

蜂蜇伤溶血患者的临床特征与危险因素及其列线图预测模型

李文来¹, 钟威², 李玥³, 李轩维¹, 马聪媛¹, 朱平^{1,4}

(1. 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443002; 2. 华南理工大学医学院; 3. 三峡大学第二临床学院/三峡大学仁和医院; 4. 三峡大学风湿免疫疾病研究所)

摘要: **目的** 探讨蜂蜇伤所致溶血患者的临床特征与危险因素, 并构建预测蜂蜇伤患者发生溶血的列线图模型。**方法** 回顾性分析三峡大学第一临床医学院 2004 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 365 例蜂蜇伤患者的临床资料, 归纳溶血组 (97 例) 和未溶血组 (268 例) 两组患者的临床特征, 采用多因素 Logistic 回归法分析蜂蜇伤所致溶血的危险因素; 利用 Rstudio 软件构建预测蜂蜇伤患者发生溶血的列线图模型, 并使用工作特征曲线 (ROC) 及校准图验证列线图模型的区分度和校准度, 最后利用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评价该模型在临床上的应用价值。**结果** 溶血组较非溶血组更易发生呕吐、皮肤过敏、横纹肌溶解、急性肾损伤 ($P<0.05$); 多因素 Logistic 分析显示, 女性、年龄 ≥ 45 岁、未处理伤口、活化凝血酶原时间 (APTT) 为蜂蜇伤患者发生溶血的独立危险因素 ($P<0.05$), 血浆白蛋白 (ALB) 为蜂蜇伤患者发生溶血的保护因素 ($P<0.05$); 所构建的列线图模型具有良好的区分度和校准度。**结论** 女性、年龄 ≥ 45 岁、未处理伤口、APTT 延长有助于为临床早期发现蜂蜇伤溶血提供一定预测作用, ALB 在蜂蜇伤患者发生溶血中起保护作用; 基于上述独立危险因素所构建的列线图可有效地预测蜂蜇伤后患者发生溶血的概率, 为临床早期干预提供依据。

关键词: 蜂蜇伤; 溶血; 危险因素; 列线图

中图分类号: R595.8 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2023)01-0011-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2023.01.003

Clinical characteristics and risk factors of patients with wasp sting hemolysis and its nomogram prediction model

LI Wenlai*, ZHONG Wei, LI Yue, LI Xuanwei, MA Congyuan, ZHU Ping

(* The First College of Clinical Medical Science of China Three Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of patients with hemolysis due to wasp stings, and construct a nomogram model to predict the occurrence of hemolysis in patients with wasp stings. **Methods** The clinical data of 365 patients with wasp stings admitted to the First Clinical School of Three Gorges University from January 2004 to December 2020 were retrospectively analyzed, the clinical characteristics of patients both in hemolyzed group (97 cases) or non-hemolyzed group (268 cases) were summarized and the risk factors of hemolysis caused by wasp sting were screened by multivariate Logistic regression method. Then, the Rstudio software is used to build a nomogram model for predicting the occurrence of hemolysis in patients with bee sting, and the ROC curves and calibration chart were used to verify the differentiation and calibration of the nomograms model, and finally decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical application value of the model. **Results** The results showed that the patients in hemolytic group were more prone to vomiting, skin sensibility, rhabdomyolysis, and acute renal than those in non-hemolytic group ($P<0.05$); the multifactorial Logistic analysis showed that gender (female), age (≥ 45 years), untreated wounds and APTT (activated partial prothrombin time) were the independent risk factors for hemolysis in wasp sting patients ($P<0.05$), and plasma albumin (ALB) was the protective factor for hemolysis in wasp sting patients ($P<0.05$). Additionally, the nomogram model constructed in this investigation had good discrimination and calibration. **Conclusion** The results suggested that female patients, age ≥ 45 years, untreated wounds, and prolonged APTT could be helpful to provide a certain predictive role for the early clinical detection of wasp sting hemolysis, while ALB played a protective role in the occurrence of hemolysis in wasp sting patients. The nomogram constructed based on the independent risk fac-

基金项目: 湖北省教育厅自然科学研究计划项目 (B2017024); 宜昌市医疗卫生研究项目 (A20-2-002)

作者简介: 李文来 (1996—), 男, 硕士研究生, 主要从事肾脏疾病研究。

通信作者: 朱平, 副教授, 主任医师, E-mail: topgan2000@163.com

tors mentioned above could effectively predict the probability of hemolysis in patients after wasp sting injury, thereby provide some basis for clinical early intervention.

