

文章编号 1006-8147(2022)05-0535-06

论 著

## FeNO 和 MMEF 对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值

谢一白<sup>1</sup>, 刘长山<sup>2</sup>

(1.天津市海河医院儿科,天津市呼吸病研究所,天津 300010;2.天津医科大学第二医院儿科,天津 300211)

**摘要** 目的:评价呼出气一氧化氮(FeNO)和肺功能相关指标在儿童伴或不伴变应性鼻炎(鼻炎)的咳嗽变异性哮喘(CVA)与其他慢性咳嗽中的诊断价值。方法:收集2015年10月—2021年8月在天津医科大学第二医院儿科门诊行肺功能和FeNO检测的199例慢性咳嗽(慢咳)患儿信息,进行回顾性分析。将慢咳患儿分为CVA组( $n=86$ )和非CVA(NCVA组, $n=113$ )。通过建立受试者工作特征(ROC)曲线,比较FeNO和肺通气功能指标,包括第一秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速值(PEF)、最大呼气中期流速(MMEF)、50%肺活量时的最大呼气流速(MEF50)及25%肺活量时的最大呼气流速(MEF25)在预测CVA的临床价值。结果:经过筛选FeNO预测价值最高( $P<0.001$ )。FeNO、MMEF和MEF25可能是区分CVA和NCVA的有效指标(均 $P<0.05$ )。FeNO和MMEF对CVA和NCVA的鉴别预测最佳临界值分别为21.5 ppb[曲线下面积(AUC)为0.916;敏感性为80.16%;特异性为75.92%;PPV 64.12%;NPV 87.50%]和84.5%预计值(AUC为0.726;敏感性为61.90%;特异性为77.66%;PPV 75.58%;NPV 64.60%)。FeNO联合MMEF诊断CVA的最佳临界值为 $>21.5$  ppb, MMEF $<84.5\%$ 预计值(AUC为0.988)。FeNO对于鉴别儿童慢咳中鼻炎受试者和非鼻炎受试者的不同临界值分别:21.5 ppb(敏感性为95.9%,特异性为81.1%)和27 ppb(敏感性为84.6%,特异性为78.3%)。鼻炎受试者的AUC(0.925)明显高于非鼻炎受试者(0.871)。FeNO联合MMEF对于鉴别鼻炎患儿的AUC为0.989,敏感性为95.9%,特异性为84.4%。对于非鼻炎受试者,FeNO联合MMEF的AUC为0.500,敏感性为47.6%,特异性为80.0%。结论:FeNO和MMEF在儿童慢咳中对CVA鉴别可能有较大的价值。FeNO和MMEF联合使用的预测效果明显优于单独使用。FeNO联合MMEF对与儿童慢咳中CVA伴有鼻炎者预测的准确性高于非鼻炎患儿。

