

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2408044

论著·临床研究

## 运动激发试验在儿童咳嗽变异性哮喘中诊断价值的研究

庄东林 冯雍 尚云晓

(中国医科大学附属盛京医院儿内科, 辽宁沈阳 110004)

**[摘要]** **目的** 探究运动激发试验 (exercise challenge testing, ECT) 对儿童咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 的诊断价值。**方法** 前瞻性纳入2023年1月—2024年1月收治的78例慢性咳嗽患儿, 进行ECT, 收集临床资料。根据支气管舒张剂治疗效果分为CVA组 ( $n=44$ ) 和非CVA组 ( $n=34$ ), 分析比较两组治疗前临床特征、肺功能和ECT差异。**结果** 与非CVA组相比, CVA组男童更多, 运动诱发的比例更高, 呼出气一氧化氮水平更高, ECT后第1秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 下降更显著 ( $P<0.05$ )。二元logistic回归分析显示运动诱发因素和FEV<sub>1</sub>下降百分比高为慢性咳嗽患儿发生CVA的危险因素 ( $P<0.05$ )。ECT诊断CVA的最佳切点值为FEV<sub>1</sub>下降超过8.44%, 曲线下面积为0.751 ( $P<0.05$ ), 灵敏度为65.9%, 特异度为79.4%。在运动诱发性慢性咳嗽患儿中ECT诊断CVA的最佳切点值为FEV<sub>1</sub>下降超过8.44%, 曲线下面积为0.810 ( $P<0.05$ ), 灵敏度为77.1%, 特异度77.8%。**结论** ECT在儿童慢性咳嗽病因诊断中具有临床应用价值, 以FEV<sub>1</sub>下降8.44%为诊断CVA的最佳切点值, 尤其适用于运动诱发者, 可提高灵敏度。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1288-1293]

**[关键词]** 咳嗽变异性哮喘; 运动激发试验; 儿童

### Value of exercise challenge testing in the diagnosis of cough variant asthma in children

ZHUANG Dong-Lin, FENG Yong, SHANG Yun-Xiao. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Shang Y-X, Email: shangyunx@sina.com)

**Abstract: Objective** To investigate the value of exercise challenge testing (ECT) in the diagnosis of cough variant asthma (CVA) in children. **Methods** A prospective study was conducted on 78 children with chronic cough who were admitted between January 2023 and January 2024. ECT was performed, and clinical data were collected. According to the effect of bronchodilator treatment, the children were divided into a CVA group (44 children) and a non-CVA group (34 children), and the two groups were compared in terms of clinical characteristics, pulmonary function, and ECT results before treatment. **Results** Compared with the non-CVA group, the CVA group had a significantly higher proportion of boys, a significantly higher proportion of children with exercise-induced chronic cough, a significantly higher level of fractional exhaled nitric oxide, and a significantly greater reduction in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) after ECT ( $P<0.05$ ). The regression analysis showed that exercise-induced chronic cough and the reduction in FEV<sub>1</sub> were risk factors for CVA ( $P<0.05$ ). A reduction in FEV<sub>1</sub> of 8.44% was the optimal cut-off value for ECT in the diagnosis of CVA, with an area under the curve of 0.751 ( $P<0.05$ ), a sensitivity of 65.9%, and a specificity of 79.4%. For the children with exercise-induced chronic cough, a reduction in FEV<sub>1</sub> of 8.44% was the optimal cut-off value for ECT in the diagnosis of CVA, with an area under the curve of 0.810 ( $P<0.05$ ), a sensitivity of 77.1%, and a specificity of 77.8%. **Conclusions** ECT has clinical application value in the etiological diagnosis of pediatric chronic cough, with a reduction in FEV<sub>1</sub> of 8.44% serving as the optimal cut-off value for diagnosing CVA. It is particularly suitable for children with exercise-induced chronic cough, increasing the sensitivity for CVA diagnosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1288-1293]

