

• 论 著 •

基于PDCD5、Caspase-1、CD64水平建立甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者短期预后预测模型

朱翔宇, 吴伟东, 王立平*

(上海市同仁医院检验科, 上海 200336)

[摘要] **目的** 分析程序性细胞死亡因子5(programmed cell death 5, PDCD5)、半胱天冬酶1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)及分化簇64(cluster of differentiation 64, CD64)联合与甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者短期预后的相关性及其预测价值, 构建甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者短期不良预后的预测模型。**方法** 选取2023年3月—2024年8月在上海市同仁医院确诊的甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者362例, 并依据28 d内生存结局分为生存组259例与死亡组103例。收集比较2组入院时的临床特征资料, 通过多因素Logistic回归分析确定甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎28 d死亡的独立危险因素, 通过R 4.3.1绘制列线图模型。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线、临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图模型的预测效能及临床获益。**结果** 死亡组年龄、体温、心率、呼吸频率、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白、乳酸脱氢酶、降钙素原、乳酸、血二氧化碳分压、血氧分压、吸入氧浓度、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、尿素氮、血肌酐、PDCD5、Caspase-1、CD64、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分、序贯器官衰竭估计评分、临床肺部感染(clinical pulmonary infection score, CPIS)评分、机械通气高于生存组, 收缩压、舒张压、淋巴细胞低于生存组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, PDCD5($OR = 1.02$, 95% CI : 1.01~1.03)、Caspase-1($OR = 1.03$, 95% CI : 1.01~1.05)、CD64($OR = 1.03$, 95% CI : 1.01~1.05)、NLR($OR = 1.23$, 95% CI : 1.08~1.40)、APACHE Ⅱ评分($OR = 1.58$, 95% CI : 1.24~2.02)、CPIS评分($OR = 1.69$, 95% CI : 1.29~2.22)、机械通气($OR = 5.73$, 95% CI : 2.97~11.08)均为甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者28 d死亡的独立相关因素(均 $P < 0.05$)。PDCD5、Caspase-1、CD64单项预测28 d死亡的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.723、0.704和0.639, 三者联合预测模型的AUC为0.923。模型经Bootstrap法重抽样1 000次内部验证后, C-index为0.903(95% CI : 0.874~0.927)。校准曲线显示, 预测概率与实际发生率拟合良好; DCA结果提示, 当预测28 d死亡风险阈值概率在5%~62%范围内时, 列线图模型可获得较高的净临床获益。**结论** 基于PDCD5、Caspase-1、CD64构建甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者短期预后预测模型可对高危甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者进行早期预警。

[关键词] 肺炎, 病毒性; PDCD5; Caspase-1; CD64; 预后 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.01.008

[中图分类号] R563.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2026)01-0049-08

A short-term prognostic prediction model for patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia based on PDCD5, Caspase-1, and CD64 levels

ZHU Xiang-yu, WU Wei-dong, WANG Li-ping*

(Department of Laboratory Medicine, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation and predictive value of programmed cell death 5 (PDCD5), cysteinyl aspartate-specific proteinase-1 (Caspase-1), and cluster of differentiation 64 (CD64), alone and in combination, with short-term prognosis in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia, and to construct a prediction model for short-term adverse outcomes in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia. **Methods**

[收稿日期] 2025-08-12

[基金项目] 上海市卫生系统优秀青年医学人才培养项目(PWRq2023-274)

[作者简介] 朱翔宇(1992-), 男, 安徽滁州人, 上海市同仁医院主管技师, 医学学士, 从事微生物免疫分子学、临床检验研究。

*通信作者。E-mail: wlp2272@shtrhospital.com

A total of 362 patients diagnosed with influenza A (H1N1) viral pneumonia at Shanghai Tongren Hospital between March 2023 and August 2024 were enrolled. According to 28-day survival outcomes, patients were divided into a survival group ($n=259$) and a death group ($n=103$). Clinical characteristics at admission were collected and compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors for 28-day mortality in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia. A nomogram prediction model was constructed using R software (version 4.3.1). Receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curve analysis (DCA) were applied to evaluate the predictive performance and clinical utility of the nomogram.

