XXXX DOI:

甲型流感病毒感染患儿并发急性坏死性脑病风险预测模型的构建

宋 浩,陈名武
(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院儿科,合肥 230036)

【摘 要】目的:探讨甲型流感病毒感染患儿并发急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy,ANE)的临床特征、实验室指标与预后,并构建ANE发生风险预测模型。**方法:**回顾性纳入2023年1月至12月92例患儿[40例单纯流感,52例并发症:流感相关脑病(influenza-associated encephalopathy,IAE)34例和ANE 18例],比较临床特征、实验室指标与预后,采用多因素logistic回归筛选风险因素并以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评估模型预测效能。**结果:**单纯流感组、IAE组和ANE组在年龄、性别及发热峰值方面差异均无统计学意义($P>0.05$),但3组精神状态差异有统计学意义($P<0.001$)。白细胞计数(white blood cell count,WBC)、血小板(platelet count,PLT)、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、乳酸等指标在ANE组与IAE组间差异有统计学意义($P<0.05$或$P<0.001$)。ANE治愈率低且死亡率高,IAE组治愈率高且无死亡病例。多因素logistic回归分析显示,WBC、PLT、CRP及乳酸为ANE发生的独立相关因素,基于上述指标的预测模型曲线下面积(area under the curve,AUC)为0.940,区分效能良好。**结论:**甲型流感病毒感染患儿并发ANE具有较为明确的临床与实验室特征,且预后较差,基于常规血液学、炎症及代谢指标构建的预测模型在本研究队列中显示出较好的高危ANE患儿识别能力,为临床干预提供参考,但其广泛适用性仍需多中心研究进一步验证。

【关键词】甲型流感;急性坏死性脑病;风险因素;预测模型
【中图分类号】R725.1 **【文献标志码】**A

Development of a Risk Prediction Model for Acute Necrotizing Encephalopathy in Children With Influenza A Virus Infection

Song Hao, Chen Mingwu
(*Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China & Anhui Provincial Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical characteristics, laboratory findings, and prognosis of acute necrotizing encephalopathy (ANE) in children with influenza A virus infection, and to develop a risk prediction model for ANE occurrence. ***Methods*:** A retrospective analysis was performed for 92 children from January to December 2023, among whom 40 had influenza alone and 52 had influenza with complications (34 with influenza-associated encephalopathy [IAE] and 18 with acute necrotizing encephalopathy [ANE]). Clinical features, laboratory markers, and prognosis were compared between groups, and multivariable logistic regression analysis was used to identify independent risk factors, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive performance of the model. ***Results*:** No significant differences were observed among the uncomplicated influenza, IAE, and ANE groups in age, sex, or peak body temperature (all $P>0.05$), whereas mental status differed significantly among the three groups ($P<0.001$). White blood cell count (WBC), platelet count (PLT), C-reactive protein (CRP), and lactate differed significantly between the ANE and IAE groups ($P<0.05$ or $P<0.001$). The ANE group had a low recovery rate and a high mortality rate, whereas all patients in the IAE group recovered without death. Multivariable logistic regression analysis identified WBC, PLT, CRP, and lactate as independent predictors for ANE. The prediction model based on these variables yielded an area under the curve (AUC) of 0.940, indicating good discriminative ability. ***Conclusion*:** Children with influenza A virus infection complicated by ANE exhibit distinct clinical and laboratory features and have a poor prognosis. The prediction model based on routine hematological, inflammatory, and metabolic indicators demonstrated good performance in identifying children at high risk for ANE in

作者介绍:宋 浩,Email:sh15212222729@163.com,研究方向:儿童心血管方向。
通信作者:陈名武,Email:chenmingwu01@163.com。
基金项目:安徽省自然科学基金面上资助项目(编号:1608085MH196)。

this cohort, providing a useful reference for early clinical intervention. However, its generalizability still requires further validation in multicenter studies.

【Key words】influenza A; acute necrotizing encephalopathy; risk factors; predictive model

甲型流感是由甲型流感病毒引起的急性呼吸道传染病[1]，该病毒可通过飞沫、接触污染物表面等途径传播[2]。人群对流感普遍易感，根据相关研究报道，我国流感住院人群主要为65岁以上的老年人和5岁以下的儿童，特别是2岁以下儿童最为多见，男女发病率差异不大[3-4]。相较于成人，儿童更容易感染甲型流感病毒，潜伏期约为1~3 d。甲型流感患儿通常会表现出发热、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛、乏力、恶心、呕吐等症状，虽然甲型流感主要侵犯呼吸系统，基本在病程3至5 d后有所好转，但发生神经系统并发症的风险较高[5-6]。流感病毒引起的常见中枢神经系统并发症包括发热性惊厥、脑炎、脑血管事件等，甚至部分患儿会出现严重神经后遗症，如急性坏死性脑病，严重危及生命安全[7-9]。

