

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.013

# FeNO 与肺功能指标联合检测在小儿咳嗽变异性哮喘中的诊断价值

刘 玲<sup>1</sup>,王卫刚<sup>1</sup>,赵金章<sup>2△</sup>

西北妇女儿童医院:1. 儿内一科(呼吸消化科);2. 新生儿科,陕西西安 710061

**摘 要:****目的** 探讨呼出气一氧化氮(FeNO)与肺功能指标联合检测在小儿咳嗽变异性哮喘中的诊断价值。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月该院儿科收治的 60 例咳嗽变异性哮喘患儿作为观察组,另选取同期 60 例非咳嗽变异性哮喘的慢性咳嗽患儿作为对照组。比较两组 FeNO 及肺功能指标[最大呼气中段流速占预计值的百分比(MMEF)、25%肺活量时最大呼气流速占预计值的百分比(MEF25)、MEF50、MEF75]水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 FeNO 及肺功能指标对咳嗽变异性哮喘的诊断价值,比较不同病情程度咳嗽变异性哮喘患儿 FeNO 及肺功能指标水平,并分析咳嗽变异性哮喘严重程度与上述指标的相关性。**结果** 观察组 FeNO 水平明显高于对照组,MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );ROC 曲线分析结果显示,FeNO、MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 诊断咳嗽变异性哮喘的曲线下面积(AUC)分别为 0.726、0.638、0.611、0.709、0.734,5 项指标联合检测的 AUC 为 0.901;轻度组 FeNO 水平低于中度组和重度组,MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 水平均高于中度组和重度组,中度组 FeNO 水平低于重度组,MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 水平均高于重度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );咳嗽变异性哮喘严重程度与 FeNO 呈正相关( $P<0.05$ ),与 MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 均呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** FeNO 及肺功能指标(MMEF、MEF75、MEF50、MEF25)与咳嗽变异性哮喘的发生和发展密切相关,对咳嗽变异性哮喘均有一定的诊断价值,且联合检测具有更高的灵敏度和特异度,可明显提高咳嗽变异性哮喘的诊断效能。

**关键词:**呼出气一氧化氮; 肺功能; 小儿; 咳嗽变异性哮喘

**中图法分类号:**R562

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)20-3000-04

## Diagnostic value of FeNO combined with pulmonary function index in children with cough variant asthma

LIU Ling<sup>1</sup>,WANG Weigang<sup>1</sup>,ZHAO Jinzhang<sup>2△</sup>

1. Department of First Pediatrics (Department of Gastroenterology); 2. Department of Neonatology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shanxi 710061, China

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) combined with pulmonary function in children with cough variant asthma (CVA). **Methods** A total of 60 children with cough variant asthma admitted to the Department of Pediatrics of the hospital from March 2020 to March 2022 were selected as observation group, and 60 children with chronic cough without cough variant asthma during the same period were selected as control group. The levels of FeNO and pulmonary function indexes [maximum mid-expiratory flow percentage of predicted value (MMEF), maximum expiratory flow percentage of predicted value at 25% of vital capacity (MEF25), MEF50, MEF75] were compared between the 2 groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of FeNO and pulmonary function indexes for cough variant asthma. The levels of FeNO and pulmonary function indexes in children with different degrees of cough variant asthma were compared, and the correlation between different degrees of cough variant asthma and the above indexes was analyzed. **Results** The level of FeNO in observation group was significantly higher than that in control group, and the levels of MMEF, MEF75, MEF50 and MEF25 in observation group were lower than those in control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of FeNO, MMEF, MEF75, MEF50 and MEF25 in the diagnosis of cough variant asthma was 0.726, 0.638, 0.611, 0.709 and 0.734 respectively, and the AUC of combined detection of the five indicators was 0.901. The level of FeNO in mild group was lower than that in moderate group and severe group, and the levels of MMEF, MEF75, MEF50, MEF25 were higher than those in moderate group and the severe group ( $P<0.05$ ). The level of FeNO in moderate group was lower than that in severe group, and the levels of MMEF, MEF75, MEF50, MEF25 in moderate group were higher than those in severe group ( $P<0.05$ ). The severity of cough variant asthma was positively correlated with FeNO ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with MMEF, MEF75, MEF50,

MEF25 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** FeNO and pulmonary function indexes(MMEF, MEF75, MEF50, MEF25) are closely related to the occurrence and development of cough variant asthma, and they have certain diagnostic value for cough variant asthma, and combined detection has higher sensitivity and specificity, which can significantly improve the diagnostic efficiency of cough variant asthma.

