

DOI:10.13350/j.cjpb.240517

• 临床研究 •

呼吸道腺病毒感染患儿喘息发生的列线图 预测模型构建与验证

徐丹丹*, 吴军

(太和县人民医院儿科, 安徽阜阳 236000)

【摘要】 **目的** 探讨呼吸道腺病毒(RAdV)感染患儿喘息发生的危险因素,构建预测患儿喘息发生的列线图,并验证其效果。**方法** 选择2021年5月至2023年12月本院收治的186例RAdV感染患儿,了解有无喘息并分成喘息组和对照组。对两组16项资料予以比较,将检验 $P < 0.05$ 的指标引入多因素分析中,筛查出RAdV感染患儿发生的相关因素。并据此构建预测喘息发生的列线图模型,随后通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和决策曲线对模型的预测能力予以验证。**结果** RAdV感染患儿喘息发生率为48.92%(91/186)。喘息组特异性体质比例、肥胖比例、重症肺炎比例、小气道病变比例、合并其他病毒感染比例、WBC计数分别为62.64%、32.97%、29.67%、48.35%、40.66%、 $(13.46 \pm 3.19) \times 10^9/L$,均高于对照组的43.16%、12.63%、8.42%、24.21%、25.26%、 $(11.87 \pm 2.84) \times 10^9/L$ ($P < 0.05$)。AdV感染患儿喘息发生的危险因素主要有特异性体质($OR = 2.858$)、肥胖($OR = 2.602$)、重症肺炎($OR = 4.522$)、小气道病变($OR = 2.736$)。内部验证显示,曲线下面积为0.821(95%CI:0.759~0.882),模型预测患儿喘息发生的概率接近实际概率,拟合优度HL检验($\chi^2 = 6.710, P = 0.348$),阈值概率处于22%~97%时模型净获益率较好。**结论** 根据特异性体质、肥胖、重症肺炎、小气道病变构建的列线图模型可有效预测AdV感染患儿喘息发生的概率。

【关键词】 腺病毒;呼吸道感染;喘息;列线图;预测模型

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)05-0579-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 May;19(5):579-582.]

Construction and validation of a column chart prediction model for the occurrence of wheezing in children with respiratory adenovirus infection

XU Dandan, WU Jun (Department of Pediatrics, Taihe County People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China)*

【Abstract】 **Objective** To explore the risk factors for wheezing in children with respiratory adenovirus (RAdV) infection, construct a column chart to predict wheezing in children, and verify its effectiveness. **Methods** A total of 186 children with RAdV infection admitted to our hospital from May 2021 to December 2023 were collected. The presence or absence of wheezing was investigated, and the patients were separated into a wheezing group and a control group. The 16 items of data were compared between the two groups, and indicators with $P < 0.05$ were introduced into multivariate analysis to screen for relevant factors in the occurrence of RAdV infection in children. And based on this, a column chart model was constructed to predict the occurrence of wheezing, and then the predictive ability of the model was verified through receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curves. **Results** The incidence of wheezing in children with RAdV infection was 48.92% (91/186). The proportion of atopic constitution, obesity, severe pneumonia, small airway disease, other virus infection and WBC count in the asthmatic group were 62.64%, 32.97%, 29.67%, 48.35%, 40.66%, $(13.46 \pm 3.19) \times 10^9/L$, which were higher than 43.16%, 12.63%, 8.42%, 24.21%, 25.26%, $(11.87 \pm 2.84) \times 10^9/L$ in the control group ($P < 0.05$). The risk factors for wheezing in children with AdV infection mainly included atopic constitution ($OR = 2.858, 95\% CI: 1.485-5.497$), obesity ($OR = 2.602, 95\% CI: 1.371-5.459$), severe pneumonia ($OR = 4.522, 95\% CI: 1.811-11.291$), and small airway lesions ($OR = 2.736, 95\% CI: 1.131-5.985$). Internal validation showed that the area under the curve was 0.821 (95% CI: 0.759-0.882), and the predicted probability of wheezing in the patient was close to the actual probability. The goodness of fit HL test showed ($\chi^2 = 6.710, P = 0.348$), and the net benefit rate of the model was good when the threshold probability was between 22%-97%.

Conclusion A column chart model constructed based on atopic constitution, obesity, severe pneumonia, and small airway lesions can effectively predict the probability of wheezing in children with AdV infection.