Keywords: wasp stings; hemolysis; risk factors; nomogram

蜂蜇伤所致溶血属于急性溶血,起病急、病情重,以面色苍白、腰酸背痛、血红蛋白尿、乏力等为主要表现,严重者可导致周围循环衰竭、休克,甚至危及生命^[1]。若能深入了解蜂蜇伤溶血的危险因素,更早地识别高危人群,预测发生溶血的风险,采取有效措施,将可明显减少发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的风险。本文就蜂蜇伤后溶血的临床特征,探讨可能引起溶血的危险因素及保护因素,并构建相关的列线图模型,为临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2004 年 1 月至 2020 年 12 月就诊于三峡大学第一临床医学院诊断为蜂蜇伤的住院患者共计 467 例。纳入标准:(1)有明确的蜂蜇伤病史,且蜂蜇伤针数 ≥ 10 针(中、重型)^[2];(2)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往有溶血病史者;(2)既往有慢性肾病、肝功能不全、自身免疫性疾病等病史者;(3)病例资料不完整者。最终纳入研究对象 365 例。本研究已通过医院伦理委员会审核。

1.2 诊断标准 溶血诊断依据为有溶血的临床表现,实验室检查有溶血、红细胞破坏增多、骨髓红系代偿性增生^[3]。急性肾损伤诊断依据为 48 h 内血肌酐(Cr)升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dl}$),或 7 d 内 Cr 升至 1.5 倍基线值水平及以上;或连续 6 h 尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ^[4]。横纹肌溶解诊断依据为有引起横纹肌溶解的病因,临床出现肌肉酸痛、乏力等症状,肌酸激酶(CK) $\geq 1\,000 \text{ U/L}$,血、尿中肌红蛋白水平明显增高,尿潜血实验阳性

而镜下未见 RBC^[5]。

1.3 方法 收集符合纳入标准、未处理伤口患者的一般资料、临床信息及 24 h 内血液检查资料。主要检测指标为血常规 WBC、Hb、PLT,肝功能总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB),生化尿素氮(BUN)、Cr、乳酸脱氢酶(LDH)、CK、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、羟丁酸脱氢酶(HBDH),凝血功能部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)等。

1.4 统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用秩和检验,用四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述;采用多因素 Logistic 回归法分析蜂蜇伤所致溶血的危险因素。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以多因素 Logistic 回归分析结果为依据,利用 Rstudio 软件(R 4.2.1)建立蜂蜇伤患者溶血列线图模型。

2 结果

2.1 一般情况 365 例研究对象根据是否发生溶血,分为溶血组 97 例(26.5%)、非溶血组 268 例(73.5%)。溶血组中男 47 例、女 50 例,平均年龄(54.25 ± 12.90)岁, ≥ 45 岁者占 80.0%;非溶血组中男 167 例、女 101 例,平均年龄(39.96 ± 15.17)岁, ≥ 45 岁者占 48.5%。两组间性别、年龄、高血压病史、未处理伤口、呕吐、皮肤过敏、横纹肌溶解、急性肾损伤等差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料[例(%)]

组别	例数	性别(男)	年龄 ≥ 45 岁	高血压	未处理伤口	呕吐	皮肤过敏	横纹肌溶解	急性肾损伤
溶血组	97	47 (48.5)	78 (80.0)	18 (18.6)	15 (15.5)	38 (39.2)	56 (57.7)	53 (54.6)	76 (78.4)
非溶血组	268	167 (62.3)	130 (48.5)	10 (3.7)	3 (1.1)	54 (20.1)	113 (42.2)	14 (5.2)	32 (11.9)
χ^2		5.64	29.58	22.10	31.26	13.68	6.94	116.01	150.77
P		0.018	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	<0.001

2.2 血液指标检查 两组患者 TBil、ALT、AST、ALB、BUN、Cr、APTT、FIB、PTA、HBDH、WBC、Hb、LDH、CK、CK-MB 等指标差异均有统计学意义

($P<0.05$); PT、INR、PLT 等指标差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 两组患者血液指标检查结果[$M(P_{25}, P_{75})$]

