

• 综 述 •

儿童腺病毒肺炎的危险因素与预测模型的研究进展*

李依艳, 胡国宏, 楚 舟[△]

(吉首大学株洲临床学院, 湖南 株洲 412000)

[摘要] 儿童腺病毒肺炎危害严重, 临床表现缺乏特异性, 其危险因素已引起国内外广泛关注。该文从儿童自身、环境、母体孕期等因素及基于这些危险因素构建预测模型等方面进行综述, 旨在为儿童腺病毒肺炎的早期防控和诊治提供参考依据。

[关键词] 儿童腺病毒肺炎; 危险因素; 预测模型; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.08.039

中图法分类号: R725

文章编号: 1009-5519(2025)08-1968-04

文献标识码: A

Research progress on risk factors and predictive models of
adenovirus pneumonia in children*

LI Yiyan, HU Guohong, CHU Zhou[△]

(Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Zhuzhou City, Hunan 412000, China)

[Abstract] Adenovirus pneumonia in children poses a significant threat and has garnered widespread attention both domestically and internationally due to its severe implications and the nonspecific nature of its clinical manifestations. This article provides a comprehensive review of various factors contributing to the disease, including the children's own conditions, maternal factors during pregnancy, and environmental influences, as well as the construction of predictive models based on these risk factors. The aim is to offer a reference for the early prevention, control, diagnosis, and treatment of adenovirus pneumonia in children.

[Key words] Adenovirus pneumonia in children; Hazard factor; Prediction model; Review

儿童腺病毒肺炎为腺病毒感染所致, 腺病毒为无包膜的双链脱氧核糖核酸(DNA)病毒, 目前已发现至少 90 个基因型, 其中引起儿童肺炎最常见的为 3 型和 7 型。其临床特点为起病急骤、高热持续时间长、中毒症状重、啰音出现较晚、X 射线改变较肺部体征出现早, 在免疫功能低下的患者中, 易合并心肌炎和多器官功能障碍, 可能导致肝脏、心脏、脑膜和大脑等多个器官的严重损伤^[1]。然而, 腺病毒感染的临床表现缺乏特异性, 且易进展为重症病例, 重症者可合并中毒性脑病、呼吸衰竭等严重并发症^[2], 病死率高。本文检索了数据库相关文献, 综合腺病毒肺炎的各种危险因素及预测模型, 以期儿童腺病毒感染的一级和二级预防提供参考依据, 同时为优化临床治疗策略、减少并发症^[3]及降低儿童重症腺病毒肺炎的死亡率提供思路。

1 儿童自身因素与腺病毒肺炎的相关性

1.1 儿童的年龄 儿童腺病毒肺炎的发病率与年龄密切相关。国外研究显示, 人腺病毒(HAdV)感染的

高发人群为 2 岁以下儿童, HAdV 肺炎儿童的中位年龄为 1.08 岁^[4]。这种年龄相关性可能与新生儿期母体免疫力的保护作用有关。新生儿可通过母体获得一定的免疫防御能力, 从而抵挡腺病毒感染。然而, 随着母体免疫力的逐渐减弱及自身免疫系统尚未完全成熟, 1 岁左右儿童对腺病毒的易感性显著增加^[5], 导致发生严重的后遗症^[6]。

1.2 儿童的营养状况 儿童营养状况也可能影响腺病毒的患病率, 研究提示肥胖可能会增加儿童重症腺病毒肺炎的患病率^[7]。MARJANI 等^[8]通过检索 2015—2020 年的 PubMed、Web of Science 和 Scopus 数据库, 发现人腺病毒 36 型(HAdV-36)感染可能与肥胖有关, 肥胖人群 HAdV-36 感染的总体患病率为 31%(95%CI 0.24%~0.38%), 病例组(肥胖)为 32%, 对照组(非肥胖)为 27%, 病例组与对照组之间存在显著关联($OR=1.84, 95\%CI 1.39\sim2.43$), 尤其是在 18 岁以下的儿童中($OR=2.44, 95\%CI 1.85\sim3.22$), 发现腺病毒感染与肥胖之间存在显著

