

论著·临床研究

运动激发试验与药物激发试验用于气道高反应性检测的比较及临床价值评估

翟亭亭 潘家华

(安徽医科大学附属省立医院儿科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] **目的** 比较运动激发试验与药物激发试验用于气道高反应性检测的优劣, 以得出更佳、更安全的用于气道高反应性的检测方法。**方法** 选择经哮喘正规治疗后拟停药的哮喘患儿47例, 对每名受试患儿先后进行运动和药物两种激发试验检测, 并与金标准(PD20)相比较得出各自的敏感度, 记录和观察两种激发试验过程中支气管痉挛症状发生情况。**结果** 以PD20作为金标准, 药物激发试验对中、重度气道高反应性患儿的检出敏感度(61%)明显高于运动激发试验(9%) ($P<0.05$), 且药物激发试验与金标准的一致性较高($\kappa=0.614$), 而运动激发试验与金标准的一致性较差($\kappa=0.006$); 但药物激发试验中, 哮喘患儿支气管痉挛症状发生率高, 与咳嗽和胸闷发生率呈正相关($P<0.05$)。**结论** 测定经哮喘正规治疗后拟停药的患儿气道高反应性时, 药物激发试验较运动激发试验敏感度高, 但副反应发生率亦较高。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1066-1069]

[关键词] 气道高反应性; 运动激发试验; 药物激发试验; 儿童

Comparison of clinical application of exercise challenge test and methacholine challenge test in measurement of airway hyperresponsiveness

ZHAI Ting-Ting, PAN Jia-Hua. Department of Pediatrics, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China (Pan J-H, Email: panjiahua1960@163.com)

Abstract: Objective To compare the advantages and disadvantages between exercise challenge test (ECT) and methacholine challenge test (MCT) in the measurement of airway hyperresponsiveness (AHR), in order to identify a better and safer method to measure AHR. **Methods** Forty-seven children with controlled asthma after regular treatment were enrolled. ECT and MCT were performed for each child successively, and sensitivity was obtained through comparison with the golden standard (PD20). The occurrence of bronchospasm symptoms during the two tests was recorded. **Results** Taking PD20 as the gold standard, in children with moderate or severe AHR, the sensitivity of MCT (61%) for the measurement of AHR was significantly higher than that of ECT (9%) ($P<0.05$). The consistency between MCT results and PD20 was relatively high ($\kappa=0.614$), while the consistency between ECT results and PD20 was relatively low ($\kappa=0.006$). However, in the MCT, the incidence of bronchospasm symptoms was high and positively correlated with the incidence of cough and chest distress ($P<0.05$). **Conclusions** MCT has a higher sensitivity for the measurement of AHR, but has a higher incidence of adverse events, compared with ECT in children with controlled asthma after regular treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1066-1069]

Key words: Airway hyperresponsiveness; Exercise challenge test; Methacholine challenge test; Child

气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)是哮喘的一个重要特征, 常用于哮喘的诊断和排除诊断。而支气管激发试验可用于气道高反应性的检测, 常用方法有直接法和间接法, 前

者刺激因素主要为吸入乙酰甲胆碱或组胺等药物, 后者的刺激因素主要有运动、蒸馏水、高渗盐水和甘露醇等。两种方法对哮喘的诊断和排除诊断意义不同, 直接法有很高的特异性, 故在排除气