**Key words:**exhale nitric oxide; pulmonary function; children; cough variant asthma

咳嗽变异性哮喘是一种常见而特殊的哮喘类型,具有起病隐匿、病程长、病情反复的特点<sup>[1]</sup>。目前,咳嗽变异性哮喘的治疗方法与普通哮喘相似,包括吸入性支气管扩张剂、抗组胺药物和糖皮质激素类药物治<sup>[2]</sup>。近年来,由于环境污染和非典型病原体感染增加,咳嗽变异性哮喘的发病率逐年上升,其诊断方式引起了医学界的广泛关注<sup>[3]</sup>。在临床实践中,支气管激发试验通常用于诊断咳嗽变异性哮喘,但支气管激发试验程序复杂、耗时,并且易增加支气管痉挛的风险<sup>[4]</sup>。因此,寻找一种简单、有效的诊断方法显得尤为重要。呼出气一氧化氮(FeNO)是一种无创、敏感和方便的生物标志物,常用于监测嗜酸性下呼吸道炎症反应,且操作简单<sup>[5]</sup>。肺功能检查是诊断咳嗽变异性哮喘的“金标准”,但由于其操作复杂,费时费力,且存在一定的假阳性,限制了临床应用<sup>[6]</sup>。本研究探讨 FeNO 和肺功能指标检测在儿童咳嗽变异性哮喘中的诊断价值,以提高咳嗽变异性哮喘的检出率,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月本院儿科收治的 60 例咳嗽变异性哮喘患儿作为观察组,另选取同期 60 例非咳嗽变异性哮喘的慢性咳嗽患儿作为对照组。观察组男 39 例,女 21 例;年龄 5~12 岁,平均(8.72±2.43)岁;病程 3 个月至 1 年,平均(7.37±2.74)个月。对照组男 37 例,女 23 例;年龄 5~12 岁,平均(9.16±2.63)岁;病程 3 个月至 1 年,平均(7.49±2.73)个月。观察组和对照组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。根据《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)》<sup>[7]</sup>将观察组患儿分为轻度组(28 例)、中度组(21 例)和重度组(11 例)。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》<sup>[8]</sup>中咳嗽变异性哮喘及慢性咳嗽的诊断标准;(2)年龄≤12 岁。排除标准:(1)对照组排除咳嗽变异性哮喘所致的咳嗽患儿;(2)合并过敏性疾病;(3)检

测前使用过免疫抑制剂;(4)患有恶性肿瘤;(5)存在肺部功能检查禁忌证;(6)患有心脑血管等器质性病变;(7)合并其他部位感染;(8)患有结缔组织疾病等全身疾病;(9)患有代谢和内分泌疾病;(10)患有精神疾病。所有患儿家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

**1.2.1 FeNO 水平检测** 采用 FeNO 检测系统[规格:SV-BSDE(VO3 版)无锡市尚沃医疗电子股份有限公司]对所有研究对象 FeNO 水平进行检测,严格按照说明书进行。检测前禁食 2 h,避免剧烈运动,患儿取坐位,于安静状态下深呼吸,排出肺部气体,使用匀速呼吸连续呼气 10 s 以上,90 s 后得出 FeNO 结果,结果以 ppd 表示。

**1.2.2 肺功能指标水平检测** 采用肺功能仪[康尔福盛(上海)商贸有限公司,型号:Master Screen]检测所有研究对象肺功能指标,包括最大呼气中段流速占预计值的百分比(MMEF)、25%肺活量时最大呼气流速占预计值的百分比(MEF25)、MEF50、MEF75。所有研究对象均检测 2 次,取均值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 FeNO 及肺功能指标对咳嗽变异性哮喘的诊断价值。采用 Spearman 相关分析 FeNO 及肺功能指标与咳嗽变异性哮喘严重程度的相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 观察组和对照组 FeNO 及肺功能指标水平比较** 观察组 FeNO 水平明显高于对照组, MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组和对照组患儿 FeNO 及肺功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | FeNO(ppd)  | MMEF(%)     | MEF75(%)    | MEF50(%)    | MEF25(%)    |
|----------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 观察组      | 60       | 42.58±9.27 | 47.54±15.51 | 67.09±21.45 | 59.66±18.72 | 50.33±17.46 |
| 对照组      | 60       | 35.82±7.94 | 60.82±19.74 | 80.26±23.69 | 72.41±19.83 | 63.49±19.67 |
| <i>t</i> |          | 4.290      | -4.097      | -3.192      | -3.622      | -3.876      |
| <i>P</i> |          | <0.001     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001      |

**2.2 FeNO 及肺功能指标诊断咳嗽变异性哮喘的 ROC 曲线分析** ROC 曲线分析结果显示, FeNO、MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 诊断咳嗽变异性哮

喘的曲线下面积(AUC)分别为 0.726、0.638、0.611、0.709、0.734,5 项指标联合检测诊断咳嗽变异性哮喘的 AUC 为 0.901。见表 2、见图 1。

