

• 论 著 •

建立肾综合征出血热重症化预测模型的研究*

喻才正¹, 张 砚¹, 张文瑄¹, 刘 伟¹, 雷 清^{2△}

华中科技大学同济医学院附属同济医院: 1. 公共卫生科; 2. 肾病内科, 湖北武汉 430030

摘要:目的 探讨肾综合征出血热(HFRS)重症化的影响因素并建立相关预测模型,从而为其有效治疗和改善临床管理提供科学依据。方法 纳入 2018 年 1 月至 2023 年 12 月在该院住院治疗的 HFRS 确诊患者为研究对象,根据临床严重程度分为轻症组(79 例)和重症组(34 例)。利用多因素 Logistic 回归分析探究 HFRS 重症化的影响因素,并基于多因素 Logistic 回归分析结果建立 HFRS 重症化预测模型。采用受试者工作特征曲线和曲线下面积(AUC)分析预测模型的预测价值。结果 年龄($OR=1.069, 95\%CI: 1.025\sim 1.115, P=0.002$),尿蛋白($OR=6.584, 95\%CI: 1.438\sim 30.141, P=0.015$),乳酸脱氢酶($OR=1.002, 95\%CI: 1.001\sim 1.004, P=0.002$)及血肌酐($OR=1.006, 95\%CI: 1.003\sim 1.009, P<0.001$)是 HFRS 重症化的独立影响因素。根据多因素 Logistic 回归分析结果构建重症化预测模型(P): $P=1/[1+e^{-(-9.458 + \text{年龄} \times 0.067 + \text{尿蛋白} \times 1.885 + \text{乳酸脱氢酶} \times 0.002 + \text{血肌酐} \times 0.006)}]$ 。此外,预测模型的 AUC 为 0.873($95\%CI: 0.810\sim 0.936, P<0.001$)。结论 HFRS 重症化预测模型的预测能力优于年龄、尿蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐。该预测模型简单实用,便于临床医生预测 HFRS 重症化,并及时采取有效治疗进行干预,从而改善患者临床预后。

关键词:肾综合征出血热; 严重程度; 影响因素; 预测模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2849-07

文献标志码:A

Establishment of a prediction model for severe hemorrhagic fever with renal syndrome*

YU Caizheng¹, ZHANG Yan¹, ZHANG Wenxuan¹, LIU Wei¹, LEI Qing^{2△}

1. Department of Public Health; 2. Department of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji

Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: Objective To explore the influencing factors of the severe hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and establish a relevant prediction model, so as to provide scientific basis for effective treatment and improving clinical management. **Methods** Patients diagnosed with HFRS who were hospitalized in the hospital from January 2018 to December 2023 were included as the study objects, and were divided into a mild group (79 cases) and a severe group (34 cases) based on clinical severity. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the significant influencing factors of clinical severity of HFRS, and a prediction model of HFRS severity was established based on the multivariate Logistic regression analysis results. The prediction value of the prediction model was analyzed by receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC). **Results** Age ($OR=1.069, 95\%CI: 1.025\sim 1.115, P=0.002$), urinary protein ($OR=6.584, 95\%CI: 1.438\sim 30.141, P=0.015$), lactate dehydrogenase ($OR=1.002, 95\%CI: 1.001\sim 1.004, P=0.002$) and serum creatinine ($OR=1.006, 95\%CI: 1.003\sim 1.009, P<0.001$) were independent factors influencing the severity of HFRS. Based on the results of multivariate Logistic regression analysis, a predictive model (P) was established: $P=1/[1+e^{-(-9.458 + \text{age} \times 0.067 + \text{urinary protein} \times 1.885 + \text{lactate dehydrogenase} \times 0.002 + \text{serum creatinine} \times 0.006)}]$. In addition, the AUC of the prediction model was 0.873 ($95\%CI: 0.810\sim 0.936, P<0.001$). **Conclusion** The prediction efficacy of the prediction model of severe HFRS is better than age, urinary protein, lactate dehydrogenase and serum creatinine. The prediction model is simple and practical, which is convenient for clinicians to predict the severe HFRS, and take effective treatment and intervention in time, so as to improve the clinical prognosis of patients.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; severity; influencing factor; prediction model

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82302065)。

作者简介:喻才正,男,主管技师,主要从事分子流行病学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: leiqing@tjh. tjmu. edu. cn。