Results Compared with the survival group, patients in the death group had significantly higher age, body temperature, heart rate, respiratory rate, white blood cell count, neutrophil count, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, procalcitonin, lactate, arterial partial pressure of carbon dioxide, arterial partial pressure of oxygen, fraction of inspired oxygen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood urea nitrogen, serum creatinine, PDCD5, Caspase-1, CD64, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment score, clinical pulmonary infection score (CPIS), and a higher proportion of mechanical ventilation, but significantly lower systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and lymphocyte count (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that PDCD5 (OR=1.02, 95%CI: 1.01–1.03), Caspase-1 (OR=1.03, 95%CI: 1.01–1.05), CD64 (OR=1.03, 95%CI: 1.01–1.05), NLR (OR=1.23, 95%CI: 1.08–1.40), APACHE II score (OR=1.58, 95%CI: 1.24–2.02), CPIS score (OR=1.69, 95%CI: 1.29–2.22), and mechanical ventilation (OR=5.73, 95%CI: 2.97–11.08) were independently associated with 28-day mortality in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia (all $P<0.05$). The areas under the ROC curve (AUCs) of PDCD5, Caspase-1, and CD64 alone in predicting 28-day mortality were 0.723, 0.704, and 0.639, respectively, whereas the combined prediction model yielded an AUC of 0.923. After internal validation using 1 000 Bootstrap resamples, the concordance index (C-index) of the model was 0.903 (95%CI: 0.874–0.927). The calibration curve demonstrated good agreement between predicted probabilities and observed outcomes. Decision curve analysis indicated that the nomogram provided a substantial net clinical benefit when the threshold probability for predicting 28-day mortality ranged from 5% to 62%.

Conclusion A short-term prognostic prediction model based on PDCD5, Caspase-1, and CD64 can provide early warning for high-risk patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia.

[Key words] pneumonia, viral; PDCD5; caspase-1; CD64; prognosis

甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎是一类常见的病毒性肺部感染疾病,起病急骤、病程进展迅速,部分患者在发病后短时间内即可发展为重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征甚至多器官功能障碍综合征,病死率较高^[1-2]。尽管近年来抗病毒药物、重症监护干预水平不断提升,但对此类患者短期死亡风险的早期识别仍缺乏敏感度较高的识别工具。因此,构建有效的短期预后识别工具具有重要的临床价值。分析程序性细胞死亡因子5 (programmed cell death 5, PDCD5)是参与细胞生存周期的关键蛋白,参与病毒感染后的细胞程序性死亡及炎症因子的释放,与多种病毒性肺损伤密切相关^[3-4]。半胱天冬酶1 (cysteiny l aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)为炎性体关键组成部分,能够促进细胞凋亡介导大量炎性因子生成,是衡量病毒诱导免疫应答强度的重要指标之一^[5]。分化簇64 (cluster of differentiation 64, CD64)属于Fc γ 受体,主要附

着在中性粒细胞表面,其表达水平反映机体对病原侵袭的免疫活化状态,近年来被证实其对感染性疾病预后具有一定的判断价值^[6-7]。本研究拟联合PDCD5、Caspase-1及CD64三项指标,构建甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者短期死亡风险预测模型,旨在为该类重症患者的早期风险分层与精准干预提供有效的工具支撑。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2023年3月—2024年8月就诊于上海市同仁医院的甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者362例为研究对象。本研究为单中心回顾性分析,为保证关键生物标志物在生存组与死亡组间差异的统计学效能,采用两独立样本均数比较公式进行样本量估算。依据前期预实验数据,死亡组与生存组某核心指标的均数差异(δ)约为3.0,合并标准差(σ)为6.35。设显著性水平 $\alpha=0.05$ (双侧检验, $t_{\alpha/2}=1.96$),检验

效能 $1-\beta=0.80$ ($t_{\beta}=0.84$)，代入样本量计算公式：
$$n=2\times\left(\frac{(t_{\alpha}/2+t_{\beta})\sigma}{\delta}\right)^2$$
 得出：
$$n=2\times\left(\frac{(1.96+0.84)\times6.35}{3.0}\right)^2=70.3$$
，即每组至少需 71 例患者，合计需 142 例。考虑回顾性研究可能存在的缺失数据，将预期缺失率按 20% 计算，总样本量需求为 178 例。本研究实际纳入 362 例患者满足建模及差异分析要求。纳入标准：①患者均满足《甲型 H1N1 流行性感冒诊疗方案（2010 年版）》^[8] 中甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎的诊断标准；②临床资料完整；③患者首次确诊甲型 H1N1 流行性感冒病毒肺炎；④所有检查均在本院完成；⑤依从性良好。排除标准：①合并肝肾等重要器官器质性病变、感染性疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病、精神类疾病、结缔组织疾病；②失访患者；③不遵循医嘱用药患者。

