

FeNO、潮气肺功能及 TRACK 评分在哮喘监测中的应用

王海思¹ 张萌萌¹ 戴秀华² 张慧玉² 黄光举²

(1.华北理工大学附属医院儿科 河北 唐山 063000 ; 2.唐山市妇幼保健院儿内科 河北 唐山 063000)

摘要: 支气管哮喘一直是影响儿童正常生长发育、家庭及社会的正常运行的常见慢性疾病之一。针对其诊治情况与监测管理的研究一直是国内外儿童呼吸疾病研究的重点^[1-2]。该综述系统的介绍了当前临床上常用的哮喘监测工具,以目前临床哮喘监测较困难的低龄儿童为主要对象论述了 FeNO、潮气肺功能、TRACK 评分的哮喘监测评估价值。

关键词: 哮喘监测, 低龄儿童, FeNO, 潮气肺功能, TRACK 评分, 价值

Abstract: Bronchial asthma has always been one of the common chronic diseases affecting the normal growth and development of children, the normal operation of family and society. Research on its diagnosis, treatment and monitoring and management has always been the focus of research on childhood respiratory diseases at home and abroad [1-2]. This review systematically introduces the commonly used asthma monitoring tools in clinical practice, and discusses the assessment value of FeNO, tidal lung function, and TRACK score for asthma monitoring with young children who are currently difficult to monitor asthma in clinical practice.

Key words: asthma monitoring, young children, FeNO, tidal lung function, TRACK score, value

1993 年全球哮喘防治倡议 (GINA) 组织宣布成立, 开始不断探索儿童哮喘的诊疗方案及评估监测方法^[3-4], 时国内制定了第一部哮喘防治指南, 此后国内根据国际指南的修改变动先后于 1997 年、2003 年、2008 年、2016 年对支气管哮喘防治指南进行了 4 次修订^[5-8]。随着临床需求及研究数据的不断丰富, 国内外儿童哮喘的诊疗指南亦不断更正修改。其中具有转折性意义的是, GINA 于 2006 年在指南中提出的临床控制的目标策略, 它在一定程度上奠定了当前哮喘治疗管理的基石, 它指出对哮喘患者进行有效的治疗可以达到这些目标, 包括缓解临床症状, 减少发作次数, 延长发作间隔时间, 甚至是不再发作, 即临床控制状态, 并且可以通过规范化的管理长期维持该状态。2007 年美国哮喘教育与预防计划中提到, 哮喘控制是哮喘管理的核心。采用科学、客观的方式方法及时有效地监测儿童哮喘控制水平, 对于指导治疗, 提高儿童哮喘控制率是至关重要的^[9]。由此各种哮喘控制水平测试问卷逐渐系统化并推广于临床。2008 年版儿童哮喘诊断指南初步建立了中国儿童哮喘的诊疗标准, 其中较完整得介绍了当前临床上用于儿童哮喘诊疗中应用较广泛的客观检测方法以及主观评估工具, 对哮喘长期治疗过程中的监测管理有了更加系统化的论述, 2016 年版指南正视了 6 岁以下儿童哮喘诊疗困难问题, 并针对性提出该年龄段儿童哮喘的诊断线索并进一步完善了诊断评估方法, 添加了哮喘预测指数及评分测试等。

依据 2016 年新修订的儿童哮喘诊断防治指南, 目前儿童哮喘病情监测评估手段主要包括客观性的临床检测方法与主观性的综合评分标准; 客观性的临床检测方法主要包括检测肺通气功能的肺功能检查、支气管舒张实验及激发实验, 检测过敏状态的变应原检测、外周血嗜酸性粒细胞计数及 IgE 测定, 检测气道炎症情况的呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平测定、诱导痰液分析, 与其他呼吸道疾病鉴别相关的支气管镜检测等。主观性手段包括以描述临床症状、体征以及发病情况等为主的哮喘控制测试、调查问卷及评分工具, 如 ACT、C-ACT、ACQ、TRACK 等;

