

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240372

· 论 著 ·

基于血常规的儿童甲型流行性感冒多参数预测模型

时玉霞¹, 周霖¹, 雷蕾^{1*}, 刘伟娜^{2,3}, 徐通²

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院儿科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院儿科, 上海 200003

3. 中国人民解放军东部战区海军医院儿科, 舟山 316000

[摘要] **目的** 建立并验证一种基于多项血常规参数的风险预测模型, 用于初步鉴别诊断甲型流行性感冒(以下简称甲流)和流感样疾病(ILI)患儿。**方法** 选择2022年7月1日至2023年6月30日在海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院儿科治疗的甲流患儿($n=2\ 686$)及ILI患儿($n=1\ 369$)为研究对象, 收集其临床、实验室特征进行回顾性分析。根据年龄将患儿分为1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁、6岁 $<$ 年龄 $\leq$ 16岁2个亚组, 各亚组中患儿被随机分为训练集(占70%)和内部验证集(占30%)。选择2022年7月1日至2023年6月30日在海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院和中国人民解放军东部战区海军医院儿科治疗的甲流患儿($n=204$)及ILI患儿($n=404$)作为外部验证集。对训练集进行多因素logistic回归分析以获得甲流的独立影响因素, 将基于这些因素构建的预测模型以列线图展示, 采用ROC曲线、Hosmer-Lemeshow检验、决策曲线分析分别从区分度、校准度及临床实用性3个方面评估模型的性能, 并在内部验证集和外部验证集中对模型的诊断性能进行验证。**结果** 在1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁亚组, 年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP是甲流的独立影响因素(均 $P<0.01$), 建立的列线图预测模型识别甲流的AUC值在训练集中为0.746, 在内部验证集中为0.771, 在外部验证集中为0.753; 模型的预测概率和实际概率高度一致($P=0.216$); 在16%~60%的阈值概率范围内采取干预措施可以获得净收益。在6岁 $<$ 年龄 $\leq$ 16岁亚组, 性别、白细胞计数、淋巴细胞计数是甲流的独立影响因素(均 $P<0.01$), 建立的列线图预测模型识别甲流的AUC值为0.733, 在内部验证集中为0.747, 在外部验证集中为0.753; 模型的预测概率和实际概率高度一致($P=0.06$); 在12%~58%的阈值概率范围内采取干预措施可以获得净收益。**结论** 这种基于易获取的血常规参数建立的风险预测模型对甲流显示出良好的诊断性能, 具有较高的准确性和临床实用性。

[关键词] 儿童; 甲型流行性感冒; 预测模型; 列线图; 血常规

[引用本文] 时玉霞, 周霖, 雷蕾, 等. 基于血常规的儿童甲型流行性感冒多参数预测模型[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1371-1380. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240372.

Multi-parameter prediction model based on blood routine in children with influenza A

SHI Yuxia¹, ZHOU Lin¹, LEI Lei^{1*}, LIU Weina^{2,3}, XU Tong²

1. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

3. Department of Pediatrics, Naval Hospital of PLA Eastern Theater Command, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

[Abstract] **Objective** To establish and validate a risk prediction model based on multiple blood routine parameters for preliminary differential diagnosis of influenza A and influenza like illness (ILI) in children. **Methods** Children with influenza A ($n=2\ 686$) and ILI ($n=1\ 369$) who were treated in Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jul. 1, 2022 to Jun. 30, 2023 were enrolled, and their clinical and laboratory features were collected for retrospective analysis. According to age, patients were divided into 2 subgroups: 1 year $\leq$ age $\leq$ 6 years and 6 years $<$ age $\leq$ 16 years. Patients in each subgroup were randomly divided into training set (70%)

[收稿日期] 2024-05-29 **[接受日期]** 2024-08-27

[基金项目] 海军计划生育专项(21JSZ05), 海军军医大学(第二军医大学)校级课题(2023MS031). Supported by Navy Family Planning Project (21JSZ05) and Project of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2023MS031).

[作者简介] 时玉霞, 硕士生. E-mail: 459428644@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161985, E-mail: doctorlei.lei@163.com

and internal validation set (30%). Children with influenza A ($n=204$) and ILI ($n=404$) who were treated in Department of Pediatrics of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) and Naval Hospital of PLA Eastern Theater Command from Jul. 1, 2022 to Jun. 30, 2023 were selected as the external validation set. Multivariate logistic regression analysis was performed on the training set to obtain the independent influencing factors of influenza A. The prediction model based on these factors were displayed as a nomogram. Receiver operating characteristic (ROC) curve, Hosmer-Lemeshow test, and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the performance of the model from 3 aspects: discrimination, calibration, and clinical practicality, respectively. The diagnostic performance of the model was verified in both internal validation set and external validation set. **Results** In the subgroup of $1\text{ year}\leq\text{age}\leq 6\text{ years}$, age, white blood cell count, lymphocyte count and C reactive protein were the independent influencing factors of influenza A (all $P<0.01$); the area under the curve (AUC) value of the established nomogram prediction model for identifying influenza A was 0.746 in the training set, 0.771 in the internal validation set, and 0.753 in the external validation set; the predicted probability of the model was highly consistent with the actual probability ($P=0.216$); and taking intervention measures within a threshold probability range of 16%-60% could yield net benefits. In the subgroup of $6\text{ years}<\text{age}\leq 16\text{ years}$, gender, white blood cell count and lymphocyte count were the independent influencing factors of influenza A (all $P<0.01$); the AUC value of the established nomogram prediction model for identifying influenza A was 0.733, 0.747 in the internal validation set, and 0.753 in the external validation set; the predicted probability of the model was highly consistent with the actual probability ($P=0.06$); and taking intervention measures within a threshold probability range of 12%-58% could yield net benefits. **Conclusion** This risk prediction model based on easily obtainable blood routine parameters shows good diagnostic performance for influenza A, with high accuracy and clinical practicality.

