

呼出气一氧化氮、肺泡一氧化氮和嗜酸性粒细胞对 3~6岁儿童呼吸系统疾病的鉴别诊断价值

李 阳¹, 张宇翔¹, 张蓉芳²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000;

2. 甘肃省妇幼保健院 过敏反应科, 甘肃 兰州, 730000)

摘要:目的 探讨呼出气一氧化氮(FeNO)、肺泡一氧化氮(CaNO)和嗜酸性粒细胞(EOS)在甘肃省兰州市3~6岁儿童呼吸系统疾病鉴别诊断中的应用价值。方法 选取确诊哮喘或过敏性鼻炎或下呼吸道感染的360例3~6岁儿童作为研究对象,采用斯皮尔曼秩相关系数评估FeNO、CaNO、EOS的相关性,通过随机森林模型、受试者工作特征(ROC)曲线、多因素逻辑回归分析评估FeNO、CaNO和EOS对3种疾病的鉴别诊断价值。结果 哮喘患儿的FeNO、CaNO中位数高于其他疾病患儿,过敏性鼻炎患儿的EOS中位数最低,下呼吸道感染患儿的FeNO、CaNO中位数最低。相关性分析结果显示,FeNO与CaNO呈正相关($r=0.59, P<0.05$),FeNO与EOS呈负相关($r=-0.61, P<0.05$),CaNO与EOS呈负相关($r=-0.63, P<0.05$)。随机森林模型显示,FeNO在疾病分类中的重要性最高。ROC曲线分析结果显示,3种疾病中,FeNO、CaNO、EOS对下呼吸道感染的诊断效能均最高(曲线下面积分别为0.86、0.91、1.00)。多因素逻辑回归模型诊断哮喘的曲线下面积为0.96,灵敏度为0.902,特异度为0.881。结论 FeNO、CaNO和EOS在鉴别诊断兰州地区3~6岁儿童哮喘、过敏性鼻炎、下呼吸道感染方面展现出较好的潜力,且基于三者构建的多因素逻辑回归模型可有效提升对哮喘的诊断准确性。

关键词:呼出气一氧化氮;肺泡一氧化氮;嗜酸性粒细胞;儿童;哮喘;过敏性鼻炎;下呼吸道感染

中图分类号: R 725.6; R 446.1; R 56 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)06-074-05 DOI: 10.7619/jcmp.20233615

Diagnostic value of exhaled nitric oxide, alveolar nitric oxide and eosinophils in respiratory diseases among children aged 3 to 6 years

LI Yang¹, ZHANG Yuxiang¹, ZHANG Rongfang²

(1. the First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000;

2. Allergic Reaction Department, Gansu Maternal and Child Health Care Hospital, Lanzhou, Gansu, 730000)

Abstract: Objective To investigate the application value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), alveolar nitric oxide (CaNO), and eosinophils (EOS) in the differential diagnosis of respiratory diseases in children aged 3 to 6 years in Lanzhou, Gansu Province. **Methods** A total of 360 children aged 3 to 6 years with confirmed asthma, allergic rhinitis, or lower respiratory tract infection were selected as research subjects. Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate the correlation between FeNO, CaNO and EOS. The diagnostic value of FeNO, CaNO, and EOS for the differential diagnosis of the three diseases was assessed through random forest models, receiver operating characteristic (ROC) curves, and multivariate Logistic regression analysis. **Results** The median values of FeNO and CaNO were higher in asthmatic children than in those with other diseases. The median value of EOS was the lowest in children with allergic rhinitis, and the median values of FeNO and CaNO were the lowest in children with lower respiratory tract infection. Correlation analysis showed a positive correlation between FeNO and CaNO ($r=0.59, P<0.05$), a negative correlation between FeNO and EOS ($r=-0.61, P<0.05$), and a negative correlation between CaNO and EOS ($r=-0.63, P<0.05$). The random forest model indicated that FeNO had the highest importance in disease classification. ROC curve analysis revealed that FeNO, CaNO, and EOS had the highest diagnostic efficiency

收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2023-12-30

基金项目: 甘肃省兰州市科技局项目(2018-RC-97)

通信作者: 张蓉芳, E-mail: lazyrfang@126.com

for lower respiratory tract infection among the three diseases (with areas under the curve of 0.86, 0.91, and 1.00, respectively). The area under the curve of the multivariate Logistic regression model for diagnosing asthma was 0.96, with a sensitivity of 0.902 and a specificity of 0.881. **Conclusion** FeNO, CaNO and EOS demonstrate good potential in the differential diagnosis of asthma, allergic rhinitis, and lower respiratory tract infection in children aged 3 to 6 years in Lanzhou. Furthermore, the multivariate Logistic regression model based on these three factors can effectively improve the diagnostic accuracy of asthma.

