

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1125.025\(2024-11-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1125.025(2024-11-08))

咳嗽变异性哮喘患儿小气道对支气管激发试验的反应性分析*

陈洪佳,艾涛[△],罗荣华,王丽,陈雯雯

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸科,成都 611731)

[摘要] **目的** 探讨咳嗽变异性哮喘(CVA)患儿小气道对支气管激发试验的反应性。**方法** 选取 2022 年 1—12 月于该院就诊的 155 例慢性咳嗽患儿为研究对象,根据支气管激发试验结果分为 CVA 组($n=78$)和非 CVA 组($n=77$)。以基础肺功能中的最大呼气中期流量占预计值百分比(MMEF%pred)和用力呼出 50%、75%肺活量时的瞬间呼气流量占预计值百分比(FEF_{50%}%pred、FEF_{75%}%pred)3 个指标评估小气道功能,3 个指标中任意 1 个低于正常值下限($<65\%$)判定为小气道功能异常,比较两组小气道功能异常发生率和支气管激发试验前后大气道功能指标[第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、最大呼气流量占预计值百分比(PEF%pred)]和小气道功能指标(MMEF%pred、FEF_{50%}%pred、FEF_{75%}%pred)变化情况。**结果** 155 例慢性咳嗽患儿中 47 例有小气道功能异常,其中 CVA 组 33 例,非 CVA 组 14 例。CVA 组小气道功能异常发生率高于非 CVA 组[42.3%(33/78) vs. 18.2%(14/77)],差异有统计学意义($P<0.05$)。与支气管激发试验前比较,支气管激发试验后两组大、小气道功能指标水平均下降,CVA 组下降率高于非 CVA 组,且 MMEF%pred、FEF_{50%}%pred、FEF_{75%}%pred 下降率高于 FEV₁%pred、PEF%pred,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CVA 患儿小气道对支气管激发试验的反应更敏感,其下降程度较大气道更明显。

[关键词] 支气管激发试验;咳嗽变异性哮喘;儿童;小气道功能;慢性咳嗽**[中图分类号]** R725.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1107-04**Application value of small airway function measurement in children with cough variant asthma***CHEN Hongjia, AI Tao[△], LUO Ronghua, WANG Li, CHEN Wenwen

(Department of Pediatric Respiratory Medicine, the Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 611731, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of small airway function measurement in children with cough variant asthma (CVA). **Methods** A total of 155 children with chronic cough who visited the hospital from January to December 2022 were selected as the research subjects and divided into the CVA group ($n=78$) and the non-CVA group ($n=77$) according to the results of the bronchial provocation test. The small airway function was evaluated by three indicators in the basic lung function: the percentage of the maximum mid-expiratory flow to the predicted value (MMEF%pred), and the percentage of the instantaneous expiratory flow to the predicted value when forcefully exhaling 50% and 75% of the vital capacity (FEF_{50%}%pred, FEF_{75%}%pred). If any one of the three indicators is lower than the lower limit of the normal value ($<65\%$), it is determined as small airway dysfunction. The incidence of small airway dysfunction and the indicators of atmospheric airway function [percentage of forced expiratory volume in one second to the predicted value (FEV₁%pred), percentage of maximum expiratory flow to the predicted value (PEF%pred)] and small airway (MMEF%pred, FEF_{50%}%pred, FEF_{75%}%pred) before and after bronchial provocation tests were compared between the two groups. **Results** Among 55 children with chronic cough, 47 cases were found to have small airway dysfunction, with 33 cases in the CVA group and 14 cases in the non-CVA group. The incidence of

* 基金项目:四川省卫生健康科研课题(19PJ176)。 [△] 通信作者, E-mail:18880405653@163.com。

small airway dysfunction in the CVA group was higher than that in the non-CVA group [42.3% (33/78) vs. 18.2% (14/77)], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before the bronchial provocation test, the levels of large and small airway function indicators in both groups decreased after the bronchial provocation test. The decrease rate in the CVA group was higher than that in the non-CVA group, and the decrease rates of MMEF%pred, FEF_{50%}%pred, and FEF_{75%}%pred were higher than those of FEV₁%pred and PEF%pred, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Small airway function measurement can be performed in children with CVA for early diagnosis and therapeutic effect evaluation.