[Key words] child; influenza A; prediction model; nomograms; blood routine

[Citation] SHI Y, ZHOU L, LEI L, et al. Multi-parameter prediction model based on blood routine in children with influenza A[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1371-1380. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240372.

流行性感冒（以下简称流感）是一种急性病毒性呼吸道疾病，每年造成全世界约 50 万人死亡，其中季节性流感是指由季节性甲型或乙型流感病毒感染引发的人类疾病，甲型流感病毒往往可引起全球大流行^[1]。年龄 <5 岁的儿童是重症流感的高危人群，一项 meta 分析显示，2018 年全球约有 35 000 名 5 岁以下儿童死于流感引起的急性下呼吸道疾病^[2]。然而针对流感病毒的检测方法尚存在不足，如流感病毒 IgM 抗体检测的灵敏度及特异度较低。病毒抗原检测的灵敏度也较差，其灵敏度还受疾病病程的影响，可能不适合早期诊断和做出治疗决定。此外，虽然病毒核酸检测能够较旧方法更快地得出结论性结果，然而其成本较高，并非所有医疗机构都能提供即时快速的甲型流行性感冒（以下简称甲流）核酸检测，分子测试的推广较困难^[3]。因此，设计一种相对准确、成本效益高的方法来早期区分甲流及流感样疾病（influenza like illness, ILI）患儿十分必要。

本研究旨在开发一个基于易获得的血常规参数组合的多变量预测模型，以区分甲流及 ILI 患儿，同时通过建立直观的列线图方便医师做出临床决策。此外，在回顾性研究中对所建模型的诊断性

能进行内部验证及外部验证，从校准度及临床实用性等方面评估模型的性能。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究经海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院伦理委员会审批通过，伦理批件编号为 CHEC2024-214。本研究为多中心回顾性研究，根据《流行性感冒诊疗方案（2020 年版）》^[4]，选择 2022 年 7 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院、第二附属医院及中国人民解放军东部战区海军医院儿科门急诊和病房收治的甲流患儿作为甲流组，ILI 患儿作为对照组。患儿自开始出现发热记为病程的第 1 天。

1.1.1 纳入标准 甲流组：（1）具有 ILI 的临床表现，如发热、头疼、肌痛和咳嗽等；（2）具有 1 种或以上病原学检测结果阳性（甲流病毒核酸检测阳性、甲流抗原检测阳性、甲流病毒培养分离阳性、急性期和恢复期双份血清的甲流病毒特异性 IgG 抗体水平升高 4 倍或以上）；（3）年龄为 1~16 岁；（4）首次就诊时病程 $\leq 3\text{ d}$ （72 h）。

对照组：（1）具有 ILI 的临床表现，如发热、头疼、肌痛和咳嗽等；（2）病程至随诊复查中流

感病原学检测结果均阴性; (3) 排除流感密接史; (4) 年龄为1~16岁; (5) 首次就诊时病程 ≤ 3 d (72 h)。

1.1.2 排除标准 (1) 入组前已经使用过神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦、帕拉米韦等)治疗者; (2) 新型冠状病毒、乙型流感病原学检测结果阳性者; (3) 临床资料不全者。

1.2 仪器与试剂 由经过培训的门诊、急诊医师采集患儿咽喉或鼻腔分泌物, 采用广州万孚生物技术股份有限公司生产的甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒(胶体金法)、苏州天隆生物科技有限公司生产的甲型/乙型流感病毒RNA检测试剂盒(荧光PCR法)进行流感病毒抗原或RNA检测。由经验丰富的检验科技师统一采血, 采用日本希森美康株式会社生产的XN-9000全自动血液分析仪检测白细胞计数、淋巴细胞计数等血常规参数, 采用深圳市国赛生物技术有限公司生产的Astep Plus特定蛋白分析仪进行CRP检测。

1.3 资料收集 收集记录每例患儿首次就诊与复诊时的病史资料、实验室检查结果(包括血常规、CRP)、影像学检查结果、用药情况等。本研究中性别为分类变量, 男=“1”, 女=“0”; 年龄、首次就诊时病程、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP为连续变量, 以原始数值计入。利用海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院、第二附属医院及中国人民解放军东部战区海军医院电子病历系统调阅门诊及病房收治患儿的病例, 获取相关数据。

1.4 统计学处理 应用SPSS 25.0软件对训练集数据进行分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不服从正态分布的计量资料则以中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分数表示, 分类变量组间比较采用 χ^2 检验。在训练集中, 将单因素分析 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素logistic回归分析。使用R 4.3.2软件的rms包建立列线图, 使用多因素logistic回归分析构建预测模型。使用R 4.3.2软件的pROC包进行ROC曲线运算, 基于约登指数获得最佳临界值, 并用特异度、灵敏度评估列线图在训练集和验证集中的诊断性能。使用rms包绘制和计算校准曲线, 用于评估甲流风险列线图的校准度, 并进行Hosmer-Lemeshow检验。使用R 4.3.2

