

[临床研究]

FeNO 和 TIgE 及外周血 EOS 计数联合检测对儿童
2 型气道炎症相关咳嗽变异性哮喘的诊断价值赵苗苗¹, 陈露萍¹, 杨轶童¹, 马文娟², 孙媛², 孙珠君², 石翌玲²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要]目的 探讨呼出气一氧化氮(FeNO)、总免疫球蛋白 E(TIgE)及外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数联合检测对儿童 2 型气道炎症相关咳嗽变异性哮喘(CVA)的诊断价值。**方法** 收集 2022 年 12 月至 2023 年 8 月在陕西中医药大学第二附属医院行 FeNO、过敏原及外周血 EOS 计数检测的 163 例确诊为慢性咳嗽的 4~12 岁患儿为观察组,再将其分为 CVA 组($n=54$)、上气道咳嗽综合征(UACS)组($n=52$)、感染后咳嗽(PIC)组($n=57$);收集同期 67 例正常体检儿童为对照组。回顾性比较分析四组儿童的 FeNO、TIgE、特异性免疫球蛋白 E(SIgE)及外周血 EOS 计数,并采用受试者工作特征(ROC)曲线预测 FeNO、TIgE、外周血 EOS 计数对 CVA 的诊断价值。**结果** CVA 组的 FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数均明显高于 UACS 组、PIC 组、对照组,经比较差异均有统计学意义(F 值分别为 17.591、15.654、3.985, $P<0.05$)。两两组间比较显示, UACS 组与 CVA 组、对照组 FeNO 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 10.167、14.565, $P<0.05$), CVA 组与 PIC 组、对照组 FeNO 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 18.723、15.541, $P<0.05$); UACS 组与 CVA 组、PIC 组、对照组 TIgE 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 -21.400、26.051、20.639, $P<0.05$), CVA 组与 PIC 组、对照组 TIgE 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 44.509、41.546, $P<0.05$); UACS 组与 CVA 组、对照组外周血 EOS 计数比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 -2.802、2.434, $P<0.05$), CVA 组与对照组外周血 EOS 计数比较,差异有统计学意义($t=4.862$, $P<0.05$)。慢性咳嗽患儿吸入性过敏原阳性率较高的前三位致敏原分别是交链孢霉(29.62%)、屋尘(25.00%)和粉尘螨(17.30%);食入性过敏原阳性率较高的前三位致敏原分别是鸡蛋(21.15%)、牛奶(21.15%)及虾(7.69%)。ROC 曲线分析显示, FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数联合诊断 CVA 的曲线下面积(AUC)为 0.890, 95%CI: 0.837~0.942, 灵敏度为 85.19%、特异度为 93.27%,联合诊断 CVA 的灵敏度和特异度均高于单一检测指标; FeNO 诊断 CVA 的灵敏度为 73.72%、特异度为 81.48%, FeNO 诊断 CVA 的最佳阈值是 38.65ppb, 诊断价值明显高于其他两项单一诊断指标。**结论** FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数与儿童 2 型气道炎症相关 CVA 的发生联系密切,三者对于典型 2 型气道炎症相关 CVA 的鉴别诊断均有价值,联合诊断可以提高对 CVA 诊断的准确率;诱导 2 型气道炎症相关 CVA 发生的主要原因是吸入性过敏原,其中交链孢霉阳性率最高; FeNO 为 38.65ppb 可作为诊断 CVA 的参考界值,可更好地协助鉴别 CVA 与其他慢性咳嗽的差别。

[关键词] 儿童; 一氧化氮; 免疫球蛋白 E; 嗜酸性粒细胞; 咳嗽变异性哮喘; 2 型气道炎症

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.11.010

[中图分类号] R179

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)11-0076-09

**The diagnostic value of combined detection of FeNO, TIgE and peripheral blood EOS count
in children with type 2 airway inflammatory cough variant asthma**ZHAO Miaomiao¹, CHEN Luping¹, YANG Yitong¹, MA Wenjuan², SUN Yuan², SUN Zhujun², SHI Zhaoling²(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. The Second Affiliated
Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

[Abstract] Objective To explore the diagnostic value of combined detection of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), total immunoglobulin E (TIgE) and peripheral blood eosinophils (EOS) in children with type 2 airway inflammatory cough variant asthma. **Methods** A total of 163 children aged 4 to 12 years diagnosed with chronic cough who underwent FeNO, allergens and peripheral blood EOS count detection in the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine from December 2022 to August 2023 were collected as the observation group, and then divided into CVA group ($n=54$), upper airway cough syndrome (UACS) group ($n=52$) and post-infection cough (PIC) group ($n=57$); 67 children with normal physical examinations

[收稿日期] 2024-01-07

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82205188);咸阳市科技局重点研发计划(2021ZDYF-SF-0043)

[作者简介] 赵苗苗(1995—),女,在读硕士研究生,主要从事儿童呼吸系统疾病的研究。

[通讯作者] 石翌玲,副主任医师。

during the same period were collected as the control group. The FeNO, TlgE, specific immunoglobulin E (SIgE) and peripheral blood EOS counts of the four groups of children were retrospectively compared and analyzed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to predict the diagnostic value of FeNO, TlgE and peripheral blood EOS counts for CVA.