肾综合征出血热(HFRS)也称为流行性出血热,由汉坦病毒感染引起,以发热、出血倾向、肾脏损伤为主要临床特征^[1]。该病是一种人畜共患传染病,鼠类等携带病毒的啮齿动物为主要传染源,在我国以黑线姬鼠和褐家鼠为主要自然宿主^[2]。全球大部分的HFRS病例报告于东亚,其中中国、俄罗斯和韩国报告病例数最多^[3-6],病死率高达5%~15%^[7]。我国HFRS疫情最为严重,2004—2019年中国大陆共报告HFRS病例209 209例,各省年发病率在0.00~13.05/100 000人^[8]。近年,虽然我国大部分省市HFRS发病率逐渐下降,但是在国内该病发病率仍然在较高水平波动^[9],仍对我国公共卫生造成严重威胁。

HFRS的发病机制复杂,仍未完全阐明。研究证实,汉坦病毒感染可引起血管内皮通透性增加、炎症细胞因子风暴、严重血小板减少和凝血障碍^[1,10]。此外,HFRS重症患者往往发展迅速,病情变化快,可能出现难治性休克、出血相关并发症、弥散性血管内凝血(DIC)和多器官功能衰竭,甚至死亡^[1,7]。目前,HFRS疫苗作用有限且尚无特效抗病毒治疗方法,因此,早发现、早诊断、早期对症支持治疗仍是HFRS患者治疗的主要原则^[11]。本研究旨在通过回顾性研究分析HFRS患者的一般特征、临床症状及实验室检查指标,探讨HFRS重症化的影响因素,构建重症化预测模型,从而为其有效治疗和改善临床管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月至2023年12月在本院住院治疗的HFRS确诊患者为研究对象。所有确诊患者流行病学史、临床症状及实验室结果均符合《肾综合征出血热防治专家共识》中的诊断标准^[12],并按照该标准分为轻型(体温不超过39℃,有皮肤黏膜出血点,尿蛋白为“+~++”,无少尿和低血压休克),中型(体温为39~40℃,球结膜水肿明显,皮肤、黏膜有明显瘀斑,病程中出现过收缩压低于90 mm-Hg或脉压差小于30 mmHg,少尿,尿蛋白为“++~+++”),重型(体温为40℃以上,有神经系统症状,休克,少尿达5 d或无尿2 d以内)和危重型(在重型基础上出现下列情况之一者,难治性休克,重要脏器出血,无尿2 d以上,其他严重合并症如心力衰竭、肺水肿、呼吸衰竭、昏迷、继发严重感染)^[12]。排除标准:(1)信息不全;(2)合并慢性肝炎和慢性肾炎;(3)合并

恶性肿瘤、血液病;(4)合并其他病原体感染。本研究最终纳入HFRS确诊患者113例,并根据临床分型分为轻症组(包括轻型、中型,78例)和重症组(包括重型、危重型,34例)。

1.2 资料收集 回顾性收集113例HFRS确诊患者的病历资料,包括人口学信息、既往史、入院时临床症状及实验室结果等。

1.3 统计学处理 采用统计软件SPSS23.0软件进行数据处理和分析。通过Shapiro-Wilk检验对连续变量进行正态性检验,变量若符合正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用Student *t*检验,变量若不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归分析(向前逐步回归法,进入标准为0.05,剔除标准为0.10)探究潜在影响因素与HFRS重症化之间的关联。根据回归分析结果构建重症化预测模型(P): $P = 1/[1 + e^{-(\beta_0 + \text{危险因素} 1 \times \beta_1 + \text{危险因素} 2 \times \beta_2 + \dots + \text{危险因素} X \times \beta_X)}]$ ^[13]。采用Hosmer-Lemeshow检验完成HFRS重症化预测模型拟合优度检验, $P > 0.05$ 表明拟合优度良好。利用约登指数分析HFRS重症化的最佳截断值^[14]。通过受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)评估预测能力,采用 Z 检验完成AUC之间的差异分析。此外,使用SPSS23.0软件通过抽样从113例HFRS确诊患者随机抽取50%的患者作为验证组,并将HFRS重症化预测模型应用于验证组,同时使用Kappa系数评价模型预测结果和患者实际临床严重程度的一致性,以评价预测模型的预测情况。 $Kappa \leq 0.4$ 表明一致性较差, $0.4 < Kappa \leq 0.6$ 表明一致性中度一致, $0.6 < Kappa \leq 0.8$ 表明有较高的一致性, $Kappa > 0.8$ 表明有极高的一致性^[15]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组HFRS患者一般特征分析 本研究纳入的113例HFRS确诊患者全年每月均有发病,1~4季度分别为19例(16.81%)、48例(42.48%)、11例(9.73%)及35例(30.97%)例。与轻症组相比,重症组年龄较大($P = 0.018$)。两组间性别、职业、高血压病史、糖尿病史、冠心病史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 两组 HFRS 患者一般特征比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	总体($n=113$)	轻症组($n=79$)	重症组($n=34$)	U/χ^2	P
年龄(岁)	49.0(35.0,59.0)	46.0(33.0,55.0)	55.5(41.0,63.0)	966.500	0.018
性别				1.141	0.286
男	84(74.34)	61(77.22)	23(67.65)		
女	29(25.66)	18(22.78)	11(32.35)		

