论著

文章编号:1000-5404(2011)07-0682-04

皮肤点刺、总 IgE 和 EOS 对儿童哮喘的诊断价值

陈建平,王 刚,汪万军,桂 芹,王 梅,何念海 (400038 重庆,第三军医大学西南医院儿科)

【摘要】 **目的** 评价标准皮试用变应原皮肤点刺试验(skin prick test,SPT)、血清总 IgE(TIgE)测定及嗜酸性粒细胞计数(eosinophil count,EOS)在儿童哮喘临床诊断中的价值。**方法** 收集 2007－2010 年在本院儿科门诊及住院部就诊怀疑哮喘的所有儿童,选取均检测 SPT、TIgE、外周血 EOS 水平和肺功能的患儿 549 例,以临床标准(临床症状和肺功能)作为金标准最终确诊 358 例为哮喘(包括咳嗽变异型哮喘),191 例为其他疾病,包括上呼吸道感染、肺炎、湿疹、荨麻疹、慢性咳嗽(非咳嗽变异性哮喘)、过敏性鼻炎、结核等。作出受试者工作特征曲线(ROC 曲线),确定诊断截断点(cut off points)TIgE 为 88 IU/ml,EOS 为 288×10^6个/L。**结果** 应用非参数法估计儿童哮喘的 3 种检验方法曲线下面积:EOS 为 0.699(95% *CI* 0.655～0.744),TIgE 为 0.827(95% *CI* 0.793～0.862),SPT 为 0.806(95% *CI* 0.766～0.847)。检验的灵敏度、特异度、正确率、阳性预测值、阴性预测值,TIgE 分别是 85.5%、64.7%、77.2%、77.9%、75.9%;SPT 分别是 87.5%、71.8%、81.6%、83.8%、77.5%;而 EOS 分别是 77.5%、46.8%、61.9%、58.7%、68.1%;TIgE + SPT 平行试验分别是 81.4%、75.2%、79.6%、89.1%、61.8%;TIgE + SPT 系列试验分别是 94.2%、64.1%、79.2%、72.6%、91.6%。**结论** TIgE 与 SPT 的灵敏度、特异度、正确率、阳性预测值、阴性预测值相似,且均优于 EOS,无论是平行试验还是系列试验,TIgE + SPT 的组合均优于各组中的其他组合,TIgE + SPT 的联合试验对变应性哮喘的诊断意义较大。

【关键词】 皮肤点刺试验;总 IgE;嗜酸性粒细胞计数;儿童哮喘;ROC;诊断试验

【中图法分类号】 R442.9;R446.6;R725.622.5 【文献标志码】 A

Diagnostic value of SPT, total IgE and EOS for childhood asthma

Chen Jianping, Wang Gang, Wang Wanjun, Gui Qin, Wang Mei, He Nianhai (Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the diagnostic value the skin prick test (SPT), serum total IgE and eosinophil count (EOS) in children with asthma. **Methods** A total of 549 children who were suspected to have asthma were subjected from March 2007 and June 2010. They were examined with SPT, serum total IgE test and eosinophil count (EOS). Using the clinical symptoms and pulmonary function tests as the Golden standard, 358 cases had been diagnosed to suffer from asthma, and the other 191 cases had respiratory tract infection, pneumonia, eczema, hives, chronic cough (not cough variant asthma), allergic rhinitis, bronchi, tuberculosis and so on. Sensitivity, specificity, and accuracy of SPT, total IgE and EOS were compared by using receiver operator characteristic curve (ROC) analysis, and the cut off points of total IgE and EOS was 88 IU/ml and 288×10^6/L. **Results** By non-parametric methods, the areas under ROC curves of SPT, total IgE and EOS were 0.806 (95% *CI* 0.766 to 0.847), 0.827 (95% *CI* 0.793 to 0.862) and 0.699 (95% *CI* 0.655 to 0.744) respectively in the childhood asthma diagnostic tests. The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values for the diagnosis of children asthma by total IgE were 85.5%, 64.7%, 77.2%, 77.9% and 75.9% respectively, those by SPT, were 87.5%, 71.8%, 81.6%, 83.8% and 77.5%, respectively, and those by EOS were 77.5%, 46.8%, 61.9%, 58.7% and 68.1% respectively, those by parallel tests of total IgE and SPT were 81.4%, 75.2%, 79.6%, 89.1% and 61.8% respectively, and those by serial test of total IgE and SPT were 94.2%, 64.1%, 79.2%, 72.6% and 91.6% respectively. **Conclusion** The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value of total IgE is closely

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(30600686);重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5062)

【通信作者】 何念海,E-mail:henianhai@vip.sina.com

related to SPT and preferably to EOS. Both parallel tests and serial tests of total IgE and SPT are better than the other methods in our study. The combined detection of total IgE and SPT is one of very valuable methods in the diagnosis of childhood asthma.

