

• 论 著 •

C14 呼气试验应用于儿童慢性咳嗽诊断的可行性分析

周雪冰, 张海生, 李 为

(河北省唐山市妇幼保健院耳鼻喉科 063000)

摘要:目的 探讨 C14 呼气试验应用于儿童慢性咳嗽诊断的可行性。方法 收集 120 例慢性咳嗽儿童为研究对象,根据诊断方式不同将患儿分为 C14 组(采用 C14 呼气试验诊断)和联合组(C14 呼气试验与常规诊断方法联合),每组 60 例。分析比较 2 种诊断方法的阳性诊断率及诊断效果,并采用 ROC 曲线对其诊断价值进行评估。结果 C14 组的阳性诊断率为 76.67%,显著低于联合组的阳性诊断率(95.00%),差异有统计学意义($P<0.001$)。联合组的敏感度及阳性预测值显著高于 C14 组($P<0.01$),但两者的特异度及阴性预测值并无显著差异($P>0.05$)。C14 组中慢性咳嗽患儿的血清 hs-CRP 及 IL-6 的表达水平显著高于联合组,但其 IL-10 的表达水平却显著低于联合组($P<0.05$)。联合诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)显著高于单独采用 C14 呼气试验($P<0.05$)。结论 C14 呼气试验可以作为儿童慢性咳嗽的补充诊断手段,与常规诊断方法相结合可以显著提高诊断效果。

关键词: C14 呼气试验; 儿童; 慢性咳嗽; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)10-1368-03

Analysis on feasibility of C14-urea breath test in diagnosis of child chronic cough

ZHOU Xuebing, ZHANG Haisheng, LI Wei

(Department of Ear, Nose and Throat, Tangshan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To explore the feasibility of C14-urea breath test in the diagnosis of child chronic cough. **Methods** One hundred and twenty children cases of chronic cough were collected as the research subjects and divided into the C14 group(adopting C14-urea breath test for diagnosis) and combined group(C14-urea breath test combined with routine diagnostic method) according to different diagnostic means, 60 in each group. Then the positive diagnostic rate and effectiveness were analyzed and compared between the two diagnostic methods. Furthermore the ROC curve was adopted to evaluate its diagnostic value. **Results** The positive diagnosis rate in the C14 group was 76.67%, which was significantly lower than 95.00% in combined groups, the difference was statistically significant ($P<0.001$). The sensitivity and positive predictive value in the combined group were obviously higher than those in the C14 group ($P<0.01$), but there were no statistically significant differences in specificity and negative predictive value between the two methods ($P>0.05$). The expression levels of serum hs-CRP and IL-6 in the C14 group were significantly higher than those in the combined group, but the expression level of IL-10 was obviously lower than that of the combined group ($P<0.05$). The AUC in the ROC curve of combined group was significantly higher than that of the C14 group ($P<0.05$). **Conclusion** The C14-urea breath test can serve as a supplementary diagnosis means in child chronic cough, and its combining with the routine diagnosis method can significantly increase the diagnosis effectiveness.

Key words: C14 respiration detection; children; chronic cough; diagnosis

儿童慢性咳嗽是指儿童咳嗽周期在 4 周以上,咳嗽作为主要或唯一临床症状,且胸部 X 线片未见明显异常的疾病^[1]。随着生活结构及环境的改变,儿童慢性咳嗽已经成为影响儿童学习及生活的主要疾病之一^[2],并且对家庭造成一定的精神压力和经济负担^[3]。病因诊断困难,对症止咳效果差,诊疗耗时间较长是慢性咳嗽治疗面临的三大难题^[4-5]。提高慢性咳嗽的诊断效率对提高治疗效果尤为重要。本研究通过对比不同诊断方法在儿童慢性咳嗽中的应用效果,发现 C14 呼气试验辅助常规诊疗手段可以有效提高患者的治疗结果,现将具体研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的 120 例慢性咳嗽儿童作为研究对象,根据诊断方式不同将患儿分为采用 C14 呼气试验诊断的 C14 组和 C14 呼气试验与常规诊断方法联合的联合组,每组 60 例。常规组男 32 例,女 28 例,年龄 0.5~14.0 岁,平均年龄(6.62±2.72)岁,病程 4~12

周,平均(7.82±3.26)周;联合组男 31 例,女 29 例,年龄 0.5~14.0 岁,平均年龄(6.72±2.74)岁,病程 4~12 周,平均(7.42±3.76)周。2 组患儿在性别、年龄及发病周期方面无显著差异($P>0.05$),具有可比性。所有入组病例均符合中华医学会儿科分会呼吸学组制定的《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》中关于儿童慢性咳嗽的诊断标准^[6],患儿及家属均知情同意并签订协议书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)患儿年龄在 0.5~14.0 岁之间;(2)咳嗽为主要或唯一症状;(3)咳嗽症状持续 4 周以上;(4)肺部无明显的异常体征;(5)肺部 X 线无明显肺部病变。排除标准:(1)不符合慢性咳嗽的诊断标准;(2)先天性肺部功能障碍或系统缺陷;(3)合并患有其他先天性疾病;(4)不同意参与该研究内容;(5)相关临床资料不完整。

