

儿童重症腺病毒肺炎风险预测模型的构建与验证

高伟康¹, 孙欣荣², 沈文那²

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安市儿童医院呼吸一科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘要

目的: 分析儿童腺病毒肺炎(AVP)的临床特征及实验室指标, 构建并验证重症腺病毒肺炎的风险预测模型。方法: 纳入2021年8月至2024年9月西安市儿童医院呼吸内科一病区住院206例腺病毒肺炎患儿(重症组50例, 轻症组156例), 收集其一般资料、临床数据、实验室检查结果、影像学数据及合并感染情况。通过SPSS25.0和R统计软件进行数据分析, 采用LASSO回归筛选变量, 结合多因素Logistic回归构建预测模型, 并从区分能力、校准能力和临床价值三方面评估模型性能。结果: 两组在年龄、性别等基线资料上无显著差异($P > 0.05$)。经LASSO回归筛选出8个危险因素, 多因素Logistic回归最终确定热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、乳酸脱氢酶、胸腔积液和合并肺炎支原体感染为独立危险因素。基于这些因素构建的列线图模型, 其ROC曲线下面积(AUC)为0.938, 敏感度和特异度分别为96.0%和83.9%; Hosmer-Lemeshow检验($P = 0.70$)表明校准度良好; 决策曲线分析显示模型在较大阈值范围内具有临床获益。其中, 白蛋白是最佳预测指标(AUC = 0.873, 敏感度92.0%, 特异度74.4%)。结论: 这种简单易用的列线图可为临床医生提供直观、量化的风险评估工具, 有助于临床医生对重症腺病毒肺炎进行早期诊断。

关键词

腺病毒肺炎, 重症, 诺莫图, 风险预测

Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Severe Adenovirus Pneumonia in Children

Weikang Gao¹, Xinrong Sun², Wenna Shen²

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiration (I), Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

文章引用: 高伟康, 孙欣荣, 沈文那. 儿童重症腺病毒肺炎风险预测模型的构建与验证[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 466-477. DOI: 10.12677/acm.2025.15113119

Abstract

Objective: To analyze the clinical features and laboratory indicators of adenovirus pneumonia (AVP) in children, and to construct and validate a risk prediction model for severe adenovirus pneumonia. **Methods:** A total of 206 children with adenovirus pneumonia admitted to the First Ward of Respiratory Medicine, Xi'an Children's Hospital from August 2021 to September 2024 were enrolled, including 50 cases in the severe group and 156 cases in the mild group. General information, clinical data, laboratory test results, imaging data, and co-infection status were collected. Data analysis was performed using SPSS 25.0 and R statistical software. LASSO regression was used to screen variables, and a prediction model was constructed by combining multivariate Logistic regression. The model performance was evaluated in terms of discriminative ability, calibration ability, and clinical value. **Results:** There were no significant differences in baseline data such as age and gender between the two groups ($P > 0.05$). LASSO regression screened out 8 risk factors, and multivariate Logistic regression finally identified duration of fever, lymphocyte percentage, albumin, lactate dehydrogenase, pleural effusion, and co-infection with *Mycoplasma pneumoniae* as independent risk factors. The nomogram model constructed based on these factors had an area under the ROC curve (AUC) of 0.938, with a sensitivity of 96.0% and a specificity of 83.9%. The Hosmer-Lemeshow test ($P = 0.70$) indicated good calibration. Decision curve analysis showed that the model had clinical benefits within a large threshold range. Among them, albumin was the best predictive indicator (AUC = 0.873, sensitivity 92.0%, specificity 74.4%). **Conclusion:** This simple and easy-to-use nomogram can provide clinicians with an intuitive and quantitative risk assessment tool, which is helpful for the early diagnosis of severe adenovirus pneumonia.

Keywords

Adenovirus Pneumonia, Severe, Nomogram, Risk Prediction

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人腺病毒(HAdV)是腺病毒肺炎(AVP)的病原体,腺病毒肺炎是一种常见的呼吸道疾病,在五岁以下儿童中常有报道[1][2],腺病毒肺炎进展急速,感染中毒症状明显,能进展为重症肺炎,重症率在30%~60%之间[3],虽然目前尚无文献记载儿童腺病毒感染的进化特征和严重程度有显著变化,但已有报告描述了其流行暴发情况[4][5]。儿童因免疫系统未成熟及缺乏特效抗病毒药物,腺病毒肺炎(AVP)易迅速进展为重症。重症腺病毒肺炎以呼吸系统受累为主要表现,急性期可继发急性呼吸衰竭、肺不张、胸膜炎、胸腔积液等,也可合并其他脏器受累[6]。因此,早期识别重症腺病毒肺炎并及时干预,能够降低儿童预后不良甚至死亡的风险。本研究旨在基于临床表现、血液实验室指标以及影像学检查结果,建立并验证一个风险预测模型,以帮助临床医生识别出重症腺病毒高风险患者。

2. 对象及方法

2.1. 研究对象

纳入2021年8月至2024年9月西安市儿童医院呼吸内科一病区住院的腺病毒肺炎患儿。纳入标准:

所有 206 例腺病毒肺炎患儿均符合《诸福棠实用儿科学》的诊断标准, 即: ① 多数患者存在持续性高热症状, 且常规抗生素治疗无效; ② 伴随精神状态异常, 如嗜睡、烦躁不安或精神萎靡等; ③ 肺部体征显现较晚, 通常在发病后的第 3 至 5 天, 肺部可闻及啰音; ④ 咽拭子腺病毒 PCR 检测呈阳性。重症腺病毒肺炎符合的诊断标准, 即: ① 高热(体温超过 39°C)持续 5 天及以上, 同时伴有频繁的刺激性的剧烈咳嗽; ② 心率超过 100 次/分钟, 和(或)呼吸频率超过 30 次/分钟(需排除哭闹等因素的干扰); ③ 肺部病变进展迅速, 受累范围超过 1 个肺叶; ④ 存在低氧血症; 确诊为肺炎的基础上符合以上任一项均可诊断为重症。排除标准: 先天性心脏病、遗传代谢性疾病、神经系统疾病、先天性支气管肺发育不良、免疫缺陷、长期使用免疫抑制剂、结核病、哮喘及支气管异物。最终纳入 206 例(重症组 50 例, 轻症组 156 例)。本研究的方案已经通过伦理审核。

2.2. 方法

(1) 本研究收集了患儿的病例数据, 包括一般资料(年龄、性别)、临床数据(发热持续时间、体温峰值、喘息)、实验室检查结果[白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板(PLT)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板(PLT)、血红蛋白(HCG)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、白蛋白(ALB)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)]、影像学数据(肺实变、胸腔积液), 以及有无合并感染(肺炎支原体、呼吸道合胞病毒、EB 病毒、偏肺病毒、流感病毒、副流感病毒、鼻病毒)。所有实验室检查均在入院 24 小时内完成。数据和信息不完整的患者被排除在外。

(2) 统计学处理统计。分析使用 SPSS 25.0 软件。对于呈非正态分布的连续变量, 以中位数(M)和四分位数间距(IQR)进行统计汇总, 组间差异显著性评估采用秩和检验中的 Mann-Whitney U 检验。分类数据则以例数(n)及相应百分比(%)表示, 组间比较运用卡方检验。采用 R 统计软件进行统计分析并绘制所有图表, 为防止模型出现共线性与过拟合问题, 本研究运用 LASSO 回归模型对自变量进行筛选, 保留具有非零特征的变量。以 LASSO 回归筛选出的风险因素为依据, 采用多因素 Logistic 回归分析来构建预测模型, 将双侧 $\alpha < 0.05$ 设定为具有统计学意义的标准。对预测模型的性能评估从区分能力、校准能力和临床价值三个维度展开。其中, 区分能力通过受试者工作特征曲线(ROC)分析及曲线下面积(AUC)进行评估; 校准能力则借助校准图结合 Hosmer-Lemeshow 检验来判定。模型校准检验(Hosmer-Lemeshow 检验)中 P 值大于 0.05 表明模型校准度可接受。AUC 越接近 1.0, 检测方法的真实性越高。敏感性越高, 诊断准确性越高; 特异性越高, 误诊率越低。通常用于风险预测模型的性能测量指标(区分度和校准度)无法解决所生成的列线图在临床实践中的实际获益问题。因此, 进行决策曲线分析(DCA)以开发更具临床解释性的风险预测模型。使用自抽样法(1000 次重抽样)对模型进行验证, 以量化任何过拟合情况。两名研究人员分别进行统计分析, 以确保研究结果的可靠性。

3. 结果

3.1. 两组的临床资料对比

两组在年龄、性别在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明两组的基线数据具有可比性(见表 1)。重症组热峰及热程显著高于轻症组, 喘息症状发生率无统计学差异, 实验室检查表明: 重症组中性粒细胞绝对值(NEP)、中性粒细胞百分比(N%)及 C 反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及乳酸脱氢酶(LDH)显著升高, 淋巴细胞百分比(L%)、白蛋白(ALB)水平显著降低。重症组肺实变及胸腔积液($P < 0.001$)发生率显著高于轻症组。重症组肺炎支原体感染率显著高于轻症组, 其余病毒感染率无统计学差异。

Table 1. Clinical features of children with mild adenovirus pneumonia and severe adenovirus infection**表 1.** 轻症腺病毒肺炎与重症腺病毒患儿临床特征

