

血清总 IgE 联合呼出气一氧化氮检测 对激素敏感性咳嗽的诊断价值

卞秀娟¹ 张梦茹² 司凤丽² 石宝平¹ 邱忠民²

¹上海市宝山区仁和医院呼吸与危重症医学科, 上海 200443; ²同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科, 上海 200065

司凤丽现在上海市松江区中心医院呼吸与危重症医学科 201600

通信作者: 邱忠民, Email: qiu zhongmin@tongji.edu.cn

【摘要】 目的 研究血清总 IgE (TIgE) 和呼出气一氧化氮 (FeNO) 联合检测对激素敏感性咳嗽的预测价值, 以筛选适合糖皮质激素治疗的慢性咳嗽患者人群。**方法** 本研究为回顾性队列研究。采用非随机抽样法, 分析 2019 年 1 月至 2022 年 2 月同济大学附属同济医院 276 例接受过糖皮质激素治疗的慢性咳嗽患者的临床资料, 以咳嗽消失或明显缓解作为有效判断标准, 采用逐步 logistic 回归分析性别、年龄、咳嗽病程、咳嗽症状积分、生活质量评分以及血清 TIgE 和 FeNO 等指标或因素对糖皮质激素疗效的影响, 筛选独立预测因素并建立疗效预测模型方程。**结果** 最终纳入的 158 例慢性咳嗽患者中, 55.1% (87/158) 确诊为激素敏感性咳嗽。与非激素敏感性咳嗽相比, 激素敏感性咳嗽女性为主 [62.1% (54/87) 比 45.1% (32/71), $\chi^2=5.13$, $P=0.023$], 咳嗽日间较轻微 [3.0 (0.0) 分比 3.0 (1.0) 分, $Z=3.46$, $P=0.001$], TIgE [109.0 (312.7) U/ml 比 57.8 (99.8) U/ml, $Z=3.40$, $P=0.001$] 和 FeNO [29.0 (20.5) ppb 比 19.0 (14.0) ppb, $Z=5.42$, $P<0.001$] 水平较高。多因素回归分析显示 TIgE ($OR=1.85$, $P=0.021$) 和 FeNO ($OR=4.71$, $P=0.010$) 为激素敏感性咳嗽的独立预测因素。建立的回归方程模型对激素敏感性咳嗽具有中等预测价值 (Kappa=0.59, 曲线下面积为 0.84, $P<0.001$), 预测敏感度为 69.2%, 特异度为 88.1%, 阳性预测值为 78.3%, 阴性预测值为 82.2%。**结论** TIgE 和 FeNO 对激素敏感性咳嗽有一定的识别能力, 两者联合能提高识别效率。

【关键词】 激素敏感性咳嗽; 慢性咳嗽; 血清总 IgE; 呼出气一氧化氮

基金项目: 上海市科委课题 (20Y11902500、21140903400); 上海市宝山区仁和医院中青年优秀人才培养计划 (BSRHYY-2020-02)

DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20230417-00251

Diagnostic value of combined measurement of serum total IgE and fractional exhaled nitric oxide in corticosteroid-responsive cough

Bian Xiujuan¹, Zhang Mengru², Si Fengli², Shi Baoping¹, Qiu Zhongmin²

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai Baoshan District Renhe Hospital, Shanghai 200443, China; ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China

Si Fengli is working in the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

Corresponding author: Qiu Zhongmin, Email: qiu zhongmin@tongji.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of combined measurement of serum total IgE (TIgE) and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for corticosteroid-responsive cough (CRC), so as to identify patients with chronic cough suitable for corticosteroids treatment.

Methods This was a retrospective study. Using non-random sampling method, the clinical data of 276 patients with chronic cough treated with corticosteroids were collected in Tongji Hospital affiliated to Tongji University from Jan. 2019 to Feb. 2022. With cough complete resolution or

noticeable relief as therapeutic outcome criterion, the effects of gender, age, cough duration, cough symptom score, quality of life score, TlgE, and FeNO on the efficacy of corticosteroids were analyzed using stepwise logistic regression. Independent predictors were screened, and an efficacy prediction model equation was developed. **Results** Of the included 158 patients with chronic cough, 55.1% (87/158) were diagnosed with CRC. Compared with non-CRC, CRC patients were mainly female (62.1% [54/87] vs 45.1% [32/71], $\chi^2 = 5.13$, $P = 0.023$), had a milder daytime cough (3.0 [0.0] vs 3.0 [1.0], $Z = 3.46$, $P = 0.001$). TlgE (109.0 [312.7] U/ml vs 57.8 [99.8] U/ml, $Z = 3.40$, $P = 0.001$), and FeNO (29.0 [20.5] ppb vs 19.0 [14.0] ppb, $Z = 5.42$, $P < 0.001$) levels were also higher in CRC patients than in non-CRC patients. Multifactorial regression analysis showed that TlgE ($OR = 1.85$, $P = 0.021$) and FeNO ($OR = 4.71$, $P = 0.010$) were independent predictors for CRC. The regression equation model had moderate predictive value for CRC (Kappa=0.59, AUC=0.84, $P < 0.001$), with a predictive sensitivity of 69.2%, specificity of 88.1%, positive predictive value of 78.3%, and negative predictive value of 82.2%. **Conclusions** Serum TlgE and FeNO can identify CRC to a certain extent, and the combined measurement can significantly improve the predictive efficacy.

