

论著·临床研究

体外过敏原与脉冲振荡肺功能测定在 儿童咳嗽变异性哮喘中的作用

郁志伟 谢娟娟 钱俊 潘剑蓉 张晓娟 项红霞

(南京医科大学附属无锡市人民医院儿呼吸科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的 研究体外过敏原与脉冲振荡肺功能测定在学龄前儿童咳嗽变异性哮喘中的作用。方法 哮喘急性发作组(哮喘急性组)44例,哮喘非急性发作组(哮喘非急性组)41例,咳嗽变异性哮喘组(变异性组)46例,正常对照组35例儿童纳入本次研究。对各组进行吸入过敏原、食入过敏原筛查和尘螨特异性IgE检测,同时检测血总IgE和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP),并进行脉冲振荡肺功能测定。结果 哮喘急性组、哮喘非急性组、变异性组吸入过敏原、食入过敏原阳性率、总IgE水平明显高于对照组,3个病例组之间差异无统计学意义;变异性组血ECP水平低于哮喘急性组($P < 0.01$),与哮喘非急性组差异无统计学意义。脉冲振荡肺功能检测显示变异性组、哮喘急性组、哮喘非急性组的呼吸总阻抗(Z_{rs})、总呼吸黏性阻力(R_5)、中心气道黏性阻力(R_{20})、周边气道黏性阻力(R_5-R_{20})、共振频率(F_{res})均明显高于对照组($P < 0.01$);变异性组、哮喘非急性组的 Z_{rs} 、 R_5 、 R_{20} 、 R_5-R_{20} 、 F_{res} 均明显低于哮喘急性组($P < 0.01$)。变异性组、哮喘非急性组 Z_{rs} 、 R_5 、 R_5-R_{20} 、 F_{res} 与血ECP呈正相关($P < 0.05$)。结论 检测血过敏原、ECP、脉冲振荡肺功能有助于了解学龄前儿童咳嗽变异性哮喘气道炎症变化及气道阻塞情况。 [中国当代儿科杂志,2011,13(7):554-557]

[关键词] 咳嗽变异性哮喘;体外过敏原;脉冲振荡;嗜酸性粒细胞阳离子蛋白;儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)07-0554-04

Roles of allergen testing *in vitro* and impulse oscillometry for lung function measurements in children with cough variant asthma

YU Zhi-Wei, XIE Juan-Juan, QIAN Jun, PAN Jian-Rong, ZHANG Xiao-Juan, XIANG Hong-Xia. Department of Pediatric Respiration, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China (Email: yu98204@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the roles of allergen testing *in vitro* and impulse oscillometry for lung function measurements in preschool children with cough variant asthma (CVA). **Methods** Forty-four preschool children with acute asthma, 41 with chronic asthma, 46 with CVA, and 35 healthy preschool children as control were recruited in the study. Inhaled allergen, food allergen, and mite-specific IgE were determined by Pharmacia UniCAP System. Serum eosinophil cationic protein (ECP) and total IgE levels were measured. Lung function was assessed by impulse oscillometry. **Results** The positive rates of inhaled allergen and food allergen, and total IgE levels in the CVA, acute asthma and chronic asthma groups were higher than those in the control group ($P < 0.01$). However, no significant differences were found among the three case groups. The serum ECP levels in the CVA group were lower than those in the acute asthma group ($P < 0.01$), but did not show differences when compared with the chronic asthma group. The impulse oscillometry demonstrated that the respiratory total impedance (Z_{rs}), airway resistance at 5 Hz (R_5), airway resistance at 20 Hz (R_{20}), subtracting R_5 from R_{20} (R_5-R_{20}) and resonant frequency (F_{res}) in the CVA, acute asthma and chronic asthma groups were higher than those in the control group ($P < 0.01$). Z_{rs} , R_5 , R_{20} , R_5-R_{20} , and F_{res} in the CVA and chronic asthma groups were lower than those in the acute asthma group ($P < 0.01$). Serum ECP levels were positively correlated with Z_{rs} , R_5 , R_5-R_{20} and F_{res} ($P < 0.05$) in the CVA and chronic asthma groups. **Conclusions** The measurements of allergens, serum ECP and impulse oscillometry for lung function are helpful for the evaluation of airway inflammation and airway obstruction in preschool children with CVA.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (7):554-557]

Key words: Cough variant asthma; Allergen testing *in vitro*; Impulse oscillometry; Eosinophil cationic protein; Child