在客观检测方法中支气管镜检查因其有创性、患者耐受性差及花费较大等缺点在临床上较少应用于支气管哮喘患者, 一般在哮喘诊断存疑、怀疑其他疾病或痰液严重阻塞气道时作为辅助鉴别工具。支气管激发试验因其具有一定侵袭性, 且存在诱发支气管痉挛的风险, 在临床哮喘诊断中存在局限性, 因其危险性较高, 一般不作为哮喘长期治疗过程中的常规监测手段。支气管舒张实验在哮喘诊断中应用价值较大, 其在临床实践中往往需要与常规肺功能检测联合应用, 但对患者配合度要求较高, 对低龄儿童的应用性不高。邓胜蓝等的研究显示支气管舒张实验联合潮气呼吸肺功能可一定程度反映低龄哮喘儿童的可逆性气道阻塞情况, 对中重度气道阻塞的哮喘患儿有较大诊断价值^[10]。但目前尚无研究表示其在已确诊哮喘患儿控制水平监测管理的作用。以血液为媒介的变应原筛查、外周血嗜酸性粒细胞检测、血清抗体 IgE 测定等可一定程度反映患者过敏状态, 且对患者主观配合性要求不高, 操作简便, 对哮喘的诊断、危险因素的预测、干预方案的制定均有着重要作用, 在哮喘临

床诊疗中应用颇多, 且不受年龄限制, 对低龄儿童同样适用。但因影响嗜酸性粒细胞、血清 IgE 水平的因素颇多, 在哮喘监测中可将其作为监测过敏性哮喘患者嗜酸性炎症状态的指标, 其阳性预测结果意义较大, 阴性预测结果不能作为除外哮喘诊断及慢性气道炎症恢复的依据。呼出气一氧化氮可作为目前哮喘儿童的呼吸道炎症反应的生物标志物, 其对患者配合度要求低, 且操作简单、无创、可重复性好, 在临床上广泛应用, 尤其适用于主动性较差的低龄儿童, 是近年来哮喘控制监测的研究热点^[11-12]。对于低龄儿童的哮喘控制监测, 肺功能测定仍然是最主要、最关键的手段。其中潮气呼吸法肺功能测定是目前临床上较多应用于低龄儿童哮喘监测的技术, 目前其在国内普及范围较广、技术较成熟。但因目前尚无统一的各年龄段哮喘患儿潮气肺功能各项参数的参考值范围, 其在哮喘诊断及监测中的价值尚存争议。哮喘控制测试是通过问卷调查的方式了解哮喘患者居家治疗期间的病史来评估哮喘患者哮喘控制水平的一系列评分问卷, 其中涉及的问题诸如发作的频率、症状轻重、用药及缓解情况等, 临床实践中通常是以哮喘家属作为询问调查对象, 会受到家属对患者的关注度、家属的理解能力等影响, 因而其主观性较强, 准确性存在争议, 目前尚未广泛推广及应用。

1.1 FeNO

20 世纪 90 年代, 研究者 Furchgott、Ignarro 及 Palmer 等^[13-15]相继发现并阐明人体动静脉内皮细胞释放的具有舒张血管平滑肌作用的内皮细胞衍生松弛因子即为 NO。随之 Gustafsson 等^[16]从小鼠、兔及人体呼出的空气中检测 NO, 并指出 FeNO 是由呼吸道内一氧化氮合酶 (NOS) 催化生成, 人体内有 nNOS、eNOS 及 iNOS 等多种 NOS 同工酶; 而 NO 不仅具有调节肺部血流及压力的作用, 还参与肺部非特异性免疫调节, 具有免疫防御作用。此后 NO 在呼吸道的产生机制及效用逐渐成为研究热点。Tufvesson 等^[17]研究发现哮喘患者 FeNO 升高主要是因为气道中白细胞在病理状态下表达的 iNOS 水平较正常生理状态下有所增加, 进而产生大量 NO, 可由仪器检测出。此发现明确了 FeNO 成为在哮喘诊断中的应用价值, 可通过测定患者 FeNO 的水平是否较正常参考范围增加, 以便辅助诊断哮喘。但此研究亦表示控制状态与未控制状态的哮喘患者 FeNO 水平变化未见明显差异, 肺部呼出的 NO 的量并不能完全反映肺泡巨噬细胞表达的 iNOS 的水平, 因此单纯检测总气道 NO 的值不能作为鉴别哮喘是否控制的量化指标, 需要除外上气道如鼻腔、鼻窦等的影响, 同时测定大小气道不同来源的 NO。针对 FeNO 在哮喘中的应用情况的研究逐渐增多。