【Key words】 Corticosteroid-responsive cough; Chronic cough; Total serum IgE; Fractional exhaled nitric oxide

Fund program: Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (20Y11902500, 21140903400); Shanghai Baoshan District Renhe Hospital Young and Middle-aged Outstanding Talents Training Program (BSRHYY-2020-02)

DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20230417-00251

慢性咳嗽是指以咳嗽为主要或唯一症状,病程持续 8 周以上, X 线胸片无明显异常者^[1-3]。常见病因有咳嗽变异型哮喘 (cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征 (upper airway cough syndrome, UACS)、嗜酸性粒细胞性支气管炎 (eosinophilic bronchitis, EB)、变应性咳嗽 (atopic cough, AC) 和胃食管反流性咳嗽 (gastroesophageal reflux-associated cough, GERC)^[4]。根据患者咳嗽症状对糖皮质激素的治疗反应,又可以分为激素敏感性咳嗽 (corticosteroid-responsive cough, CRC) 和非激素敏感性咳嗽 (non-corticosteroid-responsive cough, NCRC)。CRC 包括 CVA、EB 和 AC, 占我国慢性咳嗽的 60%~63%^[5-7], 故吸入和口服糖皮质激素在临床实践中常为慢性咳嗽的首选疗法,尤其在缺乏病因诊断条件的基层医院的经验性治疗中,并得到国内外咳嗽指南的推荐。但鉴于其广泛的药物不良反应,并不主张在慢性咳嗽患者中无选择性地使用糖皮质激素。因此,寻找有效的疗效预测指标,筛选适合糖皮质激素治疗的慢性咳嗽患者群,将有助于避免不必要的药物滥用和不良反应,提高 CRC 治疗的精准度和成功率。

呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 能有效地反映嗜酸性粒细胞气道炎症,普遍用于哮喘的辅助诊断和疗效评价,作为无

创气道炎症监测指标已在国内外哮喘和咳嗽诊治指南中推荐使用^[8-9]。虽然 FeNO 预测诊断 CRC 的特异度和阴性预测值较高,但存在敏感度和阳性预测值较低的问题,而且对于 AC 缺乏预测价值^[10]。血清 IgE 与 I 型变态反应有关,特应质或者变应性疾病包括 CRC 患者血清中 IgE 明显高于正常人,其检测也推荐用于 CRC 的诊断^[2,11]。IgE 与 FeNO 水平既相关又有区别^[12],两者联合检测能否提高对慢性咳嗽患者糖皮质激素疗效的预测价值尚少见报道。本文通过回顾性数据分析对该问题进行了探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性队列研究。采用非随机抽样法,从同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科 (简称我科) 慢性咳嗽临床科研数据库中选取于 2019 年 1 月至 2022 年 2 月就诊并接受糖皮质激素治疗的 276 例慢性咳嗽患者纳入本研究。所有患者在仔细询问病史的基础上,依据中国咳嗽指南推荐并经我科细化的咳嗽病因诊断流程^[13]确立最终诊断。

CRC: 按照《激素敏感性咳嗽诊治上海专家共识》推荐的诊断标准^[6]。具体如下: (1) 慢性咳嗽; (2) 吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂 160 μ g/吸,早晚各 1 次,4 周能消除或者明显缓解咳嗽症状; (3) 排除其他肺内外咳嗽相关性疾病。CRC 具体病因 CVA、EB 和 AC 的诊断参照《咳嗽的诊

断与治疗指南 (2021)》推荐以及我科细化的诊断标准^[2,13]。

非 CRC: 不符合 CRC 的其他慢性咳嗽病因均归为非 CRC。具体病因包括 UACS 和 GERC 等的诊断也参照《咳嗽的诊断与治疗指南 (2021)》推荐以及我科细化的诊断标准^[2,13]。

病例纳入标准: (1) 慢性咳嗽患者; (2) 18 岁 ≤ 年龄 ≤ 70 岁; (3) 因咳嗽症状接受过规范吸入或口服糖皮质激素治疗者。

病例排除标准: (1) 相关病史资料不完整或失访; (2) 慢性咳嗽病因为多病因者; (3) 同时服用血管紧张素转化酶抑制剂类药物者; (4) 合并其他慢性呼吸系统疾病如 COPD 者。

1.2 方法

1.2.1 咳嗽严重程度 采用 Hsu 等^[14]提出并经临床验证的中文版咳嗽症状积分评价^[15]。该评分将咳嗽程度划分为 0~5 六个等级, 0 为无咳嗽, 5 为最剧烈的咳嗽。

1.2.2 辣椒素咳嗽敏感性试验、诱导痰细胞分析、肺通气功能、支气管激发试验及 MII-pH 沿用我科以往的办法进行^[16-19]。

1.2.3 FeNO 采用电化学方法 (NioxMino[®] eNO 分析仪, 瑞典 Aerocrine 公司) 进行测定。受试者于检测前 1 h 内禁饮食, 保持平静呼吸。检测时患者取坐位, 将呼气流速设定为 50 ml/s 后, 嘱患者缓慢呼气至残气位, 随后口唇紧含测定仪滤嘴, 深吸气至最大肺活量后以平稳的气流均匀呼气 10 s, 以使电脑屏幕显示屏上的气球渡至对岸, 随后读取检测数值。临床正常参考值为 <25 ppb。

