

- 疗过敏性鼻炎的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2547-2550.
- [6] 谭凤武, 黎可华, 邓亚萍, 等. 鼻内镜下翼管神经切断术治疗中重度变应性鼻炎疗效及安全性的 meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(6): 351-356.
- [7] 于青青, 萧建新, 张超, 等. 鼻内镜下高选择性翼管神经切断术治疗难治性鼻黏膜高反应性疾病的临床研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 96-100.
- [8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [9] 赵建辉, 刘剑锋, 韩军, 等. 内镜下鼻后神经切断治疗变应性鼻炎的解剖与临床疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(3): 295-300.
- [10] 李志, 杨婷婷, 李文哲, 等. 外周血 Th9、Th22 和 Treg 细胞及细胞因子在过敏性鼻炎中的研究[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(6): 643-647.
- [11] KAMINUMA O, NISHIMURA T, SAEKI M, et al. T cell-mediated nasal hyperresponsiveness in allergic rhinitis[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 36-40.

收稿日期: 2024-07-01

(本文编辑: 孙海儿)

上-下气道呼出气一氧化氮对儿童慢性咳嗽病因的诊断价值

何丽丹, 奚晓宾, 章晓静, 陈斯琼

【关键词】 慢性咳嗽; 口呼出气; 鼻呼出气; 临床价值

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.026

【中图分类号】 R725.6 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1354-03

近年来, 儿童慢性咳嗽发病人数逐年增多, 诱发慢性咳嗽的病因多样, 我国学龄期儿童慢性咳嗽前两位病因为咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS), 且部分患儿存在咳嗽变异性哮喘合并上气道咳嗽综合征(CVA+UACS), 属于多病因的慢性咳嗽^[1]。在众多诊断方法中, 口呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作为一种新兴的非侵入性检测手段, 近年来受到了广泛关注。FeNO 的检测原理基于气道炎症过程中一氧化氮(NO)的产生, NO是由气道炎症细胞, 尤其是嗜酸性粒细胞产生的, 其水平与气道炎症程度正相关^[2]。因此, 通过测量 FeNO 水平, 可以间接评估气道的炎症状态。同时, 鼻呼出气一氧化氮(fractional nasal nitric oxide, FnNO)在气道过敏性疾病的诊断和治疗监控中亦具有重要的应用价值。基于此, 本研究旨在评

估 FeNO、FnNO 检测对儿童慢性咳嗽病因的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集温州市中西医结合医院儿科门诊及儿科病区 2022 年 8 月至 2024 年 4 月诊治的符合病例纳入标准的慢性咳嗽患儿 100 例, 纳入标准: (1)年龄 6 岁及以上; (2)符合儿童慢性咳嗽定义, 咳嗽为主要或唯一的临床表现, 病程 > 4 周, 胸部 X 线片未见明显异常者; (3)生长发育正常; (4)符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》^[3]中相应的诊断标准。排除标准: (1)近 4 周内出现急性呼吸道感染史的患儿; (2)存在支气管纤毛不动综合征、肺发育不良的患儿; (3)合并肝肾功能障碍或先天性疾病的患儿; (4)因各种原因未能配合检测的患儿。并纳入同期健康体检儿童 20 例(健康对照组)。将 100 例慢性咳嗽患儿根据不同病因分组: 嗜酸性气道炎症患儿 60 例(包括常规治疗组 30 例、糖皮质激素治疗组 30 例), 包括咳嗽变异性哮喘(CVA)组 20 例、上气道咳嗽综合征(UACS)组 20 例、CVA+

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20220277)

作者单位: 325000 浙江省温州, 温州市中西医结合医院

通信作者: 何丽丹, Email: HLD13868806003aa@126.com

UACS组 20例;非嗜酸性气道炎症患儿 40例(包括常规治疗组 20例、糖皮质激素治疗组 20例)。本研究获得温州市中西医结合医院医学伦理委员会审批,所有研究对象均由法定代理人同意参加并签署书面知情同意书。

1.2 方法 所有受试者参加检测前 1h无吸烟或被动吸烟、未饮食、未做剧烈运动、未参加肺功能检查。检测前 3h未进食韭菜、葱蒜、芥蓝、甜菜根、卷心菜、芹菜、莴笋、萝卜等蔬菜及烟熏制的鱼及肉类食品(富含氮或精氨酸的食物)。