Results The FeNO, TlgE and peripheral blood EOS counts in the CVA group were significantly higher than those in the UACS group, PIC group and control group, and the differences were statistically significant ($F=17.591, 15.654$ and $3.985, P<0.05$). The comparison between the two groups showed that the FeNO of UACS group was significantly different from that of CVA group and control group ($t=10.167$ and 14.565 , respectively, $P<0.05$), and the FeNO of CVA group was significantly different from that of PIC group and control group ($t=18.723$ and 15.541 , respectively, $P<0.05$). The TlgE of UACS group was significantly different from that of CVA group, PIC group and control group ($t=-21.400, 26.051$ and 20.639 , respectively, $P<0.05$). The TlgE of CVA group was significantly different from that of PIC group and control group ($t=44.509$ and 41.546 , respectively, $P<0.05$). The EOS count of peripheral blood of UACS group was significantly different from that of CVA group and control group ($t=-2.802$ and 2.434 , respectively, $P<0.05$). The difference in peripheral blood EOS counts between the CVA group and the control group was statistically significant ($t=4.862, P<0.05$). The top three allergens with the highest positive rates of inhaled allergens in children with chronic cough were Alternaria (29.62%), house dust (25.00%), and dust mites (17.30%); the top three allergens with the highest positive rates of ingested allergens were eggs (21.15%), milk (21.15%), and shrimp (7.69%). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of FeNO, TlgE and peripheral blood EOS count for the combined diagnosis of CVA was 0.890, 95%CI: 0.837-0.942, sensitivity was 85.19%, and specificity was 93.27%. The sensitivity and specificity of the combined diagnosis of CVA were higher than those of a single detection indicator; the sensitivity of FeNO for diagnosing CVA was 73.72% and the specificity was 81.48%. The optimal threshold of FeNO for diagnosing CVA was 38.65ppb, and its diagnostic value was significantly higher than that of the other two single diagnostic indicators.

Conclusion FeNO, TlgE and peripheral blood EOS count are closely related to the occurrence of type 2 airway inflammation-related CVA in children. The three are valuable for the differential diagnosis of typical type 2 airway inflammation-related CVA. Combined diagnosis can improve the accuracy of CVA diagnosis. The main cause of type 2 airway inflammation-related CVA is inhaled allergens, among which Alternaria has the highest positive rate. FeNO of 38.65 ppb can be used as a reference value for diagnosing CVA, which can better assist in distinguishing CVA from other chronic coughs.

[Key words] child; nitric oxide; immunoglobulin E; eosinophil; cough variant asthma; type 2 airway inflammation

2 型气道炎症是指过敏原或有害物质侵袭机体,刺激固有免疫和适应性免疫产生的以 2 型细胞因子、嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)、总免疫球蛋白 E(total immunoglobulin E, TlgE)或特异性免疫球蛋白 E(specificity immunoglobulin E, SIgE)升高为特征的免疫反应^[1]。有研究表明,咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是典型哮喘的早期阶段,约 30% 的 CVA 最终可发展为典型哮喘,并且 50%~70% 轻中度哮喘的发生是由过敏原的侵入共同驱动 2 型辅助性 T 细胞(type 2 helper T cells, Th2)及 2 型固有样淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)相关细胞因子强化 2 型免疫应答机制^[2];对气道炎症的评估有助于哮喘的诊断^[3]。目前 CVA、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)及感染后咳嗽(post-infection cough, PIC)被列为儿童慢性咳嗽病因的前三位,CVA 居于首位^[4]。

儿童慢性咳嗽病因复杂又具有个体差异^[5]。目前临床诊断只能依靠临床症状、肺通气及支气管舒张试验^[6];但多数患儿肺通气配合度较差,适用率较低,对 CVA 患儿的诊断及病情评估仍然缺乏快速而准确的实际检测指标。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)可重复测量,操作简单,儿童配合度高,结果准确、客观。作为无创性检测手段,FeNO 可用于临床常规的直接检测 2 型气道炎症的生物学指标^[7-8],但其作为诊断 CVA 唯一指标的可信度及参考界值研究结果存在差异。有研究认为,CVA 的发生主要是由免疫球蛋白 E 与 EOS 等表面受体结合,分泌炎症细胞因子,产生 2 型气道过敏反应^[9-10]。目前国内外尚缺乏关于 FeNO、TlgE 及外周血 EOS 计数诊断 2 型气道炎症相关 CVA 的全面性研究。本研究旨在分析 4~12 岁慢性咳嗽患儿的 FeNO、TlgE 及外周血 EOS 计数在诊断 2 型气