**关键词** 慢性咳嗽;咳嗽变异性哮喘;呼出气一氧化氮;最大呼气中期流速;儿童

中图分类号 R725.6

文献标志码 A

### Diagnostic value of FeNO and MMEF for cough variant asthma in children

XIE Yi-bai<sup>1</sup>, LIU Chang-shan<sup>2</sup>

(1.Department of Pediatrics, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin Institute of Respiratory Diseases, Tianjin 300010, China; 2. Department of Pediatrics, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the diagnostic value of exhaled nitric oxide(FeNO) and lung function-related indicators in cough variant asthma(CVA) and other chronic cough in children with and without allergic rhinitis. **Methods:** The information of 199 children with chronic cough who underwent pulmonary function and FeNO examinations in the Department of Pediatrics, The Second Hospital of Tianjin Medical University from October 2015 to August 2021 were collected for a retrospective analysis. Children with chronic cough were divided into CVA group( $n=86$ ) and non-CVA (NCVA) group ( $n=113$ ) according to the published diagnostic criteria. The diagnostic efficacy of FeNO and pulmonary function-related indicators, including the first second forced expiratory volume (FEV1), peak expiratory flow rate (PEF), maximum mid-expiratory flow rate (MMEF), maximum expiratory flow rate at 50% of lung capacity (MEF50), and maximum expiratory flow rate at 25% of lung capacity (MEF25) in predicting CVA in children with chronic cough were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analyses. **Results:** After screening, FeNO had the highest predictive value ( $P<0.001$ ). FeNO, MMEF and MEF25 might be effective indicators in distinguishing CVA from NCVA ( $P<0.05$ ). The optimal threshold of distinguishing CVA from NCVA for FeNO and MMEF was 21.5 ppb (0.916 for AUC; sensitivity, 80.16%; specificity, 75.92%; PPV, 64.12%; NPV, 87.50%) and 84.5% expected values (AUC, 0.726; sensitivity, 61.90%; specificity, 77.66%; PPV, 75.58%; NPV, 64.60%), respectively. The optimal critical value of FeNO combined with MMEF for CVA diagnosis was  $>21.5$  ppb, and MMEF  $<84.5\%$ . The cutoff for the combination of FeNO with MMEF for identifying CVA from chronic cough was  $>21.5$  ppb, and MMEF  $<84.5\%$  (AUC=0.988). Furthermore, FeNO demonstrated different thresholds for differentiating CVA in children with and without rhinitis: 21.5 ppb (sensitivity 95.9%, specificity 81.1%) for rhinitis and 27 ppb (sensitivity 84.6%, specificity 78.3%) for non-rhinitis. The AUC of rhinitis subjects (0.925) was significantly higher than that of non-rhinitis subjects (0.871). The AUC of FeNO combined with MMEF for identifying children with rhinitis was 0.989 (sensitivity, 95.9%; specificity, 84.4%). For non-rhinitis participants, FeNO combined with MMEF had an AUC of 0.500 (sensitivity, 47.6%; specificity, 80.0%). **Conclusion:** FeNO and MMEF show significant value in the identification of CVA in children with chronic

作者简介 谢一白(1986-),女,主治医师,硕士,研究方向:儿科呼吸相关疾病;通信作者:刘长山, E-mail: chshliu@163.com。

cough. The combination of FeNO and MMEF has significantly better predictive value than MMEF alone. FeNO combined with MMEF is more accurate in predicting rhinitis in children with CVA than those without rhinitis.

**Key words** chronic cough; cough variant asthma; fractional exhaled nitric oxide; maximum mid-expiratory flow rate; children

在中国,41%以上的慢性咳嗽儿童的主要病因是咳嗽变异性哮喘(CVA),尤其在学龄前和学龄期儿童更为多见<sup>[1]</sup>。CVA是一种特殊类型的哮喘,仅表现为咳嗽,抗哮喘治疗有效。对CVA易产生误诊和漏诊<sup>[2]</sup>,支气管激发试验等诊断性试验又难以开展。一氧化氮(NO)主要是在气道上皮细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的催化下产生<sup>[3]</sup>,呼出气一氧化氮(FeNO)是气道炎症的生物标志物<sup>[4]</sup>,在CVA患者有诊断价值<sup>[5]</sup>。FeNO可用于评估哮喘患儿控制水平<sup>[6]</sup>。哮喘患儿肺通气功能检测常通过一秒钟用力呼气容积(FEV1)和呼气峰流速值(PEF)完成,而最大呼气中期流量(MMEF)定义为用力肺活量(FVC)的25%~75%时的平均用力呼气流量,用力呼气流量为FVC的50%(MEF50)、用力呼气流量为FVC的25%(MEF25),可以反映小气道的功能状态<sup>[7]</sup>。MMEF、MEF50、MEF25对哮喘的诊断也起着重要的作用<sup>[8]</sup>。变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR,以下“鼻炎”均为“变应性鼻炎”)是暴露于变应原后由免疫球蛋白E(immune globulin E,IgE)介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病<sup>[9]</sup>,哮喘患者变应程度加重,上气道炎症逐渐加重,并发AR的可能性增大<sup>[10]</sup>。本研究的目的是评价FeNO和MMEF在伴或不伴AR的慢咳患儿中鉴别出CVA的诊断价值,以期儿童慢咳的病因诊断提供新思路。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集自2015年10月—2021年8月在天津医科大学第二医院儿科门诊的慢性咳嗽患儿信息,纳入的患儿均进行了FeNO和通气肺功能测定。纳入标准如下:(1)年龄4~14岁。(2)咳嗽为唯一或主要症状,持续至少4周,无肺部疾病的影像学表现。(3)近4周末使用全身性糖皮质激素治疗。(4)无发热、痰中带血或活动性呼吸道感染。排除标准:(1)胸X线片明显异常者。(2)伴有严重全身疾病者。(3)无法配合研究以及研究数据不完整者。(4)近1个月内使用过糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂等药物者<sup>[11]</sup>。

