

外周血嗜酸性粒细胞计数与呼出气一氧化氮在儿童咳嗽变异性哮喘诊断及管理中的价值

焦素敏¹, 谷卉姿¹, 王巍¹, 刘晓灵²

(1. 北京京煤集团总医院儿科, 北京 102399; 2. 北京儿童医院呼吸科, 北京 100045)

【摘要】目的: 探讨外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数与呼出气一氧化氮(FeNO)在儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)诊断及管理中的价值。**方法:** 选取 60 例 CVA 患儿为 CVA 组;另选取同期 60 例非 CVA 慢性咳嗽患儿为咳嗽组。CVA 组患儿再依据治疗 4 周后哮喘控制情况分为完全控制组($n=30$)、部分控制组($n=18$)及未控制组($n=12$)。比较 CVA 组和咳嗽组、不同哮喘控制组患儿临床资料及 FeNO、EOS 计数水平;受试者工作特征(ROC)曲线分析 EOS 计数、FeNO 在儿童 CVA 诊断及管理中的价值。**结果:** CVA 组患儿第 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)、用力呼气 50%肺活量时瞬间呼气流量占预计值百分比(FEF50%pred)均低于咳嗽组($P<0.05$);FeNO、EOS 计数、免疫球蛋白 E(IgE)水平均高于咳嗽组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 诊断价值的曲线下面积(AUC)分别为 0.912(95%CI:0.853~0.970)、0.876(95%CI:0.810~0.942);敏感度分别为 90.00%、83.30%;特异度分别为 90.00%、88.30%。控制良好组、部分控制组、未控制组患儿 FeNO、EOS 计数、IgE 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且控制良好组<部分控制组<未控制组。ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 控制良好评估价值的 AUC 分别为 0.898(95%CI:0.786~1.000)、0.806(95%CI:0.667~0.944);敏感度分别为 83.30%、77.80%;特异度分别为 96.70%、73.30%。**结论:** CVA 患儿 EOS 计数、FeNO 水平升高,且在儿童 CVA 诊断及病情管理中有较高价值。

【关键词】 咳嗽变异性哮喘;儿童;嗜酸性粒细胞计数;呼出气一氧化氮

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Value of peripheral blood eosinophil count and fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of cough variant asthma in children

JIAO Su-min¹, GU Hui-zi¹, WANG Wei¹, LIU Xiao-ling²

(1. Department of Pediatrics, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102399; 2. Department of Respiratory, Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China)

【Abstract】Objective: To investigate the value of peripheral blood eosinophil (EOS) count and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in the diagnosis and management of children with cough variant asthma (CVA). **Methods:** 60 children with CVA were included in the CVA group, and 60 children with non-CVA chronic cough treated in the hospital during the same period were selected as the cough group. After 4 weeks of treatment, the children with CVA were divided into well-controlled group ($n=30$), partially controlled group ($n=18$) and uncontrolled group ($n=12$) according to the control status of children's asthma control test. The baseline data, FeNO and EOS count were compared in children with CVA group, cough group, and different asthma control groups. The value of EOS count and FeNO in the diagnosis and management of CVA in children was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The percentage of predicted value for forced expiratory volume in one second (FEV1%Pred), percentage of predicted value for peak expiratory flow (PEF%pred) and percentage of predicted value for forced expiratory flow at 50% (FEF50%pred) in the CVA group were lower than those in the cough group ($P<0.05$), while the FeNO, EOS count and immunoglobulin E (IgE) were higher compared to the cough group ($P<0.05$). ROC curve revealed that the areas under the curves of FeNO and EOS count in the diagnosis of CVA children were 0.912 (95% CI: 0.853~0.970) and 0.876 (95% CI: 0.810~0.942), and the sensitivities were 90.00% and 83.30%, and the specificities were 90.00% and 88.30%, respectively. FeNO, EOS count and IgE were lower in the well-controlled group than those in the partially controlled group and the uncontrolled group ($P<0.05$), and were also lower in the partially controlled group than those in the uncontrolled group ($P<0.05$). ROC curve suggested that the areas under the curves of FeNO and EOS count were