血液指标	溶血组 (97 例)	非溶血组 (268 例)	Z	P
APTT ($\mu\text{mol/L}$)	82.69 (73.39, 91.99)	46.03 (42.99, 49.07)	-8.28	<0.001
PT (U/L)	14.16 (13.43, 14.88)	13.95 (13.13, 14.76)	-1.43	0.153
FIB (U/L)	3.10 (2.90, 3.29)	2.91 (2.80, 3.01)	-9.83	0.04
INR (g/L)	1.18 (1.13, 1.24)	1.14 (1.07, 1.21)	-2.61	0.09
PTA (mmol/L)	81.06 (76.92, 85.21)	86.84 (84.52, 89.15)	-3.08	0.002
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	21.51 (19.95, 23.05)	13.33 (12.36, 14.30)	-9.60	<0.001
Hb (g/L)	118.44 (113.36, 123.53)	129.22 (126.91, 131.53)	-3.43	<0.001
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	172.61 (154.18, 191.03)	190.15 (178.72, 201.58)	-1.87	0.075
LDH (U/L)	2 408.18 (1 963.26, 2 853.09)	466.31 (356.98, 575.65)	-11.38	<0.001
CK (U/L)	5 223.67 (3 635.34, 6 812.00)	1 034.66 (575.27, 1 494.06)	-9.41	<0.001
CK-MB (U/L)	294.44 (190.13, 398.75)	49.55 (36.48, 62.63)	-9.61	<0.001
HBDH ($\mu\text{mol/L}$)	1 800.24 (1 485.75, 2 114.73)	353.87 (269.52, 438.23)	-11.30	<0.001
TBiL ($\mu\text{mol/L}$)	74.68 (62.63, 86.72)	21.59 (18.97, 24.20)	-5.67	<0.001
ALT (U/L)	460.52 (245.73, 675.30)	81.28 (42.55, 120.00)	-9.46	<0.001
AST (U/L)	1 141.95 (745.07, 1 538.83)	229.16 (98.89, 359.43)	-9.83	<0.001
ALB (g/L)	35.79 (34.51, 37.06)	41.27 (40.65, 41.88)	-7.63	<0.001
BUN (mmol/L)	14.46 (11.96, 16.96)	7.06 (6.23, 7.89)	-8.93	<0.001
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	250.86 (166.60, 335.13)	97.22 (81.74, 112.70)	-7.81	<0.001

注：因表中大部分数据在 Shapiro-Wilk 检验中显示 $P>0.05$ ，不符合正态分布，为了统一表内数据格式，两组数据的分布特征描述均使用四分位数间距，计算差异的方法均为秩和检验。

2.3 影响因素分析 选取性别、年龄 ≥ 45 岁、未处理伤口、呕吐、皮肤过敏、ALB、PT、APTT、FIB、INR、PTA 等可能导致溶血的因素，采用 Logistic 回归模型进行单因素分析，结果显示性别、年龄、伤口处理情况、APTT、PTA 可能是蜂蜇伤溶血的高危影响因素。将 $P<0.05$ 的因素进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示女性、年龄 ≥ 45 岁、未处理伤口、APTT 延长为蜂蜇伤患者发生溶血的独立危险因素 ($P<0.05$)，血中 ALB 水平为蜂蜇伤患者发生溶血的保护因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 蜂蜇伤患者发生溶血的多因素 Logistic 回归

相关因素	回归系数	OR	P	95%CI
性别 ^a	2.06	7.83	0.002	2.09~29.27
年龄 ≥ 45 岁	0.87	2.39	0.02	1.15~4.96
未处理伤口	2.26	9.57	0.008	1.81~50.62
ALB	-1.76	0.84	<0.001	0.79~0.89
APTT	0.03	1.03	<0.001	1.02~1.04
PTA	-0.04	1.00	0.60	0.98~1.01

注：a，变量赋值男性=1、女性=2。

3 列线图模型的构建与验证

3.1 溶血列线图模型构建 将多因素回归分析确定的危险因素和保护因素按照 1:1 随机分配，分为训

练集与验证集。训练集是用来进行构建训练模型的数据，也是建立列线图的数据；验证集是模型训练过程中单独留出的样本集，用于调整模型的超参数和对模型的能力进行初步评估，是评估所建模型准确性的数据。将两组数据（表 4）纳入 Rstudio 软件，构建可视化列线图预测模型，并赋予各临床指标不同分数，根据总分预测蜂蜇伤患者发生溶血的风险（图 1）。根据此模型，假设某被蜂蜇伤的女性患者（5 分）、年龄 >45 岁（11 分）、蜇伤后未处理伤口（36 分），入院后查 ALB 40 g/L（34 分）、APTT 80 s（45 分），计算出该患者总得分为 131 分。以总分轴做一垂直线与发生溶血的概率轴相交，交点在 >0.9 处，对应可能发生溶血的概率 $>90\%$ ，提示需要注意观察该患者发生溶血的可能。

