

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.013
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0083-06

临床研究·论著

儿童腺病毒感染后闭塞性细支气管炎的 临床特征及预后影响因素分析*

覃军, 陈玲, 邓蓉蓉, 胡荆江

(长江大学附属荆州医院 儿科, 湖北 荆州 434020)

摘要: **目的** 探讨儿童腺病毒感染后闭塞性细支气管炎的临床特征及预后影响因素。**方法** 选取2020年1月—2022年2月在长江大学附属荆州医院治疗的腺病毒感染肺炎后闭塞性细支气管炎(BO)患儿60例(观察组), 另取同期该院腺病毒感染肺炎后未发生BO患儿60例(对照组), 比较观察组与对照组临床特征、高分辨率CT, 分析腺病毒感染肺炎后BO患儿预后不良的影响因素。**结果** 观察组患儿年龄 < 3 岁、热程 ≥ 7 d、热峰 ≥ 40 °C、喘息、气促、低氧血症、机械通气、有马赛克灌注征象、支气管扩张、支气管壁增厚及受累 > 3 叶的构成比高于对照组($P < 0.05$)。观察组预后不良患儿年龄 < 3 岁、有低氧血症和受累 > 3 叶的构成比高于预后良好患儿($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析结果显示, 年龄 ≥ 3 岁[OR=0.505(95% CI: 0.350, 0.728)]、低氧血症[OR=2.779(95% CI: 1.505, 5.132)]、受累 > 3 叶[OR=4.540(95% CI: 2.061, 10.003)]是腺病毒感染肺炎后BO患儿预后不良的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 腺病毒感染后BO患儿年龄较小, 临床症状较重, 其预后受年龄、低氧血症及肺叶受累情况的影响。

关键词: 腺病毒感染; 闭塞性细支气管炎; 临床特征; 预后; 影响因素; 儿童
中图分类号: R725.6 **文献标识码:** A

Clinical characteristics of and prognostic factors for bronchiolitis obliterans after adenovirus infection in children*

Qin Jun, Chen Ling, Deng Rong-rong, Hu Jing-jiang

(Department of Pediatrics, Jingzhou Hospital, Changjiang University, Jingzhou, Hubei 434020, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of and prognostic factors for bronchiolitis obliterans after adenovirus infection in children. **Methods** Sixty children with bronchiolitis obliterans (BO) after adenovirus pneumonia treated in our hospital from January 2020 to February 2022 were selected (observation group), and another 60 children without BO after adenovirus pneumonia in our hospital during the same period were also included (control group). The clinical features and findings on high-resolution computed tomography (HRCT) were compared between the observation group and the control group. The factors contributing to poor prognosis of children with BO after adenovirus pneumonia were analyzed. **Results** The proportions of children with age < 3 years, duration of fever ≥ 7 days, peak of fever ≥ 40 °C, wheezing, shortness of breath, hypoxemia, mechanical ventilation, mosaic perfusion signs, bronchiectasis, bronchial wall thickening and > 3 pulmonary lobes involved in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The proportions of children with age < 3 years, hypoxemia and > 3 pulmonary lobes involved were higher in those with poor prognosis than in those with good prognosis among the observation group ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression

收稿日期: 2023-01-12

* 基金项目: 湖北省自然科学基金(No: 2019CFB567)

[通信作者] 胡荆江, E-mail: 857359451@qq.com; Tel: 13886605526

analysis demonstrated that young age [$\hat{OR} = 0.505$ (95% CI: 0.350, 0.728)], hypoxemia [$\hat{OR} = 2.779$ (95% CI: 1.505, 5.132)] and > 3 pulmonary lobes involved [$\hat{OR} = 4.540$ (95% CI: 2.061, 10.003)] were factors contributing to poor prognosis of children with BO after adenovirus pneumonia ($P < 0.05$). **Conclusions** The children with BO after adenovirus infection are younger and have severer clinical symptoms, and their prognosis may be affected by age, hypoxemia and pulmonary lobe involvement.

