

儿童重症腺病毒肺炎危险因素分析

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 330006

摘要: **目的** 分析儿童重症腺病毒肺炎(SAP)的危险因素,为临床早期识别 SAP 提供参考依据。**方法** 回顾性选取 2010 年 1 月至 2019 年 12 月在江西省儿童医院住院的 1 046 例腺病毒肺炎患儿为研究对象,其中 SAP 组 705 例,非 SAP 组 341 例。收集两组的性别、年龄、发病季节、是否为早产或低出生体重儿、有无基础疾病、临床表现、实验室检查等病例资料,采用单因素和多因素分析找出与 SAP 有关的危险因素。**结果** 单因素分析结果显示,与非 SAP 组相比,SAP 组患儿热程 ≥ 1 周(73.9% vs 66.3%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 100 u/L(21.4% vs 9.1%)以及混合细菌感染发生率(10.8% vs 3.5%)均显著增高($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,ALT > 100 u/L、混合细菌感染是发生 SAP 的独立危险因素($P < 0.01$)。**结论** ALT > 100 u/L、混合细菌感染显著增加腺病毒肺炎发生重症的风险,对存在上述特征的腺病毒肺炎患儿应早期积极干预。

关键词: 腺病毒;肺炎,重症;丙氨酸氨基转移酶;细菌感染

中图分类号: R551.8 R725.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)04-0568-04

Risk factors of severe adenovirus pneumonia in children

CAI Sha, ZHU Chunhui, CHEN Fanggen, LIU Fei, GAO Meiling, XIONG Yan

Department of Infectious Diseases, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Corresponding author: GAO Meiling, E-mail: 694649497@qq.com

Abstract: Objective To explore the risk factors of severe adenovirus pneumonia (SAP) in children and provide reference basis for early identification of SAP in clinic. **Methods** A total of 1 046 children with adenovirus pneumonia (AP) admitted to Jiangxi Provincial Children's Hospital from January 2010 to December 2019 were selected for a retrospective analysis. There were 705 cases of SAP(SAP group) and 341 cases of non-SAP(NSAP group). The clinical data,including gender, age, onset season, history of premature or low birth weight infants and underlying diseases, clinical manifestations and laboratory examinations were collected in two groups to find out the risk factors for SAP by the univariate analysis and multivariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that the incidences of fever time ≥ 1 week(73.9% vs 66.3%), alanine aminotransferase (ALT) level of > 100 u/L(21.4% vs 9.1%) and co-infection with bacteria(10.8% vs 3.5%) in SAP group were significantly higher than those in NSAP group($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated level of ALT(> 100 u/L) and co-infection with bacteria were the independent risk factors of SAP($P < 0.01$). **Conclusion** Early and active intervention should be carried out for AP in children accompanied with high level of ALT(> 100 u/L) and co-infection with bacteria.

Keywords: Adenovirus; Pneumonia, severe; Alanine aminotransferase; Bacterial infection

Fund program: Key Research and Development Plan Project of Jiangxi Province(20202BBGL73025)

人腺病毒(human adenovirus, HAdV)是儿童社区获得性肺炎的常见病原体,部分腺病毒肺炎患儿病情重,容易进展为重症肺炎,病死率高,且后遗症多^[1]。据报道存活者有 14%~60%遗留不同程度的慢性气

道和肺部疾病后遗症^[2],如闭塞性细支气管炎、支气管扩张等,是目前造成婴幼儿肺炎死亡和致残的重要原因之一^[3-5]。如能早期识别重症腺病毒肺炎(severe adenovirus pneumonia, SAP)的高危人群,积极

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.017

基金项目:江西省重点研发计划项目(20202BBGL73025)

通信作者:高美玲, E-mail: 694649497@qq.com

出版日期:2023-04-20

干预,可明显改善预后。现回顾性分析江西省儿童医院收治的腺病毒肺炎(adenovirus pneumonia, AP)患儿的临床资料,旨在发现发生SAP的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2010年1月至2019年12月在江西省儿童医院住院的1 046例AP患儿为研究对象,按病情轻重分为SAP组705例和非重症腺病毒肺炎(NSAP)组341例。1 046例患儿中男617例,女429例,男女比例1.44:1;≤2岁649例(62.0%),>2岁397例(38.0%)。两组患儿的性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

