

# 基于临床资料和一氧化氮相融合的毛细支气管炎发生反复喘息的预测模型构建及验证

吴绍霞, 沈广礼, 吴海霞, 刘继鹏, 王洪洲, 朱美云

基金项目: 2022 年度山东省医药卫生科技发展计划项目(202206010142)

作者单位: 262600 山东 潍坊, 山东省临朐县人民医院儿科(吴绍霞, 王洪洲, 朱美云), 内分泌科(沈广礼), 产科(吴海霞), 神经内科(刘继鹏)

作者简介: 吴绍霞(1974-), 女, 医学硕士, 副主任医师。研究方向: 儿科呼吸、儿童保健

通信作者: 沈广礼, E-mail: 13006559568@163.com

**【摘要】** **目的** 构建关于毛细支气管炎后发生反复喘息的 Nomogram 预测模型, 为临床反复喘息的患儿提供更科学的防治和临床决策指导。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于山东省临朐县人民医院儿科就诊并诊断毛细支气管炎的住院患儿作为研究对象, 收集临床资料及呼出气一氧化氮(FeNO)等相关指标, 出院后随访 1 年, 根据随访期间是否发生反复喘息分为观察组(反复喘息)和对照组(未发生反复喘息)。将两组参数通过 Lasso 回归和单因素 Logistic 回归分析筛选出有意义的变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析, 建立关于毛细支气管炎后发生反复喘息的 Nomogram 预测模型。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, 计算 C 指数和受试者工作特征曲线下面积(AUC), 评价模型的准确性。应用决策曲线评价列线图的临床应用价值。**结果** 共 85 例患儿纳入本研究, 其中观察组 17 例, 对照组 68 例。在一般资料分析中发现, FeNO( $P=0.048$ )和淋巴细胞计数( $P=0.023$ )存在组间差异。分别纳入单因素 Logistic 回归分析和 Lasso 回归分析。单因素 Logistic 回归经过年龄和性别调整后, 发现 FeNO[OR=1.242, 95%CI=(1.002, 1.541),  $P=0.048$ ]和淋巴细胞计数[OR=1.428, 95%CI=(1.028, 1.985),  $P=0.034$ ], 差异有统计学意义; Lasso 回归分析, 其最小均方误差的  $\lambda$  为 0.042, 对应模型的变量选择为 FeNO 和淋巴细胞计数。多因素 Logistic 回归方程建立预测毛细支气管炎反复喘息发生的 Nomogram 列线图模型后, Hosmer-Lemeshow 检验  $\chi^2=3.881$ ,  $P=0.868$ , C 指数为 0.706, FeNO 和淋巴细胞计数 AUC 分别为 0.654 和 0.674, 表明该评分模型工作效果良好。决策曲线分析发现模型=反复喘息-FeNO+淋巴细胞计数具有较好的临床应用价值。**结论** 通过 FeNO 和淋巴细胞计数建立的关于毛细支气管炎后发生反复喘息的 Nomogram 预测模型具有较好的临床应用价值。

**【关键词】** 毛细支气管炎; 呼出气一氧化氮; 反复喘息; 预测模型; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.03.007

**【中图分类号】** R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)03-0215-07

**Construction and validation of a prediction model for recurrent wheezing in bronchiolitis based on the fusion of clinical data and nitric oxide** WU Shaoxia, SHEN Guangli, WU Haixia, LIU Jipeng, WANG Hongzhou, ZHU Meiyun. People's Hospital of Linqu County, Weifang 262600, China