软件的rmda包进行决策曲线分析(decision curve analysis, DCA), 用于在所有ILI患儿队列中基于不同阈值概率下的净收益来确定列线图的临床实用性。采用双侧检验, 检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 研究人群 2022年7月1日至2023年6月30日, 共有3 255例流感患儿在海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院首次就诊, 排除乙型流感、外院确诊流感等患儿, 符合纳入标准的有2 686例甲流患儿; 同时随机选取同期在海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院首次就诊的1 369例ILI患儿作为对照组。将所有入选患儿(4 055例)按年龄分为2个亚组: 1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁亚组共1 523例, 随机选取其中70%(1 075例)的患儿分配到训练集中, 其余(448例)纳入内部验证集中; 6岁 $<$ 年龄 $\leq$ 16岁亚组共2 532例, 随机选取其中70%(1 784例)的患儿分配到训练集中, 其余(748例)纳入内部验证集中。同时期, 于海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院和中国人民解放军东部战区海军医院就诊的儿童中, 1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁亚组共171例, 6岁 $<$ 年龄 $\leq$ 16岁亚组共437例, 被纳入外部验证集中。患儿的纳入过程及分组情况见图1。

2.2 1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁亚组

2.2.1 训练集中预测模型的构建 在1岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6岁亚组, 训练集甲流组713例、对照组362例, 甲流组患儿年龄大于对照组, 白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP水平均低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表1。

对上述 $P < 0.1$ 的4个指标(年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP), 采用二元logistic回归模型(向前法)进行多因素分析, 结果显示年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP是甲流的独立影响因素(均 $P < 0.01$)。见表2。

纳入年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP这4个指标建立列线图预测模型, 用于区分甲流及ILI患儿, 如图2A所示。从校准曲线来看, 训练集显示出非常好的拟合度(图2B), Hosmer-Lemeshow检验也提示预测概率和实际概率高度一致($P = 0.216$), 说明该预测模型的准确性高。DCA结果提示该预测模型在训练集的阈值概率为

16%~60% (图 2C), 在此阈值概率范围内采取干预的临床实用性。
预措施可以使净收益大于 0, 说明该模型具有较好

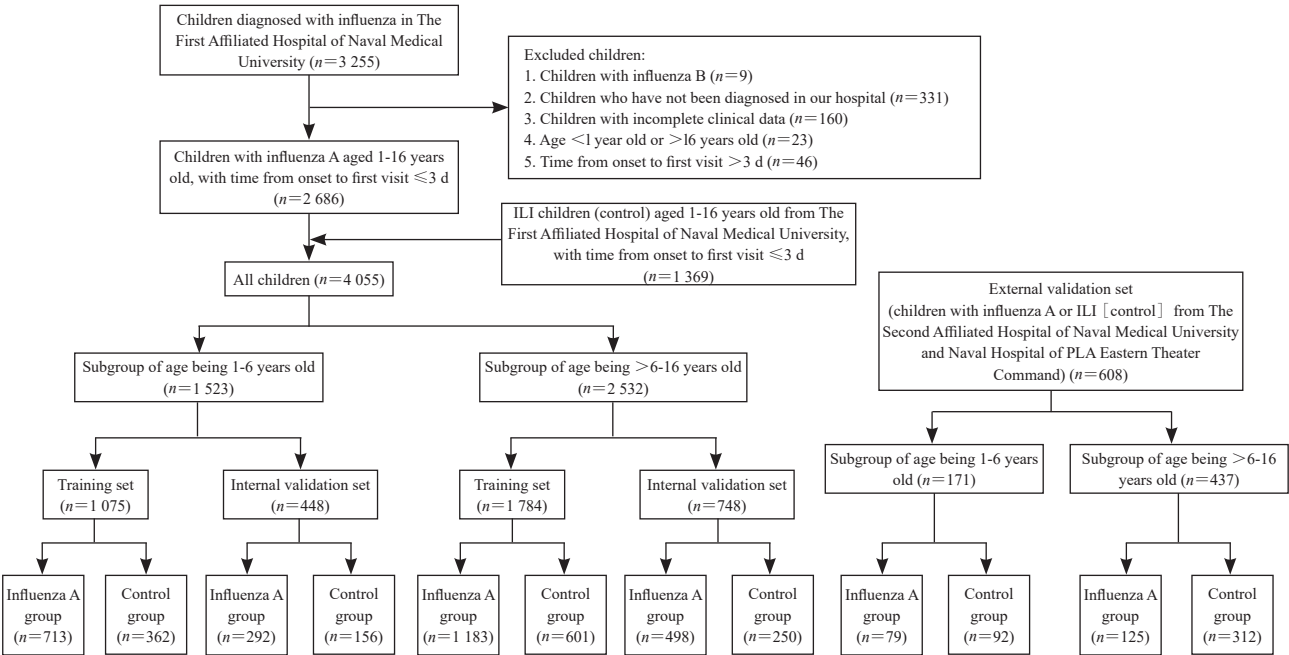


图 1 患儿纳入及分组流程图

Fig 1 Process diagram of children's inclusion and grouping

ILI: Influenza like illness.

表 1 1 岁≤年龄≤6 岁儿童甲流影响因素的单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of influencing factors of influenza A in children aged 1 to 6 years old

Index	Influenza A group <i>N</i> =713	Control group (ILI children) <i>N</i> =362	Statistic	<i>P</i> value
Gender, <i>n</i> (%)			$\chi^2=1.000$	0.317
Male	379 (53.2)	180 (49.7)		
Female	334 (46.8)	182 (50.3)		
Age/year, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	5 (4, 6)	4 (3, 5)	<i>Z</i> =−6.230	<0.001
Time from onset to first visit/d, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	<i>Z</i> =−0.906	0.365
WBC/(L ^{−1} , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	5.79 (4.49, 7.48)	7.15 (5.48, 9.71)	<i>Z</i> =−7.907	<0.001
LYM/(L ^{−1} , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	1.07 (0.73, 1.51)	1.66 (1.08, 2.25)	<i>Z</i> =−11.302	<0.001
CRP/(mg·L ^{−1}), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	2.77 (0.78, 7.32)	4.22 (1.14, 13.50)	<i>Z</i> =−4.166	<0.001

ILI: Influenza like illness; WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; CRP: C reactive protein; *M* (*Q*_L, *Q*_U): Median (lower quartile, upper quartile).