然而，目前国内外相关研究多集中于临床特征及相关因素的回顾性分析，缺乏临床实践中可用的统一风险评估工具或前瞻性预测模型[10-11]。既往报道大多为单中心病例分析或危险因素探讨，尚未形成将临床表现、实验室指标与风险预测建模相结合的系统研究。尽管Li SY等[12]尝试利用机器学习区分急性坏死性脑病（acute necrotizing encephalopathy，ANE）与其他神经并发症，Song YL等[13]分析了与死亡相关的危险因素，Huang WY等[14]建立了重症流感的预测模型，但均未能实现对甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险的精准预测。因此，本研究旨在比较流感相关脑病（influenza-associated encephalopathy，IAE）与ANE患儿的临床特征、实验室指标及预后差异，筛选ANE发生的相关因素，并构建个体化风险预测模型，以早期辅助临床识别高危ANE患儿。

1 资料与方法

1.1 基线资料

回顾性分析2023年1月至2023年12月于中国科学技术大学附属第一医院治疗的甲型流感病毒感染患儿，共538例，根据纳入标准和排除标准最终纳入92例。根据甲型流感病毒感染患儿是否发生中枢神经系统并发症，将患儿分为单纯甲型流感组40例（下文简称单纯流感组）和甲型流感病毒感染患儿中枢神经系统并发症组（下文简称并发症组），其中并发症包括IAE 34例和ANE 18例，本研究经中国科学技术大学附属第一医院医学研究伦理委员会（2025-RE-383）批准，并豁免知情同意。纳入标准：①年龄≤14岁；②入院首日流感病毒检测阳性，确诊为甲型流感病毒感染；③病历与实验室资料完整。排除标准：① 既往确诊的严重中枢神经系统基础疾病；②存在明确的其他主要病因可解释本次神经损害；③同时合并其他经证实的严重系统感染；④免疫缺陷或免疫抑制状态；⑤重复就诊或重复入院，且主要病历资料缺失或无法获取者。本研究先比较单纯流感组、IAE组和ANE组的一般资料及临床特征差异，并进一步在IAE组与ANE组之间分析ANE发生的相关因素，构建甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险预测模型。

诊断标准参照既往研究[13]：

（1）IAE的具体诊断标准为：①流感病毒急性发作且拭子阳性；②伴有癫痫发作、快速认知障碍、精神改变、意识丧失或昏迷等神经系统症状；③大多数脑脊液白细胞计数正常，脑脊液蛋白轻度升高；④影像学支持脑病，包括脑水肿、出血、双侧丘脑病变或其他影像学改变；⑤脑电图异常。

（2）ANE诊断标准为：①急性发作，流感病毒检测阳性；②流感症状发作后很快出现抽搐、急性意识障碍、精神状态改变和昏迷等神经系统症状；③脑脊液白细胞计数正常，蛋白正常或升高；④影像学检查显示丘脑、脑干、小脑髓质、内囊、壳核等部位多发对称性病变；⑤血清转氨酶升高，伴有高氨血症或低血糖；⑥排除其他疾病引起的脑功能障碍。

1.2 资料收集与实验室检测

采用回顾性分析方法收集符合纳入标准的甲型流感病毒感染患儿，从电子病历中收集临床资料（年龄、性别、发热峰值、抽搐、意识障碍）、实验室检查结果（血常规、炎症与感染、细胞损伤/肝功能、凝血功能、代谢与脑脊液分析等指标）。所有纳入患儿在入院48 h内采集静脉血检测实验室指标，包括白细胞计数（white blood cell count，WBC）、血小板（platelet count，PLT）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、纤维蛋白降解产物（fibrinogen degradation products，FDP）、D-二聚体（D-dimer，D-D）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白原、凝血酶原时间（prothrombin

time，PT）、乳酸、脑脊液蛋白。比较IAE和ANE患儿上述观察指标差异，分析ANE发生的影响因素。

1.3 预后结局指标

预后分为3类：①无后遗症恢复；②遗留后遗症（发病6个月后，病情稳定时仍存在与脑病相关的神经功能损伤，排除其他疾病导致的神经功能障碍）；③死亡。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件分析数据，正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，3组比较采用单因素方差分析，2组比较采用独立样本t检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示，3组比较采用Kruskal-Wallis H检验，两组比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料用例数和百分比[n(%)]表示，采用χ^2检验。采用单因素及多因素logistic回归分析ANE发生的相关因素。构建联合预测因子，采用R 4.3.0软件绘制受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC），评估联合预测模型及各单项指标的曲线下面积（area under the curve，AUC），并计算敏感度和特异度。检验水准α=0.05。将确定的相关因素采用R 4.3.0软件绘制列线图模型，采用Bootstrap重复抽样1 000次进行内部验证，并计算C指数评估模型区分度。