变量	轻症组(156 例)	重症组(50 例)	χ^2/Z 值	P 值
基线特征				
年龄(岁)	3.95 (2.00, 7.04)	6.16 (2.58, 7.75)	1.650	0.099
性别(男)	87 (55.7)	29 (58)	-0.312	0.755
临床特征				
热峰(℃)	39.6 (39, 40)	40 (39.6, 40.00)	3.327	0.001
热程(d)	6 (4, 9)	11 (9, 15)	6.119	<0.001
喘息	16 (10.2)	7 (14)	0.714	0.475
实验室检查				
WBC ($\times 10^9/L$)	7.29 (5.68, 9.99)	8.27 (5.35, 10.69)	1.110	0.267
NEP	3.45 (2.10, 5.80)	4.40 (2.82, 7.31)	2.082	0.037
NLR	2.10 (1.53, 3.48)	1.49 (1.34, 1.97)	-0.954	0.340
N (%)	51.55 (30.80, 67.25)	68.25 (56.70, 74.50)	4.419	<0.001
L (%)	37.90 (25.65, 57.40)	23.75 (15.60, 35.40)	-4.168	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	294 (218, 358)	275 (219, 345)	-0.212	0.832
PLR	0.64 (0.27, 1.62)	0.31 (0.18, 0.74)	-0.704	0.448
Hb (g/L)	114 (108, 122)	113.5 (108, 119)	-1.224	0.213
CRP (mg/L)	9.15 (3.22, 22.48)	22.88 (8.62, 40.05)	3.082	0.002
PCT (ng/L)	0.13 (0.06, 0.36)	0.22 (0.10, 0.44)	1.156	0.248
ALB (g/L)	39.0 (37.2, 41.0)	33.5 (30.5, 35.9)	-6.597	<0.001
ALT (U/L)	14 (11, 19)	17 (11, 28)	3.452	0.001
AST (U/L)	30 (25, 37)	35 (26, 54)	3.223	0.001
CK-MB (U/L)	20 (16, 25)	20 (16, 27)	1.595	0.111
LDH (U/L)	262.5 (229, 314)	379.5 (259, 643)	4.266	<0.001
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	31 (25, 38)	32.5 (27, 42)	1.312	0.189
影像学				
肺实变	71 (45.5)	45 (90)	4.799	<0.001
胸腔积液	4 (2.5)	17 (34)	5.047	<0.001
混合感染				
肺炎支原体	53 (33.9)	35 (70)	4.267	<0.001
病毒	60 (38.4)	20 (40)	0.041	0.887
呼吸道合胞合胞病毒	17 (10.8)	4 (8)	-0.599	0.549
EB 病毒	14 (8.9)	8 (16)	1.366	0.172
偏肺病毒	3 (1.9)	0 (0)	-0.017	0.986
流感病毒	6 (3.8)	2 (4)	0.041	0.967
副流感病毒	14 (8.9)	3 (6)	-0.671	0.502
鼻病毒	10 (6.4)	4 (8)	0.377	0.706

注：所有连续变量均为非正态分布，并以中位数(四分位距)表示。分类变量表示为 n(%)。WBC，白细胞计数；N%，中性粒细胞百分比；L%，淋巴细胞百分比；PLT，血小板计数；NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板/淋巴细胞比值；Hb，血红蛋白；CRP，C 反应蛋白；PCT，降钙素原；ALB，白蛋白；AST，谷草转氨酶；ALT，谷丙转氨酶；CK-MB，肌酸激酶同工酶；LDH，乳酸脱氢酶；Cr，肌酐。

3.2. 变量筛选

单因素分析 2 组间共发现 13 个变量差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(图 1), 包括热峰、热程、NEP、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、超敏 C 反应蛋白、白蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶、肺实变、胸腔积液和合并肺炎支原体感染。在线性模型中, 其复杂度与模型所包含的变量数量存在直接关联, 变量越多, 模型的复杂程度便越高。若采用传统的二元 Logistic 回归进行变量选择, 容易出现过拟合与多重共线性问题。为切实规避上述问题, 本研究选用 LASSO 回归开展变量选择工作。借助十折交叉验证, 当 λ 取值为 0.054(即 1 个标准误)时, LASSO 回归最终筛选出 8 个具有非零特征的危险因素(图 2)。分别为热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、ALT、乳酸脱氢酶、肺实变、胸腔积液和合并肺炎支原体感染。

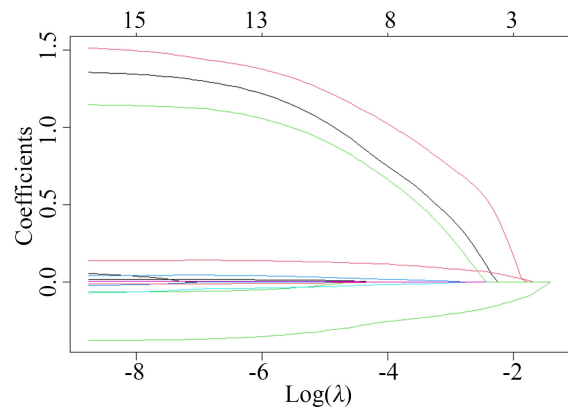


Figure 1. LASSO coefficient distribution of 13 variables for selecting predictors of severe adenovirus infection Using LASSO regression

图 1. 采用 LASSO 回归方法选择重症腺病毒的预测因子 13 个变量的 LASSO 系数分布图

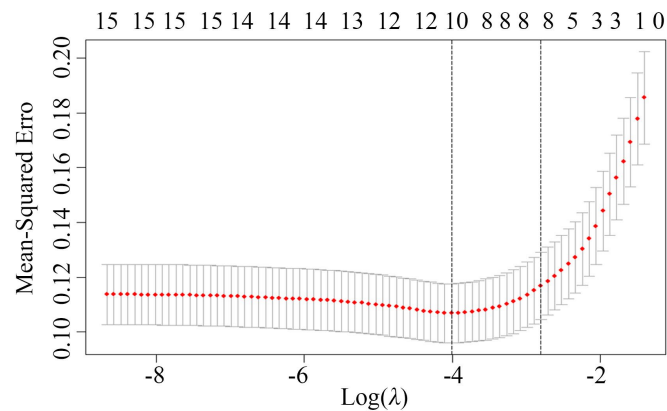


Figure 2. Determination of the optimal penalty parameter λ using 10-fold cross-validation and minimum mean squared error