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2025JJ81180); 湖南省自然科学基金项目(2021JJ50067); 株洲市 2023 年度社会化出资项目(株科办[2023]57 号-108)。

[△] 通信作者, E-mail: 310610444@qq.com。

关联,但是所涉及的机制仍不清楚。

1.3 儿童自身基础疾病 儿童自身患有基础疾病可能是儿童腺病毒肺炎发生的危险因素。BISERNI 等^[9]认为重症腺病毒肺炎可能发生在某些高危人群中,尤其是免疫功能低下的儿童,这些免疫功能低下儿童的共同点是 T 细胞严重缺乏、T 细胞数量不足或功能严重受损,说明有免疫缺陷患者容易发生腺病毒感染。DOTAN 等^[10]通过回顾性分析,发现腺病毒感染的唐氏综合征患儿的并发症发生率比非唐氏综合征患儿更高(18.2 : 2.4, $P=0.008$),重症监护病房入院率更高(36.4 : 2.4, $P<0.001$),住院时间更长(17 ± 15.9)d,而非唐氏综合征患儿为(4.46 ± 3.16)d, $P=0.025$ 。

1.4 儿童实验室数据 近年来,研究表明血清肝素结合蛋白(HBP)作为一种早期且相对稳定的炎症介质,是诊断疑似脓毒症、评估严重程度及预测疾病进展、发生感染相关器官功能障碍的新型生物学标志物^[11-12]。HBP 是由感染刺激中性粒细胞即刻分泌的一种多功能颗粒蛋白,激活单核巨噬细胞,导致白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等相关炎症介质释放增加,加重炎症反应,诱导血管渗漏及组织损伤^[13-14]。国内研究进一步证实,HBP、IL-6、TNF- α 、血小板指标对重症腺病毒肺炎具有诊断意义,胸腔积液、电解质紊乱是重症腺病毒肺炎相关的独立危险因素^[15-16]。WANG 等^[17]通过 logistic 回归结合 ROC 曲线分析显示,发热持续时间、伴有喘息、中性粒细胞比例和血清铁蛋白是儿童发生重症腺病毒肺炎的危险因素。国内诸多研究表明,白细胞增多、合并支原体感染、血液病毒载量高、乳酸脱氢酶、血红蛋白下降是预测重症患儿腺病毒肺炎的独立危险因素^[3,18-21]。

1.5 早产与腺病毒感染的关系 早产是指妊娠满 28 周不足 37 周的分娩者。大多数早产儿的肺部发育不完善、免疫系统尚不健全,尤其是那些接受过氧疗、激素治疗或机械通气的患儿,由于氧毒性和肺容积损伤,可能导致细胞损伤从而使肺泡形成和微血管成熟的进展不及足月儿^[22],较足月儿更易发生腺病毒感染。有研究显示,早产是儿童腺病毒肺炎发展成为重症腺病毒肺炎的独立危险因素^[23]。GU 等^[24]研究中持相似结论。早产儿呼吸系统发育不全与新生儿期呼吸系统疾病的发生率呈正相关,可能对其远期呼吸系统健康产生持续性影响。综上所述,儿童低龄、肥胖、有基础疾病、实验室结果异常比例高、早产等,均可能增加儿童腺病毒感染的风险,临床医生应予以高度重视。

2 环境因素与腺病毒感染的相关性

环境因素也是腺病毒感染及重症化的驱动因素,

可能通过病原传播动力学、宿主暴露风险及免疫微环境调控等多维度影响儿童腺病毒肺炎的发生与进展。如气候、废水、气温、光照、风速、地点等与儿童腺病毒感染可能具有一定的相关性。有学者通过对呼吸道感染患儿口腔咽拭子 4 种病毒(腺病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和呼吸道合胞病毒)检测结果进行回顾性研究,结果显示腺病毒感染率在春季最高且不同季节病毒感染阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.001$)^[25]。也有研究显示,通过对位于爱尔兰都柏林的 Ringsend 污水处理厂中 250 μ L 废水浓缩液中提取的 DNA,推断废水中人类腺病毒 F 型 DNA 水平反映了社区中人类腺病毒 F 型的流行率($P<0.001$)^[26]。我国学者也有研究表明,儿童腺病毒检出率与月平均气温、日照时间长短呈正相关,与风速大小呈负相关^[27]。