**【Abstract】** **Objective** To construct a Nomogram prediction model for recurrent wheezing after bronchiolitis, providing more scientific prevention and clinical decision-making guidance for children with recurrent wheezing in clinical practice. **Methods** Hospitalized pediatric patients diagnosed with bronchiolitis at Linqu County People's Hospital from January 2022 to December 2022 were selected as the study subjects. Clinical data and related indicators such as FeNO were collected. After discharge, patients were followed up for one year. According to whether recurrent wheezing occurred during the follow-up period, they were divided into an observation group (recurrent wheezing occurred) and a control group (no recurrent wheezing occurred). The two sets of parameters were screened for meaningful variables through Lasso regression and univariate logistic regression analysis, and multivariate logistic regression analysis was included to establish a Nomogram prediction model for recurrent wheezing after bronchiolitis. Use the Hosmer Lemeshow goodness

of fit test to calculate the C-index and the area under the receiver operating characteristic curve(AUC) to evaluate the accuracy of the model. The clinical application value of the nomogram was assessed by using decision curves. **Results** A total of 85 pediatric patients were included in this study, 17 in the observation group and 68 in the control group. In general data analysis, it was found that there were intergroup differences in FeNO( $P=0.048$ ) and lymphocyte count( $P=0.023$ ). Include single factor logistic regression analysis and Lasso regression analysis separately. After adjusting for age and gender, univariate logistic regression found that the differences in FeNO( $OR=1.242, 95\%CI(1.002, 1.541), P=0.048$ ) and lymphocyte count( $OR=1.428, 95\%CI(1.028, 1.985), P=0.034$ ) were statistically significant; Lasso regression analysis showed that the  $\lambda$  of minimum mean square error was 0.042, and the corresponding model variables were FeNO and lymphocyte count. After establishing a Nomogram model for predicting recurrent wheezing in bronchiolitis using a multiple factor logistic regression equation, the Hosmer Lemeshow test chi square value was 3.881,  $P=0.868$ , C-index was 0.706, and the AUC of FeNO and lymphocyte count was 0.654 and 0.674, respectively, indicating that the scoring model worked well. The decision curve analysis found that the model= repeated wheezing-FeNO+lymphocyte count had good clinical application value. **Conclusion** The Nomogram prediction model for recurrent wheezing after bronchiolitis established through FeNO and lymphocyte count has good clinical application value.

**【Keywords】** Bronchiolitis; Fractional exhaled nitric oxide(FeNO); Recurrent wheezing; Prediction model; Child

婴幼儿反复喘息是一种常见的呼吸道疾病,其病因多样,包括感染、过敏、环境因素等。毛细支气管炎是婴幼儿最为常见的感染性疾病,下呼吸道急性感染是其特点,2岁以下的婴幼儿多发,主要聚集在2~6个月的儿童发病<sup>[1]</sup>。据报道,新生儿在出生后第1年和第2年的患病率分别为20%~30%和10%~20%,目前全世界每年有1.5亿新发毛细支气管炎病例,其中2%~3%需住院治疗<sup>[2]</sup>。大部分的毛细支气管炎的患儿在经过精心救治之后,都能够走向康复之路。然而,少数患儿可能会因为气道受损,而面临气道高反应性的风险,导致肺功能出现异常,甚至逐渐发展为反复喘息和哮喘等症状,这使得肺功能损伤可能一直持续至成年期<sup>[3]</sup>,对患儿日后的生长发育和生活质量问题有极大影响。

呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是一种无创检测,能够检测气道炎症,是非侵入性生物标志物检查,能较好地反映儿童气道炎症反应状态,常被用于哮喘等呼吸道疾病的管理<sup>[4]</sup>。近期的研究也评估了FeNO与婴幼儿反复喘息的关系<sup>[5]</sup>。另外研究发现,FeNO水平在婴幼儿反复喘息时显著升高,这提示气道炎症的存在。此外,FeNO水平的变化还可以用来评估喘息症状的严重程度和监测治疗反应,但目前有关FeNO水平在预测婴幼儿反复喘息中的应用价值缺乏一定的研究<sup>[4]</sup>。

本研究拟将气道炎症生物标志物FeNO和有反复喘息的患儿临床资料相融合,构建可视化的Nomogram预测模型,并验证其准确性,以期对毛细

支气管炎后发生反复喘息风险的早期预测提供一个可靠的、操作简便的评估工具。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选取2022年1月至2022年12月于山东省临朐县人民医院儿科就诊并诊断毛细支气管炎的住院患儿205例作为研究对象,收集所有患儿临床资料及FeNO等相关指标,出院后随访1年。根据随访期间是否发生反复喘息分为观察组(反复喘息)和对照组(未发生反复喘息)。

