

负压呼气流量技术在儿童支气管哮喘患者中的应用

詹璐¹ 邵征洋¹ 金海丽¹ 连俊兰² 丁佳君¹ 何飞³

¹浙江省中西医结合医院儿科,浙江杭州 310003; ²浙江省中西医结合医院中医科,浙江杭州 310003; ³浙江省中西医结合医院呼吸科,浙江杭州 310003

通信作者:邵征洋, Email: zlh20032003@aliyun.com

【摘要】 **目的** 探讨针对儿童支气管哮喘患者应用负压呼气流量(NEP)技术检测的临床意义。**方法** 选择2016年3月至2018年3月在浙江省中西医结合医院儿科就诊的支气管哮喘患儿作为研究对象,按照哮喘临床评分标准分为轻度组(0~4分)和重度组(5~12分);选择同期健康体检儿童作为健康对照组。应用肺功能仪通过NEP技术检测呼吸功能和潮气量(VT),比较应用与未应用NEP时潮气呼吸流量-容量曲线(F-V曲线)的差异,根据应用NEP时出现EFL后呼出VT占未应用NEP时呼出VT的百分比计算呼气流量受限(EFL)指数。采用Pearson相关法分析EFL指数与病情严重程度的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析EFL指数对支气管哮喘患儿病情严重程度的评估价值。**结果** 研究期间共入选86例支气管哮喘患儿,其中2例因试验期间发生其他疾病而退出,最终84例完成测试并纳入分析,轻度组41例,重度组43例;同期42例健康体检儿童作为健康对照组。各组研究对象间性别、年龄比较差异均无统计学意义,检测过程中均未发生不良反应。支气管哮喘患儿EFL指数明显高于健康对照组,且随疾病严重程度加重而呈升高趋势[轻度组与健康对照组:(30.60±6.03)%比(6.64±2.37)%,重度组与健康对照组:(33.70±5.41)%比(6.64±2.37)%,均 $P<0.05$];而轻度组及重度组呼吸频率(RR)和VT与健康对照组比较差异均无统计学意义[RR(次/min):31.45±4.18、32.81±4.07比31.97±4.01,VT(mL/kg):6.29±1.14、5.96±0.90比6.30±1.20,均 $P>0.05$]。相关性分析显示,支气管哮喘患儿EFL指数与疾病严重程度呈显著正相关($r=0.836$, $P=0.000$)。ROC曲线分析显示,EFL指数预测支气管哮喘患儿病情严重程度的ROC曲线下面积(AUC)为0.801[95%可信区间(95%CI)=0.725~0.878];当EFL指数的最佳截断值为29.21%时,敏感度为85.7%,特异度为69.2%,阳性预测值为75.1%,阴性预测值为60.2%。**结论** 应用NEP技术测得的支气管哮喘患儿EFL指数与病情严重程度密切相关,EFL指数越高,病情越重;通过EFL指数可早期判断支气管哮喘患儿的病情严重程度,为支气管哮喘病情评估和治疗提供依据。

【关键词】 儿童; 支气管哮喘; 肺功能; 负压呼气流量技术; 呼气流量受限指数

基金项目:国家自然科学基金(81403336);浙江省科技计划项目(2017C33241);浙江省杭州市科技发展计划项目(20150733Q44)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.017

Study on negative expiratory pressure technique in children with bronchial asthma

Zhan Lu¹, Shao Zhengyang¹, Jin Haili¹, Lian Junlan², Ding Jiajun¹, He Fei³

¹Department of Pediatrics, Zhejiang Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang, China; ²Department of Chinese Medicine, Zhejiang Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang, China; ³Department of Respiratory Medicine, Zhejiang Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