Keywords: adenovirus infection; bronchiolitis obliterans; clinical characteristics; prognosis; influencing factor; children

闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 是一类慢性坏死性及纤维化过程引起气道进行性闭塞的疾病^[1]。该病的发生原因较为复杂,感染是最常见的病因^[2-3]。腺病毒被认为是 BO 最常见的病原,有报道称腺病毒肺炎患儿 BO 发生率接近 50%,且预后不佳,这与诊断较晚、肺组织出现不可逆纤维化有关^[4]。BO 发病总例数不是很多,国内大多研究其临床特点及治疗结局,较少关于易感因素及预后影响因素的报道^[5-6]。大部分 BO 患儿经治疗后临床症状得到改善,但也有患儿仍然存在肺部损伤^[7-8]。早期识别腺病毒肺炎发生 BO 的高危因素,对减少其发生、及时早期干预、改善患儿预后具有重要意义^[9-10]。本研究对患腺病毒肺炎后发生 BO 和未发生 BO 患儿的资料进行分析,旨在探讨儿童腺病毒感染后 BO 的临床特征及预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 2 月在长江大学附属荆州医院治疗的 60 例腺病毒感染肺炎后 BO 患儿作为观察组,另取同期本院 60 例腺病毒感染肺炎后未发生 BO 患儿作为对照组。本研究中患儿家属均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①诊断符合《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)》^[11]《儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议》^[12];②腺病毒抗原阳性 and/或腺病毒荧光定量聚合酶链反应阳性;③年龄 ≤ 14 岁。

1.2.2 排除标准 ①有结缔组织疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病等其他严重疾病;②有骨髓移植或器官移植史;③随访资料不完整。

1.3 治疗及随访

所有患儿进行常规的氧疗、呼吸及营养支持。急性期:先采取控制感染措施,两组使用同类型抗

生素,对病情较重者可加用氢化可的松琥珀酸、丙种球蛋白,再使用布地奈德联合异丙托溴铵雾化缓解患儿喘憋症状。缓解期:患儿口服甲泼尼龙片,持续 1~2 个月后续病情改善情况减药或者停药;同时联合口服克拉霉素、孟鲁斯特,辅以激素药物长期雾化吸入。一般总疗程 3 个月左右,定期监测肺功能、高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 变化。

所有患儿治疗后随访 6 个月,根据预后情况分为预后良好和预后不良。预后良好:患儿症状体征消失、HRCT 马赛克灌注征(即高分辨率 CT 上相邻肺区血液灌注上的差别而出现的均匀肺密度区)消失或症状体征有所改善、HRCT 马赛克灌注征存在;预后不良:患儿症状体征无改善或加重,HRCT 马赛克灌注征存在或加重。本研究中观察组患儿预后不良 20 例,预后良好 40 例。

1.4 资料收集

收集两组患儿一般人口学资料(性别和年龄)、基础疾病资料(早产、剖宫产、喘息、气促、热程、热峰等)和病史[低氧血症(诊断标准:血氧分压 < 60 mmHg,氧饱和度 $< 90\%$)、无创机械通气等]。

使用 RNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取腺病毒核酸,严格按试剂盒说明书进行操作。使用美国 Bio-Rad 公司 PTC-200 型 PCR 扩增仪检测腺病毒。

使用德国 Siemens 公司 Somation Definition AS128 型 CT 扫描仪进行 HRCT 检查。扫描参数设置为:20 kV、100 mAs、螺距 1.4,转速 0.5 s/周。若患儿不配合,予以 10% 水合氯醛(0.5 mL/kg)口服或灌肠镇静。辅助患儿平躺在检测仪上,从肺尖不间断扫描至肺底,扫描后采用 B30medium smooth 和 B70f very sharp 进行重建,重建层厚 1 mm,获得图像,分析有无马赛克灌注、支气管扩张、支气管壁增厚和受累征象。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析用多因素一般Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组临床资料比较

观察组与对照组患儿年龄 < 3 岁、热程 ≥ 7 d、热

峰 ≥ 40 °C、喘息、气促、低氧血症及机械通气的构成比比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组高于对照组。见表1。

2.2 观察组与对照组HRCT特征比较

观察组与对照组有马赛克灌注征象、支气管扩张、支气管壁增厚和受累 > 3 叶的构成比比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组高于对照组。见表2。

表1 观察组与对照组临床资料比较 [n=60,例(%)]