1.3 诊断方法 常规诊断流程参照《儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》推荐的诊断流程进行诊断,包括纤维鼻咽喉镜、胸部 CT、过敏原检测。C14 呼气试验方法:患儿在空腹情况下口服 1 粒

放射性 ¹⁴C-尿素胶囊,等待 25 min,在此期间将带滴球的一次性输液管与集气瓶链接,待等待时间结束后让患儿通过输液管将呼出的气体排入集气瓶中,持续呼气达到 3 min 后停止呼气,集气瓶中的粉色液体变成无色,然后迅速加入 4.5 mL 稀释闪烁液,拧紧盖子将其放入液闪仪中检测。同时,收集 2 组患儿血液样本进行常规的实验室检查。比较 2 种诊断方法对儿童慢性咳嗽的诊断效果,分析比较 2 种诊断方法的灵敏度、准确度、特异度及气道反应结果。最后采用 ROC 曲线对 2 种诊断方法的总体诊断价值进行评价。

1.4 统计学处理 本研究采用 SPSS21.0 进行统计学分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 种方法的诊断结果比较 统计 2 种诊断方法的诊断结果发现,C14 组共诊断出阳性 46 例,阳性诊断率为 76.67%;联合组共诊断出阳性 57 例,阳性诊断率为 95.00%,C14 组的阳性诊断率显著低于联合组的阳性诊断率($\chi^2 = 17.02, P < 0.001$)。

2.2 2 种方法的诊断价值比较 根据患儿的最终诊断结果,分析 2 种诊断方法的诊断价值。结果发现,联合诊断的灵敏度及阳性预测值显著高于 C14 组($P < 0.01$),但两者的特异度及阴性预测值并无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 种诊断方法的诊断价值比较(%)				
组别	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
C14 组	75.26	88.68	78.82	90.27
联合组	92.33	82.24	92.46	84.12
χ^2	13.71	2.63	10.25	3.30
<i>P</i>	0.001	0.27	0.01	0.19

2.3 2 组患儿的血清炎性因子表达比较 对 2 组患儿血清炎性因子表达水平进行比较发现,C14 组中慢性咳嗽患儿的血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及白细胞介素(IL)-6 的表达水平显著高于联合组,但其 IL-10 的表达水平却显著低于联合组($P < 0.05$);2 组的肿瘤抑制因子- α (TNF- α)表达水平无显著差别,见表 2。

表 2 2 组患儿的血清炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
C14 组	2.65 \pm 0.55	1.32 \pm 0.22	30.02 \pm 5.14	10.22 \pm 2.98
联合组	2.18 \pm 0.34	1.26 \pm 0.42	25.08 \pm 2.66	16.83 \pm 4.76
<i>t</i>	2.31	1.76	3.16	2.97
<i>P</i>	0.03	0.08	0.01	0.01

2.4 2 种方法的 ROC 曲线分析 采用 ROC 曲线对 2 种诊断方法对儿童慢性咳嗽的诊断价值进行分析发现,C14 组的曲线下面积(AUC)为 0.71,敏感度为 0.045;联合诊断组 AUC 为 0.85,敏感度为 0.03。以上结果表明 C14 呼气试验及联合诊断均可应用于儿童慢性咳嗽的诊断。2 种方法进行比较发现,联合诊断的 AUC 显著高于 C14 呼气试验的 AUC 且差异具有统计学意义($Z = 2.44, P < 0.01$),见图 1。

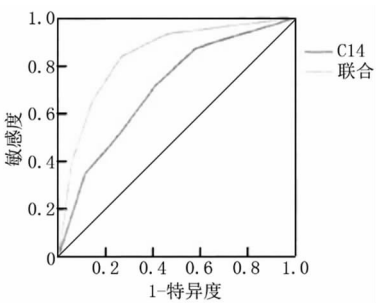


图 1 2 种诊断方法 ROC 曲线比较

3 讨 论

目前,在很多国家或地区都有关于儿童慢性咳嗽的诊治指南,这些指南普遍认为通过询问咳嗽、完善实验室检查及观察治疗反应均可获得 90% 以上的慢性咳嗽准确病因^[7-8]。但目前关于低龄儿童,尤其是 5 岁以下儿童的诊断效果还是很不理想。C14 呼气试验是一种依赖于脲解酶及放射元素标记方法开发的一种感染物检测手段,主要应用于幽门螺旋杆菌感染的上消化道疾病的诊治^[9-10]。呼吸道感染是儿童慢性咳嗽发生的主要病因之一^[11-12],因此本研究通过 C14 呼气试验与常规的诊断手段相结合,探讨 C14 呼气试验应用于儿童慢性咳嗽诊断的可行性。