本研究经医院伦理委员会批准通过（批准文号：20220081）。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式 所有研究对象均根据自身病情接受特异性治疗，为了确保患者的氧合状态，均通过鼻导管吸氧，并在必要时使用呼吸机进行辅助呼吸，以维持氧气供应。所有患者均接受抗病毒治疗，以奥司他韦为主，同时根据病原菌培养结果选择抗生素抗菌治疗防治继发细菌感染，根据患者情况应用糖皮质激素用于控制炎症反应和缓解肺组织炎症损伤。

1.2.2 临床资料收集 通过电子病历系统获取患者疾病相关资料，包括性别、年龄、合并疾病情况（高血压、糖尿病）、体温、心率、呼吸频率、吸烟史、饮酒史、疾病持续时间、机械通气、收

缩压、舒张压、PDCD5、Caspase-1、CD64、实验室检查〔白细胞计数（white blood cell count, WBC）、中性粒细胞（neutrophil, NEU）、淋巴细胞（lymphocyte, LYM）、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、降钙素原（procalcitonin, PCT）、乳酸（lactate, Lac）、pH 值、血二氧化碳分压（partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂）、血氧分压（partial pressure of oxygen, PaO₂）、吸入氧浓度（fraction of inspired oxygen, FiO₂）、丙氨酸转氨酶（alanineaminotransferase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）、尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、血肌酐（serum creatinine, SCr）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR）] 等。血液指标均在入院后 24 h 内采集外周空腹静脉血 5 mL，采集的血样在 2 h 内送至检验科完成处理与检测。

1.2.3 血样离心与样本处理条件 本研究所有患者均在入院后 24 h 内采集外周空腹静脉血 5 mL，转速 3 000 r/min、离心 10 min 后获取单个核细胞。使用 Trizol 试剂（购自 Thermo Fisher Scientific 公司）提取单个核细胞的总 DNA，并按照标准操作流程进行反转录，生成互补 DNA。采用 QuantStudio 5 型实时荧光定量 PCR 仪（Applied Biosystems 公司）对目标基因进行了荧光定量聚合实验。引物、探针（上海生工生物工程有限公司），引物序列见表 1。采用 qPCR 技术分别测定外周血单核细胞 PDCD5 mRNA、Caspase-1 mRNA、CD64 mRNA 表达含量。全部实验步骤严格遵循标准操作流程，保证数据准确、可重复，采集的血样在 2 h 内送至检验科完成处理与检测。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

指标	引物序列(5'-3')		长度(bp)	
	正向	反向	正向	反向
PDCD5	GCGGGCGTGTGTGAAATGC	ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG	19	19
Caspase-1	GCTTATCAGACTGATGTTG	GAACATGTCTGCGTATCTC	19	19
CD64	GTGCAGGGTCCGAGGT	CTGGAGTAGGAGAGGATGGA	16	16
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT	16	16

1.2.4 预后分组 利用门诊复查及电话随访方式获取患者 28 d 的生存情况。依据入院后 28 d 的生存结局，将研究对象划分为生存组 259 例与死亡组 103 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件统计分析

数据。计量资料使用 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料使用例数 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。利用多因素 Logistic 回归分析确定甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎患者 28 d 死亡的独立影响因素，纳入

R 4.3.1 环境中建立列线图预测模型, 内部验证采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次评估模型稳健性, 绘制校准曲线、计算 C-index, 模型判别能力通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线与曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估, 模型的拟合优度通过 Hosmer-Lemeshow 检验实现, $P>0.05$ 表示拟合良好。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 死亡组年龄、体温、心