图 2. 采用十折交叉验证和最小均方误差确定最佳惩罚系数 λ

3.3. 列线图的构建

以上述 LASSO 回归结果筛选出的 8 个独立危险因素(热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、ALT、乳酸脱氢酶、肺实变、胸腔积液和合并肺炎支原体感染)为基础, 进行多因素 Logistic 回归分析, 共发现 6 个重症腺病毒的危险因素, 分别为热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、乳酸脱氢酶、胸腔积液和合并肺炎支原体感染($P < 0.05$, 见表 2)。

Table 2. Binary logistic regression analysis
表 2. 二元逻辑回归分析

变量	回归系数	标准误	OR 值	置信区间	Z	P
热程	0.157	0.07	1.17	1.01~1.33	2.258	0.001
淋巴细胞百分比	-0.029	0.015	0.97	0.94~1	-1.89	0.029
白蛋白	-0.285	0.086	0.75	0.62~0.86	-3.314	0.001
乳酸脱氢酶	0.001	0.001	1	3.02~3.04	0.868	0.002
胸腔积液	1.152	0.753	3.16	0.65~12.45	1.53	0.026
合并肺炎支原体感染	1.079	0.543	2.94	0.93~4.83	1.988	0.003

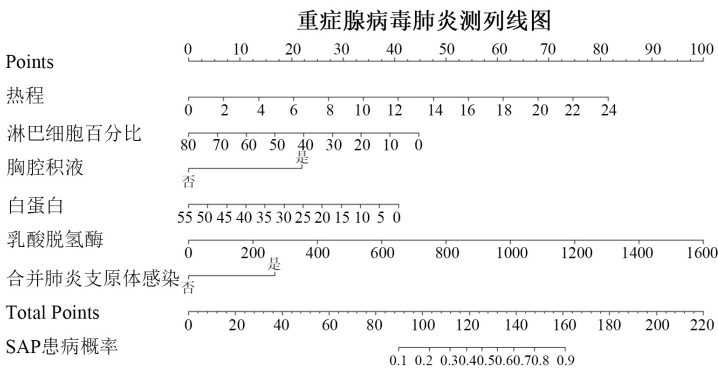
3.4. ROC 曲线分析

ROC 曲线结果显示，热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、乳酸脱氢酶、胸腔积液和合并肺炎支原体感染均具有较好的预测价值。其曲线下面积(AUC)分别为 0.829、0.712、0.873、0.736、0.657 和 0.680，最佳临界值分别为 7.50、26.25、37.25 和 293.5。在上述实验室指标中，白蛋白(ALB)是最佳预测指标，其敏感度和特异度分别为 92.0%和 74.4% (表 3)。

Table 3. Predictive Value of independent factors in patients with severe adenovirus infection
表 3. 重症腺病毒患者中独立因素的预测价值

变量	AUC	CI	P	临界值	灵敏度	特异度
热程	0.829	0.773~0.886	<0.001	7.50	90.0%	67.30%
淋巴细胞百分比	0.712	0.817~0.929	<0.001	26.25	58.0%	75.0%
白蛋白	0.873	0.648~0.824	<0.001	37.25	92.0%	74.4%
乳酸脱氢酶	0.736	0.663~0.791	<0.001	293.5	74.0%	65.4%

3.5. 最终模型的列线图



其中合并肺炎支原体和胸腔积液变量(否 = 0 分，是 = 1 分)，热程、淋巴细胞百分比、谷白蛋白、乳酸脱氢酶等变量均为实测值。使用方法如下：在相应轴上标记这些纳入因素的值。从该值向上画一条垂直线至顶部线条，得到相应的分数。然后，将每个变量值对应的分数相加。在总分刻度上找到相加后的总分，并将其垂直投影到底部轴上，从而获得儿童重症腺病毒肺炎患病风险。

Figure 3. Nomogram for severe adenovirus pneumonia
图 3. 重症腺病毒肺炎的列线图

选取的 6 个变量被用于建立逻辑回归模型，并以列线图的形式呈现。这 6 个变量包括别为热程、淋

巴细胞百分比、白蛋白、乳酸脱氢酶、胸腔积液和合并肺炎支原体感染。包含这 6 个因素的最终预测模型以列线图的形式展示于图 3 中。该列线图中每个预测因子的得分总和和所对应的总分与重症腺病毒肺炎的发病风险相关联。

3.6. 诺莫图性能

通过 1000 次重采样的内部自 Bootstrap 验证,基于开发数据集的列线图平均曲线下面积(AUC)为 0.938,列线图模型的敏感度和特异度分别为 96.0%和 83.9%(见图 4)。该模型对预测重症腺病毒患者具有良好的区分能力。此外,预测模型的校准图和 Hosmer-Lemeshow 检验($P=0.70$)表明,预测概率与实际概率之间具有良好的一致性,如图 5、图 6 所示。决策曲线分析(DCA)显示,列线图模型可在较大阈值范围内为患者带来临床获益(见图 7、图 8)。