**Key words:** Cough variant asthma; Exercise challenge testing; Child

[收稿日期] 2024-08-08; [接受日期] 2024-11-15

[作者简介] 庄东林, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 尚云晓, 男, 主任医师。Email: shangyunx@sina.com。

咳嗽是儿童的常见呼吸系统症状，75%患儿每年因咳嗽就诊次数超过5次，其中14%甚至超过15次<sup>[1]</sup>。部分患儿咳嗽迁延不愈，持续超过4周，称为慢性咳嗽<sup>[2]</sup>。咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma, CVA）是我国儿童慢性咳嗽的重要病因<sup>[3]</sup>，部分可发展为典型哮喘，早期诊断、早期干预可改善预后<sup>[4]</sup>。儿童CVA的诊断一直是难点，目前多基于症状特点和诊疗效果进行临床诊断，易造成漏诊误诊。哮喘诊断的客观依据是可逆性气流受限，而CVA常规肺通气功能检查结果一般正常，激发试验可呈阳性，具有气道高反应性（airway hyperresponsiveness, AHR）。

运动激发试验（exercise challenge testing, ECT）是一种间接性支气管激发试验，通过在干冷环境下剧烈运动，气道表面水分丢失，诱发免疫细胞释放炎症介质，引起平滑肌收缩和气道狭窄<sup>[5]</sup>。通过运动后第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>）下降程度，判断气道狭窄程度，评估是否存在AHR。ECT用于哮喘诊断的特异性较高，但敏感性差，且检查耗时较长，限制了临床应用。既往研究表明，儿童CVA的AHR低于典型哮喘，以极轻度和轻度AHR为主<sup>[6]</sup>，而ECT敏感性差，其在CVA诊断中的价值以及最佳切点值尚不清楚。儿童慢性咳嗽诱因各异，其中运动诱发者可能存在运动诱发性支气管痉挛（exercise-induced bronchoconstriction, EIB），ECT在运动诱发性慢性咳嗽中对CVA的诊断价值可能更大。因此，本研究拟探讨ECT在儿童CVA及在运动诱发性慢性咳嗽病因诊断中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性纳入2023年1月—2024年1月于中国医科大学附属盛京医院儿内科门诊就诊的慢性咳嗽患儿78例为研究对象，收集所有患儿人口学资料、临床资料，完成莱赛斯特咳嗽量表（Leicester Cough Questionnaire, LCQ），并进行呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）测定，然后完成基础肺通气功能检查，最后进行ECT检查。对疑诊CVA者，给予吸入或口服支气管舒张剂作为诊断性治疗，2~4周后进行随访，评估治疗效果，并进行咳嗽评分，根据治疗效果分为CVA组（ $n=44$ ）和非CVA组（ $n=34$ ）。

纳入标准：（1）年龄6~14岁；（2）咳嗽病程>4周，无胸闷及喘息等发作病史；（3）肺部听诊无异常；（4）肺部影像学未见炎症、气道结构异常或占位性病变，除外特异性病因所致的慢性咳嗽；（5）能配合完成肺功能检查；（6）家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准：（1）已确诊支气管哮喘、肺炎、肺部发育异常等其他呼吸系统疾病者；（2）近2周使用过糖皮质激素、支气管舒张剂、抗组胺药等影响ECT的药物；（3）存在ECT禁忌证者，如FEV<sub>1</sub><70%预计值、主动脉瘤等。

本研究已获得我院医学伦理委员会审核批准，伦理编号：2023PS909K。

### 1.2 咳嗽量表评估

采用LCQ对咳嗽进行评分，该量表由19个问题组成，从生理领域、心理领域和社会领域三方面评估，每个条目均由患儿根据自身感知情况评定，总分21分，总分越高，代表生活质量越好<sup>[7]</sup>。

### 1.3 FeNO测定

使用瑞典斯卡西亚公司生产的一氧化氮分析仪（NIOX MINO, Aerocrine, Stockholm, Sweden），按照《儿童肺功能及气道非创伤性炎症指标系列指南（七）：呼出气体一氧化氮监测》<sup>[8]</sup>中的要求，用一口气法测定FeNO，单位以ppb表示。