1.2.1 FeNO测定 受试者需通过过滤器吸入无NO的气体,直至肺总量完全充盈;随后,受试者需按照指导以稳定的呼气流速(50 ml/s)呼出肺内气体;当呼气达到稳定状态,并持续稳定超过 3s时,测试仪器将自动记录测量数值并展示相应的分析曲线。

1.2.2 FnNO测定 在进行FnNO测定之前,需对受试者的鼻腔进行详细检查,并进行必要的清洁工作,以确保鼻腔畅通无阻;使用特制的鼻呼头封闭一侧鼻孔,通过导管抽取鼻腔内气体,同时保持恒定的流速(10 ml/s);采用纳库仑电量传感器对抽取的鼻腔气体进行连续监测与分析,在此过程中,受试者需采用特定的“吹哨样呼气法”,确保软腭维持封闭状态;当哨声清晰且持续不断时,开始采集鼻腔气体样本,采集时间应不少于 6s。

1.3 观察指标 (1)各组 FeNO 及 FnNO 水平。(2) FeNO 联合 FnNO 检测的灵敏度和特异度。以《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)》中相应的诊断标准为“金标准”,记录各组中符合 CVA、UACS、CVA+UACS 的患儿人数,根据受试者工作特征曲线(ROC)计算 FeNO 联合 FnNO 检测的灵敏度和特异度。(3)咳嗽症状积分。参考《咳嗽的诊断与

治疗指南》^[4]的咳嗽症状积分表,观察其常规治疗和糖皮质激素治疗前后患儿的咳嗽症状积分情况。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;各参数预测效能采用 ROC,并计算曲线下面积(AUC)。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿的 FeNO 及 FnNO 水平分析 CVA 组、UACS 组、CVA+UACS 组患儿的 FeNO 水平、FnNO 水平明显升高,且 CVA 组、UACS 组、CVA+UACS 组和健康对照组患儿的 FeNO 水平、FnNO 水平间均存在显著差异(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 FeNO 联合 FnNO 的预测效能 ROC 曲线分析显示,FeNO 及 FnNO 检测对慢性咳嗽均具有预测效能(均 *P* < 0.05),FeNO 与 FnNO 联合检测的灵敏度及特异度最高,见表 2。

2.3 常规治疗和糖皮质激素治疗前后患儿的咳嗽症状积分比较 非嗜酸性气道炎症患儿 40 例,常规治疗 20 例患儿和糖皮质激素治疗 20 例患儿治疗前后咳嗽症状积分差异无统计学意义(*t*=0.45, *P* > 0.05)。嗜酸性气道炎症患儿 60 例,常规治疗 30 例患儿和糖皮质激素治疗 30 例患儿治疗后咳嗽症状积分差异有统计学意义(*t*=3.96, *P* < 0.05),见表 3。

表 1 各组患儿的 FeNO 及 FnNO 水平分析 ppb

分组	例数	FeNO	FnNO
CVA 组	20	40.00±4.65	375.50±35.68
UACS 组	20	15.90±1.65	665.05±54.65
CVA+UACS 组	20	38.15±4.11	667.60±61.05
健康对照组	20	10.25±1.04	312.50±31.34
<i>F</i> 值		12.41	24.65
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05

表 2 FeNO 联合 FnNO 的预测效能

分组	AUC	截断值(分)	<i>P</i> 值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
FeNO	0.713	6.520	< 0.05	58.50	71.80	0.561 ~ 0.801
FnNO	0.788	3.650	< 0.05	62.30	68.80	0.714 ~ 0.811
FeNO 联合 FnNO	0.811	8.910	< 0.05	81.50	85.30	0.721 ~ 1.896

注:FeNO 为口呼出气一氧化氮,FnNO 为鼻呼出气一氧化氮

表 3 常规治疗和糖皮质激素治疗前后患儿的咳嗽症状积分比较

分组	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
非嗜酸性气道炎症	常规组(<i>n</i> =20)	2.75±0.54	1.40±0.37	9.22	< 0.05
	糖皮质激素治疗组(<i>n</i> =20)	2.70±0.56	1.35±0.33	9.29	< 0.05
嗜酸性气道炎症	常规组(<i>n</i> =30)	2.67±0.74	1.41±0.41	8.16	< 0.05
	糖皮质激素治疗组(<i>n</i> =30)	2.74±0.71	1.03±0.33	11.96	< 0.05