[收稿日期]2010-12-25; [修回日期]2011-01-18

[基金项目]无锡市社会发展计划项目(CSZ00853)。

[作者简介]郁志伟,男,硕士,副主任医师。

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)缺乏典型哮喘的喘息症状,是以慢性咳嗽为主要临床表现的一种特殊类型支气管哮喘。体外过敏原检测有助于了解患儿的过敏状态,协助哮喘诊断。肺功能检测有助于哮喘的病情评估,但学龄前儿童不能配合传统肺通气功能检测,脉冲振荡(impulse oscillometry, IOS)肺功能是近年发展起来的反映学龄前儿童肺功能的新技术^[1]。现有研究对哮喘患者进行体外过敏原与IOS肺功能单一指标检测的报道较多,但很少有对CVA进行体外过敏原和IOS肺功能联合检测的报道。CVA的病情评估用单一指标检测比较片面,而通过联合检测可更全面地了解CVA的过敏状况、气道炎症变化及气道阻塞情况,有助于对CVA进行客观的评估和治疗。因此,本研究通过对CVA患儿进行体外过敏原和IOS肺功能的检测,了解其在CVA中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院住院及门诊学龄前儿童166例,年龄3~6岁,分为以下4组:哮喘急性发作组(哮喘急性组)44例、哮喘非急性发作组(哮喘非急性组)41例、CVA组(变异性组)46例和正常对照组(对照组)35例。各组诊断符合诊断标准^[2-3]。对照组为门诊健康体检的正常儿童,无喘息及慢性咳嗽病史,体检心肺无异常,4周内无呼吸道感染病史,否认个人及家族过敏史。各组年龄($H=2.1171, P=0.5485$)、性别($\chi^2=0.3527, P=0.9498$)差异无统计学意义。该研究获南京医科大学附属无锡市人民医院伦理委员会批准并得到家长书面知情同意。

1.2 体外过敏原检测

应用瑞典Pharmacia UniCAP免疫检测分析仪,取静脉血2 mL分离血清,采用荧光酶联免疫法,进行吸入过敏原过筛试验(Phadiatop)和尘螨特异性IgE抗体及混合吸入组过敏原筛查(fx5E)检测,同时检测血总IgE(total IgE, TIgE)和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)。

1.3 IOS肺功能检测

采用德国Jaeger公司Masterscreen IOS型肺功能仪,参照欧洲呼吸学会推荐标准进行测定^[4]。受试者取坐位,头稍微后仰,夹上鼻夹,双手掌压住腮帮,用牙齿咬住塑料口器,通过塑料口器用嘴平静呼吸,呼吸平稳后开始记录,仪器自动采集数据,记录1 min,测定参数为呼吸总阻抗(Zrs)、总呼吸黏性阻

力(R5)、中心气道黏性阻力(R20)、周边气道黏性阻力(R5-R20,反映小气道阻力)、周边弹性阻力(X5,反映周边顺应性)及共振频率(Fres)。

1.4 统计学分析

采用SAS 9.0软件进行统计学分析,各组计量资料数据先采用Shapiro-Wilk法和Levene法分别进行正态性检验和方差齐性检验:若符合正态分布和方差齐性,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,多组间两两比较采用LSD-*t*检验;若不符合正态分布或方差不齐,数据以百分位数 P_{50} (P_{25} - P_{75})表示,采用Kruskal Wallis秩和检验,多组间两两比较采用Nemenyi法。计数资料采用 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法;相关分析采用Spearman等级相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组体外过敏原检查结果

哮喘急性组、哮喘非急性组和变异性组的吸入过敏原阳性率、吸入过敏原阳性率及尘螨阳性率均明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);而3个病例组之间上述检测指标差异无统计学意义。见表1。

表1 各组过敏原检查结果 [例(%)]

组别	例数	吸入过敏原阳性	吸入过敏原阳性	尘螨阳性
对照组	35	2(6)	0(0)	0(0)
哮喘急性组	44	15(34) ^a	29(66) ^a	26(59) ^a
哮喘非急性组	41	18(44) ^a	24(59) ^a	21(51) ^a
变异性组	46	14(30) ^a	31(67) ^a	25(54) ^a
χ^2 值		14.07	46.20	34.52
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

a: 与对照组比较, $P < 0.01$

2.2 各组血TIgE和ECP结果

哮喘急性组、哮喘非急性组、变异性组血TIgE水平明显高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 分别为19.69, 13.72, 22.84, $P < 0.05$),而变异性组、哮喘急性组和哮喘非急性组3组之间血TIgE水平差异无统计学意义。