### 1.4 常规肺通气功能检查

操作由有经验医师采用意大利科迈公司生产的肺功能仪（Pony FX, Cosmed, Rome, Italy），检查按照《儿童肺功能系列指南（二）：肺容积和通气功能》<sup>[9]</sup>中的要求进行仪器校准、肺功能检查和质量控制。记录FEV<sub>1</sub>、呼气流量峰值（peak expiratory flow, PEF）、用力肺活量（forced vital capacity, FVC）、一秒率（forced expiratory volume in one second to forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>/FVC）、用力呼出75%肺活量的呼气流量（forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity exhaled, FEF<sub>75</sub>）等指标，依据全球肺功能倡议2012年发布的预计值公式计算各项指标Z值<sup>[10]</sup>。

### 1.5 ECT

对无禁忌证的患儿，进行ECT，该操作由经验丰富的医生完成。采用运动手环监测心率及血氧饱和度，运动器械采用平板跑步机（迪卡侬体育用品有限公司，型号：T540C）。跑步机坡度设置为10%，速度逐渐加快至5~8 km/h，使患儿心率在2~3 min内达到最高预计值的80%~90%，心率最高

预计值为220-年龄(岁),其后在维持目标心率的条件下继续保持运动4~6 min。分别在运动停止后的第1、5、10、15和30 min测定 $FEV_1$ ,任一检测时点 $FEV_1$ 下降 $\geq 15\%$ 或完成全部时点检测即为完成检查。完成ECT后予雾化吸入沙丁胺醇,15 min后重复测定 $FEV_1$ 。

### 1.6 样本量计算

以试验性治疗有效为CVA诊断金标准,评价ECT的诊断价值。根据既往研究[11],预计ECT诊断CVA的灵敏度为80%,容许误差为10%;特异度为80%,容许误差为10%;置信度为 $1-\alpha=0.95$ ;利用PASS 2023软件计算,需纳入35例CVA患儿和29例非CVA患儿。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。GraphPad Prism 9.5.0绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)。正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,分别采用两样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验进行组间比较。计数资料以例数和百分率或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,若理论频率 $<5$ ,采用Fisher确切概率法。采用二元logistic回归模型分析CVA的危险因素。绘制ROC曲线评估ECT在运动诱发性慢性咳嗽患儿中CVA诊断的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入78例患儿,44例(56%)诊断为CVA。非CVA组中,感染后咳嗽23例(29%)、上气道咳嗽综合征6例(8%),心因性咳嗽3例(4%),抽动障碍2例(3%)。CVA组男童比例高于非CVA组( $P<0.05$ ),两组患儿在年龄、身高、体重方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患儿临床特征比较

CVA组中35例(80%)患儿的咳嗽由运动诱

发,高于非CVA组( $P<0.05$ ),两组患儿其他诱因构成比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,两组患儿LCQ总分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组在心理领域的评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗后CVA组LCQ评分显著改善( $P<0.05$ )。两组患儿个人过敏史、家族过敏史、嗜酸性粒细胞计数、总IgE水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CVA组患儿FeNO高于非CVA组( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患儿肺通气功能及ECT结果比较

两组患儿基线肺通气功能参数FVC、 $FEV_1$ 、 $FEV_1/FVC$ 和 $FEF_{75}$ 的Z值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CVA组患儿ECT后 $FEV_1$ 下降百分比高于非CVA组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。CVA组和非CVA组ECT后PEF下降百分比比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

### 2.4 ECT在慢性咳嗽患儿CVA诊断中的价值

将两组比较差异有统计学意义的变量FeNO、运动诱发因素及 $FEV_1$ 下降百分比纳入二元logistic回归分析,结果显示较高的 $FEV_1$ 下降百分比( $OR=0.826$ , 95%CI: 0.739~0.924,  $P=0.001$ )和具有运动诱发因素( $OR=3.457$ , 95%CI: 1.278~9.350,  $P=0.015$ )是慢性咳嗽患儿发生CVA的危险因素,见表4。ECT中 $FEV_1$ 下降百分比诊断CVA的最佳切点值为8.44%,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.751,灵敏度为65.9%,特异度为79.4%,阳性似然比为3.20,阴性似然比为0.43( $P<0.001$ ),见图1。