哮喘的本质是慢性气道炎症, 受多种特异性或非特异性免疫细胞、细胞因子、抗体等浸润。有研究表示^[18]嗜酸性粒细胞水平与哮喘病情严重程度呈正相关, 哮喘患者的血液、痰液、鼻腔分泌物、支气管肺泡灌洗液及支气管活检组织等嗜酸性粒细胞水平均显著高于正常。哮喘患者 FeNO 水平与痰液、外周血嗜酸性粒细胞、IgE 水平及支气管高反应性均有良好的相关性, 能在一定程度上反映嗜酸性粒细胞性气道炎症。临床上糖皮质激素的应用在气道炎症的控制中起到了关键作用; 吸入性糖皮质激素可通过减少 iNOS 的 mRNA

翻译来抑制的 iNOS 表达, 并增加 iNOS 蛋白降解, 可能在一定程度上降低 FeNO 的水平, 临床上可通过检测治疗期间 FeNO 的值来确定患者对糖皮质激素的敏感性。研究表明 FeNO 水平与吸入性糖皮质激素疗效存在相关性, FeNO 水平能够良好地预测患者对糖皮质激素的反应, FeNO 的高值预示着吸入激素治疗将达到良好效果, FeNO 的低值 (低于临界值下限) 将预示着患者可能并不能从激素治疗中受益, 可以帮助医师评定是否选择其他药物 (如白三烯) 治疗, 因此 FeNO 水平测定可用来预测激素需求, 评估激素疗效, 调整用药方案, 还可揭露一些不坚持皮质类固醇治疗的情况, 如现患者未遵医嘱规范化应用糖皮质激素治疗、擅自停药或随意减量等。相较于通过患者的症状、肺功能改善情况来评估治疗后的病情, FeNO 检测可为评估提供更加准确的参考指标。FeNO 测定在哮喘长期治疗监测中具有非常重要的辅助作用。

1.2 潮气肺功能

肺功能检查一直是哮喘诊断、病情严重程度评估、控制水平监测的必要手段。常规肺功能检测方法主要以 FEV₁、FEV₁/FVC 等作为实验室客观监测指标。哮喘患者肺功能主要表现为可逆性阻塞性通气功能障碍, 落实于客观指标表现为 FEV₁、FEV₁/FVC 等参数的降低。对于可疑哮喘患者, 当 FEV₁ 大于预计值的 80% 时, 可能为正常, 也可能提示患者处于哮喘间歇状态或轻度持续; 当 FEV₁ 在预计值的 60%~79% 范围内时, 提示患者处于哮喘中度持续状态; 当 FEV₁ 小于预计值的 60% 时, 提示处于哮喘重度持续状态, 需要紧急处理。在哮喘长期治疗随访过程中, 如何调整药量、药类, 何时减药、停药等都需经过肺功能评估, 确定相应控制水平。但常规肺功能客观指标的检测需要患者的主动配合与积极参与, 对患儿自主能力要求较高。对于配合困难的低龄儿童而言, 此类肺功能检测方法和指标不再适用。研究者们根据各年龄段儿童特点并结合临床实践不断探索新的肺功能检测方法^[9]。其中适合低龄儿童的包括如潮气呼吸法、脉冲震荡法、体描法、阻断法等。潮气呼吸法是其中出现较早、技术较成熟的检测手段, 它具有无创、便宜操作、无需患儿配合等优点, 因而为儿科医师及家长广泛接受。