1.2.4 外周血清总 IgE (total serum IgE, TIgE) 同济大学附属同济医院检验科按流程采集患者静脉血 5 ml, 放入含有分离胶的真空抗凝管, 室温凝血 60 min 后, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 10 cm), 分离血清。采用荧光酶联免疫分析法 (赛默飞 Phadia 250 全自动荧光免疫分析仪, 美国热电公司), 按试剂盒标准操作说明检测患者外周血清 TIgE。临床正常参考值为 <100 U/ml。

1.3 研究流程 搜索我科慢性咳嗽临床科研数据库, 以纳入标准和排除标准寻找合格研究病例, 收集纳入患者的一般临床资料, 包括性别、年龄、体质指数、咳嗽病程、莱切斯特咳嗽问卷 (Leicester cough questionnaire, LCQ)、胃食管反流病问卷、Hull 气道反流问卷以及辣椒素咳嗽阈值 C2 及 C5、诱导痰细胞分析、肺通气功能、支气

管激发试验、FeNO、血常规、TIgE、MII-pH 等实验室检查结果, 记录患者的病因诊治过程、最后诊断等数据。按我科以前的标准评价对糖皮质激素治疗的反应性^[20-21]: 咳嗽完全消失时即为咳嗽得到控制, 咳嗽症状评分降低 ≥ 50% 为显效, 咳嗽加剧或没有明显缓解为治疗失败。糖皮质激素治疗后咳嗽控制和显效作为 CRC 确诊条件, 并最终分为 CRC 组和 NCRC 组, 分析疗效影响因素并建立回归预测模型。随后按照同样的纳入、排除标准, 收集 2022 年 3 月至 2023 年 2 月就诊的慢性咳嗽患者的 TIgE 和 FeNO 数据, 根据回归预测模型的计算结果将患者分为进行预测激素有效和预测激素无效组, 并比较模型预测成功率和激素实际有效率。

本研究经同济大学附属同济医院伦理委员会审批 [LL (H) 13-171]。前瞻性验证阶段纳入的所有患者均签署知情同意书。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 21.0 软件包进行统计分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布数据以 $M (IQR)$ 表示。对分级资料咳嗽阈值 C2 和 C5 进行对数变换并以 $G \pm s$ 表示。使用 t 检验、 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。不同随访点症状积分的比较使用 Friedman 检验。采用基于最大似然估计的向前逐步回归法 ($P_{in} < 0.05$, $P_{out} < 0.1$) 进行逐步 logistic 回归分析, 筛选出影响因素, 并建立预测模型方程。绘制受试者工作特征曲线评价预测效果, 并采用 Kappa 检验评价预测结果的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 回顾性分析研究过程 研究期间就诊的慢性咳嗽患者中, 276 例接受糖皮质激素治疗, 其中 118 例由于年龄超出纳入标准 ($n = 9$)、病史资料不完整或失访 ($n = 39$)、多病因慢性咳嗽 ($n = 46$)、同时服用血管紧张素转化酶抑制剂类药物 ($n = 5$) 和合并其他慢性呼吸系统疾病 ($n = 19$) 而被排除, 最终 158 例纳入本研究, 包括 CRC 87 例 (55.1%) 和 NCRC 71 例 (44.9%)。CRC 组中 AC 39 例 (44.8%), EB 28 例 (32.2%), CVA 20 例 (23.0%); NCRC 组中不明原因慢性咳嗽 42 例 (59.2%), GERC 25 例 (35.2%), UACS 4 例 (5.6%)。见图 1。

2.2 2 组临床资料比较 CRC 组女性较多, 日间咳嗽较 NCRC 组轻微, 伴有激发试验阳性的比例、FeNO 和外周血清 TIgE 的水平明显高于 NCRC 组 (均 $P < 0.05$)。其余参数差异无统计学意义。见表 1。