道炎症相关 CVA 患儿中的潜在价值,为 CVA 患儿的诊断、病情的评估及临床用药提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 12 月至 2023 年 8 月在陕西中医药大学第二附属医院行 FeNO、过敏原及外周血常规检测的 163 例确诊为慢性咳嗽的 4~12 岁患儿为观察组,收集同期 67 例 4~12 岁正常体检儿童为对照组。根据临床表现及辅助检查,将观察组分为 CVA 组($n=54$)、UACS($n=52$)、PIC 组($n=57$)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄在 4~12 岁的儿童;②对照组研究对象既往无慢性咳嗽病史;③CVA 符合《中国儿童支气管哮喘诊治现状及发展策略(2022)》^[11]中的诊断标准,UACS、感染后咳嗽符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》^[6]中的诊断标准。

排除标准:①患儿在此次就诊前 1 周有用药史;②既往有先天性重要脏器发育不全;③患恶性疾病;④合并严重全身感染。

本研究已通过陕西中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审批(批号:LW2024002-8)。所有研究对象的监护人均签署知情同意书。

1.3 检测方法

1.3.1 FeNO 的检测

应用合肥微谷医疗科技有限公司生产的 FeNO 检测仪(型号 HFWG-F012)检测 FeNO 浓度。检测前由经验丰富的专业医师告知检测注意事项:检测前 3h 禁食,检测前 1h 禁止饮酒及咖啡、禁止被动吸烟、禁止运动。在肺功能检测之前进行 FeNO 的检测。具体方法:选择在线模式(FeNO 检测仪分为在线模式与离线模式, ≥ 4 岁可配合检测的患儿均使用在线模式),嘱患儿先排空肺内气体,然后口含滤嘴,平稳呼气坚持 6s,系统自动记录分析 50mL/s 的呼气一氧化氮浓度,若患儿呼气流速未达到要求,系统自动终止本次检测,重新告知患儿检测方法,休息 5min 后重复测试,若 3~5 次后患儿仍不能配合,则停止本次检测。检测结果参照《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[12]诊断标准。

1.3.2 过敏原的检测

在患儿就诊次日清晨空腹状态下,抽取静脉血 5mL,静置 25min 后,以 3 000r/min 离心 15min(离心半径 13.5cm)。采用浩欧博全自动酶联免疫分析仪检测过敏原(深圳市爱康生物科技股份有限公司,型号:Uranus AE85)。采用胶体金法检测 TIgE。应用酶联免疫捕获法定量检测血清中 SIgE 浓度,检测结果根据 SIgE 抗体浓度和定级标准进行判定,每项过敏原 SIgE 抗体浓度 <0.35 IU/mL 为过敏原阴性, ≥ 0.35 IU/mL 为过敏原阳性。将其分为 0~6 级,0.35~0.69 IU/mL 为 1 级、0.70~3.49 IU/mL 为 2 级、3.50~17.49 IU/mL 为 3 级、17.50~49.99 IU/mL 为 4 级、50.00~100.00 IU/mL 为 5 级、 >100.00 IU/mL 为 6 级。

吸入性过敏原和食入性过敏原共 20 项,吸入性过敏原:屋尘螨、粉尘螨、猫上皮、狗上皮、屋尘、蟑螂、交链孢霉、柳树、普通豚草、艾蒿;食入性过敏原:花生、螃蟹、鸡蛋、小麦面粉、羊肉、牛奶、大豆、牛肉、虾、鲑鱼。

1.3.3 外周血 EOS 计数的检测

在空腹状态下,采集研究对象静脉血 1~2mL,检测外周血 EOS 计数(DM79X 全自动血液免疫分析仪,深圳帝迈生物有限公司)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料通过方差齐性检验,符合正态分布的数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,然后进行 Tukey 的多重比较;计数资料用例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Graphpad Prism 9.5 数据分析软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,评价 FeNO、TIgE、外周血 EOS 计数单项及联合诊断 CVA 的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组儿童一般资料的对比

UACS 组、CVA 组、PIC 组、对照组儿童的性别分布及年龄、身高、体重比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组儿童一般资料的比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]
Table 1 Comparison of general data among children in each group [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	观察组			对照组(n=67)	F/ χ^2	P
	UACS 组(n=52)	CVA 组(n=54)	PIC 组(n=57)			
性别(男/女)	23(44.23)/29(55.77)	23(42.59)/31(57.41)	32(56.14)/25(43.86)	40(59.70)/27(40.30)	1.015	0.389
年龄(岁)	6.85 $\pm$ 1.69	6.86 $\pm$ 1.98	6.85 $\pm$ 2.56	6.07 $\pm$ 2.01	0.993	0.399
身高(cm)	122.18 $\pm$ 14.29	122.64 $\pm$ 14.14	120.71 $\pm$ 16.12	113.25 $\pm$ 14.70	2.401	0.710
体重(kg)	25.25 $\pm$ 7.25	24.23 $\pm$ 7.52	25.11 $\pm$ 9.90	21.28 $\pm$ 8.93	1.323	0.270