2 结 果

2.1 一般情况和临床症状

本研究对单纯流感组、IAE组和ANE组的一般情况及临床症状进行了比较分析。结果显示，在年龄、性别和发热峰值等一般临床特征方面，各组间差异无统计学意义（P>0.05），表明组间具有可比性。在精神状态指标上观察到差异有统计学意义（P<0.001）。单纯流感组患者绝大多数精神状态正常，而并发症组均出现异常；ANE组患者均表现为抽搐后意识障碍，而IAE组患者则全部表现为抽搐后意识转清。此外，所有患者均使用了奥司他韦治疗，见表1。

2.2 实验室检查指标比较

对单纯流感组和IAE组、ANE组实验室检查指标进行比较，包括血常规、炎症与感染、细胞损伤/肝功能、凝血功能、代谢与脑脊液分析等。结果显示，除APTT外，其余指标WBC、PLT、PCT、CRP、IL-6、LDH、ALT、AST、FDP、D-D、纤维蛋白原、PT、乳酸、脑脊液蛋白，三组间差异均具有统计学意义（P<0.05或P<0.001），见表2。对ANE组和IAE组实验室检查指标进行比较。结果显示，除APTT外，其他指标包括WBC、PLT、PCT、CRP、IL-6、LDH、ALT、AST、FDP、D-D、纤维蛋白原、PT、乳酸、脑脊液蛋白，在两组间差异均具有统计学意义（P<0.05或P<0.001），见表3。

2.3 预后结局比较

入院后，所有重症患儿均接受常规监测，并积极给予退热、功能支持等治疗。确诊后立即给予奥司他韦抗病毒治疗，对ANE合并中枢性呼吸衰竭和深度昏迷的患者进行血浆置换治疗。经积极救治后，比较ANE组和IAE组的预后，结果显示，ANE组（18例）中治愈2例、遗留后遗症3例、死亡13例；IAE组（34例）中34例治愈，未见遗留后遗症或死亡病例。2组预后差异有统计学意义（P<0.001），见表4。

2.4 甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险logistic回归分析

本研究采用单因素及多因素logistic回归分析，评估甲型流感病毒感染相关神经系统并发症患儿中ANE发生的相关因素。以IAE组与ANE组组间比较中差异有统计学意义的实验室指标作为候选变量纳入logistic回归分析。单因素logistic回归分析结果显示，WBC、PLT、CRP、PCT、IL-6、LDH、ALT、AST、D-D、PT、纤维蛋白原、乳酸及脑脊液蛋白与ANE发生显著相关（均P<0.05），见表5。将因素分析中P<

表1 单纯流感组、IAE组和ANE组一般情况和临床症状比较[n(%)，$\bar{x}\pm s$]

分类	单纯流感组（n=40）	IAE组（n=34）	ANE组（n=18）	F/χ^2值	P值
年龄	5.13±2.93	4.44±2.30	5.78±3.37	1.612	0.205
性别				0.860	0.650
女	15(37.50)	19(55.90)	9(50.00)		
男	25(62.50)	15(44.10)	9(50.00)		
发热峰值（℃）				3.468	0.177
≥39	10(25.00)	9(26.50)	1(5.60)		
<39	30(75.00)	25(73.50)	17(94.40)		
奥司他韦使用					
有	40(100.00)	34(100.00)	18(100.00)		
无	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
精神状态				92.000	<0.001
正常	40(100.00)	0(0.00)	0(0.00)		
抽搐后，意识障碍	0(0.00)	0(0.00)	18(100.00)		
抽搐后，意识转清	0(0.00)	34(100.00)	0(0.00)		

注：IAE，流感相关脑病；ANE，急性坏死性脑病

表2 单纯流感组、IAE组和ANE组实验室检查指标比较[$M_d(P_{25},P_{75})$]