所有患儿均经呼吸道深部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)》^[3]。重症肺炎诊断标准符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[6],具体包括:(1)一般情况差。(2)有意识障碍。(3)有低氧血症,包括紫绀、呼吸增快,RR≥70次/min(婴儿),RR≥50次/min(>1岁);辅助呼吸(呻吟、鼻煽、三凹征);间歇性呼吸暂停;氧饱和度<92%。(4)脱水征或拒食。(5)超高热或持续高热超过5d。(6)X线胸片或胸部CT示多肺叶浸润、超过2/3肺浸润、胸腔积液、肺不张、气胸、肺脓肿、肺坏死。(7)存在肺外并发症。排除标准:(1)近3周内

有腺病毒感染病史的患儿;(2)病例资料不全的患儿。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准(批号:JXSETYY-YXKY-202000127),已获得受试者监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法 回顾性收集患儿的病例资料,包括性别、年龄、发病季节、是否为早产或低出生体重儿、有无基础疾病(反复呼吸道感染、先天性心脏病、支气管肺发育异常或畸形、原发性或继发性免疫缺陷病、血液肿瘤或实体肿瘤病史)、临床表现、实验室检查、胸部影像学特点。

1.3 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;将单变量分析中有统计学意义的变量纳入多因素logistic分析,并计算优势比(OR)及95%CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床特征、实验室特征比较及影响儿童SAP发生的单因素分析 本研究共有1 046例AP患儿,725例(69.3%)在冬春季发病,67例(6.4%)为早产或低出生体重儿,45例(4.3%)有基础疾病。临床表现以高热多见,多数热程超过1周。部分炎症指标高,可出现丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)升高。

表1 两组患儿相关指标单因素分析 [例(%)]

Tab. 1 Univariate analysis of associated indicators between the two groups of children [case(%)]

指标		SAP组(n=705)	NSAP组(n=341)	χ^2 值	P值
性别	男	412(58.4)	205(60.1)	0.267	0.605
	女	293(41.6)	136(39.9)		
年龄	≤2岁	446(63.3)	203(59.5)	1.359	0.244
	>2岁	259(36.7)	138(40.5)		
发病季节	冬春	489(69.4)	236(69.2)	0.003	0.960
	夏秋	216(30.6)	105(30.8)		
早产或低出生体重儿		47(6.7)	20(5.9)	0.246	0.620
基础疾病 ^a		30(4.3)	15(4.4)	0.011	0.915
热程≥1周		521(73.9)	226(66.3)	6.546	0.011
白细胞>15×10 ⁹ /L		275(39.0)	144(42.2)	0.993	0.319
血红蛋白<90 g/L		91(12.9)	30(8.8)	3.795	0.051
血小板<100×10 ⁹ /L		26(3.7)	9(2.6)	0.781	0.377
C反应蛋白>30 mg/L		242(34.3)	127(37.2)	0.857	0.355
降钙素原>10 ng/mL		70(14.5) ^b	28(9.0) ^c	1.780	0.182
ALT>100 u/L		151(21.4)	31(9.1)	24.302	<0.001
AST>100 u/L		56(7.9)	19(5.6)	1.910	0.167
LDH>500 u/L		50(7.1)	23(6.7)	0.043	0.836
混合细菌感染		76(10.8)	12(3.5)	15.721	<0.001
混合病毒感染		21(3.0)	9(2.6)	0.095	0.758
混合不典型病原体感染		22(3.1)	11(3.2)	0.008	0.927

注:^a为基础疾病,指反复呼吸道感染、先天性心脏病、支气管肺发育异常或畸形、原发性或继发性免疫缺陷病、血液肿瘤或实体肿瘤;^b为SAP组222例未行降钙素原检测;^c为NSAP组114例未行降钙素原检测。

AP易混合其他病原菌感染。其中SAP组混合感染的细菌以肺炎链球菌及流感嗜血杆菌为主,病毒以流感病毒为主,不典型病原体以肺炎支原体为主;NSAP组混合感染的细菌以肺炎链球菌及流感嗜血杆菌为主,病毒以呼吸道合胞病毒和副流感病毒为主,不典型病原体以肺炎支原体为主。SAP组混合细菌感染的比例显著高于NSAP组($P<0.01$),而混合病毒、不典型病原体感染与发生SAP相关性不大($P>0.05$)。

单因素分析结果显示,与NSAP组相比,SAP组患儿热程 ≥ 1 周(73.9% vs 66.3%)、ALT >100 u/L(21.4% vs 9.1%)以及混合细菌感染发生率(10.8% vs 3.5%)均显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 SAP相关危险因素多因素分析 对单因素分析中 $P<0.05$ 的自变量进行赋值:以发生SAP(是=1,否=0)为因变量,以热程 ≥ 1 周(是=1,否=0)、ALT >100 u/L(是=1,否=0)、混合细菌感染(是=1,否=0)为自变量,进行二分类多因素logistic回归分析,结果显示,ALT >100 u/L、混合细菌感染是发生SAP的独立危险因素($P<0.01$)。见表2。