CVA的临床特征和诊断参照《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》<sup>[12]</sup>。慢性咳嗽除CVA外均诊断为非咳嗽变异性哮喘(NCVA),包括上气道咳嗽综合征、感染后咳嗽、胃食道反流性咳嗽、过敏性咳嗽、儿童哮喘等。AR是一种症状性鼻部疾病,是由

IgE介导的过敏原反应相关的炎症<sup>[13]</sup>。其症状包括阵发性打喷嚏、鼻漏、鼻塞和发痒等<sup>[10]</sup>,过敏原的诊断可为皮肤点刺试验(SPT)和/或血清过敏原特异性IgE检测<sup>[12]</sup>。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 研究对象分组及检测指标** 共纳入199例符合纳入标准的患者,参照《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》将患儿分为CVA组和NCVA组,并根据是否伴有鼻炎进一步分组。

**检测指标:**(1)肺功能:记录指标包括:FEV1、呼气峰流速值(PEF)、MMEF、MEF50、MEF25。(2)FeNO。

**1.2.2 FeNO检测** 采用NIOX VERO(瑞典Aerocrine公司,12-1000);尚沃纳库仑呼气分析仪(Sunvou,无锡市尚沃医疗电子股份有限公司),并按照ATS/ERS建议<sup>[10]</sup>进行操作。

**1.2.3 肺功能检测** 采用Power Cube-Body肺功能测试系统(德国康讯医疗电子有限公司)进行肺功能检测。

## 1.3 诊断标准

**1.3.1 CVA<sup>[12]</sup>** (1)持续咳嗽>4周,通常为干咳,常在夜间和(或)清晨发作,运动、遇冷空气后咳嗽加重,临床上无感染征象或经过较长时间抗菌药物治疗无效。(2)支气管舒张剂诊断性治疗咳嗽症状明显缓解。(3)肺通气功能正常,支气管激发试验提示气道高反应性。(4)有过敏性疾病病史,以及过敏性疾病阳性家族史。过敏原检测阳性可辅助诊断。(5)除外其他疾病引起的慢性咳嗽。

**1.3.2 上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome,UACS)<sup>[12]</sup>** (1)持续咳嗽>4周,伴有白色泡沫痰(变应性鼻炎)或黄绿色脓痰(鼻窦炎),咳嗽以晨起或体位变化时为甚,伴有鼻塞、流涕、咽干并有异物感和反复清咽等症状。(2)咽后壁滤泡明显增生,有时可见鹅卵石样改变,或见黏液样或脓性分泌物附着。(3)抗组胺药、白三烯受体拮抗剂和鼻用糖皮质激素对变应性鼻炎引起的慢性咳嗽有效,化脓性鼻窦炎引起的慢性咳嗽需要抗菌药物治疗2~4周。(4)鼻咽喉镜检查或头颈部侧位片、鼻窦X线片或CT片可有助于诊断。

**1.3.3 (呼吸道)感染后咳嗽(post-infection cough,PIC)<sup>[12]</sup>** (1)近期有明确的呼吸道感染病史。(2)咳

嗽持续>4周,呈刺激性干咳或伴有少许白色黏痰。(3)胸部X线片检查无异常或仅显示双肺纹理增多。(4)肺通气功能正常,或呈现一过性气道高反应。(5)咳嗽通常有自限性,如果咳嗽时间超过8周,应考虑其他诊断。(6)除外其他原因引起的慢性咳嗽。

#### 1.3.4 儿童哮喘(Children Bronchial Asthma)<sup>[14]</sup>

(1)反复喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染、运动以及过度通气(如大笑和哭闹)等有关,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。(2)发作时双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。(3)上述症状和体征经抗哮喘治疗有效,或自行缓解。(4)除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。(5)临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音),应至少具备以下1项:(1)证实存在可逆性气流受限:①支气管舒张试验阳性:吸入短效 $\beta_2$ 受体激动剂(如沙丁胺醇压力定量气雾剂200~400 $\mu\text{g}$ )后15min,FEV1增加 $\geq 12\%$ 。②抗炎治疗后肺通气功能改善:给予吸入糖皮质激素和(或)抗白三烯药物治疗4~8周,FEV1增加 $\geq 12\%$ 。(2)支气管激发试验阳性。(3)PEF日间变异率(连续监测2周) $\geq 13\%$ 。符合第1~4条或第4、5条者,可以诊断为哮喘。