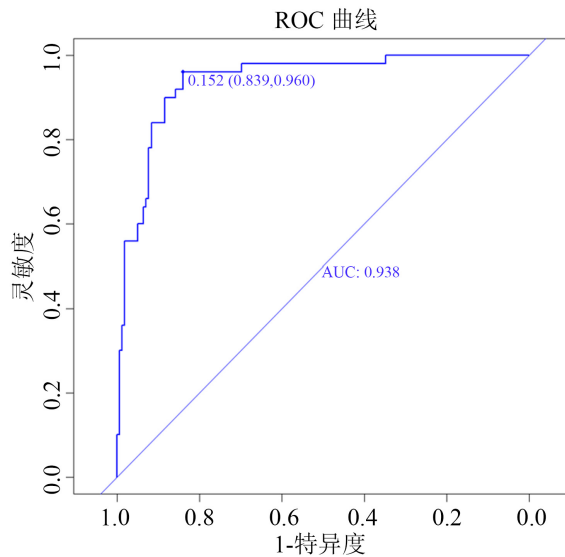


Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the predictive model
图 4. 预测模型的受试者工作特征(ROC)曲线

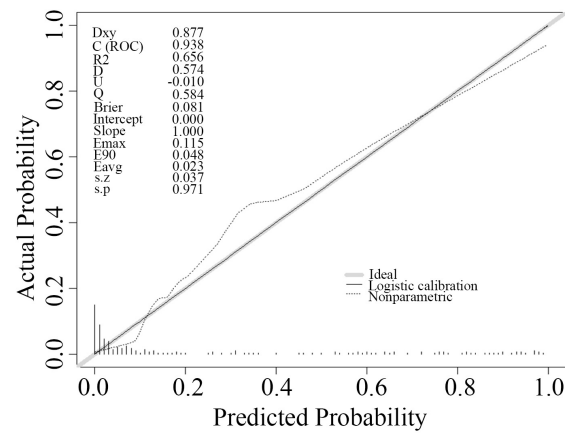


Figure 5. Calibration Plot of the Predictive Model the plot depicts the ideal outcome (gray thick line), logistic calibration outcome (solid line), and non-parametric outcome (dashed line)
图 5. 预测模型的校准图。图中描绘了理想结果(灰色粗线)、逻辑校准结果(实线)和非参数结果(虚线)

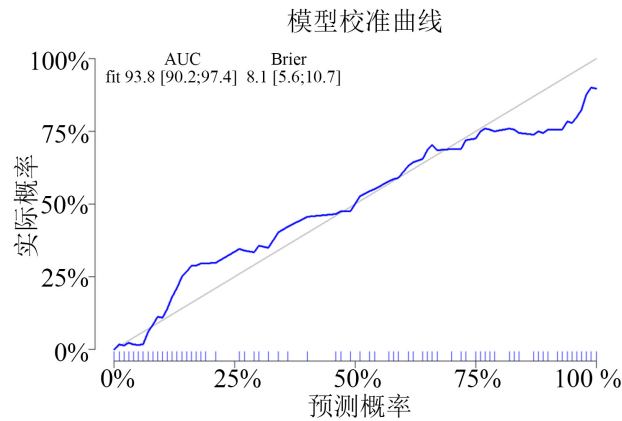


Figure 6. Calibration plot of the model after internal validation using bootstrap method
图 6. 使用自抽样法进行内部验证后模型的校准图

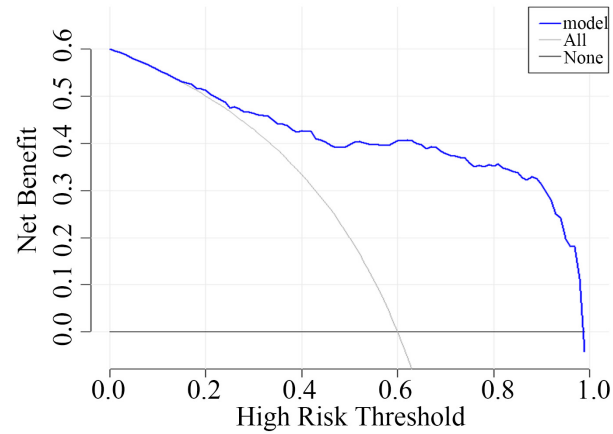


Figure 7. Decision curve analysis (DCA) of the predictive model
图 7. 预测模型的决策曲线分析(DCA) y 轴衡量净获益

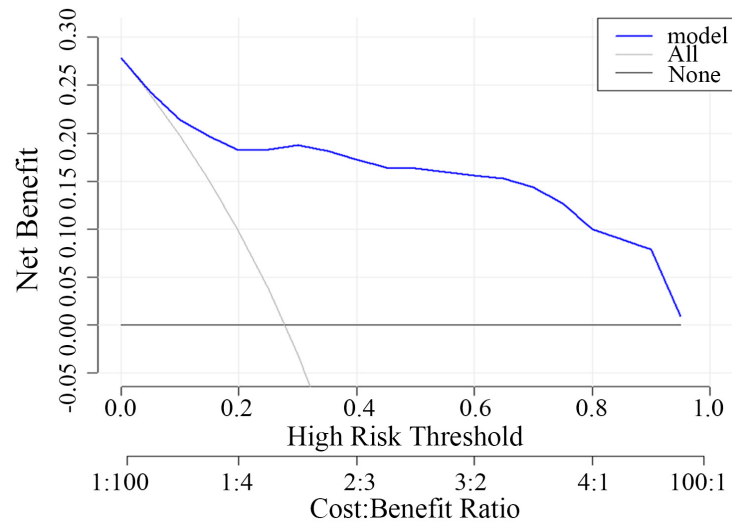


Figure 8. Decision curve analysis (DCA) of the model after internal validation using bootstrap method
图 8. 使用自抽样法进行内部验证后模型的决策曲线分析(DCA)

