

FeNO 联合外周血 Eos 在学龄前儿童 支气管哮喘诊疗中的应用

龚 亮 李文斌

摘 要 **目的** 探讨呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)联合外周血嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)在学龄前儿童支气管哮喘诊疗中的应用。**方法** 选取 2019 年 7 月~2021 年 6 月于徐州市儿童医院就诊的 91 例 3~6 岁哮喘急性发作期患儿作为哮喘组,同时选取健康体检的 41 例儿童作为对照组。哮喘组患儿给予规律抗哮喘药物治疗,并依据临床症状控制情况将哮喘患儿分为未控制组、部分控制组与完全控制组。收集治疗前后患儿 FeNO 及外周血 Eos 计数的检测结果,*Pearson* 相关性分析用于评价 FeNO 与外周血 Eos 的相关性,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线用于评价 FeNO 联合外周血 Eos 对学龄前儿童哮喘控制水平的预测价值。**结果** 哮喘组患儿 FeNO 及外周血 Eos 均显著高于对照组(P 均 < 0.05),且 FeNO 与外周血 Eos 水平呈正相关($r=0.474, P<0.05$);哮喘经规律治疗后,部分控制组与完全控制组患儿 FeNO 与外周血 Eos 水平较哮喘急性发作时均显著下降(P 均 < 0.05),且完全控制组患儿 FeNO 与外周血 Eos 水平更低于部分控制组($P<0.05$)。FeNO 联合外周血 Eos 预测哮喘控制水平的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.841。**结论** 学龄前儿童支气管哮喘急性发作时 FeNO 与外周血 Eos 水平相较于健康儿童明显升高,且两者呈正相关;FeNO 联合外周血 Eos 对学龄前儿童哮喘控制水平的预测具有一定价值。

关键词 学龄前儿童 支气管哮喘 FeNO 外周血 Eos 联合检测

中图分类号 R562 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.036

Application of FeNO Combined with Peripheral Blood Eos in the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma in Preschool Children. GONG Liang, LI Wenbin. Department of Respiratory Internal Medicine, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu 221006, China

Abstract **Objective** To explore the application of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) combined with peripheral blood eosinophils (Eos) in the diagnosis and treatment of bronchial asthma in preschool children. **Methods** A total of 91 children aged 3–6 with acute asthma exacerbation admitted to Xuzhou Children's Hospital from July 2019 to June 2021 were selected as asthma objects, and 41 healthy children were selected as control group. Children in the asthma group were given regular anti-asthma drug treatment, and were divided into uncontrolled group, partial control group and complete control group according to clinical symptom control. The detection results of FeNO and peripheral blood Eos in these groups were collected before and after treatment. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation between FeNO and Eos in peripheral blood. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of FeNO combined with peripheral blood Eos in preschool children with asthma control level. **Results** FeNO and peripheral blood Eos in the asthma group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and there was a positive correlation between FeNO and Eos levels in peripheral blood ($r=0.474, P<0.05$); After regular treatment in the asthma group, the levels of FeNO and peripheral blood Eos in the partial control group and the complete control group were significantly lower than those in the acute asthma attack ($P<0.05$), and the levels of FeNO and peripheral blood Eos in the complete control group were lower than those in the partial control group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of FeNO combined with Eos in peripheral blood for predicting asthma control level was 0.841. **Conclusion** Compared with healthy children, FeNO and Eos levels in peripheral blood are significantly higher in preschool children with acute attack of bronchial asthma, and there is a positive correlation between them; FeNO combined with Eos in peripheral blood has certain value in the assessment of asthma control level in preschool children.

Key words Preschool children; Bronchial asthma; FeNO; Peripheral blood Eos; Combined test

支气管哮喘是儿童时期常见的一种呼吸道疾病,

其发病机制复杂,目前被认为是环境因素与遗传因素共同介导的慢性气道炎症^[1]。支气管哮喘严重影响儿童的身心健康,尤其是学龄前儿童,其哮喘发作症状不典型、家长对疾病认知不足常导致哮喘不能早期

控制,这会对气道产生不可逆的重塑甚至发展为终身性哮喘^[2,3]。然而,常规的肺功能检测、支气管激发试验并不能很好地适用于学龄前儿童,以致学龄前儿童的支气管哮喘的诊断及病情控制评估缺乏“金标准”,仅能依靠临床症状作为最主要的判断依据。