#### 1.3.5 过敏性(变应性)咳嗽(atopic cough, AC)<sup>[12]</sup>

(1)咳嗽持续>4周,呈刺激性干咳。(2)肺通气功能正常,支气管激发试验阴性。(3)咳嗽感受器敏感性增高。(4)有其他过敏性疾病病史,变应原皮试阳性,血清总IgE和(或)特异性IgE升高。(5)除外其他原因引起的慢性咳嗽。

1.2.6 变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)<sup>[13]</sup> (1)症状:阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞等症状出现

2个或以上,每天症状持续或累计在1h以上,可伴有流泪、眼痒和眼红等眼部症状。(2)体征:常见鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔水样分泌物。(3)过敏原检测:至少1种过敏原SPT和/或血清特异性IgE阳性,或鼻激发试验阳性。

1.4 统计学处理 使用MedCalc Version 18.2.1、IBM SPSS Statistics 19.0进行数据分析。采用Kolmogorov-Smirnov方法检验所有连续变量分布的正态性。正态分布的变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,而非正态分布的变量以中位数(四分位数)表示。两组连续性变量采用独立样本 $t$ 检验或基于数据分布正态性的Mann-Whitney  $U$ 检验,分类变量以 $n(\%)$ 表示,使用 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价单项或单项参数对CVA的诊断价值。采用Delong检验方法来评估鼻炎和非鼻炎受试者的曲线下面积(AUC)的差异。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患儿的基本信息 共199例符合纳入标准的患者,其中86例(43.4%)CVA患儿,113例(56.6%)NCVA对照。NCVA中UACS 87例,AC 8例,UACS合并PIC 8例,PIC 7例,儿童哮喘3例。CVA组患儿体重、MMEF、MEF25较NCVA组显著降低(均 $P<0.05$ ),身高低于NCVA组,但差异无统计学意义(104.8 vs. 115.1,  $P=0.050$ )。与NCVA组相比,CVA组合并鼻炎的患儿比例高于NCVA组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );FeNO水平显著升高( $P<0.001$ ),见表1。

2.2 两组FeNO值比较 CVA组AR患儿比例高于NCVA组。结果显示,无论是否合并AR,CVA组FeNO水平均显著高于NCVA组(所有患者:50.4 vs. 18.7,  $P<0.001$ ;合并鼻炎者:55.6 vs. 24.6,  $P<0.001$ ;不合并鼻炎者:40.8 vs. 17.6,  $P<0.001$ )(表2)。

表1 两组一般情况比较( $n=199$ )

Tab 1 Comparison of general conditions between the two groups ( $n=199$ )

指标	CVA( $n=86$ )	NCVA( $n=113$ )	检验值	$P$
年龄(岁)	4.8(4~10)	5.2(4~13)	-1.197	0.222
男/女( $n$ )	48/38	61/52	-0.020	0.910
身高(cm)	104.8(69~140)	115.1(60~162)	2.465	0.050
体重(kg)	19.8(7.5~41)	23.1(6.5~65)	0.967	0.012
鼻炎[ $n(\%)$ ]	76(88.4)	95(84.1)	-0.113	0.510
FeNO(ppb)	60.4(19~121)	18.7(5~97)	10.612	<0.001
FEV1(%预测值)	99.0 $\pm$ 24.85	96.7 $\pm$ 22.6	-4.304	0.548
PEF(%预测值)	96.9 $\pm$ 42.2	128.9 $\pm$ 63.2	-2.932	0.234
MMEF(%预测值)	80.6 $\pm$ 27.3	88.9 $\pm$ 27.7	-5.330	0.038
MEF50(%预测值)	76.9 $\pm$ 25.3	82.4 $\pm$ 25.1	-4.730	0.134
MEF25(%预测值)	84.1 $\pm$ 39.1	87.3 $\pm$ 35.5	-5.407	0.004

注:CVA:咳嗽变异性哮喘;NCVA:非咳嗽变异性哮喘;FeNO:呼出一氧化氮;ppb:十亿分之一;FEV1:最大呼气第一秒呼出的气量的容积;PEF:呼气峰值流量;MMEF:最大呼吸中段流量;MEF50:用力呼气流量为FVC的50%;MEF25:用力呼气流量为FVC的25%



表 2 CVA 组与 NCVA 组 FeNO 值比较(ppb)

Tab 2 Comparison of FeNO values between CVA group and NCVA group (ppb)