本项目经过临朐县人民医院医学伦理委员会批准备案(伦理批号:LQYY2021003)。

### 1.2 诊断标准

参照《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识》(2014年版)<sup>[6]</sup>中毛细支气管炎的诊断标准。反复喘息的诊断标准为:喘息次数 $\geq 3$ 次/年。

### 1.3 纳入标准

(1)首次发作,符合毛细支气管炎的诊断标准;(2)年龄2~24个月;(3)为本地区常住居民;(4)父母有良好的沟通能力,无精神疾病史;(5)父母愿意参加本次研究,并在知情同意书上签字;(6)临床资料完整。

### 1.4 排除标准

(1)入院前4周内用过支气管扩张剂;(2)合并心力衰竭及多脏器损伤等;(3)早产或存在支气管哮喘、合并心肺等病史;(4)存在免疫缺陷或FeNO检测不配合;(5)生长发育障碍、遗传代谢性疾病等;(6)特异性皮炎、食物过敏等因素。

## 1.5 调查方法

以问卷调查、病例资料和出院后随访的方式进行,记录和完善患儿的一般资料和实验室指标。主要调查项目:包括一般情况,如年龄、性别、生产方式、是否早产、出生体质量、喂养方式、是否足月等。病例资料包括:血常规白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和嗜酸性粒细胞计数、血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、FeNO、呼吸道合胞体病毒(respiratory syncytial virus, RSV)核酸检测、腺病毒、人鼻病毒、肺炎支原体核酸检测。母乳喂养是指在生后 4 个月以内完全母乳喂养。

## 1.6 检测方法

### 1.6.1 病原体检测方法

采集时间:入院后 24 h 内;采集方法:咽拭子;检测目的:进行病毒病原学核酸检测。采集后立即送检。

呼吸道病原体核酸(6 项)检测:

(1)采用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术,检测呼吸道病原体核酸。

(2)在制备样本的过程中,需取 200  $\mu\text{L}$  标本液,并采用硕世 S8NP-9600A 全自动核酸提取仪提取核酸。

(3)随后,扩增仪器则选用宏石 SLAN-96P 的 PCR 仪。

(4)在整个反应体系中,总体积为 45  $\mu\text{L}$  的反应体系,扩增条件等操作均按照试剂盒说明书进行。

### 1.6.2 呼出气一氧化氮检测方法

用尚沃医疗电子纳库伦呼吸分析仪 Sunvou-CA2122 进行检测。

(1)患儿在急性期(入院 1~2 d),缓解期(规范治疗 1~2 周,基本临床症状消失,出院前复查)、出院后 1 个月、3 个月时分别进行一次 FeNO 测定。

(2)确认患儿在检测前不能剧烈运动,1 h 内未做肺功能检查,未被动吸烟。3 h 内未食用富含蛋氨酸或精氨酸的食品。

(3)询问并记录患儿 1 周内是否有呼吸道感染病史、过敏史,以及 2 d 内是否使用过类固醇激素等抗炎药物,是否经常接触污染环境、粉尘、化学品等。测定结果使用 ppb(1 ppb =  $1 \times 10^{-9}$  mol/L)表示。

(4)在进行检测时,需要严格控制患儿的情绪,以避免哭闹等影响检测结果的因素。首先,需要保证患儿处于安静状态,可以进行药物镇静催眠,比如用水合氯醛等,也可以自然睡眠。然后把潮气面罩和气体采样袋安装好,平稳呼吸状态下,把面罩(面

罩大小和年龄相匹配)紧扣研究者口鼻,不要漏气。

(5)过程中专人操作,至少要测量 3 次,得出 3 个能够接受的测试报告,若 FeNO 报告偏离  $>10\%$ ,认定是数据无效,弃去。

### 1.6.3 血常规检测

分别在急性期、缓解期、出院后 1 个月、3 个月进行血常规检测,用全自动血液分析仪,测定血中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞计数以及 C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A 等。