Corresponding author: Shao Zhengyang, Email: zlh20032003@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical significance of children bronchial asthma detection by using negative expiratory pressure (NEP) technique. **Methods** The children with bronchial asthma admitted to Department of Pediatrics of Zhejiang Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from March 2016 to March 2018 were enrolled. They were divided into mild group (0-4 scores) and severe group (5-12 scores) according to asthma clinical scoring criteria. The children undergoing physical examination at the same period were served as healthy control group. NEP technique and tidal volume (VT) were detected by the pulmonary function instrument. Respiratory flow-volume curves (F-V curves) without NEP were compared with tidal F-V curves after NEP application to assess expiratory flow limitation (EFL). EFL index was calculated according to the percentage of expiratory VT after EFL and expiratory VT when NEP was not used. Pearson correlation method was used to analyze the relationship between EFL index and severity of bronchial asthma. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the value of EFL index in evaluating the severity of bronchial asthma in children. **Results** A total of 86 children with bronchial asthma were enrolled in the study, and 84 patients completed the test and 2 children withdrew due to other diseases. Finally, 84 patients were included in the final analysis, including 41 mild and 43 severe children. Forty-two healthy children in the same period were served as healthy control group. There was no significant difference in gender or age

among the groups, and no adverse reactions occurred during the test. The EFL index of children with bronchial asthma was significantly higher than that of the healthy control group, and it was increased with the severity of the disease [mild group compared with healthy control group: $(30.60 \pm 6.03)\%$ vs. $(6.64 \pm 2.37)\%$, severe group compared with healthy control group: $(33.70 \pm 5.41)\%$ vs. $(6.64 \pm 2.37)\%$, both $P < 0.05$]. There was no significant difference in respiratory rate (RR) or VT between mild group or severe group and healthy control group [RR (times/min): 31.45 ± 4.18 , 32.81 ± 4.07 vs. 31.97 ± 4.01 , VT (mL/kg): 6.29 ± 1.14 , 5.96 ± 0.90 vs. 6.30 ± 1.20 , all $P > 0.05$]. It was shown by the correlation analysis that EFL index was positively correlated with the severity of asthma ($r = 0.836$, $P = 0.000$). It was shown by ROC curve analysis that the area under ROC curve (AUC) of EFL index for predicting the severity of bronchial asthma in children was 0.801 [95% confidence interval (95%CI) = 0.725–0.878]; when the best cut-off value of EFL index was 29.21%, the sensitivity was 85.7%, the specificity was 69.2%, the positive predictive value was 75.1%, and the negative predictive value was 60.2%. **Conclusions** The EFL index measured by NEP technology was closely related to the severity of bronchial asthma. The higher the EFL index, the more serious of the condition. The severity of bronchial asthma could be early judged by EFL index, which provided a basis for the evaluation and treatment of bronchial asthma.

【Key words】 Children; Bronchial asthma; Pulmonary function; Negative expiratory pressure technique; Expiratory flow limitation index

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81403336); Zhejiang Provincial Science and Technology Planning Project (2017C33241); Hangzhou Science and Technology Development Planning Project of Zhejiang Province (20150733Q44)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.01.017

支气管哮喘是儿童常见呼吸系统变态反应性疾病,为由嗜酸粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等多种炎性细胞共同参与的气道急、慢性疾病^[1]。据我国第3次城市儿童哮喘流行病学调查显示,支气管哮喘发病率达3.02%^[2],全球约3亿以上人群受到哮喘的困扰,并且目前许多发展中国家的发病率还在不断上升。支气管哮喘的诊断主要通过支气管激发试验,国内因对支气管激发试验药物乙酰胆碱的安全性存在争议,目前无法开展。小儿哮喘以小气道受损为主,研究表明,小儿哮喘治疗前病程与治疗前后肺功能的恢复有相关性^[3]。目前主要以1秒用力呼气容积(FEV1)作为支气管扩张试验的判断指标,但是测定FEV1时要求患者主动配合用力呼吸,这在婴幼儿、年老体弱者及需要机械通气患者等特殊人群中难以开展。负压呼气流量(NEP)技术是一种无需患者用力呼吸而仅在潮气呼吸情况下即可检测通气功能的方法,可以模拟有力呼气过程,反复多次检测,无副作用。本课题组通过运用NEP技术,结合支气管扩张试验,以期扩大其在支气管哮喘领域的研究及应用,为支气管哮喘诊疗探寻新路径。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择2016年3月至2018年3月在本院儿科住院接受诊治的支气管哮喘患儿。

