

论著·临床研究

呼出气一氧化氮浓度测定在儿童支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中的诊断价值

王天玥 尚云晓 张晗

(中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 分析呼出气一氧化氮 (FeNO) 对于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断价值, 并探讨能否应用 FeNO 区分支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月 150 例初诊为支气管哮喘的患儿以及 120 例初诊为咳嗽变异性哮喘的患儿为研究对象, 对两组患儿进行 FeNO 检测、肺功能检查以及支气管激发试验; 同期选取 150 例健康儿童为对照组, 对对照组儿童行 FeNO 检测。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 FeNO 对于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断价值。**结果** 支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘组患儿的 FeNO 值均高于对照组 ($P<0.01$), 支气管哮喘组的 FeNO 值显著高于咳嗽变异性哮喘组 ($P<0.01$); 支气管哮喘组 FEV1/FVC%、FEV1%pred、PD20 较咳嗽变异性哮喘组均降低 ($P<0.01$)。FeNO 诊断支气管哮喘的最佳阈值为 19.5 ppb, 敏感度为 83.3%, 特异度为 86.7%; FeNO 诊断咳嗽变异性哮喘的最佳阈值为 15.5 ppb, 敏感度为 67.5%, 特异度为 78.0%; FeNO 区别支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的最佳阈值为 28.5 ppb, 敏感度为 60.7%, 特异度为 82.5%。**结论** FeNO 测定可用于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断和鉴别诊断。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 800-805]

[关键词] 支气管哮喘; 咳嗽变异性哮喘; 呼出气一氧化氮; 儿童

Diagnostic values of fractional exhaled nitric oxide for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children

WANG Tian-Yue, SHANG Yun-Xiao, ZHANG Han. Department of Pediatric Respiratory Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Shang Y-X, Email: shangyunx@sina.com)

Abstract: Objective To study the diagnostic values of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children, and to explore whether FeNO can be applied to differentiate typical bronchial asthma from cough variant asthma in children. **Methods** A total of 150 children who were newly diagnosed with typical bronchial asthma between June 2012 and June 2014, as well as 120 children who were newly diagnosed with cough variant asthma during the same period, were selected as subjects. FeNO measurement, spirometry, and methacholine provocation test were performed for both groups. Meanwhile, 150 healthy children were selected as the control group, and their FeNO was measured. The diagnostic values of FeNO for typical bronchial asthma and cough variant asthma were analyzed using the receiver operating characteristic curve. **Results** The FeNO values in the typical bronchial asthma and cough variant asthma groups were significantly higher than in the control group ($P<0.01$), and the FeNO value in the typical bronchial asthma group was significantly higher than in the cough variant asthma group ($P<0.01$). FEV1/FVC%, FEV1%pred, and PD20 were significantly lower in the typical bronchial asthma group than in the cough variant asthma group ($P<0.01$). The optimal cut-off value of FeNO was 19.5 ppb for the diagnosis of typical bronchial asthma, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 86.7%; the optimal cut-off value of FeNO was 15.5 ppb for the diagnosis of cough variant asthma, with a sensitivity of 67.5% and a specificity of 78.0%; the optimal cut-off value of FeNO was 28.5 ppb for the differentiation between typical bronchial asthma and cough variant asthma, with a sensitivity of 60.7% and a specificity of 82.5%. **Conclusions** Measurement of FeNO may be useful in the diagnosis and differential diagnosis of typical bronchial asthma and cough variant asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 800-805]

Key words: Bronchial asthma; Cough variant asthma; Fractional exhaled nitric oxide; Child

[收稿日期] 2014-12-08; [接受日期] 2015-02-20

[作者简介] 王天玥, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 尚云晓, 男, 教授, 主任医师。

