

影响 SARS 临床病程的多因素分析

伍 卫,王景峰,江山平,陈为宪,尹松梅,严 励,詹 俊,陈锡龙,黄子通,李建国,刘品明
(中山大学附属第二医院非典型肺炎治疗小组,广东 广州 510120)

摘 要:【目的】对可能影响严重急性呼吸综合征(SARS)临床病程的多种因素进行 Logistic 回归分析,初步评价何种因素对 SARS 病程有影响。【方法】入选的 SARS 病例共 85 例(医务人员占 92.9%),男 15 例,女 70 例,平均年龄(28.9 ± 9.8)岁。以反映临床病程的指标作为因变量,包括持续发热时间,肺部病变初始出现至发展到最高峰的时间,肺部病变吸收时间。以可能影响临床病程的指标作为协变量,包括年龄、性别、潜伏期、初始体温、最高体温、持续发热 ≥ 39 °C 时间、病程中最大受累肺野数目、外周血白细胞减少、抗生素、甲基泼尼松龙、丙种球蛋白、干扰素 α、其他抗病毒药物等。应用二项分类 Logistic 回归对多因素进行分析。【结果】①影响持续发热的危险因素是病程中最大受累肺野数目、性别和最高体温;②影响肺部病变发展至高峰的危险因素是病程中最大受累肺野数目;③影响肺部病变吸收时间的因素是病程中最大受累肺野数目、干扰素 α 和年龄,其中受累肺野数目和年龄是危险因素。【结论】病程中最大受累肺野数是影响 SARS 临床病程的重要危险因素,年龄大、男性以及高体温等危险因素在不同方面影响 SARS 临床病程,干扰素 α 可能有助于缩短肺部病变吸收时间。

关键词:严重急性呼吸综合征;临床病程;Logistic 回归;影响因素

中图分类号:R56

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2004)02-0193-04

Multivariable Analysis of Factors Affecting Clinical Course in Patients with SARS

WU Wei, WANG Jing-feng, JIANG Shan-ping, CHEN Wei-xian, YIN Song-mei,
YAN Li, ZHAN Jun, CHEN Xi-long, HUANG Zi-tong, LI Jian-guo, LIU Pin-ming
(The SARS Working Group, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To study factors affecting clinical course of severe acute respiratory syndrome(SARS) with logistic regression for multivariable analysis to evaluate which factors effect on clinical course. 【Methods】85 cases of SARS were selected and 92.9% of them were medical staff. Among these patients, 15 were male and 70 female with mean age of (28.9 ± 9.8) years. Factors reflecting clinical course were set as the dependent, including duration of fever, the interval between initial pulmonary radiographic lesions to climax and the interval between initial pulmonary radiographic lesions to recovery, while those affecting clinical course as the covariates, including age, sex, incubation time, initial temperature, peak temperature, duration of persistent fever ≥ 39 °C, maximum number of involved pulmonary field, leucopenia, antibiotics, methylprednisolone, immunoglobulin G, interferon -α and other antiviral drugs. For the above factors, binary logistic regression was performed. 【Results】Risk factors affecting duration of fever were the maximum number of involved pulmonary field, sex, and peak temperature. Risk factor affecting pulmonary lesions progressing to the climax is the maximum number of involved pulmonary field. Factors affecting the interval between initial pulmonary radiographic lesions to recovery were maximum number of involved pulmonary field, interferon - α and age among which the maximum number of involved pulmonary field and age

收稿日期:2003-12-15

作者简介:伍 卫(1957-),女,广东台山人,教授,博士生导师.E-mail:wu.wei@medmail.com.cn

were risk factor. **【Conclusion】**The maximum number of involved pulmonary filed is the important risk factor affecting clinical course of SARS ,and meanwhile such factors as advanced age, male, and peak temperature affect the clinical course in respective way. Interferon - α may contribute to shorten duration from initial pulmonary changes to recovery.

Key words SARS; clinical course; logistic regression; factor

[J SUN Yat-sen(Med Sci), 2004, 25(2): 193 - 封 4]

传染性非典型肺炎又称为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),是由 SARS 冠状病毒引起的新传染性疾病^[1]。对本病的病原学、流行病学、临床与防治等方面已有不少研究报道,但尚不清楚影响本病临床病程的主要因素。本研究对可能影响 SARS 临床病程的多种因素进行 Logistic 回归分析,初步评价何种因素对 SARS 病程有影响。