续表 1 两组 HFRS 患者一般特征比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	总体($n=113$)	轻症组($n=79$)	重症组($n=34$)	U/χ^2	P
职业				4.475	0.215
农民	42(37.17)	34(43.04)	8(23.53)		
工人	30(26.55)	18(22.78)	12(35.29)		
家务及待业	21(18.58)	13(16.46)	8(23.53)		
其他	20(17.70)	14(17.72)	6(17.65)		
既往史					
高血压史	16(14.16)	9(11.39)	7(20.59)	—	0.242
糖尿病史	11(9.73)	7(8.86)	4(11.76)	—	0.732
冠心病史	3(2.65)	2(2.53)	1(2.94)	—	1.000

注：—表示由于四格表中有理论次数小于 5 时，采用 Fisher 精确检验，无相关数据。

2.2 两组 HFRS 患者临床症状分析 113 例患者中以发热(88.50%)最为常见。出现经典“三红”(颜面红、颈部红、胸部红)症状的患者有 14 例(12.39%)，出现经典“三痛”(头痛、腰痛、眼眶痛)症状的患者有 12 例(10.62%)，出现经典“三红三痛”症状的患者仅 9 例(7.96%)。两组患者发热、头痛、腰痛、眼眶痛等 11 种临床症状比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HFRS 患者的临床症状比较[$n(\%)$]

症状	总体 ($n=113$)	轻症组 ($n=79$)	重症组 ($n=34$)	χ^2	P
发热	100(88.50)	69(87.34)	31(91.18)	—	0.751
头痛	70(61.95)	48(60.76)	22(64.71)	0.157	0.692
腰痛	40(35.40)	27(34.18)	13(38.24)	0.171	0.679
眼眶痛	26(23.01)	17(21.52)	9(26.47)	0.329	0.566
颜面红	38(33.63)	26(32.91)	12(35.29)	0.061	0.806
颈部红	29(25.66)	18(22.78)	11(32.35)	1.141	0.286
胸部红	28(24.78)	21(26.58)	7(20.59)	0.458	0.499
腹泻	31(27.43)	20(25.32)	11(32.35)	0.591	0.442
腹痛	29(25.66)	19(24.05)	10(29.41)	0.358	0.550
恶心	50(44.25)	34(43.04)	16(47.06)	0.156	0.693
呕吐	41(36.28)	28(35.44)	13(38.24)	0.080	0.777

注：—表示由于四格表中有理论次数小于 5 时，采用 Fisher 精确检验，无相关数据。

2.3 两组 HFRS 患者实验室血检结果分析 与轻症组相比，重症组纤维蛋白原、血小板计数、总蛋白、白蛋白及间接胆红素水平较低($P<0.05$)，而活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间较长，降钙素原、白细胞计数、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、尿素氮、血肌酐及尿酸水平较高($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组 HFRS 患者实验室尿检结果分析 尿红细

胞、尿白细胞、尿蛋白、尿葡萄糖及尿胆红素的异常比例分别为 74.34%、32.74%、68.14%、26.55% 和 7.96%。与轻症组相比，重症组尿红细胞、尿白细胞、尿蛋白及尿胆红素的异常比例和尿比重均较高($P<0.05$)。见表 4。