2.2 观察组与对照组儿童 FeNO、TlgE 及外周血 EOS 计数的对比
CVA 组的 FeNO、TlgE 及外周血 EOS 计数均明显高于 UACS 组、PIC 组、对照组,经比较差异均有统计学意义(F 值分别为 17.591、15.654、3.985, $P<0.05$),见表 2。

表 2 各组儿童 FeNO、TlgE 及外周血 EOS 计数的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of FeNO, TlgE and peripheral blood EOS counts among children in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	FeNO(ppb)	TlgE(IU/mL)	外周血 EOS($\times 10^9/L$)
观察组	163			
UACS 组	52	27.34 $\pm$ 6.20	335.51 $\pm$ 55.16	0.50 $\pm$ 0.88
CVA 组	54	42.52 $\pm$ 6.24	656.06 $\pm$ 59.73	0.74 $\pm$ 0.83
PIC 组	57	17.19 $\pm$ 7.87	86.80 $\pm$ 7.67	0.35 $\pm$ 0.25
对照组	67	6.39 $\pm$ 0.94	62.20 $\pm$ 10.25	0.23 $\pm$ 0.20
F		17.591	15.654	3.985
P		<0.001	<0.001	0.023
t_1		10.167	-21.400	-2.802
P_1		0.005	<0.001	<0.001
t_2		4.586	26.051	-1.037
P_2		0.232	<0.001	0.065
t_3		14.565	20.639	2.434
P_3		<0.001	<0.001	0.016
t_4		18.723	44.509	1.028
P_4		<0.001	<0.001	0.465
t_5		15.541	41.546	4.862
P_5		<0.001	<0.001	<0.001
t_6		6.083	9.259	0.898
P_6		0.103	0.108	0.174

注:F、P 为 UACS 组、CVA 组、PIC 组、对照组的比较, t_1 、 P_1 为 UACS 组与 CVA 组比较, t_2 、 P_2 为 UACS 组与 PIC 组的比较, t_3 、 P_3 为 UACS 组与对照组的比较, t_4 、 P_4 为 CVA 组与 PIC 组的比较, t_5 、 P_5 为 CVA 组与对照组的比较, t_6 、 P_6 为 PIC 组与对照组的比较。

两两组间比较显示:
UACS 组与 CVA 组、对照组 FeNO 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 10.167、14.565, $P<0.05$),
而 UACS 组与 PIC 组 FeNO 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CVA 组与 PIC 组、对照组 FeNO 比较,差异均有统计学意义(t 值分别为 18.723、

15.541, $P < 0.05$); PIC 组与对照组 FeNO 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。

UACS 组与 CVA 组、PIC 组、对照组 TIgE 比较, 差异均有统计学意义 (t 值分别为 -21.400、26.051、20.639, $P < 0.05$); CVA 组与 PIC 组、对照组 TIgE 比较, 差异均有统计学意义 (t 值分别为 44.509、41.546, $P < 0.05$); PIC 组与对照组 TIgE 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

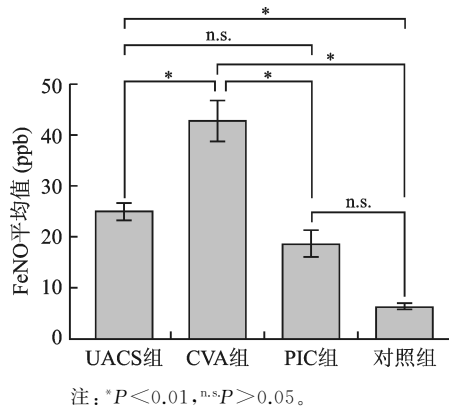


图 1 各组儿童 FeNO 检测值的比较

Fig.1 Comparison of FeNO detection values among children in each group

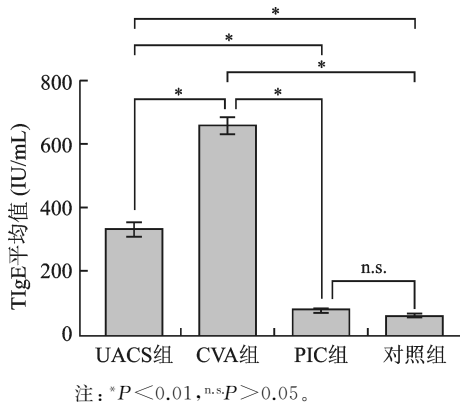


图 2 各组儿童 TIgE 检测值的比较

Fig.2 Comparison of TIgE detection values among children in each group

UACS 组与 CVA 组、对照组外周血 EOS 计数比较, 差异均有统计学意义 (t 值分别为 -2.802、2.434, $P < 0.05$), UACS 组与 PIC 组外周血 EOS 计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CVA 组与对照组外周血 EOS 计数比较, 差异有统计学意义 ($t = 4.862$, $P < 0.05$), CVA 组与 PIC 组外周血 EOS 计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PIC 组与对照组外周血 EOS 计数比较, 差异无统计学意义

