

# 儿童重症腺病毒性肺炎风险模型的构建及静脉注射免疫球蛋白治疗时机的前瞻性研究

蔡莎 朱春晖 陈方根 刘飞 高美玲 熊艳

(江西省儿童医院感染科, 江西南昌 330000)

**【摘要】目的** 构建儿童重症腺病毒性肺炎(adenoviral pneumonia, AVP)的风险评分模型,并探讨静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗重症AVP的合适时机。**方法** 回顾性分析1 046例AVP患儿的临床资料,运用多因素logistic回归法建立重症AVP风险预测模型。选取102例AVP患儿验证该模型。再前瞻性纳入75例年龄 $\leq 14$ 岁且经该模型判定为有可能发展为重症AVP的患儿,按就诊顺序分为A、B、C 3组,每组各25例。A组:仅予对症支持治疗;B组:除对症支持治疗外,在进展为重症AVP前予IVIG治疗,1 g/(kg·d),连续2 d;C组:除对症支持治疗外,在进展为重症AVP后予IVIG治疗,1 g/(kg·d),连续2 d。比较A、B、C 3组治疗后的疗效及相关实验室指标。**结果** 年龄 $< 18.5$ 个月、基础病、热程 $> 6.5$  d、血红蛋白 $< 84.5$  g/L、谷丙转氨酶 $> 113.5$  U/L、合并细菌感染6个变量进入重症AVP风险预测模型。该模型的受试者操作特征曲线下面积为0.862,灵敏度为0.878,特异度为0.848。Hosmer-Lemeshow检验显示模型预测值和实际观测值间的一致性较好( $P > 0.05$ )。治疗后,B组发热时间和住院时间最短,住院费用最低,治疗有效率最高,并发症发生率最低,白细胞计数最低,白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10水平最低,肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平最高( $P < 0.05$ )。**结论** 该研究构建的重症AVP风险模型对预测重症AVP的发生具有良好的价值;在AVP患儿进展为重症前予IVIG治疗效果更好。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (6): 619-625]

**【关键词】** 腺病毒性肺炎; 风险模型; 静脉注射免疫球蛋白; 儿童

## Establishment of a risk model for severe adenovirus pneumonia and prospective study of the timing of intravenous immunoglobulin therapy in children

CAI Sha, ZHU Chun-Hui, CHEN Fang-Gen, LIU Fei, GAO Mei-Ling, XIONG Yan. Department of Infectious Diseases, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330000, China (Gao M-L, Email: 694649497@qq.com)

**Abstract: Objective** To develop a risk prediction model for severe adenovirus pneumonia (AVP) in children, and to explore the appropriate timing for intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for severe AVP. **Methods** Medical data of 1 046 children with AVP were retrospectively analyzed, and a risk prediction model for severe AVP was established using multivariate logistic regression. The model was validated with 102 children with AVP. Then, 75 children aged  $\leq 14$  years who were considered at risk of developing severe AVP by the model were prospectively enrolled and divided into three groups (A, B and C) in order of visit, with 25 children in each group. Group A received symptomatic supportive therapy only. With the exception of symptomatic supportive therapy, group B received IVIG treatment at a dose of 1 g/(kg·d) for 2 consecutive days, before progressing to severe AVP. With the exception of symptomatic supportive therapy, group C received IVIG treatment at a dose of 1 g/(kg·d) for 2 consecutive days after progressing to severe AVP. Efficacy and related laboratory indicators were compared among the three groups after treatment. **Results** Age $< 18.5$  months, underlying diseases, fever duration  $> 6.5$  days, hemoglobin level  $< 84.5$  g/L, alanine transaminase level  $> 113.5$  U/L, and co-infection with bacteria were the six variables that entered into the risk prediction model for severe AVP. The model had an area under the receiver operating characteristic curve of 0.862, sensitivity of 0.878, and specificity of 0.848. The Hosmer-Lemeshow test showed good consistency between the

[收稿日期] 2022-11-12; [接受日期] 2023-04-17

[作者简介] 蔡莎,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 高美玲,女,主治医师。Email: 694649497@qq.com。

predicted values and the actual observations ( $P>0.05$ ). After treatment, group B had the shortest fever duration and hospital stay, the lowest hospitalization costs, the highest effective rate of treatment, the lowest incidence of complications, the lowest white blood cell count and interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 levels, and the highest level of tumor necrosis factor alpha ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The risk model for severe AVP established in this study has good value in predicting the development of severe AVP. IVIG therapy before progression to severe AVP is more effective in treating AVP in children. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 619-625]