呼出气一氧化氮 (FeNO) 是一种能够监测嗜酸粒细胞性气道炎症的简便、敏感、非侵入性的测量指标^[1]。Alving 等^[2]于1993年首次报道了 FeNO 在哮喘患者中的升高。此后,对儿童哮喘和咳嗽变异性哮喘的诸多研究也得出了一致的结论,证实 FeNO 水平在支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中均升高。但是各个国家和地区报道的诊断支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的 FeNO 最佳阈值差异很大,而且诊断的敏感度及特异度也无一致结论,提示人种和地域的不同对于 FeNO 值有很大影响,故对于 FeNO 诊断支气管哮喘及咳嗽变异性哮喘的最佳阈值、敏感度和特异度,值得我们进一步探讨。

有学者认为咳嗽变异性哮喘与典型支气管哮喘的发病机制类似,认为其是哮喘的前驱期表现,是哮喘发病的开始^[3]。如果无适当的早期干预,32%~71% 患儿会出现喘息症状,并且发展为典型哮喘^[4]。区分支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘能够帮助我们更深刻的理解和认识哮喘这一疾病,而目前关于 FeNO 能否区分支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘鲜有报道。

本文通过分析健康儿童、支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘患儿 FeNO 水平,以明确 FeNO 对于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断作用,并探讨能否应用 FeNO 区分支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘。

1 资料与方法

1.1 入选标准

选取2012年6月至2014年6月于我院小儿呼吸内科门诊初诊为轻到中度持续性支气管哮喘患儿150例,咳嗽变异性哮喘患儿120例为研究对象,同期选取健康儿童150例为对照组。支气管哮喘的诊断及哮喘严重程度分级符合中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5],对于基础肺功能正常或接近正常者[即第1秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1%pred) $\geq 80\%$]进行激发试验;对于基础肺功能 FEV1%pred $<80\%$ 者行支气管舒张试验检查,支气管哮喘患儿的支气管舒张试验或激发试验均阳性。咳嗽变异性哮喘的诊断符合《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》中提出的咳嗽变异性哮喘诊断标准^[6],咳嗽变异性哮喘患儿的支气管激发

试验均阳性。

具体入选标准如下:(1)年龄6~14岁,可配合完成 FeNO 及肺功能等相关检查;(2)既往未接受过系统治疗,24 h 内未接受糖皮质激素及支气管扩张剂治疗;(3)既往无慢性肺部疾病史;(4)近4周内无急性上、下呼吸道感染;(5)健康对照组儿童既往无哮喘或其他过敏性疾病史。

1.2 FeNO 测定

患儿静息状态,在进行肺功能及支气管激发试验检查之前先行 FeNO 测定。采用瑞典生产的 NIOX 型 Exhaled NO 分析仪进行 FeNO 检测。FeNO 测定根据美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)专门委员会推荐的 FeNO 标准化测定指南^[7]进行。

1.3 肺功能测定

采用德国 AEGER 公司生产的肺功能仪进行测试。应用肺量测定法获得最大气流-容积曲线,测定 FEV1%pred、FEV1 占用力肺活量(FVC)百分比 (FEV1/FVC%)。所有患儿反复接受测量至少3次,变异率不超过5%,取个人最佳值。

1.4 支气管激发试验检查

受试者先测定基础肺功能后,采用乙酰甲胆碱为激发剂进行激发试验,吸入乙酰甲胆碱剂量依次为0.015 mg、0.06 mg、0.24 mg、0.96 mg。在试验过程中,当 FEV1 较基础值下降大于20%时,可判断激发试验阳性;若吸入最大浓度后,仍未达上述标准,则为气道反应正常,激发试验阴性。以 FEV1% 下降20%时吸入的乙酰甲胆碱累积剂量(PD20)为定量指标。激发试验结束后予吸入支气管扩张剂沙丁胺醇,以缓解患儿症状,经过10 min 后测定肺功能,指标恢复后终止试验。

1.5 支气管舒张试验检查

受试者先测定基础肺功能后,予雾化吸入0.5%硫酸沙丁胺醇溶液,不同年龄段儿童雾化吸入0.5%硫酸沙丁胺醇溶液剂量分别为:6~8岁0.5 mL,8~12岁0.75 mL, >12岁1 mL,加生理盐水至总量为2 mL 进行雾化吸入,吸入后15 min 再次测定肺通气功能,计算 FEV1% 的改善率,若 FEV1% 改善率 $\geq 12\%$ 判定为阳性。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)