[Key words] skin prick test; total IgE; eosinophil count; childhood asthma; receiver operator characteristic curve; diagnostic test

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30600686) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2007BB5062). Corresponding author: He Nianhai, E-mail: henianhai@vip.sina.com

哮喘(bronchial asthma,BA)是儿童时期最常见的慢性呼吸道变应性疾病,近年来有逐年增加的趋势[1-2]。随着人们对哮喘发病机制认识的不断深入,哮喘的诊断和防治策略也在相应的不断更新。目前主要有以下3种方法:肺功能监测、变态反应状态监测、气道无创炎症指标监测。其中变应原SPT和血清TIgE测定不仅可以协助哮喘诊断,还可以了解导致个体哮喘发生和加重的危险因素,有助于制定环境干预措施和确定特异性免疫治疗方案[3-4]。本研究对2007-2010年在本院儿科哮喘问诊就诊及住院患儿中出现反复咳嗽、喘息、胸闷、气急等症状的儿童检测皮肤点刺试验(skin prick test,SPT)、血清总IgE(TIgE)和外周血嗜酸性粒细胞计数(eosinophil count,EOS)水平,并以肺功能和临床症状作为金标准进行比较,以探讨SPT、TIgE、EOS在儿童哮喘中的诊断价值,并制定TIgE、EOS的诊断截断点,为临床诊断提供参考。

1 材料与方法

1.1 样本的选择

收集2007年3月至2010年6月在本科哮喘门诊及儿科病房就诊,出现反复咳嗽、喘息、胸闷、气急等症状的儿童。选取均检测SPT、TIgE、外周血EOS水平和肺功能的患儿549例。肺功能检测方法:3岁以下测定潮气呼吸肺功能,3岁以上测定常规通气功能或脉冲震荡肺功能(IOS),其中358例以临床标准(临床症状和肺功能)作为金标准,确诊是儿童哮喘作为哮喘组(包括咳嗽变异性哮喘),其中女孩141例,男孩217例,平均年龄6.19岁。对照组选自我科191名疑为哮喘但不能诊断为哮喘(按临床诊断标准)儿童,包括上呼吸道感染、肺炎、湿疹、荨麻疹、慢性咳嗽(非咳嗽变异性哮喘)、过敏性鼻炎、结核等。女孩78例,男孩113例,平均年龄5.78岁。

1.2 临床诊断标准(金标准)

按2003年中华医学会儿科分会呼吸组制定的儿童哮喘防治常规(试行)[5]作为金标准。临床典型表现:反复发作的咳嗽、喘息、胸闷、气急等症状,发作时双肺可闻及散在或弥漫性以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。对于不典型的患儿可采用肺功能协助诊断,使用德国Jaeger公司生产的Master Screen系列肺功能测定系统,应具备以下任何一项阳性:①用速效β2受体激动剂雾化溶液或气雾剂吸入;② 0.1%肾上腺素0.01 ml/kg皮下注射(最大剂量不超过0.3 ml/次)。在进行以上任何1种试验15~30 min内,如果喘息明显缓解,哮鸣音明显减少者为阳性。③5岁以上患儿若有条件可在试验前后测PEF或FEV1,如上升≥15%者为阳性。如果肺部未闻及哮鸣音,且FEV1>75%者,可作支气管激发试验,若阳性可诊断为哮喘。咳嗽变异型哮喘诊断:①持续咳嗽>1个月,常在夜间和(或)清晨发作,临床上无感染征象,抗生素和止咳药治疗无效;②支气管舒张剂诊断性治疗可使咳嗽发作缓解(基本诊断条件);③有个人或家族过敏史、家族哮喘史,过敏原(变应原)检测阳性可作辅助诊断;④排除其他原因引起的慢性咳嗽。