表 4 蜂蜇伤患者发生溶血列线图基本变量

变量	训练集(183人)	验证集(182人)	P
溶血[例(%)]	51 (27.9%)	46 (25.3%)	0.658
ALB($\bar{x}\pm s$)(g/L)	39.71 $\pm$ 6.39	39.91 $\pm$ 5.53	0.756
APTT($\bar{x}\pm s$)(s)	55.59 $\pm$ 34.17	55.96 $\pm$ 37.79	0.869
年龄 >45 岁[例(%)]	93 (50.8%)	79 (43.4%)	0.189
女性[例(%)]	71 (38.8%)	80 (44.0%)	0.371
未处理伤口[例(%)]	9 (4.9%)	9 (4.9%)	1.000

注：通过 Rstudio 软件对已有数据进行 1:1 的随机划分，两组人群数据特征相似，可以用验证集数据对训练集所建立的模型进行评估。

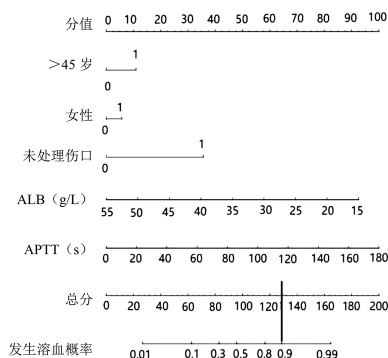


图 1 预测蜂蜇伤患者发生溶血概率的列线图

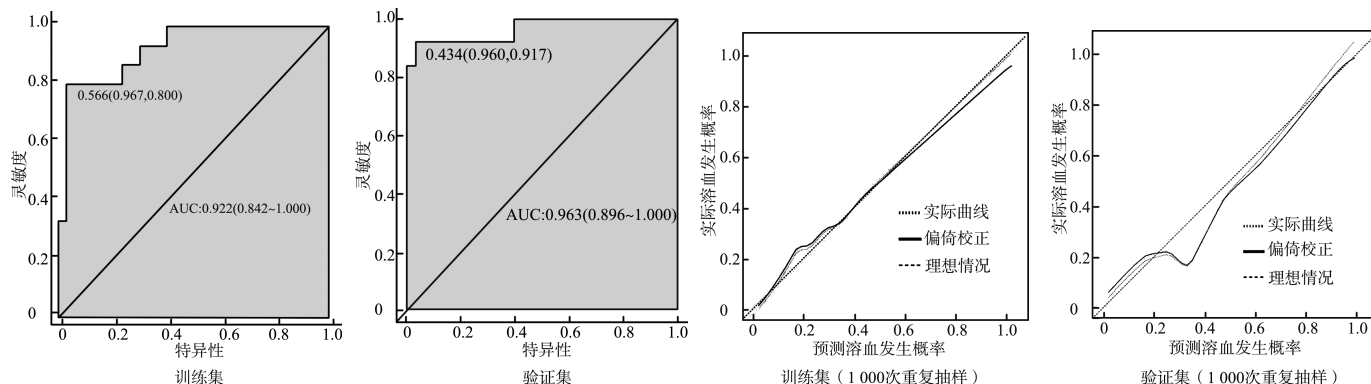
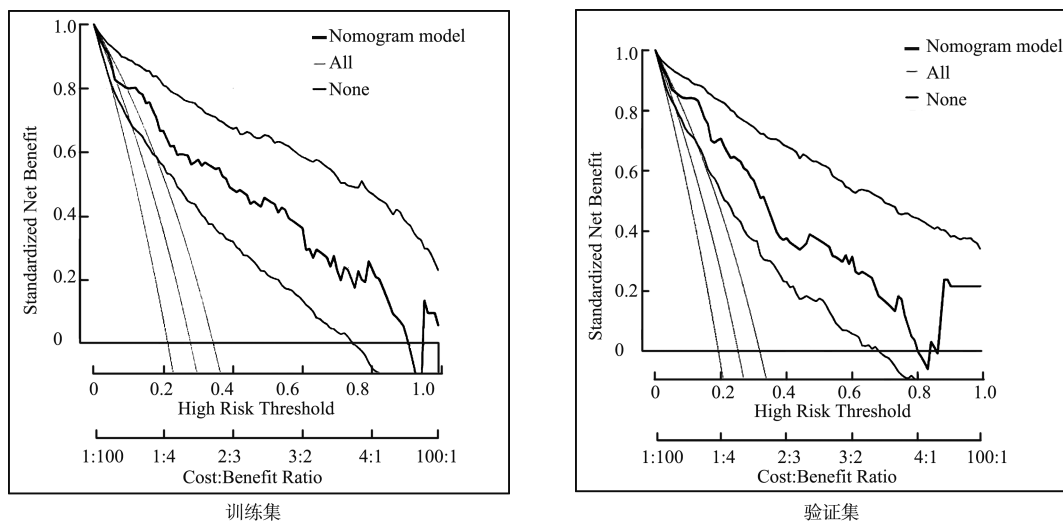