【Key words】 adenovirus; respiratory infections; wheezing; column chart; prediction model

* **【通讯作者(简介)】** 徐丹丹(1984-),女,安徽人,本科,主治医师,从事腺病毒感染临床工作研究。E-mail: xdd198406@126.com

呼吸道感染为儿童好发的一种疾病,主要病原菌为病毒,其中有 2% ~ 5% 的患儿由腺病毒(adenovirus, AdV)感染所致^[1]。呼吸道腺病毒(respiratory AdV, RAdV)感染后患儿一般表现较轻,甚至呈现隐性感染。但有部分型别 RAdV 如 3 型、7 型等可诱发重症肺炎,并可能继发呼吸衰竭等严重并发症,导致患儿预后较差^[2]。研究发现,喘息为 RAdV 感染患儿易出现的一种症状,其反复发作除可直接损害患儿生活质量外,还可能导致其康复后遗留后遗症^[3]。故应对 RAdV 感染患儿喘息予以干预。目前,有关 RAdV 感染患儿喘息的相关因素研究较多,而鲜有个体喘息风险的预测研究,导致高风险人群无法准确识别,不利于精准防控的开展。近年来,列线图这一风险量化工具逐渐受到临床青睐。该模型可将预测因素有效整合后以带数字的线段呈现于同一平面的图形上,可实现对预测结果的直观化展示^[4-5]。本研究构建了预测 AdV 感染患儿喘息发生的列线图,旨在为患儿喘息的有效防控提供指导。

材料与方法

1 资料

以 2021 年 5 月至 2023 年 12 月本院诊治的 186 例 RAdV 感染患儿为研究对象,纳入标准:①疾病涉及支气管炎、支气管肺炎、重症肺炎与急性喉炎,均符合《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》^[6] 诊断标准;②年龄不超过 14 岁;③患儿监护人同意参与研究。排除标准:①先天肺发育不全;②存在遗传代谢病;③过往有喘息病史;④免疫障碍、存在血液病;⑤智力缺陷。

本研究获得医院伦理委员会批准。

2 治疗和喘息判定

RAdV 感染患儿入院后均给予对症支持、抗感染、氧疗、维持气道通畅、预防并发症等常规治疗。依据患儿有无喘息分成喘息组和对照组,喘息判定标准为喘促气短、呼吸不畅,甚至张口抬肩、鼻煽^[7]。

3 资料收集

通过电子病历获取 RAdV 感染患儿以下资料:年龄、性别、是否为特应性体质[有过敏史(如食物过敏、过敏性鼻炎等)或采集血液检测发现免疫球蛋白 E 升高]、是否肥胖(体重超过平均标准体重的 20%)、具体疾病、就诊季节、是否合并其他病原菌感染(其他病毒、细菌、支原体感染)、是否小气道病变(影像学检查发现存在透气不均匀、马赛克征、气管壁增厚等情况)、是否肺实变、热程、住院天数、生化指标[白细胞(WBC)计数、嗜酸性粒细胞(EO)计数、血小板(PLT)计数、C 反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)]。入院后采集患儿血液,应用迈瑞 BC-760 型血液细胞分析仪测定 WBC、

EO、PLT 计数及 Hb 水平;采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海一研生物科技有限公司,货号:EY-01C3037)测定 CRP 水平。

4 统计分析

应用 SPSS25.0 处理收集到的数据,计量资料确认符合正态分布后用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较以 *t* 检验;计数资料用[n(%)]描述,组间比较采用 χ^2 检验。利用 Logistic 回归分析筛查 RAdV 感染患儿喘息发生的相关因素,并通过 R 软件内的 rms 包构建列线图模型。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)评价模型的区分度,采用校正曲线、决策曲线对模型的一致性、净获益情况予以了解。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1 RAdV 感染患儿喘息发生的单因素分析

186 例患儿中,并发喘息 91 例,喘息发生率为 48.92%。喘息组特应性体质比例、肥胖比例、重症肺炎比例、小气道病变比例、合并其他病毒感染比例、WBC 计数均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2 RAdV 感染患儿喘息发生的多因素 Logistic 回归分析

以 RAdV 感染患儿是否发生喘息(否=0,是=1)为因变量,以表 1 中有临床意义的 6 项因素为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,特应性体质($OR = 2.858$)、肥胖($OR = 2.602$)、重症肺炎($OR = 4.522$)、小气道病变($OR = 2.736$)为 AdV 感染患儿喘息发生的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