Key words: exhaled nitric oxide; alveolar nitric oxide; eosinophils; children; asthma; allergic rhinitis; lower respiratory tract infection

支气管哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染在儿童群体中的发病率显著上升^[1]。哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染虽然均为呼吸系统疾病,但其病因和治疗方案各不相同^[2]。目前,学龄前儿童哮喘的诊断主要依靠临床症状和体格检查,但误诊率较高,亟需提高诊断准确性^[3]。呼出气一氧化氮(FeNO)是一种非侵入性生物标志物,已被证实能反映气道中嗜酸性粒细胞炎症的发生情况,有助于哮喘的诊断^[4]。然而,FeNO水平会受地区、种族和环境因素影响,导致不同地区的诊断标准有所差异。例如,韩国一项研究^[5]认为FeNO值超过 22×10^{-9} mol/L即可诊断哮喘,美国一项研究^[6]则认为FeNO值低于 20×10^{-9} mol/L就可有效排除哮喘。另有研究^[7]显示,在上海,儿童FeNO检测值超过 29.5×10^{-9} mol/L即可诊断哮喘。肺泡一氧化氮(CaNO)主要反映小气道和肺泡内炎症情况,而嗜酸性粒细胞(EOS)则是嗜酸性粒细胞性哮喘的核心诊断指标,可反映炎症水平,有助于临床医生制订个性化的治疗方案。目前,关于中国西北地区城市儿科呼吸系统疾病鉴别诊断的研究尚较少见,本研究探讨FeNO、CaNO和EOS在甘肃省兰州市3~6岁儿童呼吸系统疾病鉴别诊断中的应用价值,以期为该地区儿童支气管哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染的诊治提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年9月—2023年8月于甘肃省妇幼保健院首次就诊并被诊断为哮喘或过敏性鼻炎或下呼吸道感染的360例3~6岁儿童作为研究对象,其中哮喘120例、过敏性鼻炎120例、下呼吸道感染120例。纳入标准:①哮喘患儿的诊断符合2016年版《儿童支气管哮喘诊断和预防指

南》,且疾病处于慢性持续期;②过敏性鼻炎患儿的诊断符合《儿童过敏性鼻炎诊治专家共识(重庆,2010年)》,且经耳鼻喉科医生评估和鼻镜检查;③下呼吸道感染患儿的诊断符合《欧洲呼吸学会成人和儿童慢性咳嗽诊断和治疗指南》。排除标准:①急性细菌性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉患儿;②有鼻腔或鼻窦手术史者;③先天性心脏病、支气管肺发育不良患儿;④口服激素或抗IgE治疗者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,且患儿监护人均知情同意并提供知情同意书。

1.2 FeNO、CaNO测定

检测FeNO时,受试者应根据训练有素的操作员的指导进行操作。受试者取坐位,将吸入过滤器口罩固定于口唇部,深吸气2~3s,然后以规定流速($50 \pm 10\%$)或($200 \pm 10\%$) mL/s缓慢呼气,呼气时保持最低5cm水压,以确保呼出的一氧化氮被有效捕获。使用瑞普斯分析仪进行自动采样,并及时生成详细的测试报告。基于流速为50 mL/s的FeNO50值、流速为200 mL/s的FeNO200值,通过简化版线性模型方程精确计算出CaNO值。