潮气呼吸法检测肺功能的机制是运用面罩上的流速传感器来分析平静呼吸时的容量、气体流速和胸腹腔运动情况, 检测出平静状态下 (临床多于患儿熟睡时) 患儿各项通气指标及流速-容量曲线。潮气肺功能主要参数包括: 潮气量; 呼吸频率、吸气时间、呼气时间、达峰时间比 (TFTEF/TE)、达峰容积比 (VPEF/VE) 等。其中潮气量、达峰时间比、达峰容积比三项指标的临床意义较大, 被我国儿童肺功能系列指南^[10]推荐作为反映气道阻塞的程度的指标, 可用以评估哮喘控制水平, 以指导治疗。但一直以来由于儿童的个体差异性 & 生长发育的特异性、阶段性等原因, 各年龄段儿童潮气肺功能指标并没有统一的标准化参考范围。张浩^[11]等研究者通过统计并分析 1004 个 4 岁以下哮喘患儿的潮气呼吸流速-容量环参数, 获得了具有相当代表性的参考值范围。最终国内各位专家结合相关研究结果及临床实践情况达成共识。达峰时间比以 28%~55% 作为正常范围, 达峰容积比变化基本与达峰时间比同步。达峰时间比是指到达呼气峰流速的时间与呼气时间之比, 是反映小气道阻塞情况主要指标之一。达峰时间比下降, 表示气道阻塞程度越重; 当达峰时间比在 23%~27% 范围内时, 提示轻度阻塞性通气功能障碍; 达峰时间比在 15%~22% 范围内时, 提示中度阻塞性通气功能障碍; 达峰时间比 < 15% 时, 提示重度阻塞性通气功能障碍。达峰容积比是指到达呼气峰流速的容积与呼气容积之比, 是反映气道阻塞的另一个主要指标, 其参数范围所示意义与达峰时间比相似。这两个指标是均能较敏感的反映哮喘气道阻塞情况。为在儿童哮喘的诊断和治疗中替代成人 FEV₁/FVC 等肺功能参数提供了可能。但对于 TPTEF/TE% 和 VPEF/VE% 下降能否提示阻塞发生在大气道还是小气道, 目前仍存在有争议。但其在哮喘控制与治疗中的具体价值尚需大量研究验证。

1.3 TRACK 评分

哮喘治疗是一个漫长的过程, 监测哮喘的控制情况十分必要。目前国内针对低龄儿童哮喘控制监测水平评估主要采用 2016 年版儿童哮喘诊治指南中的 6 岁以下哮喘控制水平分级, 其将哮喘控制

水平分为良好控制、部分控制、未控制三个等级, 属于定性调查。理想的评估问卷应具备量化评估指标, 能够依据不同的数值结果精准评估其控制情况。针对这一情况, 2007 年研究者 Murphy 等^[12]在一项调查专家、儿科医生、照料者眼中学龄前儿童的呼吸以及哮喘控制情况的定性研究中初步归纳出 TRACK 评分, 此评分涉及问题约 33 个, 由于过于繁杂, 在临床应用中困难颇多, 后 Murphy 等经过多次筛选改进, 在保证其有效性的基础上最终确定了由 5 个问题组成的 TRACK 评分, 即为现有的国际版 TRACK 评分。这 5 个问题分别包括日夜不同时间内哮喘症状出现的频率、对患儿的日常活动的影响程度、哮喘快速缓解药及糖皮质激素的应用频率。综合调查了哮喘长期治疗过程中症状发作频率、活动受限程度及急性用药频率的情况。且包含 4 周、3 个月、12 个月三个不同的时间维度, 既反应了哮喘近期控制情况, 又在一定程度上预测了其远期发作风险。成为了目前全球唯一量化且适用于 5 岁以下儿童哮喘控制水平的常用评估工具, 其信度和效度在各国受到检验。如 Chippis 等^[23]的验证研究示, TRACK 的平均得分对于评估哮喘的控制以及呼吸症状的改变均有良好的信度, 在 5 岁以下哮喘儿童中, TRACK 评分能持续反映儿童的哮喘控制状态。一定程度上肯定了其临床应用价值。国内学者参考国际版 TRACK 问卷并结合中国哮喘儿童特征做出了改良版 TRACK 评分^[24]。改良版 TRACK 相对国际版 TRACK 而言, 其在内容上进行了部分调整。改良中文版 TRACK 评分在国际版 TRACK 评分的基础上, 结合国内哮喘治疗的实际情况, 在第 5 个问题上进行了一定程度的修改, 即在过去 12 个月内使用全身糖皮质激素的基础上, 添加了使用高剂量吸入糖皮质激素进行缓解治疗的情况。因为中国儿童的哮喘治疗更倾向推荐使用局部糖皮质激素, 以减少或避免全身糖皮质激素的使用。这是改良版与国际版 TRACK 的主要区别。改良版 TRACK 的此番调整, 经过了各学者的临床验证, 表示其相对国家版而言更适合于中国 5 岁以下的哮喘儿童。其中具有代表性的临床验证研究有 2019 年在上海、南京、杭州等多地医院及社区卫生站进行的改良 TRACK 评分的 321 例小样本的检验^[25], 提示具有可靠的信度和效度, 克朗巴赫 α 系数为 0.63, 重测信度为 0.71。肯定了改良中文版 TRACK 在国内儿童哮喘控制监测的价值。但近期的哮喘预后研讨会表示, 在 TRACK 等问卷评分作为哮喘控制的核心或补充措施被广泛推荐之前, 还需要收集更多的验证数据。这便迫切需要相关研究者们以不同的人口亚群 (包括不同种族/民族、不同社会经济地位、了解健康知识程度等) 和更多的语言中进行更多的验证研究, 为 TRACK 评分广泛应用于临床提供参考依据。

