

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.015

文章编号: 1005-8982(2018)15-0071-04

恙虫病并发多器官功能障碍综合征 及死亡预测因素研究*

韩焕钦¹, 杜谕君², 张丽敏³, 邓威¹, 张武英¹, 陈长虹¹

(广东医科大学附属第一医院 1. 感染内科中心, 2. 心血管内科中心,
3. 肾病研究所, 广东 湛江 524001)

摘要: 目的 探讨恙虫病并发多器官功能障碍综合征(MODS)的临床特征, 及其发生和导致死亡的预测因素。**方法** 回顾性分析恙虫病268例, 其中MODS 17例。对比MODS组与非MODS组临床资料的差异并对各因素进行多因素Logistic回归分析; 分析MODS患者各个器官功能衰竭的情况, 对比MODS死亡组和存活组临床资料的差异。**结果** 恙虫病MODS组白细胞增多、血小板减少、血肌酐升高、降钙素原 $> 0.5 \mu\text{g/L}$ 者比例高于非MODS组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素Logistic回归分析显示血小板减少($\hat{OR}=19.014$, 95%CI: 4.239, 85.280)、血肌酐升高($\hat{OR}=113.286$, 95%CI: 29.3914, 36.649)为MODS发生的预测因素($P < 0.05$)。MODS患者各个器官功能衰竭早期或衰竭期发生率由高自低依次为: 凝血功能、肺、外周循环、心脏、脑、肝、肾、胃肠道、代谢; MODS死亡组急性呼吸窘迫综合征或急性肺损伤的发生率高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血小板减少、血肌酐升高有预警恙虫病MODS发生的价值; 恙虫病MODS患者发生急性呼吸窘迫综合征或急性肺损伤提示可能预后不良。

关键词: 恙虫病; 多器官功能障碍综合征; 死亡; 预测因素

中图分类号: R513.2

文献标识码: A

Predictive factors of multiple organ dysfunction syndrome and death in patients with scrub typhus*

Huan-qin Han¹, Yu-jun Du², Li-min Zhang³, Wei Deng¹, Wu-ying Zhang¹, Chang-hong Chen¹
(1. Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China; 3. Nephropathy Institute, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive factors of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or death in patients with scrub typhus. **Methods** A total of 268 cases of scrub typhus were involved in this study, among which were 17 cases with MODS. Clinical information were recorded and analyzed. **Result** Patients in MODS group experienced increased incidence of leukocytosis, thrombocytopenia, elevated levels of serum creatinine (SCr), and procalcitonin $> 0.5 \mu\text{g/L}$ compared with non-MODS group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed thrombocytopenia and elevated levels of SCr were independent predictive factors of MODS ($\hat{OR} = 19.014$, 95% CI: 4.239, 85.280, $\hat{OR} = 113.286$, 95% CI: 29.3914, 36.649, respectively). Occurrence of organ failure (from highest to lowest) was as follows: blood coagulation, lung, peripheral blood circulation, heart, brain, liver, kidney, gastrointestinal tract and metabolism. Incidence of acute respiratory distress syndrome in MODS group were

收稿日期: 2017-10-16

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金 (No: A2017455); 广东省湛江市科技攻关计划项目 (No: 2017B01114)

dramatically increased compared with non-MODS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thrombocytopenia and elevated levels of SCr are associated with the occurrence of MODS, and ARDS indicates poor prognosis in patients with scrub typhus.

Keywords: scrub typhus; multiple organ dysfunction syndrome; death; predictive factors

恙虫病在我国南方地区十分常见,且近年来发病率呈明显增多趋势^[1],部分患者可因发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)而重症化,严重者可致死。然而,哪些因素是 MODS 发生及死亡的关键,国内外少有相关研究^[2]。近年来,国内外虽有不同关于恙虫病并多脏器损害及重症恙虫病的报道,但器官损害、重症恙虫病这些概念目前无统一的诊断标准,与 MODS 有所区别,且不同医疗中心报道的结果差异大,未能形成较一致的结论。本研究着眼于探讨最为危重的,即并发 MODS 的恙虫病的临床特征,以及其发生和导致死亡的预测因素,为临床防治恙虫病危重病例提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 5 月-2017 年 2 月在广东医科大学附属医院诊治的恙虫病 268 例。其中,MODS 的患者 17 例(均在 ICU 治疗或需 ICU 治疗)。回顾性分析 MODS 与非 MODS 病例的临床资料,分析 MODS 患者各个器官功能衰竭的情况,比较 MODS 死亡组和存活组的临床资料。

1.2 诊断标准及定义

1.2.1 恙虫病的诊断 参考 2013 年人民卫生出版社第 8 版《传染病学》^[3],存在发热等临床表现且查体发现焦痂或溃疡者临床诊断确立。

1.2.2 MODS 的诊断 根据其定义^[4]进行临床诊断。

1.2.3 器官功能衰竭早期及衰竭期 根据《重新修订“95 庐山会议”MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准》^[4]评为 2 分及 3 分者分别定义为器官功能衰竭早期、衰竭期。