表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用例数表示, 多组间比较采用行 \times 列表资料的卡方检验; 两计量资料的相关性检验采用 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 分析 FeNO 对于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童年龄、性别和体重指数比较

150 例支气管哮喘患儿中, 男 89 例, 女 61 例, 年龄 7 (6~9) 岁, 体重指数 (BMI) 值为 16.64 (15.28~19.03); 120 例咳嗽变异性哮喘患儿中, 男 59 例, 女 61 例, 年龄 7 (6~8) 岁, BMI 值为 16.26 (15.16~19.09); 150 例健康对照儿童中, 男 75 例, 女 75 例, 年龄 7 (6~8) 岁, BMI 值为 17.36 (15.56~20.29)。各组儿童年龄、性别、BMI 值比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组年龄、性别和 BMI 值比较

组别	例数	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	性别 (男/女, 例)	BMI 值 [$M(P_{25}, P_{75})$]
健康对照组	150	7(6~8)	75/75	17.36(15.56~20.29)
支气管哮喘组	150	7(6~9)	89/61	16.64(15.28~19.03)
咳嗽变异性哮喘组	120	7(6~8)	59/61	16.26(15.16~19.09)
$H(\chi^2)$ 值		3.829	(3.665)	3.549
P 值		0.147	0.160	0.170

2.2 各组儿童肺功能和 FeNO 水平的比较

支气管哮喘组 150 例患儿均完成常规肺通气功能检查和 FeNO 检测, 其中 93 例患儿行支气管激发试验, 余 57 例行支气管舒张试验。咳嗽变异性哮喘组 120 例患儿均完成常规肺通气功能检查、FeNO 检测及支气管激发试验。健康对照组儿童 150 例仅完成 FeNO 检测。

支气管哮喘组 FEV1/FVC%、FEV1%pred、PD20 较咳嗽变异性哮喘组均降低 ($P < 0.01$); 支气管哮喘组和咳嗽变异性哮喘组患儿的 FeNO 水平均高于对照组儿童 ($P < 0.01$); 咳嗽变异性哮喘组患儿的 FeNO 水平低于支气管哮喘组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组肺功能和 FeNO 水平的比较

组别	例数	FEV1/FVC% ($\bar{x} \pm s$)	FEV1%pred ($\bar{x} \pm s$)	FeNO [$M(P_{25}, P_{75})$, ppb]	激发试验例数	PD20 ($\bar{x} \pm s$, mg)
对照组	150	-	-	10.0(7.0~15.0)	-	-
支气管哮喘组	150	84 \pm 11	86 \pm 7	33.5(23.75~56.5) ^a	93	0.27 \pm 0.20
咳嗽变异性哮喘组	120	97 \pm 11	98 \pm 8	19.0(13.0~24.0) ^{a,b}	120	0.35 \pm 0.23
$t(H)$ 值		9.226	14.306	(179.172)		3.027
P 值		<0.01	<0.01	<0.01		<0.01

注: - 表示未进行检测; FEV1: 第 1 秒用力呼气容积; FVC: 用力肺活量; FEV1% pred: FEV1 占预计值百分比; FeNO: 呼出气一氧化氮; PD20: FEV1 下降 20% 时吸入乙酰甲胆碱累积剂量; a 示与对照组比较, $P < 0.01$; b 示与支气管哮喘组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 支气管哮喘患儿 FeNO 与肺功能指标的关联性分析

支气管哮喘组患儿的 FeNO 与 FEV1/FVC% 呈

负相关 ($r = -0.165$, $P = 0.043$), FeNO 与 FEV1% pred 不相关 ($r = -0.092$, $P = 0.261$)。

2.4 FeNO 对支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘诊断价值的 ROC 曲线分析

为明确 FeNO 对于支气管哮喘的诊断作用, 根据健康儿童和支气管哮喘患儿的 FeNO 值绘制 ROC 曲线 (图 1), 曲线下面积 (AUC) 为 0.902, 95%CI 为 0.864~0.935; FeNO 预测气道激发试验结果阳性的最佳阈值为 19.5 ppb, 相对应的敏感度为 83.3%, 特异度为 86.7%。