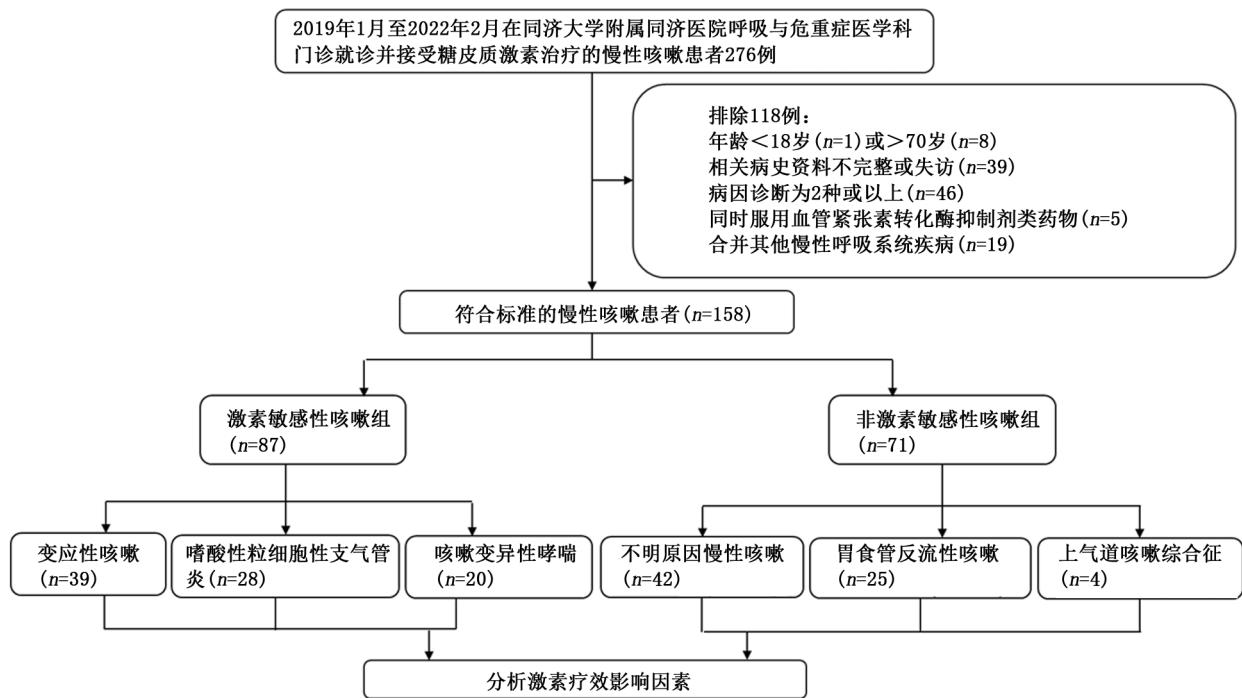


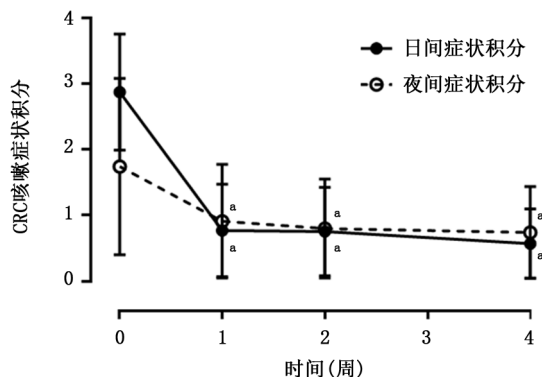
图 1 研究流程

表 1 158 例慢性咳嗽患者一般临床资料比较

变量	CRC 组 (n = 87)	NCRC 组 (n = 71)	统计值	P 值
女[例(%)]	54(62.1)	32(45.1)	$\chi^2 = 5.13$	0.023
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.0 $\pm$ 15.6	46.8 $\pm$ 15.8	$t = 0.35$	0.729
体质量指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.0 $\pm$ 4.0	23.9 $\pm$ 3.1	$t = 0.20$	0.841
咳嗽病程[月, M (IQR)]	12.0(51.0)	24.0(51.0)	$Z = 1.47$	0.143
咳嗽症状积分[分, M (IQR)]				
日间	3.0(0.0)	3.0(1.0)	$Z = 3.46$	0.001
夜间	1.0(2.0)	1.0(1.0)	$Z = 1.78$	0.075
FEV ₁ %pred(% , $\bar{x} \pm s$)	102.0 $\pm$ 16.2	100.0 $\pm$ 14.8	$t = 0.78$	0.436
FVC%pred(% , $\bar{x} \pm s$)	106.1 $\pm$ 16.3	103.7 $\pm$ 15.4	$t = 0.95$	0.436
FEV ₁ /FVC(% , $\bar{x} \pm s$)	81.2 $\pm$ 8.0	80.9 $\pm$ 8.6	$t = 0.25$	0.805
MMEF%pred(% , $\bar{x} \pm s$)	74.1 $\pm$ 25.0	71.7 $\pm$ 24.2	$t = 0.53$	0.595
FeNO[ppb, M (IQR)]	29.0(20.5)	19.0(14.0)	$Z = 5.42$	<0.001
PD20-FEV ₁ <7.8 mol[例(%)]	19(21.8)	5(7.0)	$\chi^2 = 7.50$	0.006
血总 IgE[U/ml, M (IQR)]	109.0(312.7)	57.8(99.8)	$Z = 3.40$	0.001
血中性粒细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	60.2 $\pm$ 9.4	59.8 $\pm$ 7.9	$t = 0.31$	0.761
血淋巴细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	31.0 $\pm$ 8.7	31.6 $\pm$ 7.6	$t = 0.41$	0.681
血单核细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	6.1 $\pm$ 1.5	6.5 $\pm$ 1.7	$t = 1.38$	0.170
血嗜酸性粒细胞[% , M (IQR)]	1.6(1.9)	1.4(1.3)	$Z = 1.25$	0.212
血嗜碱性粒细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	0.4 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.2	$t = 0.41$	0.681
变应原皮肤点刺试验阳性[例(%)]	5(5.7)	4(5.6)	$\chi^2 = 0.61$	0.435
诱导痰嗜酸性粒细胞比例 $\geq 2.5\%$ [例(%)]	17(19.5)	9(12.7)	$\chi^2 = 0.61$	0.435
副鼻窦 CT 示鼻窦炎[例(%)]	13(14.9)	15(21.1)	$\chi^2 = 0.05$	0.819
MII-pH 示异常反流[例(%)]	27(31.0)	20(28.2)	$\chi^2 = 2.63$	0.105
GerdQ 评分[分, M (IQR)]	6.0(0.0)	6.0(1.0)	$Z = 1.11$	0.269
HARQ 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	21.2 $\pm$ 10.4	22.8 $\pm$ 11.2	$t = 0.89$	0.377
LCQ 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.3 $\pm$ 3.5	11.9 $\pm$ 3.7	$t = 1.85$	0.068
咳嗽阈值 C2(μ mol/L, $G \pm s$)	0.7 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	$Z = 1.05$	0.293
咳嗽阈值 C5(μ mol/L, $G \pm s$)	0.9 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.5	$Z = 0.13$	0.897