1.2.4 各个器官功能障碍的诊断标准 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)指 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ 且胸片示肺泡实变加重,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)指 $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ 且胸片示肺野有渗出改变^[4];急性心力衰竭按 Killip 分级;昏迷程度根据 GCS 评分判定;急性肝衰竭根据《肝衰竭诊治指南(2012 年版)》^[5]

诊断标准进行诊断;急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)按照 2012 年 KIDGO 发布的《AKI 临床实践指南》^[6]进行诊断和分期。

1.2.5 相关定义 热程指未进行有效抗感染治疗前发热的时间。白细胞(white blood cell, WBC)增多指 $> 10 \times 10^9/\text{L}$;血小板(platelet, Plt)减少指 $< 100 \times 10^9/\text{L}$;血清肌酐(serum creatinine, SCr)升高指男性 $> 10^6 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 97 \mu\text{mol/L}$;血清丙氨酸氨转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高指 $> 40 \text{ u/L}$,血清总胆红素(total bilirubin, TBil)升高指 $> 17.1 \mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。预测因素采用多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

268 例恙虫病中,MODS 17 例(其中死亡 6 例),死亡原因均为 MODS。其中 MODS 组 WBC 增多、Plt 减少、降钙素原(procalcitonin, PCT) $> 0.5 \mu\text{g/L}$ 及 SCr 升高者比例均高于非 MODS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析结果

以 WBC 增多、Plt 减少、SCr 升高、PCT $> 0.5 \mu\text{g/L}$ 为自变量,发生 MODS 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:SCr 升高、Plt 减少为恙虫病发生 MODS 的预测因素。见表 2。

2.3 MODS 器官功能衰竭早期及衰竭期的情况

17 例 MODS 患者各个器官功能衰竭早期/衰竭期发生率由高自低依次为:凝血功能(88.2%),Plt 减少 15 例,其中伴弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC) 4 例;肺(47.1%),ARDS 6 例,ALI 2 例;外周循环(41.2%),感染性休克 7 例;心脏(35.3%),急性心力衰竭 6 例,其中 II 级 4 例,

表 1 两组临床资料比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	热程/(d, $\bar{x} \pm s$)	PCT/[$\mu\text{g/L}$, M (P_{25} , P_{75})]	
MODS ($n=17$)	9/8	59.318 \pm 24.671	8.765 \pm 3.784	1.960 (0.875, 6.600)	
非 MODS ($n=251$)	116/135	51.798 \pm 22.263	8.588 \pm 4.692	0.334 (0.171, 0.717)	
$t/\chi^2/Z$ 值	0.292	1.339	0.161	4.212	
P 值	0.591	0.182	0.872	0.000	

组别	PCT>0.5 $\mu\text{g/L}$ 例 (%)	WBC 增多 例 (%)	Plt 减少 例 (%)	SCr 升高 例 (%)	ALT 或 TBil 升高 例 (%)
MODS ($n=17$)	14 (82.4)	9 (52.9)	15 (88.2)	13 (76.5)	15 (88.2)
非 MODS ($n=251$)	95 (37.8)	73 (29.1)	71 (28.3)	4 (1.6)	171 (68.1)
$t/\chi^2/Z$ 值	13.073	4.272	26.257	150.261	3.027
P 值	0.000	0.039	0.000	0.000	0.082

表 2 恙虫病并发 MODS 多因素 Logistic 回归分析

变量	b	S_b	Wald χ^2 值	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
WBC 增多	0.352	0.764	0.212	0.645	1.422	0.318	6.353
Plt 减少	2.207	0.913	5.849	0.016	9.093	1.520	54.403
SCr 升高	4.190	0.754	30.834	0.000	65.994	15.041	289.553
PCT>0.5 $\mu\text{g/L}$	0.564	0.874	0.417	0.518	1.758	0.317	9.747

Ⅲ级 2 例;脑 (23.5%) 昏迷, 4 例, 其中中度昏迷 3 例, 重度昏迷 1 例;肝 (23.5%), 急性肝衰竭 2 例, 严重肝功能损害 2 例;肾 (17.6%), AKI (2 期以上) 3 例, 其中 2 期 1 例, 3 期 2 例;胃肠道 (17.6%), 上消化道大出血 3 例;代谢 (11.8%), 糖尿病酮症酸中毒 2 例。

2.4 死亡组与存活组临床资料对比

恙虫病 MODS 患者死亡组与存活组 ARDS 或 ALI 发生情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 死亡组 ARDS 或 ALI 发生率更高。见表 3。

表 3 MODS 患者死亡组与存活组临床资料比较

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	热程/(d, $\bar{x} \pm s$)	ALI 或 ARDS 例 (%)	DIC 例 (%)
死亡组 ($n=6$)	56.73 \pm 30.60	9.33 \pm 2.34	5 (83.3)	3 (50.0)
存活组 ($n=11$)	60.73 \pm 22.35	8.46 \pm 4.46	3 (27.3)	1 (9.1)
t 值	0.310	0.446	-	-
P 值	0.761	0.662	0.049	0.099