2.5 HFRS 重症化预测模型构建 轻症组和重症组一般特征、临床症状和实验室结果组间单因素分析发现，纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、降钙素原、白细胞计数、血小板计数、天门冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、间接胆红素、乳酸脱氢酶、尿素氮、血肌酐、尿酸、尿红细胞、尿白细胞、尿蛋白、比重、尿胆红素可能与 HFRS 重症化密切相关。进一步将这些因素纳入多因素 Logistic 回归分析中，结果显示，年龄($OR=1.069, 95\%CI: 1.025\sim 1.115, P=0.002$)，尿蛋白($OR=6.584, 95\%CI: 1.438\sim 30.141, P=0.015$)，乳酸脱氢酶($OR=1.002, 95\%CI: 1.001\sim 1.004, P=0.002$)及血肌酐($OR=1.006, 95\%CI: 1.003\sim 1.009, P<0.001$)是 HFRS 重症化的独立影响因素。见表 5。进一步根据多因素 Logistic 回归分析结果构建 HFRS 重症化预测模型(P): $P=1/[1+e^{-(-9.458 + 年龄 \times 0.067 + 尿蛋白 \times 1.885 + 乳酸脱氢酶 \times 0.002 + 血肌酐 \times 0.006)}]$ ；模型预测值取值范围为 0~1；年龄单位为岁；尿蛋白纳入方程式时“阴性”为 0，“异常”为 1；乳酸脱氢酶单位为 U/L；血肌酐单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。Hosmer-Lemeshow 检验结果提示 HFRS 重症化预测模型拟合优度良好($\chi^2=4.844, P=0.774$)。此外，年龄、尿蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐变量之间不存在多重共线性[所有变量方差膨胀因子(VIF)均小于 2]，见表 6。通过约登指数确定 HFRS 重症化预测模型最佳截断值为 0.18，灵敏度为 97.1%，特异度为 66.7%。当模型预测值 ≥ 0.18 表明 HFRS 重症化风险较高，当模型预测值 < 0.18 时表明 HFRS 重症化风险较低。

表 3 两组 HFRS 患者实验室血检结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

实验室指标	总体($n=113$)	轻症组($n=79$)	重症组($n=34$)	t/U	P
纤维蛋白原(g/L)	2.80(2.25,3.91)	3.13(2.52,4.00)	2.29(1.86,3.63)	839.500	0.002
活化部分凝血活酶时间(s)	46.20(40.35,63.30)	45.05(39.90,58.70)	55.10(42.60,85.50)	988.500	0.033
凝血酶时间(s)	20.50(17.20,35.00)	19.00(16.80,29.80)	29.80(20.40,43.60)	852.000	0.005
降钙素原(ng/mL)	2.53(0.49,6.96)	1.46(0.41,4.06)	6.15(1.54,12.69)	656.500	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.93(9.11,26.00)	11.64(7.97,22.80)	20.62(14.07,31.71)	794.000	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	4.84(1.98,6.42)	4.42(1.84,6.17)	5.47(3.14,9.40)	1 041.500	0.059
血小板计数($\times 10^9/L$)	46.00(26.00,88.00)	55.00(30.00,127.00)	27.00(20.00,48.00)	796.000	<0.001
红细胞计数($\times 10^9/L$)	4.24(3.77,4.98)	4.18(3.67,4.92)	4.55(3.83,5.15)	1 133.000	0.189
血红蛋白(g/L)	131.40±29.40	128.90±29.99	137.40±27.50	1.415	0.160
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	40.00(23.00,72.50)	36.50(21.00,66.00)	51.00(30.00,100.00)	1 055.500	0.087
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	69.00(38.00,143.00)	65.00(37.00,104.00)	99.00(52.00,175.00)	961.500	0.036
总蛋白(g/L)	56.20±8.99	58.30±8.89	51.30±7.24	4.054	<0.001
白蛋白(g/L)	28.90±5.55	30.10±5.56	26.20±4.58	3.537	<0.001
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	9.30(6.60,14.70)	9.50(6.60,14.70)	8.90(6.40,14.00)	1 185.500	0.374
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.90(3.30,7.15)	4.95(3.30,7.10)	4.80(3.10,7.90)	1 310.000	0.919
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.35(3.20,6.20)	4.65(3.30,6.75)	3.85(2.20,4.90)	950.000	0.027
总胆固醇(mmol/L)	2.87(2.40,3.49)	2.92(2.48,3.55)	2.51(2.13,3.24)	1 054.000	0.085
乳酸脱氢酶(U/L)	528.00(391.00,833.50)	485.00(330.00,635.00)	687.50(509.00,1 189.00)	722.000	<0.001
尿素氮(mmol/L)	18.43(11.30,25.96)	14.43(8.40,22.04)	25.03(19.33,31.20)	632.500	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	308.00(164.00,450.00)	251.00(126.00,387.00)	429.50(351.00,572.00)	626.500	<0.001
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	483.30(350.90,594.00)	469.00(267.00,574.20)	539.25(451.00,641.00)	967.500	0.019