图 2 预测蜂蜇伤患者发生溶血列线图模型的验证



注: None 线在图中为 $y=0$ 的实线, All 线及其 95% 置信区间以虚线表示。

图 3 预测蜂蜇伤患者发生溶血列线图模型的 DCA

4 讨论

蜂蜇伤后以肾脏损伤最为常见, 心血管及血液系统次之。血液系统损伤以溶血最为常见^[9], 主要是蜂毒释放入血作用于 RBC 所致。目前已知的蜂毒成分超过 100 种, 其中常见的有胺类、多肽、酶及其他

3.2 预测溶血列线图模型的验证 训练集 ROC 曲线下面积 0.922 (95% CI 0.842~1.000), 区分度优良。训练集校准图展现出列线图模型的良好一致性, 从区分度与校准度两个方面证明了列线图预测模型的可靠性。见图 2。

3.3 预测溶血列线图模型的决策曲线分析 (DCA)

据文献报道蜂蜇伤溶血发生率为 19.2%~22.6%^[6-7]。按照阈值 (本研究取 20%) 无论是训练集还是验证集, DCA 曲线均位于 None 线 (所有患者都未发生溶血) 和 All 线 (都会发生溶血) 的上方, 根据 DCA 曲线原理^[8], 证明该模型具有临床实用性。见图 3。

蛋白质等。蜂毒释放入血后磷脂酶 A2、蜂毒肽参与细胞膜的破坏作用, 是引起溶血的主要原因^[10-11]。磷脂酶 A2 对 RBC 有直接毒性, 以分裂磷脂不饱和脂肪酸的方式将血液中的卵磷脂转变为溶血磷脂, 促进红细胞溶解^[12]。蜂毒肽引起溶血的机制目前尚不完全清楚, 一般认为蜂毒肽可抑制和破坏 RBC 膜上的

Na⁺-K⁺-ATP 酶,使细胞内 K⁺渗漏到细胞外,造成离子转运失衡、细胞内外渗透压改变;还可使 RBC 膜形成瞬时开放的小孔,Hb 分子漏出,导致溶血发生^[13]。有研究表明,蜂毒可改变 RBC 膜表面抗原特异性,刺激抗 RBC 抗体产生,继而造成免疫性溶血^[14-15]。除血液系统损害外,溶血产生的 Hb 能形成肾小管管型,进而损伤肾小管上皮细胞,导致 AKI,这也是蜂蜇伤所致 AKI 的主要原因之一^[14]。因此,建立早期预测蜂蜇伤后发生溶血的预警模型在临床上具有重要意义。

有研究证实,雌性在生理状态下 RBC 膜对毒素的敏感性更高,更易发生溶血^[16]。本研究亦发现女性相对男性更容易发生溶血,提示性别为溶血发生的危险因素,但尚需更多的临床研究验证。本研究发现年龄≥45 岁患者更容易发生溶血 (OR 2.39, 95%CI 1.15~4.96, P=0.02),与其他研究结果类似^[17],推测可能与生理功能减退有关。本研究还发现伤口处理者发生溶血风险更低,可能与伤口处理可减少毒素进入体内有关^[18]。APTT 是临床上常用的反映内源性凝血系统凝血活性的指标,有研究表明溶血发生后凝血因子 V、VIII 减少,使得 APTT 延长^[19];此外蜂蜇伤后导致肝功能受损,可使凝血因子生成减少,因此可以将 APTT 作为评估蜂蜇伤所致溶血的危险因素。ALB 有保护血细胞、调节凝血等作用^[20],还能与 A 组链球菌产生的链球菌溶血素 O 结合,并抑制其细胞毒性及溶血作用^[21],推测其在蜂蜇伤溶血中也可能具有相似作用,即能与毒液结合并抑制其溶血作用。

