

儿童早期复杂性阑尾炎预测模型的建立和验证

周亚军, 强红家, 曹源, 李鑫, 丁兆政, 朱东生
连云港市第一人民医院, 江苏连云港, 222000
通信作者: 朱东生, E-mail: zhudongsheng@tmu.edu.cn

【摘要】目的 建立并评估早期复杂性阑尾炎风险预测模型。**方法** 纳入 2019 年至 2022 年连云港市第一人民医院儿外科 241 例阑尾炎患儿, 建立预测模型、诺模图, 并进行内部验证。**结果** 筛选出阑尾周围渗出、C-反应蛋白与人血白蛋白比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值、阑尾直径、降钙素原、白细胞、中性粒细胞比值, 训练队列和验证队列的 AUC 值分别为 0.977(95%CI: 0.961~0.992)、0.968(95%CI: 0.953~0.981), 敏感度 0.983、0.932, 特异性 0.894、0.891, 校准曲线、H-L 检验($P=0.956>0.05$)显示预测值与实际值一致性较好, 预测准确值及准确率为 92.5%、0.911。**结论** 该模型预测能力较强, 可指导儿童早期复杂性阑尾炎的诊疗。

【关键词】 儿童; 早期复杂性阑尾炎; 预测模型; 诺模图; 内部验证

【文章编号】 2095-834X (2024)12-59-09

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.12.006

本文著录格式: 周亚军, 强红家, 曹源, 等. 儿童早期复杂性阑尾炎预测模型的建立和验证[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(12): 59-67.

Development and validation of a risk prediction model for early complicated appendicitis in children

Zhou Yajun, Qiang Hongjia, Cao Yuan, Li Xin, Ding Zhaozheng, Zhu Dongsheng

Department of pediatric surgery, First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhu Dongsheng, E-mail: zhudongsheng@tmu.edu.cn

【Abstract】Objective To establish and evaluate a risk prediction model for early complex appendicitis in children. **Methods** 241 children with appendicitis from the Department of Pediatrics at the First People's Hospital of Lianyungang from 2019 to 2022 were included to establish a predictive model and nomogram, and to conduct internal verification. **Results** The following variables were selected: PAE, CA, NLR, AD, PCT, WBC and PN. The AUC values of the training set and validation set were 0.977 (95% CI: 0.961~0.992) and 0.968 (95% CI: 0.953~0.981), respectively. The sensitivity was 0.983 and 0.932, and the specificity was 0.894 and 0.891, respectively. The calibration curve and H-L test ($P=0.956>0.05$) showed good consistency between the predicted and actual values, with prediction accuracy and precision of 92.5% and 0.911%, respectively. **Conclusion** The model has high predictive ability and can guide the diagnosis and treatment of early complex appendicitis in children.

【Keywords】 Children; Early complicated appendicitis; Prediction model; Nomogram; Internal validation

阑尾炎是引起儿童腹痛最常见的疾病之一^[1-3], 根据病理结果, 阑尾炎被划分为单纯性阑尾炎和复杂性阑尾炎, 两者独立存在又可进展转化, 如果没有及时得到正确的治疗, 部分单纯性阑尾炎经过 36~48 h 会演变为复杂性阑尾炎^[4], 但据统计平均在出现症状的第 2~6 d 才得到确诊, 因此约 43%~70% 的学龄前期

儿童和 12%~28% 的学龄期儿童在得到确诊时已进展为复杂性阑尾炎, 此时可能已发生阑尾化脓、穿孔或坏疽, 形成腹腔脓肿、腹膜炎等严重感染, 极易合并电解质紊乱^[5-7], 因此也失去了合适的手术时机, 只能采取脓肿引流或较长时间抗生素治疗^[8-9]。

延误诊断的主要原因是患儿病史主诉不清、

查体配合不佳、医务人员经验不足等,为了提高阑尾炎的诊断准确率,减少误诊的发生,一系列炎症指标和影像学检查被应用入临床工作中。血白细胞、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)指标与阑尾炎及其严重程度有关。近年的研究发现,CRP 与人血白蛋白的比值在反应炎症水平方面更敏感,中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为另一种炎症指标,也被用于阑尾炎的诊断和复杂性阑尾炎的鉴别^[10-12]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)广泛应用于腹痛患者的诊断,对于识别阑尾炎患者的特异性和敏感度都更高^[13-14]。本研究通过筛选以上数据,最终进行模型构建,用于早期复杂性阑尾炎的识别,并通过统计学方法验证其可靠性,期望通过此模型帮助临床医生提高早期复杂性阑尾炎的诊断准确率,从而为阑尾炎患儿提供合适的治疗方案,减少重症感染的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心,回顾性研究,调取 2019 年 8 月至 2022 年 12 月在连云港市第一人民医院小儿外科就诊、诊断为阑尾炎的患儿病历资料,共 693 例,通过如下纳入和排除标准最终选取 241 例。纳入标准:(1)年龄 1~14 岁;(2)发病时间小于 3 d;(3)实验室化验结果、腹部 CT 检查影像资料完整;(4)入院前未经抗生素治疗。

排除标准:(1)合并其他炎性疾病、免疫系统疾病、肿瘤和外伤,以及营养不良的患儿;(2)慢性阑尾炎患儿;(3)阑尾穿孔,或合并弥漫性腹膜炎、腹腔脓肿的患儿。该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和连云港市第一人民医院对研究的相关伦理要求,医院伦理批件号:LW-20240223001-01,已进行追溯性豁免。