[Key words] bronchial provocation test; cough variant asthma; children; small airway function; chronic cough

咳嗽是儿童呼吸内科门诊就诊的主要症状之一，中国儿童慢性咳嗽患病率为 1.60%~26.42%，而咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)占比约 41.95%^[1]。CVA 是哮喘的一种特殊类型，其特征在于持续性的慢性咳嗽，因缺乏典型哮喘的临床症状和体征，胸片无明显异常，故在临床上极易被误诊为慢性支气管炎、慢性咽炎等，症状持续存在或反复发作，长期得不到正确有效的诊断和治疗，反复就医会给患儿及家庭、社会造成严重的心理及经济负担，而反复发作亦可损伤小气道及肺功能，约 30% 的 CVA 最终发展成典型哮喘^[2]。因此，及时、正确诊断和规范化治疗是防止 CVA 疾病进展的关键。目前抗哮喘治疗或吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(percentage of predicted value for forced expiratory volume in one second, FEV₁%pred)≥12% 的改善率作为诊断典型哮喘的标准，而 CVA 患者的 FEV₁ 大多接近正常，使得 FEV₁%pred 改善率≥12% 不适合 CVA 诊断^[3]。YI 等^[4]在对 CVA 患儿支气管扩张剂的反应性研究中发现，超过 1/3 的 CVA 患儿对支气管扩张剂没有反应，而支气管激发试验对诊断 CVA 具有更高的灵敏度及特异度。CVA 患儿的基础肺通气功能指标多正常或轻度受损^[5]，且大气道阻塞情况关注较多^[6]，而小气道功能指标关注较少。因此，本研究旨在探讨 CVA 患儿小气道对支气管激发试验的反应性，以提高支气管激发试验对 CVA 的筛查水平，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1—12 月于本院行支气管激发试验的 155 例慢性咳嗽患儿为研究对象，其中男 105 例，女 50 例，年龄 6~15 岁。纳入标准：(1)符合中华医学会儿科学分会临床药理学组制定的中国儿童慢性咳嗽诊断标准^[7]；(2)年龄>6 岁，性别不限；(3)胸片检查无明显异常。排除标准：(1)除咳嗽外，近 4 周出现明显上呼吸道感染；(2)有其他合并疾病如胸廓畸

形、先天性心脏病、癫痫等；(3)有支气管激发试验的绝对或相对禁忌证^[8]。根据支气管激发试验结果分为 CVA 组($n=78$)和非 CVA 组($n=77$)，两组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准[审批号：科研伦理 2025(45)号]。

1.2 方法

1.2.1 基础肺功能测定

基础肺功能测定采用德国耶格公司肺功能仪器。测定前详细了解患儿病情，停用影响气道收缩或气道反应性的药物，以避免影响结果的判读，包括糖皮质激素、支气管舒张剂、抗过敏药物及白三烯受体拮抗剂，测定当日避免饮用咖啡、茶、可乐、巧克力，避免剧烈运动等。测定的指标包括 FEV₁%pred、最大呼气流量占预计值百分比(percentage of predicted value for peak expiratory flow, PEF%pred)、最大呼气中期流量占预计值百分比(percentage of predicted value for maximum midexpiratory flow, MMEF%pred)、用力呼出 25%、50%、75% 肺活量时的瞬间呼气流量占预计值百分比(percentage of predicted value for forced expiratory flow at 25%/50%/75% of forced vital capacity exhaled, FEF_{25%}%pred/FEF_{50%}%pred/FEF_{75%}%pred)。其中 FEV₁%pred、PEF%pred 2 个指标评估大气道功能；MMEF%pred、FEF_{50%}%pred、FEF_{75%}%pred 3 个指标评估小气道功能，3 个指标中任意 1 个低于其正常值下限(<65%)判定为小气道功能异常。

1.2.2 支气管激发试验

当 FEV₁%pred≥70% 时，认为符合支气管激发试验标准，同时行脉冲震荡检测气道阻力，后自动定量雾化吸入生理盐水、乙酰甲胆碱激发剂(浓度为 32 mg/L)，吸入后重复检测基础肺功能，直至 FEV₁%pred、PEF%pred 下降率≥20% 或患儿出现呼吸困难等不适，立即停止激发，即刻吸入支气管舒张剂，15 min 后复查肺通气功能，至 FEV₁%pred 恢复至基线

值,症状出现好转,可诊断为支气管激发试验阳性。

1.2.3 观察指标

比较两组小气道功能异常发生率和支气管激发试验前后大小气道功能变化情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组小气道功能异常发生率比较

155 例慢性咳嗽患儿中 47 例有小气道功能异常,

其中 CVA 组 33 例,非 CVA 组 14 例。CVA 组小气道功能异常发生率高于非 CVA 组[42.3%(33/78) vs. 18.2%(14/77)],差异有统计学意义($\chi^2 = 11.07, P < 0.01$)。