($P > 0.05$), 见图 3。

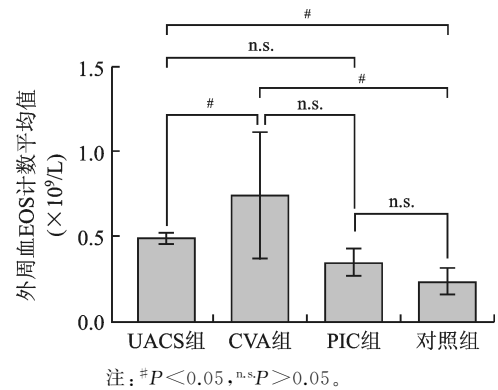


图 3 各组儿童外周血 EOS 计数的比较

Fig.3 Comparison of EOS counts in peripheral blood among children in each group

2.3 观察组与对照组儿童 SIgE 的对比

在 UACS 组中, 吸入性过敏原阳性率较高的是屋尘 (25.00%)、交链孢霉 (19.23%) 及粉尘螨 (17.30%), 食入性过敏原阳性率较高的是鸡蛋 (21.15%)、牛奶 (21.15%) 及小麦面粉 (9.61%); 在 CVA 组中, 吸入性过敏原阳性率较高的是交链孢霉 (29.62%)、屋尘 (22.22%) 及猫上皮 (14.81%), 食入性过敏原阳性率较高的是鸡蛋 (12.96%)、牛奶 (11.11%) 及虾 (7.40%); 在 PIC 组中, 吸入性过敏原阳性率较高的是屋尘 (17.54%)、粉尘螨 (14.03%) 及交链孢霉 (10.52%), 食入性过敏原阳性率较高的是鸡蛋 (14.03%)、牛奶 (10.52%) 及虾 (7.01%)。在吸入性过敏原中, UACS 组、CVA 组、PIC 组、对照组屋尘螨、粉尘螨、猫上皮、狗上皮、屋尘、蟑螂、交链孢霉、柳树、普通豚草、艾蒿的过敏原阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 在食入性过敏原中, UACS 组、CVA 组、PIC 组、对照组花生、鸡蛋、小麦面粉、牛奶、大豆、虾的过敏原阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而螃蟹、羊肉、牛肉、鲑鱼的过敏原阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。UACS 组、CVA 组、PIC 组、对照组儿童过敏原阳性率的比较结果见表 3。

2.4 FeNO 和 TIgE 及外周血 EOS 计数诊断 CVA 的效能

绘制 ROC 曲线, 分析 FeNO、TIgE、外周血 EOS 计数及联合诊断 CVA 的效能, 结果显示, FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数联合诊断 CVA 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.890,

95%CI:0.837~0.942,灵敏度为 85.19%,特异度为 93.27%;FeNO 诊断 CVA 的 AUC 为 0.843,95%CI:0.775~0.911,相对应的诊断 CVA 的最佳阈值为 38.65ppb,灵敏度为 73.72%,特异度为 81.48%;TIgE 诊断 CVA 的 AUC 为0.797,95%CI:0.721~0.873,相对应的诊断 CVA 的最佳阈值为 416.88IU/mL,灵敏度为 64.40%,特异度为 77.77%;外周血 EOS 计数诊断 CVA 的 AUC 为 0.559,95%CI:0.440~0.679,相对应的诊断 CVA 的最佳阈值为 $0.85 \times 10^9/L$,灵敏度为51.74%,特异度为 70.38%,见表 4、图 4。

表 3 各组儿童过敏原阳性率的比较 [n(%)]
Table 3 Comparison of positive rates of allergens among children in each group [n(%)]

过敏原	UACS 组(n=52)	CVA 组(n=54)	PIC 组(n=57)	对照组(n=67)	χ^2	P
吸入性过敏原						
屋尘螨	6(11.53)	3(5.55)	4(7.01)	1(1.49)	42.000	<0.001
粉尘螨	9(17.30)	5(9.25)	8(14.03)	0	44.000	<0.001
猫上皮	4(7.69)	8(14.81)	2(3.50)	0	28.000	<0.001
狗上皮	5(9.61)	5(9.25)	2(3.50)	0	12.000	0.002
屋尘	13(25.00)	12(22.22)	10(17.54)	0	72.000	<0.001
蟑螂	2(3.84)	3(5.55)	1(1.75)	0	12.000	0.017
交链孢霉	10(19.23)	16(29.62)	6(10.52)	1(1.49)	99.000	<0.001
柳树	0	4(7.40)	3(5.26)	0	7.000	0.008
普通豚草	0	5(9.25)	4(7.01)	0	9.000	0.003
艾蒿	3(5.76)	5(9.25)	4(7.01)	0	24.000	<0.001
食入性过敏原						
花生	0	2(3.70)	0	0	5.000	0.025
螃蟹	2(3.84)	1(1.85)	2(3.50)	0	5.000	0.082
鸡蛋	11(21.15)	7(12.96)	8(14.03)	0	52.000	<0.001
小麦面粉	5(9.61)	3(5.55)	2(3.50)	0	24.000	<0.001
羊肉	1(1.92)	1(1.85)	0	0	5.000	0.172
牛奶	11(21.15)	6(11.11)	6(10.52)	1(1.49)	48.000	<0.001
大豆	1(1.92)	3(5.55)	0	0	4.000	0.046
牛肉	0	1(1.85)	0	0	3.000	0.083
虾	4(7.69)	4(7.40)	4(7.01)	0	8.000	0.018
鳕鱼	2(3.84)	1(1.85)	0	0	3.000	0.083