注: CRC 为激素敏感性咳嗽; NCRC 为非激素敏感性咳嗽; FEV₁ 为第 1 秒用力呼气容积; FVC 为用力肺活量; MMEF 为最大呼气中期流速; FeNO 为呼出气一氧化氮; PD20-FEV₁ 为 FEV₁ 较基线下降 20% 时累积吸入组胺的剂量; GerdQ 为胃食管反流病问卷; HARQ 为 Hull 气道反流问卷; LCQ 为莱切斯特咳嗽问卷; 咳嗽阈值 C2 或 C5 为诱发 ≥ 2 次或 ≥ 5 次咳嗽所需的最低辣椒素吸入浓度

2.3 对糖皮质激素治疗的反应 CRC 组治疗 1 周后,咳嗽症状积分明显较治疗前改善 [与基线值比较:日间 1 (0, 1) 分比 3 (2, 3) 分, $P < 0.001$, 夜间 1 (0, 1) 分比 1 (1, 3) 分, $P < 0.001$], 治疗 2 周 [与基线值比较:日间 1 (0, 1) 分比 3 (2, 3) 分, $P < 0.001$, 夜间 1 (0, 1) 分比 1 (1, 3) 分, $P < 0.001$]; 与第 1 周末比较:日间 $P > 0.05$, 夜间 $P > 0.05$] 和 4 周后疗效仍得以维持 [与基线值比较:日间 1 (0, 1) 分比 3 (2, 3) 分, $P < 0.001$, 夜间 1 (0, 1) 分比 1 (1, 3) 分, $P < 0.001$]; 与第 1 周末比较:日间 $P > 0.05$, 夜间 $P > 0.05$; 与第 2 周末比较:日间 $P > 0.05$, 夜间 $P > 0.05$ 。NCRC 组在治疗 1 周 [与基线值比较:日间 3 (3, 3) 分比 3 (3, 4) 分, $P > 0.05$, 夜间 1 (1, 2) 分比 1 (1, 2) 分, $P > 0.05$] 和 2 周后咳嗽均无明显改善 [与基线值比较:日间 3 (3, 3) 分比 3 (3, 4) 分, $P > 0.05$, 夜间 1 (1, 2) 分比 1 (1, 2) 分, $P > 0.05$]; 与第 1 周末比较:日间 $P > 0.05$, 夜间 $P > 0.05$]。见图 2、3。

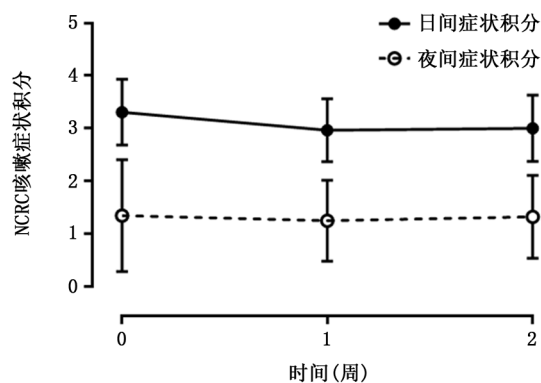


注: CRC 为激素敏感性咳嗽; 与基线值比较, ^a $P < 0.05$

图 2 CRC 对激素治疗的反应

2.4 糖皮质激素疗效影响因素的逐步回归分析 以 $P < 0.1$ 为标准, 对表 1 中有组间差异的所有参

数进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示 TIgE、FeNO 和组胺支气管激发试验 3 项因素差异有统计学意义 (表 2)。对 TIgE 和 FeNO 的结果进行分层并赋值后 (表 3), 将以上 3 项因素纳入多因素 logistic 回归分析, 最终确立 FeNO 和 TIgE 为 CRC 的独立预测因素 (表 2), 回归方程模型为 $\text{Logit}(P) = -2.18 + 4.71 \text{ FeNO} + 1.85 \text{ TIgE}$ [$\chi^2(2) = 27.51, P = 0.000 < 0.05$]. 模型的 FeNO 预测价值较高, 能解释糖皮质激素治疗慢性咳嗽有效率的 33.3% 变异 (Cox & Snell R^2), 并将 61.8% 的慢性咳嗽进行正确分类预测。对模型进行 Hosmer-Lemeshow 拟合度检验, 拟合优度好 [$\chi^2(5) = 5.588, P = 0.32$].