1.2 分组标准 根据术后病理诊断,将 241 例患儿分为单纯性阑尾炎组和早期复杂性阑尾炎组,分别为 118 例、123 例,其中复杂性阑尾炎包括化脓性和坏疽性阑尾炎,分别为 101 例、22 例。病理分型依据如下:单纯性阑尾炎病变主要在黏膜层,组织切片间黏膜水肿、充血,黏膜下层有炎性细胞浸润;化脓性阑尾炎炎症侵犯阑尾全层,组织切片见各层均有炎性细胞浸润,黏膜溃疡坏死,呈蜂窝炎性改变;坏疽性阑尾炎组织切片见阑尾壁血管栓塞,全层广泛坏死。

1.3 资料收集队列 通过电子病历系统收集队列患儿临床资料包括:(1)一般资料:患儿年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、病程,其中病程是指开始出现症状至就诊的时间;(2)术前实验室检查结

果:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比值(percentage of neutrophil, PN)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEU)、淋巴细胞比值(percentage of lymphocyte, PL)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LY)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、CRP、人血白蛋白(albumin, ALB)、C-反应蛋白与人血白蛋白比值(CRP/ALB ratio, CA)、PCT;(3)CT 平扫结果、阑尾长度(appendix length, AL)、阑尾直径(appendix diameter, AD)、阑尾粪石(appendiceal fecolith, AF)、周围脂肪内条纹征(peripheral fat streak signs, PFSS)、阑尾周围渗出(peripheral appendix exudation, PAE)、盆腔积液(pelvic effusion, PE)、阑尾腔积液(appendix cavity effusion, ACE)(4)病理结果确定的阑尾炎类型。

1.4 预测模型构建和验证 为了控制共线性,解决过度拟合问题,采用套索(the least absolute shrinkage and selective operator, LASSO) Logistic 回归对所有变量进行初步筛选,而后将筛选出的变量进行多因素 Logistic 回归分析,使用向后逐步回归法进一步筛选,将最终筛选出的变量用于构建早期复杂性阑尾炎预测模型,进而用诺模图(nomograph)直观表示,用比值比(odds ratio, OR)量化单个变量的预测效能,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)并计算其特异性和敏感度,约登指数最大值即最佳截断值,以 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)及其 95%CI 评价指标的准确性。通过赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)评价拟合度。通过 ROC 曲线和校准曲线评估诺模图的性能。采用 Bootstrap 法重抽样 1 000 次进行内部验证,绘制训练队列和内部验证队列的 ROC 曲线并计算各自的 AUC 值,利用 AUC 值评估区分度,绘制各自的校准曲线(calibration curve),评估预测的准确度,临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)评估临床适用度,推测预测模型对于临床决策的净获益。

1.5 统计学方法 应用 R4.2.3 和 SPSS 27.0 软件进行数据处理和统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验判断是否符合正态分布,并进行方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料以中位数(四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示。计数资料用以例(%)表示。两组间比较,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布的计量资料采用 Mann-Whitney U 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。用“glmnet”及“caret”程序包进行 LASSO 逻辑回归分析,用“rms”及“nomogram”程序包绘制诺模图,用“pROC”程序包绘出 ROC 曲线,用“glmnet”,“rms”程序包绘制校准曲线,Hosmer-Lemeshow 检验评价

拟合优度。采用“rms”“rmida”程序包绘制临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 纳入研究中的 241 例患儿中, 男性 155 例, 女性患儿 86 例, 占比分别为 64.32%、35.68%, 男女比为 1.80:1.00。复杂性阑尾炎患儿共 123 人, 单纯性阑尾炎患儿共 118 人, 复杂性阑尾炎患儿中男性 86 人, 女性 37 人, 占比分别为 69.92%、30.08%, 单纯性阑尾炎患儿中男性 69 人, 女性 49 人, 占比分别为 58.47%、41.53%。两组间性别差异无统计学意义($P=0.064$), 年龄差异有统计学意义($P=0.003$)。样本中 6~14 岁患儿占比为 79.6% (图 1)。两组间 BMI、病程差异均无统计学意义($P=0.256$)。患者一般情况见表 1。

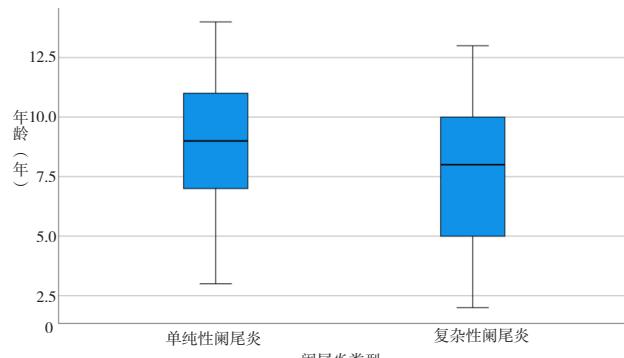


图 1 患者年龄分布图

2.2 单因素分析结果 单因素分析结果显示, 两组患者各实验室化验指标 WBC、PN、NEU、PL、LY、NLR、CRP、ALB、CA、PCT、差异均有统计学意义($P<0.05$), 两组患者 CT 影像观察指标中除阑尾长度差异无统计学意义($P>0.05$)外, 其余指标均有统计学意义($P<0.05$)。说明以上指标中除阑尾长度外均与复杂性阑尾炎相关, 详见表 1。