**Key words:** Adenoviral pneumonia; Risk model; Intravenous immunoglobulin; Child

人腺病毒(human adenovirus, HAdV)是儿童呼吸道感染常见的病原体。腺病毒性肺炎(adenoviral pneumonia, AVP)约占儿童重症肺炎的32.2%,也是导致死亡和预后不良的重要原因<sup>[1]</sup>。有报道称存活者中14%~60%存在慢性气道和肺部疾病后遗症<sup>[2]</sup>。目前尚无特效的抗腺病毒药物,且病毒的重组、变异导致治疗难度增加。越来越多研究<sup>[3-5]</sup>指出,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)用于重症腺病毒性肺炎(severe adenoviral pneumonia, SAP)的治疗可提高疗效,缩短病程,且在病程早期使用IVIG可缩短发热时间,减少对机械通气的需求,降低后遗症的发生率<sup>[4]</sup>。目前尚无实用的SAP评估方案以指导IVIG的使用,且仍有部分患儿因治疗不及时、病情进展而死亡。本研究拟构建SAP风险评分模型,并据此模型对AVP患儿进行个体化预测,识别SAP的发生,并指导IVIG的使用,以寻求IVIG的最佳治疗时机。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入2010年1月—2019年12月在我院住院的AVP患儿进行SAP风险评分模型的构建。按此模型对前瞻性纳入的2021年1—12月我院收治的AVP患儿进行SAP风险评分,以探讨IVIG的治疗时机及疗效。本研究已通过我院医学伦理委员会审核批准(JXSETYY-YXKY-202000127),且已获得受试者监护人知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

本研究包括回顾性研究和前瞻性研究两部分。

**1.2.1 回顾性研究** 纳入标准:(1)年龄 $\leq 14$ 岁;(2)AVP的诊断符合《儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)》中AVP的诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准:临床资料缺失。根据患儿的病情严重程度分为SAP组(重症组)<sup>[7]</sup>和非SAP组(非重症组)。收集两组患儿的病例资料,包括性别、年龄、有无基础病(先天性心脏病、反复呼吸道感染

染、先天性气道发育异常、原发性免疫缺陷病、继发性免疫缺陷病)、热程、实验室检查[白细胞(white blood cell, WBC)计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)计数、C反应蛋白(C-reaction protein)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)],以及是否合并细菌、其他病毒或不典型病原菌感染;并进行统计学分析,找出SAP的可能危险因素,纳入回归模型并构建风险评分模型。再选取2020年1—12月在我院住院且符合纳入标准的102例AVP患儿为验证组,对模型进行验证。

**1.2.2 前瞻性研究** 纳入标准:(1)年龄 $\leq 14$ 岁;(2)所有患儿均经呼吸道深分泌物免疫荧光法检测显示腺病毒IgM抗原阳性且符合《儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)》中AVP的诊断标准<sup>[6]</sup>;(3)按照小儿危重病例评分法(Pediatric Critical Illness Score, PCIS)评价标准评定为非危重AVP<sup>[8]</sup>;(4)经本研究构建的风险评分模型判定为有发展为SAP的高危患儿。排除标准:(1)入院时已达到重症肺炎的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)中途放弃治疗;(3)临床资料不全。按就诊时间顺序分为A、B、C3组。A组:仅给予对症支持治疗;B组:除对症支持治疗外,在患儿进展为SAP前给予IVIG静脉滴注,1 g/(kg·d),连续2 d;C组:除对症支持治疗外,在患儿进展为SAP后给予IVIG静脉滴注,1 g/(kg·d),连续2 d。比较3组患儿的发热时间、气促持续时间、住院时间、住院费用、治疗前及治疗3~5 d后炎症指标(WBC计数、CRP、PCT等)、治疗前及治疗3~5 d后细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]、并发症发生率、结局、IVIG不良反应发生情况等。

**1.2.3 定义与标准** (1)对症支持治疗指氧疗、清理呼吸道分泌物、退热、止咳祛痰平喘、

抗感染等治疗。(2) PCIS评价标准: >80分为非危重; 71~80分为危重; ≤70分为极危重<sup>[8]</sup>。(3) 并发症指呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、纵隔气肿或皮下气肿、胃肠功能障碍、中毒性脑病或脑炎、脓毒症、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。(4) 疗效判断标准<sup>[3]</sup>: 根据出院时的临床特征和胸部X线检查结果判定。治愈: 患儿发热、咳嗽及肺部啰音等肺炎症状/体征消失, 胸部X线检查显示病灶完全吸收; 好转: 患儿临床症状及体征显著缓解, 胸部X线检查显示病灶明显吸收; 未愈: 患儿临床症状及体征无好转或加重, 甚至死亡, 胸部X线检查显示病灶无改善。治疗有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%。(5) IVIG不良反应: 输注IVIG过程中及输注后出现输注部位疼痛、肿胀, 以及发热、皮疹、畏寒、全身酸痛、头痛、心慌、恶心、低血压等全身不良反应<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0软件进行数据处理与分析。计数资料以例数和百分率(%)表示, 组间比较采用卡方检验; 正态分布的计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用Bonferroni检验; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25},$