表 2 2 组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	性别(例数, %)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	高血压 (例数, %)	糖尿病 (例数, %)	吸烟史 (例数, %)
		男性	女性				
生存组	259	133(51.4)	126(48.6)	33.46 $\pm$ 10.21	88(34.0)	47(18.1)	78(30.1)
死亡组	103	57(55.3)	46(44.7)	65.55 $\pm$ 14.33	38(36.9)	23(22.3)	35(34.0)
χ^2/t 值		0.470		20.748	0.276	0.827	0.513
P 值		0.493		<0.001	0.599	0.363	0.474
组别	例数	饮酒史 (例数, %)	疾病持续时 间($\bar{x}\pm s$, d)	机械通气 (例数, %)	体温 ($\bar{x}\pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	心率 ($\bar{x}\pm s$, 次/min)	呼吸频率 ($\bar{x}\pm s$, 次/min)
生存组	259	65(25.1)	6.28 $\pm$ 2.17	62(23.9)	37.80 $\pm$ 0.80	95.22 $\pm$ 15.10	22.31 $\pm$ 3.24
死亡组	103	28(27.2)	6.49 $\pm$ 2.51	78(75.7)	38.60 $\pm$ 1.10	107.81 $\pm$ 17.60	27.50 $\pm$ 3.94
χ^2/t 值		0.168	0.612	82.340	4.322	6.338	12.010
P 值		0.682	0.542	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	例数	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	WBC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	NEU ($\bar{x}\pm s$, %)	LYM ($\bar{x}\pm s$, %)	CRP ($\bar{x}\pm s$, mg/L)
生存组	259	114.24 $\pm$ 13.46	68.54 $\pm$ 11.31	9.24 $\pm$ 3.44	75.60 $\pm$ 12.10	17.30 $\pm$ 5.80	43.60 $\pm$ 21.40
死亡组	103	102.62 $\pm$ 15.22	61.95 $\pm$ 10.81	13.14 $\pm$ 4.94	82.40 $\pm$ 13.60	12.60 $\pm$ 4.20	68.30 $\pm$ 25.20
χ^2/t 值		6.771	5.176	7.402	4.422	8.578	8.764
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	例数	LDH ($\bar{x}\pm s$, U/L)	PCT ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)	Lac ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	pH ($\bar{x}\pm s$)	PaCO ₂ ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	PaO ₂ ($\bar{x}\pm s$, mmHg)
生存组	259	387.20 $\pm$ 105.30	0.34 $\pm$ 0.22	2.82 $\pm$ 0.91	7.39 $\pm$ 0.04	38.52 $\pm$ 5.62	76.24 $\pm$ 9.35
死亡组	103	514.30 $\pm$ 134.80	1.12 $\pm$ 0.41	4.12 $\pm$ 1.41	7.34 $\pm$ 0.05	43.12 $\pm$ 6.82	69.21 $\pm$ 8.73
χ^2/t 值		8.581	18.286	8.736	1.276	6.102	5.632
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.081	<0.001	<0.001
组别	例数	FiO ₂ ($\bar{x}\pm s$, %)	ALT ($\bar{x}\pm s$, U/L)	AST ($\bar{x}\pm s$, U/L)	BUN ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	SCr ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol}/\text{L}$)	PDCD5 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)
生存组	259	35.43 $\pm$ 10.21	43.11 $\pm$ 12.42	42.52 $\pm$ 10.60	6.45 $\pm$ 2.11	81.32 $\pm$ 14.21	18.61 $\pm$ 34.51
死亡组	103	52.65 $\pm$ 12.30	57.65 $\pm$ 16.93	64.71 $\pm$ 12.24	9.35 $\pm$ 3.78	95.46 $\pm$ 17.87	44.45 $\pm$ 49.28
χ^2/t 值		12.581	7.901	16.192	7.497	7.184	4.868
P 值		<0.001	0.011	0.011	<0.001	<0.001	<0.001
组别	例数	Caspase-1 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)	CD64 ($\bar{x}\pm s$, %)	NLR ($\bar{x}\pm s$)	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	SOFA 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	CPIS 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)
生存组	259	234.52 $\pm$ 61.31	39.43 $\pm$ 9.50	4.28 $\pm$ 1.31	11.52 $\pm$ 2.85	6.32 $\pm$ 1.76	6.74 $\pm$ 1.93
死亡组	103	316.24 $\pm$ 74.62	54.15 $\pm$ 10.74	8.15 $\pm$ 2.42	18.63 $\pm$ 3.94	9.89 $\pm$ 2.62	8.45 $\pm$ 2.39
χ^2/t 值		6.679	7.800	10.510	11.192	8.015	5.705
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa

率、呼吸频率、WBC、NEU、CRP、LDH、PCT、Lac、PaCO₂、PaO₂、FiO₂、ALT、AST、BUN、Scr、PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II 评分、SOFA 评分、CPIS 评分、机械通气高于生存组, 收缩压、舒张压、LYM 低于生存组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 2 组性别、合并高血压、合并糖尿病、pH 值、吸烟史、饮酒史、疾病持续时间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者28 d死亡多因素Logistic回归分析 本研究以甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者28 d内的生存结局(存活=0,死亡=1)为因变量,将年龄(连续变量)、体温(连续变量)、心率(连续变量)、呼吸频率(连续变量)、收缩压(连续变量)、舒张压(连续变量)、WBC(连续变量)、NEU(连续变量)、LYM(连续变量)、CRP(连续变量)、LDH(连续变量)、PCT(连续变量)、Lac(连续变量)、PaCO₂(连续变量)、PaO₂(连续变量)、FiO₂(连续变量)、ALT(连续变量)、AST(连