表 1 患者的特征和单因素分析结果

变量	复杂性阑尾炎组 (n=123)	单纯性阑尾炎组 (n=118)	χ^2/z 值	P 值
性别 [例 (%)]			3.437	0.064
男	86 (69.92)	69 (58.47)		
女	37 (30.08)	49 (41.53)		
年龄 [$M (P_{25}, P_{75})$, 岁]	8 (5, 10)	9 (7, 11)	-2.987	0.003
BMI [$M (P_{25}, P_{75})$, kg/m^2]	16.82 (15.50, 19.82)	17.74 (15.91, 20.12)	-1.137	0.256
病程 [$M (P_{25}, P_{75})$, d]	1 (1, 2)	1 (1, 2)	-0.611	0.542
白细胞 [$M (P_{25}, P_{75})$, $10^9/\text{L}$]	17.54 (12.88, 20.86)	11.89 (8.92, 14.76)	-6.89	<0.001
PN [$M (P_{25}, P_{75})$, %]	87.3 (82.2, 91.1)	77.60 (66.2, 81.96)	-9.029	<0.001
NEU [$M (P_{25}, P_{75})$, $10^9/\text{L}$]	14.65 (11.02, 17.58)	9.09 (5.00, 11.82)	-8.052	<0.001
PL [$M (P_{25}, P_{75})$, %]	7.2 (4.3, 11.9)	14.43 (10.31, 23.73)	-9.029	<0.001
LYM [$M (P_{25}, P_{75})$, $10^9/\text{L}$]	1.27 (0.8, 1.96)	2.04 (1.53, 2.54)	-6.251	<0.001
NLR [$M (P_{25}, P_{75})$]	11.77 (6.91, 19.81)	4.66 (2.39, 6.94)	-9.127	<0.001
CRP [$M (P_{25}, P_{75})$, mg/L]	70.6 (19.25, 129.8)	16.18 (5.87, 25.96)	-8.076	<0.001
ALB [$M (P_{25}, P_{75})$, g/L]	44.2 (41.2, 46.3)	44.6 (43.5, 47.6)	-2.347	0.019
CA [$M (P_{25}, P_{75})$]	1.60 (0.39, 3.07)	0.36 (0.135, 0.55)	-8.005	<0.001
PCT [$M (P_{25}, P_{75})$, ng/ml]	0.94 (0.22, 7.68)	0.18 (0.09, 0.27)	-7.684	<0.001
阑尾长度 [$M (P_{25}, P_{75})$, cm]	5.5 (4.8, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	-1.454	0.146
阑尾直径 [$M (P_{25}, P_{75})$, cm]	1.0 (0.8, 1.2)	0.7 (0.6, 1.0)	-6.877	<0.001
阑尾粪石 [例 (%)]			9.067	<0.001
有	79 (64.2)	53 (44.9)		
无	44 (35.8)	65 (55.1)		
周围脂肪内条纹征 [例 (%)]			31.564	<0.001
有	92 (74.8)	46 (39.0)		
无	31 (25.2)	72 (61.0)		
阑尾周围渗出改变 [例 (%)]			55.275	<0.001
有	68 (55.3)	12 (10.2)		
无	55 (44.7)	106 (89.8)		
盆腔积液 [例 (%)]			14.741	<0.001
有	37 (30.1)	12 (10.2)		
无	86 (69.9)	106 (89.8)		
阑尾腔积液 [例 (%)]			31.564	<0.001
有	92 (74.8)	46 (39.0)		
无	31 (25.2)	72 (61.0)		

注: BMI 为身体质量指数, PN 为中性粒细胞比值, NEU 为中性粒细胞计数, PL 为淋巴细胞比值, LYM 为淋巴细胞计数, NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值, CRP 为 C-反应蛋白, ALB 为人血白蛋白, CA 为 C-反应蛋白与人血白蛋白比值, PCT 为降钙素原。

2.3 预测因子筛选和模型的构建 将 21 个变量放入 LASSO-Logistic 回归模型中分析, 通过 10 重交叉验证, 筛选出 11 个变量(图 2), 分别为白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比值(PN)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)、C-反应蛋白与人血白蛋白比值(CA)、降钙素原(PCT)、阑尾直径(AD)、周围脂肪内条纹征(PFSS)、阑尾周围渗出(PAE)、阑尾粪石(AF)、阑尾腔积液(ACE)。将筛选出的 11 个变量再进行多因素 Logistic 回归分析, 最终得到 7 个具有统计学意义($P < 0.05$)的变量, 分别为白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比值(PN)、C-反应蛋白与人血白蛋白比值(CA)、降钙素原(PCT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、阑尾直径(AD)、阑尾周围渗出(PAE), 见表 2。将最终得到的 7 个变量绘制 ROC 曲线, 见图 3, 分析结果见表 3。根据多因素 Logistic 回归分析结果构建模型的诺模图, 见图 4。Lasso-logistic 回归方程为 Logit(P)