$P_{75})$ ]表示, 组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验或Kruskal-Wallis  $H$ 检验, 多组间两两比较采用Bonferroni检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。将 $P<0.05$ 的变量纳入多因素logistic回归分析确定危险因素, 对各危险因素的 $B$ 值进行简化赋分, 构建风险评分模型。采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型区分度。采用Hosmer-Lemeshow检验评价模型校准度,  $P>0.05$ 表明模型校准度较好。

## 2 结果

### 2.1 回顾性研究的研究对象纳入情况

共1 159例符合纳入标准, 其中113例因资料缺失被排除, 最终纳入1 046例AVP患儿(重症组705例, 非重症组341例)。

### 2.2 重症组和非重症组临床特征的比较

单因素分析显示重症组和非重症组年龄、患基础病比例、热程、Hb、ALT、AST、LDH、合并细菌感染比例的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表1。采用最大约登指数确定上述单因素分析中有统计学意义的连续变量的最佳界值(表2), 以此为界点将这些连续变量转换为二分类变量。

表1 非重症组 and 重症组临床特征的比较

| 指标                                            | 非重症组 ( $n=341$ )                | 重症组 ( $n=705$ )                | $\chi^2/Z$ 值 | $P$ 值  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------|--------|
| 男性 [ $n(\%)$ ]                                | 205(60.1)                       | 412(58.4)                      | 0.267        | 0.605  |
| 年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 月]                 | 20.0(10.3, 43.5)                | 15.0(8.0, 40.5)                | 2.629        | 0.009  |
| 早产或低出生体重儿 [ $n(\%)$ ]                         | 21(6.2)                         | 49(7.0)                        | 0.231        | 0.631  |
| 基础病 [ $n(\%)$ ]                               | 30(8.8)                         | 110(15.6)                      | 9.181        | 0.002  |
| 热程 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , d]                 | 8(4, 11)                        | 9(7, 12)                       | 6.261        | <0.001 |
| WBC [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ] | 13.2(8.2, 21.7)                 | 12.4(7.6, 20.0)                | 1.332        | 0.183  |
| Hb [ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L]               | 113(103, 123)                   | 112(98, 122)                   | 2.167        | 0.030  |
| PLT [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ] | 315(228, 428)                   | 311(225, 421)                  | 0.530        | 0.596  |
| CRP [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L]             | 17.9(3.0, 72.0)                 | 19.8(3.0, 81.0)                | 1.084        | 0.278  |
| PCT [ $M(P_{25}, P_{75})$ , ng/mL]            | 0.4(0.1, 2.4) <sup>a</sup>      | 0.5(0.1, 4.0) <sup>b</sup>     | 1.414        | 0.157  |
| ALT [ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]              | 34.0(18.0, 51.0)                | 22.0(15.0, 61.5)               | 3.708        | <0.001 |
| AST [ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]              | 39(25, 55)                      | 23(17, 32)                     | 10.504       | <0.001 |
| LDH [ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]              | 378.0(54.8, 557.5) <sup>c</sup> | 88.7(35.8, 530.0) <sup>d</sup> | 2.880        | 0.004  |
| 合并细菌感染 [ $n(\%)$ ]                            | 13(3.8)                         | 75(10.6)                       | 13.898       | <0.001 |
| 合并其他病毒感染 [ $n(\%)$ ]                          | 8(2.3)                          | 24(3.4)                        | 0.868        | 0.352  |
| 合并不典型病原菌感染 [ $n(\%)$ ]                        | 10(2.9)                         | 17(2.4)                        | 0.248        | 0.618  |

注: [WBC] 白细胞; [Hb] 血红蛋白; [PLT] 血小板; [CRP] C反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [ALT] 谷丙转氨酶; [AST] 谷草转氨酶; [LDH] 乳酸脱氢酶。WBC、CRP、PCT、ALT、AST、LDH均为住院期间检测最高值; Hb、PLT为住院期间检测最低值。a示非重症组114例未行PCT检测; b示重症组222例未行PCT检测; c示非重症组266例未行LDH检测; d示重症组476例未行LDH检测。