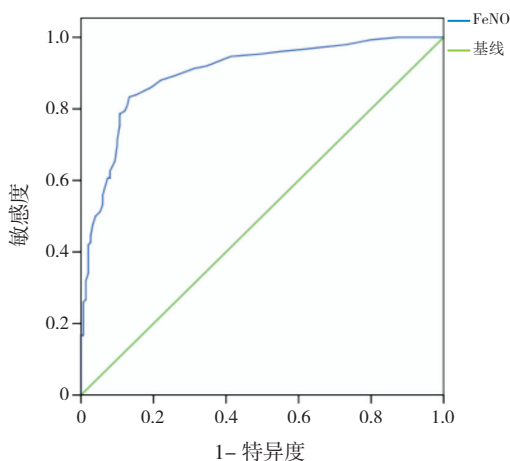


图 1 FeNO 对支气管哮喘诊断价值的 ROC 曲线分析

为明确 FeNO 对于咳嗽变异性哮喘的诊断作用, 根据健康儿童和咳嗽变异性哮喘患儿的 FeNO 值绘制 ROC 曲线 (图 2), AUC 为 0.788, 95%CI 为 0.734~0.842; FeNO 预测气道激发试验结果阳性的最佳阈值为 15.5 ppb, 相对应的敏感度为 67.5%, 特异度为 78.0%。

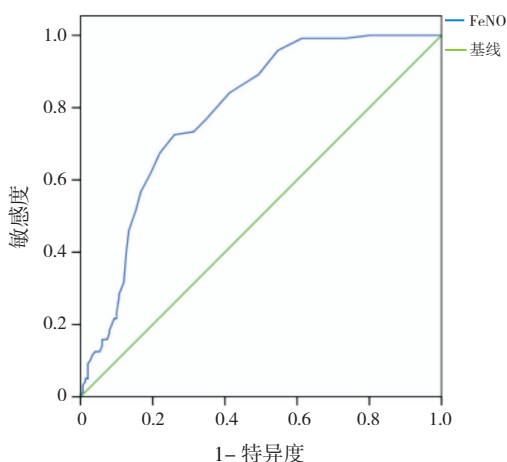


图 2 FeNO 对咳嗽变异性哮喘诊断价值的 ROC 曲线分析

为明确 FeNO 对于支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的区分作用, 根据支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘患儿的 FeNO 值绘制 ROC 曲线 (图 3), AUC 为 0.776, 95%CI 为 0.720~0.832; FeNO 预测气道激发试验结果阳性的最佳阈值为 28.5 ppb, 相对应的敏感度为 60.7%, 特异度为 82.5%。

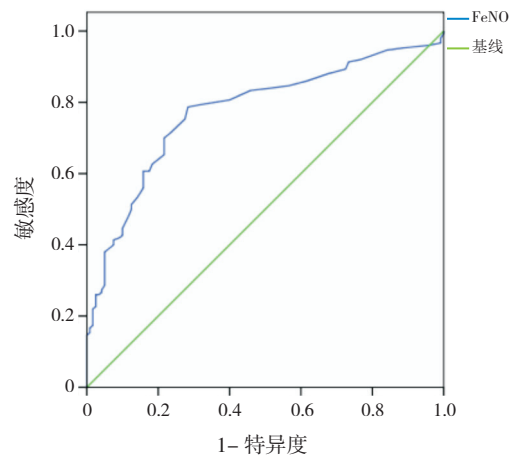


图 3 FeNO 对区别支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的 ROC 曲线分析

3 讨论

咳嗽变异性哮喘患儿仅有慢性咳嗽的症状, 而无喘息及呼吸困难。患儿肺功能通常正常, 但是对于乙酰甲胆碱的气道反应性增高, 并且咳嗽症状在应用支气管扩张剂治疗后常常得到迅速的缓解。相关研究表明, 支气管哮喘存在大、小气道功能障碍, 而咳嗽变异性哮喘则以小气道功能障碍为主^[8]。本研究结果表明咳嗽变异性哮喘患儿的肺功能大气道参数 FEV1%pred、FEV1/FVC% 维持在正常范围内, 并且其大气道功能明显优于支气管哮喘患儿。