### 1.6.4 随访

在接下来的 12 个月里,我们将以电话随访的方式,定期追踪并了解患儿的健康状况。即在就诊后 3、6、12 个月通过电话随访,了解患儿的健康情况,记下喘息的发作次数。发病后 12 个月内,以是否反复喘息(喘息次数  $\geq 3$  次)为标准,将毛细支气管炎患儿分别纳入观察组与对照组,以便进一步探讨引起反复喘息的原因。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用  $t$  检验;对于偏态分布的计量资料,应用中位数和四分位数间距描述,采用非参数秩和检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。

使用 R 软件进行统计分析并作图(版本 4.2.3; <https://www.R-project.org>)构建模型及相关分析,采用 Lasso 回归和单因素 Logistic 回归分析筛选毛细支气管炎发生反复喘息的相关影响因素,把筛出的变量用多变量 Logistic 回归分析,制作预测模型、绘制 Nomogram 列线图。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度;计算 C 指数以及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),评价列线图在预测中的准确性。最后,通过决策曲线分析计算不同阈概率下的净效益,以评价列线图的临床应用价值。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共收集 205 例毛细支气管炎患儿,144 例符合本研究纳入条件。其中,发生反复喘息 17 例,未发生 127 例。通过倾向评分匹配,以年龄和性别作为评分项,按照 1:4 的比例进行匹配(设置卡钳值 = 0.02 进行精确匹配)。匹配结果最终 85 例纳入研究,其中观察组 17 例,对照组 68 例。统计学比较,发现 FeNO( $P = 0.048$ )和淋巴细胞计数( $P = 0.023$ )存在组间差异。见表 1。

表 1 一般资料统计性描述及比较

变量	总体(n=85)	对照组(n=68)	观察组(n=17)	统计量	P
性别[n(%)]					
女	49(57.65)	40(58.82)	9(52.94)	0.193	0.661
男	36(42.35)	28(41.18)	8(47.06)		
哮鸣音[n(%)]					
否	44(51.76)	38(55.88)	6(35.29)	2.309	0.129
是	41(48.24)	30(44.12)	11(64.71)		
呼吸道合胞病毒[n(%)]					
否	31(36.47)	24(35.29)	7(41.18)	0.203	0.652
是	54(63.53)	44(64.71)	10(58.82)		
其他病原微生物[n(%)]					
否	74(87.06)	60(88.23)	14(82.35)	0.418	0.518
是	11(12.94)	8(11.77)	3(17.65)		
自然分娩[n(%)]					
否	25(29.41)	18(26.47)	7(41.18)	1.417	0.234
是	60(70.59)	50(73.53)	10(58.82)		
足月儿[n(%)]					
否	1(1.18)	1(1.47)	0(0.00)	—	—
是	84(98.82)	67(98.53)	17(100.00)		
孕产史[n(%)]					
G1P1	23(27.06)	19(27.94)	4(23.53)	0.137	0.934
G2P2	48(56.47)	38(55.88)	10(58.82)		
其他	14(16.47)	11(16.18)	3(17.65)		
年龄[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),d]	395(300,575)	395(300,575)	330(300,620)	-0.258	0.800
呼出气一氧化氮 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),ppb]	4(3,6)	4(3,6)	6(3,6)	-1.948	0.048
体质量 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),g]	3 250(3 050,3 500)	3 250(3 050,3 500)	3 300(3 100,3 500)	-0.33	0.745
白细胞计数 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	6.81(5.15,8.44)	6.47(5.06,8.20)	7.98(6.77,8.59)	-1.791	0.074
血小板计数 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	275(238,334)	266(237,326)	321(263,349)	-1.582	0.115
淋巴细胞计数 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	3.03(2.35,4.33)	2.91(2.23,4.08)	3.58(2.98,5.40)	-2.274	0.023
中性粒细胞计数 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	2.66(1.77,3.69)	2.66(1.85,3.51)	2.93(1.77,4.29)	-0.417	0.680
嗜酸性粒细胞计数 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	0.01(0,0.03)	0.01(0,0.02)	0.01(0,0.06)	-0.132	0.895
C 反应蛋白 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mg/L]	1.58(0.50,4.79)	1.93(0.66,4.78)	0.60(0.41,4.79)	1.285	0.201
血清淀粉样蛋白 A [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mg/L]	5.79(2.00,22.34)	6.82(2.52,22.10)	3.19(2.00,26.02)	0.813	0.416