对 2 组儿童的阳性检测率进行比较发现,C14 组的阳性诊断率、敏感度及阳性预测值均显著低于联合组($P < 0.05$),但 2 种诊断方式的特异度及阴性预测率则无明显差别($P > 0.05$)。分析认为,由于 C14 呼气试验是依据感染物,如幽门螺旋杆菌的脲解酶属性开发的一种方法^[13],有部分患者的慢性咳嗽不是由于感染造成或者其咳嗽发生过程中未发现感染源^[14],对这部分患者采用 C14 呼气试验检测结果是阴性的,因此 C14 组的阳性诊断率较常规诊断手段会明显降低。对 2 组患儿的血清炎性因子进行检测发现,C14 组的血清 hs-CRP 及 IL-6 表达水平显著高于联合组,但其 IL-10 的表达水平却显著低于联合组,由此提示 C14 组患者的炎症水平显著高于联合组,这可能是由于 C14 呼气试验以诊断感染引起的慢性咳嗽为主。此外,呼气方法不对可能也会造成检测结果的不稳定。进一步的 ROC 曲线分析结果也发现,C14 呼气试验和 C14 呼气试验联合常规诊断方法均可以作为儿童慢性咳嗽的诊断手段。但对两者的 AUC 进行比较之后发现,联合诊断的 AUC 显著高于 C14 呼气试验,进一步显示 C14 呼气试验对于明确儿童慢性咳嗽病因,提高其治疗效果具有重要意义,但是在整体的诊断过程中,仍存在一些漏诊或病因不明确的患者^[15]。综上所述,C14 呼气试验可以作为儿童慢性咳嗽的补充诊断手段,对促进患儿的针对性治疗具有重要作用,与常规诊断方法相结合可以显著提高诊断效果。

参考文献

[1] 刘春香. 180 例不同年龄慢性咳嗽患儿的发病原因分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(4): 297-298.

[2] 陈慧暖, 洪春霖, 洪敏俐, 等. 慢性咳嗽患者的呼吸道嗜酸性粒细胞炎性反应特征[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1538-1539.

[3] 陆爱珍, 王立波. 儿童慢性咳嗽病因及诊断策略[J]. 中国临床医生杂志 2016, 44(9): 6-9.

[4] 张永红, 李芳霞, 王贵佐, 等. 呼出气一氧化氮对慢性咳嗽诊断价值[J]. 中华肺部疾病杂志电子(下转第 1372 页)

后无关,另一些学者认为 Bcl-2 表达与 DLBCL 预后较差密切相关。NF- κ B 是一种多功能、多向性核转录因子,可介导多条细胞分化及免疫反应相关的信号传导通路^[9]。研究表明,肺癌、乳腺癌及淋巴瘤等多种肿瘤与 NF- κ B 活化密切相关^[10]。Bcl-2 是位于 NF- κ B 下游的关键靶基因之一,当 NF- κ B 活化后可调控 Bcl-2 基因转录,使得 Bcl-2 蛋白上调表达^[11]。C-myc 是位于人类染色体 8q24 的一个原癌基因^[12]。C-myc 基因及 C-myc 蛋白具有调节 G1 细胞分布、细胞增殖分化及促进 DNA 复制等功能。过表达 C-myc 可改变细胞基因调控,促进细胞转化为恶性表型,当机体其他抑癌基因失活或者癌基因活化时,加速启动肿瘤发生。研究表明,在白血病、恶性淋巴瘤及起源于各种上皮细胞的恶性肿瘤中均存在 C-myc 基因及蛋白过表达。

本研究结果表明,Bcl-2 蛋白在 DLBCL 患者组织中阳性表达率为 58.21%,而在 RH 患者组织中不表达;NF- κ B 蛋白在 DLBCL 患者组织中阳性表达率为 62.69%,明显高于 RH 患者组织中阳性表达率 19.05%;C-myc 蛋白在 DLBCL 患者组织中阳性表达率为 77.61%,明显高于 RH 患者组织中阳性表达率 23.81%,提示 Bcl-2、NF- κ B、C-myc 在 DLBCL 组织中呈现高表达,参与 DLBCL 发生;DLBCL 组织中 Bcl-2 蛋白及 C-myc 蛋白表达与患者年龄、性别、发病部位、血清 LDH 水平及结外部位等无显著相关性,与患者临床分期、IPI 分级显著相关,说明 Bcl-2、C-myc 蛋白过表达在 DLBCL 发病中起重要作用,且随着 DLBCL 临床分期及预后评分升高 Bcl-2、C-myc 蛋白表达水平呈明显上升趋势,推测 Bcl-2、C-myc 可作为评估 DLBCL 病情及预后的参考指标,与已报道研究结果相一致^[13]。DLBCL 患者组织中 NF- κ B 蛋白表达与患者年龄、性别无显著相关性,与患者发病部位、临床分期、IPI 分级及血清 LDH 水平显著相关,提示 NF- κ B 在 DLBCL 疾病发生、发展中起重要作用,NF- κ B 高表达加快了 DLBCL 疾病进展,对患者预后存在一定影响;相关性分析结果可见,Bcl-2 与 NF- κ B 在 DLBCL 患者组织中表达呈较强正相关,推测是由于 Bcl-2 是 NF- κ B 下游靶基因,Bcl-2 高表达可能与 NF- κ B 信号通路激活有关,其具体作用机制,有待进一步深入研究,Bcl-2 与 C-myc 在 DLBCL 组织中表达无相关性,NF- κ B 与 C-myc 在 DLBCL 组织中表达呈较弱正相关。