1 资料与方法

1.1 病例来源

1 例男性病人 44 岁,发热、咳嗽 5 d,胸片示右上肺大片阴影,拟诊大叶性肺炎于 2003 年 1 月 30 日下午收入我院呼吸内科。入院第 3 d(2003 年 2 月 1 日)上午,患者出现明显低氧血症,诊断为具有传染性的非典型肺炎(后来称为 SARS),遂将该患者转送至当时广东省卫生厅指定医院的传染病科进一步治疗。2003 年 2 月 3 日,与该患者有接触的医护人员开始发病,随后出现罕见的医院内成批医务人员 SARS 爆发及连续传播^[2-4]。该病例因传染性极强,后来被称为超级传播者(super-spreader)。

本组病例符合下述情况:①有明确与上述病人相关的接触史;②属本院医务人员及其家属;③于 2003 年 2 月 5 日至 3 月 10 日期间入住本院特设的隔离病房全程治疗;④符合广东省 SARS 临床诊断标准^[4]。本组病例均受感染于同一社区患者,同期发病。

入选本组病例共 85 例,其中医务人员 79 例(92.9%),家属 6 例(7.1%)。入院高峰时间在 2 月 5 日至 2 月 25 日(21 天,81/85 例,占 95.3%)。85 例中,男 15 例,女 70 例,平均年龄(28.9±9.8)岁(16~62 岁)。平均住院时间(16.6±6.9) d。除 2 例有高血压、1 例有糖尿病史外,其余患者以往身体健康。在肺部病变吸收以前,所有患者每 2~3 d 做 1 次 X 线胸片检查。

1.2 Logistic 回归

1.2.1 因变量 将反映临床病程的指标作为因

变量 y_0 。持续发热时间为 $y_1 > 9 d = 1, \leq 9 d = 0$;肺部病变初始出现至发展到最高峰的时间为 $y_2 > 7 d = 1, \leq 7 d = 0$;肺部病变吸收时间为 $y_3 > 14 d = 1, \leq 14 d = 0$ 。

1.2.2 协变量 将可能影响临床病程的指标作为协变量(自变量) x_0 。年龄(岁)为 x_1 ;性别为 x_2 :男 = 1,女 = 0;自明确接触史至初始发热时间,即潜伏期(d)为 x_3 ;初始体温(°C)为 x_4 ;最高体温(°C)为 x_5 ;持续发热 ≥ 39 °C 时间为 $x_6 > 2 d = 1, \leq 2 d = 0$;病程中最大受累肺野数目(个)为 x_7 ;外周血白细胞减少为 x_8 :有 = 1,无 = 0;抗生素为 x_9 :氨基糖甙类 = 1,四环素类和氨基糖甙类 = 2,四环素类和氟喹诺酮类 = 3,四环素类、氨基糖甙类和氟喹诺酮类 = 4,四环素类、氟喹诺酮类和万古霉素 = 5;甲基泼尼松龙最大剂量(mg/d)为 x_{10} ;丙种球蛋白总剂量(g)为 x_{11} ;干扰素 α 为 x_{12} :有 = 1,无 = 0;其他抗病毒药物为 x_{13} :无 = 0,利巴韦林 = 1,奥司他韦 = 2;非甾体类退热药为 x_{14} :有 = 1,无 = 0。

分析因变量分析因变量 y_1 时,采用协变量 $x_1 \sim x_{14}$;分析 y_2, y_3 时,采用协变量 $x_1 \sim x_{13}$ 。

1.2.3 Logistic 回归分析 以向前法作二项分类 Logistic 回归分析,引入协变量的概率标准为 0.05,删除协变量的概率标准为 0.10,因变量值的分类界限值为 0.5。分类协变量(x_9, x_{13})的参照方法采用 indicator 法^[5]。应用 SPSS10.0 for windows 软件包进行统计学分析。

1.3 其他统计学方法

计量资料以均数 ± 标准差表示,计数资料以百分比表示。检验水准 α 取 0.05。

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 临床表现 在 85 例中,潜伏期(5.8±3.0) d。初始体温(38.3±0.6)°C,最高体温(39.1±0.6)°C。持续发热时间(9.0±4.4) d,持续发热时间 > 9 d 者 34 例,≤ 9 d 者 51 例。持续发热 ≥ 39

(下转封 3 to inside back cover)

(上接第 194 页 from page 194)

℃时间 > 2d 者 28 例, ≤ 2 d 者 57 例。肺部病变初始出现至发展到最高峰的时间 (6.8 ± 3.6) d, 肺部病变初始出现至发展到最高峰的时间 > 7 d 者 30 例, ≤ 7 d 者 55 例。病程中最大受累肺野数目 (2.7 ± 1.4) 个, 肺部病变吸收时间 > 14 d 者 46 例, ≤ 14 d 者 39 例。外周血白细胞减少 61 例 (71.8%)。本组无死亡病例。