1.1.1 纳入标准:①初次发病;②符合中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》诊断标准^[4-5],运用肺功能回归方程,计算不同阶段患儿适宜的潮气量(VT)范围;③无个人和家族过敏史,包括过敏性哮喘、

过敏性鼻炎、过敏性鼻炎等;④入院2周内未使用激素治疗。

1.1.2 排除标准:①存在先天性心脏病、结核感染及支气管异物等基础疾病;②未按规定治疗;③无法判断疗效或者资料不全影响疗效或安全性的判断;④3个月内参与其他临床试验。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,检测操作通过本院医学伦理委员会的批准(审批号:20160201),检测操作时对患儿家属进行告知,并取得知情同意。

1.3 患儿分组:根据患儿的身高、体重、性别及儿童哮喘临床分级^[6-7],并结合哮喘临床评分标准^[8],将患儿分为轻度组(0~4分)和重度组(5~12分);选择同期健康体检儿童作为健康对照组。

1.4 检测方法及数据采集

1.4.1 检测前准备:清除患儿鼻咽分泌物,保持上呼吸道通畅。检测在进食后1~2h进行,确认患儿无明显腹胀,处于自然或药物睡眠状态。药物选用10%水合氯醛0.5 mL/kg口服,对肺牵张反射及呼吸功能无影响。

1.4.2 NEP测试:采用比利时麦迪公司婴幼儿肺功能仪,使用前对流速仪进行容量及线性校正,对压力传感器进行压力校正。流速仪通过标准容积的注射器校正,要求误差 $< \pm 3\%$;压力则通过水压计校正,要求误差 $< \pm 0.5\%$ 。被测试者呼吸平稳时,将面罩用适当力量置于其口鼻处,手压颊部进行潮气呼吸3~5次,在呼气基线平稳时启动NEP测试。重复操作3~5次,取较满意的图形和数据进行分析。

1.4.3 数据分析及处理:比较应用与未应用NEP时潮气呼吸流量-容量曲线(F-V曲线)的差异,如应用NEP时呼气流速降至未用NEP时水平,则提示出现呼气流速受限(EFL),以EFL指数表示,即应用NEP时出现EFL后呼出VT占未应用NEP时呼出VT的百分比。同时记录患儿的呼吸频率(RR)和VT。

1.5 统计学处理:应用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用LSD检验,方差不齐时采用Tamhane T2检验。病情严重程度与EFL指数的关系采用Pearson相关分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算EFL指数的最佳截断值,分析EFL指数对病情严重程度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):研究期间共入选86例支气管哮喘患儿,其中84例完成NEP测试,2例因试验期间发生其他疾病而退出。最终纳入分析的84例患儿中,男性42例,女性42例;年龄4.5~7.2岁,平均(5.8±0.2)岁;轻度组41例,重度组43例。选择42例同期体检儿童作为健康对照组,男性23例,女性19例;年龄4.4~7.3岁,平均(5.5±0.9)岁。各组研究对象间性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明各组一般资料均衡,有可比性;NEP检测过程中均未发生不良反应。

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
健康对照组	42	23	19	5.5±0.9
轻度组	41	21	20	5.9±0.9
重度组	43	21	22	5.5±0.8
χ^2 / F 值		1.351		1.234
P 值		0.914		0.874

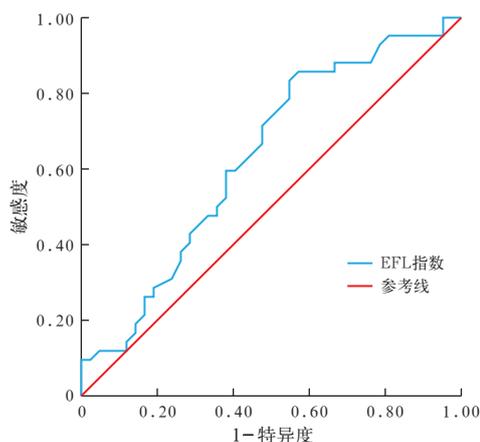
2.2 EFL指数(表2):3组研究对象EFL指数比较差异有统计学意义($P < 0.01$);经事后两两比较显示,支气管哮喘患儿EFL指数明显高于健康对照组,且随疾病严重程度加重而呈升高趋势(均 $P < 0.05$)。3组RR和VT比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。提示支气管哮喘患儿病情越重,EFL指数越高,EFL越严重。

