

## • 短篇论著 •

## 呼吸道病毒检测在亚急性咳嗽患者中的应用价值

张霖<sup>1</sup> 聂秀红<sup>1</sup> 雒志明<sup>1</sup> 冯志红<sup>1</sup> 滕国杰<sup>1</sup> 王玮<sup>2</sup><sup>1</sup>首都医科大学宣武医院呼吸科,北京 100053; <sup>2</sup>首都医科大学宣武医院病理科,北京 100053

**【摘要】** 目的 探讨呼吸道病毒检测在亚急性咳嗽患者中的应用价值。方法 收集 2016 年 6 月至 2016 年 11 月本院呼吸门诊就诊的亚急性咳嗽且胸部影像正常的患者 94 例,行呼出气一氧化氮(FeNO)、肺功能及支气管激发试验检查,选择支气管激发试验正常的患者进一步留取诱导痰。采用聚合酶链式反应(PCR)检测诱导痰的呼吸道病毒情况,比较病毒阳性患者与非支气管哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎(NAEB)组、其他病因组临床指标的差异。结果 94 例亚急性咳嗽患者 23 例为激发试验阳性,71 例为激发试验阴性。71 例激发试验阴性患者进行诱导痰处理,失败 16 例,成功 55 例。94 例患者进行 FeNO 检测无失败情况,进行最终诊断后 50 例(53.2%)为感染后咳嗽,21 例(22.3%)为咳嗽型哮喘,15 例(16.0%)为 NAEB,5 例(5.3%)为上气道咳嗽综合征,3 例为其他(3.2%)。PCR 方法检测诱导痰呼吸道病毒,阳性 26 份,其中鼻病毒 19 例,腺病毒 4 例,甲型流感病毒 2 例,人偏肺病毒 1 例。支原体检测均阴性。55 例的诱导痰细胞分类及病毒结果,分为病毒组(26 例),NAEB 组(15 例),其他病因组(14 例)。病毒组诱导痰淋巴细胞百分比明显高于其他两组( $P < 0.05$ );NAEB 组诱导痰嗜酸性粒细胞百分比及 FeNO 数值明显高于其他两组( $P < 0.05$ )。结论 采用 PCR 检测诱导痰有助于明确亚急性咳嗽患者呼吸道病毒感染情况。仅采用诱导痰细胞分类及 FeNO 检测可能导致 NAEB 的过度诊断。

**【关键词】** 咳嗽; 呼吸道感染; 病毒; 支原体感染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-4372.2019.05.024

亚急性咳嗽是呼吸门诊的常见主诉,可由各种病因导致,短时间内确诊困难。国外学者对亚急性咳嗽的病因研究结果提示其 48% 为感染后咳嗽<sup>[1]</sup>。近期国内一项报道上呼吸道感染后亚急性咳嗽患者中约 30% 具有嗜酸性粒细胞炎症,包括咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)和非支气管哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎(nonasthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB)<sup>[2]</sup>。以往研究对于感染后咳嗽多采用临床诊断,国内外少有数据关于检测亚急性咳嗽患者呼吸道病毒感染情况及类别的报道。笔者采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测亚急性咳嗽患者诱导痰中的呼吸道病毒,探讨其对亚急性咳嗽病因的诊断价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 6 月至 2016 年 11 月本院呼吸门诊就诊的亚急性咳嗽患者 94 例,男 39 例,女 55 例,年龄 16~77(45.8±15.0)岁。入选标准:符合 2015 年颁发的《咳嗽的诊断与治疗指南》中的相关诊断标准<sup>[3]</sup>;以咳嗽为主诉,咳嗽持续时间为 3~8 周;经胸部 CT 或胸片检查无明显异常;患者知情同意。排除标准:服用了血管紧张素转化酶抑制剂;就诊前 24 h 曾吸入或口服糖皮质激素、支气管扩张药、白三烯受体拮抗剂或者抗组胺药物救治;存在慢性呼吸系统病症或肝肾功能障碍。