组别	CVA(n=86)	NCVA(n=113)	Z	P
伴有鼻炎	55.6(62.5±33.4)	24.6(18.2±15.3)	-9.319	<0.001
不伴鼻炎	40.8(48.5±25.8)	17.6(20.6±19.7)	-3.660	<0.001

注:CVA:咳嗽变异性哮喘;NCVA:非咳嗽变异性哮喘;FeNO:呼出一氧化氮;ppb:十亿分之一

2.3 各指标鉴别 CVA 的效能 通过建立 ROC 曲线来评价各种参数对区分 CVA 和 NCVA 的能力。各个指标对于鉴别 CVA 的 AUC 和最佳截断值见表3。AUC 达到 70%以上的指标有 3 个,其中 FeNO 鉴别 CVA 的功効最大(AUC,0.916),其最佳截断值为 21.5 ppb;其次为 MMEF(AUC,0.726;截断值:84.5%),为 MEF25(AUC,0.708;截断值:95.5%)。

2.4 诊断效能 CVA 的 ROC 曲线 进一步将 FeNO 与小气道参数(MMEF 或 MEF25)结合的指标进行 ROC 分析(图 1)。FeNO 联合 MMEF 的 AUC 为

0.988,FeNO 的最佳截断值为 21.5 ppb,MMEF 的最佳截断值为 84.5%。联合应用的 AUC 明显高于单独应用 FeNO 或 MMEF 的 AUC( $P<0.05$ )。FeNO 联合 MEF25 的 AUC 为 0.916,最佳截断值为 FeNO 为 21.5 ppb,MEF25 为 82.5%。组合的 AUC 也显著高于两组 AUC,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

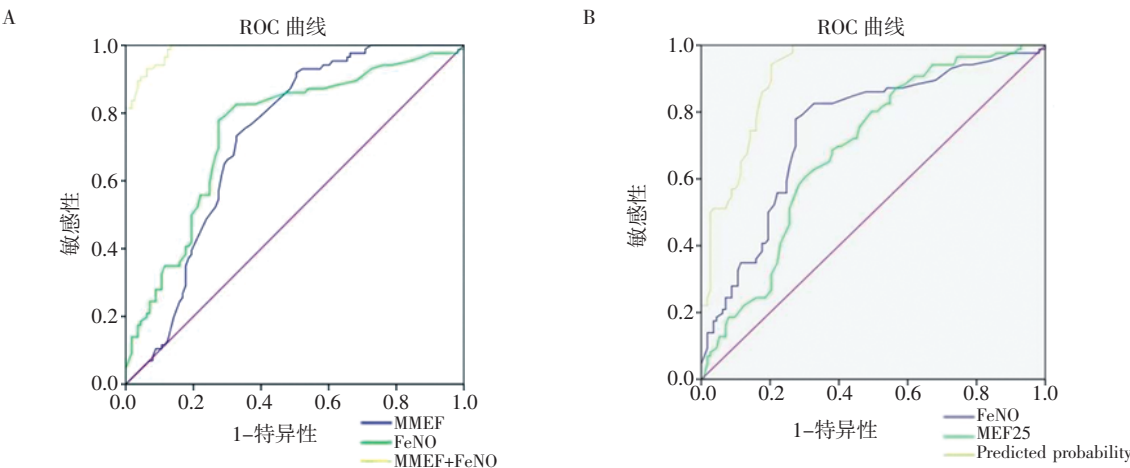
2.5 各指标鉴别 CVA 中合并鼻炎的效能检测 不同组的 ROC 曲线分析显示了 FeNO 水平对于鼻炎受试者和非鼻炎受试者的不同临界值分别:21.5 ppb(敏感性为 95.9%,特异性为 81.1%),27 ppb(敏感性为 84.6%,特异性为 78.3%)。鼻炎受试者的 AUC(0.925)明显高于非鼻炎受试者(0.871)(图 2A)。FeNO 联合 MMEF 对于鉴别鼻炎患儿的 AUC 为 0.989,敏感性为 95.9%,特异性为 84.4%。从慢咳中鉴别 CVA 的截断值 FeNO 为 27 ppb,MMEF 为 78.5%。对于非鼻炎受试者,FeNO 联合 MMEF 的 AUC 为 0.500,敏感性为 47.6%,特异性为 80.0%。从慢性咳嗽中识别 CVA 的 FeNO 和 MMEF 临界值分为 21.5 ppb 和 83.5%。