3 孕期因素与儿童腺病毒感染的相关性

孕期是胎儿发育的关键阶段,母体接触的外界物质可能对胎儿健康产生重要影响。孕期各因素与单一儿童腺病毒感染的相关性研究非常少,但诸多研究表明,孕期吸烟^[28-31]、金属暴露^[32-33]、营养状况^[34-35]及心理异常^[36-39]等均可加大子代患呼吸道感染性疾病的风险。此部分研究缺口较大,建议后续研究可从该方向补充队列研究或血清学研究追踪数据进行探索验证。

4 儿童腺病毒肺炎预测模型建立的研究现状

目前,重症腺病毒肺炎发生的预警和预后评价成为临床关注的热点。诸多研究通过分析腺病毒感染的相关危险因素,以期干预危险因素避免或减轻儿童腺病毒肺炎的发生。也有研究提出,可通过分析危险因素建立预测模型,促进临床医生早期识别感染患儿,实现早期治疗。

4.1 模型构建方法学进展 近年来,儿童腺病毒肺炎的预测模型研究经历了从单一指标到多模态整合的技术迭代,逐步向精准化、动态化方向发展。(1)传统统计模型。基于多元 logistic 回归分析和岭回归的模型仍是主流,其优势在于可解释性强、临床转化门槛低。例如,LIANG 等^[40]通过回顾性分析 699 例患儿数据,采用岭回归筛选出中性粒细胞、D-二聚体、纤维蛋白降解产物、B 细胞和乳酸脱氢酶作为核心变量,构建的模型曲线下面积(AUC)达 0.974, $P=0.547$,表示较强预测价值。类似的,ZHANG 等^[41]基于呼吸频率、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比和乳酸脱氢酶构建的列线图模型,AUC 为 0.940,敏感度和特异度均超过 90%。(3)机器学习与深度学习模型。新的方法构建模型在大数据集和复杂数据更具优势。姚国华等^[42]采用随机森林算法开发和验证一种儿童重症腺病毒肺炎的预测模型,通过随机森林对

预测因子进行特征选择,筛选出单核细胞百分比、血小板、天冬氨酸转氨酶等 7 个变量,然后以列线图展示出来,给出可视化的直观方式,有助于提高儿童重症腺病毒肺炎的早期识别和筛选。训练集 AUC 达 0.95,验证集 AUC 为 0.92,灵敏度高达 99%。深度学习如卷积神经网络和胶囊网络开始应用于影像学特征提取。BODAPATI 等^[43]实施了一种深度神经网络结合卷积层和胶囊层模型,捕捉放射影像中的抽象细节和低级隐藏特征,高效评估儿童肺炎的胸部放射影像,生成更通用的预测,研究结果表明模型在 InceptionV3(Google 于 2015 年提出的深度卷积神经网络)基础上附加了胶囊层,最终达到 94.84% 的准确率,超越多个现有模型。(3)影像学整合模型。胸部低剂量 CT 影像特征和临床特征联合能显著提升模型预测能力。HE 等^[20]构建并验证了基于胸部低剂量 CT 成像和临床特征的儿童重症腺病毒肺炎危险因素预测模型,综合模型 AUC 提升到 0.91,较单一临床模型(AUC=0.85)和单一影像模型(AUC=0.83)更具优势。