表 4 FeNO、TIgE、外周血 EOS 计数及联合诊断 CVA 的效能
Table 4 The efficacy of FeNO, TIgE, peripheral blood EOS count and their combination in diagnosing CVA

因素	AUC	95%CI	最佳阈值	约登指数	P	灵敏度(%)	特异度(%)
FeNO(ppb)	0.843	0.775~0.911	38.65	0.552	<0.001	73.72	81.48
TIgE(IU/mL)	0.797	0.721~0.873	416.88	0.421	<0.001	64.40	77.77
外周血 EOS 计数($\times 10^9/L$)	0.559	0.440~0.679	0.85	0.043	0.335	51.74	70.38
联合诊断	0.890	0.837~0.942			<0.001	85.19	93.27

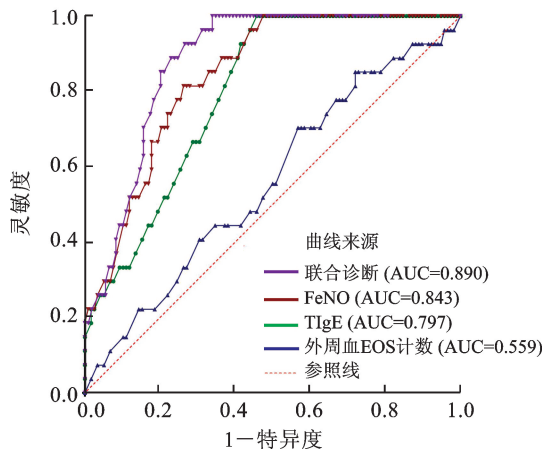


图4 FeNO、TIgE、外周血EOS计数及联合诊断CVA的ROC曲线

Fig.4 ROC curve of FeNO, TIgE, peripheral blood EOS count and combined diagnosis of CVA

3 讨论

多数情况下,CVA的免疫-炎症机制主要源于2型免疫应答引发的炎症反应,临床以EOS、FeNO及IgE升高为典型表现,并伴有气道高水平的白介素(interleukin, IL)-4、IL-5等2型细胞因子升高^[13]。目前,国内外学者将EOS、IgE及FeNO作为2型气道炎症相关的生物标志物^[1,14]。全球哮喘防治倡议2021指出,重症哮喘患者2型气道炎症的占比较高^[13]。CVA患儿虽无哮喘的典型症状,但仍存在持续气道炎症和气道高反应性,已成为慢性咳嗽的首要因素,若不能得到及时有效地治疗,反复发作最终可发展为典型哮喘^[15]。因CVA仅以咳嗽为唯一症状,临床上极易出现误诊和漏诊,早期鉴别诊断并合理治疗对CVA患儿的生活质量及预后有重要意义。

3.1 CVA与FeNO的关系

FeNO是嗜酸性粒细胞炎症的标志物^[16-17]。在气道炎症发展过程中,炎症因子能够直接刺激NO合成酶转录,使得FeNO水平上升^[18]。本研究显示,CVA组FeNO明显高于其他三组,与既往研究结果一致^[19-21];两两组间比较显示,CVA组与其他三组、UACS组与对照组的FeNO比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);提示对FeNO的检测可协助甄别慢性咳嗽的CVA患儿。单独使用FeNO诊断CVA并不可靠,临床上常将肺功能作为辅助诊断方