指标	单纯流感组(n=40)	IAE组(n=34)	ANE组(n=18)	H值	P值
血常规相关指标					
WBC(×10⁹/L)	5.14[3.91-8.43]	5.60[4.60-7.71]	9.89[8.34-16.01]ᵃ	15.209	<0.001
PLT(×10⁹/L)	243.00[186.00-297.25]	222.00[196.25-256.50]ᵃ	172.50[114.25-194.50]ᵇ	10.438	0.005
PCT(ng/mL)	0.04[0.00-0.11]	0.00[0.00-0.19]	20.62[3.93-70.18]ᵇ	39.234	<0.001
炎症与感染指标					
CRP(mg/L)	3.17[1.11-7.11]	3.96[1.90-7.26]	10.16[6.80-20.30]ᵃ	13.105	0.001
IL-6(pg/mL)	4.10[0.00-12.50]	0.00[0.00-3.30]ᵃ	292.29[73.35-3377.70]ᵇ	43.143	<0.001
细胞损伤/肝功能相关指标					
LDH(U/L)	277.45[236.43-327.23]	265.05[230.00-281.50]ᵃ	1058.50[311.95-5248.50]ᵇ	29.583	<0.001
ALT(U/L)	22.00[18.00-35.00]	18.00[14.00-23.75]ᵃ	208.00[49.25-2355.00]ᵇ	34.249	<0.001
AST(U/L)	40.05[32.78-50.95]	37.45[28.55-44.30]	561.50[115.80-3595.60]ᵇ	30.697	<0.001
凝血功能相关指标					
FDP(μg/mL)	3.18[2.50-4.69]	3.13[2.50-3.56]	66.79[8.77-231.01]ᵇ	31.639	<0.001
D-D(ng/mL)	0.43[0.32-0.56]	0.44[0.28-0.60]	29.03[3.34-64.41]ᵇ	33.727	<0.001
APTT(s)	33.60[29.58-37.60]	35.20[32.28-39.63]	33.30[29.95-49.40]	1.917	0.383
纤维蛋白原(g/L)	2.63[2.35-3.31]	2.59[2.34-3.23]	1.97[1.75-2.37]ᵃ	13.381	0.001
PT(s)	12.00[11.58-12.53]	13.15[12.60-14.10]ᵃ	16.20[14.15-27.38]ᵇ	33.656	<0.001
代谢与脑脊液分析指标					
乳酸(mmol/L)	0.00[0.00-0.00]	0.50[0.00-2.01]ᵃ	3.09[2.11-5.20]ᵇ	55.541	<0.001
脑脊液蛋白(g/L)	0.00[0.00-0.00]	0.50[0.00-2.03]	2.01[1.06-4.50]ᵃ	70.115	<0.001

注:a,与单纯流感组比较,P< 0.05,b,与单纯流感组比较,P<0.01

表3 ANE组和IAE组实验室检查指标比较[$M_d(P_{25},P_{75})$]

指标	IAE(n=34)	ANE(n=18)	U值	P值
血常规相关指标				
WBC(×10⁹/L)	5.60[4.60-7.71]	9.89[8.34-16.01]	150.000	0.003
PLT(×10⁹/L)	222.00[196.25-256.50]	172.50[114.25-194.50]	142.000	0.002
PCT(ng/mL)	0.00[0.00-0.19]	20.62[3.93-70.18]	21.000	<0.001
炎症与感染指标				
CRP(mg/L)	3.96[1.90-7.26]	10.16[6.80-20.30]	143.000	0.002
IL-6(pg/mL)	0.00[0.00-3.30]	292.29[73.35-3377.70]	17.000	<0.001
细胞损伤/肝功能相关指标				
LDH(U/L)	265.05[230.00-281.50]	1058.50[311.95-5248.50]	33.000	<0.001
ALT(U/L)	18.00[14.00-23.75]	208.00[49.25-2355.00]	32.500	<0.001
AST(U/L)	37.45[28.55-44.30]	561.50[115.80-3595.60]	43.000	<0.001
凝血功能相关指标				
FDP(μg/mL)	3.13[2.50-3.56]	66.79[8.77-231.01]	46.000	<0.001
D-D(ng/mL)	0.44[0.28-0.60]	29.03[3.34-64.41]	35.500	<0.001
APTT(s)	35.20[32.28-39.63]	33.30[29.95-49.40]	293.500	0.810
纤维蛋白原(g/L)	2.59[2.34-3.23]	1.97[1.75-2.37]	126.500	0.001
PT(s)	13.15[12.60-14.10]	16.20[14.15-27.38]	123.500	<0.001
代谢与脑脊液分析指标				
乳酸(mmol/L)	0.50 [0.00-2.01]	3.09[2.11-5.20]	87.000	<0.001
脑脊液蛋白(g/L)	0.50 [0.00-2.03]	2.01[1.06-4.50]	6.000	<0.001