表2 发生SAP的危险因素的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis of risk factors for SAP

变量	回归系数	Wald χ^2	OR 值	95%CI	P 值
热程 ≥ 1 周	0.247	2.873	1.280	0.962~1.703	0.090
ALT >100 u/L	0.828	14.844	2.288	1.502~3.486	<0.001
混合细菌感染	0.944	8.428	2.569	1.359~4.858	0.004

3 讨论

腺病毒是一种无包膜的双链DNA病毒,目前已发现有90多个血清型,分为A~G 7个亚属,不同亚型的组织嗜性、致病力不同。重症肺炎以3型和7型多见,HA Δ V-7B型是2019年南方发病地区主要流行株^[3]。AP全年均可发病,由于不同地区、气候、习惯及流行亚型不同,高发季节不同;本研究中AP以冬春季高发,与重庆、北京类似,与苏州、深圳等地不同^[7-10]。

Zheng等^[11]研究发现腺病毒感染后,机体T细胞过度活跃,导致免疫系统紊乱和细胞因子风暴,炎症介质分泌增多,表现为反复持续高热、炎症指标如白细胞、C反应蛋白、降钙素原升高;且腺病毒-3型感染儿童的血清C反应蛋白水平较其他型更高^[3]。Shen等^[12]研究认为高C反应蛋白水平是腺病毒感染导致儿童肺炎的危险因素。本研究显示,AP临床

表现以高热多见,且多数热程超过1周,部分炎症指标升高,与既往报道相符^[13]。但本研究并未发现C反应蛋白水平的升高是儿童SAP的危险因素,可能与本研究中的腺病毒类型不明确有关,因此要判断C反应蛋白水平升高是否为SAP的危险因素,在以后的研究中还需进一步对腺病毒进行分型。

ALT存在于各种细胞中,以肝脏组织为主。病毒感染后引起的免疫损伤可导致肝细胞破坏、肝细胞膜通透性增高,ALT释放入血,导致ALT明显升高^[14]。有研究认为肝功能明显异常(ALT或AST >100 u/L)与儿童SAP预后不良有关^[2];还有学者认为AST水平的高低与腺病毒感染的严重程度相关^[15];此外最近全球报告的不明原因儿童急性肝炎被认为可能和腺病毒40/41型有关^[16]。本研究结果发现ALT >100 u/L是发生SAP的危险因素,未发现AST与SAP的发生有关,且未进行腺病毒的分型。

AP可并发多重病原菌感染,主要与腺病毒感染时气道非特异性改变及病毒介导的细菌与宿主之间的特异性反应有关^[17]。混合感染的病原体以并革兰阳性菌、病毒多见^[18];Zhang等^[19]研究发现合并感染是SAP的危险因素,广州地区AP中混合感染,以支原体和细菌为主,其中细菌以革兰阴性菌为主,且多数为流感嗜血杆菌。本研究结果显示AP混合感染的病原体以细菌最为常见,其中SAP组和NSAP组合并感染的细菌均以肺炎链球菌及流感嗜血杆菌为主;不典型病原体以肺炎支原体为主,SAP组合并感染的病毒以流感病毒为主,NSAP组以呼吸道合胞病毒和副流感病毒为主。经多因素分析显示,合并细菌感染是发生SAP的危险因素,临床上针对合并细菌感染的AP应警惕转化为重症肺炎,应及时加用覆盖肺炎链球菌及流感嗜血杆菌的抗生素治疗。

本研究不足之处在于为单中心回顾性研究,未开展腺病毒血清型分型,有一定的局限性,未来可针对不同血清分型的AP进行前瞻性研究。

综上所述,儿童AP临床症状重;ALT >100 u/L、混合细菌感染是发生SAP的危险因素,对此特征的患儿应早期积极干预,可减少SAP的发生,改善预后。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 全军传染病专业委员会.新发传染病中西医临床救治课题组.腺病毒感染诊疗指南[J].解放军医学杂志,2013,38(7):529-534.