1.3 SPT

采用皮试用变应原(商品名:阿罗格)的变应原点刺液和一次性点刺针。变应原分为摄入性和吸入性两大类变应原,摄入性变应原包括:鸡蛋清、鸡蛋黄、牛肉、海蟹、牛奶;吸入性变应原包括:棉絮、狗毛、猫毛、蟑螂、粉尘满、屋尘螨霍、草花粉、香烟、法国梧桐;组胺(阳性对照液);生理盐水(阴性对照液)。共14种变应原。根据WHO标准,所有患儿受试前均停用皮质类固醇和抗组胺药物3 d以上。按国际标准方法,在患儿前臂屈侧经消毒的皮肤上,自下而上滴阴性对照液、粉尘满、狗毛等各种变应原液及组胺阳性对照液各1小滴,每2滴间距离不小于5 cm以防止反应红晕相互融合。用一次性变应原点刺针垂直点在每一液滴中,轻压刺破皮肤(以不出血为度)。1 s后将针提起弃去,2~3 min后将全部液滴擦去,20 min后观察并记录皮肤反应,以出现风团和红晕为阳性。结果判断标准:以变应原和组胺(阳性对照液)所致风团面积比而定其反应级别。无反应者为(-),比值为1/4以上者为(+),等于或大于1/2者为(++),等于或大于1者为(+++),等于或大于2者为(++++)。检查后均未出现全身过敏反应。检测者为临床经验丰富的专职护士完成,事先不知患儿是否确诊为哮喘。

1.4 TIgE

采用一次性EDTA抗凝采血管采集外周静脉血2 ml,低速离心5 min,分离血清,放置-20 ℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验ELISA法,测总IgE。试剂盒构自美国BIOCHECK公司(国食药监进2006第3401716)。操作步骤:参考试剂盒说明书进行。计算出每套参照标准品、样品的平均吸收值(A450)。用每个参照标准品的平均吸收值作纵轴(Y),浓度值(IU/ml)作横轴(X)在坐标纸上绘制出标准曲线。根据每个样品的平

均吸收值在标准曲线上找出相应的IgE浓度值(IU/ml)。

1.5 EOS

采用Sysmex XS-800i全自动血液分析仪检测外周指血EOS,严格按说明书操作,检测者为本院检验科医师。

1.6 诊断截断点的选择

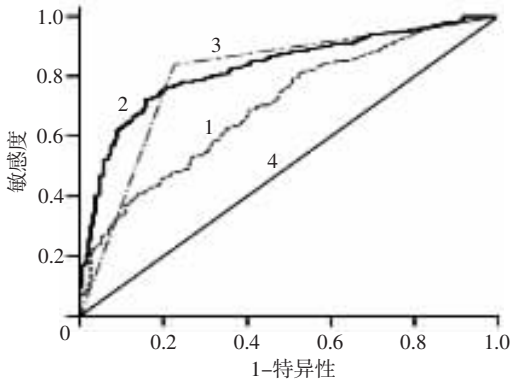
利用SPSS 13.0软件作出外周血EOS、TIgE、SPT的受试者工作特征曲线(ROC曲线),是以灵敏度(真阳性率)为纵坐标,以1-特异性(假阳性率)为横坐标作图所得的曲线。选择曲线弯曲处,即灵敏度与特异度之和最大为分界值。ROC曲线下面积表明了诊断试验准确度的大小。对于一个诊断试验,ROC曲线下面积在0.5~0.7之间时诊断价值较低,在0.7~0.9之间时诊断价值中等,在0.9以上时诊断价值较高[6]。本试验分别以TIgE水平88 IU/ml作为哮喘的诊断标准(即≥88 IU/ml为阳性,<88 IU/ml为阴性),以EOS水平288×10^6个/L作为哮喘的诊断标准(即≥288×10^6个/L为阳性,<288×10^6个/L为阴性)。同时计算了3种检查方法的平行试验(并联试验),SPT、TIgE、EOS 3个试验只要有1个试验阳性,就可以诊断哮喘;系列试验(串联试验),只有全部试验均为阳性时才能诊断哮喘。

1.7 统计学分析

利用SPSS 13.0软件作EOS、TIgE、SPT 3种试验检测ROC曲线,应用非参数法根据试验结果直接计算绘制ROC曲线所需的工作点,由此绘制的ROC曲线为经验ROC曲线,其曲线下面积与患者和非患者试验结果秩和检验的Mann-Whitney统计量相等。

