其通过血行和淋巴细胞向多个器官扩散蔓延。此病变常累及体内各个器官/系统,从而发生 MOF,如恙虫病脑炎、心肌炎、肺炎、肝肾功能和血液系统损害。恙病患者是多器官功能障碍的高危人群,部分恙病患者可进展为重症恙虫病^[5]。

在生理状态下,毛细血管内皮细胞与其表面覆盖的多糖包被共同组成毛细血管屏障^[6],只允许水、电解质进出,同时阻止血管内 ALB 等进入组织间隙。ALB 是血浆胶体渗透压主要组成成分,其相对分子质量约 66458,仅在肝脏合成,半衰期平均为 17 d,每日合成约 12 ~ 14 g,正常情况下每日合成与分解量大致相同^[7];60% 的 ALB 分布于皮肤、肌肉等血管外,40% 分布在血浆中。健康者毛细血管壁上孔径大小约为 60 ~ 70 nm^[8],ALB 从毛细血管壁孔径透

离出,经过组织-淋巴回流入血,保持一个动态平衡。健康者 HCT-ALB 差值差别不大,约为 1.55 ± 5.32 。

在病理生理状态下,毛细血管内皮细胞或者多糖包被结构受损时,将导致毛细血管渗漏。重症恙虫病的病理基础主要为恙虫病立克次体侵犯血管内皮细胞导致广泛微血管炎,并且单核/巨噬细胞系统被激活,产生大量的炎性介质,导致全身炎症反应综合征(SIRS),毛细血管内皮细胞受到损害,细胞间隙产生裂隙,同时内皮细胞表面多糖包被受到破坏,进而导致毛细管通透性增加^[9],严重时将导致相对分子质量为 900 000 的分子漏出^[10],这意味着血浆 ALB 将从循环系统漏出到组织间隙中,形成 SCLS。所以,重症恙虫病患者病理生理基础为 SCLS,有效循环血量不足,血液浓缩, HCT 上升, ALB 下降,势必会引起 HCT-ALB 差值增大。本课题组前期研究表明,感染性休克时,由于血管内皮细胞损伤,血管通透性增加,导致毛细血管渗漏, HCT-ALB 差值增大,当 HCT-ALB 差值 > 6.8 时可以辅助诊断感染性休克^[11]。恙虫病患者同样存在毛细血管渗漏, HCT-ALB 差值增大,重症恙虫病患者 HCT-ALB 差值比非重症恙虫病患者增大,本次研究结果表明,当恙虫病患者 HCT-ALB 差值 > 8.56 时可以鉴别重症恙虫病。

再者,恙虫病立克次体血管炎常累及肝脏、心脏等造成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^[12]。此外, UA 与微血管病变的发生密切相关^[13]。本课题组前期研究显示,年龄较大,伴有呼吸困难、心悸、低蛋白血症、UA > 306.2 $\mu\text{mol/L}$ 、LDH > 485.5 U/L 可以早期识别重症恙虫病患者^[14]。本研究 Pearson 相关性分析显示,重症恙虫病患者 HCT-ALB 差值与 LDH 和 UA 均存在高度相关性。

临床上常用 SOFA 和 APACHE II 评分对疾病严重程度、器官功能衰竭及预后进行评估,但其评分内容较多,获得全部相关的实验室结果进行评分周期较长。而 HCT-ALB 差值只需要检测患者血常规和血浆 ALB 水平即能得出结果,相对于 APACHE II 和 SOFA 评分,计算更简捷。本研究证实, HCT-ALB 差值与 APACHE II 和 SOFA 评分存在高度相关性,因此, HCT-ALB 差值可以作为恙虫病患者病情严重程度评估的指标。

本研究的局限性在于:本研究为多中心回顾性研究,可能存在病例资料缺失、病例选择偏倚等情

况;本研究中因时间及条件的限制只收集到云南省各地州市 37 家医院恙虫患者的临床资料,受经济、技术相关条件的制约,资料可能相对不齐全,实验室检查数值有误等情况。

综上所述,本研究显示, HCT-ALB 差值可以作为恙虫病病情严重程度的评估指标, HCT-ALB 差值 > 8.56 可以作为早期鉴别重症恙虫病的指标之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵春菱,杨振,饶丽霞,等. 误诊疾病数据库 2005—2012 年单病种误诊文献研究:恙虫病[J]. 临床误诊误治, 2015, 28 (4): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.04.001.
- Zhao CL, Yang Z, Rao LX, et al. The misdiagnosis literature of single disease in the misdiagnosed disease database of China from 2005 to 2012: tsutsugamushi disease [J]. Clin Misdiagn Misther, 2015, 28 (4): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.04.001.
- [2] 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.
- [3] Valbuena G, Walker DH. Changes in the adherens junctions of human endothelial cells infected with spotted fever group rickettsiae [J]. Virchows Arch, 2005, 446 (4): 379-382. DOI: 10.1007/s00428-004-1165-3.
- [4] 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.
- [5] Song SW, Kim KT, Ku YM, et al. Clinical role of interstitial pneumonia in patients with scrub typhus: a possible marker of disease severity [J]. J Korean Med Sci, 2004, 19 (5): 668-673. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.5.668.
- [6] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. A typology for the classification, description and valuation of ecosystem function, goods and services [J]. Ecological Economics, 2002, 41 (3): 393-408. DOI: 10.1016/S0921-8009(02)00089-7.
- [7] Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential [J]. Hepatology, 2005, 41 (6): 1211-1219. DOI: 10.1002/hep.20720.
- [8] Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296 (5): F947-956. DOI: 10.1152/ajprenal.90601.2008.
- [9] Lee C, Xu DZ, Feketeova E, et al. Calcium entry inhibition during resuscitation from shock attenuates inflammatory lung injury [J]. Shock, 2008, 30 (1): 29-35. DOI: 10.1097/shk.0b013e318145a589.
- [10] Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy: studies in a sixth patient and a review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 1977, 56 (3): 225-239. DOI: 10.1097/00005792-197705000-00004.
- [11] 代冬梅,胡锐,许汪斌,等. 血细胞比容与白蛋白差值用于鉴别失血性休克和感染性休克的可行性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1137-1140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.007.
- Dai DM, Hu R, Xu WB, et al. Feasibility study of the difference between hematocrit and albumin for identifying hemorrhagic shock and septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (12): 1137-1140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.007.
- [12] 王岸柳,温祥云,刘国贞. 急性缺氧对大鼠血管内皮细胞的损伤[J]. 首都医科大学学报, 2004, 25 (2): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2004.02.015.
- Wang AL, Wen XY, Liu GZ. Vascular endothelial cells injury after acute hypoxia [J]. J Capit Univ Med Sci, 2004, 25 (2): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2004.02.015.
- [13] Dawson H, Collins G, Pyle R, et al. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function [J]. Mech Ageing Dev, 2004, 125 (2): 107-110. DOI: 10.1016/j.mad.2003.11.013.
- [14] 王英,李梅,许汪斌,等. 云南省 2017 至 2018 年重症恙虫病临床特征分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (8): 1018-1023. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.021.
- Wang Y, Li M, Xu WB, et al. Analysis of the clinical characteristics of severe tsutsugamushi disease in Yunnan Province from 2017 to 2018 [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (8): 1018-1023. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.021.

(收稿日期: 2019-11-11)