表 2 1 岁≤年龄≤6 岁儿童甲流影响因素的多因素 logistic 分析

Tab 2 Multivariate logistic analysis of influencing factors of influenza A in children aged 1 to 6 years old

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i> value	<i>P</i> value	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Age	0.163	0.049	3.289	0.001	1.18 (1.07, 1.30)
WBC	−0.111	0.026	−4.309	<0.001	0.89 (0.85, 0.94)
LYM	−0.651	0.101	−6.452	<0.001	0.52 (0.43, 0.64)
CRP	−0.026	0.007	−3.478	0.001	0.97 (0.96, 0.99)
Constant	1.870	0.315	5.937	<0.001	6.49

WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; CRP: C reactive protein; *b*: Regression coefficient; *SE*: Standard error; *OR*: Odds ratio; *CI*: Confidence interval.

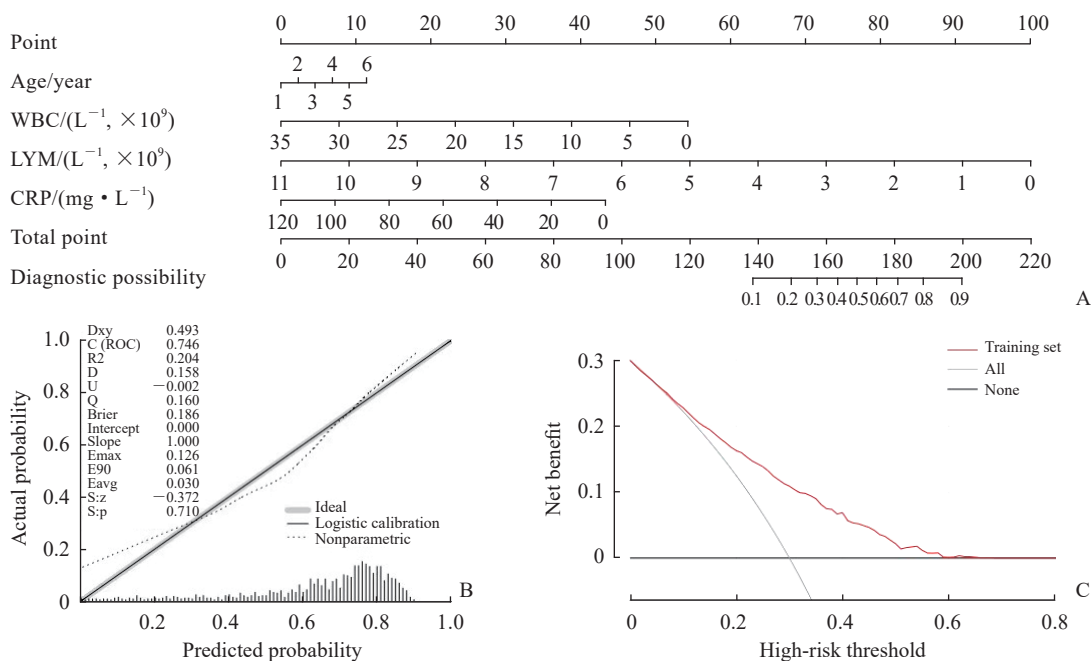


图 2 用于区分 1 岁≤年龄≤6 岁甲流和 ILI 患儿的列线图模型及其验证

Fig 2 Nomogram for distinguishing children with influenza A from ILI aged 1-6 years old and its validation

A: Nomogram for distinguishing children with influenza A from ILI; B: Calibration curve of the nomogram; C: DCA of the nomogram. ILI: Influenza like illness; WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; CRP: C reactive protein; DCA: Decision curve analysis; Dxy: The rank correlation between predicted value and observed value; C (ROC): Area under the receiver operating characteristic curve; R2: Nagelkerke-Cox-Snell-Maddala-Magee R-squared index; D: Discrimination index; U: Unreliability index; Q: Quality index; Brier: Mean square error between predicted value and actual value; Emax: The maximum absolute difference between predicted value and actual value; E90: 90% percentile of the difference between predicted value and actual value; Eavg: The average difference between predicted value and actual value; S:z: The Z value of Spiegelhalter Z test; S:p: The P value of Spiegelhalter Z test.

2.2.2 预测模型在训练集及验证集中的诊断性能 在训练集中,该列线图预测模型具有较好的判别能力,AUC 值为 0.746 (95% CI 0.715~0.778),最佳临界值为 0.711,相应的特异度、灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 71.5%、66.6%、2.341、0.467 (图 3A)。在内部验证集中,该模型也表现出良好的判别能力,AUC 值为 0.771 (95% CI 0.723~0.818),当最佳临界点设置为 0.711 时,相应的特异度、灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 74.4%、65.1%、2.538、0.470 (图 3B)。在外部验证集中,该模型也表现出良好的判别能力,AUC 值为 0.753 (95% CI 0.680~0.826),当最佳临界点设置为 0.711 时,相应的特异度、灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 69.6%、72.2%、2.371、0.400 (图 3C)。

2.3 6 岁<年龄≤16 岁亚组

2.3.1 训练集中预测模型的构建 在 6 岁<年龄≤16 岁亚组,训练集甲流组 1 183 例、对照组 601 例,甲

流组患儿的年龄、首次就诊时病程、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP 水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

对上述 $P<0.1$ 的 6 个指标(性别、年龄、首次就诊时病程、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP),采用二元 logistic 回归模型(向前法)进行多因素分析,结果显示性别、白细胞计数、淋巴细胞计数是甲流的独立影响因素(均 $P<0.01$)。见表 4。