表2 连续变量的最佳界值

| 变量  | 最佳界值      | 灵敏度   | 特异度   | 约登指数  |
|-----|-----------|-------|-------|-------|
| 年龄  | 18.5 个月   | 0.536 | 0.583 | 0.119 |
| 热程  | 6.5 d     | 0.871 | 0.375 | 0.246 |
| Hb  | 84.5 g/L  | 0.913 | 0.229 | 0.142 |
| ALT | 113.5 U/L | 0.642 | 0.609 | 0.251 |
| AST | 106.5 U/L | 0.252 | 0.203 | 0.049 |
| LDH | 645.5 U/L | 0.668 | 0.654 | 0.322 |

注：[Hb] 血红蛋白；[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[LDH] 乳酸脱氢酶。

### 2.3 SAP 危险因素的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析显示，年龄<18.5 个月、基础病、热程>6.5 d、Hb<84.5 g/L、ALT>113.5 U/L、合并细菌感染是发生 SAP 的危险因素 ( $P<0.05$ )，见表 3。

### 2.4 构建 SAP 风险模型及效果评价

将年龄<18.5 个月、基础病、热程>6.5 d、Hb<84.5 g/L、ALT>113.5 U/L、合并细菌感染 6 个危险

因素纳入模型，其中年龄<18.5 个月的  $B$  值最小 (0.594)，将各危险因素的  $B$  值除以 0.594 为各风险权重并取整数赋值，得到该模型的评分标准为：年龄<18.5 个月 (1 分)、基础病 (1 分)、热程>6.5 d (3 分)、Hb<84.5 g/L (1 分)、ALT>113.5 U/L (1 分)、合并细菌感染 (2 分)。如存在该危险因子取相应分值，不存在则取 0 分，总分为 9 分。

该模型的 AUC 为 0.862 (95%CI: 0.837~0.888,  $P<0.001$ ；图 1A)，其最大约登指数为 0.726，灵敏度和特异度分别为 0.878 和 0.848，最佳界值为 2.5 分，四舍五入取 3 分。Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型的校准度较好 ( $\chi^2=2.951$ ,  $P=0.937$ )。

### 2.5 SAP 风险模型的验证

ROC 曲线分析显示，验证组预测 SAP 发生风险模型的灵敏度为 0.857，特异度为 0.750，AUC 为 0.778 (95%CI: 0.676~0.881,  $P<0.001$ )，见图 1B。Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型的校准度较好 ( $\chi^2=6.094$ ,  $P=0.637$ )。

表3 SAP 危险因素的多因素分析

| 变量            | $B$    | $SE$  | Wald $\chi^2$ | $P$    | OR    | 95%CI        |
|---------------|--------|-------|---------------|--------|-------|--------------|
| 常数项           | -1.258 | 0.458 | 7.555         | 0.006  | 0.284 |              |
| 年龄<18.5 个月    | 0.594  | 0.297 | 4.006         | 0.045  | 1.812 | 1.012~3.242  |
| 基础病           | 0.860  | 0.200 | 7.706         | 0.006  | 2.364 | 1.288~4.339  |
| 热程>6.5 d      | 1.552  | 0.414 | 14.057        | <0.001 | 4.723 | 2.098~10.633 |
| Hb<84.5 g/L   | 0.711  | 0.231 | 6.648         | 0.010  | 2.037 | 1.186~3.498  |
| ALT>113.5 U/L | 0.795  | 0.299 | 7.059         | 0.008  | 2.214 | 1.232~3.980  |
| AST>106.5 U/L | 0.455  | 0.394 | 1.333         | 0.248  | 1.576 | 0.728~3.409  |
| LDH>645.5 U/L | 0.509  | 0.422 | 1.454         | 0.228  | 0.601 | 0.263~1.375  |
| 合并细菌感染        | 1.250  | 0.565 | 4.896         | 0.027  | 3.489 | 1.153~10.556 |