目前的研究认为,哮喘是一种气道的过敏性疾病,其主要的效应细胞-嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)在学龄前儿童哮喘急性发作时多呈现增高的趋势,可在外周血被检测到,能够为哮喘的诊断提供一定依据^[4]。此外,FeNO被认为是一种无创性的气道炎症指标,其操作简便,易被学龄前儿童配合,在学龄前儿童支气管哮喘的诊疗中被广泛应用。然而,FeNO并不能很好的区分哮喘与其他的气道炎症疾病,仅能作为哮喘诊断的非特异性指标。本研究旨在分析学龄前支气管哮喘患儿FeNO与外周血Eos水平的相关性,并进一步探究FeNO联合外周血Eos在学龄前儿童支气管哮喘长期控制水平中的应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:选取2019年7月~2021年6月于徐州市儿童医院就诊的91例3~6岁哮喘急性发作期患儿作为哮喘组,并根据治疗后的临床症状控制情况分为未控制组、部分控制组与完全控制组。哮喘诊断及控制水平均按照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》的标准进行评判。纳入标准:①首次诊断为哮喘急性发作;②采取规律抗哮喘药物治疗;③具备完整的随访资料。排除标准:①合并其他呼吸系统疾病;②合并其他过敏性疾病或自身免疫性疾病;③近1月内服用过糖皮质激素类药物。同时选

取同期于笔者医院接受健康体检的41例学龄前儿童作为对照组。本研究经徐州市儿童医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:2022-06-01-K07)并获得家长知情同意,签署知情同意书。

2. 检测方法:哮喘组患儿在治疗前完成以下指标的检测(1)FeNO:使用一氧化氮检测仪(无锡尚沃医疗公司)检测FeNO,选择离线潮气呼气测定技术,结果以ppb表示。(2)外周血Eos:静脉采血或皮肤采血,计数外周血Eos,结果以 $\times 10^9/L$ 表示。各项指标检测完成后,对哮喘组患儿采取规律抗哮喘药物治疗,治疗12周。12周后根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》评价哮喘控制水平,并复测FeNO与外周血Eos。对照组仅检测FeNO与外周血Eos。

3. 统计学方法:应用SPSS 24.0统计软件进行数据分析处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 或 t' 检验;分类资料组间构成比较采用检验;两变量之间的相关性采用Pearson相关分析;多因素分析采用Logistic回归模型。绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)计算曲线下面积。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(未控制组病例数为0,故对未控制组不进行统计学分析)。

结 果

1. 哮喘组与对照组FeNO、外周血Eos水平比较:经独立样本 t 检验,哮喘组FeNO、外周血Eos水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组性别、年龄比较,差异无统计学意义,详见表1。

表1 两组年龄、性别、外周血Eos计数及FeNO值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男性/女性	年龄(岁)	Eos($\times 10^9/L$)	FeNO(ppb)
哮喘组	91	55/36	4.64 $\pm$ 0.90	0.58 $\pm$ 0.43	34.62 $\pm$ 15.92
对照组	41	26/15	4.58 $\pm$ 1.00	0.21 $\pm$ 0.11	16.66 $\pm$ 6.62
χ^2/t	-	0.106	0.384	5.385	6.947
<i>P</i>	-	0.745	0.702	<0.001	<0.001

2. 哮喘组FeNO与外周血Eos的相关性分析:经Pearson相关性检验,哮喘组FeNO与外周血Eos水平呈正相关($r=0.474, P < 0.001$),详见图1。

3. 治疗后患儿病情控制程度与治疗前FeNO、外周血Eos水平的关系:抗哮喘治疗前,临床症状完全控制组与部分控制组患儿FeNO、外周血Eos水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明症状控制情况与治疗前患儿FeNO、外周血Eos水平无关。抗哮

喘治疗后,完全控制组与部分控制组患儿FeNO、外周血Eos水平均显著降低,并且完全控制组明显低于部分控制组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明患儿FeNO、外周血Eos水平与临床症状密切相关,详见表2。

4. FeNO联合外周血Eos对哮喘控制水平的预测价值:以哮喘完全控制组60例为阴性样本,哮喘部分控制组31例为阳性样本,将外周血Eos、FeNO检测

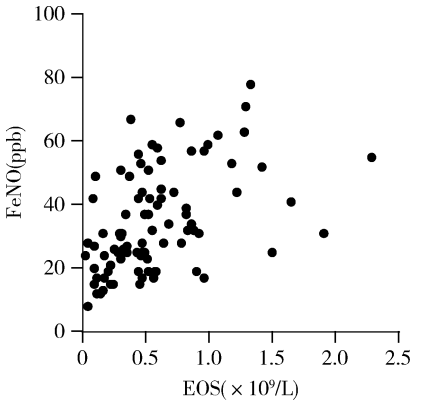


图 1 FeNO 值与外周血 Eos 计数的相关性

结果绘制 ROC 曲线,外周血 Eos 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线下面积为 0.745;FeNO 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线下面积为 0.766;将 FeNO 与外周血 Eos 检测值纳入自变量,将哮喘控制水平纳入因变量(0 为完全控制,1 为部分控制),根据 Logistic 回归方程,建立 FeNO 与 Eos 联合预测哮喘部分控制的概率: $Logit(P) = 6.028Eos + 0.211FeNO - 6.072$, $P = e^{Logit(P)} / [1 + e^{Logit(P)}]$,计算每位患儿哮喘部分控制的预测概率,并根据预测概率绘制 ROC 曲线,曲线下面积为 0.841,均高于单独预测的 AUC,这表明联合检测预测效果更佳,详见图 2、表 3。