### 1.2 方法

1.2.1 呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)的测定 患者在检查支气管激发试验之前做此项检查。选取型号为 SV-eNO-03 型的纳库仑一氧化氮检测器,患者坐在椅子上,通过过滤嘴进行吸气直到最大肺活量为止,而后缓慢呼气,保持流速 50 ml/s,保持稳定流速 10 s 到系统提示检测完成截止。

1.2.2 肺功能通气检查及支气管激发试验 通过 VIASYS

肺功能检测仪对其进行相关测定,通气指标属于正常状态下的患者,进行气道激发测定,吸入醋甲胆碱(Methacholine, Mecholy)浓度分别为 2、2、2、32、32 mg/ml。进行第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1.0</sub>)的测定,若 FEV<sub>1.0</sub> 下降值 ≥ 20% 时即终止试验,若 5 次吸入后,FEV<sub>1.0</sub> 下降率 < 20% 即为激发阴性。

1.2.3 痰诱导及痰液处理<sup>[3]</sup> 气道激发测定试验阴性的患者需要再次留取诱导痰,此过程在患者休息 60 min 后进行,具体方法为:诱导前 10 min 患者吸入硫酸沙丁胺醇溶液[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,批号:J20160074]400 μg,10 min 后患者清洁口腔后擤鼻,若患者无痰液或者痰液量少,则反复进行这一过程,直到痰液标本收集完成时间达到半小时则停止雾化。痰液咳出后进行处理,应用镊子对不透明的痰液块进行收集,加入 4 倍体积的 0.1% Dithiothreitol 充分混合,经振荡及过滤后,常温离心 10 min(2 500 r/min),取少量沉淀细胞以磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffered Saline, PBS)重悬,细胞悬液涂片,HE 染色后行细胞分类计数。余下的沉淀细胞及上清液冻存于 -80 °C 冰箱,进行呼吸道病毒及支原体的检测。

1.2.4 呼吸道病毒及支原体的检测 呼吸道病毒核酸多重联检试剂盒及肺炎支原体核酸实时荧光 PCR 检测试剂盒购自北京卓诚惠生生物科技股份有限公司,检测项目包括流感病毒甲型、乙型,副流感病毒 1、2、3 型,呼吸道合胞病毒,人类偏肺病毒,腺病毒,鼻病毒及肺炎支原体的检测。应用 DNA/RNA 提取试剂盒提取诱导痰标本中的 DNA 和 RNA,按照试剂盒的操作步骤进行,在实时荧光定量 PCR 仪器(型号 ABI7500)上进行检测。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 19.0 软件进行处理,其中计数资料用率表示,行  $\chi^2$  检验,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间分析用方差检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病因分析 本次 94 例亚急性咳嗽患者,23 例为激发试验阳性,71 例为激发试验阴性。71 例激发试验阴性患者进行诱导痰处理,失败 16 例,成功 55 例。94 例患者进行 FeNO 检测无失败情况,进行最终诊断后,50 例(53.2%)为感染后咳嗽,21 例(22.3%)为咳嗽型哮喘,15 例(16.0%)为 NAEB,5 例(5.3%)为上气道咳嗽综合征,3 例为其他(3.2%)。

2.2 呼吸道病毒 PCR 测定 选取的 55 份诱导痰标本进行呼吸道病毒 PCR 测定,阳性报告共 26 份,鼻病毒阳性 19 例,腺病毒阳性 4 例,甲型流感病毒阳性 2 例,人偏肺病毒阳性 1 例,肺炎支原体核酸检测均阴性。