表 4 两组 HFRS 患者实验室尿检结果比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

检验指标	总体($n=113$)	轻症组($n=79$)	重症组($n=34$)	χ^2/U	P
尿红细胞				6.692	0.026
阴性	29(25.66)	25(31.65)	4(11.76)		
异常	84(74.34)	54(68.35)	30(88.24)		
尿白细胞				6.576	0.010
阴性	76(67.26)	59(74.68)	17(50.00)		
异常	37(32.74)	20(25.32)	17(50.00)		
尿蛋白				6.591	0.010
阴性	36(31.86)	31(39.24)	5(14.71)		
异常	77(68.14)	48(60.76)	29(85.29)		
比重	1.02(1.01,1.02)	1.01(1.01,1.02)	1.02(1.01,1.02)	653.000	<0.001
尿酸碱度	6.50(6.00,7.00)	6.50(6.00,7.00)	6.50(6.00,7.00)	1 125.000	0.532
尿葡萄糖				1.907	0.167
阴性	83(73.45)	61(77.22)	22(64.71)		
异常	30(26.55)	18(22.78)	12(35.29)		
尿胆红素				—	0.021
阴性	104(92.04)	76(96.20)	28(82.35)		
异常	9(7.96)	3(3.80)	6(17.65)		

注：—表示由于四格表中有理论次数小于 5 时,采用 Fisher 精确检验,无相关数据。

2.6 HFRS 重症化预测模型的 ROC 曲线分析 年龄、尿蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐及预测模型的 AUC 分别为 0.642(95%CI:0.526~0.757, $P=0.017$), 0.619(95%CI:0.511~0.727, $P=0.046$), 0.728(95%CI:0.629~0.827, $P<0.001$), 0.776(95%CI:

0.687~0.865, $P<0.001$)和 0.873(95%CI:0.810~0.936)。与年龄($Z=3.733, P<0.001$)、尿蛋白($Z=5.704, P<0.001$)、乳酸脱氢酶($Z=2.960, P=0.003$)及血肌酐($Z=2.403, P=0.016$)相比, HFRS 重症化预测模型具有更强的预测能力。见图 1。

表 5 HFRS 患者重症化的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄(岁)	0.067	9.602	0.002	1.069	1.025~1.115
尿蛋白	1.885	5.895	0.015	6.584	1.438~30.141
乳酸脱氢酶(U/L)	0.002	9.319	0.002	1.002	1.001~1.004
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.006	12.332	<0.001	1.006	1.003~1.009
常量	-9.458	21.871	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

表 6 变量间共线性分析

模型	未标准化系数		t	P	共线性统计	
	β	标准误			容差	VIF
常量	-0.597 0	0.155 0	-3.848	<0.001	—	—
年龄(岁)	0.007 0	0.003 0	2.845	0.005	0.957	1.045
尿蛋白	0.166 0	0.082 0	2.020	0.046	0.910	1.099
乳酸脱氢酶(U/L)	0.000 3	0.000 1	3.265	0.001	0.858	1.165
常量	0.000 7	0.000 2	4.117	<0.001	0.933	1.071

