

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.001

支气管舒张试验在儿童哮喘诊治中的价值探讨

杨榷 黄花荣

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 黄花荣, 主任医师、硕士生导师, 中山大学孙逸仙纪念医院儿科呼吸专科主任。从事儿科学的临床、科研和教学工作30余年。擅长小儿急慢性呼吸系统疾病, 尤其小儿哮喘的基础与临床研究。兼任中国研究型医院学会儿科专业委员会委员, 中华医学会儿科分会继续教育委员会委员, 广东省临床医学会儿科呼吸专业委员会副主任委员, 广东省医学会儿科学分会呼吸组委员。2004年获中山大学教学成果二等奖; 2008年获广东省科学技术进步三等奖; 2013年6月及2014年6月获中山大学优秀教官奖; 2017年1月获中山大学“叶任高-李幼姬”夫妇临床医学优秀中青年教师奖——突出贡献奖。发表论文100多篇, 主编图书1册, 主持或参与省厅级和国家级自然科学基金9项。

【摘要】 哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病, 其基本病理生理特征为可逆性气流受限。支气管舒张试验是发现气流受限可逆程度的手段之一, 在哮喘的诊治中发挥着重要作用。但儿童有其特殊性, 不同年龄段儿童适宜不同的肺功能检测手段, 相应的支气管舒张试验阳性界值不同于成人, 并且支气管舒张试验在评估控制情况、预测治疗反应及未来风险等方面也发挥一定作用。该文就多种肺功能检查方法的支气管舒张试验及其在儿童哮喘监测管理中的应用进行综述。

【关键词】 支气管舒张试验; 支气管哮喘; 儿童

The value of bronchodilation test in the diagnosis and treatment of children with asthma Yang Que, Huang Huarong.

Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Huang Huarong, E-mail: huanghr@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Asthma is the most common chronic respiratory disease in children, which is mainly pathophysiologically characterized by reversible airflow limitation. Bronchodilation test is one of the methods to evaluate the reversible degree of airflow limitation, which plays an important role in the diagnosis and treatment of asthma. However, different pulmonary function testing methods should be employed for children of different ages due to their specific characteristics. The corresponding cut-off value for positive bronchodilation test for children is different from that for adults. Bronchodilation test can also evaluate the control situation, and predict therapeutic responses and future risks. In this article, bronchodilation test of different pulmonary function testing methods and its application in the assessment and management of pediatric asthma were reviewed.

【Key words】 Bronchodilation test; Bronchial asthma; Children

可变性呼气气流受限和气道反应性增加是哮喘患儿气道功能改变的重要病理生理特征。支气管舒张试验是检测这种气道可逆性的手段之一。由于支气管舒张剂能迅速缓解支气管痉挛从而改善气流受限, 因此可以通过比较舒张前后 FEV_1 的改善率来评价气道痉挛的可逆程度, 帮助诊断哮喘以及调整治疗方案。儿童支气管舒张试验的

阳性标准为 FEV_1 较用药前增加 $\geq 12\%$, 但这一界值还存在争议。另外, 给予支气管舒张剂后除可见到 FEV_1 明显改善外, 部分患儿还可见肺容量、气道阻力等显著改善, 因此亟需更可靠的舒张试验标准协助临床进行儿童哮喘诊断、控制水平及治疗方案的调整决策。现将近年有关支气管舒张试验相关研究进展报道如下。

一、支气管舒张试验诊断儿童哮喘的阳性界值

评价哮喘患儿的肺呼吸功能需要借助肺功能检测仪实现,肺功能检测仪包括肺量计、脉冲振荡仪、体积描记仪等多种仪器,多种肺功能检测方法的舒张试验阳性界值也不尽相同。

1. 常规通气方法

1.1 FEV₁改善率

成人支气管舒张试验的阳性标准为吸入速效 β_2 受体激动剂后FEV₁较前增加 $\geq 12\%$ 且绝对值增加200 mL^[1]。但成人标准并不适用于儿童。2012年儿童哮喘的国际共识(ICON)也指出,儿童支气管舒张试验的阳性界值需要进行再评估。目前儿童支气管舒张试验阳性标准为FEV₁改善率 $\geq 12\%$,但采用这一标准时可能会增加漏诊率^[2]。Jong等^[3]为评估病史及辅助检查对哮喘诊断的价值,对6~16岁的111例疑诊哮喘的儿童进行肺功能检查及舒张试验,比较了以FEV₁改善率 $\geq 10\%$ 和 $\geq 12\%$ 作为阳性标准的诊断准确度,发现以10%为界值时约登指数更高。一项中国儿童舒张试验阳性界值的研究也表明,FEV₁改善率 $\geq 7.5\%$ 时其综合灵敏度和特异度更优^[4]。需要注意的是,上述研究的对象以学龄前儿童为主,若对于学龄前儿童这一界值可能更低。Shin等(2012年)分析了30例年龄(4.6 ± 0.4)岁的哮喘患儿肺功能数据,发现FEV₁改善率阳性界值为5.3%时灵敏度为80%、特异度为72%;而阳性界值为9%时灵敏度为53%、特异度为93%。不难发现学龄前儿童若以FEV₁改善率 $\geq 5.3\%$ 作为支气管舒张试验阳性标准可获得较高的诊断灵敏度。