注:其他病原微生物包括鼻病毒、腺病毒和肺炎支原体。

## 2.2 Lasso 回归和单因素 Logistic 分析筛选变量

本研究以毛细支气管炎是否发生反复喘息为因变量,将包括 FeNO 在内的所有收集指标作为自变量,分别纳入 Lasso 回归模型,具体方法为 gaussian

方法。其最小均方误差的 λ 为 0.042,对应模型的变量选择为:FeNO 和淋巴细胞计数;当 λ 为 0.096,未筛选出有效变量,回归系数为 0。Lasso 回归的系数剖面图见图 1,交叉验证曲线图见图 2。



### 3 讨论

在这项对 85 例毛细支气管炎患儿的观察性研究中,我们收集了患儿的一般资料和包括 FeNO 在内的多项实验室检测指标。根据患儿是否发生反复喘息,将研究对象分别纳入观察组和对照组。我们将两组参数分别通过 Lasso 回归和单因素 Logistic 回归分析筛选出具有统计学意义的变量,即 FeNO 和淋巴细胞计数,一并纳入多因素 Logistic 回归分析,应用回归方程建立关于毛细支气管炎后发生反复喘息的 Nomogram 预测模型。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,统计 C 指数和 AUC 来评价模型的准确性,并应用决策曲线评价列线图的应用价值。通过以上统计分析,我们发现 FeNO 和淋巴细胞计数在预测毛细支气管炎后反复喘息的应用中,具有较好的临床应用价值。

在一般资料分析比较、单因素 Logistic 回归和 Lasso 回归分析中,我们均发现 FeNO 和淋巴细胞计数在预测毛细支气管炎后反复喘息中具有较好的临床应用价值。FeNO 由气道细胞产生,其浓度与炎症细胞数目高度相关联,是国际上首个,也是目前唯一用于临床常规的,直接检测气道炎症的生物学指标,已广泛应用于呼吸道疾病的诊断与监控。如今 FeNO 作为一种气道炎症的信号转导分子,其在预测哮喘发生发展中的作用已有目共睹。Di Cicco 等<sup>[7]</sup>研究表明,FeNO 测量可以支持哮喘诊断,其能够有效识别哮喘与嗜酸性粒细胞炎症的相关性,有助于预测反复喘息患儿后期的哮喘发展。目前 FeNO 用于毛细支气管炎反复喘息的风险预测研究还非常少见,其应用价值也不太明确。不过此前有研究指出,婴幼儿反复发作喘息的典型症状可能是哮喘的早期临床表现<sup>[8]</sup>,且反复喘息与支气管哮喘均存在气道高反应性,两者具有相似的病理机制,故推测 FeNO 可能对毛细支气管炎反复喘息的风险预测同样具有一定价值<sup>[9]</sup>。FeNO 水平与毛细支气管炎患儿病情严重程度呈正相关<sup>[10]</sup>,且重度毛细支气管炎可能是毛细支气管炎后再次喘息的危险因素<sup>[11]</sup>,由此进一步推测 FeNO 与毛细支气管炎后反复喘息的发生有关。

淋巴细胞在呼吸道疾病中起着重要作用。RSV 感染是导致婴幼儿反复喘息的常见原因之一,而淋巴细胞在抵抗 RSV 感染中具有关键作用。RSV 感染引起的毛细支气管炎中 68%~92% 在 3 岁之前再次发生喘息,且严重的 RSV 感染可导致肺部长期的炎症反应,进而导致喘息的反复发生<sup>[12-13]</sup>。但陈赛男等<sup>[14]</sup>研究显示,反复喘息或哮喘与感染的病原