2.1.2 治疗 使用抗生素 85 例 (100%), 其中单用氨基糖甙类 1 例, 四环素类和氨基糖甙类 18 例, 四环素类和氟喹诺酮类 10 例, 四环素类、氨基糖甙类和氟喹诺酮类 50 例, 四环素类、氟喹诺酮类和万古霉素 6 例。使用甲基泼尼松龙 55 例 (64.7%), 最大剂量 (76.4 ± 22.1) mg/d。使用丙种球蛋白 58 例 (68.2%), 总剂量 (27.3 ± 16.5) g。使用干扰素 α 40 例 (47.1%)。使用其他抗病毒药物 82 例 (96.5%), 其中利巴韦林 27 例, 奥司他韦 55 例。使用非甾体类退热药 68 例 (80%)。

在鼻导管吸氧状态下最低经皮血氧饱和度为 (95.2 ± 2.5)%。5 例使用面罩吸氧 (5.9%), 1 例使用面罩双水平无创机械通气 (BiPAP) (1.2%)。

2.2 影响持续发热的因素

在 Logistic 回归模型中, 因变量为持续发热时

间 (> 9 d = 1, ≤ 9 d = 0)。经过向前法筛选后, 最终保留在模型中的协变量为: 病程中最大受累肺野数目、性别和最高体温。三者的 OR (比数比) 值均 > 1, 提示受累肺野数目增加、男性、体温高, 有延长持续发热时间的危险。由于上述 3 者的 OR 值均较大, 因此, 是较强的危险因素 (表 1)。

最终得 Logistic 回归预测方程为: $P(1) = 1 / [1 + e^{-(-49.385 + 0.771 \text{ 病程中最大受累肺野数目} + 1.768 \text{ 性别} + 1.188 \text{ 最高体温})}]$ 。

2.3 影响肺部病变发展至高峰的因素

在 Logistic 回归模型中, 因变量为肺部病变初始出现至发展到最高峰的时间 (> 7 d = 1, ≤ 7 d = 0)。经过向前法筛选后, 最终保留在模型中的协变量仅为病程中最大受累肺野数目。其 OR 值 > 1, 提示受累肺野数目增加, 肺部病变发展至高峰时间延长的危险性增大。由于其 OR 值较大, 是较强的危险因素 (表 1)。

最终得 Logistic 回归预测方程为: $P(1) = 1 / [1 + e^{-(-3.132 + 0.883 \text{ 病程中最大受累肺野数目})}]$ 。

2.4 影响肺部病变吸收时间的因素

在 Logistic 回归模型中, 因变量为肺部病变吸收时间 (> 14 d = 1, ≤ 14 d = 0)。经过向前法筛选后, 最终保留在模型中的协变量为: 病程中最大受

表 1 影响严重急性呼吸综合征临床病程的多因素分析

Table 1 Multivariable analysis of factors affecting clinical course in patients with severe acute respiratory syndrome

	Constant (standard error)	Factor	Partial regression coefficient (standard error)	Odds ratio (95% confidence interval)	P
Duration of fever (y1)	-49.385 (21.580)	maximum number of involved pulmonary fields (x7)	0.771 (0.224)	2.162 (1.394 - 3.352)	0.001
		sex (x2)	1.768 (0.767)	5.856 (1.302 - 26.331)	0.021
		peak temperature (x5)	1.188 (0.549)	3.280 (1.119 - 9.612)	0.030
Interval between initial pulmonary radiographic lesions to climax (y2)	-3.132 (0.702)	maximum number of involved pulmonary fields (x7)	0.883 (0.222)	2.418 (1.563 - 3.740)	0.000
Interval between initial pulmonary radiographic lesions to recovery (y3)	-2.901 (1.056)	maximum number of involved pulmonary fields (x7)	0.886 (0.248)	2.426 (1.492 - 3.947)	0.000
		interferon - α (x12)	-1.979 (0.589)	0.138 (0.044 - 0.439)	0.001
		age (x1)	0.059 (0.030)	1.061 (1.001 - 1.124)	0.045

(下转封 4 to back cover)

(上接封3 from inside back cover)

累肺野数目、干扰素 α 和年龄。病程中最大受累肺野数目、年龄的 OR 值均 > 1 , 提示受累肺野数目、年龄增加, 有延长肺部病变吸收时间的危险, 前者的 OR 值较大, 是较强的危险因素。干扰素 α 的 OR 值 < 1 , 提示干扰素 α 对于缩短肺部病变吸收时间有益(表 1)。