3 讨论

儿童慢性咳嗽好发于学龄前和学龄期,病程迁延,严重影响患儿生活和学习;且慢性咳嗽病因多、鉴别难,涉及的辅助检查项目多,部分检查痛苦^[5]。NO对呼吸系统的多种生理和病理机制具有重要的调节作用,在病理状态下NO的过量产生可能会促进炎症过程,导致氧化损伤、血浆渗出和黏液分泌增加等一系列不良反应,加剧气道高反应性的进展^[6]。近年来,对于儿童慢性咳嗽的病因诊断,FeNO和FnNO的联合检测逐渐受到重视,这两种生物标志物在评估气道炎症和哮喘控制水平方面表现出独特的优势。

FeNO是一种无创性的检测方法,能够反映下呼吸道气道炎症情况,尤其在哮喘等嗜酸性气道炎症性疾病中具有重要的诊断价值,而FnNO则更多地反映了上呼吸道的气道炎症情况,对于评估UACS等上呼吸道疾病具有重要意义^[7]。本研究结果显示,CVA组、UACS组和CVA+UACS组患儿的FeNO水平、FnNO水平存在差异(均 $P < 0.05$)。CVA组FeNO水平通常较高,这可能是因为CVA虽然表现为咳嗽,但本质上仍然是哮喘的一种,存在气道高反应性和下呼吸道嗜酸性气道炎症,这种炎症会导致NO产生增加,使FeNO水平升高;而在UACS组中,虽然也存在一定程度的嗜酸性气道炎症,但由于病变主要集中在上呼吸道,因此FnNO水平可能更高,UACS通常由鼻炎、鼻窦炎等引起,这些疾病会导致上呼吸道的嗜酸性气道炎症,进而影响NO的产生和排出;对于CVA+UACS组,由于同时存在下呼吸道和上呼吸道的嗜酸性气道炎症,因此FeNO和FnNO水平都可能升高,这种双重炎症的影响使得该组患儿的NO水平显著高于其他两组,也提示了病情的复杂性和治疗的挑战性。

本研究结果显示,FeNO及FnNO检测对慢性咳嗽的不同病因具有预测效能($P < 0.05$),联合检测的灵敏度及特异度最高;非嗜酸性气道炎症常规治疗和糖皮质激素治疗后患儿的咳嗽症状积分无明显差异($P > 0.05$),而嗜酸性气道炎症常规治疗和糖皮质激素治疗后患儿的咳嗽症状积分差异显著($P < 0.05$)。分析原因可能与气道炎症的复杂性和联合检测的互补性有关,慢性咳嗽往往是由多种因素共同

作用引起的,而FeNO和FnNO分别反映了不同部位的气道炎症情况,联合检测能够更全面地反映气道炎症的复杂性,从而提高诊断的准确性^[8]。FeNO和FnNO在反映气道炎症方面具有一定的互补性,如FeNO可能受到下呼吸道气道炎症的影响而升高,而FnNO则可能受到上呼吸道气道炎症的影响而升高,联合检测能够综合考虑这两种情况,减少漏诊和误诊的发生^[9]。

综上所述,FeNO和FnNO水平的变化可作为慢性咳嗽病因诊断的重要指标,联合检测FeNO和FnNO可提高慢性咳嗽诊断的灵敏度和特异度。此外,对于非嗜酸性气道炎症患儿,常规治疗和糖皮质激素治疗在改善咳嗽症状方面效果相当,提示对于这部分患儿从糖皮质激素治疗中获益可能性低^[10],应避免过度使用糖皮质激素,以减少潜在的不良反应。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 胡次浪,黄坚,丁国标,等.江西省3~14岁儿童慢性咳嗽流行病学特征[J].中国妇幼保健,2022,37(24):4684-4687.
- [2] 吴中红.呼出气一氧化氮在儿童呼吸系统过敏性疾病诊断和治疗中的应用[J].临床儿科杂志,2023,41(5):328-332.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [5] 郭黎明,吴峰.慢性咳嗽的病因分析[J].国际呼吸杂志,2023,43(8):925-930.
- [6] 潘倩倩,蔡仁萍,潘迪飞,等.FeNO联合肺功能检测在慢性咳嗽病人小气道病变及病因诊断中的价值[J].蚌埠医学院学报,2021,46(2):198-201.
- [7] 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.
- [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] 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.
- [10] 李阳,张宇翔,张蓉芳.呼出气一氧化氮、肺泡一氧化氮和嗜酸性粒细胞对3~6岁儿童呼吸系统疾病的鉴别诊断价值[J].实用临床医药杂志,2024,28(6):74-78.

收稿日期:2024-05-19

(本文编辑:吴迪汉)