法。有研究显示,肺功能反应的是气道通气功能,与FeNO之间无相关性^[22]。因此需寻找更有效的反应气道炎症的检测手段。

3.2 CVA与2型气道炎症的关系

2型气道炎症是多种疾病,特别是过敏性疾病共同的病理、生理机制。流行病学调查发现,60%~70%的CVA患儿是过敏体质,过敏体质可以增加CVA的发生概率^[23-24]。有研究显示,过敏性鼻炎等2型气道炎症疾病是学龄前儿童哮喘的危险因素^[25]。更有学者认为,在儿童哮喘表型的研究中,高2型气道炎症表型稳定性高,并可持续终身^[26]。本研究显示,CVA组的TIgE明显高于其他三组,两两组间比较显示,CVA组与UACS组、PIC组、对照组TIgE比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);这与栾军^[27]研究得出血清IgE参与了CVA的发生及发展,可将TIgE作为协助诊断CVA的指标结论相一致。有研究表明,EOS计数增高可作为儿童2型气道炎症性喘息性疾病预测指标之一^[28]。但在本研究中,CVA组外周血EOS计数明显高于其他三组,但与PIC组比较差异不明显,考虑CVA患儿与哮喘患儿相比,临床症状、气道炎症或过敏程度有一定差异,需要进一步增加样本量及详细分组进行分析。

3.3 CVA与过敏原的关系

本研究显示,慢性咳嗽患儿主要对吸入物过敏,引起CVA组患儿吸入性过敏原前三位的是交链孢霉、屋尘及猫上皮,阳性率分别为29.62%、22.22%及14.81%。这与赵胜超等^[29]指出过敏原会导致气管收缩性降低,增加肺部及支气管炎症反应的结论相似。过敏原侵袭刺激机体免疫,产生2型细胞因子、EOS及TIgE升高为特征的免疫反应,加重了CVA的病情。本研究显示,在CVA组中,食入性过敏原阳性率最高的前三位是鸡蛋、牛奶和虾,阳性率分别为12.96%、11.11%、7.40%;但分析结果显示,UACS组这三种食入性过敏原的阳性率(21.15%、21.15%、7.69%)均高于CVA组,这与既往研究^[30]结果有差异。本研究探索范围是儿童慢性气道炎症,统计了所有的阳性过敏原在本组中的比例,寻找慢性咳嗽的主要致敏原,吸入性过敏原发生慢性咳嗽的概率较大。过敏原阳性率不同于过敏原阳性等级,并非所有的低级别SIgE阳性结果都有临床意

义^[31]。虽然 CVA 组的前三位食入性过敏原阳性率低于 UACS 组,但总 TIgE 明显高于 UACS 组,是否能认定 CVA 患儿的此三种食入性致敏原的慢性气道炎症发生率低于 UACS 患儿,还要结合临床表现、TIgE 及其他辅助检查进行评估,更需要进一步扩大样本,在未来的工作中探索对于组间过敏等级之间的比较,或分析交叉致敏对结果的影响。

3.4 FeNO 和 TIgE 及外周血 EOS 计数诊断 CVA 的效能分析

目前 FeNO 诊断 CVA 的阈值无统一标准,缺少其与 TIgE、外周血 EOS 计数联合诊断 2 型气道炎症 CVA 有价值的研究。本研究显示,FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数联合诊断 CVA 的 AUC 为 0.890,特异度、灵敏度都高于单一检测指标;FeNO 诊断 CVA 的最佳阈值为 38.65ppb。符合 2011 年美国胸科学会临床指南^[32]推荐气道嗜酸性炎症标志物的诊断界值(成人>25ppb,儿童>20ppb)。因此,可将 FeNO>38.65ppb 作为诊断 CVA 的预测值。这与其他学者研究结果^[33-34]有一定的差异,考虑可能是检测 FeNO 时的环境、时间、仪器,以及患儿的年龄、体表面积和配合程度等影响了检查结果,因此需要纳入更多的样本量,统一测量标准及质控条件,进一步明确 FeNO 诊断 2 型气道炎症相关 CVA 的最佳阈值。

综上所述,FeNO、TIgE 及外周血 EOS 计数可作为诊断儿童 2 型气道炎症相关慢性咳嗽中 CVA 的重要诊断依据,三者关系密切,联合应用可提高诊断 CVA 的准确性。FeNO>38.65ppb 时诊断 CVA 的灵敏度和特异度较高。本研究中三种检测手段相对简单易行,可协助临床上对 CVA 与其他慢性咳嗽进行鉴别诊断,指导临床治疗,监测治疗效果,预防哮喘的发生。

[参考文献]

[1]中华医学会变态反应学分会.2 型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J].中华医学杂志,2022,102(42):3349-3373.
[2]韩鹏,郑跃杰,申昆玲.儿童 2 型炎症及其生物治疗进展[J].中华实用儿科临床杂志,2023,38(11):801-805.
[3]孙晓丽,张湘华,曹晓玮.呼出气一氧化氮对支气管哮喘的诊断价值及其与疾病严重程度的关系[J].中国医药导报,2020,17(22):82-85.