1.3 外周血EOS检测

抽取受试者外周静脉血2mL,使用自动血细胞分析仪检测外周血嗜酸性粒细胞百分比(EOS%),即EOS在血液中的占比。

1.4 统计学分析

应用Python的统计库和机器学习库对本研究数据进行处理和分析。采用Shapiro-Wilk检验和Kruskal-Wallis H检验对FeNO、CaNO和EOS的分布情况进行初步评估,随后通过单因素方差分析和Tukey-Kramer事后检验明确不同疾病之间的差异。采用斯皮尔曼秩相关系数衡量不同生物标志物之间的相关性,采用随机森林算法确定

每种生物标志物在疾病分类中的重要性。基于“sklearn.metrics”模块中的受试者工作特征(ROC)曲线,分析各生物标志物对不同疾病的诊断效能。通过“statsmodels”库进行多因素逻辑回归分析,构建可鉴别诊断哮喘与非哮喘的模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同疾病患儿 FeNO、CaNO、EOS 的描述性统计分析

哮喘患儿的 FeNO、CaNO 中位数高于其他疾病患儿,分别为 26.63×10^{-9} 、 9.39×10^{-9} mol/L,提示其气道炎症和氧化应激反应加重, EOS 中位数为 2.83%, 虽低于下呼吸道感染,但高于过敏性鼻炎;过敏性鼻炎患儿 EOS 中位数最低(2.00%), 尽管其 FeNO、CaNO 水平均较高,但低于哮喘患儿;下呼吸道感染患儿 FeNO、CaNO 中位数最低,分别为 13.92×10^{-9} 、 4.17×10^{-9} mol/L,提示其气道炎症和氧化应激反应最轻, EOS 中位数(11.80%)最高,提示 EOS 在下呼吸道感染中显著活跃。不同疾病患儿的 FeNO、CaNO、EOS 比较,差异均有统计学意义($F = 211.33, 342.95, 1543.44, P < 0.001$)。见表 1。

2.2 不同生物标志物的相关性分析

相关性分析结果显示, FeNO 与 CaNO 呈中

度正相关($r = 0.59, P < 0.05$), FeNO 与 EOS 呈中度负相关($r = -0.61, P < 0.05$), CaNO 与 EOS 呈中度负相关($r = -0.63, P < 0.05$), 见图 1。由此提示,当 FeNO 水平升高时, CaNO 水平亦会升高, EOS 水平则会降低,反之亦然。

2.3 随机森林模型

随机森林模型显示, FeNO 的重要性评分最高,提示其可作为主要预测变量用于区分几种疾病类型; CaNO、EOS 的重要性评分虽低于 FeNO,但仍显示出对模型预测能力的重大影响,其中 CaNO 的重要性评分略高于 EOS,表明其在疾病分类中的作用更突出,见图 2。

2.4 ROC 曲线分析

2.4.1 FeNO 对 3 种疾病的诊断效能: FeNO 诊断哮喘的最佳临界值为 21.92×10^{-9} mol/L, 虽然特异度较低(0.657), 但灵敏度较高(0.878), 曲线下面积(AUC)为 0.80; FeNO 诊断过敏性鼻炎的最佳临界值为 16.11×10^{-9} mol/L, 灵敏度较低(0.514), 特异度中等(0.726), AUC 为 0.59; FeNO 诊断下呼吸道感染的最佳临界值为 10.94×10^{-9} mol/L, 灵敏度(0.875)、特异度(0.737)均较高, AUC 为 0.86, 见图 3。由此提示, FeNO 在诊断下呼吸道感染方面最为有效,其次是哮喘,在诊断过敏性鼻炎方面的效果则相对较差。

表 1 哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染疾病患儿的 FeNO、CaNO、EOS 的描述性统计分析

指标	统计结果	下呼吸道感染 (n = 120)	哮喘 (n = 120)	过敏性鼻炎 (n = 120)
FeNO/($\times 10^{-9}$ mol/L)	平均值	14.05	26.60	21.37
	标准差	4.55	4.63	5.06
	最小值	2.20	13.90	10.87
	25% 值	10.97	24.14	17.21
	中位数	13.92	26.63	21.93
	75% 值	17.14	28.91	24.31
	最大值	24.67	39.32	40.26
CaNO/($\times 10^{-9}$ mol/L)	平均值	4.38	9.40	6.74
	标准差	1.46	1.57	1.42
	最小值	0.44	5.37	3.46
	25% 值	3.56	8.23	5.74
	中位数	4.17	9.39	6.74
	75% 值	5.41	10.57	7.75
	最大值	8.06	12.60	10.37
EOS/%	平均值	11.75	2.75	2.17
	标准差	1.50	1.37	1.29
	最小值	7.65	0.34	0.47
	25% 值	10.81	1.72	1.21
	中位数	11.80	2.83	2.00
	75% 值	12.62	3.70	3.00
	最大值	15.47	6.42	6.24

