

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.09.009

论著·临床研究

呼出气一氧化氮联合体外过敏原检测对识别反复喘息患儿中哮喘高危患儿的意义

侯伟鹏 王亚杰 乔丽红 申慧丽

(开封市第二人民医院西区分院儿科, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的** 探讨体外过敏原、呼出气一氧化氮(FeNO)联合检测对识别反复喘息患儿中哮喘高危患儿的临床价值。**方法** 选取反复喘息患儿148例(0.5~6岁)为研究对象,80例门诊健康体检儿童为对照组。采用Pharmacia UniCAP免疫检测分析仪测定特异性免疫球蛋白(sIgE),纳库仑一氧化氮分析仪检测FeNO,并评估哮喘预测指数(API)。**结果** 148例反复喘息患儿中,sIgE阳性102例,阳性率为68.9%,明显高于对照组(11.3%,9/80)($P<0.05$)。喘息组患儿FeNO检测值及阳性率均明显高于对照组($P<0.05$)。喘息患儿的API总阳性率为32.4%,而API阳性患儿FeNO检测值为 51 ± 6 ppb,明显高于API阴性患儿(13 ± 5 ppb)($P<0.05$)。sIgE阳性患儿中API阳性检出率为40.2%(41/102),FeNO阳性患儿中API阳性检出率为50.1%(38/73),二者阳性率比较差异无统计学意义。sIgE阳性+FeNO阳性组患儿中API阳性检出率为81.4%,明显高于sIgE、FeNO二者单独阳性组($P<0.05$)。**结论** FeNO、体外过敏原联合检测对反复喘息患儿中哮喘高危患儿的检出率明显优于二者单独检测,二者联合检测为儿童哮喘的早期识别诊断、干预提供了良好的手段。

[中国当代儿科杂志,2017,19(9):979-982]

[关键词] 反复喘息;体外过敏原;呼出气一氧化氮;儿童

Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide combined with *in vitro* allergen test in identifying children at a high risk of asthma among those with recurrent wheezing

HOU Wei-Peng, WANG Ya-Jie, QIAO Li-Hong, SHEN Hui-Li. Department of Pediatrics, West Branch of Kaifeng Second People's Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China (Email: houweipeng2006@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined determination of *in vitro* allergens and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in identifying children at a high risk of asthma among those with recurrent wheezing. **Methods** A total of 148 children with recurrent wheezing (0.5-6 years old) were enrolled as study subjects, and 80 healthy children who underwent physical examination were enrolled as the control group. Pharmacia UniCAP immunoassay analyzer was used to measure specific immunoglobulin E (sIgE). Nano Coulomb Nitric Oxide Analyzer was used to measure FeNO. The asthma predictive index (API) was evaluated. **Results** The recurrent wheezing group had a significantly higher proportion of children with positive sIgE than the control group [68.9% (102/148) vs 11.3% (9/80); $P<0.05$]. The recurrent wheezing group also had significantly higher levels and positive rate of FeNO than the control group ($P<0.05$). The overall positive rate of API in children with wheezing was 32.4%, and the API-positive children had a significantly higher FeNO value than the API-negative children (51 ± 6 ppb vs 13 ± 5 ppb; $P<0.05$). The detection rate of API was 40.2% (41/102) in positive-sIgE children and 50.1% (38/73) in FeNO-positive children, and there was no significant difference between these two groups. The children with positive sIgE and FeNO had a significantly higher detection rate of API (81.4%) than those with positive sIgE or FeNO ($P<0.05$). **Conclusions** Combined determination of FeNO and *in vitro* allergens is more sensitive in detecting children at a high risk of asthma than FeNO or *in vitro* allergens determination alone and provides a good method for early identification, diagnosis, and intervention of asthma in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(9): 979-982]

Key words: Recurrent wheezing; *In vitro* allergen; Fractional exhaled nitric oxide; Child