哮喘急性组、哮喘非急性组和变异性组的血ECP水平明显高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 分别为59.56, 8.43, 25.16, $P < 0.05$);而且哮喘急性组血ECP水平明显高于变异性组和哮喘非急性组(χ^2 分别为8.73和24.75, $P < 0.05$);变异性组与哮喘非急性组比较差异无统计学意义。见表2。

表2 各组血 TlgE 和 ECP 结果 $P_{50}(P_{25}-P_{75})$

组别	例数	血 TlgE(KU/L)	血 ECP($\mu\text{g/L}$)
对照组	35	36.1(10.0~70.7)	5.2(3.5~8.1)
哮喘急性组	44	166.5(40.0~598.0) ^a	46.9(22.6~75.3) ^a
哮喘非急性组	41	110.0(60.2~220.0) ^a	10.7(5.9~18.2) ^{a,b}
变异性组	46	140.5(76.9~385.0) ^a	21.3(9.8~36.5) ^{a,b}
H 值		27.6524	64.2580
P 值		<0.01	<0.01

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与哮喘急性组比较, $P < 0.05$

2.3 各组 IOS 肺功能结果

各组之间 IOS 肺功能结果差异有统计学意义, 其中哮喘急性组、哮喘非急性组和变异性组的 Z_{rs} 、

$R5$ 、 $R20$ 、 $R5-R20$ 及 F_{res} 值均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 而哮喘急性组的上述各项指标又明显高于哮喘非急性组和变异性组 ($P < 0.05$), 哮喘非急性组和变异性组之间差异无统计学意义。

各组 X5 值差异具有统计学意义 ($H = 43.7556$, $P < 0.01$), 哮喘急性、哮喘非急性、变异性组的 X5 绝对值明显高于对照组, 差异有统计学意义 (χ^2 分别为 39.0890, 27.1638, 19.1634, 均 $P < 0.05$); 变异性组、哮喘急性组和哮喘非急性组之间比较, 差异无统计学意义。见表 3。

表3 各组 IOS 肺功能结果 [$P_{50}(P_{25}-P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	Z_{rs} (kPa/L·s)	$R5$ (kPa/L·s)	$R20$ (kPa/L·s)	$R5-R20$ (kPa/L·s)	X5(kPa/L·s)	F_{res} (Hz)
对照组	35	0.88(0.77~1.02)	0.82(0.72~0.94)	0.68±0.17	0.08(0.04~0.17)	-0.20(-0.31~-0.15)	18.1±4.6
哮喘急性组	44	1.38(1.17~1.65) ^a	1.31(1.12~1.53) ^a	0.89±0.18 ^a	0.45(0.31~0.52) ^a	-0.50(-0.65~-0.35) ^a	23.8±4.5 ^a
哮喘非急性组	41	1.19(0.93~1.32) ^{a,b}	1.12(0.90~1.23) ^{a,b}	0.80±0.19 ^{a,b}	0.25(0.15~0.36) ^{a,b}	-0.39(-0.59~-0.31) ^a	21.5±4.4 ^{a,b}
变异性组	46	1.08(0.89~1.36) ^{a,b}	1.01(0.82~1.31) ^{a,b}	0.78±0.20 ^{a,b}	0.27(0.15~0.42) ^{a,b}	-0.37(-0.54~-0.27) ^a	20.8±5.2 ^{a,b}
H/F 值		53.5405	56.1123	8.73	52.6421	43.7556	9.95
P 值		$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与哮喘急性组比较, $P < 0.05$

2.4 各组 IOS 肺功能与血 ECP、血 TlgE 的相关分析

哮喘急性组 Z_{rs} 、 $R5$ 、 $R20$ 、 $R5-R20$ 、 F_{res} 与血 ECP 呈正相关 ($P < 0.05$), X5 与血 ECP 呈负相关 ($P < 0.05$); Z_{rs} 、 $R5$ 、 $R20$ 、 $R5-R20$ 、X5、 F_{res} 与血 TlgE 无相关 ($P > 0.05$)。见表 4。

表4 哮喘急性组 IOS 各指标与血 ECP、血 TlgE 的相关性 r 值 ($n=44$)