表 2 哮喘治疗前后完全控制组与部分控制组 Eos、FeNO 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Eos($\times 10^9$ /L)		t/P	FeNO(ppb)		t/P
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
完全控制组	60	0.52 $\pm$ 0.37	0.22 $\pm$ 0.15	7.047/ <0.001	34.07 $\pm$ 14.64	14.48 $\pm$ 4.93	10.020/ <0.001
部分控制组	31	0.70 $\pm$ 0.51	0.40 $\pm$ 0.28	4.394/ <0.001	35.68 $\pm$ 18.35	21.45 $\pm$ 8.01	3.901/0.005
t/t'	-	-1.927	-3.340	-	-0.455	-4.431	-
P	-	0.057	0.002	-	0.650	<0.001	-

表 3 FeNO、外周血 Eos 及两者联合检测对哮喘控制水平的预测价值

组别	AUC(95% CI)	预测阈值	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
FeNO(ppb)	0.766(0.667~0.865)	16.500	74.2	65.0	0.392
Eos($\times 10^9$ /L)	0.745(0.640~0.849)	0.255	71.0	70.0	0.410
FeNO + Eos	0.841(0.751~0.930)	-	64.5	90.0	0.545

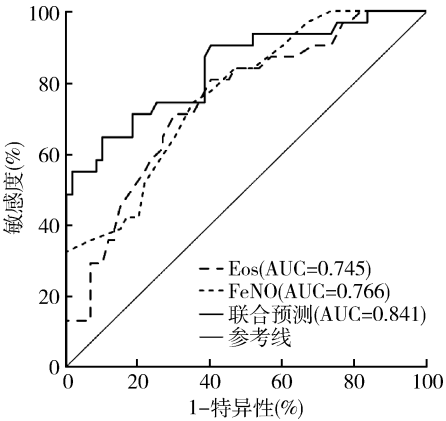


图 2 外周血 Eos 联合 FeNO 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线

近年来随着医疗水平的不断提高,多种治疗哮喘药物也相应出现,但是由于学龄前儿童哮喘诊断缺少明确的实验室指标以及哮喘症状的不典型,我国学龄前儿童哮喘的漏诊率仍高达 30%^[6]。同时,学龄前儿童支气管哮喘的控制与否并未有较好的金标准,仅根据患儿的症状、用药情况、肺功能检查结果的复合指标将哮喘控制水平分级。然而由于学龄前儿童并不能很好地配合描述临床症状以及肺功能检查,哮喘控制水平的评估仍未完全准确。而监测学龄前儿童哮喘长期控制的效果是预测哮喘复发的先决条件,对指导学龄前儿童哮喘的用药十分重要。因此,需要进一步了解哮喘的发病机制并寻找优异的监测指标指导学龄前儿童哮喘的临床诊断与控制水平的预测。

Eos 是哮喘发病机制中的主要效应细胞。与哮喘病情的严重程度相关^[7]。Eos 活化后可以分泌大量包括嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性颗粒主要的碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等在内的生物活性物质,它们的细胞毒性很强,可损伤气道上皮细胞,

讨 论
支气管哮喘多是由感染、特异反应、遗传易感性和环境暴露之间共同作用,并通过嗜酸性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞等多种炎性细胞介导的慢性气道炎症和以气道高反应性为特征的异质性疾病,是儿童时期最常见的慢性气道疾病^[5]。虽然

从而产生气道高反应性、慢性气道阻塞及气道炎症等一系列临床症状,导致了哮喘的许多病理生理改变^[8]。在临床上,嗜酸性粒细胞型的儿童哮喘患者哮喘症状更重,不易控制,反复发作,且急性加重风险更高^[9]。目前临床上对于 Eos 评估主要集中在诱导痰 Eos 的评估,但由于学龄前儿童诱导痰技术很难有效开展,外周血 Eos 作为替代诱导痰 Eos 作为学龄前儿童哮喘炎症指标的监测具有更优的准确性及患者依从性^[10]。然而,仅以外周血 Eos 诊断学龄前儿童支气管哮喘以及评价哮喘长期控制效果仍缺乏一定的敏感度。