2.3 气道反应正常的亚急性咳嗽患者不同病因的临床指标比较 55 例留取诱导痰标本患者,根据病毒检测及诱导痰细胞分类结果分成三组,病毒组:呼吸道病毒检测阳性;NAEB 组:呼吸道病毒检测阴性,且痰涂片嗜酸性粒细胞  $\geq 2.5\%$ ;其他病因组:呼吸道病毒检测阴性,且痰涂片嗜酸性粒细胞  $< 2.5\%$ 。三组间在性别构成、年龄、体重指数、肺功能指标第一秒用力呼气容积/用力肺活量( $FEV_1/FVC$ )方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病毒组诱导痰淋巴细胞百分比明显高于其他两组( $P < 0.05$ );NAEB 组诱导痰嗜酸性粒细胞百分比及 FeNO 数值明显高于其他两组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 气道反应正常的亚急性咳嗽患者不同病因组的临床指标比较

组别	例数	性别(男/女) (例)	年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$ )	体重指数 ( $kg/m^2$ $\bar{x} \pm s$ )	$FEV_1/FVC$ (% $\bar{x} \pm s$ )	巨噬细胞% ( $\bar{x} \pm s$ )	淋巴细胞% ( $\bar{x} \pm s$ )	嗜酸性粒细胞% ( $\bar{x} \pm s$ )	中性粒细胞% ( $\bar{x} \pm s$ )	FeNO (ppb $\bar{x} \pm s$ )
病毒组	26	6/20	45.8 $\pm$ 16.1	24.2 $\pm$ 4.2	78.1 $\pm$ 5.4	70.2 $\pm$ 16.3	24.8 $\pm$ 15.8	4.1 $\pm$ 3.78	2.3 $\pm$ 1.95	58.9 $\pm$ 51.1
NAEB 组	15	6/9	42.4 $\pm$ 12.5	23.9 $\pm$ 3.2	76.9 $\pm$ 4.0	77.6 $\pm$ 10.6	12. $\pm$ 10.4	10.0 $\pm$ 6.94	1.0 $\pm$ 1.63	111.0 $\pm$ 54.2
其他病因组	14	7/7	50.7 $\pm$ 15.3	24.8 $\pm$ 2.2	78.2 $\pm$ 6.0	82.2 $\pm$ 8.7	9.5 $\pm$ 7.6	1.9 $\pm$ 0.13	1.1 $\pm$ 0.82	27.4 $\pm$ 10.9
$F/\chi^2$ 值		4.789	0.539	0.225	0.301	1.274	5.666	10.837	0.025	8.747
P 值		0.091	0.491	0.800	0.742	0.142	0.007	0.000	0.975	0.001

注:病毒组为呼吸道病毒检测阳性;NAEB 组为呼吸道病毒检测阴性,且痰涂片嗜酸性粒细胞  $\geq 2.5\%$ ;其他病因组为呼吸道病毒检测阴性,且痰涂片嗜酸性粒细胞  $< 2.5\%$ ;NAEB 为非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎; $FEV_1/FVC$  为第一秒用力呼气容积/用力肺活量;FeNO 为呼出气一氧化氮

## 3 讨论

亚急性咳嗽在临床中比较常见,病程可持续 3~8 周,咳嗽症状迁延不愈,给患者的日常生活造成严重影响。导致亚急性咳嗽的原因较多,如胃食管反流、变应性哮喘、变应性鼻炎、上呼吸道感染等。其中感染后咳嗽是主要原因,国外研究数据显示,急性上呼吸道感染后,有 11%~25% 的患者激发感染后咳嗽<sup>[4]</sup>,而呼吸道感染是感染后咳嗽的关键病因,主要包含流感、副流感以及呼吸道合并病毒等<sup>[5]</sup>,病毒感染造成咳嗽反应增加的机制可能与病毒导致的气道炎症反应有关<sup>[6]</sup>。

以往的病毒检测方法灵敏度和特异度低,且感染后咳嗽多呈自限性过程,未能引起临床关注,故在亚急性咳嗽患者中检测呼吸道病毒的研究较少。本研究通过采用灵敏度更高的 PCR 方法对亚急性咳嗽患者的诱导痰进行检测,结果提示,引起感染后咳嗽的主要病原体为呼吸道病毒,且以鼻病毒为主。