哮喘急性组	血 ECP($\mu\text{g/L}$)	血 TlgE(KU/L)
Z_{rs} (kPa/L·s)	$r = 0.7701(P < 0.01)$	$r = 0.1402(P = 0.3640)$
$R5$ (kPa/L·s)	$r = 0.7655(P < 0.01)$	$r = 0.1218(P = 0.4310)$
$R20$ (kPa/L·s)	$r = 0.6094(P < 0.01)$	$r = 0.0288(P = 0.8529)$
$R5-R20$ (kPa/L·s)	$r = 0.4921(P < 0.01)$	$r = 0.0744(P = 0.6312)$
X5(kPa/L·s)	$r = -0.6478(P < 0.01)$	$r = -0.1142(P = 0.4606)$
F_{res} (Hz)	$r = 0.6871(P < 0.01)$	$r = 0.1200(P = 0.4380)$

变异性组和哮喘非急性组的 Z_{rs} 、 $R5$ 、 $R5-R20$ 、 F_{res} 与血 ECP 呈正相关 ($P < 0.05$), X5 与血 ECP 呈负相关 ($P < 0.05$), $R20$ 与血 ECP 无相关性 ($P > 0.05$); Z_{rs} 、 $R5$ 、 $R20$ 、 $R5-R20$ 、X5、 F_{res} 与血 TlgE 无相关 ($P > 0.05$)。见表 5, 表 6。

表5 哮喘非急性组 IOS 各指标与血 ECP、血 TlgE 的相关性 r 值 ($n=41$)

哮喘非急性组	血 ECP($\mu\text{g/L}$)	血 TlgE(KU/L)
Z_{rs} (kPa/L·s)	$r = 0.3605(P = 0.0206)$	$r = 0.1176(P = 0.4639)$
$R5$ (kPa/L·s)	$r = 0.3946(P = 0.0107)$	$r = 0.1322(P = 0.4100)$
$R20$ (kPa/L·s)	$r = -0.0177(P = 0.9124)$	$r = 0.0292(P = 0.8563)$
$R5-R20$ (kPa/L·s)	$r = 0.5169(P = 0.0005)$	$r = 0.0296(P = 0.8544)$
X5(kPa/L·s)	$r = -0.5068(P = 0.0007)$	$r = 0.0047(P = 0.9767)$
F_{res} (Hz)	$r = 0.3536(P = 0.0233)$	$r = 0.1375(P = 0.3914)$

表6 变异性组 IOS 各指标与血 ECP、血 TlgE 的相关性 r 值 ($n=46$)

变异性组	血 ECP($\mu\text{g/L}$)	血 TlgE(KU/L)
Z_{rs} (kPa/L·s)	$r = 0.3446(P = 0.0190)$	$r = 0.1211(P = 0.4227)$
$R5$ (kPa/L·s)	$r = 0.3302(P = 0.0250)$	$r = 0.0845(P = 0.5767)$
$R20$ (kPa/L·s)	$r = 0.0925(P = 0.5408)$	$r = 0.0395(P = 0.7941)$
$R5-R20$ (kPa/L·s)	$r = 0.4783(P = 0.0008)$	$r = 0.1301(P = 0.3888)$
X5(kPa/L·s)	$r = -0.4763(P = 0.0008)$	$r = -0.0664(P = 0.6610)$
F_{res} (Hz)	$r = 0.3710(P = 0.0111)$	$r = 0.1129(P = 0.4549)$

3 讨论

CVA 是引起儿童慢性咳嗽的常见原因之一, 虽然没有典型哮喘的喘息表现, 但病理上存在与典型哮喘类似的气道嗜酸粒细胞浸润、杯状细胞肥大、气道重塑改变^[5]。以嗜酸粒细胞浸润为主的变应性气道炎症是 CVA 的主要病理基础, 咳嗽是气道炎症的主要后果, 是气道高反应性尚未导致喘息症状时的表现, 随着接触变应原的时间累积量的不断增加, 气道反应性增加, 部分 CVA 可出现喘息症状, 发展为典型支气管哮喘^[6]。

过敏原可引起气道中各种炎症细胞释放炎症介质而导致及加剧气道炎症, 使气道反应性增高, 诱发气道痉挛及分泌物增加, 引起咳嗽和喘息发作。本研究结果提示, 哮喘急性组、哮喘非急性组、CVA 组血 TlgE 水平、吸入过敏原阳性率、食入过敏原阳性率、尘螨阳性率均高于正常对照组; CVA 组与哮喘急性组、哮喘非急性组相比差异无统计学意义, 提示

CVA与哮喘相似,与过敏有关。在哮喘的环境相关危险因素中,过敏原阳性被认为是一个主要危险因素,尘螨是常见的室内吸入性过敏原,适当的环境控制措施可以显著减少尘螨过敏原的暴露^[7]。