注:—表示无相关数据。

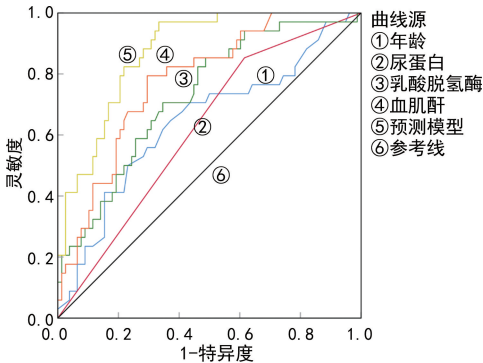


图 1 HFRS 重症化预测模型的 ROC 曲线

2.7 预测模型验证分析 使用 HFRS 重症化预测模型对验证组进行检验, $Kappa=0.606(P<0.001)$, 表明模型预测结果和患者实际严重程度的一致性较好。见表 7。HFRS 重症化预测模型预测验证组重症化的 AUC 为 0.855(95%CI:0.757~0.952, $P<0.001$), 见图 2。

表 7 HFRS 患者验证组重症化预测结果分析(n)

模型预测结果	实际严重程度			$Kappa$	P
	重症	轻症	合计		
重症	17	10	27	0.606	<0.001
轻症	1	29	30		
合计	18	39	57		

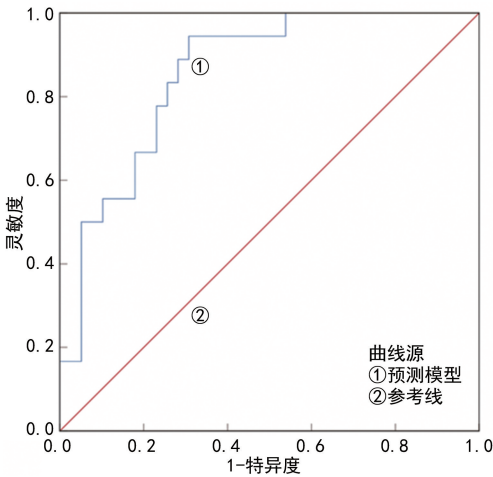


图 2 HFRS 重症化预测模型预测验证组重症化的 ROC 曲线

3 讨论

HFRS 是一种啮齿动物传播的人畜共患疾病, 以发热、毛细血管出血和急性肾功能损伤为主要特征, 是发展中国家的主要公共卫生问题之一^[1]。该病在世界范围内均有流行^[16]。目前 HFRS 疫苗效果有限且缺乏特效治疗药物^[11]。此外, HFRS 患者通常早期临床表现不典型, 病情往往进展较快, 病死率较高。因此, 构建 HFRS 重症化预测模型有利于临床医务人员早期判断患者疾病严重程度, 对患者的临床治疗和

管理意义重大。本研究旨在分析 113 例 HFRS 确诊患者一般特征、临床症状及实验室检查指标并建立 HFRS 重症化预测模型,以便临床医生更好地做出决策和提高治疗效果。

本研究结果显示, HFRS 患者多数为青壮年、男性居多,职业集中在农民、工人和家务及待业,部分患者合并高血压、糖尿病及冠心病,这与既往的研究相一致^[17-19]。青壮年男性是社会的主要劳动力,他们在农村田地务农及在工地劳作更容易接触到啮齿动物及其排泄物,因此感染 HFRS 的概率也更高。与本研究结果一致,西安交通大学一项有关 HFRS 的回顾性研究也将患者分为轻症组和重症组,并发现重症患者的年龄较轻症患者更大^[20]。同时,本研究多因素 Logistic 回归分析也发现,年龄是 HFRS 患者重症化的独立影响因素。