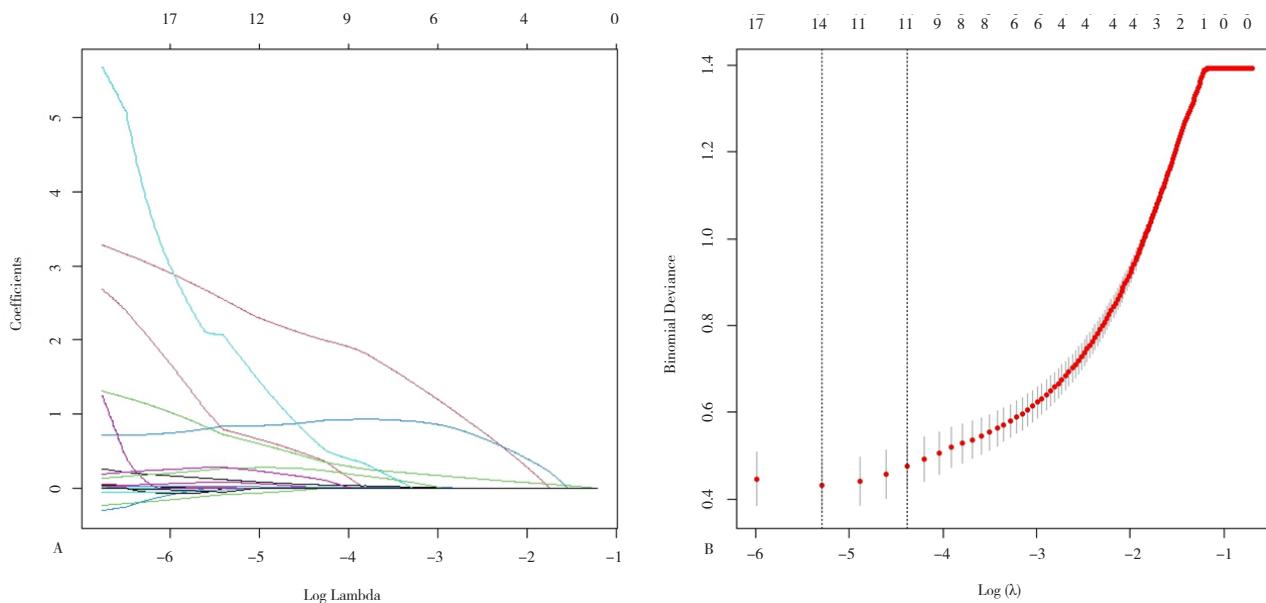


图 2 预测因子的 LASSO-Logistic 回归结果

注: A 为预测因子的 LASSO-Logistic 回归结果; B 为预测因子的 LASSO-Logistic 回归结果 10 重交叉验证结果, 2 条虚线分别表示 lambda.min 及 lambda.1 se, lambda.min 表示模型误差最小时的拉姆达值, lambda.1 se 表示模型误差一个标准误差内的拉姆达值, 本模型的 Lambda.min 和 Lambda.1 se 值分别为 0.005025126 和 0.01507538。

表 2 模型的系数和各变量的比值比

变量	β 值	SE 值	OR 值	95%CI 值	P 值
WBC	0.199	0.032	1.220	1.150-1.302	<0.001
PN	0.137	0.021	1.147	1.103-1.200	<0.001
CA	1.971	0.320	7.177	4.058-14.290	<0.001
PCT	3.437	0.810	1.410	1.203-1.653	<0.001
NLR	0.535	0.076	1.707	1.489-2.012	<0.001
AD	3.933	0.625	1.482	1.311-1.675	<0.001
PAE	2.391	0.354	10.921	5.452-21.878	<0.001
AIC	97.46				

注: WBC 为白细胞计数, PN 为中性粒细胞比值, CA 为 C-反应蛋白与人血白蛋白比值, PCT 为降钙素原, NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值, AD 为阑尾直径, PAE 为阑尾周围渗出, AIC 为赤池信息量准则拟合度。

$=1.434+0.105 \times \text{WBC}-0.184 \times \text{PN}+0.852 \times \text{NLR}+1.415 \times \text{CA}+1.900 \times \text{PCT}+3.584 \times \text{AD}+1.156 \times \text{PAE}$ 。

2.4 建立预测模型及内部验证、检验模型的预测效果 通过 Bootstrap 法重复抽样 1000 次, 进行内部验证^[15], 在训练队列和内部验证队列中, 模型的 ROC 曲线分析如图 5, 训练队列的 AUC 值为 0.977(95%CI: 0.961~0.992), 敏感度 0.983, 特异性 0.894, 内部验证队列的 AUC 值为 0.968(95%CI: 0.953~0.981), 敏感度 0.932, 特异性 0.891。模型的校准曲线(图 6)显示预测概率与实际发生之间具有良好的一致性, Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.956$, 显示模型与观测值拟合良好, 模型在训练队列和内部验证的 AUC 值提示模型具有良好的预测能力。准确率为 0.911, Kappa=0.821, 说明模型的准确率高、稳定性好。