对哮喘组患儿进行 FeNO 与 FEV1%pred、FEV1/FVC% 的相关性分析, 本研究结果表明 FeNO 与 FEV1/FVC% 呈弱的负相关, FeNO 与 FEV1%pred 不相关。此前一项针对 6~17 岁的轻度到中度持续性哮喘患儿的研究发现, FeNO 水平与 FEV1 及 FEV1/FVC 之间无相关性^[9]。来自英国^[10]和西班牙^[11]的研究结果均表明哮喘患儿的 FeNO 水平与 FEV1/FVC 存在较弱的相关性, 而与 FEV1

无相关性。Prasad 等^[12]及 Paro-Heitor 等^[13]的研究也同样发现 FeNO 水平与肺功能 FEV1 之间无相关性。本研究结果与既往的相关研究结果一致,认为 FeNO 与肺功能体现的气流受阻严重程度并不平行。FeNO 与肺功能分别从气道炎症及气道通气功能两个不同的方面评估哮喘,因此临床工作中 FeNO 检测与肺功能测定不可相互替代,但可以相互补充,从而更全面的评估哮喘。

关于咳嗽变异性哮喘与支气管哮喘的气道高反应性是否有差异这一问题,仍然存在广泛争议。一些研究结果表明,咳嗽变异性哮喘患者的气道反应性低于支气管哮喘^[14-15],但是另外一些结果则表明两者并无差异^[16-17]。本研究结果证实咳嗽变异性哮喘组的 PD20 值高于支气管哮喘组,支持咳嗽变异性哮喘患儿的气道反应性低于支气管哮喘患儿这一观点。

NO 是来源于气道上皮细胞,在哮喘慢性气道炎症持续存在的情况下,上皮细胞来源的诱导性一氧化氮合成酶(NOS)活性增高,使得呼出气中监测到的 NO 水平明显增高^[18]。研究结果表明,FeNO 水平与支气管诱导痰和支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数和支气管黏膜嗜酸细胞活性相关^[19]。全球哮喘防治倡议(GINA 方案)指出 FeNO 是一种无创性呼吸道炎症标志物,其对哮喘诊断作用尚未得到明确证实,仍需前瞻性评估的具体证据^[20]。早在 2005 年美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 FeNO 测定应用于临床^[7]。由于 FeNO 能够良好地体现哮喘患儿气道的炎症水平,目前 FeNO 浓度测定已成为儿童哮喘的诊断治疗过程中重要的辅助检查^[1,21]。

目前,国内外均有关于 FeNO 帮助支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘诊断的研究,但是这些研究并未得到一致的结论,FeNO 的最佳诊断阈值以及诊断的敏感度和特异度差异很大。Kowal 等^[22]报道区分慢性咳嗽是否为哮喘的 FeNO 值是 40 ppb,敏感度为 0.88,特异度为 0.83。Sato 等^[23]的研究结果显示诊断慢性咳嗽患者为支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的 FeNO 最佳阈值为 38.8 ppb,敏感度为 79.2%,特异度为 91.3%。Pedrosa 等^[24]研究结果显示哮喘患儿的 FeNO 值升高,在人群中诊断哮喘的 FeNO 最佳阈值为 40 ppb。Shimoda 等^[15]的研究结果显示区分支气管哮喘与健康对照组的