2 结果

本试验ROC曲线下面积:EOS为0.699(95% *CI* 0.655~0.744),TIgE为0.827(95% *CI* 0.793~0.862),SPT为0.806(95% *CI* 0.766~0.847)(图1),可以看出EOS的诊断价值较低,而TIgE和SPT的诊断价值较高。根据哮喘的诊断标准得到金标准与EOS、TIgE、SPT的比较(表1),可见EOS、TIgE、SPT哮喘组阳性数逐渐升高,阴性数逐渐降低,而对照组却相反。EOS、TIgE、SPT单独和联合检测对哮喘的诊断试验结果评价见表2。TIgE与SPT的灵敏度、特异度、正确率、阳性预测值、阴性预测值相似,且均优于EOS,这与前面的ROC曲线下面积判断结果一致。无论是平行试验还是系列试验TIgE+SPT的组合均优于各组中的其他组合,说明TIgE+SPT的联合试验对哮喘的诊断意义较大。



1:EOS;2:TIgE;3:SPT;4:参考线

图1 EOS、TIgE、SPT 3种检测方法ROC曲线

表1 金标准与EOS、TIgE、SPT 3种检测方法的比较(例)

按金标准分组	*n*	EOS		TIgE		SPT	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
哮喘组	358	210	148	279	79	300	58
对照组	191	61	130	46	145	43	148
合计	549	271	278	325	224	343	206

表2 EOS、TIgE、SPT单独和联合检测对哮喘的诊断试验结果评价(%)

检测方法	灵敏度	特异度	正确率	阳性预测值	阴性预测值
EOS	77.5	46.8	61.9	58.7	68.1
TIgE	85.8	64.7	77.2	77.9	75.9
SPT	87.5	71.8	81.6	83.8	77.5
TIgE+EOS 平行试验	77.5	66.7	74.5	85.8	53.4
TIgE+SPT 平行试验	81.4	75.2	79.6	89.1	61.8
SPT+EOS 平行试验	77.4	71.0	75.8	88.8	51.3
TIgE+SPT+EOS 平行试验	75.0	42.4	74.9	92.2	42.4
TIgE+EOS 系列试验	91.0	49.6	64.7	50.8	90.6
TIgE+SPT 系列试验	94.2	64.1	79.2	72.6	91.6
SPT+EOS 系列试验	94.6	52.0	67.8	53.6	94.2
TIgE+SPT+EOS 系列试验	97.2	50.4	65.8	48.9	97.4

3 讨论

随着哮喘发病机制从“气道平滑肌痉挛学说”向“气道慢性炎症学说”的过度,哮喘的诊断和防治也在不断地更新。对于哮喘实验室检查肺功能无疑是其中最重要的,不仅有助于确诊哮喘,还是评估哮喘病情严重程度和控制水平的重要依据之一。近年来出现的气道无创炎症指标:痰或诱导痰中EOS或中性粒细胞计数、呼出气中一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)浓度等,这些指标的监测虽有助于制定最佳哮喘治疗方案,但是目前尚没有前瞻性研究证实这些无创炎症指标在哮喘诊断中的确切价值[7-8]。外周血EOS、TIgE、SPT在哮喘中的临床意义已经被广泛认可,然而他们之间诊断价值的大小却很少见报道,我们结合本院近年来哮喘诊断方面的经验对这3种检验方法的诊断价值作一比较。本研究虽为回顾性研究,但判断SPT、TIgE、EOS和肺功能诊断结果时仍根据当时报告单结论意见,基本符合盲法要求,避免了复习数据时易犯的偏倚。

哮喘的发病机制以EOS为主的炎症细胞浸润是其主要特征[9],最近Nadif等[10]在其有关哮喘临床表

型异质性与炎症模型的关系研究中表示,在哮喘患者中56.2%的患者外周血EOS(<250×10⁶个/L)为阴性,77%外周血EOS或NEU(中性粒细胞)为阴性,说明在哮喘的诊断中外周血EOS和NEU在哮喘的诊断中特异性并不高,这也与本次试验结果相似,EOS检测的特异度为46.8%,灵敏度为77.5%。外周血的EOS存在昼夜变化,某些寄生虫病、传染病和血液病时EOS也会增高,所以外周血EOS在哮喘诊断中价值不大,由于其是血常规中的一项,临床检查非常方便,我们还是建议将其作为哮喘诊断中的一个参考指标[11]。