2.5 预测模型临床适用度评价 在训练队列中进行决策曲线分析, 结果(图 7)显示模型具有最高的临床净收益水平, 在 0~1 的阈值概率水平中, 使用该模型

做出临床决策时,可以获得最大的净收益。临床影响曲线分析显示了该预测模型的临床有效率,当阈值概率大于 40% 预测评分概率值时,预测模型判定为复杂

性阑尾炎的人群与实际属于复杂性阑尾炎的人群高度匹配,证实预测模型可以在概率阈值范围内有效区分出早期复杂性阑尾炎患者。

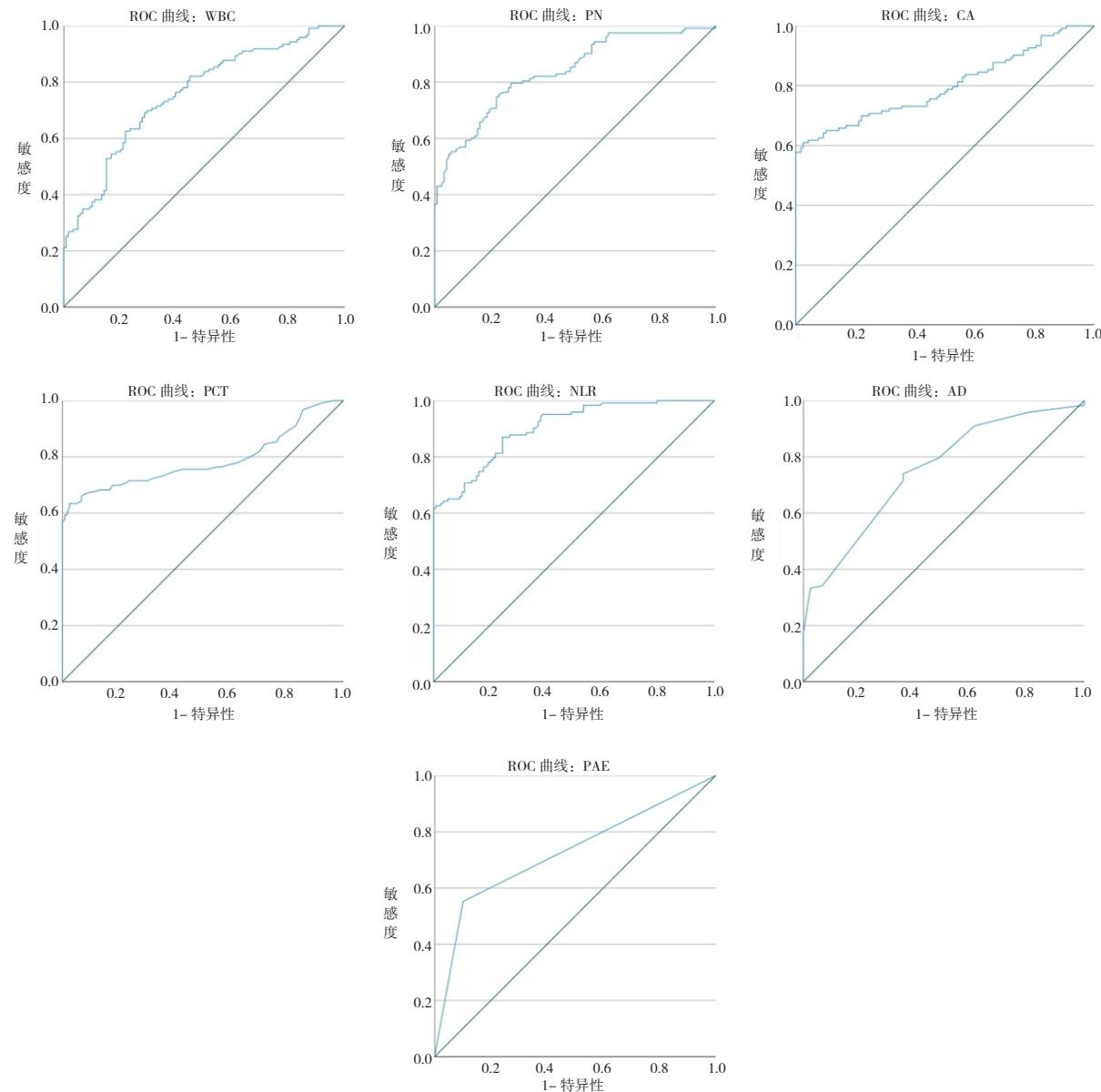


图 3 采用 ROC 曲线分析,诊断评价早期复杂性阑尾炎的独立预测因素

注:WBC 为白细胞计数,PN 为中性粒细胞比值,CA 为 C-反应蛋白与人白蛋白比值,PCT 为降钙素原,NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值,AD 为阑尾直径,PAE 为阑尾周围渗出。

表 3 ROC 曲线分析结果

检验变量	截断值	约登指数	AUC 值	95%CI 值	敏感度	特异性	P 值
WBC	15.045	0.406	0.757	0.697–0.817	0.626	0.78	<0.001
PN	82.275	0.528	0.836	0.787–0.886	0.748	0.78	<0.001
CA	1.03	0.585	0.798	0.741–0.856	0.61	0.975	<0.001
PCT	0.45	0.609	0.787	0.725–0.848	0.634	0.975	<0.001
NLR	6.95	0.624	0.902	0.866–0.938	0.87	0.754	<0.001
AD	0.85	0.384	0.751	0.690–0.811	0.74	0.644	<0.001
PAE		0.451	0.726	0.661–0.791	0.553	0.898	<0.001

注:WBC 为白细胞计数,PN 为中性粒细胞比值,CA 为 C-反应蛋白与人白蛋白比值,PCT 为降钙素原,NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值,AD 为阑尾直径,PAE 为阑尾周围渗出。

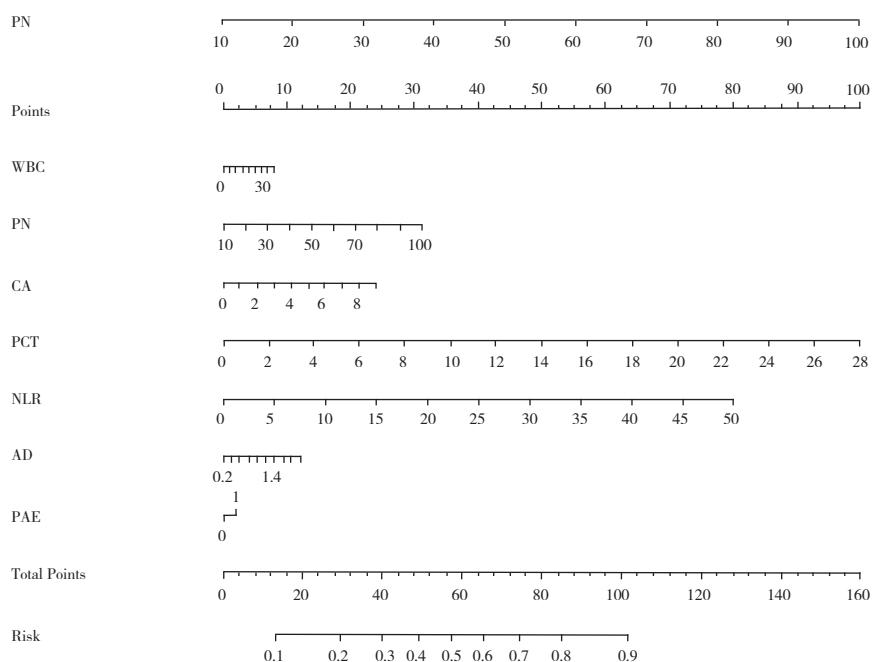


图 4 预测早期复杂性阑尾炎发生的风险诺模图

注:WBC 为白细胞计数,PN 为中性粒细胞比值,CA 为 C-反应蛋白与人白蛋白比值,PCT 为降钙素原,NLR 为中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值,AD 为阑尾直径,PAE 为阑尾周围渗出