2.2 两组支气管激发试验前后大小气道功能变化情况比较

与支气管激发试验前比较,支气管激发试验后两组大、小气道功能指标水平均下降,CVA 组下降率高于非 CVA 组,且 MMEF% pred、FEF_{50%}% pred、FEF_{75%}% pred 下降率高于 FEV₁% pred、PEF% pred,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组支气管激发试验前后大小气道功能变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CVA 组($n=78$)			非 CVA 组($n=77$)		
	激发试验前	激发试验后	下降率(%)	激发试验前	激发试验后	下降率(%)
大气道功能						
FEV ₁ %pred	105.02±15.97 ^a	77.67±13.16 ^{ab}	29.55±13.14 ^a	110.83±12.79	103.59±13.13 ^b	7.14±5.02
PEF%pred	104.86±13.71 ^a	79.43±15.64 ^{ab}	24.25±11.36 ^a	114.04±16.44	101.59±18.94 ^b	10.56±6.18
小气道功能						
MMEF%pred	81.11±18.47 ^a	44.69±14.20 ^{ab}	50.29±28.20 ^{acd}	97.85±22.57	82.07±22.93 ^b	17.86±11.48 ^{cd}
FEF _{50%} %pred	82.93±19.10 ^a	47.85±14.11 ^{ab}	41.56±13.70 ^{acd}	100.63±24.60	84.28±21.96 ^b	21.18±13.25 ^{cd}
FEF _{75%} %pred	69.10±18.11 ^a	35.09±13.15 ^{ab}	47.67±16.49 ^{acd}	85.52±26.65	70.22±25.99 ^b	21.05±16.38 ^{cd}

^a: $P < 0.05$,与非 CVA 组比较;^b: $P < 0.05$,与激发试验前比较;^c: $P < 0.05$,与 FEV₁%pred 比较;^d: $P < 0.05$,与 PEF%pred 比较。

3 讨 论

哮喘是一个全球性的健康问题,有超过 3 亿人受其影响,是引起疾病负担的重要原因之一^[9-11],2023 年全球哮喘倡议中提出基于儿童治疗效果的诊断方法^[12]仍存在争议并可能导致诊断过度或诊断不足,同时指南强调了哮喘控制的重要性,评估应基于患儿的症状和肺功能。既往重点关注大气道阻塞和可逆性变化,也常常忽略了其他异常,如小气道是气流阻塞的主要部位^[13-14]。小气道直径 < 2 mm,通常位于气管支气管树的第 8~23 级,是哮喘的主要病理和炎症部位。据研究显示,在出现明显症状、肺活量异常和影像学发现之前,小气道功能障碍可能就已存在^[15],其广泛存在于哮喘患儿的多个阶段,以气道炎症、气道重塑、气道高反应性为基础,其中气道炎症是小气道功能障碍的主要病理特征^[16]。小气道炎症与气道反应性、哮喘症状恶化和运动性哮喘、哮喘相关夜间觉醒密切相关^[17]。YI 等^[18]、O’SULLIVAN 等^[19]研究也强调了小气道功能测定在哮喘患儿控制及管理中的重要性。

目前小气道功能障碍评估具有挑战性,主要的指标为 MMEF% pred、FEF_{50%}% pred、FEF_{75%}% pred 及脉冲震荡技术中 5 Hz 与 20 Hz 下阻力的差值($R_5 -$

R_{20})、5 Hz 下的电抗(X_5)、共振频率(f_{res})、电抗面积(AX)^[20]。然而,KNOX-BROWN 等^[21]在系统综述中提到,使用肺量计测定法识别小气道阻塞的最佳参数缺乏共识。本研究结果显示,CVA 组小气道功能异常发生率高于非 CVA 组(42.3% vs. 18.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$),和许锐等^[22]研究结果一致;与支气管激发试验前比较,支气管激发试验后两组大、小气道功能指标水平均下降,CVA 组下降率高于非 CVA 组,且小气道功能指标下降率高于大气道功能指标,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示小气道功能异常在 CVA 发病过程中扮演了重要角色。因此,小气道功能的明显降低是 CVA 患儿的典型特征,基础肺功能测定可以评价小气道功能,通过支气管激发试验判断小气道阻力变化可以作为临床上预测 CVA 的一种有效手段。WOLFSON 等^[23]研究也充分证实了基础肺功能测定在反复咳嗽患儿的诊断及治疗管理中具有重要意义。