1.2 用力呼气0.5 s的呼气量(FEV_{0.5})和用力呼气0.75 s的呼气量(FEV_{0.75})改善率

学龄前儿童的呼气时间较短,有的甚至无法达到1 s或者FEV₁/FVC接近1,此时的FEV₁/FVC包含了更多小气道功能的信息,舒张前后FEV₁的变化不能完全体现大气道呼气气流受限的改善情况。因此,有学者提出采用FEV_{0.5}或FEV_{0.75}代替FEV₁,以FEV_{0.5}或FEV_{0.75}在舒张前后的改善率作为支气管舒张试验评价指标进行哮喘的诊断,能获得较高的诊断准确率^[5]。Busi等^[5]对学龄前儿童支气管舒张试验FEV₁、FEV_{0.5}和FEV_{0.75}改善率的诊断准确度进行比较,发现以FEV_{0.75}改

善率 $\geq 11\%$ 为阳性界值时诊断灵敏度为51.2%、特异度为88.4%、受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为0.70,诊断准确率高于FEV_{0.5}及FEV₁。但临床常用的肺量计中并未安装测定FEV_{0.5}和FEV_{0.75}的程序,因此二者的实际应用受到一定限制。

1.3 最大呼气中期流量(MMEF)

除了大气道指标,小气道指标中MMEF[又称用力呼气中期流量(FEF_{25%-75%})]改善率的舒张试验改善情况也逐渐受到关注。FEF_{25%-75%}改善率对于哮喘患儿气流受限可逆程度的判断具有更高的灵敏度。Borrego等(2013年)对3~6岁儿童的气道可逆性进行研究,发现采用FEV₁ $\geq 14\%$ 作为支气管舒张试验阳性标准,可识别32%的哮喘患儿,而采用FEF_{25%-75%}改善 $\geq 33\%$ 作为阳性标准可以识别47%的哮喘患儿。

1.4 FVC改善率

存在气流受限的患儿进行舒张试验时除可见到流量指标的改变,亦可见到容量指标的改善。Pan等^[6]对成人支气管舒张试验的研究结果显示,在重度气道阻塞时,相比于通过FEV₁改善情况评价气流受限可逆性,FVC的改善率是更有价值的评价指标。因为重度气道阻塞时,存在气道陷闭、气体滞留甚至肺过度充气,应用支气管舒张剂可以改善气道陷闭和气体滞留,表现为舒张后FVC的显著增加^[7]。这一观点在儿童哮喘中也被证实。Sorkness等^[8]在对哮喘患儿疾病严重程度及气道不稳定性的预测因素研究中发现,存在FVC减低或舒张试验FVC改善率 $\geq 10\%$ 的79例哮喘患儿中,FVC的平均改善率为(14.9 ± 7.7)%,并认为FVC降低或改善与气体滞留有关,提示哮喘病情难以控制。Feng等^[9]在对66例FVC减低而FEV₁/FVC正常的哮喘患儿研究中也发现,FVC减低的患儿其FEF_{25%-75%}也较低,舒张后FVC改善率与慢肺活量(SVC)/FVC明显相关。但舒张试验中FVC的改善率是否可用于儿童哮喘的诊断还不清楚,也未见相关阳性界值的报道。此外,当FVC明显改善时尤其对于舒张前无气流受限的患儿而言,需要注意是否为舒张前配合欠佳、吸气或呼气不足而出现的“假阳性”结果。

2. 脉冲振荡法(IOS)