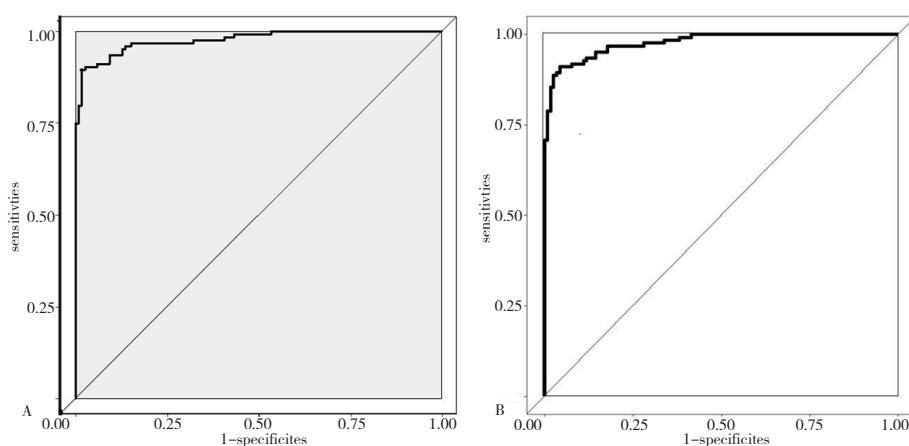


图 5 模型的 ROC 曲线

注:A 为训练队列模型的 ROC 曲线;B 为内部验证队列模型的 ROC 曲线

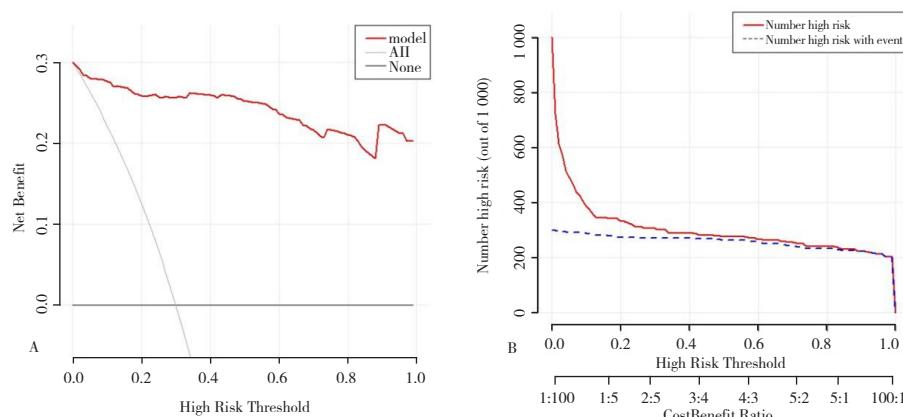


图 6 模型的校准曲线

注:A 为训练队列模型的校准曲线;B 为内部验证队列模型的校准曲线

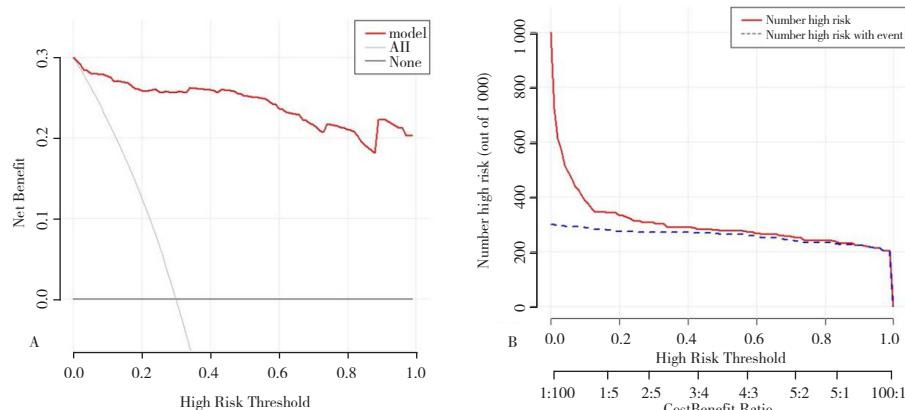


图 7 模型的临床决策曲线和临床影响曲线

注:A为模型的临床决策曲线;B为模型的临床影响曲线。

3 讨论

本研究的目的是提高发现早期复杂性阑尾炎的几率,尽早明确诊断,以便尽早进行适当医学干预,即“早发现、早诊断、早治疗”,最终降低阑尾穿孔、弥漫性腹膜炎等严重后果的发生率。本文构建的模型结合了CT平扫和实验室化验结果,用于识别早期急性复杂性阑尾炎,这是本研究的优势所在,即重点关注了早期复杂性阑尾炎的诊断和鉴别。

Dahabreh IJ 等^[16]通过荟萃分析发现CT平扫检查在诊断阑尾炎方面的敏感度和特异性分别高达0.96 和 0.91。李光明等^[17]通过CT平扫发现复杂性阑尾炎与单纯性阑尾炎在阑尾直径、阑尾周围渗出、回盲部淋巴结增大、肠淤积等方面存在差异。Zouari M 等^[18]研究发现阑尾粪石联合一种临床或生物学因素能增加复杂性阑尾炎的预测效能。本研究发现CT影像中出现阑尾周围渗出的患者发生复杂性阑尾炎的概率大约是未出现阑尾周围渗出患者的9.92倍,本研究最终纳入模型中的CT影像表现分别是阑尾周围炎和阑尾外径,我们推测阑尾粪石是造成阑尾外径增大的一个原因,阑尾粪石阻塞了回盲部,造成阑尾腔内炎性渗液不易排出,在管腔内不断堆积,管腔压力不断增加,进而造成管壁缺血、黏膜损伤,细菌入侵,炎症向周围扩散,阑尾炎的发生发展过程符合阑尾阻塞、管壁损伤、坏死穿孔病理生理学方面递进发展的特点。