[收稿日期] 2015-02-10; [接受日期] 2015-04-17

[作者简介] 翟亭亭, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 潘家华, 男, 主任医师。

道高反应性存在方面具有很大优势,而间接法在诊断气道高反应,特别是嗜酸性粒细胞性气道炎症方面效果更好^[1]。但对两种检测方法的一致性检验及在气道高反应检测方面的差异等方面的比较尚不全面,国内已有学者对两种间接法(运动激发与高渗盐水激发试验)进行比较研究,而其余方法间的比较尚未讨论。本研究采用自身前后对照的方法对经过哮喘正规治疗后拟停药的患儿先后进行运动激发试验和药物激发试验,观察两种试验的结果及一致性,并分别与气道高反应性检测的金标准(即PD20水平)相比较,以明确两种检测手段在诊断和排除气道高反应性方面的异同,同时观察和记录两种激发试验过程中支气管痉挛症状发生情况,以为临床提供更佳、更安全的方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年2~11月期间在安徽省立医院儿科肺功能室进行支气管激发试验检查的47例哮喘患儿为研究对象,其中男28例,女19例,男:女为1.5:1;所有患儿年龄为7~16岁,平均年龄为 9.2 ± 2.7 岁。

1.2 试验材料

肺功能仪 MasterScreen IOS(德国耶格)、电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司)、乙酰甲胆碱(东京化成工业株式会社)、生理盐水。

1.3 纳入标准

(1)按照GINA^[2]标准诊断为哮喘并经哮喘规范化治疗后评定为哮喘缓解期的患儿。(2)征得患儿和家长的同意并签署《支气管激发试验知情同意书》。(3)患儿可以配合医生完成所有试验步骤。(4)预进行支气管激发试验当天常规通气肺功能检查结果提示1秒用力呼气容积(FEV1)正常。(5)近4周内无呼吸道感染。(6)试验前停用可能干扰检查结果的药物:吸入性短效 β_2 受体兴奋剂停用4~6h,长效24h;吸入性抗胆碱能药停用8h;口服短效 β_2 受体兴奋剂或茶碱停用8h;长效或缓释型停用24~48h以上;抗组胺药停用48h;色甘酸钠停用24h;抗白三烯药物停用96h;口服糖皮质激素停用48h,吸入糖皮质激素停用12~24h。(7)避免吸烟、饮用咖啡

和可口可乐饮料等6h以上。

1.4 排除标准

参考儿童肺功能检测及评估专家共识^[3]提出的绝对禁忌症有:(1)对激发剂过敏;(2)基础肺功能严重损害($FEV1 < 60\%$ 预计值);(3)不能解释的荨麻疹;(4)不宜做用力肺功能检查的患者(如:肺大疱、气胸等)。

1.5 干预方式

对满足纳入标准和无排除标准的患儿试验前均行2次常规通气肺功能检查,作为支气管激发试验的基础值,并测运动前心率作为基础心率,先行支气管运动激发试验,后行支气管药物激发试验。

支气管运动激发试验(6min蹬楼梯运动)^[4-7]:采用快速蹬楼梯的运动方式,连续运动6min。运动结束立即测心率,此为运动后心率。运动后心率至少达目标心率[目标心率=预计最高心率 $\times$ (80%~90%),预计最高心率= $210 - 0.65 \times$ 年龄(岁)],否则经休息后达基础心率再行上述运动,直至运动后心率达到目标心率。于运动试验结束后5、10、15、20min行FEV1检测,每次检测至少重复3次,若其中任意1次FEV1满足运动激发试验阳性标准即记为阳性,若20min时的FEV1水平高于前3次,即可终止检测,否则继续检测25min及30min时的FEV1水平。

完成运动后的患儿休息至少2h,行常规通气肺功能检查提示各指标较运动前无明显改变时再进行支气管药物激发试验检测。药物试验前告知患儿具体的试验步骤,若试验过程中出现任何不适均应向检测者说明,鼓励患儿并消除其恐惧和紧张心理。支气管药物激发试验选择乙酰甲胆碱作为激发剂,采用两浓度六步法[4mg/mL(两步)和32mg/mL(四步)],药物的吸入采用德国耶格APS定量雾化器,PD20的计算由德国耶格公司生产的肺功能仪完成^[6]。试验过程中严密观察患儿支气管痉挛症状发生情况并记录不适主诉,若试验过程中出现明显的支气管痉挛症状,则立即终止试验并予短效 β_2 受体激动剂雾化,对经雾化吸入不能缓解者行面罩吸氧和地塞米松静脉滴注,甚至机械通气等处理。完成运动激发和药物激发试验的患儿在保证FEV1达试验前水平情况下方可离院。