在多因素 logistic 回归模型的基础上建立了列线图预测模型,用于区分甲流及 ILI 患儿(图 4A)。从校准曲线来看,该列线图预测模型在训练集显示出非常好的拟合度(图 4B),Hosmer-Lemeshow 检验提示预测概率和实际概率高度一致($P=0.06$),说明该预测模型的准确性高。DCA 结果提示该预测模型在训练集的阈值概率为 12%~58% (图 4C),在此阈值概率范围内采取干预措施可以使净收益大于 0,说明该模型具有较好的临床实用性。

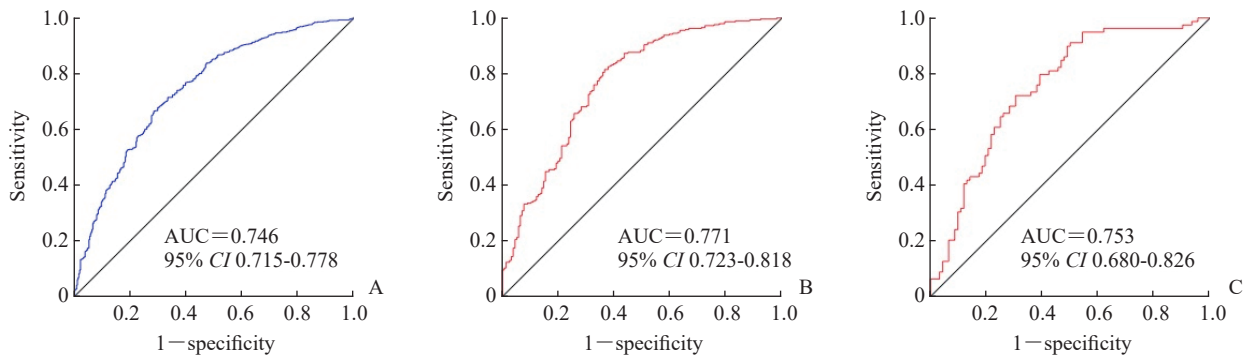


图 3 1 岁≤年龄≤6 岁患儿预测模型的诊断性能分析

Fig 3 Diagnostic performance of the predictive model in children aged 1-6 years old

A: ROC curve in the training set; B: ROC curve in the internal validation set; C: ROC curve in the external validation set. ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under curve; CI: Confidence interval.

表 3 6 岁<年龄≤16 岁儿童甲流影响因素的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of influencing factors of influenza A in children aged >6-16 years old				
Index	Influenza A group N=1 183	Control group (ILI children) N=601	Statistic	P value
Gender, n (%)			$\chi^2=3.798$	0.051
Male	675 (57.1)	313 (52.1)		
Female	508 (42.9)	288 (47.9)		
Age/year, $M(Q_L, Q_U)$	9 (8, 11)	10 (8, 12)	$Z=-2.217$	0.027
Time from onset to first visit/d, $M(Q_L, Q_U)$	1 (1, 1)	1 (1, 1)	$Z=-2.834$	0.005
WBC/ $(L^{-1}, \times 10^9)$, $M(Q_L, Q_U)$	5.64 (4.58, 7.06)	7.47 (5.59, 10.3)	$Z=-13.97$	<0.001
LYM/ $(L^{-1}, \times 10^9)$, $M(Q_L, Q_U)$	0.89 (0.64, 1.22)	1.26 (0.86, 1.80)	$Z=-12.582$	<0.001
CRP/ $(mg \cdot L^{-1})$, $M(Q_L, Q_U)$	3.32 (0.82, 8.44)	3.64 (0.73, 12.20)	$Z=-2.612$	0.009

ILI: Influenza like illness; WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; CRP: C reactive protein; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

表 4 6 岁<年龄≤16 岁儿童甲流影响因素的多因素 logistic 分析

Tab 4 Multivariate logistic analysis of influencing factors of influenza A in children aged >6-16 years old					
Variable	b	SE	Z value	P value	OR (95% CI)
Male	0.346	0.113	3.055	0.002	1.41 (1.13, 1.76)
WBC	-0.255	0.024	-10.734	<0.001	0.77 (0.74, 0.81)
LYM	-0.803	0.100	-8.067	<0.001	0.45 (0.37, 0.54)
Constant	3.687	0.310	11.889	<0.001	39.92

WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; b: Regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

2.3.2 预测模型在训练集及验证集中的诊断性能 在训练集中, 该列线图模型具有较好的判别能力, AUC 值为 0.733 (95% CI 0.707~0.758), 最佳临界值为 0.622, 相应的特异度、灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 54.1%、82.0%、1.785、0.333 (图 5A)。在内部验证集中, 该模型也表现出良好的判别能力, AUC 值为 0.747 (95% CI 0.707~0.786), 当最佳临界点设置为 0.622 时, 相应的特异度、

灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 53.2%、83.1%、1.776、0.317 (图 5B)。在外部验证集中, 该模型也表现出良好的判别力, AUC 值为 0.753 (95% CI 0.707~0.800), 当最佳临界点设置为 0.622 时, 相应的特异度、灵敏度、阳性似然比和阴性似然比分别为 46.8%、90.4%、1.699、0.205 (图 5C)。