组别	年龄		性别		早产		剖宫产		热程	
	< 3 岁	≥ 3 岁	男	女	是	否	是	否	< 7 d	≥ 7 d
观察组	40(66.67)	20(33.33)	50(83.33)	10(16.67)	5(8.33)	55(91.67)	14(23.33)	46(76.67)	13(21.67)	47(78.33)
对照组	13(21.67)	47(78.33)	49(81.67)	11(18.33)	4(6.67)	56(93.33)	16(26.67)	44(73.33)	40(66.67)	20(33.33)
χ^2 值	24.635		0.058		0.000		0.178		24.635	
P值	0.000		0.810		1.000		0.673		0.000	

组别	热峰		喘息		气促		低氧血症		机械通气	
	≥ 40 °C	< 40 °C	有	无	有	无	有	无	有	无
观察组	19(31.67)	41(68.33)	32(53.33)	28(46.67)	36(60.00)	24(40.00)	34(56.67)	26(43.33)	22(36.67)	38(63.33)
对照组	8(13.33)	52(86.67)	16(26.67)	44(73.33)	22(36.67)	38(63.33)	16(26.67)	44(73.33)	8(13.33)	52(86.67)
χ^2 值	5.783		8.889		6.541		11.109		8.711	
P值	0.016		0.003		0.011		0.001		0.003	

表2 观察组与对照组HRCT特征比较 [n=60,例(%)]

组别	马赛克灌注征象		支气管扩张		支气管壁增厚		胸腔积液		受累 > 3 叶	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
观察组	52(86.67)	8(13.33)	56(93.33)	4(6.67)	44(73.33)	16(26.67)	41(68.33)	19(31.67)	37(61.67)	23(38.33)
对照组	5(8.33)	55(91.67)	44(73.33)	16(26.67)	25(41.67)	35(58.33)	38(63.33)	22(36.67)	19(31.67)	41(68.33)
χ^2 值	73.818		8.640		12.310		0.333		10.848	
P值	0.000		0.003		0.000		0.564		0.001	

2.3 观察组预后不良与预后良好患儿临床资料、HRCT特征比较

观察组预后不良与预后良好患儿年龄 < 3 岁、

有低氧血症和受累 > 3 叶的构成比比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良患儿高于预后良好患儿。见表3。

表3 观察组预后不良与预后良好患儿临床资料、HRCT特征比较 例(%)

组别	n	年龄		性别		早产		剖宫产		热程	
		< 3 岁	≥ 3 岁	男	女	是	否	是	否	< 7 d	≥ 7 d
预后不良	20	17(85.0)	3(15.0)	16(80.0)	4(20.0)	1(5.0)	19(95.0)	4(20.0)	16(80.0)	4(20.0)	16(80.0)
预后良好	40	23(57.5)	17(42.5)	34(85.0)	6(15.0)	4(10.0)	36(90.0)	10(25.0)	30(75.0)	9(22.5)	31(77.5)
χ^2 值		4.538		0.015		0.027		0.012		0.000	
P值		0.033		0.903		0.869		0.914		1.000	

续表 3

组别	热峰		喘息		气促		低氧血症		机械通气	
	≥40℃	<40℃	有	无	有	无	有	无	有	无
预后不良	6(30.0)	14(70.0)	11(55.0)	9(45.0)	11(55.0)	9(45.0)	15(75.0)	5(25.0)	10(50.0)	10(50.0)
预后良好	13(32.5)	27(67.5)	21(52.5)	19(47.5)	25(62.5)	15(37.5)	19(47.5)	21(52.5)	12(30.0)	28(70.0)
χ ² 值	0.039		0.033		0.313		4.106		2.297	
P 值	0.844		0.855		0.576		0.043		0.130	

组别	马赛克灌注征象		支气管扩张		支气管壁增厚		胸腔积液		受累>3叶	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
预后不良	16(80.0)	4(20.0)	18(90.0)	2(10.0)	14(70.0)	6(30.0)	13(65.0)	7(35.0)	16(80.0)	4(20.0)
预后良好	36(90.0)	4(10.0)	38(95.0)	2(5.0)	30(75.0)	10(25.0)	28(70.0)	12(30.0)	21(52.5)	19(47.5)
χ ² 值	0.451		0.033		0.17		0.154		4.266	
P 值	0.502		0.855		0.680		0.692		0.039	