表 3 各指标鉴别 CVA 的效能

Tab 3 Indicators to identify the effectiveness of CVA

指标	Cutoff	AUC(95%CI)	SE%	SP%	PPV(%)	NPV(%)	PLR	NLR
FeNO(ppb)	21.5	0.916(0.879~0.954)	80.16	75.92	64.12	87.50	3.33	0.26
FEV1(%)	101.0	0.626(0.549~0.703)	60.76	59.24	22.26	87.50	1.49	0.66
PEF(%)	124.0	0.579(0.500~0.659)	45.00	57.55	31.40	70.80	1.06	0.96
MMEF(%)	84.5	0.726(0.656~0.797)	61.90	77.66	75.58	64.60	2.77	0.49
MEF50(%)	82.5	0.688(0.614~0.761)	55.37	75.64	77.91	52.21	2.27	0.59
MEF25(%)	95.5	0.708(0.637~0.780)	60.42	72.82	67.44	66.37	2.22	0.54

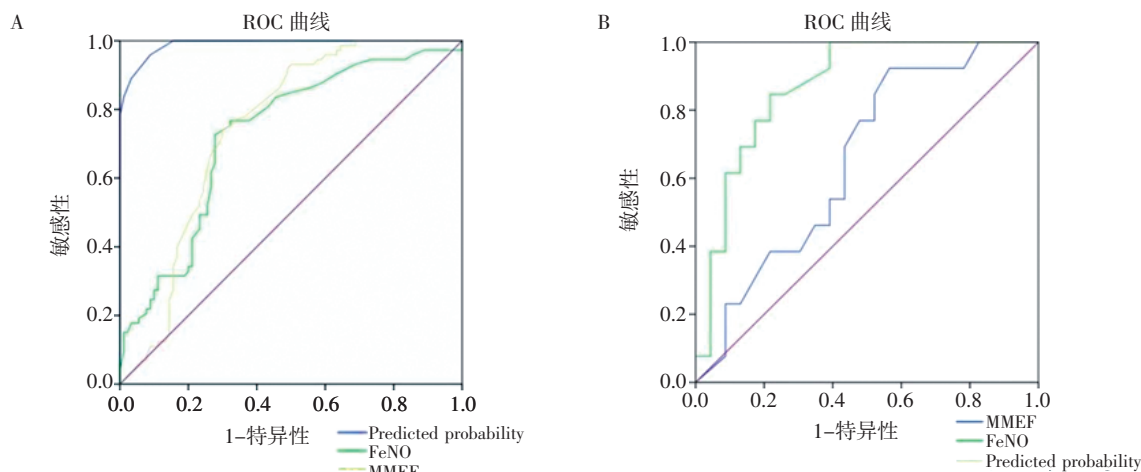
注:Cutoff:临界值;AUC:ROC 曲线下与坐标轴围成的面积;SE:敏感性;SP:特异性;PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;PLR:阳性似然比;NLR:阴性似然比



注:AUC:曲线下面积;MMEF:最大呼吸中段流量;MEF25:用力呼气流量为 FVC 的 25%;FeNO:呼出一氧化氮;A:FeNO 联合 MMEF 预测 CVA 的 ROC 曲线( $n=199$ );B:FeNO 联合 MEF25 预测 CVA 的 ROC 曲线( $n=199$ )

图 1 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve



注:AUC: 曲线下面积;FeNO: 呼出一氧化氮;MMEF: 用最大呼吸中段流量;A:FeNO 诊断 CVA 的 ROC 曲线分析;B:FeNO 联合 MMEF 诊断

CVA 的 ROC 曲线分析

图2 ROC 曲线分析

Fig 2 ROC curve analysis

### 3 讨论

咳嗽反射是一种防止吸入的气道防御性的生理机制,但反射失调的咳嗽表现为难以抑制的咳嗽发作,甚至对细微的环境刺激敏感亦会导致咳嗽。咳嗽是儿科门诊患者的常见症状,严重影响患儿及家属的日常生活。儿童慢性咳嗽是指咳嗽超过4周,以咳嗽为唯一或主要症状,胸部X光片无明显肺部疾病者<sup>[12]</sup>。在儿科门诊就诊的慢性咳嗽患儿中,CVA 主要原因之一,本研究结果显示 CVA 约占慢性咳嗽患儿的43.3%,略高于全国和重庆地区报道的41%和35.1%<sup>[11,15]</sup>。CVA 的诊断部分基于支气管舒张试验和支气管激发试验,但很多慢性咳嗽包括CVA 患儿就诊时都服用过支气管舒张剂,而支气管激发试验耗时相对较长,要求患儿配合度高,且具有诱发咳嗽、胸闷、咽痒头晕等不良反应<sup>[16]</sup>,许多单位难以开展。