续变量)、BUN(连续变量)、SCr(连续变量)、PDCD5(连续变量)、Caspase-1(连续变量)、CD64(连续变量)、NLR(连续变量)、APACHE II评分(连续变量)、SOFA评分(连续变量)、CPIS评分(连续变量)、机械通气(否=0,是=1)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II评分、CPIS评分及机械通气均为甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者28 d不良结局的独立危险因素($P<0.05$),见表3。

表3 甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者短期不良结局的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of short-term adverse outcomes in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
PDCD5	0.018	0.005	12.96	<0.001	1.02	1.01~1.03
Caspase-1	0.025	0.006	17.36	<0.001	1.03	1.01~1.05
CD64	0.030	0.008	14.06	<0.001	1.03	1.01~1.05
NLR	0.210	0.065	10.42	<0.001	1.23	1.08~1.40
APACHE II评分	0.456	0.120	14.46	<0.001	1.58	1.24~2.02
CPIS评分	0.523	0.140	13.96	<0.001	1.69	1.29~2.22
机械通气	1.745	0.412	17.94	<0.001	5.73	2.97~11.08

2.3 Logistic回归方程模型验证 获得最佳诊断方程模型: $-6.127+0.018 \times \text{PDCD5}+0.025 \times \text{Caspase-1}+0.030 \times \text{CD64}+0.210 \times \text{NLR}+0.456 \times \text{APACHE II评分}+0.523 \times \text{CPIS评分}+1.745 \times \text{机械通气}$,模型经Bootstrap法重抽样1 000次验证后,C-index为0.903(95%CI: 0.874~0.927),联合预测模型ROC曲线的AUC为0.91,提示该

模型对甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者短期预后具有极高的区分能力,其ROC评估结果见图1,表4。校准曲线显示结构方程模型对甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者短期预后实际发生率与预测发生率具有较好的一致性,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验 $\chi^2=7.31$, $P=0.391$,提示模型拟合良好,无显著偏差。见图2。

表4 PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II评分、CPIS评分、机械通气及联合方程模型预测甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者短期预后的效能

Table 4 Predictive performance of PDCD5, Caspase-1, CD64, NLR, APACHE II score, CPIS score, mechanical ventilation, and the combined model for short-term prognosis in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia

指标	AUC	标准误	最佳截断值	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	约登指数	P值
PDCD5	0.723	0.031	124.589 $\mu\text{g/L}$	0.612	0.757	2.51	0.51	0.368	<0.001
Caspase-1	0.704	0.032	235.904 ng/L	0.563	0.745	2.21	0.59	0.308	<0.001
CD64	0.639	0.033	48.495	0.369	0.865	2.73	0.73	0.234	<0.001
NLR	0.676	0.033	4.477	0.631	0.668	1.90	0.55	0.299	<0.001
APACHE II评分	0.783	0.029	10.109分	0.786	0.683	2.48	0.31	0.469	<0.001
CPIS评分	0.872	0.025	6.012分	0.843	0.763	3.57	0.20	0.605	<0.001
机械通气	0.811	0.027	—	0.737	0.791	3.58	0.33	0.528	<0.001
联合方程模型	0.923	0.015	0.537	0.847	0.828	4.93	0.18	0.676	<0.001

2.4 列线图模型的构建 将甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者28 d死亡的独立危险因素:PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II评分、CPIS评分及机械通气变量,在R软件中构建

列线图预测模型,通过将每个变量的得分总和映射至下方的风险轴,可直观获得对应的不良结局预测概率。见图3。DCA结果表明,当采用该列线图评估甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者28 d

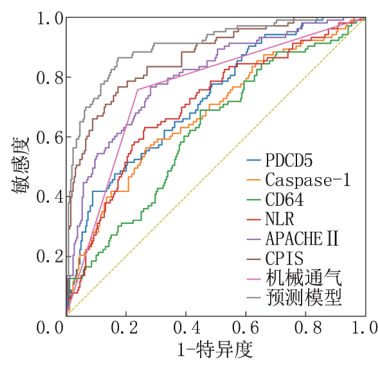


图1 PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II 评分、CPIS 评分、机械通气及联合方程模型预测甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎患者短期预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of PDCD5, Caspase-1, CD64, NLR, APACHE II Score, CPIS Score, mechanical ventilation, and the combined multivariate equation model for predicting short-term prognosis in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia

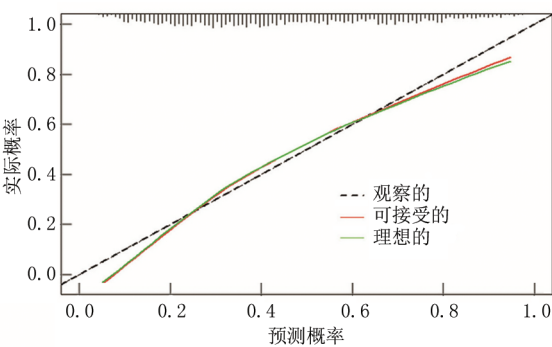


图2 结构方程模型的校准曲线

Figure 2 Calibration curve of the structural equation model

更高的净临床获益，联合模型的净获益明显高于“全治”或“全不治”策略，提示该模型在临床决策中具有良好的适用价值与正向临床效益。见图4。

病死风险时，阈值概率处于5%~62%区间可获得

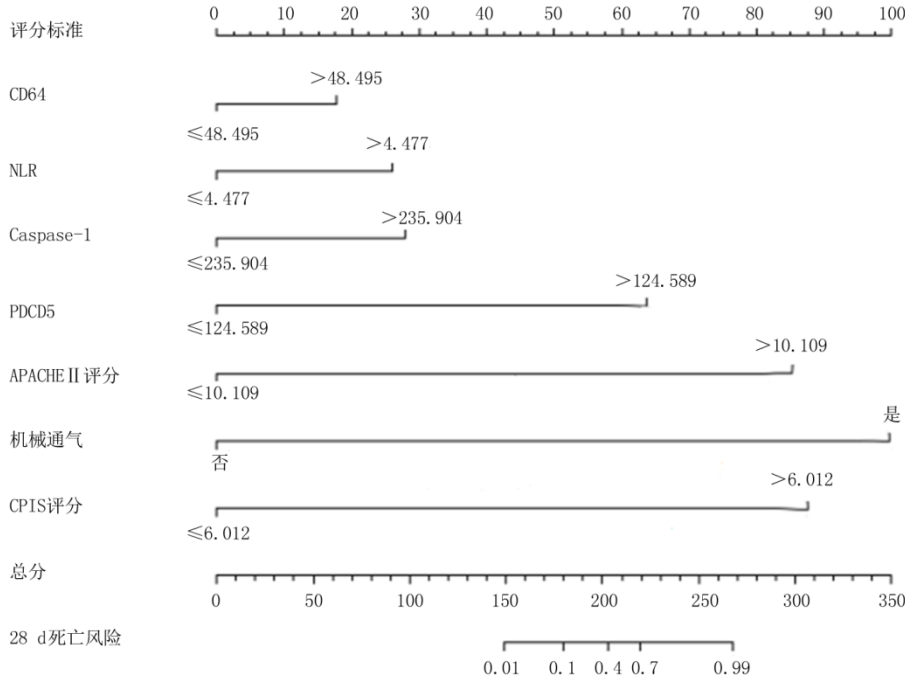


图3 甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎患者短期不良预后的列线图预测模型

Figure 3 Nomogram prediction model for short-term adverse outcomes in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia

3 讨 论

甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎发病率高、发病范围广，不受地域、年龄限制，重症甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎患者病情危重，涉及病理机制包括炎症因子激增、免疫环境失调等，患者极易罹患呼吸衰竭，病死风险极高，相关数

据统计显示，重症甲型 H1N1 流行性感冒病毒性肺炎患者病死率可达到 20%~40%^[9]。上海市同仁医院为承担区域内流行性感冒重症救治工作的定点收治医院，同期区域内多家基层医院会将出现呼吸衰竭、FiO₂需求升高或并发多器官功能障碍的甲型 H1N1 重症病例转入我院，导致样本中重症比例显著高于一般医院的患病构成。死亡组患者

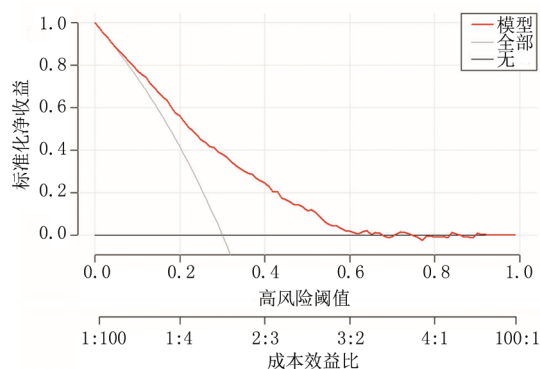


图4 甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者28 d死亡列线图模型的DCA曲线

Figure 4 DCA curve of the nomogram model for predicting 28-day mortality in patients with influenza A (H1N1) viral pneumonia