纳入本研究中 113 例 HFRS 患者出现发热、头痛、腰痛、眼眶痛、颜面红、颈部红、胸部红、腹泻、腹痛、恶性、呕吐等临床症状的比例均大于 20%,然而经典“三红三痛”症状不足 8%,这说明 HFRS 患者的临床症状虽然多样但是不具有特异性。此外,本研究结果显示,在轻症和重症患者之间 11 种临床症状均无明显差异,提示临床症状很难作为早期诊断 HFRS 患者重症的指标。HFRS 轻症患者会表现皮肤出血点,而重症患者可能会出现内脏器官出血、DIC 等症状^[2,7]。本研究结果显示,与轻症组相比,重症组纤维蛋白原、血小板计数较低,而活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间较长,表明 HFRS 重症患者出血倾向和凝血障碍更为明显。一项基于 395 例 HFRS 患者的队列研究也发现,与存活患者相比,死亡患者中出现 DIC 的比例更高,同时活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间更长和血小板计数更低^[21]。HFRS 患者出现凝血障碍的内在机制可能与汉坦病毒感染引起毛细血管广泛损伤,导致血栓生成和血小板活化有关^[22]。此外,本研究结果显示,乳酸脱氢酶水平升高是 HFRS 重症化独立影响因素。既往的研究发现, HFRS 患者血清中乳酸脱氢酶与穿孔素和 caspase 裂解细胞角蛋白 18 密切相关,提示乳酸脱氢酶水平升高可能会导致免疫反应引起的组织损伤^[23]。HFRS 会累及多系统、多器官,其中以肝肾功能损伤最为常见。本研究结果显示,重症组天门冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、血肌酐、尿酸水平较轻症组更高,同时重症组尿红细胞、尿白细胞、尿蛋白、尿胆红素的异常比例及尿比重也高于轻症组,说明重症患者的肝肾功能损伤更为严重。此外,多因素 Logistic 回归分析结果也提示,尿蛋白和血肌酐是 HFRS 重症化的独立影响因素。HFRS 的发病机制与免疫介导的反应密切相关,包括免疫复合物、补体激活、T 细胞反应、B 细胞反应和细胞因子的产生^[24]。在患者感染汉坦病毒后激活先天和适应性免疫应答诱导促炎性细胞因子,如肿

瘤坏死因子- α 、干扰素- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、趋化因子配体 2、趋化因子配体 5 水平显著升高,并促进内皮通透性增加,导致血管内皮屏障功能障碍,累计多器官包括肾脏^[25-27]。HFRS 患者出现肾功能损伤的背后机制较为复杂,可能与病毒的直接作用及炎性细胞因子浸润密切相关^[28]。

综上所述,本研究系统分析了 HFRS 患者一般特征、临床症状、既往史及实验室结果,发现 HFRS 患者为青壮年、男性居多,职业集中在农民、工人和家务及待业,临床症状虽然多样但是不具有特异性。此外,年龄、尿蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐是 HFRS 重症化的独立影响因素,并根据回归结果建立 HFRS 重症化预测模型。该预测模型简单实用,便于早期判断 HFRS 临床重症,及时采取有效治疗进行干预。建议临床医生在患者入院时及时进行尿蛋白、乳酸脱氢酶、血肌酐等项目的检测并根据具体情况动态监测,对于年龄较大或上述指标异常升高的患者应该重点关注。然而,动态监测上述指标也可能对患者带来一定的经济负担,因此临床医生在监测过程中可以对模型的指标进行单项检测,以降低模型使用的经济成本。后续会通过信息化技术将当前的 HFRS 重症化预测模型转化为微信小程序,在 HFRS 患者入院后通过医院管理信息系统弹窗提醒临床医生使用手机扫码进入小程序,然后输入预测模型中所需指标直接计算出模型预测值,评估出重症化风险大小。当模型预测值 <0.18 时,表明 HFRS 患者重症化概率较小,提示临床医生患者目前病情较为稳定;当模型预测值 ≥ 0.18 表明 HFRS 重症化概率较高,提示临床医生需要密切关注患者病情变化并及时调整患者的治疗方案防止病情进展。在微信小程序使用和推广的过程中需要与医院信息管理科、计算机中心、医务处及相关临床科室沟通协调,并开展相关培训,才能更好地应用于临床。本研究也存在样本量不大、仅为单中心研究等局限性,因此研究结果的推广性受限,同时需要更多研究验证才能更好地应用于临床。未来笔者将采取以下方式深入推进 HFRS 重症化相关研究:(1)与其他医疗机构合作建立多中心研究,探索其他潜在临床特征或生物标志物,进一步优化预测模型,提升预测模型的准确性;(2)尝试使用决策树或机器学习算法等不同建模技术构建 HFRS 重症化预测模型,与当前模型进行比较,以评估不同模型性能的差异;(3)通过互联网技术实现数据共享,便于其他研究者验证当前研究结果;(4)加强与临床科室的合作建立纵向研究,更好地提高模型的预测能力。通过不断推进 HFRS 重症化预测模型研究及持续优化临床应用路径,希望未来预测模型能更好地服务临床,为患者健康助力。

参考文献

[1] JIANG H, DU H, WANG L M, et al. Hemorrhagic fever

with renal syndrome; pathogenesis and clinical picture [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 163-171.