4. 讨论

人腺病毒(HAdV)感染是儿童肺炎的主要病因之一,常表现为高热等症状。该病进展迅速且多发,约三分之一的患者会发展为重症[7]。腺病毒感染人体后,可侵犯气道黏膜上皮细胞,损害黏液-纤毛清除系统,同时病毒本身介导的增强细菌与宿主细胞的特异性反应及免疫功能紊乱,导致易合并细菌感染,产生过强的炎症反应及损伤,使病情进一步加重、恶化,引起呼吸衰竭、ARDS、HLH等严重并发症[8]。因此,早期诊断儿童腺病毒肺炎(AVP)、尽早干预并提供适当治疗以预防重症腺病毒肺炎的发生至关重要[9]。在本研究中,该疾病在男性中比女性更为常见(男女比例为1.29:1),患者的平均年龄为3.15岁。这与先前的报道一致,即腺病毒感染在四岁以下儿童中更为常见,这可能是由于他们的免疫功能发育不完全[10]。因此,积极探索重症腺病毒肺炎的预警指标并及时进行干预,能够降低重症腺病毒肺炎并发症的发生,并降低死亡率。本研究旨在开发一种风险预测列线图,用于预测重症腺病毒肺炎患者。

本研究采用LASSO和逻辑分析方法,对腺病毒肺炎(AVP)患儿的基础临床和实验室指标进行分析,确定了热程、淋巴细胞百分比、白蛋白、乳酸脱氢酶、胸腔积液和合并肺炎支原体感染这6个变量为儿童重症腺病毒肺炎(SAP)的危险因素。将这6个指标绘制ROC曲线,其曲线下面积(AUC)分别为0.829、0.712、0.873、0.736、0.657和0.680,最佳临界值分别为7.50、26.25、37.25和293.5。在上述实验室指标中,白蛋白(ALB)是最佳预测指标,其敏感度和特异度分别为92.0%和74.4%。

本研究结果显示,白蛋白(ALB)是最佳预测指标,AUC为0.873,最佳临界值为37.25 g/L,其敏感度和特异度分别为92.0%和74.4%。血清ALB是肝实质细胞合成的蛋白质之一,具有营养、运输物质、维持血浆胶体渗透压等多种生理功能[11][12],血清Alb与重症疾病的预后相关,Artero等[13]研究显示,血清Alb是严重脓毒症或脓毒性休克死亡的独立危险因素。儿童肺炎往往以肺部作为原发病灶,引发全身炎症反应综合征和(或)脓毒症,进而累及其他脏器,导致其功能障碍,最终使预后效果差。基于此,可推测血清白蛋白(Alb)水平或许能成为重症肺炎(SAP)患儿预后情况的预测指标。当机体处于严重感染状态时,白蛋白的分解代谢速度会加快。同时,大量炎症细胞因子的释放会破坏毛细血管内皮细胞,致使全身毛细血管通透性增高,血管内的白蛋白便会漏出到血管外,从而造成血清白蛋白水平下降。本研究通过多因素分析显示,血清Alb水平与SAP患儿预后呈负相关,提示低蛋白血症是SAP患儿预后不良的危险因素,与既往研究一致[14]。

本研究发现,发热持续天数的AUC为0.829,最佳临界值为7.50天,是较好的预测指标。在一项关于腺病毒肺炎临床特征的研究中发现,重症腺病毒肺炎组患者在症状发作及入院后发热持续时间更长,这在一项关于腺病毒肺炎临床特征的研究中也有发现[15]。另一项报告证实,与轻中度肺炎相比,SAP相关的发热持续时间更长[16]。最近一项研究表明,入院前发热时间是儿童腺病毒肺炎的高危因素,而入院后发热持续时间也是导致危重症和死亡的高危因素[17]。这提示长时间发热是评估是否存在SAP风险的有效预测因子,这与我们的研究结果一致。尽管热程的特异度只有67.3%,但其是一种易获取且低成本的SAP预测指标,具有一定的临床价值。

在本研究中,我们发现合并肺炎支原体感染的腺病毒肺炎的儿童更容易演变为重症。腺病毒(HAdV)感染常伴随细菌、支原体等其他病原体的合并感染,这可能导致住院患者出现严重的临床症状及并发症,且通常与不良预后相关。本研究中,42.7%(88/206例)的患者存在合并感染,其中重症腺病毒肺炎(SAP)组的合并感染率达70%(35/50例),高于Esposito等人报道的49.2%[18]。本研究表明,混合感染肺炎支原体的腺病毒肺炎患儿,重症发生率较单纯腺病毒感染肺炎明显升高,既往观点病毒感染能够直接侵袭支气管黏膜上皮细胞,破坏黏膜屏障功能,同时还会导致机体及肺部的免疫功能出现紊乱。这种情况下,机体不仅容易合并其他病原体的感染,病情也可能因此进一步加重[19]。近年来,由于腺病毒合并支原体

感染所致肺炎具有严重的临床症状、并发症及临床诊断预后挑战,已引起学界关注[20]。因此,在日常临床实践中,我们应常规检测支原体等病原体感染,并及时针对合并感染病原体启动对症治疗。