3 预测 RAdV 感染患儿喘息发生的列线图模型构建

基于 4 项预测指标构建预测 RAdV 感染患儿喘息发生的列线图模型,结果显示,特应性体质者赋值 75.5 分;肥胖者赋值 84 分;重症肺炎者赋值 100 分;小气道病变者赋值 86 分。总分在预测概率轴上对应的值,表示 RAdV 感染患儿喘息发生的概率(图 1)。

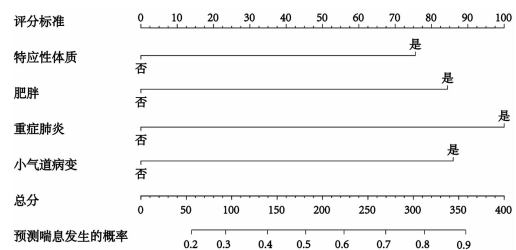


图 1 预测 RAdV 感染患儿喘息发生的列线图模型构建
Fig. 1 Construction of a nomogram model for predicting wheezing in children with RAdV infection

4 模型内部验证

模型预测喘息发生的 ROC 曲线下面积(AUC)为

0.821(95%CI:0.759~0.882)(图2)。模型预测患儿喘息发生的概率和实际概率趋近(图3),且拟合优度HL检验($\chi^2=6.710, P=0.348$),提示模型预测患儿喘息发生的效果较佳。此外,决策曲线显示,模型在阈值概率为22%~97%时净获益率较高(图4)。

表1 RAdV感染患儿喘息发生的单因素分析[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]
Table 1 Univariate analysis of wheezing in children with RAdV infection [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目 Item	病例数 No. of cases	喘息组 (n=91) Wheezing group	对照组 (n=95) Control group	χ^2/t	P
性别[n(%)]					
男	104	53(58.24)	51(53.68)		
女	82	38(41.76)	44(46.32)	0.392	0.531
年龄(岁)		5.38±1.56	5.77±1.81	1.571	0.118
特应性体质					
是	98	57(62.64)	41(43.16)		
否	88	34(37.36)	54(56.84)	7.075	0.008
肥胖					
是	42	30(32.97)	12(12.63)		
否	144	61(67.03)	83(87.37)	10.994	0.001
具体疾病					
支气管炎	54	20(21.98)	34(35.79)		
支气管肺炎	51	23(25.27)	28(29.47)		
重症肺炎	35	27(29.67)	8(8.42)		
急性喉炎	46	21(23.08)	25(26.32)		
春季	52	24(26.37)	28(29.47)		
夏季	31	13(14.29)	18(18.95)		
秋季	44	21(23.08)	23(24.21)		
冬季	59	31(34.07)	28(29.47)	1.015	0.798
合并其他病原菌感染					
其他病毒感染	61	37(40.66)	24(25.26)		
细菌感染	46	24(26.37)	22(23.16)	0.258	0.611
支原体感染	23	12(13.19)	11(11.58)	0.111	0.739
小气道病变					
是	67	44(48.35)	23(24.21)		
否	119	47(51.65)	72(75.79)	11.754	0.001
肺实变					
是	47	26(28.57)	21(22.11)		
否	139	65(71.43)	74(77.89)	1.029	0.310
热程(d)					
<7	73	30(32.97)	43(45.26)		
≥7	113	61(67.03)	52(54.74)	2.947	0.086
住院天数(d)					
<14	112	49(53.85)	63(66.32)		
≥14	74	42(46.15)	32(33.68)	3.017	0.082
生化指标					
WBC计数($\times 10^9/L$)	13.46±3.19	11.87±2.84	3.594	0.000	
EO计数($\times 10^9/L$)	0.16±0.05	0.15±0.04	1.509	0.133	
PLT($\times 10^9/L$)	507.26±39.52	502.53±37.12	0.842	0.401	
CRP(mg/L)	18.09±5.36	16.81±4.97	1.690	0.093	
Hb(g/L)	113.48±6.75	115.06±8.29	1.422	0.157	

讨论

喘息是因狭窄气道形成湍流而产生,表现为呼吸中发出音调高、时间长且粗糙的声音。RAdV感染患儿因免疫、解剖生理较为特殊,更易发生喘息^[8]。本研究对186例RAdV感染患儿喘息发生情况予以调查,发现喘息发生率为48.92%,和林洁等^[9]调查结果(48.80%)相近。提示RAdV感染患儿喘息并发率较高。考虑原因可能和此病可诱导气道粘膜损伤,致使其通透性改变,气道出现过强反应有关。反复喘息易使患儿遗留支气管喘息等并发症,继而严重影响其健康^[10]。故对RAdV感染患儿喘息开展防控极有必要。