最终得 Logistic 回归预测方程为: $P(1) = 1 / [1 + e^{-(-2.901 + 0.886 \text{ 病程中最大受累肺野数目} - 1.979 \text{ 干扰素} + 0.059 \text{ 年龄})}]$ 。

3 讨 论

传染性疾病的临床病程受多种因素影响。例如, 经历各种不同的医疗干预, 随着发病时间不同, 病原体的致病力、毒力以及人群的免疫力有所差异; 等等。分析单因素对临床病程的影响存在着偏性, 而 Logistic 回归模型能克服这些弱点, 近年来在临床研究中得到广泛应用。

本研究用 Logistic 回归模型分析发现, 在可能影响临床病程的多项指标中, 肺部受累范围是影响病程的主要危险因素。这一特点与我们的临床观察相符合, 表现为肺部受累范围越广泛者, 肺部病变吸收越缓慢, 患者住院时间越长。虽然目前推荐对重症 SARS 患者用肾上腺皮质激素治疗^[6], 但本组资料显示皮质激素并不能缩短 SARS 病程。

本研究发现, 干扰素 α 也是影响肺部病变吸收的主要因素。干扰素是一类具有多种生物活性的糖蛋白, 主要分为 α 、 β 、 γ 3 型。干扰素 α 、 β 的抗病毒作用较强, 干扰素 γ 的增强细胞免疫作用较强。干扰素已经用于治疗流行性感及其他呼吸道病毒感染, 对于腺病毒、呼吸道合胞病毒引起的肺炎, 有改善症状和缩短病程的作用。本次发生 SARS 初期病原体不明, 我们从临床表现估计病毒感染的可能性大, 因此尝试选用了干扰素 α 。现在回顾进行的 Logistic 回归分析发现, 干扰素 α 在众多的治疗药物中成为影响临床病程的重要因素之一, 初步提示干扰素 α 对 SARS 冠状病毒可能有一定治疗作用, 此点须进一步研究证实。

Lee 等^[7]报道高龄、血乳酸脱氢酶升高以及白细胞计数升高的 SARS 患者预后不良, 需要进入重症监护室治疗和死亡的危险性增大。本研究也发现, 年龄是影响 SARS 临床病程的危险因素。Booth 等^[8]分析了 144 例 SARS 患者的临床特征以及短期

预后, 发现原有糖尿病或其他基础疾病患者感染 SARS 后死亡率高, 需要进入重症监护室以及机械通气治疗的危险性增加, 预后不良。本组受到 SARS 感染的主要是医护人员, 绝大多数原来没有基础疾病, 因此, 本文未对这一方面进行分析。另外, Lee 等^[7]还报道男性是需要进入重症监护室治疗和死亡的危险因素, 但不是独立的危险因素。本研究也发现男性是影响 SARS 临床病程的危险因素。关于这一现象目前还没有得到满意的解释。有关影响 SARS 预后相关因素的研究也有待更进一步深入。

本组大样本病例发生在 SARS 最早期, 受感染于同一传染源, 同期发病, 诊断明确, 实属罕见^[2-4]。起病后全程在本院住院治疗, 病情经过清楚。因此, 分析其临床资料很有价值。当时该灾难性突发事件非常危急, 对 SARS 的认识极为有限, 因而未能顾及对所有患者取样做更详细实验室检查。至于相关实验室指标(如 SARS 特异性抗体、T 淋巴细胞亚群等)对 SARS 预后的影响有待进一步观察。

参考文献:

- [1] Ksiazek T G, Erdman D, Goldsmith C S, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1947-58.
- [2] Wu W, Wang J F, Liu P M, *et al.* A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China [J]. *Chin Med J*, 2003, 116(6): 811-8.
- [3] Wu W, Wang J F, Liu P M, *et al.* Comparison of clinical course of patients with severe acute respiratory syndrome among the multiple generations of nosocomial transmission [J]. *Chin Med J*, 2004, 117(1): 14-8.
- [4] 伍卫, 王景峰, 刘品明, 等. 医院聚集性感染的重症急性呼吸综合征 96 例临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(7): 453-7.
- [5] 刘润幸. SPSS10.0 医学统计方法与应用(高级统计) [M]. 广东: 广东人民出版社, 2001. 25-35.
- [6] 中华医学会, 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎(严重急性呼吸综合征, SARS)诊疗方案 [J]. *中华医学杂志* 2003, 83(19): 1731-52.
- [7] Lee N, Hui D, Wu A, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *N Engl J Med* 2003, 348(20): 1986-94.
- [8] Booth C M, Matukas L M, Tomlinson G A, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area [J]. *JAMA*, 2003, 289(21): 2801-9.

(编辑 黄小延)