2.3 相关性分析:支气管哮喘患儿EFL指数与病情严重程度呈显著正相关($r = 0.836, P = 0.000$),即EFL指数越大,病情越重。

组别	例数(例)	EFL指数(%)	RR(次/min)	VT(mL/kg)
健康对照组	42	6.64±2.37	31.97±4.01	6.30±1.20
轻度组	41	30.60±6.03 ^a	31.45±4.18	6.29±1.14
重度组	43	33.70±5.41 ^{ab}	32.81±4.07	5.96±0.90
F 值		336.156	1.175	1.289
P 值		0.000	0.313	0.279

注: EFL指数为呼气流速受限指数, RR为呼吸频率, VT为潮气量;与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$

2.4 EFL指数预测支气管哮喘患儿病情严重程度的ROC曲线分析(图1):EFL指数预测支气管哮喘患儿病情严重程度的ROC曲线下面积(AUC)为0.801[95%可信区间(95%CI)=0.725~0.878];当EFL指数的最佳截断值为29.21%时,敏感度为85.7%,特异度为69.2%,阳性预测值(PPV)为75.1%,阴性预测值(NPV)为60.2%。



注: EFL指数为呼气流速受限指数, ROC曲线为受试者工作特征曲线

图1 EFL指数预测支气管哮喘患儿病情严重程度的ROC曲线

3 讨论

导致阻塞性通气功能障碍最常见的病因就是支气管哮喘,其引起气流阻塞的主要因素包括:①支气管平滑肌痉挛收缩;②引起呼吸道慢性炎症和急性炎症,病理学观察可见上皮基底膜细胞外基质沉积增厚,以及平滑肌细胞增生肥厚,最终引起管腔狭窄;③肺气肿致肺顺应性下降,从而导致驱动呼气流速的压力下降,并且在呼气时维持气道开放的肺内压下降,导致气道阻力增加及肺-胸廓弹性回缩力下降,最终引起患者呼气不畅,造成动态肺过度充气(DPH),呼气末肺泡内残留气体增加,从而引起呼气末肺泡内正压,即内源性呼气末正压(PEEPi)。气流阻塞、EFL是哮喘的重要病理特征^[9-10],随着病情变化,EFL存在明显差异。

肺功能检测结果能客观反映气道阻塞情况,提示是否存在 EFL^[10],明确呼气末呼气流速与肺压内外差的容量关系。食道测压法操作复杂、费时费力,临床上难以开展。支气管扩张试验是目前哮喘诊断与鉴别诊断的主要手段,FEV1 是支气管扩张试验判断肺功能的重要指标,但测定 FEV1 需患者达到一定年龄及体重,并能主动配合用力呼吸,在婴幼儿、年老体弱者和机械通气患者等人群难以检测。因此,探究无需患者主动配合,且更加方便的检测方法,特别是仅通过潮气呼吸即可检测气道高反应性的方法更有意义。随着哮喘病理机制研究的深入,证实儿童哮喘与成人支气管哮喘病理机制有相关性,儿童哮喘如不积极控制最终会发展为成人哮喘,关注儿童哮喘早期规范治疗是目前儿科医生的当务之急。