参考文献:

- [1] 刘传合. 儿童支气管哮喘诊断与管理的新观点——2014-2015 年全球哮喘防治倡议的启示[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1223-1226.
- [2] Global Strategy for asthma management and prevention L DB/OL 1-hamilton: GINA Executive Committee http://www.ginasthma.com.
- [3] 冯雍. 2014 版全球哮喘防治倡议(GINA)解读——与儿童哮喘相关内容[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(09): 669-672.
- [4] 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997(05): 3-9.
- [5] 何权瀛. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中级医刊, 1998(05): 43-50.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003(03): 7-13.
- [7] 陈爱欢, 李昌崇, 赵德育, 陈志敏, 洪建国. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008(10): 745-753.
- [8] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 李昌崇, 刘传合, 向莉, 尚云晓, 赵德育, 陈志敏, 洪建国. 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(03): 167-181.

(下转第 79 页)

(上接第 77 页)

[9]National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3):Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 [published correction appears in J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1330]. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5 Suppl):S94 - S138.

[10]邓胜蓝,姜新萍,罗付华,刘毅然,梁婷,李海磐.支气管舒张试验在 5 岁以下儿童哮喘中的应用[J].中国中西医结合儿科学,2020,12(04):337-340.

[11]儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版)[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(06):417-423.

[12]郑凝凝,詹璐.部分呼出气一氧化氮测定在儿童哮喘管理中的研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(08):782-785.

[13]Furchgott RF,Zawadzki JV.The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J].Nature,1980,288(5789):373-376.

[14]Ignarro LJ, Buga GM,Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A.1987 Dec;84(24):9265-9.doi: 10.1073/pnas.84.24.9265. PMID: 2827174; PMCID: PMC299734.

[15]Palmer RM,Ferrige AG,Moncada S.Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J].Nature,1987,327(6122):524-526.

[16]Gustafsson LE,Leone AM,Persson MG,et al.Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits,guinea pigs and humans [J].Biochem Biophys Res Commun,1991,181(2):852-857.

[17]Tufvesson E,Andersson C,Weidner J,et al.Inducible nitric oxide

synthase expression is increased in the alveolar compartment of asthmatic patients [J].Allergy,2017,72(4):627-635.

[18]韦彩周,刘彤.呼出气一氧化氮检测在支气管哮喘疾病管理中的意义[J].微创医学,2019,14(06):772-775.

[19]张皓,邬宇芬,黄剑峰,王立波,刘传合,向莉,万莉雅,赵德育,吴美思,郝创利,杨晓蕴,邓力,余嘉璐,林剑,罗健,刘恩梅,舒林华,尚云晓.儿童肺功能检测及评估专家共识[J].临床儿科杂志,2014,32(02):104-114.

[20]儿童肺功能系列指南(四):潮气呼吸肺功能[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(21):1617-1621.

[21]张皓,肖现民,郑珊,蔡映云,余红英,王立波.1002 例 4 岁以下小儿潮气呼吸流速-容量环正常值的研究[J].临床儿科杂志,2006(06):486-488.

[22]Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK) a caregiver- completed questionnaire for preschool-aged children [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123 (4): 833-839.

[23]Chippis B,Zeiger RS,Murphy K,et al. Longitudinal validation of the test for respiratory and asthma control in kids in pediatric practices [J]. Pediatrics,2011,127(3):737-747.

[24]洪建国.儿童呼吸和哮喘控制测试(TRACK)改良中文版及其临床价值[J].中国实用儿科杂志,2018,33(03):192-195.

[25]王见常.《改良中文版 TRACK 问卷》在儿童哮喘中的应用研究[D].吉首大学,2020.

作者简介:王海思,女,汉族,1997年1月,研究生在读,儿童哮喘住院医师