体种类无关,本研究中也并未发现 RSV 或其他病原微生物(包括鼻病毒、腺病毒和肺炎支原体)感染与反复喘息之间的相关性(Pearson 相关性  $P=0.633$ )。当婴幼儿感染 RSV 后,淋巴细胞会大量增殖,并通过释放细胞因子等介质来发挥免疫应答作用,从而减轻 RSV 感染的症状。然而,如果淋巴细胞的增殖和激活出现异常,可能会导致喘息症状的发生,淋巴细胞的数量和功能异常与喘息症状的严重程度相关,有研究表明,喘息症状越严重的婴幼儿,其淋巴细胞计数可能越高<sup>[15]</sup>。这可能是因为淋巴细胞在过度激活时能够释放过多的炎症介质,从而加重呼吸道炎症反应,导致喘息症状加重。此外,淋巴细胞的功能异常也可能导致呼吸道疾病的发生,如过敏性哮喘等。然而,需要注意的是,淋巴细胞计数仅是喘息症状发生的相关因素之一,并非喘息症状的直接病因。婴幼儿反复喘息的病因复杂,涉及多种因素,如遗传、环境、免疫等。因此,对于淋巴细胞计数的变化,需要结合其他检查结果和临床表现进行综合分析。

FeNO 受一些因素的影响,其在毛细支气管炎中的应用价值也存在一些争议。因此,即使 FeNO 在疾病预后的预测和诊断中具有显著意义,共识亦不推荐其单独使用,加之既往多种研究均证实,多种指标联合应用更有利于疾病的诊断和风险预测。同时,淋巴细胞计数与婴幼儿反复喘息之间存在一定的关联,但需要结合其他因素进行综合分析。所以临床需在此基础上,探究更加科学、可靠的预测手段以对反复喘息的发生进行准确预判。本研究将 FeNO 和淋巴细胞计数同时应用于预测反复喘息的应用研究中,通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、统计 C 指数和 AUC,以及应用决策曲线,证明 FeNO 和淋巴细胞计数在预测毛细支气管炎后反复喘息的应用中,具有较好的临床应用价值。

一项荟萃分析显示,全球婴幼儿反复喘息的患病率为 17.41%,其中欧洲国家的患病率约为 12.35%,拉丁美洲约为 19.27%,非洲为 15.97%<sup>[16]</sup>。葡萄牙婴儿出生后第一年反复喘息的患病率为 18.3%<sup>[17]</sup>。在为期两年的随访中,婴儿在感染支气管炎后复发喘息的发生率为 22.2%。在支气管炎后复发性喘息的患儿中,湿疹史是唯一被发现的独立风险因素,而且未发现特定病毒与疾病严重程度之间的相关性<sup>[18]</sup>。苏州地区毛细支气管炎患儿 1 年内出现复发性喘息的占 20.4%,温州地区毛细支气管炎患儿 1 年内发生喘息 $\geq 4$  次的占 29.71%,而安徽蚌埠地区占 24.24%<sup>[19]</sup>。可见各个国家和地区之间反复喘

息的发生率虽然存在差异,但均处于较高水平。较高的婴幼儿反复喘息的发生率使得卫生资源使用率增高(包括急诊就诊率、喘息入院率和哮喘药物使用率等),不仅造成大量的医疗资源被占用,而且增加了患儿家庭负担<sup>[20]</sup>。