表2 RAdV感染患儿喘息发生的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of wheezing in children with RAdV infection

变量 Variable	赋值说明 Assignment specification	B	S.E	Wald χ^2	P	OR	95% CI
特应性体质	否=0,是=1	1.050	0.334	9.894	0.002	2.858	1.485~5.497
肥胖	否=0,是=1	0.956	0.425	6.761	0.013	2.602	1.371~5.459
重症肺炎	否=0,是=1	1.509	0.467	10.449	0.001	4.522	1.811~11.291
小气道病变	否=0,是=1	1.006	0.352	8.153	0.004	2.736	1.131~5.985
常数		-1.423	0.303	22.097	0.000	0.241	

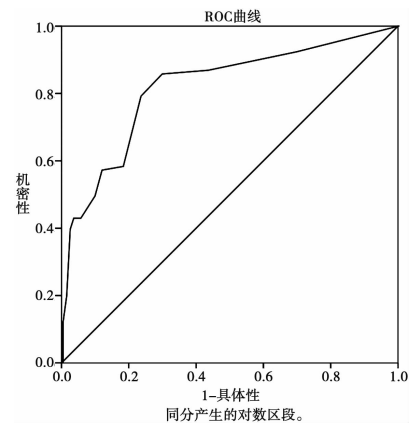


图2 模型验证的 ROC 曲线
Fig. 2 ROC curve of model validation

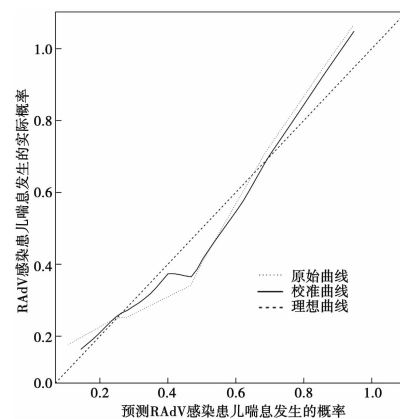


图3 列线图模型预测 RAdV 感染患儿喘息发生的校准曲线
Fig. 3 Calibration curve of a nomogram model predicting wheezing in children with RAdV infection

为实现对 RAdV 感染患儿喘息的精准干预,本研究对诱发喘息的相关因素予以筛查,最终确定如下4项因素:(1)特应性体质。特应性体质和 RAdV 感染患儿并发喘息有关,和陈宇等^[11]研究结果吻合。原因是此体质 RAdV 感染患儿的气道更易被炎性细胞浸润,在炎症的持续刺激下,气道易因组织增生而发生重构,使得气道阻力异常改变,从而引起喘息^[12-13]。(2)肥胖。在本研究中,RAdV 感染的肥胖患儿并发喘息的风险为非肥胖患儿的2.602倍。王艳艳等^[14]研究亦显示,肥胖和 RAdV 感染发生喘息有关。肥胖儿童

胸腹部脂肪堆积,可致胸、腹腔容积缩小。当 RAdV 感染发生后,患儿可因胸壁负荷过重而致肺顺应性降低,通、换气功能受到影响,继而引起喘息^[15-16]。(3)重症肺炎。重症肺炎患儿更易并发喘息,可能是此类患儿免疫炎性反应较其他疾病更重,对气道粘膜的刺激更强,可诱导粘液大量分泌,致使管腔受到阻塞。并能导致气道反应性增强,诱使气管痉挛,从而出现喘息^[17-19]。(4)小气道病变。小气道病变的 RAdV 感染患儿发生喘息的概率为小气道未病变者的 2.736 倍,原因是小气道病变可提示此处已受到损伤如小气道管腔狭窄、纤维组织形成等,致使小气道阻力增高且气流受限,从而易引起喘息^[20-21]。