[收稿日期] 2017-04-28; [接受日期] 2017-06-28

[基金项目] 开封市科技发展计划项目(1603026)。

[作者简介] 侯伟鹏,女,硕士,副主任医师。

反复喘息是低龄儿童最常见的一种呼吸道症状,其发生率高,易反复发作,严重影响儿童的生长发育和身心健康,且反复喘息与哮喘的发病密切相关,研究证实约有30%~50%反复喘息患儿最终可发展为支气管哮喘^[1]。而目前由于缺乏客观有效的指标预测儿童喘息的转归,对反复喘息儿童中有哮喘潜在风险患儿的筛检仍是临床上有待解决的棘手问题。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)测定技术作为一种新兴的无创伤性气道炎症测定技术,其在支气管哮喘的早期诊断和监测控制水平等方面的应用倍受关注^[2]。另外,体外过敏原的检测结果是近年被作为支气管哮喘诊断的重要指标之一^[3]。因此,如果将FeNO和体外过敏原联合检测,就能同时从过敏因素、气道炎症等哮喘的主要病因和病理生理方面来更好地诊断和鉴别哮喘,由此可推测将两者联合应用于儿童反复喘息中哮喘高危患儿的筛检,对提高哮喘患儿的检出率有重要临床价值。本研究对6岁以下反复喘息患儿进行了体外过敏原及FeNO水平的联合检测,探讨二者联合检测在早期识别反复喘息患儿中可能发展为哮喘患儿的临床价值,为早期干预和管理儿童哮喘提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以前瞻性研究的方式选取2014年1月至2016年10月在我院儿科门诊或住院的反复喘息患儿148例,所选病例均符合2008年中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南的喘息诊断标准^[4]。排除标准:排除因其他疾病所导致的喘息或胸闷、呼吸困难、咳嗽,如支气管肺发育不良、支气管异物、先天性心脏病、胃食管反流等。以同期在我院门诊体检的健康儿童80例为对照组。

148例反复喘息患儿中,男72例,女76例,平均年龄 4.4 ± 1.6 岁(范围:0.5~6岁)。健康对照组80例儿童中,男女各40例,平均年龄 4.5 ± 1.6 岁(范围:0.5~6岁)。两组儿童在年龄、性别的比较中差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究实施前经我院伦理委员会批准,并获得研究对象监护人签署的知情同意。

1.2 检测指标

(1)体外过敏原:采用Pharmacia UniCAP免疫检测分析仪对所有纳入患儿进行特异性免疫球蛋白(sIgE)的检测。

(2)FeNO:患儿在给予药物治疗前采用纳库仑一氧化氮分析仪(无锡尚沃生物科技有限公司, SUNVOU-D100)检测FeNO。参照最新研究设定的儿童FeNO参考值($<15 \sim 20$ ppb)^[5],本研究以FeNO 20 pp为界点,依据FeNO检测结果将患儿分为FeNO阴性组(≤ 20 ppb)、FeNO阳性组(>20 ppb)。

(3)哮喘预测指数(asthma predictive index, API)^[4]:API阳性是指在过去1年内喘息 ≥ 4 次,具有以下1项主要危险因素或2项次要危险因素。主要危险因素包括:①父母有支气管哮喘病史;②经医生诊断为特应性皮炎;③有吸入变应原致敏的依据。次要因素包括:①有食物变应原致敏的依据;②外周血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 4\%$;③与感冒无关的喘息。

1.3 统计学分析

采用Stata 7.0统计学软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例数和百分率(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。多组间计数资料的两两比较采用卡方分割法,调整检验水准为0.0125。

2 结果

2.1 喘息组与对照组 sIgE 阳性率的比较

对照组80例儿童中,sIgE阳性9例,阳性率为11.3%;喘息组148例儿童中,sIgE阳性102例,阳性率为68.9%,明显高于对照组($\chi^2=66.8401$, $P<0.001$)。

2.2 喘息组与对照组 FeNO 检测结果的比较

喘息组患儿FeNO检测值为 39 ± 6 ppb,明显高于对照组(14 ± 5 ppb),差异有统计学意义($t=33.7175$, $P<0.001$)。喘息组FeNO阳性率49.3%(73/148)明显高于对照组的8.8%(7/80),差异有统计学意义($\chi^2=35.7748$, $P<0.001$)。

2.3 喘息组与对照组 API 阳性率的比较

对照组无一例 API 阳性; 病例组 148 例患儿中, API 阳性 48 例, 阳性率为 32.4%, 与对照组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=30.9425$, $P<0.001$)。

2.4 喘息组与对照组 sIgE 和 FeNO 联合检测阳性结果的比较

对照组 80 例儿童中, sIgE、FeNO 联合检测同时阳性 2 例, 阳性率为 2.5%; 喘息组 148 例患儿中, sIgE、FeNO 均阳性 43 例, 阳性率为 29.1%, 显著高于对照组 ($\chi^2=21.4687$, $P<0.001$)。