[4]李雨含,苏松,刘俊荣,等.儿童慢性咳嗽的病因构成比变化趋势研究进展[J].国际儿科学杂志,2023,50(9):630-633.
[5]Liu X,Wang X,Yao X,et al.Value of exhaled nitric oxide and FEF25-75 in identifying factors associated with chronic cough in allergic rhinitis[J].Allergy Asthma Immunol Res,2019,1(6):830-845.
[6]中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.
[7]母东勤,刘利英.呼出气一氧化氮分数联合气道反应性测定对儿童咳嗽变异性哮喘早期鉴别价值分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1528-1531.
[8]党向阳,唐雨一,李卫国,等.呼出气一氧化氮检测对儿童咳嗽变异性哮喘诊断价值的系统评价和 meta 分析[J].上海交通大学学报(医学版),2023,43(6):680-688.
[9]Bolayir A,Cigdem B,Gokce S F,et al.The effect of eosinopenia on mortality in patients with intracerebral hemorrhage[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2017,26(10):2248-2255.
[10]何进,唐昌鹏,杨菊.血清 IL-5、IL-37 及 EOS 水平在学龄前期儿童支气管哮喘发病中变化及临床意义[J].热带医学杂志,2020,20(11):1488-1491.
[11]中国医药教育协会儿科专业委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会,等.中国儿童支气管哮喘诊治现状及发展策略(2022)[J].中华实用儿科临床杂志,2023,38(9):647-680.
[12]中华医学会呼吸病分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):13-46.
[13]Reddel H K,Bacharier L B,Bateman E D,et al.Global initiative for asthma strategy 2021:executive summary and rationale for key changes[J].Eur Respir J,2021,59(1):2102730.
[14]Couillard S,Shrimanker R,Chaudhuri R,et al.Fractional exhaled nitric oxide nonsuppression identifies corticosteroid-resistant type 2 signaling in severe asthma[J].Am J Respir Crit Care Med,2021,204(6):731-734.
[15]Abd El Wahab W M,Ali M I,Ibrahim S S,et al.Toxocariasis: potential association with bronchial asthma, and pneumonia among pediatric children[J].J Parasit Dis,2023,47(1):93-100.

- [16] Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough[J]. *Respir Med*, 2008, 102(10): 1452-1459.
- [17] Maniscalco M, Faraone S, Sofia M, et al. Extended analysis of exhaled and nasal nitric oxide for the evaluation of chronic cough[J]. *Respir Med*, 2015, 109(8): 970-974.
- [18] 杨燕, 蒋幼凡, 江德鹏. FeNO 联合嗜酸性粒细胞计数对 COPD 患者 ICS 治疗的应用价值研究[J]. *四川医学*, 2022, 43(2): 139-144.
- [19] Asano T, Takemura M, Fukumitsu K, et al. Diagnostic utility of fractional exhaled nitric oxide in prolonged and chronic cough according to atopic status[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 344-350.
- [20] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma[J]. *Allergol Int*, 2013, 62(2): 251-257.
- [21] 左丹华, 王丹, 邵楠, 等. 呼出气一氧化氮联合小气道功能检查对小儿咳嗽变异性哮喘与感染后咳嗽引起的慢性咳嗽的鉴别诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(14): 98-101.
- [22] 莫巧字, 曾嵘. 呼出气一氧化氮检测对儿童哮喘的临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(2): 203-205.
- [23] Lai K, Liu B, Xu D, et al. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction?: a prospective, observational study[J]. *Chest*, 2015, 148(4): 887-894.
- [24] 庞英, 朱书瑶, 江南静, 等. 小儿咳嗽变异性哮喘的影响因素分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(7): 958-962.
- [25] 关志远, 冯雍, 韩晓华. 呼出气一氧化氮联合脉冲振荡检查在学龄前儿童哮喘中的诊断价值研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(9): 1020-1026.
- [26] Maison N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(3): 2102288.
- [27] 栾军. 免疫球蛋白 E 介导的咳嗽变异性哮喘患儿呼出气一氧化氮和肺功能指标水平分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(11): 2015-2017.
- [28] 高文娟, 郭帅, 周慧, 等. 呼出气一氧化氮、外周血嗜酸性粒细胞在儿童喘息疾病中的应用价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(8): 18-22.
- [29] 赵胜超, 黄兴楚. 1~5 岁咳嗽变异性哮喘患儿肺功能及过敏原分析[J]. *中国继续医学教育*, 2020, 12(34): 125-129.
- [30] 苏乐, 王英娟, 贺巧峰. 血清特异性过敏原、总 IgE 水平与儿童慢性咳嗽的相关性分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(19): 2965-2968.
- [31] Söderström L, Lilja G, Borres M P, et al. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood[J]. *Allergy*, 2011, 66(8): 1058-1064.
- [32] Dweik R A, Boggs P B, Erzurum S C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602-615.
- [33] 张钰, 申永旺, 田君平. 呼出气一氧化氮在儿童慢性咳嗽病因诊断中的应用价值[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(26): 114-117.
- [34] 蒋国路, 陈小菊, 蒋莉, 等. 呼出气一氧化氮联合肺功能及外周血嗜酸性粒细胞比例检测在咳嗽变异性哮喘诊断中的价值[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(5): 486-492.

[专业责任编辑: 孙欣荣]

[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 牛 惠]