小气道功能越来越被认为是 CVA 控制的潜在目标,一些研究认为,生物制剂如奥马珠单抗(Omalizumab)^[24]、美泊利珠单抗(Mepolizumab)^[25]、本瑞利珠单抗(Benralizumab)^[26]附加抗哮喘治疗后,FEF_{25%}% pred、FEF_{50%}% pred、FEF_{75%}% pred 有明显改

善,提示小气道功能测定可能有助于选择适合抗 Th2 生物治疗的患者。较多 CVA 患儿早期已出现小气道功能损害,且损害时间长,需要引起重视^[27-28]。关于 CVA 患儿小气道的病理生理特征及如何进行评估以实现更好的疾病控制,这将成为未来的研究方向。

综上所述,在 CVA 患儿中,小气道对支气管激发试验的反应更敏感,其下降程度较大气道更明显,这可能是 CVA 患儿特征性的病理生理改变之一。未来研究应进一步优化和完善,以期为临床实践提供更为全面和可靠的科学依据。

参考文献

[1] 梁瀚文,易芳,陈玥晗,等. 中国慢性咳嗽流行病学调查的现状与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022,45(1):100-106.

[2] ZHOU G,ZENG Q,WEI W,et al. A pilot study of differential gene expressions in patients with cough variant asthma and classic bronchial asthma[J]. J Asthma,2022,59(6):1070-1078.

[3] HAO H,PAN Y,XU Z,et al. Prediction of bronchodilation test in adults with chronic cough suspected of cough variant asthma[J]. Front Med,2022,9:987887.

[4] YI F,HAN L,LIU B,et al. Determinants of response to bronchodilator in patients with cough variant asthma: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study[J]. Pulm Pharmacol Ther,2020,61:101903.

[5] TIAN C,XIONG S,LI S. Impulse oscillometry in the diagnosis of cough variant asthma in children[J]. BMC Pediatr,2024,24(1):296.

[6] 陈俊红. 支气管舒张试验在 FEV₁ 占预计值百分比正常或轻度受损咳嗽变异性哮喘儿童中的临床研究[D]. 南充:川北医学院,2023.

[7] 中华医学会儿科学分会临床药理学组,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2023 基层版)[J]. 中华儿科杂志,2024,62(4):292-302.

[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(六):支气管激发试验[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(4):263-269.

[9] TONG S,YIN Y,BAO Y. Climatotherapy for asthma:research progress and prospect[J]. Environ Res,2022,214(3):113988.

[10] 李秀娟,赵文琴. 白细胞介素-9 水平变化与哮喘关联的双向孟德尔随机化研究[J]. 重庆医学, 2024,53(18):2815-2819.

[11] 刘莲莲,王成祥. 胃食管反流病与支气管哮喘因果关系的孟德尔随机化研究[J]. 重庆医学, 2024,53(22):3361-3366.

[12] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2023[EB/OL]. [2024-04-22]. <https://ginasthma.org>.

[13] HOPP R J,WILSON M C,PASHA M A. Small airway disease in pediatric asthma;the who, what,when,where,why, and how to remediate;a review and commentary[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2022,62(1):145-159.

[14] CALZETTA L,AIELLO M,AFRIZZELLI A, et al. Small airways in asthma:from bench-to bedside[J]. Minerva Med,2022,113(1):79-93.

[15] SIORA A,VONTETSIANOS A,CHYNKIAMIS N,et al. Small airways in asthma:from inflammation and pathophysiology to treatment response[J]. Respir Med,2024,222:107532.

[16] 朱思宇,董晓艳. 哮喘儿童小气道功能障碍的再认识[J]. 上海交通大学学报(医学版),2023,43(4):500-506.

[17] COTTINI M,BONDI B,BAGNASCO D,et al. Impulse oscillometry defined small airway dysfunction in asthmatic patients with normal spirometry: prevalence, clinical associations, and impact on asthma control [J]. Respir Med, 2023,218:107391.

[18] YI L,ZHAO Y,GUO Z,et al. The role of small airway function parameters in preschool asthmatic children[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):219.

[19] O’SULLIVAN C F,NILSEN K,BORG B,et al. Small airways dysfunction is associated with increased exacerbations in patients with asthma [J]. J Appl Physiol,2022,133(3):629-636.

[20] ZINELLU E,PIRAS B,RUZITTU G G M,et al. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma[J]. Int J Mol Sci,2019,20(11):2617.

[21] KNOX-BROWN B,MULHERN O,FEARY J, et al. Spirometry parameters used to define small airways obstruction in population-based studies: systematic review [J]. Respir Res, 2022,23(1):67.