注: NCRC 为非激素敏感性咳嗽

图 3 NCRC 对激素治疗的反应

2.5 不同预测标准的预测效率 绘制 FeNO、TIgE 及上述 logistic 回归预测模型的受试者工作特征曲线。分别单独以 FeNO 和 TIgE 作为预测标准, FeNO 预测 CRC 的特异度高, 阳性预测值、阴性预测值和曲线下面积中等, Kappa 值和敏感度低; TIgE 的预测特异度、阳性预测值高, 阴性预测值、曲线下面积、敏感度、Kappa 值低; 以建立的回归方程模型作为预测标准, 可明显提高 CRC 的识别准确率, 对 CRC 具有中等预测价值。见图

表 2 糖皮质激素疗效影响因素的 logistic 回归分析

变量	单因素			多因素		
	OR 值	P 值	95% CI	OR 值	P 值	95% CI
性别(男/女)	0.86	0.758	0.32~2.28			
咳嗽症状积分						
日间	0.75	0.386	0.39~1.44			
夜间	1.40	0.212	0.82~2.39			
总 IgE	1.01	0.003	1.00~1.02	1.85	0.021	1.10~3.12
FeNO	1.11	0.001	1.05~1.18	4.71	0.010	1.44~15.33
PD20- $\text{FEV}_1 < 7.8 \text{ mol}$	4.79	0.035	1.11~20.61			
LCQ 评分	1.11	0.075	0.99~1.26			

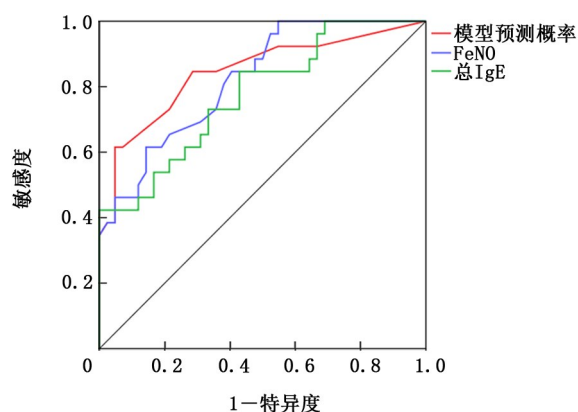
注: FeNO 为呼出气一氧化氮; PD20- FEV_1 为 FEV_1 较基线下降 20% 时累积吸入组胺的剂量; LCQ 为莱切斯特咳嗽问卷

4、表 4。

表 3 总 IgE 和 FeNO 的结果分层及赋值

分层	赋值
总 IgE (U/ml)	
0~99	0
100~149	1
150~199	2
200~249	3
250~299	4
≥300	5
FeNO (ppb)	
0~24	0
25~49	1
50~74	2
75~99	3
≥100	4
激发试验	
阴性	0
阳性	1

注：FeNO 为呼出气一氧化氮



注：FeNO 为呼出气一氧化氮

图 4 FeNO、总 IgE 及 logistic 回归方程模型预测激素敏感性咳嗽的受试者工作特征曲线

2.6 预测模型的前瞻性验证 随后按照同样的纳入、排除标准，纳入 2022 年 3 月至 2023 年 2 月就诊的 76 例慢性咳嗽患者，对上述回归模型的预测效率进行初步验证。结果预测对激素有效的 49 例患者中，实际有效者为 44 例，预测成功率为 89.8%；预测无效的 27 例中，激素实际有效 2 例，预测失败率为 7.4%。该预测模型可明显提高激素

治疗有效率（89.8% 比 60.5%， $\chi^2=49.46$ ， $P<0.001$ ）。

3 讨论

本研究的目的是探索 TIgE 和 FeNO 对 CRC 的诊断价值并建立预测模型，以求在临床上简便、快速和客观地估计慢性咳嗽患者对糖皮质激素治疗的反应和结局，增加治疗的针对性，降低误诊、误治风险。入选的慢性咳嗽患者均为我科慢性咳嗽临床科研病例，具有统一的纳入、排除标准和病因诊断标准，临床资料完整，保证了数据和研究的质量。

本研究中 CRC 高达慢性咳嗽病因的 55.1% (87/158)，与国内以前的报道^[7,17]相符。CRC 患者多为女性，而 NCRC 患者多为男性，与 Lai 等^[22]报道的病因性别以男性为主分布略有差异，可能与选择病例和地区的不同有关。随着咳嗽和哮喘诊治指南^[2,23]的不断更新和相关知识普及，CVA 的认知普遍得到提高，多数 CVA 患者在基层医院能得到有效诊治，可能是本组 CRC 病例中 CVA 仅占 23.0%，构成比较前大幅度下降的原因。CRC 的咳嗽呈现日轻夜重的特点，与 CVA 的夜间刺激性咳嗽特征相符，部分 EB 和 AC 患者也有明显夜间咳嗽，除夜间迷走神经兴奋性增高、支气管平滑肌收缩以及黏液分泌增多刺激咳嗽感受器外，卧室居住环境中的尘螨等变应原夜间接触多也是重要机制^[24-26]。上述这些差异在临床上并不足以将 CRC 和 NCRC 区分出来。

多因素 logistic 回归分析显示血清 TIgE 和 FeNO 为 CRC 的独立预测因素。IgE 为介导 I 型变态反应的主要抗体，血清 TIgE 增高反映特应征^[27]。鉴于 CVA、EB 和 AC 中 TIgE 均增高，因此血清 TIgE 应该是 CRC 的有效预测因素。有报道显示 TIgE 正常不能排除变态反应性疾病，单纯的 TIgE 增高也不能确诊过敏性疾病^[27]。而本文中如单独以血清 TIgE ≥ 189.0 U/ml 作为截取值预测 CRC，存在特异度和阳性预测值高达 100.0% 的优点，但敏感度低，表明血清 TIgE 识别 CRC 的能