在慢咳儿童病因的研究中,基于其病因的复杂性以及数据收集有限前提下,本研究最终选择了气道炎症指标 FeNO 及肺通气功能部分的参数 MMEF,探讨这两个指标联合应用在从慢性咳嗽儿童中鉴别出 CVA 患儿的价值。由于 FeNO 也受变应性鼻炎的影响,本研究也对其他参数进行了分析,以评估变应性鼻炎的影响。最终结果表明 FeNO、MMEF 和 MEF25 可能是区分 CVA 和 NCVA 的有效指标。

结果显示 FeNO 对 CVA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 80.16%、75.92%、64.12%和 87.50%。截断值是 21.5 ppb。有研究发现最佳的诊断截断值 FeNO 是 24.5 ppb<sup>[17]</sup>。并且认为 CVA 与慢性咳嗽鉴别的最佳临界值为 33.5 ppb<sup>[18]</sup>。

本研究显示了较低的最佳分界点和特异性,可能的原因是纳入标准为儿童患者且样本量较少的差异。此外,本研究显示,CVA 中 FeNO 阴性预测值高于阳性预测值,MMEF、MEF50 及 MEF25 的阳性预测值均高于阴性预测值。这意味着在儿童患者当中低 FeNO 更容易排除哮喘,而低 MMEF、低 MEF50 及低 MEF25 的患儿需要进一步检查以确定原因。

变应性鼻炎也是儿科常见过敏性疾病,在病理、发病机制、遗传性和免疫方面与哮喘类似<sup>[19]</sup>。与以往的研究一致,本研究显示 CVA 组变应性鼻炎患儿的比例远高于 NCVA 组。一些研究表明变应性鼻炎的哮喘患者 FeNO 值高于非变应性鼻炎患者<sup>[20]</sup>。哮喘引起的气道炎症主要发生在小气道,严重和轻度哮喘患者均存在小气道功能障碍。欧洲一项研究<sup>[21]</sup>通过分析 7~22 岁诊断为哮喘、气管支气管炎和/或鼻炎的 151 例患者中进行了激发试验,结果显示 MMEF 对气道高反应和气道功能阻塞的诊断效果优于 FEV1。Malerba 等<sup>[7]</sup>通过对 400 例有哮喘样症状的成年患者进行 FeNO 试验、肺功能测定、BHR 试验和痰诱导等检查,其结果进一步证实了这一点,并发现 MMEF 可能是预测哮喘的标志物。本研究中小气道参数(MMEF、MEF50、MEF25)CVA 组显著低于 NCVA 组。提示小气道指数对该病有一定的诊断价值。FeNO 联合 MMEF 的 AUC 为 0.988(截断值>21.5 ppb 的 FeNO 和 MMEF<84.5%),显著高于 FeNO 或 MMEF 单独的 AUC。FeNO 联合 MEF25 的 AUC 为 0.916 (FeNO 的截断点>21.5 ppb,而 MEF25 <82.5%),结果表明:两参数联合对 CVA 的诊断价值明显优于单独两参数( $P<0.05$ )。有研究显示,MEF50 作为小气道参数指标具有更加有效的价值<sup>[17]</sup>。MEF25

是反映呼气后期的流量指标,MEF50 反映呼气中期的流量指标。二者反映小气道功能更为敏感,但美国胸科学会不推荐将其作为单独评价小气道功能的参数<sup>[22]</sup>。与以往成人研究不同的是,本研究主要针对儿童病例,由于儿童的年龄差异大、呼吸生理功能不同,因此需结合其他指标考虑患儿是否仍存在阻塞性病变。由于这些指标的组合适显著提高了诊断价值,可能有助于慢性咳嗽患儿 CVA 的识别。