大多学龄前儿童无法很好地配合常规通气检

查,容易遗漏诊断或过度诊断。因此需要IOS舒张试验帮助判断气道阻力改善情况。成人相关研究比较了电抗参数的改善率,发现结果相对于常规通气 FEV_1 的改善情况而言,电抗参数的改善率能更敏感地识别出哮喘控制不佳^[10]。儿童相关研究也有学者对IOS和常规通气肺功能法的舒张试验进行比较,前者测定舒张前后呼吸阻抗及电抗的改善情况,后者测定 FEV_1 改善情况,发现两者的一致性较低^[11]。因此建议同时进行IOS及常规通气的舒张试验以增加诊断准确度。徐俊梅等^[12]对采用IOS时的舒张试验阳性界值进行探索,对纳入的130例支气管哮喘患儿进行IOS和常规通气检测,并完成舒张试验,以 FEV_1 改善率 $\geq 12\%$ 作为阳性标准,发现呼吸总阻抗(Zrs)、阻抗($R5$)下降 $\geq 20\%$,电抗($X5$)下降 $\geq 30\%$ 作为阳性界值有较高的灵敏度和特异度。Shin等(2012年)对学龄前儿童的研究也指出采用 $R5$ 下降 15.6% 为界值时的灵敏度和特异度分别为 87% 和 62% 。此外,IOS的其他参数如低频电阻抗面积(Alx)的改善倍数可能在儿童哮喘诊断中具有一定意义,但反映小气道功能的低频时 $R5$ 与高频时阻抗($R20$)的差值即 $R5-R20$ 的舒张前后变化目前被认为并不能反映小气道功能改善情况^[13]。因此IOS的其他参数对儿童哮喘的诊断价值还需进一步探讨。

3. 潮气呼吸法

潮气呼吸法主要用于检测婴幼儿肺功能。达峰时间比($TPTEF/TE$)和达峰容积比($VPTEF/VE$)的减低可以反映气道阻塞的程度,因此给予支气管舒张剂后 $TPTEF/TE$ 和 $VPTEF/VE$ 的改善率反映气流受限的可逆性,可用于婴幼儿哮喘的鉴别诊断。但该方法的阳性界值尚无统一标准。张醒^[14]对130例疑似哮喘儿童进行潮气呼吸法及舒张试验检查,发现以 $TPTEF/TE$ 改善率 28.025% 、 $VPTEF/VE$ 改善率 28.765% 作为阳性界值时可获得较高的诊断准确度。陈伟民(2015年)对比了0~3岁哮喘患儿和肺炎患儿各40例的舒张试验数据,以 $TPTEF/TE$ 或 $VPTEF/VE$ 改善率 $\geq 15\%$ 为阳性标准,发现哮喘组的阳性率明显高于肺炎组,并且试验的灵敏度随年龄增长而增加,认为儿童随着年龄增长,肺也不断发育,肺部 β_2 受体逐渐增多、对支气管舒张剂的灵敏度逐渐增加,因此舒张试验灵敏度逐渐升高。但

直至今日,有关这2项指标的相关研究并不多,且王彩姣等(2012年)报道舒张后 $TPTEF/TE$ 和 $VPTEF/VE$ 大幅度减低,这可能与婴幼儿气道 β_2 受体数量或功能不足以致对舒张药反应不良、气道直径小并且痰多以致舒张药不能到达小气道发挥作用,或舒张后痰液稀释进一步阻塞气道等有关。上述情况均会干扰舒张试验结果,因此潮气呼吸法舒张试验的诊断价值还需进一步探讨。

4. 体积描记法

体积描记法可以测量患儿的功能残气量(FRC)、肺总量(TLC)及残气量(RV)。配合良好的年长患儿可以使用成人体积描记仪,婴幼儿可以镇静后采用婴幼儿体积描记箱,体积描记法可以获取全年龄段患儿的肺容量信息。存在肺过度充气的哮喘患儿中可见到FRC和RV的升高,给予舒张剂后可见到部分患儿FRC和RV的明显下降。Mahut等(2010年)对160例年龄(10.8 ± 2.7)岁的哮喘患儿进行肺过度充气研究,并进行支气管舒张前后肺容量的测定。结果发现吸入沙丁胺醇后,RV较基线水平下降了 12% ,FRC较基线水平下降了 11% 。但RV与FRC的改善是否有益于哮喘的鉴别诊断还不清楚,目前对容量改善率的评估主要应用于哮喘控制评价中,并且主要为年长儿及成人的研究,婴幼儿相关研究较少。

体积描记法除了可以获取容量信息,也可以获取气道阻力信息。舒张前后阻力的改善情况对于识别气道阻塞的可逆性可能有更高的准确率。Nielsen等(2001年)比较了气道阻力与IOS方法识别2~5岁哮喘患儿的能力,发现呼吸道总阻力(sR_{tot})改善率 $\geq 25\%$ 时呼吸道功能明显改善,诊断灵敏度为 66% 、特异度为 81% ,并且认为 sR_{tot} 的诊断准确率高于通过IOS测得的 $R5$ 和 $X5$ 。