中性粒细胞在非特异性免疫中起着十分重要的作用,处于抵抗细菌入侵的第一线,淋巴细胞是免疫细胞中的一大类,主要参与机体的特异性免疫应答反应,发生严重的细菌感染时,由于中性粒细胞显著增加,导致淋巴细胞相对减低,另外阑尾本身所具有的免疫应答作用也遭到破坏,如发生阑尾坏疽或穿孔,细胞功能受到抑制,也可能导致淋巴细胞的

降低,表1中列出了两种类型阑尾炎淋巴细胞的相关数据,其差异确有统计学意义,复杂性阑尾炎的平均淋巴细胞水平明显低于单纯性阑尾炎,因此中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)变化幅度更大。Hajibandeh S的一项荟萃分析总结发现,中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)在诊断阑尾炎及分型中拥有高敏感性和特异性,复杂性阑尾炎的平均NLR值为10.39,NLR>4.7可作为阑尾炎的预测因子,NLR>8.8可用于区分复杂性阑尾炎^[19]。本研究结果显示NLR的最佳截断值为6.95,AUC为0.902,敏感度为87%,特异性为75.4%,显示有较好的诊断试验价值,单独预测复杂性阑尾炎的效能很高,敏感度和特异性均较高,但其仍有24.6%的假阳性率和13%的假阴性率。

以往研究对于血液白细胞能否用于区分两种类型阑尾炎得出的结论不一致。Soderquist-Elinder等^[20]发现血白细胞数值不能区分单纯性和复杂性阑尾炎。而Daly MC等^[21]人的一项荟萃分析结果显示血白细胞诊断复杂性阑尾炎的敏感度为70%~80%,特异性为60%~68%,但各样本间差异较大。本研究发现,复杂性阑尾炎组的血液白细胞平均水平明显高于单纯性阑尾炎组,ROC曲线结果显示,其最佳截断值为 $15.045 \times 10^9/L$,AUC为0.757,敏感度为62.6%,特异性为78%,表明其在鉴别两种阑尾炎方面有一定准确性,但敏感度不高,有一定的特异性。

CRP升高幅度通常与炎症反应呈正相关。有文献报道,在诊断阑尾炎方面,CRP的特异性低于白细胞,但在诊断是否发生阑尾化脓、穿孔方面,CRP相较于白细胞有更高的敏感性,复杂性阑尾炎患者的CRP水平有明显升高^[22]。Tekeli A等^[23]的研究结果发现,CRP和全身炎症反应因子是儿童复杂性阑尾炎的最佳预测因子。游志恒等^[24]发现CRP预测CA的最佳截断值为61.015 mg/L,徐永康等^[25]则发现最佳截断值为11.47 mg/L。本研究中CRP未纳入回归模型,其原

因尚不得知,我们推断其可能的原因是入组的复杂性阑尾炎患者炎症反应尚处于早期阶段,其CRP水平还未大幅度升高,然而我们认为CRP仍是一项预测复杂性阑尾炎的有力指标,其ROC曲线AUC为0.801,诊断试验价值较大,但敏感度不高仅为0.585,特异性为1,最佳截断值为51.335 mg/L。

炎症介质使毛细血管的通透性增加,从而导致血清蛋白渗漏^[26],根据此理论,复杂性阑尾炎患者炎症反应更重,其血清蛋白水平理应更低。冯伟等^[27]的研究结果显示,在预测复杂性阑尾炎方面,CA相较于白细胞、CRP、PCT等炎症因子具有更强的效能,并将CA>1.305作为复杂性阑尾炎的阈值。我们的研究结果显示两组患者间CA差异有统计学意义($P=0.012$),最佳截断值为1.03,AUC为0.798,敏感度为61%,特异性为97.5%,说明特异性虽较高,但敏感度并不高。

PCT的升高通常说明机体存在严重的细菌感染^[28],一项荟萃分析比较了PCT、白细胞和CRP在识别复杂性阑尾炎的效能,发现PCT诊断效能最强^[29]。另外有研究者发现虽然其在穿孔和坏疽性阑尾炎患者中升高显著,但不能用于疑似阑尾炎患者的鉴别诊断^[30-31]。本研究结果显示其AUC为0.787,敏感度和特异性分别为0.634、0.975,截断值0.45,推测其敏感度低的原因是本研究中复杂性阑尾炎患者病情尚处于早期阶段,炎症反应不重。

我们将以上各因素纳入早期复杂性阑尾炎预测模型,检验各参数,得出其敏感度为0.983,特异性为0.894,AUC值为0.977(95%CI: 0.961~0.992),具有良好的预测能力,通过Bootstrap法重复抽样1 000次得到内部验证队列,其ROC曲线中的AUC值为0.968(95%CI: 0.889~0.933),敏感度为0.932,特异度为0.891,准确率为0.911,Kappa=0.821,说明模型具有良好的预测能力,准确率高、稳定性好。表明联合血液化验结果和CT平扫结果能够较为准确地识别早期复杂性阑尾炎,同时也表明了单纯依靠CT平扫或实验室化验均不能用于区分两种阑尾炎。