变应性鼻炎患儿 FeNO 亦水平升高,因此对是否伴有变应性鼻炎的 CVA 患儿进行了另一项 ROC 分析,结果发现 FeNO 对慢性咳嗽患儿中 CVA 伴有变应性鼻炎的诊断预测准确率更高。区分慢性咳嗽患儿中 CVA 伴变应性鼻炎的 FeNO 最优截断值 > 21.5 ppb。非变应性鼻炎患儿鉴别 CVA 与慢性咳嗽的最佳 FeNO 临界值为 > 27 ppb,表明 FeNO 的减少提示慢咳。患儿多为 NCVA 的诊断,特别是不伴有变应性鼻炎者。在慢咳患儿中被诊断 CVA 的预测值为 FeNO 是 > 21.5 ppb 和 MMEF < 84.5%。因此本研究认为 FeNO 和 MMEF 可能对慢性咳嗽 CVA 的诊断有一定的帮助,其阴性预测值在慢咳患儿中诊断 NCVA 方面有一定的价值。FeNO 和小气道参数联合使用对于慢咳患儿中 CVA 的预测显著优于单独使用任何一个参数。

#### 参考文献:

- [1] 袁东,唐素萍,陈强.中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J].中华儿科杂志,2012,50(2): 83-92.
- [2] 赵嘉虹.儿童咳嗽变异性哮喘发病机制及诊治进展[J].国际儿科学杂志,2022,49(2): 96-99.
- [3] Ferraro V A, Zanconato S, Baraldi E, et al. Nitric oxide and biological mediators in pediatric chronic rhinosinusitis and asthma[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1783.
- [4] Arnold R J, Massanari M, Lee T A, et al. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management[J]. Managed Care, 2018, 27(7): 34-41.
- [5] 张钰,张丽珍,申永旺,等.呼出气一氧化氮浓度、诱导痰嗜酸粒细胞分数及二者联合对咳嗽变异性哮喘与感染后咳嗽所致儿童慢性咳嗽的鉴别诊断价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(1): 88-91.
- [6] 李芮,董晓艳,蒋鲲,等.口鼻呼出气一氧化氮检测在儿童支气管哮喘控制评估及过敏性鼻炎诊断中的应用[J].中国当代儿科杂志,2022,24(1): 90-95.
- [7] MALERBA M, RADAELI A, OLIVINI A, et al. Association of FEF25 -75% impairment with bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in subjects with asthma-like symptoms[J]. Respiration, 2016, 91(3): 206-214.
- [8] 丁金盾,邱章伟,徐晓婷,等.呼出气一氧化氮与小气道功能预测咳嗽变异性哮喘患者支气管高反应性[J].临床肺科杂志,2022, 27(2): 169-173, 183.
- [9] XIANG D, WANG H. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4): 300-353.
- [10] 李依寒,宋盼盼,俞晨杰,等.变应性鼻炎和支气管哮喘口鼻呼出气一氧化氮的相关性研究[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2021,21(2): 86-90.
- [11] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟.呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识[J].中华医学杂志,2021,101(38): 3092-3114.
- [12] 刘恩梅,陆权,董晓艳.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.
- [13] 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.
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [15] 徐茂竹,刘静月,符州.重庆地区 202 例儿童慢性咳嗽的病因研究[J].中国当代儿科杂志,2019,21(5): 37-41.
- [16] 陈燕文,陈清,魏敬安,等.常规支气管激发试验实用性再评价的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(24): 3187-3189.
- [17] CHEN L C, ZENG G S, WU L L, et al. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients with or without allergic rhinitis[J]. J Asthma, 2021, 58(3): 326-333.
- [18] YI F, CHEN R, LUO W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough[J]. Chest, 2016, 149(4): 1042-1051.
- [19] TAKENO S, OKABAYASHI Y, KOHNO T, et al. The role of nasal fractional exhaled nitric oxide as an objective parameter independent of nasal airflow resistance in the diagnosis of allergic rhinitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2018, 121(1): 75-76.
- [20] ZHU Z, XIE Y, GUAN W, et al. FeNO for detecting lower airway involvement in patients with allergic rhinitis [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2336-2340.
- [21] MUNOZ-LOPEZ F, MRIOS-ALCOLEA M. The interest of FEF(25-75) in evaluating bronchial hyperresponsiveness with the methacholine test[J]. Allergol Immunopathol, 2012, 40(6): 352-356.
- [22] 陈岫,魏庆,梁秀安,等.哮喘患儿小气道异常的检测及治疗进展[J].广西医科大学学报,2019,36(7): 1198-1201.

(2022-02-04 收稿)