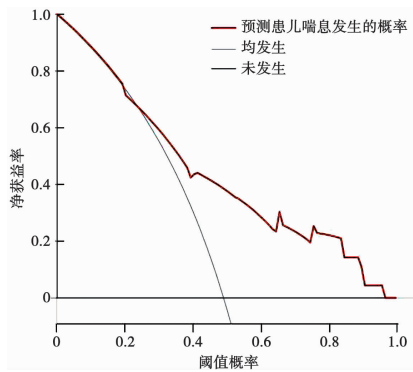


图 4 模型的决策曲线
Fig. 4 Decision curve of the model

为实现对患儿喘息发生的精准预测,本研究根据 4 项指标绘制相关列线图,图中特异性体质、肥胖、重症肺炎小气道病变的赋值分别为 75、5、84、100 和 86 分,分值高低可用以说明相应指标对喘息发生的影响程度^[22-23]。总分于概率轴上的投射点,表示患儿喘息发生的概率。模型验证显示,AUC 为 0.821,模型拟合较佳,拟合优度 HL 检验($\chi^2 = 6.710, P = 0.348$)。此外,模型的阈值概率为 22%~97%时临床获益较好,表示构建列线图对患儿喘息风险的预测能力较强。本研究亦有一些研究设计问题,如纳入 RAdV 感染患儿仅来自单所医院,人群特征存在一定同质性,构建列线图的推广所限;资料收集采用病历调取的方式,此方法可能造成纳入因素不全。故后续计划和其他医院联合开展前瞻性研究,以确保研究结果更加准确。

综上所述,基于特异性体质、肥胖、重症肺炎、小气道病变构建的列线图模型可较好地预测 RAdV 感染患儿发生喘息的风险,有助于早期的精准干预,对于防控喘息的发生有一定意义。

【参考文献】

[1] Mao NY, Zhu Z, Zhang Y, et al. Current status of human adenovirus infection in China[J]. World J Pediatr, 2022, 18(8): 533-537.

[2] 尉茜,郭美英,解琳,等. 儿童呼吸道腺病毒感染的影响因素与病毒亚型[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(4): 618-622.

[3] 刘湘屏,李森. 人腺病毒感染诱发儿童喘息性疾病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(6): 368-371.

[4] 魏博涛,马翠安,沈阳,等. 腺病毒感染患儿急性胃肠炎表型列线图预测模型的建立及验证[J]. 天津医药, 2022, 50(1): 99-103.

[5] 侯亚坤,周星宇,高钰,等. 预测肾脏血管平滑肌脂肪瘤自发性破裂出血风险列线图模型的建立与评价[J]. 现代泌尿外科杂志, 2024, 29(1): 51-55.

[6] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 47.

[7] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会, 等. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1460-1472.

[8] McCready C, Haider S, Little F, et al. Early childhood wheezing phenotypes and determinants in a South African birth cohort: longitudinal analysis of the Drakenstein Child Health Study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(2): 127-135.

[9] 林洁,曹清,李璧如,等. 儿童呼吸道腺病毒感染临床特征和流行情况分析[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(2): 114-118.

[10] 宣爱丽,孙谦,沈怀云,等. 婴幼儿毛细支气管炎后反复喘息现状及影响因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(9): 1232-1239.

[11] 陈宇,金芳,刘一勋,等. YKL-40、CD4+/CD8+ 比值与腺病毒肺炎患儿炎性因子和并发喘息的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(10): 1969-1973.

[12] 王改梅,尚云晓. 毛细支气管炎后反复喘息的危险因素[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(4): 239-243.

[13] 钟玲玲,杨俊. 特异性体质儿童肺炎支原体肺炎的临床特点[J]. 山东医药, 2023, 63(3): 70-73.

[14] 王艳艳,安淑华,张丽君,等. 2014-2019 年河北省儿童医院住院儿童呼吸道腺病毒感染特征及与喘息相关因素分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(5): 552-556.

[15] 周真,李丽云,谭艳芳,等. 超重/肥胖对反复喘息婴幼儿潮气肺功能的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(4): 443-446.

[16] 赵红英. 儿童肥胖和常见呼吸系统疾病的相关性[J]. 河北医药, 2020, 42(13): 2055-2059.

[17] 刘湘屏,李森. 腺病毒肺炎患儿并发喘息的危险因素分析[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(3): 202-207.

[18] 杨瑞利,张慧丽,郭晓波,等. 血清 VEGF, sICAM-1, 25-(OH)D₃ 水平与腺病毒肺炎患儿炎症因子和喘息的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(22): 3370-3374.

[19] 尹冰如,董晓艳. 不同病原感染所致的重症社区获得性肺炎的临床表现[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(2): 104-110.

[20] 廉建丽,李继玲,陈俊松. 小气道功能指标在儿童哮喘病情严重程度评估及临床诊断中的应用[J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1101-1105.

[21] 叶蕾,周建荣. 慢性阻塞性肺疾病中早期小气道病变诊断技术研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(4): 437-442.

[22] 彭峰,孙智勇,高燕,等. 长春地区新生儿小时经皮胆红素列线图绘制及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(2): 298-301.

[23] 沈晨涛,夏亚林,盛焯萍,等. 儿童免疫性血小板减少症复发危险因素调查及其预测模型的构建[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(1): 84-91.