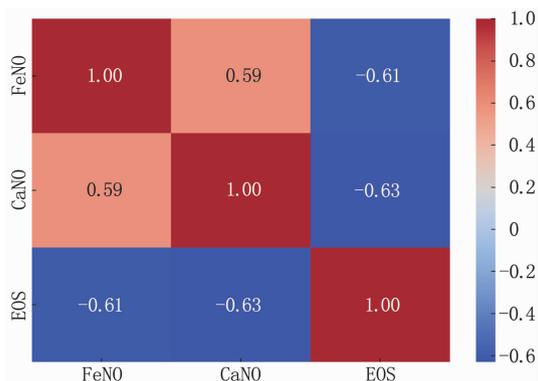


图 1 FeNO、CaNO、EOS 的相关性分析热图

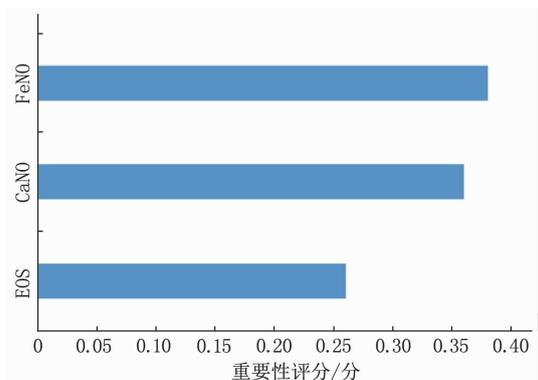


图 2 变量重要性评分随机森林模型

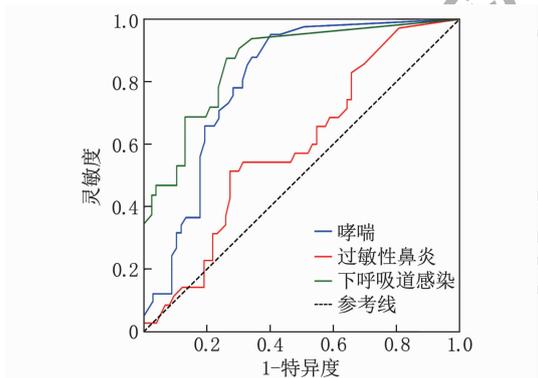


图 3 FeNO 诊断 3 种疾病的 ROC 曲线

2.4.2 CaNO 对 3 种疾病的诊断效能: CaNO 诊断哮喘的最佳临界值为 9.24×10^{-9} mol/L, 灵敏度(0.854)、特异度(0.791)均较高, AUC 为 0.87; CaNO 诊断过敏性鼻炎的最佳临界值为 6.87×10^{-9} mol/L, 灵敏度为 0.800, 特异度为 0.671, AUC 为 0.77; CaNO 诊断下呼吸道感染的最佳临界值为 4.61×10^{-9} mol/L, 灵敏度(0.875)、特异度(0.895)均极高, AUC 为 0.91, 见图 4。

2.4.3 EOS 对 3 种疾病的诊断效能: EOS 诊断哮喘的最佳临界值为 2.82%, 灵敏度高达 0.902, 特异度(0.552)较低, AUC 为 0.73, 提示 EOS 虽能有效识别哮喘,但在排除非哮喘方面作

用有限; EOS 诊断过敏性鼻炎的最佳临界值为 2.26%, 灵敏度为 0.886, 特异度为 0.548, AUC 为 0.72; EOS 诊断下呼吸道感染的最佳临界值为 11.90%, 灵敏度、特异度均高达 1.00, AUC 也达到 1.00, 表明 EOS 诊断下呼吸道感染具有极高的准确性, 见图 5。