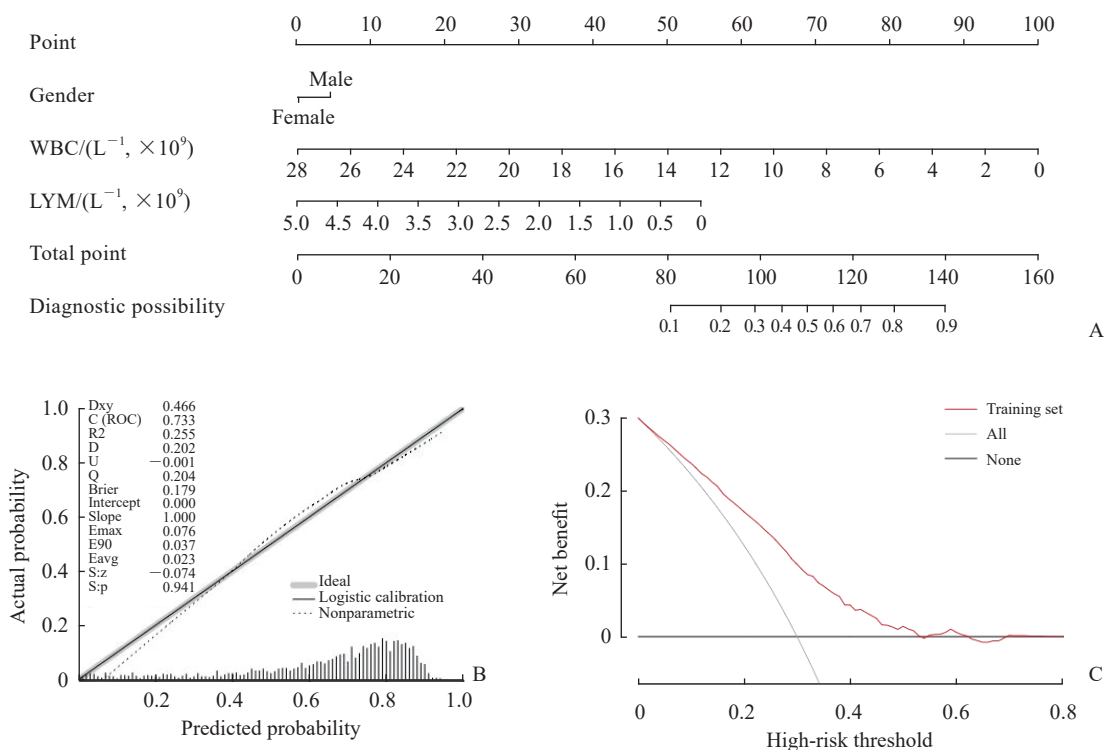


图 4 用于区分 6 岁 < 年龄 ≤ 16 岁甲流和 ILI 患儿的列线图模型及其验证

Fig 4 Nomogram for distinguishing children with influenza A from ILI aged >6-16 years old and its validation

A: Nomogram for distinguishing children with influenza A from ILI; B: Calibration curve of the nomogram; C: DCA of the nomogram. ILI: Influenza like illness; WBC: White blood cell count; LYM: Lymphocyte count; DCA: Decision curve analysis; Dxy: The rank correlation between predicted value and observed value; C (ROC): Area under the receiver operating characteristic curve; R2: Nagelkerke-Cox-Snell-Maddala-Magee R-squared index; D: Discrimination index; U: Unreliability index; Q: Quality index; Brier: Mean square error between predicted value and actual value; Emax: The maximum absolute difference between predicted value and actual value; E90: 90% percentile of the difference between predicted value and actual value; Eavg: The average difference between predicted value and actual value; S:z: The Z value of Spiegelhalter Z test; S:p: The P value of Spiegelhalter Z test.

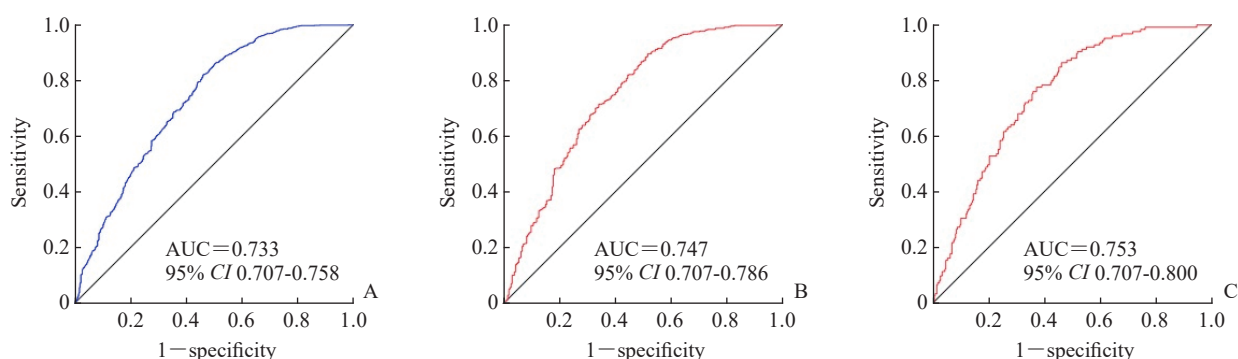


图 5 6 岁 < 年龄 ≤ 16 岁患儿预测模型的诊断性能分析

Fig 5 Diagnostic performance of the predictive model in children aged >6-16 years old

A: ROC curve in the training set; B: ROC curve in the internal validation set; C: ROC curve in the external validation set. ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under curve; CI: Confidence interval.