患儿右肺下叶见片状密度增高影,边缘模糊,气管、支气管通畅,胸腔见少量弧形液性密度影。影像学结果显示,右肺下叶感染,右侧少量胸腔积液。见图1。

2.4 观察组患儿预后不良的多因素分析

以预后不良(良好=0,不良=1)为因变量,将年龄(<3岁赋值为0,≥3岁赋值为1)、低氧血症

(无=0,有=1)、受累>3叶(无=0,有=1)作为自变量,进行多因素一般Logistic回归分析,结果显示:年龄≥3岁[OR=0.505(95%CI:0.350,0.728)]、低氧血症[OR=2.779(95%CI:1.505,5.132)]、受累>3叶[OR=4.540(95%CI:2.061,10.003)]是腺病毒感染肺炎后BO患儿预后不良的影响因素(P<0.05)。见表4。

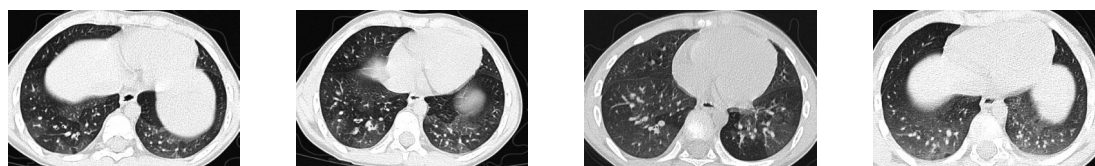


图1 腺病毒感染肺炎后BO患儿HRCT

表4 腺病毒感染肺炎后BO患儿预后不良的多因素一般Logistic回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
年龄≥3岁	-0.684	0.187	13.379	0.000	0.505	0.350	0.728
低氧血症	1.022	0.313	10.661	0.000	2.779	1.505	5.132
受累>3叶	1.513	0.403	14.095	0.000	4.542	2.061	10.003

3 讨论

BO属于慢性阻塞性肺疾病,以气流受限为临床特征。腺病毒感染后易出现BO,且缺乏特效治疗方法。寻找BO的影响因素对于及时治疗及改善预后具有重要意义。

本研究结果显示,观察组患儿年龄<3岁、机械通气比例明显高于对照组。有报道称BO好发于婴幼儿期^[13],与本研究结果相符。年龄<3岁患儿肺部发

育尚不完整,相比年长者更易出现反复感染、喘息等,腺病毒肺炎发展为BO的可能性也相应增加。但也有研究发现年龄与BO的发生无关,认为年龄与BO的关系还需要进一步扩大样本量来研究^[14]。根据一项关于腺病毒肺炎患儿的报道表明,腺病毒肺炎发展为BO的患儿入住ICU的概率较高,接受机械通气治疗的概率也较高^[15]。使用机械通气意味着肺部病变程度加重,且不可避免会对肺组织造成机

械性损伤,更易促进BO的发生。因此,对于腺病毒肺炎患儿,尤其是治疗时间长、有机械通气治疗史的患儿应特别注意BO的发生。

本研究结果表明,观察组患儿热程 ≥ 7 d、热峰 ≥ 40 °C比例明显高于对照组。这可能与腺病毒肺炎患儿持续发热时机体处于炎症反应状态,损伤支气管更持久、更严重有关。但是热程、热峰不是BO发生的独立危险因素,可能与纳入病例数较少有关。本研究结果表明,观察组患儿喘息、气促、低氧血症的比例较对照组高。喘息、气促可认为是气道炎症所致,BO患儿的喘息、气促与普通哮喘有所区别,其经过支气管扩张治疗后无改善,腺病毒感染后会使肺局部炎症程度加剧,这可能是发生BO的原因^[6]。有研究发现,腺病毒肺炎病程中存在喘息、气促的患儿更易发展为重症^[17]。目前普遍认为腺病毒肺炎的严重程度与是否发展为BO密切相关。有一项回顾性研究发现,低氧血症是腺病毒肺炎后BO的独立预测因子^[18],与本研究结果相似。基于上述影响因素,临床需要及时制订正确措施加以干预,以改善患儿预后。