综上,本研究显示女性、年龄≥45 岁、APTT、未处理伤口为蜂蜇伤患者发生溶血的独立危险因素,ALB 为蜂蜇伤所致溶血的保护因素。本研究构建的预测蜂蜇伤患者发生溶血的列线图模型具有良好的区分度和校准度,在临床应用上使患者获益,可以更好地指导一线临床医生预测蜂蜇伤患者发生溶血的可能性,提前采取必要的干预措施。

参考文献

- [1] 许小平. 化学物理与生物毒素所致的溶血性贫血 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32 (5): 340-343.
- [2] 中国毒理学会中毒与救治专业委员会, 中华医学会湖北省急诊医学分会, 湖北省中毒与职业病联盟. 胡蜂蜇伤规范化诊治中国专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (9): 819-823.
- [3] Wang MH, Prince S, Tang Y, *et al.* Macroscopic hematuria in wasp sting patients: A retrospective study [J]. Ren Fail, 2021, 43 (1): 500-509.
- [4] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120 (4): c179-c184.
- [5] Greene E. Recognizing words and reading sentences with microsecond flash displays [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0145697.
- [6] Xie CH, Xu SB, Ding FF, *et al.* Clinical features of severe wasp sting patients with dominantly toxic reaction: Analysis of 1091 cases [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e83164.
- [7] 王茂合. 蜂蜇伤患者不良预后的危险因素分析及量化预测模型的建立 [D]. 贵州: 遵义医科大学, 2021.
- [8] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models [J]. Med Decis Making, 2006, 26 (6): 565-574.
- [9] 朱洁云, 罗毅洋, 冯基花, 等. 蜂蜇伤诊疗进展 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32 (11): 97-102.
- [10] Elieh Ali Komi D, Shafaghath F, Zwiener RD. Immunology of bee venom [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54 (3): 386-396.
- [11] Blank S, Bilo MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine [J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48 (4): 354-364.
- [12] Xie CF, Albulescu LO, Still KBM, *et al.* Varespladib inhibits the phospholipase A₂ and coagulopathic activities of venom components from hemotoxic snakes [J]. Biomedicines, 2020, 8 (6): 165.
- [13] Adib-Tezer H, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: Sensitization and immunotherapy [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2018, 16 (10): 1228-1247.
- [14] 巩建华, 袁海, 高召, 等. 胡蜂蜇伤致急性肾损伤治疗新进展 [J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30 (3): 107-111.
- [15] Nair R, Riddle EA, Thrall MA. Hemolytic anemia, spherocytosis, and thrombocytopenia associated with honey bee envenomation in a dog [J]. Vet Clin Pathol, 2019, 48 (4): 620-623.
- [16] Miller SA, Hohenhaus AE, Hale AS. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia [J]. J Am Vet Med Assoc, 2004, 224 (2): 232-235.
- [17] 宋晓燕, 张毅, 加丽丽. 利巴韦林治疗慢性丙型肝炎所致溶血性贫血的危险因素及药学监护 [J]. 贵州医药, 2021, 45 (9): 1373-1374.
- [18] 田世川, 张静, 罗志立. 基层医院治疗蜂蜇伤的疗效影响因素及预后判断指标的研究 [J]. 系统医学, 2018, 3 (15): 189-191.
- [19] Antwi-Baffour S, Kyeremeh R, Annison L. Severity of anaemia has corresponding effects on coagulation parameters of sickle cell disease patients [J]. Diseases, 2019, 7 (4): 59.
- [20] 段红杰, 柴家科, 邓虎平. 人白蛋白的功能及其在危重病治疗中的应用 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 37 (10): 926-929.
- [21] Vita GM, De Simone G, Leboffe L, *et al.* Human serum albumin binds streptolysin O (SLO) toxin produced by group A *Streptococcus* and inhibits its cytotoxic and hemolytic effects [J]. Front Immunol, 2020 (11): 507092.

(收稿日期: 2022-09-27; 修回日期: 2022-11-29)