注：[Hb] 血红蛋白；[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[LDH] 乳酸脱氢酶。

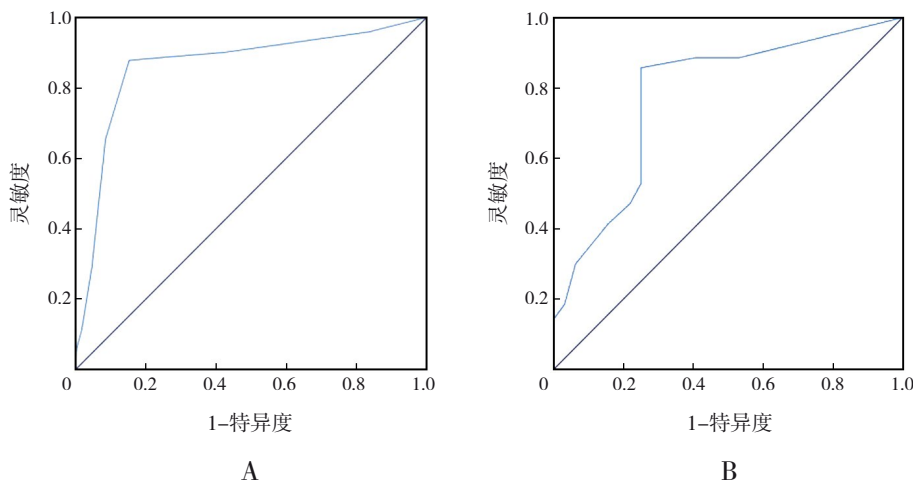


图1 模型组 (图A) 和验证组 (图B) SAP 发生风险的 ROC 曲线分析

## 2.6 前瞻性研究病例的临床特点及 3 组患儿治疗前后相关指标的比较

根据本 SAP 风险预测模型，有 75 例患儿评定为有 SAP 高危风险，其中 A、B、C 3 组各 25 例，病例纳入流程见图 2。

A、B、C 3 组患儿治疗前基线资料的比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 4。治疗后，3 组患儿的发热时间、住院时间、住院费用、治疗有效率、并发症发生率、WBC 计数及 CRP、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  水平的比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。其中 B 组发热时间和住院时间最短，住院费用最低，治疗有效率最高，并发症发生率最低，WBC 计数最低，IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 水平最低，TNF- $\alpha$  水平最高。3 组均无死亡病例；IVIG 后不良反应发生率的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 5。

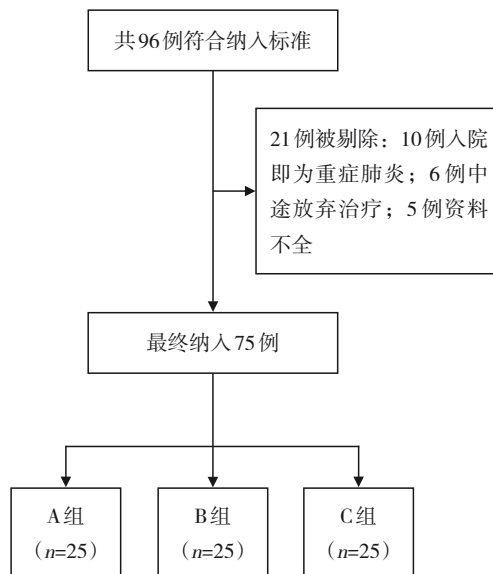


图 2 前瞻性研究病例纳入流程图

表 4 3 组患儿的基线资料比较

| 指标                                                   | A 组 (n=25)       | B 组 (n=25)       | C 组 (n=25)       | $\chi^2/H/F$ 值 | P 值   |
|------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|-------|
| 男性 [n(%)]                                            | 14(56)           | 14(56)           | 13(52)           | 0.108          | 0.948 |
| 年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 月]                        | 16(13, 21)       | 17(15, 21)       | 17(15, 25)       | 1.464          | 0.481 |
| PCIS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)                       | 89 $\pm$ 3       | 88 $\pm$ 3       | 88 $\pm$ 4       | 0.067          | 0.935 |
| 风险模型评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 分]                    | 6(5, 6)          | 6(5, 6)          | 6(5, 6)          | 0.360          | 0.835 |
| 热峰 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $^{\circ}\text{C}$ ]      | 39.5(38.9, 40.1) | 39.7(38.8, 40.4) | 40.2(38.8, 40.8) | 0.621          | 0.733 |
| 气促 [n(%)]                                            | 7(28)            | 8(32)            | 8(32)            | 0.125          | 0.939 |
| WBC [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/\text{L}$ ] | 14.2(10.0, 15.2) | 12.4(9.0, 15.3)  | 14.3(9.9, 16.2)  | 1.938          | 0.380 |
| CRP [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L]                    | 16.5(10.3, 27.7) | 16.8(8.5, 22.1)  | 14.5(6.7, 24.3)  | 1.342          | 0.511 |
| PCT [ $M(P_{25}, P_{75})$ , ng/L]                    | 0.1(0.1, 0.3)    | 0.2(0.1, 0.5)    | 0.4(0.1, 0.6)    | 1.449          | 0.485 |
| IL-1 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]                  | 2.3(1.2, 3.2)    | 2.(1.2, 3.6)     | 2.(1.2, 3.6)     | 0.122          | 0.941 |
| IL-2 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]                  | 9.8(8.6, 13.4)   | 11.2(7.7, 16.5)  | 10.2(7.5, 15.6)  | 0.284          | 0.868 |
| IL-6 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]                  | 3.5(2.3, 4.7)    | 3.24(2.5, 5.1)   | 3.3(2.2, 5.0)    | 0.276          | 0.871 |
| IL-8 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]                  | 8.5(5.7, 12.6)   | 8.24(6.7, 12.5)  | 7.9(5.1, 11.9)   | 0.471          | 0.790 |
| IL-10 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]                 | 11.5(9.1, 13.4)  | 12.3(9.5, 14.3)  | 13.2(9.6, 15.5)  | 2.271          | 0.321 |
| TNF- $\alpha$ [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]         | 30.4(17.0, 42.3) | 28.3(14.9, 44.6) | 23.4(15.3, 46.8) | 0.354          | 0.838 |