### 2.5 ECT在儿童运动诱发性慢性咳嗽病因诊断中的价值

53例运动诱发性慢性咳嗽患儿中,ECT后 $FEV_1$ 下降百分比预测CVA诊断的最佳切点值为8.44%,AUC为0.810,灵敏度77.1%,特异度77.8%,阳性似然比为3.47,阴性似然比为0.29(图2)。与所有慢性咳嗽患儿相比,在具有运动诱因的患儿中ECT诊断CVA的灵敏度提高(77.1% vs 65.9%),而特异性相当(77.8% vs 79.4%)。

表 1 两组患儿一般情况的比较

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男童 [例(%)]	身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)
非CVA组	34	8.0 ± 2.0	17(50)	138 ± 13	36 ± 18
CVA组	44	9.0 ± 1.8	33(75)	140 ± 14	36 ± 14
$\chi^2/t$ 值		1.02	5.20	0.28	0.21
P值		0.447	0.022	0.597	0.648

注：[CVA] 咳嗽变异性哮喘。

表 2 两组患儿临床特征比较

项目	非 CVA 组 (n=34)	CVA 组 (n=44)	Z/ $\chi^2$ /t 值	P 值
咳嗽诱因 [例(%)]				
室内环境	8(24)	5(11)	2.04	0.153
室外环境	6(18)	11(25)	0.61	0.435
运动	18(53)	35(80)	6.23	0.013
甜咸冷食物	18(53)	16(36)	2.14	0.143
说话	7(21)	6(14)	0.67	0.414
大笑	10(29)	14(32)	0.05	0.819
灰尘环境	5(15)	8(18)	0.17	0.683
刺激性气体	6(18)	9(20)	0.10	0.755
吸烟环境	5(15)	5(11)	0.19	0.662
LCQ 咳嗽评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 分]				
治疗前总分	17.41(15.43, 18.45)	15.86(13.45, 17.57)	-0.85	0.360
治疗前生理领域	5.13(4.56, 5.41)	4.50(4.00, 5.13)	-2.52	0.374
治疗前心理领域	6.29(5.50, 6.57)	5.71(4.57, 6.42)	-2.30	0.022
治疗前社会领域	6.25(5.38, 6.59)	5.50(4.50, 6.50)	-1.76	0.078
治疗前后差值	1.03(0.19, 2.31)	1.93(1.01, 3.29)	-2.35	0.019
过敏情况 [例(%)]				
个人过敏史	24(71)	30(68)	0.05	0.819
家族过敏史	23(68)	24(55)	1.38	0.241
嗜酸性粒细胞计数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.15(0.08, 0.25)	0.20(0.11, 0.30)	-1.65	0.098
总 IgE 水平 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , IU/mL]	58.50(27.60, 164.20)	127.05(35.66, 286.00)	-1.11	0.266
FeNO [ $M(P_{25}, P_{75})$ , ppb]	9.00(7.00, 11.50)	11.00(8.75, 14.25)	-2.00	0.047

注: [CVA] 咳嗽变异性哮喘; [LCQ] 莱赛斯特咳嗽量表; [FeNO] 呼出气一氧化氮。

表 3 两组患儿基线肺功能及 ECT 后结果对比

项目	非 CVA 组 (n=34)	CVA 组 (n=44)	Z/t 值	P 值
基线肺功能 ( $\bar{x} \pm s$ )				
FVC Z 值	0.59 $\pm$ 1.38	0.87 $\pm$ 1.78	0.30	0.153
FEV <sub>1</sub> Z 值	0.23 $\pm$ 1.11	-0.00 $\pm$ 1.35	-0.12	0.220
FEV <sub>1</sub> /FVC Z 值	-0.35 $\pm$ 0.90	-0.56 $\pm$ 1.30	-0.22	0.153
FEF <sub>75</sub> Z 值	-0.13(-1.15, 0.79)	0.45(-0.90, 0.94)	-0.56	0.576
ECT 后 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]				
FEV <sub>1</sub> 下降百分比	5.06(2.78, 7.89)	9.91(6.67, 14.08)	-3.19	<0.001
PEF 下降百分比	13.00(9.00, 18.50)	15.00(6.25, 25.75)	-0.44	0.661