我们发现,LDH 浓度升高,淋巴细胞比例降低,合并胸腔积液的腺病毒肺炎患儿更容易进展为重症。LDH 是人体细胞中的关键代谢酶,在细胞膜受损或细胞裂解时释放到细胞外基质中,是一种组织损伤的替代标志物。有研究指出,LDH 浓度升高表明重要器官(包括肺)的细胞裂解或细胞膜破坏,在这些情况下,应考虑严重 ADV 感染的可能性[21]。淋巴细胞作为机体免疫功能中至关重要的细胞组成部分,其水平的动态波动与病情的进展及预后状况存在着密切关联。腺病毒感染可影响免疫系统和组织细胞的功能,导致多器官损伤,最终引起淋巴细胞生成急剧减少[22],在既往一项对 2019-nCoV 感染研究中表明,死亡者中 LYM 降低占 88.9%,表明淋巴细胞降低是患者进入危重期的表现[23]。腺病毒侵袭肺部时,会顺着支气管的分级走向扩散,从大气道逐步蔓延至中小支气管、细支气管,随后快速累及肺泡,促使炎症物质渗出,进而形成肺实变这一基本病理改变,这与重症腺病毒肺炎病灶的分布特点存在密切关联。既往一项对儿童腺病毒影像学特点文章指出,普通腺病毒肺炎患儿出现胸膜改变或胸腔积液者较少,而重症腺病毒肺炎患儿中胸膜增厚及胸腔积液比例较高[24]。

列线图模型能够直观、简洁且准确地评估预后,有助于医务人员做出更优的临床决策。在本研究中,我们通过逻辑回归分析筛选出重症腺病毒的预测变量,进而构建列线图。发热持续时间超过 7.5 天、胸腔积液、合并肺炎支原体感染、血清白蛋白(ALB)<37.25 g/L、淋巴细胞比例 <26.25%、乳酸脱氢酶(LDH)>293.5 U/L 是重症腺病毒肺炎(SAP)的早期预测指标。本研究表明,预测模型预测效果佳、校准度好,经内部验证性能良好。决策曲线分析显示,列线图模型在较大阈值范围能让患者获益。

本研究存在一些局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,所有研究对象均来自西安市儿童医院呼吸内科一病区,样本来源具有明显的地域局限性和选择偏倚。儿童腺病毒肺炎的发病特征、重症危险因素可能因地区经济水平、医疗资源配置、气候环境、病毒流行血清型差异以及临床诊疗规范的不同而存在显著差异。例如,不同地区儿童腺病毒感染的优势血清型可能不同,而不同血清型的致病性和重症发生率存在明显区别,本研究未纳入其他地区、其他医疗机构的病例,导致研究结果难以全面反映不同区域儿童重症腺病毒肺炎的真实情况,极大地限制了模型的外部普适性。其次,本研究仅进行了内部自抽样验证,未开展多中心、前瞻性的外部验证。内部验证仅能评估模型在本研究样本中的稳定性,无法验证其在独立外部人群中的预测效能。风险预测模型的临床价值很大程度上依赖于外部验证的结果,缺乏外部验证的模型可能存在过拟合风险,其预测性能在实际临床应用中可能被高估,难以准确指导其他医疗机构的临床实践。此外,由于实验室条件的限制,我们仅对儿童腺病毒感染进行了诊断,未对具体血清型进行区分。因此,无法基于血清型详细观察临床特征的差异及影响重症腺病毒肺炎的因素。

基于上述局限性,本研究构建的儿童重症腺病毒肺炎风险预测模型目前仅为一个“候选模型”,不能直接应用于广泛的临床实践。该模型的临床转化与推广必须满足以下前提:第一,开展多中心、前瞻性研究,纳入不同地区、不同级别医疗机构(如三级医院、二级医院、基层医院)的儿童腺病毒肺炎病例,覆盖不同地域特征、不同诊疗背景的患者群体,以验证模型在外部人群中的区分能力、校准能力和临床价值;第二,在外部验证过程中,需根据不同地区的病毒流行特点(如血清型分布)、临床诊疗差异,对模型进行必要的调整与优化,例如补充血清型检测指标,或修正各预测因子的权重系数,以提高模型在特定人群中的适用性;第三,需进一步扩大样本量,尤其是重症病例的样本量,减少抽样误差对模型性能的影响,确保模型对重症病例的识别效能稳定可靠。只有经过严格的多中心前瞻性外部验证并优化完善后,该模型才能真正成为临床医生识别重症腺病毒肺炎高危儿童的有效工具,为早期干预和治疗决策提供科学依据。