注：[PCIS] 小儿危重病例评分法；[WBC] 白细胞；[CRP] C 反应蛋白；[PCT] 降钙素原；[IL-1] 白细胞介素 1；[IL-2] 白细胞介素 2；[IL-6] 白细胞介素 6；[IL-8] 白细胞介素 8；[IL-10] 白细胞介素 10；[TNF- $\alpha$ ] 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 。

表 5 治疗后 3 组患儿相关指标的比较

| 指标                                              | A 组 (n=25)         | B 组 (n=25)                        | C 组 (n=25)                      | $\chi^2/H/F$ 值 | P 值    |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------|--------|
| 热峰 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $^{\circ}\text{C}$ ] | 40.5(40.2, 41.0)   | 40.3(39.4, 40.8)                  | 40.8(39.3, 41.4)                | 4.814          | 0.090  |
| 发热时间 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , d]                 | 14(13, 16)         | 8(6, 9) <sup>a,b</sup>            | 11(9, 12) <sup>a</sup>          | 52.416         | <0.001 |
| 气促时间 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , d]                 | 0(0, 6)            | 0(0, 2)                           | 0(0, 6)                         | 0.855          | 0.652  |
| 住院时间 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , d]                 | 17(16, 20)         | 11(9, 12) <sup>a,b</sup>          | 13(11, 14) <sup>a</sup>         | 52.845         | <0.001 |
| 住院费用 [ $\bar{x} \pm s$ , 元]                     | 24 828 $\pm$ 2 720 | 19 184 $\pm$ 1 742 <sup>a,b</sup> | 20 971 $\pm$ 1 799 <sup>a</sup> | 39.952         | <0.001 |
| 治疗有效 [n(%)]                                     | 16(64)             | 25(100) <sup>a</sup>              | 21(84)                          | 11.864         | 0.003  |
| 并发症 [n(%)]                                      | 8(32)              | 1(4) <sup>a</sup>                 | 4(16)                           | 6.699          | 0.036  |

表 5 (续)

| 指标                                            | A 组 (n=25)      | B 组 (n=25)                   | C 组 (n=25)                  | $\chi^2/H/F$ 值 | P 值    |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|--------|
| 死亡 [n(%)]                                     | 0(0)            | 0(0)                         | 0(0)                        | —              | —      |
| IVIG 不良反应 [n(%)]                              | —               | 1(4)                         | 1(4)                        | —              | —      |
| WBC [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ] | 10.2(7.7, 11.2) | 6.3(4.3, 8.1) <sup>a,b</sup> | 7.3(5.0, 7.8)               | 38.202         | <0.001 |
| CRP [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mg/L]             | 11.4(6.7, 14.0) | 9.8(5.4, 11.2) <sup>a</sup>  | 7.5(3.2, 11.7) <sup>a</sup> | 44.721         | <0.001 |
| PCT [ $(\bar{x} \pm s)$ , ng/L]               | 0.12 $\pm$ 0.10 | 0.07 $\pm$ 0.07              | 0.11 $\pm$ 0.10             | 4.313          | 0.116  |
| IL-1 [ $(\bar{x} \pm s)$ , pg/mL]             | 1.2 $\pm$ 0.7   | 0.5 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>   | 1.6 $\pm$ 1.6               | 10.572         | 0.005  |
| IL-2 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]           | 5.6(4.9, 8.0)   | 2.1(1.1, 2.8) <sup>a,b</sup> | 3.2(2.7, 4.4)               | 52.804         | <0.001 |
| IL-6 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]           | 1.8(1.0, 2.4)   | 0.4(0.2, 0.6) <sup>a,b</sup> | 1.0(0.7, 1.7)               | 22.984         | <0.001 |
| IL-8 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]           | 4.3(2.9, 6.2)   | 1.2(0.8, 1.8) <sup>a,b</sup> | 2.9(1.8, 3.3)               | 49.376         | <0.001 |
| IL-10 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]          | 6.2(4.3, 7.1)   | 1.2(0.9, 1.6) <sup>a,b</sup> | 4.2(3.1, 5.0) <sup>a</sup>  | 55.439         | <0.001 |
| TNF- $\alpha$ [ $(\bar{x} \pm s)$ , pg/mL]    | 17 $\pm$ 9      | 31 $\pm$ 19 <sup>a,b</sup>   | 13 $\pm$ 9                  | 52.846         | <0.001 |