[2] SEHGAL A, MEHTA S, SAHAY K, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Asia: history, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention[J]. *Viruses*, 2023, 15 (2): 561-586.

[3] JIANG H, ZHENG X, WANG L, et al. Hantavirus infection; a global zoonotic challenge [J]. *Virol Sin*, 2017, 32 (1): 32-43.

[4] KARIWA H, YOSHIMATSU K, ARIKAWA J. Hanta-virus infection in East Asia[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2007, 30(5/6): 341-356.

[5] TKACHENKO E, KURASHOVA S, BALKINA A, et al. Cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia during 2000 — 2022 [J]. *Viruses*, 2023, 15 (7): 1537-1550.

[6] NOH J Y, CHEONG H J, SONG J Y, et al. Clinical and molecular epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea over a 10-year period[J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(1): 11-17.

[7] AVSIC-ZUPANC T, SAKSIDA A, KORVA M. Hantavirus infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 21: e6-e16.

[8] ZOU L X, SUN L. Analysis of hemorrhagic fever with re-nal syndrome using wavelet tools in mainland China, 2004—2019[J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 84-92.

[9] LI S, ZHU L, ZHANG L, et al. Urbanization-related envi-ronmental factors and hemorrhagic fever with renal syn-drome; a review based on studies taken in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 3328-3348.

[10] HEPOJOKI J, VAHERI A, STRANDIN T. The funda-mental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 727-734.

[11] DHEERASEKARA K, SUMATHIPALA S, MUTHU-GALA R. Hantavirus infections-treatment and preven-tion[J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2020, 12(4): 410-421.

[12] 中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华医学会感染病学分会. 肾综合征出血热防治专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(5): 257-265.

[13] WANG F, HOU H, WANG T, et al. Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combi-nation of laboratory tests [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020, 36: 101782.

[14] YU C, LEI Q, LI W, et al. Clinical characteristics, associ-ated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: a retrospective study in Wuhan, China[J]. *Am J Prev Med*, 2020, 59(2): 168-175.

[15] TANG W, HU J, ZHANG H, et al. Kappa coefficient: a popular measure of rater agreement[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27(1): 62-67.

[16] ZOU L X, CHEN M J, SUN L. Haemorrhagic fever with renal syndrome; literature review and distribution analysis in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 43: 95-100.

[17] LU Q B, LI H, JIANG F C, et al. The differential charac-teristics between severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome in the endemic regions[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (12): 477.

[18] ZHANG S, WANG S, YIN W, et al. Epidemic charac-teristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006—2012[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 384.

[19] FAN X, LIU Z, FU S, et al. Platelet distribution width at first day of hospital admission in patients with hemor-rhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus may predict disease severity and critical patients' survival [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 9701619.

[20] CHEN H, HUANG J, ZHANG J, et al. Early warning models for predicting severity in febrile and nonfebrile stages of hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2023, 76(2): 120-125.

[21] CHEN W J, DU H, HU H F, et al. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis; an observational cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 75.

[22] CONNOLLY-ANDERSEN A M, SUNDBERG E, AHLM C, et al. Increased thrombopoiesis and platelet activation in hantavirus-infected patients[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (7): 1061-1069.

[23] KLINGSTR M J, HARDESTAM J, STOLTZ M, et al. Loss of cell membrane integrity in puumala hantavirus-infected patients correlates with levels of epithelial cell apoptosis and perforin[J]. *J Virol*, 2006, 80 (16): 8279-8282.

[24] MANIGOLD T, VIAL P. Human hantavirus infections; epidemiology, clinical features, pathogenesis and immu-nology[J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13937.

[25] KELL A M, HEMANN E A. RIG-I-like receptor activa-tion drives type I IFN and antiviral signaling to limit Hantaan orthohantavirus replication[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(4): e1008483.

[26] KYRIAKIDIS I, PAPA A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Virus Res*, 2013, 175(1): 91-94.

[27] ZHANG C, TANG K, ZHANG Y, et al. Elevated plasma fractalkine level is associated with the severity of hemor-rhagic fever with renal syndrome in humans[J]. *Viral Im-munol*, 2021, 34(7): 491-499.

[28] FERLUGA D, VIZJAK A. Hantavirus nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9): 1653-1658.