注:WBC:白细胞计数;PLT:血小板;PCT:降钙素原;CRP:C反应蛋白;IL-6:白细胞介素-6;LDH:乳酸脱氢酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;FDP:纤维蛋白降解产物;D-D:D-二聚体;APTT:活化部分凝血活酶时间;PT:凝血酶原时间

表4 ANE组和IAE组预后比较[n(%)]

组别	例数	治愈	遗留后遗症	死亡	χ^2值	P值
IAE	34	34(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	41.6	<0.001
ANE	18	2(11.11)	3(16.67)	13(72.22)		

注:IAE:流感相关脑病;ANE:急性坏死性脑病

0.01的变量纳入多因素logistic回归分析，结果显示，仅WBC、PLT、CRP和乳酸保持统计学意义（P<0.05），被确定为独立相关因素，其余在单因素分析中显著的指标在多因素模型中均无统计学意义（均P>0.05），见表6。

表5　甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险单因素logistic回归分析

变量	B值	OR(95%CI)	P值
WBC(×10⁹/L)	0.156	1.169[1.038-1.317]	0.010
PLT(×10⁹/L)	-0.053	0.948[0.920-0.978]	0.002
CRP(mg/L)	0.106	1.112[1.040-1.189]	0.002
PCT(ng/mL)	1.125	3.081[1.389-6.832]	0.006
IL-6(pg/mL)	0.046	1.047[1.013-1.082]	0.006
LDH(U/L)	0.031	1.031[1.006-1.057]	0.014
ALT(U/L)	0.097	1.102[1.024-1.186]	0.010
AST(U/L)	0.060	1.061[1.007-1.118]	0.025
FDP(μg/mL)	0.096	1.100[0.996-1.216]	0.061
D-D(ng/mL)	0.668	1.950[1.175-3.234]	0.010
PT(s)	0.400	1.492[1.078-2.066]	0.016
纤维蛋白原(g/L)	-1.033	0.356[0.144-0.876]	0.025
乳酸(mmol/L)	0.965	2.624[1.453-4.740]	0.001
脑脊液蛋白(g/L)	0.457	1.58[1.098-2.215]	0.019

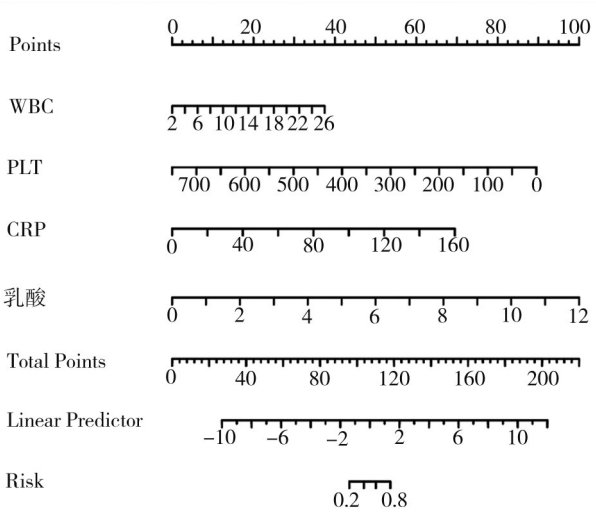
注：WBC：白细胞计数；PLT：血小板；PCT：降钙素原；CRP：C反应蛋白；IL-6：白细胞介素-6；LDH：乳酸脱氢酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；FDP：纤维蛋白降解产物；D-D：D-二聚体；PT：凝血酶原时间；OR：odds ratio，优势比；CI：confidence interval，置信区间

表6　甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险多因素logistic回归分析

变量	B值	OR(95%CI)	P值
WBC(×10⁹/L)	0.004	1.004[1.001-1.008]	0.015
CRP(mg/L)	0.07	1.072[1.007-1.143]	0.030
PLT(×10⁹/L)	-0.063	0.939[0.887-0.994]	0.025
乳酸(mmol/L)	1.156	3.178[1.242-8.135]	0.016
PCT(ng/mL)	0.572	1.772[0.909-3.455]	0.095
IL-6(pg/mL)	0.035	1.036[0.997-1.077]	0.075
ALT(U/L)	0.037	1.038[0.988-1.090]	0.142
D-D(ng/mL)	0.729	2.073[0.362-11.875]	0.413

2.5　甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险预测模型构建

基于单因素及多因素logistic回归分析出的ANE独立相关因素，建立预测甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险的列线图模型如图1所示，列线图总分为各因素分值之和，总分越高说明ANE发生风险越大。通过列线图模型预测ANE发生风险的ROC曲线如图2所示，A图呈现多条ROC曲线，反映不同指标诊断效能差异，B图为联合指标的ROC曲线，联合预测模型的AUC为0.940（95%CI=0.918~0.962，P<0.001），预测模型的特异度为0.966，敏感度为0.875。采用Bootstrap法重复抽样1 000次评价列线图模型，内部验证C指数为0.946（95%CI=0.925~0.967，P<0.001）。