注: [IVIG] 静脉注射免疫球蛋白; [WBC] 白细胞; [CRP] C反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [IL-1] 白细胞介素 1; [IL-2] 白细胞介素 2; [IL-6] 白细胞介素 6; [IL-8] 白细胞介素 8; [IL-10] 白细胞介素 10; [TNF- $\alpha$ ] 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 。a 示与 A 组比较,  $P < 0.05$ ; b 示与 C 组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

研究表明, 5% 感染 HAdV 的儿童会进展为肺炎, 每年约 130 万儿童死于 HAdV 感染<sup>[10-11]</sup>, AVP 的病死率为 12%, 未经治疗者则高达 50%<sup>[12-13]</sup>, 30% AVP 患儿遗留不同程度的后遗症, 如闭塞性细支气管炎、支气管扩张<sup>[14]</sup>。

针对 SAP, 目前以对症支持治疗为主, 尚缺乏特异性的抗病毒药物。研究指出, IVIG 用于 SAP 的治疗, 可明显改善临床疗效, 缩短病程<sup>[3, 6]</sup>, 但仍有患儿因治疗不及时、病情进展而死亡; 而对 AVP 盲目地使用 IVIG, 不仅增加患儿家庭的经济负担, 还会导致医疗资源的浪费。因此对 AVP 患儿需进行个体化治疗。

本研究通过构建 SAP 风险评估模型以此探讨 IVIG 的最佳使用时机, 这在国内尚属罕见。有研究构建发生 AVP 危险因素的预测模型, 显示 Hb、AST、LDH 与 AVP 发生风险有关<sup>[15]</sup>; 单核细胞百分比、PLT、AST、IL-6、热峰、肺部大片实变、肺部斑片状阴影是 SAP 发生的独立预测因子<sup>[16]</sup>。本研究单因素分析也显示, 年龄、Hb、AST、LDH 是 SAP 发生的影响因素。这可能与小年龄儿童免疫功能不完善、贫血时营养状况差、感染易扩散有关。多因素 logistic 回归分析显示年龄 <18.5 个月、基础病、热程 >6.5 d、Hb <84.5 g/L、ALT >113.5 U/L、合并细菌感染共 6 个因素是 SAP 的独立预测因子。ROC 曲线分析及 Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型的一致性和校准度较好, 对 AVP 进展为 SAP 的风险有较好的预测价值。除此之外,

本研究还据此构建模型对 AVP 患儿进行评分, 认为评分  $\geq 3$  分者具有发生 SAP 的风险。在前瞻性研究中, B 组患儿在进展为 SAP 前给予 IVIG 治疗后, 与其他两组患儿比较, 发热时间和住院时间均最短, 住院费用最低, 治疗有效率最高, 并发症发生率最低。究其原因, IVIG 作为人体主要的免疫蛋白, 可抑制抗原和抗原复合物的形成, 可提高机体免疫力; 还可阻断细胞 Fc 受体, 抑制细胞因子的生成和释放, 中和炎症因子、毒素、相关抗原<sup>[17]</sup>, 减轻肺部的炎性渗出, 减少肺部实变、肺不张的风险, 从而减轻临床症状, 缩短住院时间, 减少并发症的发生。

HAdV 感染的严重程度和机体免疫状态密切相关, 免疫系统激活及细胞因子风暴在重症 HAdV 感染中起着重要作用。急性感染期, 单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞会合成释放大量 IL-6, 还可诱导 T 细胞分化, 进而促进其他炎性因子的释放, 导致炎症加重<sup>[18-19]</sup>。有文献报道 AVP 患儿的 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平高于正常儿童, 且重症组高于非重症组<sup>[20]</sup>。本研究对高危组患儿在进展为 SAP 前使用 IVIG, 治疗后 WBC 计数及 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 水平均最低。考虑与 IVIG 中存在着丰富的 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等自身抗体, 能直接中和这些细胞因子, 从而达到减轻炎症的目的。B 组和 C 组患儿在输注 IVIG 后各有 1 例出现皮疹, 二者无差异, 提示在进展为 SAP 前给予 IVIG 治疗安全有效, 未增加其不良反应的发生。