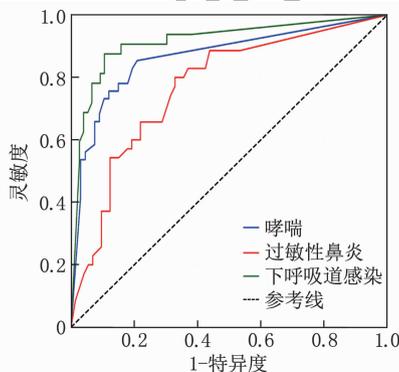


图 4 CaNO 诊断 3 种疾病的 ROC 曲线

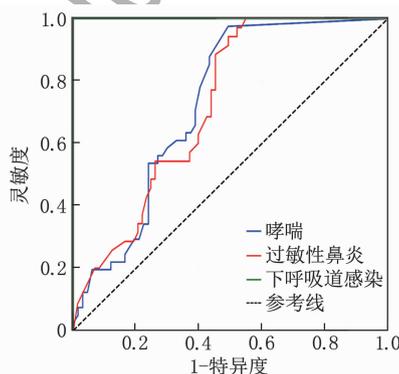


图 5 EOS 诊断 3 种疾病的 ROC 曲线

2.5 多因素逻辑回归分析

多因素逻辑回归分析中, 患儿被分为哮喘患儿和非哮喘患儿, 对变量进行逐步回归选择, 得出逻辑回归方程为 $\text{Log} = -17.024 + 0.241 \times \text{FeNO} + 1.385 \times \text{CaNO} + 0.013 \times \text{EOS}$ 。ROC 曲线分析结果显示, 该逻辑回归模型诊断哮喘的 AUC 为 0.96, 灵敏度为 0.902, 特异度为 0.881, 表明该模型在正确识别哮喘患儿的同时, 还能有效排除非哮喘患儿, 见图 6。

3 讨论

本研究探讨了生物标志物 FeNO、CaNO 和 EOS 在 3~6 岁儿童哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染诊断中的价值。研究结果显示, FeNO 对下呼吸道感染(AUC 为 0.86)和哮喘(AUC 为 0.80)的诊断效果显著, 对过敏性鼻炎(AUC 为 0.59)的

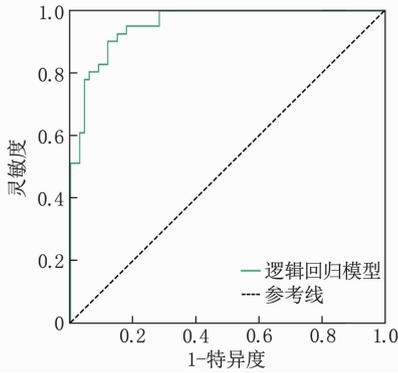


图 6 逻辑回归模型诊断哮喘的 ROC 曲线

诊断效果则较差。CaNO 对儿童哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染均有诊断价值,尤其对下呼吸道感染的诊断准确度较高,表明 CaNO 可能在呼吸道疾病的病理生理学中发挥重要作用。EOS 诊断下呼吸道感染的效能很高,但诊断哮喘和过敏性鼻炎的特异性较低,说明 EOS 在不同疾病中的参与程度不同。

本研究显示, FeNO 与 CaNO 呈正相关, FeNO、CaNO 与 EOS 呈负相关,说明呼吸系统疾病中炎症介质之间复杂的相互作用可能反映了气道炎症与重塑之间的相互作用。随机森林模型结果显示, FeNO 具有预测呼吸系统疾病的潜力,且预测价值高于 CaNO 和 EOS。本研究还发现,多因素逻辑回归模型诊断哮喘的价值较高 (AUC 为 0.96),说明多种生物标记物合用具有显著优势。