综上所述,Bcl-2、NF- κ B、C-myc 表达与 DLBCL 临床分期、

IPI 分级密切相关,三者可作为评价 DLBCL 预后的参考指标,为 DLBCL 诊断治疗及预后评估提供新的思路及途径。

参考文献

[1] 郑方,冷青,季征,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特点分析[J].中国医学工程,2013,21(10):43.

[2] Hunt KE,Reichard KK.Diffuse large B-cell lymphoma[J].Arch Pathol Lab Med,2008,132(1):118-124.

[3] 佟丹江.弥漫大 B 细胞淋巴瘤的流行病学分析[J].中国现代药物应用,2016,10(8):46-47.

[4] 龚军,彭春雷,姚卫东,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫亚型与临床特征及疗效的关系[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(8):925-927.

[5] 佚名.WHO 造血淋巴组织肿瘤分类更新[J].河南医学研究,2008,17(3):209.

[6] 张欣,王洁,艾丽梅.783 例淋巴瘤患者流行病学分析[J].现代预防医学,2013,40(20):3908-3912.

[7] 李明,王子安.复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗的新进展[J].中华全科医学,2015,13(6):1000-1003.

[8] 付倩梅,李晓明.Bcl-2 基因的研究进展[J].西南军医,2014,16(1):76-79.

[9] 孙静静,邵军军,常惠芸.NF- κ B 免疫生物学作用的研究进展[J].生物技术通报,2011,27(11):63-69.

[10] 向阳芳,石敏,徐智.NF- κ B 的负性调控机制在肿瘤发展与治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(16):3153-3157.

[11] Jones J,Chand H,Awji E,et al.A novel role of Bcl-2 family proteins in regulating NF- κ B-mediated inflammation[C].Denver,USA:ATS International Conference,2015.

[12] 黄河,郭文坚,姚荣欣.原癌基因 C-MYC 在多发性骨髓瘤中的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2016,24(4):1248-1251.

[13] 杨帆,钱中贤,赵亦菲,等.MYC/Bcl-2 共表达在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后判断中的意义研究[J].中华疾病控制杂志,2016,20(7):717-720.

(收稿日期:2016-12-25 修回日期:2017-02-18)

(上接第 1369 页)

版,2014,7(4):58-60.

[5] 朱宏斌,张凤仙.盐酸丙卡特罗在儿童慢性咳嗽诊断治疗中的价值[J].儿科药学杂志,2010,16(1):16-18.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.

[7] 陈建萍,张乾,章学英,等.123 例慢性咳嗽患儿病因与肺炎支原体抗体检测分析[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):166-167.

[8] 陈德晖.5 岁以下儿童慢性咳嗽诊断思路[J].中国实用儿科杂志,2013,28(11):816-819.

[9] 王宏.碳 14 尿素呼气试验检测 HP 感染对上消化道疾病的诊治意义[J].航空航天医学杂志,2010,21(1):86.

[10] 耿凌云,陈慧中,刘传合,等.北京地区儿童慢性咳嗽病因构成比研究[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(13):

1023-1025.

[11] 向谦,王永占,岳光平,等.碳 14 呼气实验在消化性溃疡诊疗中的卫生经济学价值[J].四川医学,2013,34(1):44-46.

[12] 陈有良.儿童肺炎支原体感染的两种实验方法检测的比较[J].2015,36(9):1311-1312.

[13] 彭庆娟,童昌珍.成人非口源性口臭与幽门螺旋杆菌的相关性研究[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(12):758-759.

[14] 何莉,叶启翔,程述梅,等.儿童慢性咳嗽 90 例临床分析[J].中国妇幼保健研究,2010,21(1):47-49.

[15] 李宗慧,罗晓兰,李金津,等.一体化服务对儿童慢性咳嗽病因诊断及治疗的影响[J].中国妇幼保健研究,2015,26(4):804-806.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-02-25)