BO患儿HRCT的直接征象为支气管壁增厚,支气管扩张、马赛克灌注征、肺实变不张等表现则视为其间接征象。本研究结果表明,观察组有支气管扩张、马赛克灌注征象、支气管壁增厚和受累 > 3 叶比例明显高于对照组。本研究结果与上述BO临床表现相符。小气道损伤时,闭塞部位局部缺氧血流灌注减少,血流重新分配到旁边健康肺组织可引起马赛克灌注征的产生,该征象可见于多种弥漫性肺疾病,既能反映病变的局灶性及不均匀性,也可以反映病变严重程度^[19]。BO气管壁结构有损害,管腔易发生扩张、变形,引起支气管扩张。既往研究表明,支气管壁增厚或受累更易被致病菌定植,致病菌感染呼吸道后又进一步损伤气道,受损的气道易引发感染,即出现“感染-肺部损伤-反复感染”恶性循环过程^[20]。

腺病毒感染速度较快,远期进展为BO较为常见。本研究纳入120例患儿,多因素一般Logistic回归分析结果表明,年龄、低氧血症、受累 > 3 叶是腺病毒感染肺炎后BO患儿预后不良的影响因素,结果具有一定的参考意义。基于此,临床应提高对BO的认识,临床医生在诊疗过程中需做到早识别、早

诊断、早治疗,尽量避免严重并发症的发生,改善预后,减少后遗症。

参 考 文 献 :

- [1] ZHONG L P, LIN J L, DAI J H. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia: a retrospective study with dose-response analysis[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(12): 3093-3099.
- [2] CARPENTER L M, WEINMAN J P, ALEKSANYAN Y, et al. Stevens-Johnson syndrome in children: consider monitoring for bronchiolitis obliterans[J]. *J Pediatr*, 2021, 236: 307-311.
- [3] LEE E, YOUNG LEE Y. Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the era of increasing macrolide resistance[J]. *Respir Med*, 2020, 175: 106209.
- [4] 戴鸽, 王婷, 蒋吴君, 等. 腺病毒肺炎后闭塞性细支气管炎37例临床分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(16): 1235-1238.
- [5] LYNCH J P 3rd, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(6): 800-821.
- [6] WENG T T, LIN X X, WANG L Y, et al. Follow-up on the therapeutic effects of a budesonide, azithromycin, montelukast, and acetylcysteine (BAMA) regimen in children with post-infectious bronchiolitis obliterans[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(8): 4775-4784.
- [7] BAKER J M, BUCHFELLNER M, BRITT W, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children - Alabama, October 2021-February 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(18): 638-640.
- [8] PANDEY S. Comment on "post-infectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological evaluation and long-term results"[J]. *Heart Lung*, 2023, 58: 254-255.
- [9] 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.
- [10] ZOU L R, YI L N, YU J X, et al. Adenovirus infection in children hospitalized with pneumonia in Guangzhou, China[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(1): 27-33.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(2): 83-90.
- [12] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 3.
- [13] ZHANG X F, TAN C B, YAO Z X, et al. Adenovirus infection-associated central nervous system disease in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(3): 205-208.
- [14] CHAN K C, YU M W, CHEUNG T W Y, et al. Childhood bronchiolitis obliterans in Hong Kong-case series over a 20-year period[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(1): 153-161.

- [15] ONAY Z R, RAMASLI GURSOY T, ASLAN A T, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans masked by misdiagnosis as asthma[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(4): 1007-1011.
- [16] PROBST V, RANKIN D A, HADDADIN Z, et al. Adenovirus infection in hospitalized children with acute respiratory infection in Jordan[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(4): 277-283.
- [17] JUNG J H, KIM G E, MIN I K, et al. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(5): 1069-1076.
- [18] ATAG E, BAS IKIZOGLU N, ERGENEKON P, et al. Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(9): 2361-2367.
- [19] 刁嘉玲, 魏梦月, 王瑞珠, 等. 儿童腺病毒感染后闭塞性细支气管炎的临床分析[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(2): 165-169.
- [20] 郑浩琪, 尹嘉宁, 林雯颖, 等. 儿童感染后闭塞性细支气管炎治疗方法的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(2): 533-539.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 覃军, 陈玲, 邓蓉蓉, 等. 儿童腺病毒感染后闭塞性细支气管炎的临床特征及预后影响因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 83-88.

Cite this article as: QIN J, CHEN L, DENG R R, et al. Clinical characteristics of and prognostic factors for bronchiolitis obliterans after adenovirus infection in children[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 83-88.