表 4 FeNO、总 IgE 及 logistic 回归方程模型对 CRC 的预测效率

项目	Youden 指数	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Kappa 值	曲线下面积	P 值	95% CI
FeNO	0.47	≥30.5 ppb	61.5	85.7	72.7	78.3	0.49	0.82	<0.001	0.73~0.92
总 IgE	0.42	≥189.0 U/ml	42.3	100.0	100.0	73.7	0.48	0.78	<0.001	0.66~0.89
模型预测概率	0.57	≥0.42	69.2	88.1	78.3	82.2	0.59	0.84	<0.001	0.70~0.94

注：FeNO 为呼出气一氧化氮；CRC 为激素敏感性咳嗽

力不强,容易漏诊部分血清 TIgE 不高但糖皮质激素治疗有效的慢性咳嗽患者。

FeNO 作为无创气道炎症标志物,虽主要来源于气道上皮细胞,但反映嗜酸性粒细胞气道炎症或者 2 型气道炎症的状态,已广泛用于辅助哮喘的诊断和指导哮喘抗炎药物的治疗^[10-11,28-29],也可用于 CVA 的疗效评价^[30]。由于 CRC 中的 EB 和 CVA 均存在相似的嗜酸性粒细胞气道炎症,FeNO 检测常为阳性,理论上 FeNO 应该是 CRC 的良好预测指标,欧洲呼吸学会颁布的咳嗽诊治指南也推荐 FeNO 指导慢性咳嗽患者的糖皮质激素治疗,但 FeNO 的阳性标准值尚无一致意见。近些年,国内外对 FeNO 在慢性咳嗽中的临床应用也做了一些探讨。Hahn 等^[31]在一项回顾性研究中报道了 FeNO>38 ppb 的慢性咳嗽患者对糖皮质激素治疗的良好反应性。而 Yi 等^[32]则在一项前瞻性研究中发现 FeNO≥31.5 ppb 时 CRC 的可能性大。本研究表明如单独以 FeNO≥30.5 ppb 截取值预测,预测价值大于 TIgE,与现有的 FeNO 预测嗜酸性粒细胞气道炎症的结果相符^[9,33-34],但仍有敏感度低的不足。由于 CRC 中的 AC 无嗜酸性粒细胞气道炎症,故 FeNO 对其不具备预测诊断价值。本文 CRC 患者中 AC 占 44.8%,其 FeNO 正常,明显低于 EB 和 CVA 的 FeNO^[32,35],这可能是 FeNO 识别 CRC 的截断值和特异度与文献中报道的大致相似,但是敏感度较低的原因。因此,单独以 FeNO 作为 CRC 的筛选指标预测效率有限,有一定的局限性。

血清 TIgE 与 FeNO 分别体现了 CRC 的不同特点,两者也存在一定程度的相关性^[36-39],因此联合检测应有更佳 CRC 预测效率。本文建立的多因素 logistic 回归方程预测模型,能解释糖皮质激素治疗慢性咳嗽有效率 33.3% 的变异,联合 TIgE 和 FeNO 的预测效率可达到中等,显著提高 CRC 的正确识别率,弥补了单一指标的不足。在临床实践中,对 CRC 治疗前经该模型方程筛查评估可最大限度地精确预测 CRC,增加糖皮质激素对慢性咳嗽的治疗成功率,避免药物滥用和不必要的激素不良反应。预测模型的前瞻性验证证实该模型可将慢性咳嗽的糖皮质激素治疗成功率从 60.5% 提高至 89.8%。

本研究的主要缺陷在于研究为回顾性,病例选择可能存在偏倚,CRC 对糖皮质激素治疗的安慰剂效应也不能排除。多数 CVA 患者对支气管舒张剂治疗也有效,本研究中吸入的布地奈德福莫特粉

吸入剂中含有的长效 β_2 受体激动剂福莫特罗也可能使得部分 CVA 患者受益。不过,本研究的目的是探索 CRC 的有效预测指标,而不是验证糖皮质激素治疗慢性咳嗽的有效性。事实上,糖皮质激素对 CRC 的疗效也已经得到公认。此外,本研究基于 TIgE 和 FeNO 建立的回归方程模型对 CRC 的预测效率中等,还无法满足临床使用的需求,需要在今后的临床实践中不断完善。

综上所述,TIgE 和 FeNO 对 CRC 有一定的诊断预测价值,两者联合可明显提高预测效率,包含两者在内建立回归预测模型对 CRC 有中等但更佳的认识能力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 卞秀娟:数据整理、论文撰写;张梦茹:数据整理、统计学分析;司凤丽、石宝平:数据整理;邱忠民:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- [2] 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(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759.
- [3] Won HK, Song WJ. Impact and disease burden of chronic cough[J]. Asia Pac Allergy, 2021, 11(2): e22. DOI: 10.5415/apallergy.2021.11.e22.
- [4] Lai K, Long L. Current status and future directions of chronic cough in China[J]. Lung, 2020, 198(1): 23-29. DOI: 10.1007/s00408-019-00319-z.
- [5] Deng HY, Luo W, Zhang M, et al. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough[J]. Clin Respir J, 2016, 10(5): 622-630. DOI: 10.1111/crj.12270.
- [6] 上海市医学会呼吸病学专科分会哮喘学组. 激素敏感性咳嗽诊治上海专家共识[J]. 上海医学, 2022, 45(6): 373-379. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2022.06.001.
- [7] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. Chest, 2013, 143(3): 613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [8] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3092-3114. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210210-00408.
- [9] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [10] 成青, 董冉, 丁红梅, 等. 呼出气一氧化氮对激素敏感性咳嗽诊断的预测价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(1): 92-96, 102. DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.20261.
- [11] Côté A, Russell RJ, Boulet LP, et al. Managing chronic cough