二、体位对支气管舒张试验结果的影响

在舒张试验中需要注意吸入支气管舒张剂时患儿的体位对舒张结果的影响。有研究认为前倾体位时 FEV_1 改善率可能更高。Visser等(2015年)进行了体位对舒张试验结果影响的研究。研究对象为41例哮喘患儿,分为2组,一组采用标准雾化体位,另一组采用前倾体位,支气管舒张剂为 $200 \mu g$ 沙丁胺醇。结果显示,前倾体位

组患儿 FEV₁ 和用力呼出 25% 肺活量时的瞬间流量 (MEF_{75%}) 均高于标准体位组患儿。其原因可能是咽喉和气管之间的锐角引起舒张药物在上气道沉积从而造成一定的舒张药物损耗, 而前倾体位消除了这一锐角, 使舒张药物更多地沉积于肺部而发挥作用。因此进行支气管舒张试验时需注意排除患儿体位的影响。

三、支气管舒张试验在哮喘监测中的应用

全球哮喘防治倡议 (GINA) 建议根据哮喘控制情况调整治疗方案。良好的控制水平可以提高气道稳定性并降低未来哮喘急性发作的风险。评估哮喘控制情况的工具包括多种: 一种是调查问卷, 例如哮喘控制测试 (ACT) 或哮喘控制问卷 (ACQ); 另一种是根据 GINA 的建议, 评估近期症状和肺功能^[15]。肺功能的异常可在症状上表现出来, 但肺功能与症状间并不总是平行, 症状控制并不等于疾病控制^[16]。因此有必要探讨舒张试验与疾病控制间的关系。Ferrer 等^[17]将 407 例哮喘患者根据 ACT 评分分为哮喘控制组和未控制组, 对比 2 组间舒张试验 FEV₁ 改善率, 绘制 ROC 曲线, 发现 FEV₁ 改善率 ≥ 10% 预测哮喘未控制的灵敏度为 65.8%, 特异度为 48.4%, AUC 最大, 为 0.619。他们还还对 FEV₁ 改善率 ≥ 10% 的患者进行长达 1 年的随访, 发现这部分患者舒张后 FEV₁ 和 FEV₁/FVC 均明显下降, 提示肺功能的可逆性预示着未来风险。因此舒张试验在哮喘的控制及未来风险预测中起到了重要的提示作用, 即便肺功能正常的患儿也应在随访时进行肺功能检测及舒张试验, 以便获取更准确的哮喘控制信息。

四、支气管舒张试验在哮喘治疗中的应用

哮喘的控制药物包括吸入性糖皮质激素 (ICS)、β₂ 受体激动剂和白三烯受体拮抗剂等。患者对这些药物的治疗反应有着很大差异。虽然 ICS 为 GINA 推荐的一线控制用药, 但在成人哮喘及儿童哮喘中对 ICS 治疗无反应者占 22%~60%。因此实际临床工作中还需要一些有效的方法预测吸入 ICS 的治疗反应。Galant 等 (2014 年) 利用舒张试验 FEV₁ 改善率进行预测吸入 ICS 治疗反应的研究, 研究对象为基础肺功能正常的患儿, 结果发现当舒张后 FEV₁ 改善率 ≥ 10% 时,

预测吸入 ICS 治疗反应的灵敏度与特异度最高, 如联合性别、特应性体质共同作为预测指标可进一步提高阳性预测值。但直至今日, 利用支气管舒张试验预测哮喘患儿对控制药物的治疗反应的相关研究不多, 因此其预测能力还需进一步验证^[18]。

五、支气管舒张试验与气道炎症

有学者认为, 舒张试验可以反映大气道炎症水平, 与呼出气一氧化氮 (FeNO) 有良好相关性, 但这一结论存在一定争议。Kim 等^[19]在一项针对哮喘患儿的研究发现, 舒张试验与 FeNO 之间并无相关关系, 舒张试验结果与受到气道短期和长期炎症以及气道重塑的影响有关。刘欣等^[20]回顾性分析了 161 例 5~14 岁哮喘患儿的 FeNO 及支气管舒张试验结果, 该研究将患儿分为过敏组和非过敏组, 结果发现过敏组中 FeNO 水平与气道可逆性呈正相关, 非过敏组中两者无明显相关。因此, 尽管舒张试验结果和 FeNO 值在个体内均有较大差异, 但支气管舒张试验联合 FeNO 可以更加准确地预测哮喘未来风险。此外也有研究表明, 舒张试验结果与气道炎症的其他标志物相关, 如支气管活组织检查标本和血中的嗜酸性粒细胞等^[21]。