注: [CVA] 咳嗽变异性哮喘; [FVC] 用力肺活量; [FEV<sub>1</sub>] 第 1 秒用力呼气容积; [FEV<sub>1</sub>/FVC] 一秒率; [PEF] 呼气峰值流量; [FEF<sub>75</sub>] 用力呼出 75% 肺活量的呼气流量。

表 4 儿童 CVA 诊断的二元 logistics 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	OR(95% CI)	Wald $\chi^2$	P
FeNO (ppb)	连续型变量	-0.03	0.04	0.970(0.908~1.037)	0.799	0.371
运动诱发因素	无=0, 有=1	-0.88	0.56	3.457(1.278~9.350)	5.969	0.015
FEV <sub>1</sub> 下降百分比 (%)	连续型变量	-0.16	0.06	0.826(0.739~0.924)	11.254	0.001

注: [FEV<sub>1</sub>] 第 1 秒用力呼气容积; [FeNO] 呼出气一氧化氮。

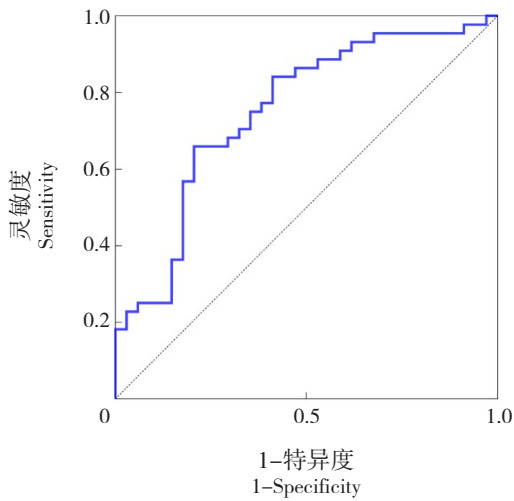


图 1 ECT 后 FEV<sub>1</sub> 下降百分比预测慢性咳嗽患儿发生 CVA 的 ROC 曲线

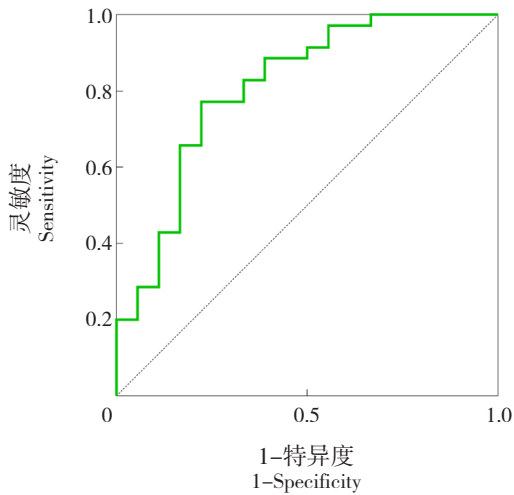


图 2 ECT 后 FEV<sub>1</sub> 下降百分比预测运动诱发性慢性咳嗽患儿发生 CVA 的 ROC 曲线

### 3 讨论

CVA 是我国儿童慢性咳嗽的首位病因 (占比 42%)<sup>[3]</sup>, 本研究 78 例慢性咳嗽患儿中, 56% 诊断为 CVA。CVA 的临床症状和实验室检查结果均不具有特异性, 明确诊断相对困难。CVA 虽然在病理生理改变和发病机制方面与典型哮喘相近, 但肺通气功能往往正常, 本研究两组患儿基线时 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEF<sub>75</sub> 的 Z 值均处于正常范围, 且差异无统计学意义。既往研究认为 CVA 患儿存在小气道功能下降, 但均以 FEF<sub>75</sub> 或最大呼气中期流量占预计值百分比作为衡量标准<sup>[12-14]</sup>, 而本研究中采用 Z 值, 更为准确。另外, 欧洲呼吸学会指南认为 FEF<sub>75</sub> 或最大呼气中期流量评估小气