注：WBC：白细胞计数；PLT：血小板；CRP：C反应蛋白

图1　甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险预测模型可视化列线图

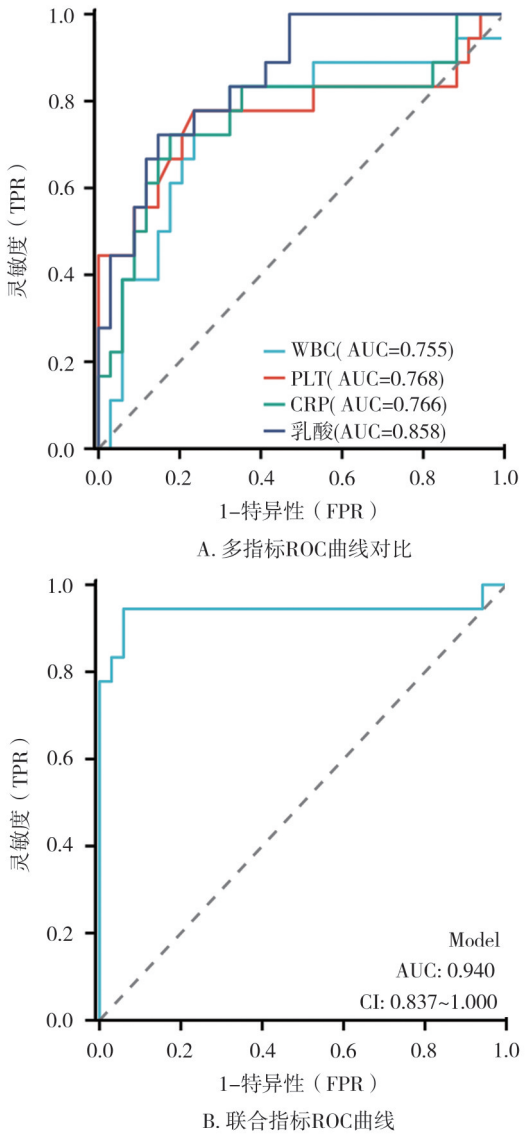


图2　甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险预测模型ROC曲线

3 讨 论

本研究发现，单纯流感组与IAE组、ANE组在年龄、性别、发热峰值方面差异无统计学意义，但精神状态和意识障碍表现差异显著，提示神经系统受累是区分重症并发症的重要临床特征。这与既往研究中对儿童流感并发中枢神经系统疾病的认识一致，即临床表现往往并不以发热程度为区分，而是以突出的神经精神症状为核心[13-15]。特别是ANE组均表现为抽搐后持续意识障碍，而IAE组则表现为抽搐后意识转清，这种不同的临床演变与病理机制可能相关：IAE主要由高热与免疫反应引发的短暂脑功能异常，而ANE则涉及严重炎症风暴和脑组织坏死[16]。因此，早期识别意识障碍持续存在的患儿对于及时干预具有重要意义。

在实验室检查方面，与IAE组相比，ANE组WBC升高、PLT降低更显著，炎症因子、细胞损伤指标、凝血功能指标及代谢指标异常更为明显。既往研究表明，儿童甲型流感病毒感染时WBC、PLT等血常规参数可发生异常[17-18]。本研究进一步发现，在已发生神经系统并发症的患儿中，与IAE组相比，ANE组上述指标变化更为显著，提示其可能有助于ANE的早期识别。CRP和IL-6的升高则反映了炎症反应强度，与谢利娜等[19]报道的危重症甲流患儿炎症因子升高一致，提示炎症反应增强可能与ANE的发生和病情加重有关。值得注意的是，ANE组在LDH、ALT、AST等指标方面升高更为显著，提示肝细胞损伤和多器官功能受损[20]。此外，本研究发现ANE组在FDP、D-D、PT等凝血功能指标上明显异常，与Wang HZ等[21]的研究结果一致，提示凝血功能紊乱可能是ANE预后不良的重要因素。

预后方面，IAE患儿预后良好，治愈率高，无死亡病例，而ANE患儿死亡率高达72.2%，仅少数治愈或留有后遗症。这与国内外研究结论一致：IAE多为一过性脑功能异常，而ANE则为预后极差的重症[10,22-23]。ANE的高致死率与其病理机制相关，即以血脑屏障破坏、细胞因子风暴及微血管病变为核心，导致不可逆性脑损伤[13]。本研究对比了IAE与ANE两组患儿的预后差异，进一步验证了预后分层的重要性。