并非普通甲型H1N1患者,而是经过多级转诊后高度集中的重症病例,因此死亡数量看似偏高。

APACHE II、SOFA评分作为临床常用的病情预测工具,虽然能够较好的评估病情严重程度,但特异度不足,预测能力欠佳^[10-11]。目前关于甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎预后评估仍缺少科学化工具,探究疾病进展及预后的预测工具对完善治疗方案具有积极意义。

本研究选取362例甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者以28 d预后情况分组,分析其2组临床资料差异,基于PDCD5、Caspase-1及CD64水平构建28 d预后预测模型,通过ROC曲线、校准曲线及DCA曲线验证列线图模型,均表现出较好的预测效能和临床获益。PDCD5参与细胞凋亡信号通路的关键因子,其通过调控Caspase-3活化程度决定上皮细胞凋亡^[12-13]。Du等^[14]研究显示,PDCD5通过调控Caspase-3活化程度促进病毒性肺炎泡上皮细胞凋亡进而加剧肺损伤程度,本研究结果与之相符。究其原因, PDCD5是调控细胞凋亡的关键蛋白,可结合活化的Caspase-3,增强其半衰期并放大凋亡信号。PDCD5水平持续升高可提示患者对甲型H1N1流行性感冒病毒侵袭肺泡上皮损伤的免疫应答反应,而大量上皮细胞凋亡会导致肺组织进一步损伤,最终引发呼吸衰竭。梁晗等^[15]研究结果显示,甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者血清PDCD5水平显著高于健康对照人群,且在随着甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎病情程度加深PDCD5水平呈上升趋势,提示PDCD5可能作为疾病严重程度及预后评估的生物学标志。Caspase-1是NOD样受体热蛋白结构域蛋白3炎症小体的关键执行分子,可促进白细胞介素

1与白细胞介素18大量生成,进而触发“炎症因子风暴”^[16-18]。本研究结果显示,Caspase-1水平与甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者以28 d死亡明显相关。Pandey等^[19]构建小鼠甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎模型发现,Caspase-1缺失可显著降低H1N1感染后的肺部炎症反应及呼吸衰竭发生率。其潜在机制可能与炎症小体过度激活引起血管内皮损伤、微血栓形成以及多器官功能障碍有关^[20]。Caspase-1病情早期水平升高提示炎症反应未得到有效抑制,病情发展为衰竭及循环衰竭风险较高,从而增加预后不良风险。CD64的高表达常见于细菌重症感染及免疫系统过度激活状态,是判断流行性感冒继发细菌感染与免疫紊乱的重要敏感指标^[21]。Tomassini等^[22]研究结果显示,CD64高表达与呼吸机相关性肺炎密切相关,尤其在机械通气72 h后CD64水平仍居高不下的患者,肺部革兰阴性杆菌感染风险更高。CD64水平升高反映中性粒细胞功能异常,也提示机体继发感染风险更高。PDCD5介导的细胞凋亡可释放损伤相关分子模式,同时通过Caspase-1激活炎症小体生成大量炎症因子,其可进一步刺激中性粒细胞并上调CD64的表达,两者形成恶性循环,加重病情^[23]。Jin等^[24]在多组学研究中证实,重症甲型H1N1病毒性肺炎患者PDCD5、Caspase-1及CD64水平均与生存时间呈负相关(Log-rank $P < 0.001$)。此病理过程多通路相互作用,导致细胞炎症因子大量生成,直接破坏肺组织,增加不良预后风险。

值得注意的是,死亡组 PaO_2 为入院早期数据,且部分患者在转入前已接受高流量氧疗或机械通气,初始 PaO_2 水平受干预影响而偏高,但大部分死亡病例在住院第2~5天出现 PaO_2 下降与氧合指数持续恶化,符合H1N1重症肺炎的自然进程与结局。分析死亡病例可见,大多数患者在住院期间经历快速氧合恶化,最终死于急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克或多器官衰竭,其死亡机制与既往重症甲型H1N1的流行病学特征一致。

本研究基于PDCD5、Caspase-1、CD64、NLR、APACHE II、CPIS及机械通气首次构建甲型H1N1流行性感冒病毒性肺炎患者28 d死亡的列线图模型,经验证模型具有较好的预测效能。但本研究仍存在一定弊端,本研究患者均来自我院,样本量缺乏代表性,同时本研究属于回顾性研究可能存在选择性偏倚,同时列线图模型未展开外部验证,未来需展开多地域、前瞻性、

大样本研究,同时展开外部验证,以进一步评估列线图模型并评估其在不同医疗环境中的实用性。

综上所述,基于PDCD5、Caspase-1、CD64构建甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者短期预后预测模型可对高危甲型H1N1流行性感病毒性肺炎患者进行早期预警。

[参考文献]