基金项目: 北京京煤集团总医院科研自主项目(ZZ2024-50)

作者简介: 焦素敏(1979-),女,硕士,副主任医师。E-mail: xiaoerjm@126.com

0.898 (95% CI: 0.786~1.000) and 0.806 (95% CI: 0.667~0.944) in the evaluation of good control of CVA in children, and the sensitivities were 83.30% and 77.80%, and the specificities were 96.70% and 73.30%, respectively. **Conclusion:** EOS count and FeNO level in children with CVA are increased, and EOS count and FeNO have high value in the diagnosis and management of CVA in children.

【Key words】 Cough variant asthma; Children; Eosinophil count; Fractional exhaled nitric oxide

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种以持续咳嗽为特征的哮喘类型,相较于典型哮喘, CVA 不表现出明显喘息、气促等症状^[1]。由于缺乏典型哮喘症状,临床常被误诊为慢性支气管炎或感冒后咳嗽,不利于疾病治疗。因此,准确诊断 CVA 有重要临床意义。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是一项评估气道炎症的指标,表达水平与气道炎症呈正相关,常用于哮喘等呼吸道疾病的诊断及治疗中^[2-3]。FeNO 在哮喘中对于疗效评估有重要作用,可作为病情改善的依据。有研究^[4]报道, FeNO 与哮喘患儿病情严重程度有关,通过检测 FeNO 水平,有利于哮喘疾病管理,但以往研究主要聚焦于 FeNO 在支气管哮喘患儿诊疗或 CVA 患儿的诊断,关于 FeNO 在 CVA 患儿治疗管理中的价值研究较少。嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数与炎症、感染密切相关,在变态反应中水平升高,如哮喘、过敏疾病^[5]。相较于成人,儿童 CVA 更易出现疾病加重,因此需注意 CVA 患儿的长期管理。本研究旨在探讨外周血 EOS 计数与 FeNO 在儿童 CVA 诊断及管理中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月北京京煤集团总医院收治的 60 例 CVA 患儿为 CVA 组,依据治疗 4 周后哮喘控制情况分为完全控制组($n=30$)、部分控制组($n=18$)及未控制组($n=12$);另选取 60 例同期非 CVA 慢性咳嗽患儿为咳嗽组。本研究经医院医学伦理委员会审批,患儿家属知情同意。纳入标准:(1)CVA 及非 CVA 慢性咳嗽符合相关诊断标准^[6-7];(2)年龄 6~14 岁。排除标准:(1)近 3 个月出现呼吸道感染;(2)合并其他呼吸道疾病;(3)合并心肺肾等器官严重疾病;(4)合并其他感染、炎症疾病;(5)合并自身免疫疾病;(6)近 1 个月接受过抗炎、免疫等治疗。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括患儿性别、年龄、体质指数(BMI)、咳嗽病程及实验室指标[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)、用力呼出 50%肺活量时瞬间呼气流量占预计值百分比(FEF50%pred)、FeNO^[8]、EOS 计数、免疫球蛋白 E(IgE)。

1.2.2 哮喘控制情况判定标准 CVA 患儿规范治

疗 4 周后根据儿童哮喘控制测试^[9]评分评估。总分 27 分, ≥ 20 分为控制良好, 16~19 分为部分控制, ≤ 15 分为未控。

1.3 观察指标

(1)CVA 组和咳嗽组患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平;(2)FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 的诊断价值;(3)不同控制情况 CVA 患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平;(4)FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 控制良好的评估价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;诊断及评估价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CVA 组与咳嗽组患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平比较