支气管哮喘主要是以嗜酸粒细胞介导的气道炎症,ECP是由嗜酸粒细胞释放的主要毒性蛋白颗粒之一,检测血清ECP可直接反映气道内嗜酸性粒细胞的活化程度,反映哮喘患儿气道炎症变化^[8-9]。本研究发现,哮喘急性组、哮喘非急性组、CVA组血ECP水平均大于正常对照组,CVA组血ECP水平低于哮喘急性组,与哮喘非急性组相近,提示哮喘非急性发作期和CVA虽无喘息发作,仍存在气道炎症,但气道炎症程度较哮喘急性发作期轻。

支气管哮喘的本质是气道慢性炎症,吸入肾上腺皮质激素是控制哮喘气道炎症的首选方法^[10],但临床上有部分病人常规吸入皮质激素难以控制病情,提示病变可能涉及吸入疗法难以达到的小气道。IOS能测出气道的黏性阻力、弹性阻力和惯性阻力,了解大小气道的阻力和肺组织的功能状态。本研究发现,哮喘急性组、哮喘非急性组、CVA组Zrs、R5、R20、R5-R20、X5绝对值、Fres均大于正常对照组,CVA组Zrs、R5、R20、R5-R20、Fres小于哮喘急性组,与哮喘非急性组相近。提示哮喘急性发作期同时存在中心气道阻力和外周气道阻力的增加,CVA虽无喘息发作,也存在中心气道阻力和外周气道阻力的增加,但程度较哮喘急性发作期轻。哮喘急性组、哮喘非急性组、CVA组X5绝对值相近,提示哮喘急性发作期、哮喘非急性发作期和CVA周边顺应性均较差。相关分析发现,各组血TlgE水平与IOS主要的检测指标无相关,提示过敏虽与哮喘有关,但过敏并不与气道阻力增高呈必然联系。哮喘急性发作期血ECP与中心气道阻力和外周气道阻力均呈正相关,CVA和哮喘非急性发作期血ECP主要与外周气道阻力呈正相关,与中心气道阻力无关,提示不同组间气道炎症和气道阻塞的程度和形成的机理不同,哮喘急性发作期血清ECP所反映的嗜酸性粒细胞气道炎症导致的气道阻塞同时存在于中心气道和外周小气道。CVA和哮喘非急性发作期气道炎症和气道阻塞较哮喘急性发作期轻,血清ECP所反映的嗜酸性粒细胞气道炎症导致的气道阻塞主要存在于外周小气道。

通过联合检测体外过敏原、嗜酸性粒细胞阳离

子蛋白、脉冲振荡肺功能,有助于了解学龄前儿童CVA过敏状况、气道炎症变化及气道阻塞情况。若不注意避免过敏原,哮喘不易控制;若单纯检测肺功能正常而过早停药,易导致疾病反复;肺功能改善只表明阻塞症状的缓解,并不意味着炎症消退。应用肺功能检测不能监测气道炎症的程度,而ECP可作为监测气道炎症、指导抗炎的指标。CVA患儿无喘息,不易引起患儿及家属的重视,但外周小气道炎症和阻塞依然存在,若控制不佳,可加剧气道损伤。通过联合检测,加强对患儿及家属的随访和指导,有助于对CVA进行客观的评估和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age[J]. *Chest*, 2005,128(3):1266-1273.
- [2] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report[J]. *Allergy*, 2008, 63(1): 5-34.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008,46(10):745-753.
- [4] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 1026-1041.
- [5] Matsumoto H, Niimi A, Tabuena RP, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, et al. Airway wall thickening in patients with cough variant asthma and nonasthmatic chronic cough[J]. *Chest*, 2007,131(4): 1042-1049.
- [6] Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma[J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2427-2434.
- [7] Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007,176(5):446-453.
- [8] Wong CK, Lun SW, Ko FW, Ip WK, Hui DS, Lam CW. Increased expression of plasma and cell surface co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD86 in adult patients with allergic asthma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2005,141(1):122-129.
- [9] Chu YT, Chiang W, Wang TN, Hung CH, Jong YJ, Wu JR. Changes in serum eotaxin and eosinophil cationic protein levels, and eosinophil count during treatment of childhood asthma[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40(2): 162-167.
- [10] 吴婕翎,陈爱欢,彭秋莹,陈荣昌,钟南山. 哮喘儿童吸入糖皮质激素疗效与白三烯水平的相关性探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009,11(6):441-444.

(本文编辑:王庆红)