FeNO 是一种由 Th₂ 细胞趋化因子引起的内源性 NO 表现形式之一,与哮喘气道慢性炎症有较好的相关性^[11]。近年来,气道炎症的无创检测技术逐渐发展,FeNO 的测定技术简单、安全、无创、可定量、重复测定,使临床医生对气道炎症进行评价时,在传统的病史、体检和肺功能检查的基础上又多了一项选择^[12]。哮喘患者 FeNO 的升高早于哮喘的临床症状,尤其更早于肺功能的异常,对于哮喘辅助诊断具有较高的特异性和敏感度^[13]。有研究表明,哮喘患儿的 FeNO 水平与其哮喘长期控制情况具有一定相关性,并对症状控制欠佳患儿具有较高的诊断价值^[14]。然而,FeNO 并不能很好地区分哮喘与其他的气道炎症疾病,仅能作为哮喘诊断的非特异性指标。学龄前儿童哮喘诊断与控制水平的评估相较学龄期儿童及成人更为困难。因此,仅 FeNO 用于学龄前儿童哮喘诊断与长期控制效果的评估仍有所欠缺,需要探索更多的实验室指标。

本研究发现,FeNO 与外周血 Eos 在学龄前儿童哮喘急性发作时表达明显增高,且两者存在正相关性,这表明 FeNO 与外周血 Eos 在哮喘发作的过程中可能具有协同作用。但若研究 FeNO 与外周血 Eos 对学龄前儿童哮喘急性发作的辅助诊断价值,需进一步分析健康儿童、哮喘患儿以及患其他气道炎症疾病患儿的 FeNO 与外周血 Eos 表达水平的差异,这样可以提高诊断学龄前儿童哮喘急性发作的敏感度和特异性。此外,在哮喘长期控制的过程中,FeNO 与外周血 Eos 均有不同程度的下降,且哮喘控制程度越佳则 FeNO 与外周血 Eos 水平越低,表明 FeNO 与外周血 Eos 预测哮喘控制水平敏感度较高,联合两者能够进一步降低误诊率,提高预测水平,同时为选取 FeNO 及外周血 Eos 在学龄前儿童哮喘长期控制中的最佳

界值提供了一定的依据,进而指导支气管哮喘治疗疗程时间,提高治疗的精准化、个体化。不足的是,由于哮喘症状未控制的患儿样本缺乏,未能进一步分析哮喘未控制组患儿 FeNO 与外周血 Eos 的水平变化,哮喘未控制组与部分控制组、完全控制组及哮喘急性发作期的 FeNO 与外周血 Eos 的水平差异仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, *et al.* Genetics and epigenetics in asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2412
- 2 肖惠迪, 书文, 李梦龙, 等. 中国 2011 - 2018 年儿童哮喘患病率 Meta 分析[J]. *中国学校卫生*, 2020, 41(8): 1208 - 1211
- 3 Navanandan N, Hatoun J, Celedón JC, *et al.* Predicting severe asthma exacerbations in children: blueprint for today and tomorrow[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(7): 2619 - 2626
- 4 何进, 唐昌鹏, 杨菊. 血清 IL - 5、IL - 37 及 Eos 水平在学龄前期儿童支气管哮喘发病中变化及临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(11): 1488 - 1491
- 5 Pijnenburg MW, Frey U, De Jongste JC, *et al.* Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(6): 2100731
- 6 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729 - 735
- 7 Cusack RP, Whetstone CE, Xie Y, *et al.* Regulation of eosinophilia in asthma - new therapeutic approaches for asthma treatment[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 817
- 8 Choi YK, Kim YM. Regulation of endothelial and vascular functions by carbon monoxide via crosstalk with nitric oxide[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 649630
- 9 程丽, 蒋毅. 嗜酸性气道炎症标志物在哮喘管理中的应用[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(10): 1604 - 1607
- 10 古丽班努, 苏婷, 阿丽娅·艾依提. 支气管哮喘患者诱导痰细胞百分比与外周血嗜酸性粒细胞计数的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(1): 18 - 21
- 11 Kimura H, Makita H, Taniguchi N, *et al.* Determination of the cutoff values of Th2 markers for the prediction of future exacerbation in severe asthma: an analysis from the hokkaido severe asthma cohort study[J]. *Allergol Int*, 2021, 70(1): 68 - 73
- 12 冯雍, 尚云晓, 陈荣, 等. 儿童肺功能检查和呼出气一氧化氮测定应用现状调查分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(3): 216 - 222
- 13 乔廉洁, 薄建萍. 哮喘患者小气道功能与气道高反应性的关系探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(9): 1622 - 1626
- 14 任莉, 杨俊. 呼出气一氧化氮在儿童哮喘管理中的临床价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(5): 96 - 99

(收稿日期: 2022 - 09 - 04)

(修回日期: 2022 - 09 - 25)