CVA 组与咳嗽组患儿性别、年龄、BMI、咳嗽病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CVA 组患儿 FEV1%pred、PEF%pred、FEF50%pred 低于咳嗽组($P < 0.05$);FeNO、EOS 计数、IgE 水平高于咳嗽组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平比较
[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	CVA 组($n=60$)	咳嗽组($n=60$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.333	0.564
男	41(68.33)	38(63.33)		
女	19(31.67)	22(36.67)		
年龄(岁)	8.21 $\pm$ 1.54	7.73 $\pm$ 1.39	1.792	0.076
BMI(kg/m ²)	16.93 $\pm$ 1.86	16.47 $\pm$ 1.92	1.333	0.185
咳嗽病程(月)	10.49 $\pm$ 1.72	10.18 $\pm$ 1.54	1.040	0.300
FEV1%pred	103.57 $\pm$ 14.81	109.42 $\pm$ 13.51	2.260	0.026
FEV1/FVC(%)	79.91 $\pm$ 13.62	81.32 $\pm$ 12.84	0.583	0.561
PEF%pred	102.88 $\pm$ 12.59	112.79 $\pm$ 14.06	4.067	<0.001
FEF ₅₀ %pred	83.07 $\pm$ 18.34	101.65 $\pm$ 20.33	5.256	<0.001
FeNO(ppb)	38.75 $\pm$ 10.19	19.21 $\pm$ 3.62	13.996	<0.001
EOS 计数($\times 10^9/L$)	0.98 $\pm$ 0.21	0.41 $\pm$ 0.12	12.255	<0.001
IgE(IU/mL)	314.17 $\pm$ 88.42	76.25 $\pm$ 22.43	20.203	<0.001

2.2 FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 的诊断价值 儿童 CVA 诊断均有较高价值($P<0.05$)。见表 2。
ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数对

表 2 FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 的诊断价值

指标	AUC 值	敏感度(%)	特异度(%)	SE 值	截断值	P 值	95%CI
FeNO	0.912	90.00	90.00	0.030	25.420 ppb	0.001	0.853~0.970
EOS 计数	0.876	83.30	88.30	0.034	$0.695\times10^9/L$	0.001	0.810~0.942

2.3 不同控制情况 CVA 患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平比较 不同控制情况 CVA 患儿性别、年龄、BMI、咳嗽病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不同控制情况 CVA 患儿 FeNO、EOS 计数、IgE 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且控制良好组<部分控制组<未控制组。见表 3。
2.4 FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 控制良好的评估价值 ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 控制良好均有较高的评估价值($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同控制情况 CVA 患儿一般资料及 FeNO、EOS 计数水平比较[$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

资料	控制良好组($n=30$)	部分控制组($n=18$)	未控制组($n=12$)	F/χ^2 值	P 值
性别				0.180	0.914
男	20(66.67)	13(72.22)	8(66.67)		
女	10(33.33)	5(27.78)	4(33.33)		
年龄(岁)	8.39 ± 1.42	8.07 ± 1.51	7.98 ± 1.26	0.487	0.617
BMI(kg/m^2)	16.82 ± 1.74	17.46 ± 1.91	16.41 ± 1.83	1.323	0.274
咳嗽病程(月)	10.28 ± 1.65	10.94 ± 1.85	10.33 ± 1.77	0.876	0.422
FeNO(ppb)	15.37 ± 2.81^{①②}	21.22 ± 4.63^{①}	34.16 ± 7.54	70.834	0.001
EOS 计数($\times10^9/L$)	0.39 ± 0.08^{①②}	0.67 ± 0.14^{①}	0.91 ± 0.17	86.360	0.001
IgE(IU/mL)	86.19 ± 20.45^{①②}	112.58 ± 26.73^{①}	191.34 ± 35.92	70.306	0.001

① $P<0.05$,与未控制组比较;② $P<0.05$,与部分控制组比较。

表 4 FeNO、EOS 计数对儿童 CVA 控制良好的评估价值

指标	AUC 值	敏感度(%)	特异度(%)	SE 值	截断值	P 值	95%CI
FeNO	0.898	83.30	96.70	0.057	19.480 ppb	0.001	0.786~1.000
EOS 计数	0.806	77.80	73.30	0.071	$0.445\times10^9/L$	0.001	0.667~0.944