1.6 结果判断

激发试验阳性判断标准^[6-7]:运动后FEV1下降 $\geq 10\%$ 或PEF下降 $\geq 15\%$ 作为运动激发试验阳性标准;试验过程中FEV1下降 $\geq 20\%$ 作为药物激发试验阳性标准。

1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料采用百分率(%)表示,两组间比较采用配对 χ^2 检验;药物激发试验与支气管痉挛症状相关性分析采用直线相关与回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种激发试验结果

以PD20作为金标准,存在气道高反应性人数为47人,其中轻度有24人,中度及重度有23人;药物激发试验阳性人数为14人,且其PD20均提示为中、重度,阴性人数为33人;运动激发试验的阳性人数为6人,其中2人PD20提示中、重度,4人PD20提示轻度,阴性人数为41人。故药物激发试验对中、重度气道高反应性的敏感度为61%(14/23),而运动激发试验对中、重度气道高反应性的敏感度为9%(2/23),其对轻度气道高反应性的敏感度为17%(4/24)。

将两种激发试验结果行配对 χ^2 检验,结果显示两者之间有差异($\chi^2=4.56, P<0.05$);再将两者分别与PD20做配对 χ^2 检验,结果发现药物激发试验与PD20间有差异($\chi^2=9.00, P=0.004$),但两者结果一致性较高($\kappa=0.614$);运动激发试验与PD20间有差异($\chi^2=12.57, P<0.001$),但两者结果一致性差($\kappa=0.006$)。

2.2 相关性分析

运动激发试验过程中所有患儿均无明显支气管痉挛症状发生,但药物激发试验过程中部分患儿出现支气管痉挛症状,其中咳嗽、胸闷与药物激发试验呈正相关(分别 $r=0.443、0.816, P<0.05$)。

3 讨论

气道高反应性是哮喘的病理生理学基础,若气道高反应性不存在即可排除哮喘,但存在也可见于其余气道慢性疾病和健康的吸烟人群^[8],常通过直接法和间接法对其进行测定。本研究采用的直接法为乙酰甲胆碱吸入,间接法为运动激发,两种方法在引起气道痉挛症状的机制上有所不同。乙酰甲胆碱可与气道平滑肌表面的胆碱能受体结合,主要引起气道平滑肌的收缩,气道管径的缩小和狭窄。而运动激发试验通过过度通气导致感觉神经释放神经肽和气道黏膜表面的水分减少使渗透压增加,进而引起炎症细胞释放前列腺素、白三烯和组胺等炎症介质。这些介质作为配体再与气道平滑肌上相应的受体结合,触发细胞内信号传导,最终发生气道平滑肌的收缩,引起气道狭窄和痉挛^[9-10]。两种方法最终均可导致FEV1的下降和出现咳嗽、喘息、胸闷等支气管痉挛症状。由于间接法依赖炎症细胞释放炎症介质而引起症状,故间接法常用于反映气道炎症情况,而直接法常用于检测气道平滑肌功能。

本研究对象为经哮喘正规治疗并已处于持续缓解阶段的患儿,以PD20作为金标准,所有患儿均存在气道高反应性,但有轻度及中、重度之分。药物激发试验对中、重度气道高反应性的敏感度较高,且结果与金标准的一致性较高;而运动激发试验对气道高反应性的敏感度较低,且与金标准比较,两者一致性较差。考虑其原因可能为哮喘儿童在经过长期吸入性糖皮质激素的治疗后其慢性气道炎症得到改善,但其气道平滑肌的功能尚未完全恢复。本研究的受试患儿多为城市儿童,根据熊梅等^[11]的研究结果提示空调通风和被动吸烟等是哮喘发病的独立危险因素,故在我院哮喘门诊进行哮喘教育时有意让患儿回避各种可能的危险因素,这对哮喘病情的控制无疑是有利的。同时,这些哮喘患儿每日都坚持不同程度的体育锻炼,其运动耐受能力较强,故运动作为刺激因素不易产生肺功能阳性改变。