本研究存在的局限性:系单中心回顾性研究,可能存在选择偏移,未来需要更大样本量、多中心、前瞻性研究,从而进一步判断预测模型的实际应用能力,另外,基层医院CT设备的普及率及CT成像质量问题可能限制该模型的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周亚军、朱东生、强红家:提出研究思路,设计研究方案,撰写论文;周亚军:数据的获取、提供与分析;周亚军、朱东生、丁兆政、李鑫:研究过程的实施,设计研究方案;朱东生、强红家、曹源:论文总体把关、审定。

参考文献

- [1] Ferris M, Quan S, Kaplan BS, et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies[J]. Ann Surg, 2017, 266(2): 237–241.
- [2] 吴婕,徐新建,徐皓,等.中国急性阑尾炎2017年诊疗状况分析[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(1): 49–58.
- [3] Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines[J]. World J Emerg Surg, 2020, 15(1): 27.
- [4] Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2012, 344: e2156.
- [5] Walędziak M, Lasek A, Wysocki M, et al. Risk factors for serious morbidity, prolonged length of stay and hospital readmission after laparoscopic appendectomy – results from Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18479.
- [6] Pinsky TA, Huang ZJ, Kittle K, et al. Hospital- and patient-level characteristics and the risk of appendiceal rupture and negative appendectomy in children[J]. JAMA, 2004, 292(16): 1977–1982.
- [7] 冯伟,崔华雷,赵旭峰,等.儿童急性阑尾炎术后粘连性肠梗阻的相关因素分析[J].临床小儿外科杂志,2021,20(3): 253–256+262.
- [8] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心.中国儿童腹腔感染诊治专家共识[J].中华小儿外科杂志,2022,43(7): 577–587.
- [9] Herrod PJJ, Kwok AT, Lobo DN. Randomized clinical trials comparing antibiotic therapy with appendicectomy for uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis[J]. BJS Open, 2022, 6(4): zrac100.
- [10] Haider Kazmi SJ, Tabassum S, Asghar MS, et al. Role of inflammatory and hematological markers in predicting the complicated and perforated acute appendicitis in pediatric population: a cohort study[J]. Ann Med Surg (Lond), 2022, 76: 103524.
- [11] 张娓娓,江逊.小儿急性阑尾炎的临床及诊治进展[J].临床小儿外科杂志,2020,19(11): 1042–1046.
- [12] Byun J, Park S, Hwang SM. Diagnostic algorithm based on machine learning to predict complicated appendicitis in children using ct, laboratory, and clinical features[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(5): 923.
- [13] Brilliantino A, Iacobellis F, Brusciano L, et al. Accuracy

- of computed tomography in staging acute appendicitis and its impact on surgical outcome and strategy: a multi-center retrospective case-control study[J]. Radiol Med, 2023, 128(4): 415–425.
- [14] Kim MS, Park HW, Park JY, et al. Differentiation of early perforated from nonperforated appendicitis: MDCT findings, MDCT diagnostic performance, and clinical outcome[J]. Abdom Imaging, 2014, 39(3): 459–466.
- [15] 莫航沣, 陈亚萍, 韩慧, 等. 临床预测模型研究方法与步骤[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(2): 228–236.
- [16] Dahabreh IJ, Adam GP, Halladay CW, et al. Diagnosis of right lower quadrant pain and suspected acute appendicitis[J]. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015, 15(16): 157.
- [17] 李光明, 梁永晴, 李立青, 等. 急性复杂性与非复杂性阑尾炎临床和MSCT征象比较[J]. 广东医学, 2019, 40(6): 853–856.
- [18] Zouari M, Ameur HB, Krichen E, et al. Appendicolith on ultrasound is predictive of complicated appendicitis in children[J]. Pediatr Emerg Care, 2022, 38(10): e1650–e1651.
- [19] Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Surg, 2020, 219(1): 154–163.
- [20] Söderquist-Elinder C, Hirsch K, Bergdahl S, et al. Prophylactic antibiotics in uncomplicated appendicitis during childhood—a prospective randomised study[J]. Eur J Pediatr Surg, 1995, 5(5): 282–285.
- [21] Daly MC, von Allmen D, Wong HR. Biomarkers to estimate the probability of complicated appendicitis[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(3): 437–440.
- [22] Gorter RR, Wassenaar ECE, de Boer OJ, et al. Composition of the cellular infiltrate in patients with simple and complex appendicitis[J]. J Surg Res, 2017, 214: 190–196.
- [23] Tekeli A, Çalışkan MB, Bahadır GB, et al. Evaluation of systemic immune-inflammation index efficacy in predicting complicated appendicitis in pediatric emergency department[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2023, 29(5): 566–573.
- [24] 游志恒, 席红卫, 石正峰. Toll样受体-4、降钙素原、C反应蛋白表达水平在儿童急性复杂性阑尾炎的诊断价值[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7): 1155–1156.
- [25] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1.
- [26] 冯伟, 崔华雷, 赵旭峰, 等. C反应蛋白与白蛋白比值对儿童复杂性阑尾炎预测价值的研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(10): 900–905.
- [27] Motawea KR, S Rozan S, Elsayed Talat N, et al. Comparison of monocyte distribution width and Procalcitonin as diagnostic markers for sepsis: meta-analysis of diagnostic test accuracy studies[J]. PLoS One, 2023, 18(8): e0288203.
- [28] Cui W, Liu H, Ni H, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for overall and complicated acute appendicitis in children: a meta-analysis[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 78.
- [29] Li Y, Zhang Z, Cheang I, et al. Procalcitonin as an excellent differential marker between uncomplicated and complicated acute appendicitis in adult patients[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2020, 46(4): 853–858.
- [30] Dale L. The use of procalcitonin in the diagnosis of acute appendicitis: a systematic review[J]. Cureus, 2022, 14(10): e30292.

(本文编辑:马萌萌,许守超)