分析诱导痰发现,病毒组的气道中淋巴细胞比例高于其他两组,嗜酸性粒细胞比例略高于其他病因组,但低于 NAEB 组;而 NAEB 组气道中的嗜酸性粒细胞明显高于其他两组。NAEB 可由吸入变应原引起<sup>[7]</sup>,也与职业暴露相关<sup>[8]</sup>,表现为局限于中心气道嗜酸性粒细胞性炎症<sup>[9]</sup>。而呼吸道病毒感染气道上皮细胞,可引起局部黏膜淋巴细胞的浸润,淋巴细胞亚型增加<sup>[10]</sup>,同时在病毒感染的气道内,也可发现嗜酸性粒细胞的浸润。以鼻病毒感染为例,一项国外对成人哮喘的研究也显示,在鼻病毒感染时,血清 IgE 水平增高、嗜酸性粒细胞增高<sup>[11]</sup>。可以推测,呼吸道病毒可引起气道黏膜嗜酸性粒细胞增加,如仅根据诱导痰嗜酸性粒细胞百分比诊断 NAEB,可导致 NAEB 的过度诊断。

近年来很多研究证实 FeNO 可以反映气道嗜酸性粒细胞性炎症<sup>[12-13]</sup>。2011 年 ATS 推荐将 FeNO 用于哮喘及其他气道嗜酸性粒细胞性炎症的监测,包括 NAEB<sup>[14]</sup>。此项研究结果显示,NAEB 组的 FeNO 较其他两组升高,呼吸道病毒组的 FeNO 较其他病因组也略有升高,但差异无统计学意义。国外一项研究对鼻病毒导致哮喘加重的患者检测 FeNO,发现这组人群 FeNO 水平是增加的<sup>[15]</sup>,可能的机制是鼻病毒增加了气道上皮细胞内诱导型一氧化氮合成酶的表达<sup>[16]</sup>,但如哮喘急性加重与流感病毒和呼吸道合胞病毒相关时,不会导致 FeNO 增高。可见,不同的呼吸道病毒对 FeNO 及气道嗜酸性粒细胞的影响程度不同,如仅根据痰嗜酸性粒细胞百分比及 FeNO 测定,可能会有一部分呼吸道病毒导致的感染后咳嗽患者将被误诊为 NAEB。

综上所述,在亚急性咳嗽患者中应用 PCR 技术检测呼吸道病毒,可增加病毒检出率,有助于感染后咳嗽的诊断,亦可避免 NAEB 的过度诊断。本研究的不足之处在于样本例数偏少,且为单中心研究,连续入组病例为半年,而呼吸道病毒感染存在季节性,研究结果不能全面反映全年的特点。今后可进一步采取多中心的、全年的研究以探讨呼吸道病毒检测在亚急性咳嗽患者中的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2018, 153(1): 196-209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.  
 [2] Lai K, Lin L, Liu B, et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract

- infection [J]. *Respirology*, 2016, 21 ( 4 ): 683-688. DOI: 10.1111/resp.12748.
- [3] 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 (2015) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 ( 5 ): 323-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [4] Gehrke-Beck S, Holzinger F. Less is more-cough and acute upper respiratory tract infections [J]. *MMW Fortschr Med*, 2017, 159 Suppl 1:44-51. DOI: 10.1007/s15006-017-9035-5.
- [5] Bruyndonckx R, Hens N, Verheij TJ, et al. Development of a prediction tool for patients presenting with acute cough in primary care: a prognostic study spanning six European countries [J]. *Br J Gen Pract*, 2018, 68 ( 670 ): e342-e350. DOI: 10.3399/bjgp18X695789.
- [6] 排云珍. 197 例成人 EB 病毒感染患者临床分析 [J]. *中国医师杂志* 2014, 16 ( 5 ): 696-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2014.05.039.
- [7] 赖克方. 慢性咳嗽 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2008: 150.
- [8] Pala G, Pignatti P, Perfetti L, et al. Usefulness of basophil activation test in diagnosis of occupational nonasthmatic eosinophilic bronchitis [J]. *Allergy*, 2010, 65 ( 7 ): 927-929. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02261.x.
- [9] 谢佳星, 张清玲, 陈莉延, 等. 无气道高反应性的嗜酸粒细胞性支气管炎小鼠模型的建立 [J]. *中国医师杂志* 2014, 16 ( 7 ): 882-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2014.07.007.
- [10] 曹雪涛. 医学免疫学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社 2015: 393.
- [11] KKW T, Lu L, CHY F, et al. Rhinovirus respiratory tract infection in hospitalized adult patients is associated with TH2 response irrespective of asthma [J]. *J Infect*, 2018, 76 ( 5 ): 465-474. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.02.005.
- [12] 中国医师协会呼吸医师分会. 无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志* 2015, 38 ( 5 ): 329-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.004.
- [13] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 ( 4 ): 290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
- [14] 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.
- [15] Öhrmalm L, Malinovski A, Wong M, et al. Presence of rhinovirus in the respiratory tract of adolescents and young adults with asthma without symptoms of infection [J]. *Respir Med*, 2016, 115: 1-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.04.002.
- [16] Vareille M, Kieninger E, Alves MP, et al. Impaired type I and type III interferon induction and rhinovirus control in human cystic fibrosis airway epithelial cells [J]. *Thorax*, 2012, 67 ( 6 ): 517-525. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200405.

( 收稿日期: 2018-06-05)

( 本文编辑: 谢意桃)

## 院前急救中修订版 Valsalva 动作治疗阵发性室上性心动过速疗效分析

刘仕杰<sup>1</sup> 孙运波<sup>2</sup><sup>1</sup>烟台市莱阳中心医院急诊科 265200; <sup>2</sup>青岛大学附属医院重症医学科 266003

通信作者: 孙运波, Email: 184443961@qq.com

**【摘要】** 目的 在院前急救中观察以修订版 Valsalva 动作治疗阵发性室上性心动过速 (PSVT) 疗效及其临床应用的可行性。方法 选取在 2016 年 9 月至 2018 年 3 月期间烟台市莱阳中心医院院前急救中接诊的 134 例阵发性室上性心动过速患者 (排除房颤和房扑), 采用随机数字表法将患者分为经典 Valsalva 动作组 (半卧位进行 Valsalva 动作) 和修订版 Valsalva 动作组 (半卧位进行 Valsalva 动作后立即平卧并直腿抬高下肢), 比较两组患者临床基本特征和恢复窦性心律成功率。结果 两组患者临床基本特征包括: 男性占比、年龄、PSVT 史、冠心病史、糖尿病史、高血压史、心脏瓣膜病史、肺炎史、慢性阻塞性肺病史、收缩压、舒张压、脉搏、末梢血氧饱和度比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。修订版 Valsalva 动作组患者复律成功率 (70.1%) 较经典版 Valsalva 动作组 (31.3%) 明显增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论 修订版 Valsalva 动作在院前急救中治疗阵发性室上性心动过速, 疗效确切, 复律成功率高, 有效节省治疗时间和花费, 可以作为院前急救常规首选一线治疗手段, 而且可以方便教会患者自行治疗。

**【关键词】** Valsalva 动作; 急救; 心动过速; 室上性; 心动过速; 阵发性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.05.025

阵发性室上性心动过速 (paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 在快速性心律失常中是较为常见类型之一, 发病率约占到 2.5/1 000 人<sup>[1-2]</sup>, 应用 Valsalva 动作治疗

阵发性室上性心动过速, 在国际指南上一直推荐使用<sup>[3]</sup>, 此方法简单实用, 安全易操作, 容易被患者接受, 且无花费成本。但是在实际临床操作中, 真正发生心脏复律的患者占比