支气管痉挛症状的发生机制主要由于气道平

滑肌痉挛性收缩所致^[12],这与乙酰甲胆碱引起的M样和N样作用是相吻合的,故药物激发试验过程中支气管痉挛症状发生率明显高于运动激发试验。由本研究中相关分析结果可知,咳嗽、胸闷与药物激发试验呈正相关,尤以胸闷的相关性更高,这与支气管痉挛症状的发生机制也是相符合的。若药物激发试验过程中患儿出现咳嗽,特别是胸闷症状,则高度提示试验结果为阳性,可立即终止试验,防止出现严重的试验并发症。国外有学者建议当吸入乙酰甲胆碱浓度 $\leq 1\text{ mg/mL}$ 时FEV1较基础值下降至少10%则其对气道高反应性检测的敏感度为86%,即可认为存在气道高反应性,并可终止试验,否则继续试验直至FEV1下降20%才停止试验^[13]。

由于本研究对象为经哮喘正规治疗后处于缓解期的患儿,受试对象的特殊病理生理学改变决定了检测方法需要有高度的敏感性,即只有检测平滑肌功能的试验方可将阳性者检出。现有动物实验证实哮喘模型小鼠的肺组织中存在气道重塑现象,其病理改变为黏膜上皮被破坏及黏膜下平滑肌增生、肥厚^[14],这使平滑肌的收缩能力增加,也使其对乙酰甲胆碱产生的收缩反应增强。本试验结果与此动物实验的结果是相吻合的。而运动激发试验的机制主要针对存在气道炎症的人群,这并不适合本研究的受试人群。因此,还需有更多的研究来证实不同机制情况下的哮喘人群适合何种检测手段,以为临床工作判断提供更大帮助。

[参 考 文 献]

[1] Leuppi JD. Bronchoprovocation tests in asthma: direct versus

- indirect challenges[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(1): 31-36.
- [2] Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years)[DB/OL]. (2013-5-15) [2013-10-20]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket2013_May15_1.pdf.
- [3] 张皓, 邬语芬, 黄剑锋, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 104-114.
- [4] 朱振华, 金美玲. 运动激发试验研究进展[J]. *中华哮喘杂志*, 2012, 6(1): 52-54.
- [5] 郑劲平. 间接性支气管激发试验的研究进展[J]. *医师进修杂志*, 2005, 28(8): 7-10.
- [6] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(9): 1016-1027.
- [7] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 309-329.
- [8] Guan W, Zheng J, Gao Y, et al. Leukotriene D4 and methacholine bronchial provocation tests for identifying leukotriene-responsiveness subtypes[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 332-338.
- [9] 吴雪郡, 黄英, 王莹, 等. 619例儿童哮喘肺功能FEV1和PEF与小气道的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(11): 1900-1906.
- [10] Muñoz-López F, Ríos-Alcolea M. The interest of FEF (25-75) in evaluating bronchial hyperresponsiveness with the methacholine test[J]. *Allergol Immunopathol*, 2012, 40(6): 352-356.
- [11] 熊梅, 倪陈, 潘家华, 等. 合肥市儿童哮喘的危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(5): 364-367.
- [12] Pasnick SD, Carlos WG 3rd, Arunachalam A, et al. Exercise-induced bronchoconstriction[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(10): 1651-1652.
- [13] Segel MJ, Rabinovich E, Schwarz Y, et al. Methacholine challenge testing: improved patient comfort with a 2-tiered protocol[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(6): 429-432.
- [14] 朱艳芬, 宋泽庆. 哮喘小鼠气道重塑中 α 平滑肌肌动蛋白的表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(10): 934-937.

(本文编辑: 周勇)