- Infectious Diseases Professional Committee of the PLA, Chinese and Western medicine clinical treatment of emerging infectious diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2013, 38(7): 529-534.
- [2] 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.
- Huang M, Luo R, Fu Z. Risk factors for poor prognosis in children with severe adenovirus pneumonia [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 159-162.
- [3] 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]. 传染病信息, 2019, 32(4): 293-298.
- The State Health Commission of the People's Republic of China and the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of Adenovirus pneumonia in children (2019 edition) [J]. Infect Dis Inf, 2019, 32(4): 293-298.
- [4] Shen CF, Wang SM, Ho TS, et al. Clinical features of community acquired adenovirus pneumonia during the 2011 community outbreak in Southern Taiwan; role of host immune response [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 196.
- [5] 黄葆莹, 蒋苏华, 梁永祺, 等. 儿童重症腺病毒肺炎感染后发生闭塞性细支气管炎的危险因素分析[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(6): 770-773.
- Huang BY, Jiang SH, Liang YQ, et al. The causes of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia [J]. J Trop Med, 2021, 21(6): 770-773.
- [6] 儿童社区获得性肺炎诊疗规范编写审定专家组. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(9): 771-777.
- Code for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. Code for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children (2019 edition) [J]. Clin Educat Gen Med, 2019, 17(9): 771-777.
- [7] 黄俊, 马华兰, 张玲, 等. 重庆市渝东南少数民族地区 182 例学龄前期急性呼吸道腺病毒感染患儿的特征及基因分型研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(5): 711-715.
- Huang J, Ma HL, Zhang L, et al. Characteristics and genotyping of 182 preschool children with acute respiratory adenovirus infection in southeast minority areas of Chongqing [J]. J Clin Pulm Med, 2020, 25(5): 711-715.
- [8] 刘明月, 郭琳瑛, 曲东, 等. 北京地区 2015—2016 年腺病毒肺炎住院儿童病例临床分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1): 62-65.
- Liu MY, Guo LY, Qu D, et al. Clinical analysis of children in hospital with adenovirus pneumonia in Beijing from 2015 to 2016 [J]. Chin J Exp Clin Virol, 2018, 32(1): 62-65.
- [9] 陈正荣, 季伟, 王宇清, 等. 2006—2010 年苏州地区住院儿童急性呼吸道腺病毒感染与气候因素的相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(6): 539-541.
- Chen ZR, Ji W, Wang YQ, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of adenovirus in hospitalized children with acute respiratory infection during 2006—2010 [J]. J Clin Pediatr, 2012, 30(6): 539-541.
- [10] 王和平, 郑跃杰, 赵海霞, 等. 25 602 例住院儿童呼吸道腺病毒感染检出分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(12): 1661-1663.
- Wang HP, Zheng YJ, Zhao HX, et al. Adenovirus detection in 25 602 hospitalized children with respiratory tract infection [J]. Chongqing Med, 2018, 47(12): 1661-1663.
- [11] Zheng RL, Li YH, Chen DY, et al. Changes of host immunity mediated by IFN- γ + CD8⁺ T cells in children with adenovirus pneumonia in different severity of illness [J]. Viruses, 2021, 13(12): 2384.
- [12] Shen CF, Wang SM, Wang JR, et al. Comparative study of clinical and epidemiological characteristics of major pediatric adenovirus epidemics in southern Taiwan [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 681.
- [13] Li D, Zhou JN, Li H, et al. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type 8 in primary school, southwest China [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 624.
- [14] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- The Group of Infection, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, National Collaborative Group on Epstein-Barr Virus Infection in Children. Recommendations on principles of diagnosis and treatment of diseases associated with major non-neoplastic Epstein-Barr virus infection in children [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(8): 563-568.
- [15] Lai CY, Lee CJ, Lu CY, et al. Adenovirus serotype 3 and 7 infection with acute respiratory failure in children in Taiwan, 2010—2011 [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53614.
- [16] 马科, 杨中原, 陈韬, 等. 高度关注当前全球多国不明原因儿童严重急性肝炎的特征及发展动向[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1790-1793.
- Ma K, Yang ZY, Chen T, et al. Pay close attention to the current characteristics and development trend of severe acute hepatitis with unknown etiology in children worldwide [J]. Natl Med J China, 2022, 102(24): 1790-1793.
- [17] Wei JF, Wu SL, Jin XF, et al. Association of Mycoplasma pneumoniae coinfection with adenovirus pneumonia severity in children [J]. Aei, 2022, 50(1): 31-36.
- [18] 黄崇刚, 成黎, 宋亚娣. 小儿重症腺病毒肺炎合并其他病原体感染特征及高危因素探讨[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(10): 1221-1225.
- Huang CG, Cheng L, Song YD. Characteristics and high risk factors of severe adenovirus pneumonia complicated with other pathogens in children [J]. J Hebei Med Univ, 2019, 40(10): 1221-1225.
- [19] Zhang RM, Wang HM, Tian SF, et al. Adenovirus viremia may predict adenovirus pneumonia severity in immunocompetent children [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 213.