本研究通过倾向性匹配的方法筛选出具有可比性的两组研究对象,通过多种方法,包括单因素分析、Lasso 回归和单因素 Logistic 回归分析,筛选出 FeNO 和淋巴细胞计数具有潜在的价值的价值。通过多因素 Logistic 回归分析构建了 Nomogram 预测模型,并证明了该模型的准确性和临床应用价值。但是在 Lasso 回归分析中,最小均方误差的  $\lambda$  为 0.042,对应模型的变量选择为:FeNO 和淋巴细胞计数;当  $\lambda$  为 0.096,未筛选出有效变量,回归系数为 0。我们推测由于本研究中获得观察组研究对象有限,导致出现该现象,后期需要通过扩大研究样本量进一步验证。在一般资料分析研究对象是否足月生产时,观察组中无非足月患儿,未能验证已发表的两者的关系<sup>[21]</sup>。因此也需要进一步扩大研究样本量。

#### 4 结论

影响毛细支气管炎后反复喘息的因素众多且复杂,联合多种临床指标预测毛细支气管炎后反复喘息具有较好的应用价值。本研究联合 FeNO 和淋巴细胞计数构建了 Nomogram 预测模型,将复杂的回归方程转变为简单的可视化图形,具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献

[1] Ghazaly MM, Abu Faddan NH, Raafat DM, et al. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(4):1229-1234.

[2] Tian J, Wang XY, Zhang LL, et al. Clinical epidemiology and disease burden of bronchiolitis in hospitalized children in China: a national cross-sectional study [J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(9):851-863.

[3] Meireles-Neto I, Pimentel AM, Parreira JN, et al. Recurrent wheezing, allergic rhinitis, and maternal asthma as predictors of asthma in children [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(3):204-209.

[4] Murugesan N, Saxena D, Dileep A, et al. Update on the role of FeNO in asthma management [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8):1428.

[5] 及立立, 黄坤玲, 路素坤, 等. 呼出一氧化氮水平与反复喘息婴幼儿哮喘预测指数、血免疫球蛋白 E 水平的关系 [J]. *临床肺*

科杂志, 2020, 25(7):1046-1049.

[6] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 53(3):168-171.

[7] Di Cicco M, Peroni DG, Ragazzo V, et al. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(2):151-158.

[8] Chung HL. Diagnosis and management of asthma in infants and preschoolers [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65(12):574-584.

[9] Bonner K, Scotney E, Saglani S. Factors and mechanisms contributing to the development of preschool wheezing disorders [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15(6):745-760.

[10] 赵迎旭, 杨臻, 王凯, 等. 潮气肺功能和呼出气一氧化氮检测在毛细支气管炎中的作用 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(5):808-811.

[11] 王改梅, 尚云晓. 毛细支气管炎后婴幼儿喘息的危险因素研究 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(7):492-497.

[12] Zhang X, Zhang X, Zhang N, et al. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(3):281-289.

[13] Esteban I, Stein RT, Polack FP. A durable relationship: respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma past their golden anniversary [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2):201.

[14] 陈赛男, 王宇清, 郝创利, 等. 儿童毛细支气管炎后反复喘息的发生情况及危险因素分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(9):660-664.

[15] Matera L, Nenna R, Frassanito A, et al. Low lymphocyte count: A clinical severity marker in infants with bronchiolitis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(7):1770-1775.

[16] Alvarez-Alvarez I, Niu H, Guillen-Grima F, et al. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(3):210-217.

[17] D'Elia C, Mallol J, Sole D. Prevalence of recurrent wheezing during the first year of life in Setubal district, Portugal [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(2):122-127.

[18] Chen S, Gu W, Wu M, et al. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis in infants: 2-year follow up in China [J]. *BMC Infect Diseases*, 2021, 21(1):250-258.

[19] 宣爱丽, 孙谦, 沈怀云, 等. 婴幼儿毛细支气管炎后反复喘息现状及影响因素分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(9):1232-1235.

[20] Mallol J, Sole D, Aguirre V, et al. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: The results of two surveys administered 7 years apart [J]. *J Asthma*, 2018, 55(11):1214-1222.

[21] 张亚芬, 潘家华, 代传林, 等. 早产儿-支气管肺发育不良-喘息综合征患儿的临床及肺功能特点 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(14):1083-1087.

(收稿日期:2024-03-26)