道功能价值有限<sup>[15]</sup>。FeNO 是嗜酸性粒细胞气道炎症的生物标志物<sup>[16]</sup>, 有研究认为 FeNO 可以辅助诊断 CVA, 尤其是当 FeNO>22 ppb 时<sup>[17]</sup>。本研究中 CVA 组 FeNO 水平显著高于非 CVA 组, 但多因素 logistic 回归分析显示 FeNO 并非 CVA 的危险因素。常规肺通气功能检查和 FeNO 并不能直接作为 CVA 的诊断方法。

AHR 是 CVA 和典型哮喘的共同发病基础, 支气管激发试验是确定有无 AHR 的重要手段。ECT 判断 AHR, 具有特异度高而灵敏度差的特点, 本研究验证了 ECT 对儿童 CVA 的诊断价值, 尤其是在具有运动诱因者中更具临床应用价值。本研究结果显示, 在诊断 CVA 时 ECT 后 FEV<sub>1</sub> 下降以 8.44% 为切点时具有最合适的灵敏度和特异度, 其灵敏度显著高于 ECT 经典的阳性切点值 10%。美国胸科学会<sup>[18]</sup> 及我国<sup>[19]</sup> 指南均建议将 ECT 后 FEV<sub>1</sub> 下降 ≥10% 定义为 AHR。在本研究中, 将 FEV<sub>1</sub> 下降的界值调整至 10% 时, 对 CVA 诊断的特异度为 82.4%, 灵敏度为 47.7%, 虽明显提高了诊断特异度, 但灵敏度显著下降, 与 Godfrey 等<sup>[20]</sup> 的研究结果一致。不同哮喘表型的 AHR 程度不同, ECT 在诊断不同类型哮喘的切点值亦应不同。对于 CVA 等不典型哮喘, 应用 ECT 进行诊断时, 建议使用特异性切点值。

在运动诱发性慢性咳嗽患儿中, ECT 诊断 CVA 的灵敏度显著提高, ECT 更适用于有运动诱发因素的 CVA 诊断。运动后咳嗽发作的慢性咳嗽患儿可能存在 EIB, 标准化的 ECT 是 EIB 诊断的基础<sup>[21]</sup>。Pedersen 等<sup>[22]</sup> 研究表明, 90% 以上具有 EIB 的患儿最终诊断为 CVA 或典型哮喘。本研究结果显示, 在运动诱发性慢性咳嗽患儿中, ECT 后 FEV<sub>1</sub> 下降 > 8.44% 为 CVA 诊断的最佳切点值, 灵敏度为 77.1%, 特异度为 77.8%, AUC 为 0.810, 其诊断价值高于 ECT 在所有慢性咳嗽患儿中诊断 CVA 的价值。

本研究存在局限性, 最初纳入 83 例, 失访 1 例, 4 例未能顺利完成 ECT, 最终 78 例纳入研究, 样本量相对小; 采用临床回顾性诊断, 未能对比分析采用 ECT 和未采用 ECT 的病例 CVA 诊断的准确性, 可进一步进行前瞻性研究; 判断诊断性治疗疗效时, 缺乏客观评估咳嗽好转的指标。

综上所述, ECT 诊断 CVA 时, 以 FEV<sub>1</sub> 下降超过 8.44% 为最佳切点值时, 具有较高灵敏度。在慢性咳嗽患儿中, 对运动诱发者进行 ECT, 可提高诊断 CVA 的灵敏度, ECT 更适用于有运动诱发因素的 CVA 诊断。