2.5 喘息组 API 阴性和阳性患儿 FeNO 水平的比较

100 例 API 阴性患儿的 FeNO 水平为 13 ± 5 ppb; 而 48 例 API 阳性患儿 FeNO 水平为 51 ± 6 ppb, 明显高于 API 阴性患儿 ($t=42.6043$, $P<0.001$)。

2.6 sIgE/FeNO 单独阳性组与二者联合检测阳性组 API 阳性检出率的比较

sIgE、FeNO 单独阳性组及 sIgE+FeNO 阳性组 3 组间 API 阳性率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=20.583$, $P<0.001$), 其中 sIgE 和 FeNO 单独阳性组两组 API 阳性率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.416$, $P=0.120$), 而 sIgE+FeNO 阳性组 API 阳性率明显高于 sIgE 单独阳性组 ($\chi^2=20.585$, $P<0.0125$), 也明显高于 FeNO 单独阳性组 ($\chi^2=11.138$, $P<0.0125$), 见表 1。

表 1 sIgE/FeNO 单独阳性组与二者联合检测阳性组 API 阳性检出率的比较 [n (%)]

组别	例数	API 阳性
sIgE 阳性组	102	41(40.2)
FeNO 阳性组	73	38(50.1)
sIgE+FeNO 阳性组	43	35(81.4) ^a
χ^2 值		20.583
P 值		<0.001

注: a 示与 sIgE 或 FeNO 单独阳性组比较, $P<0.0125$ 。

3 讨论

儿童反复喘息与支气管哮喘之间存在密切关系^[6], 国外研究证实了部分反复喘息或持续喘息的患儿最终可发展为支气管哮喘^[7]。但目前仍缺乏客观有效的临床指标来预测喘息患儿的转归^[8], 因而

能否早期预测儿童喘息是否发展为支气管哮喘是临床医师有待解决的热点问题。

支气管哮喘是一种变态反应性疾病, 约三分之二的哮喘与过敏有关, 过敏原反复刺激引起的变态反应是诱发支气管哮喘的重要原因。在哮喘的流行病学研究中, 过敏原的检测是诊断支气管哮喘的重要指标之一。吴艳梅等^[9]研究提出对可疑哮喘患者进行体外过敏原检测可作为支气管哮喘早期辅助诊断的方法之一。FeNO 作为一个生物分子标志物, 能直接反映气道炎症情况, 其水平高低与气道炎症的程度正相关^[5], 临床上已将 FeNO 测定值作为辅助支气管哮喘诊断的客观依据之一^[10]。肺功能检查也是诊断与鉴别儿童哮喘重要方法之一, 尤其是近年发展起来的潮气肺功能测定技术可良好地评估婴幼儿肺功能情况^[11], 但其只能了解气道阻塞而不能直接反映气道炎症情况。国外有研究发现, 针对反复喘息儿童, FeNO 测定较潮气呼吸、脉冲震荡肺功能等检测方法更敏感^[12]。国内李晓轶等^[13]也发现, FeNO 检测对于哮喘的诊断, 其敏感度及特异性均良好, 且优于肺功能的检查。另外, 更重要的是有研究还发现, 哮喘患者在其出现哮喘症状和肺功能损害之前, 其 FeNO 水平变化就已经存在, 这为早期诊断哮喘提供了可能^[14]。

本研究结果显示, 反复喘息患儿 sIgE 阳性率明显高于健康儿童, 提示反复喘息发病可能与 IgE 介导的免疫反应关系密切, 且该病和支气管哮喘可能存在相同的诱发与致病因素; 喘息患儿 FeNO 检测值和阳性率也均明显高于健康儿童, 提示反复喘息与气道炎症相关, 且可能与支气管哮喘存在相同的发病机制。

API 是由 Castro-Rodríguez 等^[15]国外学者于 2000 年提出的目前公认的一种比较实用的预测低龄儿童哮喘指标, 而研究已证实 API 能有效地用于预测 5 岁以内的喘息患儿发展成支气管哮喘的危险性^[16]。本研究结果显示, 80 例健康儿童 API 均阴性, 而在 148 例反复喘息患儿中 API 阳性儿童占 32.4%, 提示反复喘息患儿中确实存在一定数量具有罹患哮喘风险的患儿。