3 讨论

流感病毒为单链 RNA 病毒, 在核酸复制过程

中 RNA 聚合酶缺乏校对功能导致流感病毒突变率高。当流感病毒核酸在复制过程中发生大片段重组时, 将会产生一种在抗原性和遗传学上不同的全

新流感病毒,这一过程称为抗原转换;抗原转换通常只发生在甲流病毒亚型,然而抗原转换产生的新型急性流感病毒常导致全球大流行^[5]。自1918年西班牙流感暴发以来,全球已有至少5 000万人死于流感,而另一场大流行即2009年的H1N1流感病毒也以惊人的速度席卷全球^[6]。在新型冠状病毒肺炎大流行期间,通过采取非药物干预和保持社交距离等措施,流感活动大幅下降,总体保持在较低水平,几乎没有检测到流感病毒的活动^[7]。2022年的研究表明,缺乏流感病原体的流通会导致人体对流感免疫力下降,人群对流感的易感性预计将增加10%~60%,可能导致在即将到来的2022—2023年流感季节各地的流感峰值幅度最多增加1~5倍,流行病规模最多增加1~4倍^[8-9]。2023年2—3月恢复正常人口流动后,上海暴发的甲流^[10]也恰好验证了这一预测。

研究表明,与48 h内开始使用奥司他韦相比,在流感症状出现后12 h内使用奥司他韦可使疾病持续时间减少3.1 d^[11]。流感的治疗效果取决于诊断的及时性,因此及时、准确地区分甲流及ILI,对于做出针对性的治疗决策从而改善甲流患儿的预后至关重要。

常见的流感病毒检测方法有许多不足,如流感病毒IgM和抗原检测灵敏度较低、病毒抗原检测灵敏度受疾病病程的影响等,不利于早期诊断和做出治疗决定,而病毒核酸检测成本又过高。血常规检查简便易行、费用低,其中淋巴细胞减少症已被证明是甲流急性期的显著标志^[12]。还有研究试图使用各种复合指标如淋巴细胞与单核细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值等来区分甲流及ILI患儿^[13-14]。然而,也有研究表明,血液中的单一指标不能提供足够的证据进行有效鉴别诊断^[15-17]。有研究者利用人工智能技术建立了基于血常规数据的辅助诊断模型,用来区分甲流患儿和其他呼吸道感染性疾病人群,模型的诊断性能良好^[18],但该模型无法可视化,不利于临床推广。

本研究采用列线图将甲流的独立影响因素更直观地展示出来,利于推广及掌握,方便临床医师预测甲流的概率。与此同时,本研究采用Hosmer-Lemeshow检验、DCA对模型本身的校准度和临床实用性进行了评估,发现预测模型准确性高,能在较

大范围内获得净收益,具有良好的临床实用性,使更多患儿在缺乏病原学检测手段的情况下获益。此外,本研究建立的预测模型是基于血常规参数,这些指标在各级医院尤其是基层医疗单位都可以使用。

本研究结果显示,对于首次就诊时病程 ≤ 3 d的患儿,在1岁 $\leq$ 年龄 ≤ 6 岁亚组中,年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、CRP是预测模型的关键指标,ROC曲线分析得出预测模型识别甲流的AUC值、特异度和灵敏度在训练集中分别为0.746、71.5%和66.6%,在内部验证集中分别为0.771、74.4%、65.1%,在外部验证集中分别为0.753、69.6%、72.2%;在6岁 $<$ 年龄 ≤ 16 岁亚组,将性别、白细胞计数、淋巴细胞计数纳入模型,ROC曲线分析得出预测模型识别甲流的AUC值、特异度和灵敏度在训练集中分别为0.733、54.1%和82.0%,在内部验证集中分别为0.747、53.2%和83.1%,在外部验证集中分别为0.753、46.8%、90.4%,均达到较理想的诊断价值。

基于本研究列线图预测模型,根据患儿临床资料分别获得各指标得分,将各指标的得分相加,在总分线上找出对应的数值即为该患儿患甲流的概率。如果某患儿入院时年龄为5岁,白细胞计数为 $10 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数为 $1 \times 10^9/L$,CRP为10 mg/L,纳入1岁 $\leq$ 年龄 ≤ 6 岁亚组的列线图模型中,上述指标对应的评分分别约为8、38、90、40,则模型总得分为176分,对应风险为0.65,提示该患儿患甲流的概率为65%,患病概率较高,需引起临床关注。

本研究中,白细胞计数及淋巴细胞计数在1~16岁各年龄组均为独立危险因素,与其他研究结果^[12,19]一致。人类感染甲流病毒可能会导致严重的短暂性白细胞减少症,重点是病毒诱导淋巴细胞凋亡^[19]。淋巴细胞减少的机制较为复杂,首先,淋巴细胞破坏增加,TNF- α 途径^[20-21]或干扰素 γ 介导的Fas途径^[22-23]均可诱导活化T淋巴细胞凋亡;其次,由于淋巴细胞向受感染组织的迁移导致外周血淋巴细胞减少^[24-25]。在1岁 $\leq$ 年龄 ≤ 6 岁亚组中,新增年龄为独立危险因素,可能与该年龄段的免疫应答存在年龄相关性有关,初生时白细胞分类中中性粒细胞比例较高,中性粒细胞和淋巴细胞在出生后第4~6天比例基本相等,之后婴

儿期、学龄前期均是淋巴细胞占优势,4~6岁两者比例再次相等,6岁以后中性粒细胞占优势。可能正是这一随着年龄变化的免疫特征,使得本研究模型在1岁≤年龄≤6岁亚组患儿的免疫应答中存在年龄相关性。在6岁<年龄≤16岁亚组的患儿中,没有了年龄因素,新增了性别为独立影响因素,即男性较女性感染甲流的风险更高,其他关于儿童的流行病学调查也报告了男性的易感性^[26]。流感病毒免疫力的性别差异可能是由激素差异调节的,雌二醇具有免疫保护作用,而睾酮具有免疫抑制作用^[27-28]。

本研究的风险预测模型是依据易获取、成本较低的多个临床资料及血常规参数构建的。该模型基于较大的数据样本量,因此可靠性高。为便于医师在临床工作中使用,我们采用直观的列线图来展示模型。Hosmer-Lemeshow检验、DCA证明该模型具有良好的准确性及临床实用性。本研究也存在局限性。首先,本研究为回顾性研究,接下来本课题组将纳入更多的前瞻性数据进行外部验证;其次,本研究的预测模型仅适用于将首次就诊时病程≤3 d的甲流患儿从具有其他流感样症状的儿童中筛选出来,不适用于更长病程的儿童,也不能区分其他病毒感染。