在logistic回归分析中，本研究发现WBC、PLT、CRP和乳酸为ANE发生的独立相关因素。既往研究多提示血常规和炎症指标对流感重症的鉴别具有一定价值[24-25]，但将乳酸纳入并证实其独立预测价值则为本研究的新发现。乳酸升高不仅提示组织缺氧和代谢障碍，也可能反映脑损伤严重程度，与重症及预后不良密切相关[16]。基于上述因素，本研究建立的列线图模型AUC达0.940，在本研究队列中显示出较好的区分效能，与林菊蕊和康朝晖[26]提出的甲流重症预测模型具有一致性，本研究进一步聚焦于甲型流感病毒感染患儿并发ANE风险的评估，对高危ANE患儿的早期识别具有一定临床应用价值。

本研究存在一定局限性。首先，本研究为单中心回顾性分析，且纳入病例仅来源于2023年单一流感流行季，样本量有限（92例），这可能导致选择偏倚，并限制了预测模型在不同地区、不同流行株及不同年份间的普适性与外推能力。其次，研究主要依赖临床及常规实验室指标，缺乏炎症因子动态监测、影像学分型及基因易感性分析，因而无法全面揭示ANE与IAE在病理机制上的差异。再次，鉴于上述样本来源的局限性，本研究预测模型虽在内部验证中显示较高效能，但尚未进行多中心外部验证，其临床推广价值仍需审慎评估。未来的研究亟需开展多中心、大样本的前瞻性队列研究，纳入多个流感流行季的数据以验证并优化该模型，从而提高其在广泛临床场景中的适用性。

综上，本研究发现，甲型流感病毒感染患儿中，IAE与ANE在临床表现和实验室指标方面存在显著差异，ANE患儿病情更重、实验室指标异常更明显、预后更差。WBC、PLT、CRP及乳酸为ANE发生的独立相关因素。基于上述指标构建的列线图预测模型可有效早期识别高危ANE患儿，为临床干预提供参考，但其广泛适用性仍需多中心研究进一步验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 宋浩：实施研究、数据收集、分析数据、论文撰写；陈名武：研究方案设计、实验技术指导、论文修改

参 考 文 献

[1] Alaoui-Inboui FZ, Slaoui B, El Kettani A, et al. Influenza a (H1N1) in hospitalized children[J]. Clin Lab, 2024, 70 (9). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240344.

[2] Tosheva II, Saygan KS, Mijnhardt SM, et al. Hemagglutinin stability as a key determinant of influenza A virus transmission *via* air[J]. Curr Opin Virol, 2023, 61: 101335.

[3] Li J, Chen YZ, Wang XL, et al. Influenza-associated disease burden in mainland China: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci

Rep,2021,11(1):2886.
[4] Giurgea LT, Cervantes-Medina A, Walters KA, et al. Sex differences in influenza: the challenge study experience[J]. J Infect Dis, 2022,225(4):715-722.
[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,倪 鑫,钱素云. 儿童急性坏死性脑病诊疗方案(2023年版)[J]. 全科医学临床与教育,2023,21(10):868-871.
National Health Commission of the People's Republic of China, Ni X, Qian SY. Diagnosis and Treatment Protocol for Pediatric Acute Necrotizing Encephalopathy (2023 Edition) [J]. Clin Educ Gen Pract, 2023, 21(10):868-871.
[6] Frankl S, Coffin SE, Harrison JB, et al. Influenza-associated neurologic complications in hospitalized children[J]. J Pediatr, 2021, 239: 24-31.
[7] Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):1012.
[8] Paksu MS, Aslan K, Kendirli T, et al. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study) [J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34(2): 335-347.
[9] Goetz V, Yang DD, Abid H, et al. Neurological features related to influenza virus in the pediatric population: a 3-year monocentric retrospective study[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(6):2615-2624.
[10] Donnelley E, Teutsch S, Zurynski Y, et al. Severe influenza-associated neurological disease in Australian children: seasonal population-based surveillance 2008-2018[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2022, 11(12):533-540.
[11] Wolf RM, Antoon JW. Influenza in children and adolescents: epidemiology, management, and prevention[J]. Pediatr Rev, 2023, 44(11): 605-617.
[12] Li SY, Xiao WQ, Li HX, et al. Identification of neurological complications in childhood influenza: a random forest model[J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1):347.
[13] Song YL, Li SY, Xiao WQ, et al. Influenza-associated encephalopathy and acute necrotizing encephalopathy in children: a retrospective single-center study[J]. Med Sci Monit, 2021, 27:e928374.
[14] Huang WY, Niu WS, Chen HM, et al. Development of a nomogram for severe influenza in previously healthy children: a retrospective cohort study[J]. J Int Med Res, 2023, 51(2):03000605231153768.
[15] 雷雨璇,舒跃龙,房师松. 流感相关中枢神经系统并发症研究进展[J]. 病毒学报,2022,38(1):196-204.
Lei YX, Shu YL, Fang SS. Research progress on influenza-related complications of the central nervous system[J]. Chin J Virol, 2022, 38(1): 196-204.
[16] Nguyen SD, Ngo THT, Nguyen TVH, et al. Severe neurological complications with influenza in Vietnamese children[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2024, 18(11):e70035.
[17] 张京华,王赛男,赵润鹏,等. 血常规参数和C反应蛋白检测在儿童甲型流感病毒感染中的临床应用价值[J]. 临床检验杂志,2025,43(1):30-34.
Zhang JH, Wang SN, Zhao RP, et al. Clinical application value of the detection of blood routine parameters and C-reactive protein in children with influenza A virus infection[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2025, 43(1): 30-34.
[18] 黄雨晴,丘佩琳,范浩林,等. 不同年龄段儿童甲型流感病毒感染血常规参数的分析及临床意义[J]. 热带医学杂志,2024,24(6):838-841.
Huang YQ, Qiu PL, Fan HL, et al. Analysis and clinical significance of routine blood parameters of influenza A virus infection in children of different ages[J]. J Trop Med, 2024, 24(6):838-841.
[19] 谢利娜,冯 特,张万存,等. 儿童危重症甲型流感病毒感染危险因素的病例对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2024, 19(3): 200-204.
Xie LN, Feng T, Zhang WC, et al. Risk factors for severe influenza A in children: A case-control study[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2024, 19(3):200-204.
[20] Trombley J, Sheppard C, Khaira G, et al. The spectrum of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy of childhood: a case series[J]. Pediatr Neurol, 2025, 168:96-99.
[21] Wang HZ, Zeng LK, Cheng XF, et al. Elevated D-dimer on admission may predict poor prognosis in childhood influenza associated encephalopathy[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):3122.
[22] 王 丹,郭 虎,吴春风,等. 儿童流感相关性脑病23例的临床特征及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志,2025,27(7):829-833.
Wang D, Guo H, Wu CF, et al. Clinical features and prognosis of children with influenza-associated encephalopathy: an analysis of 23 cases [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2025, 27(7):829-833.
[23] 蔡 丹,陈媛媛,朱友荣,等. 7例儿童甲型H3N2流感病毒相关的致命性急性坏死性脑病[J]. 江西医药,2024,59(1):129-133.
Cai D, Chen YY, Zhu YR, et al. 7 cases of fatal acute necrotizing encephalopathy associated with influenza A (H3N2) virus in children[J]. Jiangxi Med J, 2024, 59(1):129-133.
[24] 张 珂,孙 瑗,周保成. 血细胞参数比值、超敏C反应蛋白在甲型流感病毒感染患者中的表达情况及其联合诊断价值分析[J]. 系统医学,2024,9(18):5-8.
Zhang K, Sun Y, Zhou BC. Analysis of the expression of blood cell parameter ratio and hs-CRP in patients with influenza a virus infection and their combined diagnostic value[J]. Syst Med, 2024, 9(18):5-8.
[25] 吴雯雯,谢 云,李 超,等. 外周血血常规相关参数在急诊甲型流感病毒初筛阳性患儿中的应用价值分析[J]. 现代生物医学进展,2024,24(13):2565-2572.
Wu WW, Xie Y, Li C, et al. Analysis on application value of peripheral blood routine indicators in children with preliminary positive influenza a virus screening[J]. Prog Mod Biomed, 2024, 24(13):2565-2572.
[26] 林菊蕊,康朝晖. 儿童重症、非重症甲型流感病毒感染诺莫图风险鉴别模型的构建与验证[J]. 甘肃医药,2025,44(5):415-418.
Lin JR, Kang ZH. Construction and Validation of a nomogram risk discrimination model for severe and non-severe influenza A virus infection in children[J]. Gansu Med J, 2025, 44(5):415-418.

(收稿:2025-12-29;修回:2026-04-15;录用:2026-04-30)
(责任编辑:周一青)
本文引用格式:
宋浩,陈名武. 甲型流感病毒感染患儿并发急性坏死性脑病风险预测模型的构建[J]. 重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-7.