4.2 模型转化的瓶颈 预测模型在临床实践中并没有达到预期的转化,当前主要瓶颈包括:(1)外部验证不足,如大部分模型仅在单中心数据中验证,跨地域、人种、年龄等推广存疑。(2)动态预测缺失,现有模型多基于入院时静态数据,缺乏对病程演变的动态监测。(3)临床转化推广难,比如影像学模型需低剂量 CT 支持,在基层医院推广困难;大部分医院缺乏深度学习模型的计算资源等。

5 小 结

综上所述,儿童腺病毒肺炎的危险因素涵盖儿童自身、环境及可能潜在的孕期风险因素的多维交互,其预测模型研究已从单一指标向多模态整合演进,但仍面临外部验证不足、动态预测缺失及临床转化壁垒等挑战。未来需通过多学科跨院区合作(多中心大数据)、动态监测技术(可穿戴设备实时预警)及轻量化计算资源开发,推动儿童腺病毒感染及肺炎的一、二、三级预防,最终降低重症率及后遗症的影响。

参考文献

[1] AL-HEETI O M, CATHRO H P, ISON M G. Adenovirus infection and transplantation [J]. *Transplantation*, 2022, 106(5): 920-927.

[2] 秦霞, 龙兴江, 黄晓利, 等. 广西儿童腺病毒肺炎共检出其他病原情况及其临床特征分析[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(11): 1221-1226.

[3] 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.

[4] LI L M, WOO Y Y, DE BRUYNE J A, et al. Epidemiolo-

gy, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205795.

[5] ZHENG L L, LIAO W Y, LIANG F, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe pneumonia in children under 5 years old with and without adenovirus infection in Guangzhou [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9(1): 599500.

[6] ZHANG J, ZHU Y T, ZHOU Y Y, et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(1): 1207568.

[7] CANCELIER A C L, V DHURANDHAR N, PEDDIBHOTLA S, et al. Adenovirus 36 infection and daycare starting age are associated with adiposity in children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2021, 97(4): 420-425.

[8] MARJANI A, KHATAMI A, SAADATI H, et al. Association of adenovirus 36 infection and obesity; An updated meta-analysis of community-based studies [J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(1): e2255.

[9] BISERNI G B, SCARPINI S, DONDI A, et al. Potential diagnostic and prognostic biomarkers for adenovirus respiratory infection in children and young adults [J]. *Viruses*, 2021, 13(9): 1885.

[10] DOTAN M, ZION E, BEN-ZVI H, et al. Adenovirus infection in children with down syndrome [J]. *Isr Med Assoc J*, 2021, 23(7): 416-419.

[11] KATSAROS K, RENIERIS G, SAFARIKA A, et al. Heparin binding protein for the early diagnosis and prognosis of sepsis in the emergency department: the prompt multicenter study [J]. *Shock*, 2022, 57(4): 518-525.

[12] WU Y L, YO C H, HSU W T, et al. Accuracy of Heparin-Binding protein in diagnosing sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(1): e80-e90.

[13] FISHER J, LINDER A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis [J]. *J Intern Med*, 2017, 281(6): 562-574.

[14] BENTZER P, FISHER J, KONG H J, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1): 33.

[15] 刘晓燕, 张小佛, 李嘉, 等. 肝素结合蛋白对儿童重症腺病毒肺炎的诊断价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(9): 1014-1019.

[16] HONG Y, WANG Q, SONG Y L, et al. Factors associated with severe adenovirus pneumonia in children: a retrospective study from Guangzhou, China (2017-2019) [J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29(1): e939578.

[17] WANG N, FANG Y, DONG H, et al. Clinical features and prediction of risk factors for severe adenovirus pneumonia in children [J]. *Transl Pediatr*, 2024, 13(1): 63-71.

[18] 陈红卫. 儿童腺病毒呼吸道感染临床特征及重症腺病毒肺炎危险因素分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[19] 李雅菲, 邹映雪. 儿童重症腺病毒肺炎的危险因素[J]. 吉

林医学,2024,45(1):83-87.