3 讨论

研究^[10]显示,CVA 是儿童慢性咳嗽的主要病因之一。准确诊断儿童 CVA 对于制定治疗方案至关重要^[11]。支气管激发试验是诊断儿童 CVA 的关键依据,但其操作较为复杂,且对被测试者的配合度要求较高^[12]。对于 CVA 患儿来说,其配合度较低,操作存在局限性。因此,探讨操作更加简便的指标在儿童 CVA 中的价值有重要意义。

本研究结果显示,CVA 组患儿 FEV1%pred、PEF%pred、FEF50%pred 低于咳嗽组($P<0.05$),提示 CVA 患儿气道功能受损。气道高反应性是 CVA 发生的病理生理基础,主要由变应原、感染等因素诱发,气道发生炎症后,多种炎症介质及细胞因子分泌增加导致气道上皮细胞、神经等损伤,使气道对刺激过度敏感,进而气道高反应性^[13-14]。临床表现为小气道及大气道功能指标异常。研究^[15]显示,小气道参数如 FEF50%pred 等在 CVA 诊断中有重

要价值。另外,CVA 组患儿 FeNO、EOS 计数、IgE 水平高于咳嗽组($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数在儿童 CVA 诊断中的 AUC 分别为 0.912(95%CI:0.853~0.970)、0.876(95%CI:0.810~0.942),敏感度分别为 90.00%、83.30%,特异度分别为 90.00%、88.30%,提示 FeNO、EOS 计数、IgE 在 CVA 中异常且诊断价值较高。FeNO 由气道细胞产生 FeNO,其水平变化能够直接反映气道炎症活跃程度^[16-17]。在儿童 CVA 中,气道炎症是核心病理生理变化,炎症介质刺激诱导型一氧化氮合成酶活性,导致 NO 合成增加,FeNO 浓度随之上升。FeNO 作为炎症标志物,其检测具有非侵入性、操作简便及可重复性强的优点,为临床诊断和治疗提供了重要依据。EOS 属于白细胞的一类,计数常用于过敏性疾病、感染等疾病评估中。CVA 患儿接触过敏原等刺激后,免疫系统激活,EOS 募集至损伤气道上皮细胞形成 EOS 浸润,介导气道炎症发生,因此 CVA 患儿 EOS 计数上

升^[18]。过敏原进入机体后,免疫系统产生 IgE 抵御外界过敏原,当再次接触过敏原时,IgE 与过敏原结合,介导炎症反应,在 CVA 发生中发挥重要作用。

本研究对治疗 4 周后 CVA 患儿临床指标的分析结果显示,不同控制情况 CVA 患儿 FeNO、EOS 计数、IgE 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且控制良好组 < 部分控制组 < 未控制组;ROC 曲线分析结果显示,FeNO、EOS 计数在儿童 CVA 控制良好评估中的 AUC 分别为 0.898(95% CI: 0.786 ~ 1.000)、0.806(95% CI: 0.667 ~ 0.944),敏感度分别为 83.30%、77.80%,特异度分别为 96.70%、73.30%,提示 FeNO、EOS 计数、IgE 与儿童 CVA 控制情况有关,在其疾病管理中有一定价值。研究^[19]显示,FeNO、EOS 计数水平较高的哮喘儿童中,其急性发作风险增加,且第一秒用力呼气容积下降幅度更大,同时象限分析显示,FeNO、EOS 计数升高的患者对度普利尤单抗均有临床反应。提示 FeNO、EOS 计数在疾病管理中可作为诊断病情严重程度、预后评估的指标。FeNO 水平下降提示气道炎症活跃程度降低,可减轻气道高反应性,缓解咳嗽症状。同时,基于 FeNO、EOS 的治疗策略可能更有助于精准地调整药物剂量,实现按需给药,既保证病情得到控制,又尽可能减少过度服用药物导致的潜在副作用。此外,有研究^[20]报道,FeNO > 20.00 ppb 是影响 CVA 标准治疗后停药 1 年复发的影响因素,也提示 FeNO 在 CVA 管理中有重要价值,对于 FeNO 高水平患者,需注意后续疾病控制,预防病情复发。