另外, 本研究结果提示: API 阳性组患儿的 FeNO 检测值明显高于阴性组, 这说明反复喘息患儿 FeNO 水平与 API 存在相关性。Schneider 等^[17]

在检测严格 API 阳性、宽松 API 阳性和慢性咳嗽 3 组患儿 FeNO 水平的研究中,发现严格 API 阳性儿童 FeNO 浓度明显升高。陈凤佳等^[18]通过对可疑支气管哮喘患者测定 FeNO 的研究,提出在诊断支气管哮喘时,FeNO 的敏感度高达 92.7%,特异度则达 83.3%。另外,Singer 等^[19]研究发现有反复喘息症状的学龄前儿童 FeNO 水平越高,后期患哮喘的风险越大。这些研究均提示 FeNO 检测可作为诊断支气管哮喘的重要方法。

本研究结果还显示,FeNO 检测对 API 阳性患儿的检出率虽略高于体外特异性过敏原检测,但差异无统计学意义,这提示单独进行 FeNO 检测与单独体外特异性过敏原检测比较没有更大优势。不过,由于本研究病例样本量不大,对 FeNO 水平与早期哮喘诊断的关系仍需更深入的研究探索。另外,本研究显示联合检测 sIgE、FeNO 对 API 阳性的患儿检出率则显著高于两项单独检测,此结果说明 FeNO 与体外过敏原两者联合检测能弥补两者单独检测存在的不足,在很大程度上提高对反复喘息患儿中可能发展为哮喘患儿的检出率,对早期哮喘的诊断有重要的临床应用价值。

总之,体外过敏原和 FeNO 两者联合检测对筛选反复喘息患儿中可能发展为哮喘的患儿有着重要的临床价值,为早期识别诊断、干预治疗儿童哮喘提供更好的手段。

[参 考 文 献]

- [1] 陈育智.全球哮喘防治倡议[M]//陈育智.儿童哮喘早期诊断及规范治疗.北京:中华医学电子音像出版社,2010:1-3.
- [2] Hanson JR, De Lurgio SA, Williams DD, et al. Office-based exhaled nitric oxide measurement in children 4 years of age and older[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(5): 358-363.
- [3] 吴艳梅,张莉莉.体外过敏原定量检测在哮喘诊断中的应用[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(11): 1562-1563.
- [4] 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.
- [5] Bjermer L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases[J]. *Respir Med*, 2014, 108(6): 830-841.
- [6] Esposito S, Galeone C, Lelii M, et al. Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 130.
- [7] Bräuner EV, Loft S, Raaschou-Nielsen O, et al. Effects of a 17q21 chromosome gene variant, tobacco smoke and furred pets on infant wheeze[J]. *Genes Immun*, 2012, 13(1): 94-97.
- [8] Del Rosal T, García-García ML, Calvo C, et al. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2016, 44(5): 410-414.
- [9] 吴艳梅,张莉莉.体外过敏原定量检测在哮喘诊断中的应用[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(11): 1562-1563.
- [10] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma[J]. *Thorax*, 2010, 65(5): 384-390.
- [11] 王秀萍,周金芳,王永莉,等.婴幼儿哮喘 72 例潮气呼吸肺功能测定及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(1): 35-37.
- [12] Lee JW, Shim JY, Kwon JW, et al. Exhaled nitric oxide as a better diagnostic indicator for evaluating wheeze and airway hyperresponsiveness in preschool children[J]. *J Asthma*, 2015, 52(10): 1054-1059.
- [13] 李晓轶,耿志辉,耿玮峰,等.呼出气一氧化氮浓度测定对支气管哮喘诊断和治疗的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(18): 5128-5130.
- [14] Price D, Ryan D, Burden A, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3(1): 37.
- [15] Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1403-1406.
- [16] 李亚琴,薛海燕,陈伟,等.按哮喘预测指数分组治疗在 5 岁以下喘息儿童中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(8): 795-799.
- [17] Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA, et al. Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009676.
- [18] 陈凤佳,严英硕,周燕斌.呼出气一氧化氮监测对支气管哮喘的诊断及治疗评估价值研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 29(17): 3430-3434.
- [19] Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma[J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 531-538.

(本文编辑: 邓芳明)