FeNO 最佳阈值为 20 ppb,敏感度为 0.72,特异度为 0.83,但是 FeNO 值不能有效诊断咳嗽变异性哮喘。本研究通过绘制 ROC 曲线发现 FeNO 可以较好的区分支气管哮喘与健康儿童,FeNO 最佳阈值为 19.5 ppb,敏感度为 83.3%,特异度为 86.7%;FeNO 对于区分咳嗽变异性哮喘与健康儿童有一定的作用,FeNO 最佳阈值为 15.5 ppb,敏感度为 67.5%,特异度为 78.0%。目前大部分的研究来自于成人,儿童的相关研究较少,且相关研究的样本量均有限。对于儿童 FeNO 预测哮喘与咳嗽变异性哮喘的最佳阈值、诊断敏感度及特异度的确定,仍需更多的大样本量研究。

本研究结果显示 FeNO 可以区分咳嗽变异性哮喘和支气管哮喘。FeNO 区别支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的最佳阈值为 28.5 ppb,敏感度为 60.7%,特异度为 82.5%。此前有研究表明,咳嗽变异性哮喘患儿的诱导痰嗜酸性粒细胞并不像支气管哮喘那样高,本研究结果亦证实咳嗽变异性哮喘患儿的 FeNO 水平高于健康儿童、低于支气管哮喘患儿。二者之间 FeNO 水平和嗜酸性粒细胞数量存在差异,这可能是因为咳嗽变异性哮喘患儿的气道炎症相对于支气管哮喘较轻。使用 FeNO 值能够区分咳嗽变异性哮喘及支气管哮喘,这帮助我们更好的理解咳嗽变异性哮喘这一疾病的本质。也从一定程度上证实了咳嗽变异性哮喘是支气管哮喘的前驱期表现,是哮喘发病的开始环节这一说法。

综上所述,FeNO 浓度测定能够帮助诊断支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘,对于区分两者亦有作用。

[参 考 文 献]

- [1] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, 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.
- [2] Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics[J]. Eur Respir J, 1993, 6(9): 1368-1370.
- [3] Koh YY, Park Y, Jeong JH, et al. Relationship of wheezing to airflow obstruction in asthmatic children and a history of cough-variant asthma[J]. J Asthma, 2002, 39(4): 307-314.
- [4] Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma[J]. Chest, 2005, 128(4): 2427-2434.

- [5] 中华医学会儿科分会呼吸学组,《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(2008年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-750.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 104-107.
- [7] American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for on line and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8): 912-930.
- [8] 袁洁, 安淑华, 高文杰, 等. 哮喘和咳嗽变异性哮喘儿童肺常规通气功能的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 171-174.
- [9] Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild to moderate asthma[J]. Pediatr, 2003, 142(5): 469-475.
- [10] Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children[J]. Allergy Clin Immunol, 2003, 112(5): 883-892.
- [11] Cano-Garcinuño A, Carvajal-Urueña I, Díaz-Vázquez CA, et al. Clinical correlates of airway inflammation in children with asthma[J]. Invest Allergol Clin Immunol, 2010, 20(4): 303-310.
- [12] Prasad A, Langford B, Stradling JR, et al. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children[J]. Respir Med, 2006, 100(1): 167-173.
- [13] Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, et al. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(2): 134-141.
- [14] Masaki F, Noriyuki O, Miki A. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma[J]. Respirology, 2008, 13(3): 359-364.
- [15] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R. 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.
- [16] Yoo Y, Yu J, Lee SH, et al. Comparison of Delta FVC (% decrease in FVC at the PC(20)) between cough-variant asthma and classic asthma[J]. J Asthma, 2007, 44(1): 35-38.
- [17] Bakirtas A, Turktaş I. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in preschool children with cough-variant and classic asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2007, 42(10): 973-979.
- [18] Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, et al. Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation[J]. Arch Bronconeumol, 2008, 44(1): 41-51.
- [19] Choi BS, Kim KW, Lee YJ, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(10): 1265-1269.
- [20] Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014 Global Initiative for Asthma[R/OL]. <http://www.ginasthma.org>.
- [21] Fukuhara A, Saito J, Sato S, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(6): 480-486.
- [22] Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough[J]. J Asthma, 2009, 46(7): 692-698.
- [23] 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.
- [24] Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma[J]. J Asthma, 2010, 47(7): 817-821.

(本文编辑: 万静)