六、结语

支气管舒张试验是哮喘诊治过程中不可缺少的手段, 它不仅在哮喘的诊断和鉴别诊断中发挥着重要作用, 同时亦可作为哮喘监测、预测 ICS 治疗反应以及未来风险评估的手段。针对儿童的特殊性, 未来还需要不断探索更加适合不同年龄段儿童的肺功能检测方法以及相应的舒张试验阳性界值, 并对多种肺功能检查手段联合应用的诊断及监测能力进行综合研究。

参 考 文 献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. (2021-03-22)[2022-03-20]. www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南 (五):

- 支气管舒张试验. 中华实用儿科临床志, 2017, 32 (1): 17-21.
- [3] Jong C D, Pedersen E S L, Mozun R, et al. Diagnosis of asthma in children: the contribution of a detailed history and test results. *Eur Respir J*, 2019, 54 (6): 1901326.
- [4] Kang X H, Wang W, Cao L. A clinical study to determine the threshold of bronchodilator response for diagnosing asthma in Chinese children. *World J Pediatr*, 2019, 15 (6): 559-564.
- [5] Busi L E, Restuccia S, Tourres R, et al. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax*, 2017, 72 (4): 367-372.
- [6] Pan M, Zhang H, Sun T. Forced expiratory volumes in 3 s is a sensitive clinical measure for assessment of bronchodilator reversibility in elderly Chinese with severe lung function impairment. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 14: 1803-1811.
- [7] Zhang X, Wu Z, Liu Y, et al. Role of the bronchodilator test defined by the forced vital capacity in chronic obstructive pulmonary disease phenotyping. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1199-1206.
- [8] Sorkness R L, Zoratti E M, Kattan M, et al. Obstruction phenotype as a predictor of asthma severity and instability in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142 (4): 1090-1099. e4.
- [9] Feng Y, Yang Q, Shang Y. "Poor effort" does not account for reduced forced vital capacity in asthmatic children. *Front Pediatr*, 2021; 9: 596384.
- [10] Cottee A M, Seccombe L M, Thamrin C, et al. Bronchodilator response assessed by the forced oscillation technique identifies poor asthma control with greater sensitivity than spirometry. *Chest*, 2020, 157 (6): 1435-1441.
- [11] Ramirez O, Alvarez I, Aristizabal-Duque R, et al. A comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry and spirometry in asthmatic children living at high altitude. *J Asthma*, 2021, 58 (11): 1488-1494.
- [12] 徐俊梅, 杨爱君, 胡彦宏, 等. 脉冲振荡肺功能在儿童支气管舒张试验中的应用. *中国临床医生杂志*, 2017, 45 (2): 95-97.
- [13] Bokov P, Martin C, Graba S, et al. Bronchodilator response assessment of the small airways obstructive pattern. *Open Respir Med J*, 2017, 11: 47-53.
- [14] 张醒. 潮气呼吸肺功能联合支气管舒张试验在哮喘患儿诊断中的价值分析. *现代诊断与治疗*, 2021, 32 (19): 3157-3158.
- [15] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. [2022-03-20]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
- [16] Lo D K, Beardsmore C S, Roland D, et al. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax*, 2020, 75 (2): 101-107.
- [17] Ferrer Galvn M, Javier Alvarez Gutirrez F, Romero Falcn A, et al. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? *Respir Med*, 2017, 126: 26-31.
- [18] Wu Y F, Su M W, Chiang B L, et al. A simple prediction tool for inhaled corticosteroid response in asthmatic children. *BMC Pulm Med*, 2017, 17 (1): 176.
- [19] Kim J K, Jung J Y, Kim H, et al. Combined use of fractional exhaled nitric oxide and bronchodilator response in predicting future loss of asthma control among children with atopic asthma. *Respirology*, 2017, 22 (3): 466-472.
- [20] 刘欣, 尚云晓, 冯雍, 等. 5~14岁哮喘患儿呼出气一氧化氮检测与气道可逆性相关性研究. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (3): 224-228.
- [21] Kho A T, McGeachie M J, Li J, et al. Lung function, airway and peripheral basophils and eosinophils are associated with molecular pharmacogenomic endotypes of steroid response in severe asthma. *Thorax*, 2022, 77 (5): 452-460.

(收稿日期: 2022-05-01)

(本文编辑: 林燕薇)