综上,CVA 患儿气道反应性及 FeNO、EOS 计数、IgE 水平升高,且 FeNO、EOS 计数在儿童 CVA 诊断与管理中有较高价值,临床可借助 FeNO、EOS 计数水平对 CVA 患儿病情诊断及疾病控制水平进行评估。

参考文献

- [1] Lou MN, Ma X, Luo QX, *et al.* Retrospective, observational study of different medication regimens and outcome in children with cough variant asthma[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2024, 12(8): e1357.
- [2] Chen L, Agalliu I, Roth A, *et al.* Association of fractional exhaled nitric oxide with asthma morbidity in urban minority children[J]. Journal of Asthma, 2023, 60(3): 553–564.
- [3] Buendia JA, Acuña-Cordero R, Rodriguez-Martinez CE. Cost utility of fractional exhaled nitric oxide monitoring for the management of children asthma[J]. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2021, 19(1): 33.
- [4] 黄懿洁,樊映红,张蕾,等.潮气呼吸肺功能、FeNO 检测及支气管舒张试验用于低龄儿童哮喘疾病管理价值探讨[J]. 临床肺

科杂志, 2020, 25(6): 869–873.

- [5] Benson VS, Hartl S, Barnes N, *et al.* Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis[J]. European Respiratory Journal, 2022, 59(1): 2004590.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323–354.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184–188.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 417–423.
- [9] 袁姝华,王薇,殷勇,等. 儿童哮喘控制测试与全球哮喘防治倡议标准控制分级的比较[J]. 重庆医学, 2015, 44(18): 2543–2545.
- [10] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, *et al.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. European Respiratory Journal, 2020, 55(1): 1901136.
- [11] Cao JY, Wang YC, Deng XX. Efficacy of β_2 -adrenergic receptor agonist combined with corticosteroid in the treatment of children with cough variant asthma[J]. World Journal of Clinical Cases, 2023, 11(31): 7610–7618.
- [12] 杨晓燕,耿贺梅,刘运秋,等. Astograph 法乙酰甲胆碱支气管激发试验对开滦煤矿矿区人群咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. 广西医学, 2021, 43(24): 2901–2906.
- [13] 上海市医学会儿科学分会呼吸学组,上海儿童医学中心儿科医疗联合体,上海智慧儿科临床诊治技术工程技术研究中心,等. 儿童哮喘小气道功能障碍评估及治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(23): 1761–1768.
- [14] 周晓兰. 咳嗽变异性哮喘患儿血清变态反应指标及 Th 类细胞因子的表达变化观察[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(11): 2029–2031.
- [15] Tian CY, Xiong SQ, Li S, *et al.* Spirometry in the diagnosis of cough variant asthma in children[J]. Pediatric Pulmonology, 2024, 59(2): 291–299.
- [16] Michils A, Haccuria A, Virreira M, *et al.* How airway caliber affects FeNO thresholds used to identify type 2 inflammation in asthma[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice, 2025, 13(9): 2397–2404.
- [17] Michils A, Akset M, Haccuria A, *et al.* The impact of airway obstruction on feno values in asthma patients[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice, 2024, 12(1): 111–117.
- [18] 王洁,王丹丹,潘永,等. 嗜酸性粒细胞、白细胞介素-23/Th17 轴及小气道功能与小儿咳嗽变异性哮喘的相关性分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 537–540.
- [19] Bacharier LB, Pavord ID, Maspero JF, *et al.* Blood eosinophils and fractional exhaled nitric oxide are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2024, 154(1): 101–110.
- [20] 马晓红,曹赋,欧远贵,等. 小儿咳嗽变异性哮喘标准治疗后停药 1 年复发的影响因素及其交互效应[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(2): 195–201.

(收稿日期: 2025–10–02

修回日期: 2025–11–24)