- due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 68-96. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.021.
- [12] Qian L, Pan S, Shi J, et al. Association between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) cutoff values (25 ppb) and risk factors of cough[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(1): 193-199. DOI: 10.1111/crj.12512.
- [13] Wei W, Yu L, Lu H, et al. Comparison of cause distribution between elderly and non-elderly patients with chronic cough[J]. *Respiration*, 2009, 77(3): 259-264. DOI: 10.1159/000142942.
- [14] Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: Assessment using a 24 hour ambulatory recorder[J]. *Eur Respir J*, 1994, 7(7): 1246-1253. DOI: 10.1183/09031936.94.07071246.
- [15] 赵婷, 邱志宏, 王岚, 等. 简化咳嗽积分临床应用价值的研究[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(4): 273-276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2012.04.015.
- [16] Xu X, Chen Q, Liang S, et al. Comparison of gastroesophageal reflux disease questionnaire and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in identifying patients with chronic cough responsive to antireflux therapy[J]. *Chest*, 2014, 145(6): 1264-1270. DOI: 10.1378/chest.13-1634.
- [17] Ding H, Xu X, Wen S, et al. Changing etiological frequency of chronic cough in a tertiary hospital in Shanghai, China[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(8): 3482-3489. DOI: 10.21037/jtd.2019.07.86.
- [18] Yu L, Xu X, Wang L, et al. Capsaicin-sensitive cough receptors in lower airway are responsible for cough hypersensitivity in patients with upper airway cough syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 1095-1101. DOI: 10.12659/MSM.889118.
- [19] Qiu Z, Yu L, Xu S, et al. Cough reflex sensitivity and airway inflammation in patients with chronic cough due to non-acid gastro-oesophageal reflux[J]. *Respirology*, 2011, 16(4): 645-652. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.01952.x.
- [20] Zhang M, Chen Q, Dong R, et al. Prediction of therapeutic efficacy of gabapentin by Hull Airway Reflux Questionnaire in chronic refractory cough[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320982463. DOI: 10.1177/2040622320982463.
- [21] Yu L, Xu X, Hang J, et al. Efficacy of sequential three-step empirical therapy for chronic cough[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2017, 11(6): 225-232. DOI: 10.1177/1753465817711187.
- [22] Lai K, Long L, Yi F, et al. Age and sex distribution of Chinese chronic cough patients and their relationship with capsaicin cough sensitivity[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(6): 871-884. DOI: 10.4168/aa.2019.11.6.871.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [24] Xu X, Yang Z, Chen Q, et al. Comparison of clinical characteristics of chronic cough due to non-acid and acid gastroesophageal reflux[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(2): 196-202. DOI: 10.1111/crj.12124.
- [25] 赖克方, 陈如冲, 刘春丽, 等. 不明原因慢性咳嗽的病因分布及诊断程序的建立[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(2): 96-99. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2006.02.007.
- [26] Lai K, Zhan W, Li H, et al. The predicative clinical features associated with chronic cough that has a single underlying cause[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 426-432. e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.066.
- [27] 陈妍, 尚学兰. 468 例过敏性疾病患者特异性 IgE 和总 IgE 检测分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(6): 838-841. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.036.
- [28] Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma[J]. *J Asthma*, 2010, 47(7): 817-821. DOI: 10.3109/02770903.2010.491147.
- [29] Diver S, Russell RJ, Brightling CE. Cough and eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6): 1740-1747. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.048.
- [30] Hanibuchi M, Mitsuhashi A, Kajimoto T, et al. Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide and periostin as potential markers to assess therapeutic efficacy in patients with cough variant asthma[J]. *Respir Investig*, 2023, 61(1): 16-22. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.10.006.
- [31] Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(11): 1350-1355. DOI: 10.4065/82.11.1350.
- [32] Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough[J]. *Chest*, 2016, 149(4): 1042-1051. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.006.
- [33] Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, et al. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough[J]. *Chest*, 2008, 134(5): 990-995. DOI: 10.1378/chest.07-2541.
- [34] 王芷婧, 王森, 王圣元, 等. FeNO 检测对中国人群激素敏感性咳嗽诊断价值的 Meta 分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(5): 359-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.05.007.
- [35] Fujimura M, Ohkura N, Abo M, et al. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma[J]. *Respirology*, 2008, 13(3): 359-364. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01273.x.
- [36] 张永明, 林江涛. 呼出气一氧化氮测定在慢性咳嗽诊治中的应用价值初探[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(7): 504-508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.07.009.
- [37] Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough[J]. *Respir Med*, 2008, 102(10): 1452-1459. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.018.
- [38] Asano T, Takemura M, Fukumitsu K, et al. Diagnostic utility of fractional exhaled nitric oxide in prolonged and chronic cough according to atopic status[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 344-350. DOI: 10.1016/j.alit.2016.08.015.
- [39] Lee YK, Yang S, Park J, et al. House dust mite-specific immunoglobulin E and longitudinal exhaled nitric oxide measurements in children with atopic asthma[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(3): 89-95. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.3.89.

(收稿日期: 2023-04-17)

(本文编辑: 薛芳)