3 讨论

恙虫病立克次体感染人体后, 产生的立克次体毒素可导致血管炎及血管周围炎, 进而导致器官功能损害, 甚至发生 MODS, MODS 是恙虫病重症化和死亡的原因。

导致恙病患者发生 MODS 的影响因素是多方面的。传统认识是: 高龄、热程长而未有效治疗者,

更容易发生严重并发症甚至死亡^[7-8], 然而, 本研究表明, 恙虫病 MODS 患者的热程和年龄与非 MODS 患者比较无差异。而且笔者注意到, 有的患者可在发病数天时就发生 MODS 甚至死亡; 另一些患者在确诊及治疗时病程已超过 2 周却无并发症且治疗后迅速好转。因此, 本研究未能说明热程长短及年龄大小与恙虫病发生 MODS 有关。推测病情轻重及是否发生 MODS

还可能与恙虫病立克次体基因型的不同、毒株毒力的强弱、感染立克次体数量的多少、个体免疫状态的差异或基础疾病等有很大关系^[9]，然而上述因素在临床实践中是很难考量的。

血清 PCT > 0.5 μg/L 常提示细菌感染或脓毒血症可能，PCT 在诊断细菌感染及脓毒血症方面具有重要价值^[10]，但 PCT 对恙虫病的临床意义尚未完全明确，PETER 等^[11]研究发现，PCT 升高与 ICU 住院恙虫病患者的病死率相关，薛聃等^[12]的研究结果与之一致，本研究 MODS 患者 PCT 水平升高，MODS 患者 PCT > 0.5 μg/L 者比例高于非 MODS 患者，与 PETER 等及薛聃等的研究有类似之处。

然而，SCr 升高及 Plt 减少才是恙虫病发生 MODS 的预测险因素，其在恙虫病预测 MODS 方面具有重要价值。

为初步揭示影响恙虫病 MODS 患者重症化和死亡的关键因素，笔者分析 MODS 患者的一般资料及各器官功能障碍发生的情况。MODS 患者 Plt 减少的情况更加普遍和突出，Plt 减少可能是病情严重的体现，其直接负面影响是出血，尤其对上消化道大出血有促进作用，但 Plt 减少的原因尚未阐明。严重肺损害主要表现为 ARDS 或 ALI，其在死亡组比例高于存活组提示 ARDS 或 ALI 的发生很可能与死亡直接相关。肝损害虽是恙虫病最常见的并发症^[8, 13]，但严重肝损害或肝衰竭在恙虫病 MODS 患者发生率较低，多可通过内科治疗得以好转，多非死亡直接原因。有关肾脏损害，笔者曾做过相关研究：恙虫病患者 AKI 2、3 期者极少，但 AKI（包括 1 期）有可能是恙虫病重症化或发生 MODS 的关键因素^[14]，需重点监测。本研究报道的 2 例严重代谢功能障碍均为糖尿病并酮症酸中毒及昏迷，提示恙虫病或可诱发糖尿病患者并发酮症酸中毒，进而促进 MODS 发生。

由于 MODS 患者的治疗极其复杂及强调个体化，本研究无法揭示治疗策略与 MODS 预后的关系。如能前瞻性对照观察恙虫病 MODS 与非 MODS 患者临床表现的细节，或可进一步揭示影响恙虫病发生 MODS 及死亡的因素，进一步做到早期预测，降低病死率。

参 考 文 献:

- [1] WU Y C, QIAN Q, MAGALHAES R J, et al. Rapid increase in scrub typhus incidence in mainland China, 2006-2014[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94(3): 532-536.
- [2] ZHANG W Y, WANG L Y, DING F, et al. Scrub typhus in mainland China, 2006-2012: the need for targeted public health interventions[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(12): e2493.
- [3] 李兰娟, 任红. 传染病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 140-144.
- [4] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准 (2015) [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(2): 99-101.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2012 年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(6): 321-327.
- [6] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [7] WANG C C, LIU S F, LIU J W, et al. Acute respiratory distress syndrome in scrub typhus[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 76(6): 1148-1152.
- [8] KIM D M, KIM S W, CHOI S H, et al. Clinical and laboratory findings associated with severe scrub typhus[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10(1): 108.
- [9] ASTRUP E, JANARDHANAN J, OTTERDAL K, et al. Cytokine network in scrub typhus: high levels of interleukin-8 are associated with disease severity and mortality[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(2): e2648.
- [10] CHRIST-CRAIN M, JACCARD-STOLZ D, BINGISSER R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 600-607.
- [11] PETER J V, KARTHIK G, RAMAKRISHNA K, et al. Elevated procalcitonin is associated with increased mortality in patients with scrub typhus infection needing intensive care admission[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(3): 174-177.
- [12] 薛聃, 魏琼英, 林琼. 恙病患者血清降钙素原水平的变化及其临床意义 [J]. *中华传染病杂志*, 2015, 33(3): 166-167.
- [13] LIANG X J, HUANG S M, LI J P, et al. Hepatic impairment induced by scrub typhus is associated with new onset of renal dysfunction[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 63-68.
- [14] 韩焕钦, 李俊彦, 胡海铃, 等. 恙病患者发生急性肾损伤的临床研究 [J]. *广东医学*, 2017, 38(2): 273-275.

(王荣兵 编辑)