Valta 等在 1994 年提出 NEP 技术可检测潮气呼吸状态下患者呼气流速情况,从而评估 EFL 指数,是一种无需患者用力呼吸,通过潮气呼吸的方法评估呼吸通气功能的新型检测手段。NEP 技术的优势在于不需要患者配合,通过检测形成负压呼气法测定 F-V 曲线,从静息状态到运动状态准确评估肺功能情况,适用于任何年龄段患者,可避免胸腔压力或容积改变等对肺功能检测的影响,仅采取潮气呼吸即可检测 EFL 指数。目前通过 NEP 技术检测成人哮喘患者 EFL 的研究显示,EFL 与 FEV1 显著相关,且 EFL 与呼吸困难严重程度的相关性较 FEV1 更强,对患者呼吸困难严重程度的评估更加敏感^[11],但仅见于国外少数关于 NEP 技术检测运用于成人哮喘的报道,目前未见哮喘患儿的相关研究,针对应用 NEP 技术检测 EFL 及其在支气管扩张试验中的可行性和价值仍在讨论中,国内还有不少医疗机构已开展了儿童肺功能测定研究^[11-12]。本研究显示,EFL 指数与支气管哮喘患儿病情严重程度密切相关,EFL 指数越高,病情越重。提示通过 NEP 检测 EFL 指数可评估患儿病情及发展趋势,避免发展成重症哮喘,从而提高患儿的生命质量。本研究仅纳入 84 例患儿,样本量较小,导致 PPV 的最低可信数值下降,其预测效力尚需要更大样本的数据证实。需要强调的是,本研究入选的研究对象为支气管哮喘患儿,对于其他人群,该结果仍需进一步验证。

综上所述,应用 NEP 技术检测支气管哮喘患儿 EFL 指数可以早期判断病情严重程度,为支气管哮喘病情评估和治疗提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组. 全国 90 万 0~14 岁儿童中支气管哮喘患病情况调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1996, 16 (哮喘增刊): 64-68.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma. Investigation on the prevalence of bronchial asthma in 900 000 children aged 0 to 4 years old [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 1996, 16 (Asthma Suppl): 64-68.
- [2] 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. 第三次全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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Prod. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51 (10): 729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
- [3] 徐志强. 小儿哮喘病程与肺功能相关性的研究[J]. 中国临床医学, 2013, 20 (6): 802-804.
Xu ZQ. Correlation of course of disease and lung function in children with asthma [J]. Chin J Clin Med, 2013, 20 (6): 802-804.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54 (3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [5] 杨爱君. 《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》解读[J]. 中国医刊, 2018, 53 (3): 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.03.005.
Yang AJ. Interpretation of *Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016)* [J]. Chin J Med, 2018, 53 (3): 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.03.005.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46 (10): 745-753. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.10.006.
Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial board of Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children [J]. Chin J Pediatr, 2008, 46 (10): 745-753. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.10.006.
- [7] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global initiative for asthma (GINA) 2015 [EB/OL]. [2016-01-03].
- [8] 陈慧中. 小儿重症哮喘的诊断及鉴别 [J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13 (6): 497-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.06.002.
Chen HZ. Diagnosis and differential diagnosis of severe asthma in children [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2006, 13 (6): 497-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.06.002.
- [9] 张皓, 郭宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32 (2): 104-114. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.02.002.
Zhang H, Wu YF, Huang JF, et al. Expert consensus on children's lung function testing and evaluation [J]. Clin J Pediatr, 2014, 32 (2): 104-114. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.02.002.
- [10] Borrego LM, Stocks J, Leiria-Pinto P, et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze [J]. Thorax, 2009, 64 (3): 203-209. DOI: 10.1136/thx.2008.099903.
- [11] 李仲铭, 李静华, 李泓, 等. 浙江省四地区正常青少年肺功能检测分析 [J]. 实用预防医学, 2010, 17 (1): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2010.01.007.
Li ZM, Li JH, Li H, et al. Testing and analysis on lung function in normal adolescents at four areas in Zhejiang Province [J]. Pract Prevent Med, 2010, 17 (1): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2010.01.007.
- [12] 詹璐, 邵征洋, 连俊兰, 等. 婴幼儿毛细支气管炎运用负压呼气流量技术的研究 [J]. 中华全科医学, 2016, 14 (1): 81-83. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.01.028.
Zhan L, Shao ZY, Lian JL, et al. Application of negative expiratory pressure technique in diagnosis and treatment of bronchiolitis in infants [J]. Chin J Gen Pract, 2016, 14 (1): 81-83. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.01.028.

(收稿日期: 2018-08-06)