初步评估表明,该候选模型能够根据入院时的所有体征和基本实验室检测指标,对重症腺病毒肺炎

进行快速风险评估,从而为及时识别高危儿童提供初步参考,也为后续开展多中心验证研究奠定了基础。

声 明

本研究获西安市儿童医院伦理委员会批准。

参考文献

- [1] Cui, Y., Shi, J., Zhou, Y., Dou, J., Xiong, X., Sun, T., *et al.* (2022) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Paediatric Refractory Hypoxic Respiratory Failure Caused by Adenovirus in Shanghai: A Case Series. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03197-2>
- [2] Xu, X., Fan, H., Shi, T., Yang, D., Huang, L., Zhang, D., *et al.* (2023) Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Severe Adenovirus Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Pediatrics & Neonatology*, **64**, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.06.016>
- [3] Matthes-Martin, S., Feuchtinger, T., Shaw, P.J., Engelhard, D., Hirsch, H.H., Cordonnier, C., *et al.* (2012) European Guidelines for Diagnosis and Treatment of Adenovirus Infection in Leukemia and Stem Cell Transplantation: Summary of ECIL-4 (2011). *Transplant Infectious Disease*, **14**, 555-563. <https://doi.org/10.1111/tid.12022>
- [4] Xie, L., Zhang, B., Xiao, N., Zhang, F., Zhao, X., Liu, Q., *et al.* (2018) Epidemiology of Human Adenovirus Infection in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infections in Hunan, China. *Journal of Medical Virology*, **91**, 392-400. <https://doi.org/10.1002/jmv.25333>
- [5] Yao, L., Wang, C., Wei, T., Wang, H., Ma, F. and Zheng, L. (2019) Human Adenovirus among Hospitalized Children with Respiratory Tract Infections in Beijing, China, 2017-2018. *Virology Journal*, **16**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1185-x>
- [6] Fu, Y., Tang, Z., Ye, Z., Mo, S., Tian, X., Ni, K., *et al.* (2019) Human Adenovirus Type 7 Infection Causes a More Severe Disease than Type 3. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3651-2>
- [7] Censopiano, N., Gorga, S., Waldeck, K., Stillwell, T., Rabah-Hammad, R. and Flori, H. (2018) Neonatal Adenovirus Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome. *Pediatrics*, **141**, S475-S480. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2061>
- [8] Brealey, J.C., Chappell, K.J., Galbraith, S., Fantino, E., Gaydon, J., Tozer, S., *et al.* (2017) *Streptococcus pneumoniae* Colonization of the Nasopharynx Is Associated with Increased Severity during Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *Respirology*, **23**, 220-227. <https://doi.org/10.1111/resp.13179>
- [9] Hong, Y., Wang, Q., Song, Y., Liu, G. and Shen, J. (2023) Factors Associated with Severe Adenovirus Pneumonia in Children: A Retrospective Study from Guangzhou, China (2017-2019). *Medical Science Monitor*, **29**, e939578. <https://doi.org/10.12659/msm.939578>
- [10] Feng, L., Li, Z., Zhao, S., Nair, H., Lai, S., Xu, W., *et al.* (2014) Viral Etiologies of Hospitalized Acute Lower Respiratory Infection Patients in China, 2009-2013. *PLOS ONE*, **9**, e99419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099419>
- [11] 黄兰花, 李少杰, 邹莹. CRP/Alb 比值对成人重症肺炎临床预后的评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1442-1446.
- [12] 陈丽, 陆晓晔, 朱长清. 白蛋白对重症社区获得性肺炎预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(7): 537-540.
- [13] 黄淼, 罗蓉, 符州. 儿童重症腺病毒肺炎不良预后的危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 159-162.
- [14] 刘娴, 李子龙, 唐红平, 等. 血清白蛋白与重症腺病毒肺炎患儿预后的关系[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12): 1902-1904.
- [15] Yoo, H., Oh, J. and Park, C. (2020) Characteristics of Fever and Response to Antipyretic Therapy in Military Personnel with Adenovirus-Positive Community-Acquired Pneumonia. *Military Medical Research*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00235-x>
- [16] Park, J.Y., Kim, B., Lee, E.J., Park, K.S., Park, H.S., Jung, S.S., *et al.* (2017) Clinical Features and Courses of Adenovirus Pneumonia in Healthy Young Adults during an Outbreak among Korean Military Personnel. *PLOS ONE*, **12**, e0170592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170592>
- [17] Huang, H., Chen, Y., Ma, L.Y., Yan, M.M., Deng, Y., Zhang, W.D., Yuan, Y., Xiong, P., Fang, F. and Liu, T.L. (2021) [Analysis of the Clinical Features and the Risk Factors of Severe Adenovirus Pneumonia in Children]. *Chinese Journal of Pediatrics*, **59**, 14-19.
- [18] Esposito, S., Zampiero, A., Bianchini, S., Mori, A., Scala, A., Tagliabue, C., *et al.* (2016) Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. *PLOS ONE*, **11**, e0152375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152375>

-
- [19] 李颖, 陈红卫, 胡若晖, 等. 儿童人腺病毒 7 型混合肺炎支原体感染肺炎 36 例临床特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(8): 611-614.
- [20] Zhang, R., Wang, H., Tian, S. and Deng, J. (2021) Adenovirus Viremia May Predict Adenovirus Pneumonia Severity in Immunocompetent Children. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05903-4>
- [21] Pollack, A., Kontorovich, A.R., Fuster, V. and Dec, G.W. (2015) Viral Myocarditis—Diagnosis, Treatment Options, and Current Controversies. *Nature Reviews Cardiology*, **12**, 670-680. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.108>
- [22] Chen, W., Nie, W., Xu, W., Xie, Y., Tu, B., Zhao, P., *et al.* (2014) Cross-Sectional Study of the Relationship of Peripheral Blood Cell Profiles with Severity of Infection by Adenovirus Type 55. *BMC Infectious Diseases*, **14**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-147>
- [23] 朱名超, 朱娅, 郭飞波, 等. 不同预后新型冠状病毒肺炎患者的临床和实验室特征分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(12): 1428-1433.
- [24] 贾春阳, 时胜利. 儿童腺病毒肺炎胸部 CT 表现与临床特点分析[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(3): 472-476.