[20] HE Y Q,LIU P,XIE L Y,et al. Construction and verification of a predictive model for risk factors in children with severe adenoviral pneumonia [J]. Front Pediatr, 2022,10(1):874822.

[21] ZHANG R M,WANG H M,TIAN S F,et al. Adenovirus viremia may predict adenovirus pneumonia severity in immunocompetent children[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):213-215.

[22] SCHITTNY J C. Development of the lung[J]. Cell Tissue Res,2017,367(3):427-444.

[23] 黄冰,王雪琳,黎历,等. 儿童腺病毒肺炎进展为重症的危险因素[J]. 山东医药,2023,63(30):65-68.

[24] GU Y,HUANG R W,WANG M,et al. Epidemiological characteristics of adenovirus infection in hospitalized children with acute respiratory tract infection in Kunming during 2019[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2021, 59(9): 772-776.

[25] ZHU G H,XU D,ZHANG Y Y,et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children[J]. Virol J,2021,18(1):10-14.

[26] MARTIN N A,GONZALEZ G,REYNOLDS L J,et al. Adeno-Associated virus 2 and human adenovirus F41 in wastewater during outbreak of severe acute hepatitis in children,Ireland[J]. Emerg Infect Dis,2023,29(4):751-760.

[27] 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.

[28] DAN N,SHEINER E,WAINSTOCK T,et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk for childhood infectious diseases in the offspring:a population-based cohort study[J]. Am J Perinatol,2021,38(2):166-170.

[29] DI H K,GAN Y,LU K,et al. Maternal smoking status during pregnancy and low birth weight in offspring: systematic review and meta-analysis of 55 cohort studies published from 1986 to 2020[J]. World J Pediatr,2022, 18(3):176-185.

[30] HARJU M,KESKI-NISULA L,GEORGIADIS L,et al. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):428-430.

[31] GIBBS K, COLLACO J M, MCGRATH-MORROW S A. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development[J]. Chest,2016,149(2):552-561.

[32] 阮凤钰. 孕期多金属暴露与学龄前儿童过敏性疾病和呼吸道感染疾病的关联研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2022.

[33] EMENY R T,KORRICK S A,LI Z G,et al. Prenatal exposure to mercury in relation to infant infections and respiratory symptoms in the new hampshire birth cohort study[J]. Environ Res,2019,171(5):523-529.

[34] MANSUR J L,OLIVERI B,GIACOIA E,et al. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children[J]. Nutrients, 2022, 14(9):1900-1905.

[35] TAMBLYN J A, HEWISON M, WAGNER C L, et al. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface[J]. J Endocrinol,2015,224(3):R107-R121.

[36] RAMRATNAM S K, LOCKHART A, VISNESS C M, et al. Maternal stress and depression are associated with respiratory phenotypes in urban children[J]. J Allergy Clin Immunol,2021,148(1):120-127.

[37] NIELSEN N M, HANSEN A V, SIMONSEN J, et al. Prenatal stress and risk of infectious diseases in offspring [J]. Am J Epidemiol,2011,173(9):990-997.

[38] MILLER J E, HAMMOND G C, STRUNK T, et al. Association of gestational age and growth measures at birth with infection-related admissions to hospital throughout childhood: a population-based, data-linkage study from Western Australia[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 952-961.

[39] MILLER G E, CHEN E, PARKER K J. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms[J]. Psychol Bull,2011,137(6):959-997.

[40] LIANG Y W,WU J H,CHEN G,et al. Risk factor analysis and prediction model construction for severe adenovirus pneumonia in children[J]. Ital J Pediatr,2024,50(1): 210.

[41] ZHANG J M,XU C D,YAN S S,et al. A nomogram for predicting severe adenovirus pneumonia in children[J]. Front Pediatr,2023,11(2):1122589.

[42] 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.

[43] BODAPATI J D, ROHITH V N, DONDETI V. Ensemble of deep capsule neural networks: an application to pediatric pneumonia prediction [J]. Phys Eng Sci Med, 2022,45(3):949-959.