[参 考 文 献]

- [1] UYEKI T M, HUI D S, ZAMBON M, et al. Influenza[J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 693-706. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5.
- [2] WANG X, LI Y, O'BRIEN K L, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): e497-e510. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
- [3] JAVANIAN M, BARARY M, GHEBREHEWET S, et al. A brief review of influenza virus infection[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 4638-4646. DOI: 10.1002/jmv.26990.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(12): 1059-1063. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.002.
- [5] WILLE M, HOLMES E C. The ecology and evolution of influenza viruses[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(7): a038489. DOI: 10.1101/cshperspect.a038489.
- [6] BRODY H. Influenza[J]. *Nature*, 2019, 573(7774): S49. DOI: 10.1038/d41586-019-02750-x.
- [7] COWLING B J, ALI S T, NG T W Y, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(5): e279-e288. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30090-6.
- [8] KAYALI G. The upcoming flu seasons: how worried should we be?[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(11): e1543-e1544. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00391-6.
- [9] ALI S T, LAU Y C, SHAN S, et al. Prediction of upcoming global infection burden of influenza seasons after relaxation of public health and social measures during the COVID-19 pandemic: a modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(11): e1612-e1622. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00358-8.
- [10] LIU P, CHENG F, SU L, et al. An outbreak of influenza A in Shanghai after ending the zero-COVID policy in February-March 2023[J]. *J Infect*, 2023, 87(2): e33-e35. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.05.022.
- [11] DUTKOWSKI R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(Suppl 2): ii11-ii24. DOI: 10.1093/jac/dkq012.
- [12] CHIAPPINI E, GALLI L, AZZI A, et al. Lymphocytopenia as a marker for pandemic influenza A/H1N1 2009 virus infection in children[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(1): 1-4. DOI: 10.1002/jmv.21930.
- [13] ZHU R, CHEN C, WANG Q, et al. Routine blood parameters are helpful for early identification of influenza infection in children[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 864. DOI: 10.1186/s12879-020-05584-5.
- [14] MCCLAIN M T, PARK L P, NICHOLSON B, et al. Longitudinal analysis of leukocyte differentials in peripheral blood of patients with acute respiratory viral infections[J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(4): 689-695. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.015.
- [15] JIA Z, YAN X, GAO L, et al. Comparison of clinical characteristics among COVID-19 and non-COVID-19 pediatric pneumonias: a multicenter cross-sectional study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 663884. DOI: 10.3389/fcimb.2021.663884.
- [16] ZHANG X, TAN Y, LING Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 437-440. DOI: 10.1038/s41586-020-2355-0.
- [17] DOUGLAS R G Jr, ALFORD R H, CATE T R, et al. The leukocyte response during viral respiratory illness

- in man[J]. *Ann Intern Med*, 1966, 64(3): 521-530. DOI: 10.7326/0003-4819-64-3-521.
- [18] 葛小玲, 尚于娟, 徐锦, 等. 基于人工智能的儿童甲流和乙流辅助诊断模型研究[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(6): 810-818. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.06.014.
- [19] NICHOLS J E, NILES J A, JR ROBERTS N J. Human lymphocyte apoptosis after exposure to influenza A virus[J]. *J Virol*, 2001, 75(13): 5921-5929. DOI: 10.1128/JVI.73.13.5921-5929.2001.
- [20] ZHOU J, LAW H K, CHEUNG C Y, et al. Functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand production by avian influenza virus-infected macrophages[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(7): 945-953. DOI: 10.1086/500954.
- [21] ISHIKAWA E, NAKAZAWA M, YOSHINARI M, et al. Role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in immune response to influenza virus infection in mice[J]. *J Virol*, 2005, 79(12): 7658-7663. DOI: 10.1128/JVI.79.12.7658-7663.2005.
- [22] SOBEK V, BALKOW S, KÖRNER H, et al. Antigen-induced cell death of T effector cells *in vitro* proceeds via the Fas pathway, requires endogenous interferon-gamma and is independent of perforin and granzymes[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(9): 2490-2499. DOI: 10.1002/1521-4141(200209)32: 92490: AID-IMMU2490>3.0.CO;2-G.
- [23] ELFAKI Y, ROBERT P A, BINZ C, et al. Influenza A virus-induced thymus atrophy differentially affects dynamics of conventional and regulatory T-cell development in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(5): 1166-1181. DOI: 10.1002/eji.202048981.
- [24] D'AMBROSIO D, MARIANI M, PANINA-BORDIGNON P, et al. Chemokines and their receptors guiding T lymphocyte recruitment in lung inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(7): 1266-1275. DOI: 10.1164/ajrcm.164.7.2103011.
- [25] UDDBÄCK I, CARTWRIGHT E K, SCHØLLER A S, et al. Long-term maintenance of lung resident memory T cells is mediated by persistent antigen[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(1): 92-99. DOI: 10.1038/s41385-020-0309-3.
- [26] KAMIDANI S, GARG S, ROLFES M A, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes of influenza-associated hospitalizations in US children over 9 seasons following the 2009 H1N1 pandemic[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(11): 1930-1939. DOI: 10.1093/cid/ciac296.
- [27] SUE K. The science behind "man flu"[J]. *BMJ*, 2017, 359: j5560. DOI: 10.1136/bmj.j5560.
- [28] JACOBSEN H, KLEIN S L. Sex differences in immunity to viral infections[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720952. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720952.

[本文编辑] 杨亚红