TIgE和SPT用于变应性疾病的诊断已经得到广泛认可。SPT是一种特异性免疫学检测方法,与传统皮内试验相比具有简便、快速、廉价、安全的特征,极少出现全身反应,可根据当地过敏原谱的特点同时选择多种常见变应原进行点刺,在短时间内出现结果,而且对皮肤刺激小、几乎没有疼痛感,特别适用于儿童。在14种常见变应原的检测中以粉尘满和屋尘螨为主,与陈芸等[3]在重庆研究的结果一致,这也为我们的临床特异性免疫治疗和在生活中尽量避免接触这些变应原提供了很好的依据。IgE检测分为特异性IgE(sIgE)检测和总IgE(TIgE)检测,sIgE和SPT在检测过敏原时符合率较高[12],在检测时可以任选其一。陈宇明等[13]建议同时检测总IgE和sIgE,可以帮助判断患者的特应性状态和准确确定变应原及其活性。有报道TIgE水平不能有效评价急性哮喘的临床治疗效果[14],究其原因可能是TIgE水平受自身半衰期及许多其他因素影响,如皮炎和寄生虫感染等。但TIgE水平反映患者的整体变应性特征,TIgE水平与哮喘严重度呈正相关[15-16]。在自然界中有成千上万种变应原,但是SPT检测的毕竟是有限的几种常见变应原,所以SPT阴性只能说明我们检测的这几种变应原是阴性,并不能说明患者不是过敏原引起的哮喘等变应性疾病。而TIgE是反映总的变应原水平,能很好的弥补这方面的缺陷。从本次试验TIgE+SPT的联合试验可以看出,TIgE+SPT平行试验灵敏度只有81.4%,而系列试验是94.2%,TIgE+SPT平行试验特异度是75.2%,而系列试验却只有64.1%,但他们的正确率几乎相同,这也很好的说明平行试验和系列试验在变应性哮喘的诊断中一致性较高,可以起到互补作用。采用TIgE+SPT联合试验提高变应性哮喘的诊断水平,为哮喘的早诊断早治疗提供了一个很好的方法。

参考文献:

[1] 曲政海,潘玉娟. 儿童支气管哮喘[M]//曲政海,高美华. 儿童变态反应病学. 北京:人民卫生出版社,2006:301-384.
[2] Yilmaz M, Altintas D U, Bingol-Karakoc G, *et al*. Exposure to house dust endotoxin and allergic sensitization in allergic and nonallergic children living in Adana, Turkey[J]. Turk J Pediatr, 2009, 51(3): 225-231.
[3] 陈芸,黄英,罗蓉. 重庆地区儿童哮喘变应原种类及致敏危险因素[J]. 重庆医科大学学报,2009,34(8):1081-1083.
[4] 王玥,张璇,王超,等. 908例哮喘儿童皮肤点刺试验分析[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(7):559-561.
[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志,2004,42(2):100-106.
[6] 宋花玲,贺佳,虞慧婷,等. 应用ROC曲线下面积对两相关诊断试验进行评价和比较[J]. 第二军医大学学报,2006,27(5):562-563.
[7] 陈爱欢. 儿童支气管哮喘诊断和治疗进展[M]//林江涛,殷凯生. 哮喘防治新进展专题笔谈. 北京:人民卫生出版社,2008:228-235.
[8] 梁斌苗,王茂筠,王佑娟,等. 呼出气一氧化氮对哮喘诊断价值的系统评价[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(2):135-140.
[9] Hyvarinen M K, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen T M, *et al*. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21(1 Pt 1): 96-103.
[10] Nadif R, Siroux V, Oryszczyn M P, *et al*. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns[J]. Thorax, 2009, 64(5): 374-380.
[11] 陈丹,徐希平. 血液中嗜酸性粒细胞与气道高反应性关系分析[J]. 淮海医药,2005,23(4):266-267.
[12] 钟韩荣,余晓娟,胡少芝,等. 血清特异性IgE水平与标准化皮试在哮喘儿童特异性诊断中的应用探讨[J]. 中国医师杂志,2006,8(11):1565-1566.
[13] 陈宇明,黄东明,肖晓雄,等. 皮肤和血清过敏原检测对儿童支气管哮喘诊断的意义[J]. 第三军医大学学报,2010,32(13):1477-1478.
[14] Razi E, Moosavi G A. Serum total IgE levels and total eosinophil counts: relationship with treatment response in patients with acute asthma[J]. J Bras Pneumol, 2010, 36(1): 23-28.
[15] Maneechotesuwan K, Sujaritwongsanon P, Suthamsmai T. IgE production in allergic asthmatic patients with different asthma control status[J]. J Med Assoc Thai, 2010, 93(Suppl 1): S71-S78.
[16] 潘开宇,徐峰,刘军. 142例哮喘患儿严重程度与血清总IgE水平、过敏原特异性IgE的关系研究[J]. 第三军医大学学报,2009,31(23):2326,2329.

(收稿 2010-11-14 修回 2010-12-12)
(编辑 汪勤俭)