- [1] 蓝剑,王欣妮,王桂阳,等.甲型H1N1流感病毒性肺炎患者并发ARDS的临床特征与危险因素[J].新医学,2020,51(12):927-932.
- [2] 杨梦霞,李亚可,陈腾飞,等.基于生物信息学分析甲型H1N1流感病毒性肺炎的生物标志物[J].中国急救医学,2024,44(9):801-807.
- [3] 周宇,皇改改.血清PDCD5、CCL25联合检测对肺癌的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2024,45(18):2286-2289.
- [4] 李蕾,吉浩然,赵晓赞,等.甲型流感病毒感染血清SFTPD、LDH、Tim-3、PDCD5表达及意义[J].中华医院感染学杂志,2024,34(24):3702-3706.
- [5] 王莉莉,李东玲,张婧岑,等.MRSA感染重症肺炎患者NLRP3、Caspase-1、TLR4 mRNA水平与病情程度及预后的关联[J].中华医院感染学杂志,2025,35(3):336-340.
- [6] 郭连峰,牟娜,刘兆玮,等.血清HNL、CD64和PCT检测对细菌感染性疾病的临床诊疗[J].中国老年学杂志,2020,40(13):2807-2809.
- [7] 王爱媛,张婷,李春双,等.糖尿病肾病患者血CD64、Alb、IL-6表达及其与合并肺部感染的关系和预后影响因素[J].中国老年学杂志,2022,42(3):547-550.
- [8] 中华人民共和国卫生部.甲型H1N1流感诊疗方案(2010年版)[J].国际呼吸杂志,2011,31(2):81-84.
- [9] Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS) -A future perspective [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2018, 12(5): 551-557.
- [10] Zhao W, Li X, Gao L, et al. Machine learning-based model for predicting all-cause mortality in severe pneumonia [J]. BMJ Open Respir Res, 2025, 12(1):e001983.
- [11] Jeon ET, Lee HJ, Park TY, et al. Machine learning-based prediction of in-ICU mortality in pneumonia patients [J]. Sci Rep, 2023, 13(1):11527.
- [12] 杨丰赫,叶菁菁,郑铭.程序性细胞死亡分子5(PDCD5)研究进展[J].生理科学进展,2021,52(1):1-6.
- [13] Vitale I, Pietrocola F, Guillaud E, et al. Apoptotic cell death in disease-Current understanding of the NCCD 2023 [J]. Cell Death Differ, 2023, 30(5):1097-1154.
- [14] Du W, Ren N, Xu Y, et al. Programmed cell death 4 governs NLRP3-mediated pyroptosis in septic lung disorders [J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1):77.
- [15] 梁晗,于莉莉,邵冰,等.甲型流感病毒性肺炎血清PDCD5、CXCL8、YKL-40与病情和临床转归的关系研究[J].现代生物医学进展,2024,24(18):3485-3489,3441.
- [16] 卢晶,苑萌,冯学辉,等.白藜芦醇调控ROS/NLRP3/Caspase1通路介导的细胞焦亡对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):888-891,896.
- [17] Yin M, Marrone L, Peace CG, et al. NLRP3, the inflammasome and COVID-19 infection [J]. QJM, 2023, 116(7):502-507.
- [18] Panbhare K, Pandey R, Chauhan C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in stroke pathobiology: Current therapeutic avenues and future perspective [J]. ACS Chem Neurosci, 2024, 15(1):31-55.
- [19] Pandey P, Al Rumaih Z, Kels MJT, et al. Therapeutic targeting of inflammation and virus simultaneously ameliorates influenza pneumonia and protects from morbidity and mortality [J]. Viruses, 2023, 15(2):318.
- [20] 徐梦,卢瑞萍,朱丽,等.外周血单核细胞中NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及IL-18表达水平与重症肺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):6.
- [21] 钮栋华,朱立成,朱麒麟.CD64指数联合sTREM-1对老年重症肺炎患者预后不良的预测价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2025,33(2):11-15.
- [22] Tomassini L, Ferretti F, Uvelli A, et al. Fatal viral and bacterial septicemia in a seventeen-year-old woman with immunodepressive influenza a H1N1: An autopsy case [J]. Clin Ter, 2024, 175(2):95-100.
- [23] Lin H, Xiong W, Fu L, et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in diseases: Implications for therapy [J]. Mol Biomed, 2025, 6(1):60.
- [24] Jin L, Zhang X, Wang J, et al. Epigenetic regulation of CD8⁺ effector T cell differentiation by PDCD5 [J]. Eur J Immunol, 2025, 55(3):e202451388.

(本文编辑:赵丽洁)