综上, 本研究以年龄 <18.5 个月、基础病、热程 >6.5 d、Hb <84.5 g/L、ALT >113.5 U/L、合并细菌

感染为预测因子构建的风险评分模型对AVP患儿进行个体化预测、早期识别SAP的发生,以及指导IVIG的治疗时机有重要价值;根据风险模型评分,在AVP患儿进展为SAP前给予IVIG干预,安全有效。本研究系单中心研究,结果可能存在偏倚,有必要进行多中心研究验证或进一步完善该风险评分模型,以便更好地指导临床工作。

#### [参 考 文 献]

- [1] 刘秀云,江载芳. 小儿重症社区获得性肺炎31例病原分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(12): 749-750. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2005.12.019.
- [2] Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(10): 1423-1429. PMID: 11317242. DOI: 10.1086/320146.
- [3] 蒲开彬,黄英,舒畅,等. 静脉用丙种球蛋白辅助治疗儿童重症腺病毒肺炎回顾性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(5): 449-452. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.05.013.
- [4] 樊慧峰,陈晨,徐雪花,等. 静脉注射丙种球蛋白在重症腺病毒肺炎患儿中的应用策略[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(9): 671-675. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210402-00385.
- [5] 邓俊超,朱小石. 儿童重症腺病毒肺炎临床特征及丙种球蛋白辅助治疗效果分析[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(5): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.05.023.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 161-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.001.
- [7] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.01.002.
- [8] 宋国维. 小儿危重病例评分[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(5): 359-360. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2003.05.039.
- [9] 崔赢,栾兰,黄瑞. 静脉输注人免疫球蛋白不良反应的临床特点[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1490-1493. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201512026.
- [10] Bhutta ZA, Das JK, Walker N, et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? [J]. Lancet, 2013, 381(9875): 1417-1429. PMID: 23582723. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60648-0.
- [11] Agweyu A, Kibore M, Digolo L, et al. Prevalence and correlates of treatment failure among Kenyan children hospitalised with severe community-acquired pneumonia: a prospective study of the clinical effectiveness of WHO pneumonia case management guidelines[J]. Trop Med Int Health, 2014, 19(11): 1310-1320. PMID: 25130866. PMCID: PMC4241029. DOI: 10.1111/tmi.12368.
- [12] Lynch JP, Karon AE. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 586-602. PMID: 27486739. PMCID: PMC7171713. DOI: 10.1055/s-0036-1584923.
- [13] Sandkovsky U, Vargas L, Florescu DF. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment[J]. Curr Infect Dis Rep, 2014, 16(8): 416. PMID: 24908344. DOI: 10.1007/s11908-014-0416-y.
- [14] Li L, Woo YY, de Bruyne JA, et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205795. PMID: 30321228. PMCID: PMC6188781. DOI: 10.1371/journal.pone.0205795.
- [15] 何蕾,江剑民,陈建愉,等. 儿童腺病毒肺炎临床特点及感染发生预测模型构建[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(9): 1414-1418. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.09.010.
- [16] 姚国华,马翠安,刘杰,等. 基于随机森林算法的儿童重症腺病毒肺炎临床预测模型研究[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(8): 566-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.08.014.
- [17] 谭江宁,韩玲. 免疫球蛋白免疫调节机制的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(5): 308-310. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2004.05.025.
- [18] Atasheva S, Shayakhmetov DM. Cytokine responses to adenovirus and adenovirus vectors[J]. Viruses, 2022, 14(5): 888. PMID: 35632630. PMCID: PMC9145601. DOI: 10.3390/v14050888.
- [19] Li J, Wei J, Xu Z, et al. Cytokine/chemokine expression is closely associated disease severity of human adenovirus infections in immunocompetent adults and predicts disease progression[J]. Front Immunol, 2021, 12: 691879. PMID: 34163488. PMCID: PMC8215364. DOI: 10.3389/fimmu.2021.691879.
- [20] 樊慧峰,卢秉泰,黄莉,等. 儿童腺病毒肺炎患儿部分细胞因子水平及临床意义[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(5): 606-611. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.05.022.

(本文编辑: 邓芳明)