研究^[8]证实, FeNO 对哮喘具有较好的诊断效果,可作为 EOS 炎症的一种非侵入性评估指标。气道炎症加剧是哮喘的特征性标志,通常也说明体内 FeNO 水平升高。FeNO 对下呼吸道感染的预测效果较好,但对过敏性鼻炎的预测价值并不理想。研究^[9]表明,虽然 CaNO 在肺炎信号方面具有一定诊断价值,但在过敏性鼻炎和下呼吸道感染方面的作用明显受到限制。EOS 对哮喘的诊断价值较高,因此应探讨 EOS、哮喘与过敏反应的关联性,尤其是在儿童人群中^[10-11]。虽然 FeNO 与 CaNO 存在关联,但中心气道的炎症可能与外周气道或肺泡的炎症同时发生^[12]。韩国^[5]、美国^[6]和中国上海^[7]的数据显示, FeNO 水平存在地域差异性,遗传、环境条件和生活方式等因素可能是造成这些差异的原因,本研究为中国兰州地区提供了呼吸系统疾病儿童 FeNO 水平的重要参考数据。本研究确定 FeNO 诊断哮喘的最佳临界值为 $21.92 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$, 相应灵敏度和特异度分别为 0.878 和 0.657, 为后续临床应用

和研究奠定了一定基础。随机森林模型强调了 FeNO 在疾病分类中的关键作用,且逻辑回归模型的灵敏度和特异度较高,在正确识别哮喘患儿的同时,还能有效排除非哮喘患儿^[13-14]。值得注意的是,本研究存在局限性,例如以医院为中心纳入患者可能会造成选择偏差,且未考虑潜在环境混杂因素(如中国西北地区空气污染情况)的影响,未来有待进一步完善。

综上所述,生物标志物 FeNO、CaNO 和 EOS 在中国兰州地区 3~6 岁儿童哮喘、过敏性鼻炎和下呼吸道感染的鉴别诊断中具有重要价值,其中 FeNO 在疾病分类中的作用最关键,基于三者构建多因素逻辑回归模型可有效提升对哮喘的诊断准确性。

参考文献

- [1] 洪建国. 我国儿童哮喘流行病学和诊治状况[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(2): 22-22.
- [2] WISE S K, DAMASK C, ROLAND L T, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis-2023[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2023, 13(4): 293-859.
- [3] ZHU H Y, HAO C L, YU X M, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) integrating airway hyperresponsiveness (AHR) examination promotes etiologic diagnosis and treatment for children with chronic cough[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928502.
- [4] CELIS-PRECIADO C A, LACHAPPELLE P, COUILLARD S. Exhaled nitric oxide (FeNO): bridging a knowledge gap in asthma diagnosis and treatment[J]. Clin Exp Allergy, 2023, 53(8): 791-793.
- [5] BARAŃSKI K, ZEJDA J E. Screening accuracy of FeNO measurement for childhood asthma in a community setting[J]. Children, 2022, 9(6): 858.
- [6] SCHNEIDER A, FADERL B, SCHWARZBACH J, et al. Prognostic value of bronchial provocation and FENO measurement for asthma diagnosis; results of a delayed type of diagnostic study[J]. Respir Med, 2014, 108(1): 34-40.
- [7] 李芮, 董晓艳, 蒋鲲, 等. 口鼻呼出气一氧化氮检测在儿童支气管哮喘控制评估及过敏性鼻炎诊断中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 90-95.
- [8] SCHNEIDER A, BRUNN B, HAPFELMEIER A, et al. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness; a prospective, multi-centre study[J]. EclinicalMedicine, 2022, 50: 101533.
- [9] MUNTEAN I A, BOCSAN I C, VESA S, et al. Could FeNO predict asthma in patients with house dust mites allergic rhinitis[J]. Medicina, 2020, 56(5): 235.
- [10] NAKWAN N, THIDARAT RUKLERD T, PERKLEANG T, et al. The levels and correlations of FeNO, blood eosinophils and lung function in well-controlled asthma[J]. Adv Respir Med, 2022, 90(3): 183-192.
- [11] 高永伟. 呼出气一氧化氮检测在小儿支气管哮喘早期诊断及病情评估中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(3): 90-93.
- [12] LIPWORTH B, KUO C R, CHAN R. 2020 Updated Asthma Guidelines; clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (Feno) in asthma management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(6): 1281-1282.
- [13] WANG J, WANG W T, LIN H, et al. Role of pulmonary function and FeNO detection in early screening of patients with ACO[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 830-837.
- [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.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)