表 2 FeNO 及肺功能指标对咳嗽变异性哮喘的诊断效能

| 指标    | 最佳截断值      | SE    | P      | AUC(95%CI)         | 灵敏度   | 特异度   |
|-------|------------|-------|--------|--------------------|-------|-------|
| FeNO  | 39.438 ppd | 0.048 | 0.001  | 0.726(0.637~0.803) | 0.767 | 0.667 |
| MMEF  | 63.74%     | 0.051 | <0.001 | 0.638(0.546~0.724) | 0.800 | 0.500 |
| MEF75 | 100.37%    | 0.052 | <0.001 | 0.611(0.518~0.699) | 0.967 | 0.283 |
| MEF50 | 78.34%     | 0.048 | <0.001 | 0.709(0.619~0.788) | 0.900 | 0.483 |
| MEF25 | 61.38%     | 0.046 | <0.001 | 0.734(0.645~0.810) | 0.717 | 0.683 |
| 5 项联合 | —          | 0.026 | <0.001 | 0.901(0.833~0.948) | 0.924 | 0.867 |

注:—表示无数据。

**2.3 轻度组、中度组和重度组 FeNO 及肺功能指标水平比较** 轻度组 FeNO 水平低于中度组和重度组, MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 水平均高于中度组和重度组, 中度组 FeNO 水平低于重度组, MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 均高于重度组, 差异均有统

计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。  
**2.4 FeNO 及肺功能指标与咳嗽变异性哮喘严重程度的相关性** 咳嗽变异性哮喘严重程度与 FeNO 呈正相关( $P<0.05$ ), 与 MMEF、MEF75、MEF50、MEF25 均呈负相关( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 轻度组、中度组和重度组 FeNO 及肺功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | FeNO(ppd)                | MMEF(%)                   | MEF75(%)                  | MEF50(%)                  | MEF25(%)                 |
|-----|----|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 轻度组 | 28 | 37.39±7.64               | 55.29±13.82               | 78.38±20.47               | 69.66±18.72               | 60.21±18.46              |
| 中度组 | 21 | 45.22±8.45 <sup>#</sup>  | 45.69±12.56 <sup>#</sup>  | 64.28±18.54 <sup>#</sup>  | 56.28±15.34 <sup>#</sup>  | 47.47±13.85 <sup>#</sup> |
| 重度组 | 11 | 53.25±9.67 <sup>#*</sup> | 34.36±11.47 <sup>#*</sup> | 49.57±14.63 <sup>#*</sup> | 42.83±13.05 <sup>#*</sup> | 32.85±9.87 <sup>#*</sup> |
| F   |    | 15.485                   | 10.794                    | 9.873                     | 11.037                    | 12.725                   |
| P   |    | <0.001                   | <0.001                    | <0.001                    | <0.001                    | <0.001                   |

注:与轻度组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ 。

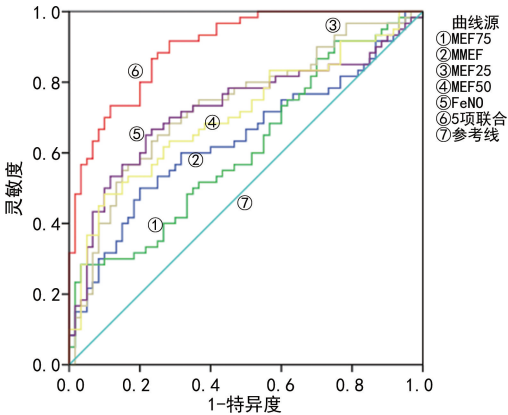


图 1 FeNO 及肺功能指标诊断咳嗽变异性哮喘的 ROC 曲线

表 4 FeNO 及肺功能指标与咳嗽变异性哮喘严重程度的相关性

| 指标    | 咳嗽变异性哮喘严重程度 |       |
|-------|-------------|-------|
|       | r           | P     |
| FeNO  | 0.294       | 0.014 |
| MMEF  | -0.167      | 0.001 |
| MEF75 | -0.158      | 0.008 |
| MEF50 | -0.253      | 0.018 |
| MEF25 | -0.215      | 0.016 |

3 讨 论

咳嗽变异性哮喘、上气道咳嗽综合征、呼吸道感染和胃食管反流是儿童慢性咳嗽的主要原因,其临床特征为持续反复咳嗽,发作时间较长,吸入冷空气和接触刺激性气味后加重<sup>[9]</sup>。咳嗽变异性哮喘的发病机制复杂,目前认为其与典型哮喘相似,发病机制为

特应性、气道高反应性和慢性炎症反应<sup>[10]</sup>。咳嗽变异性哮喘、咳嗽显性哮喘、典型哮喘等临床特征均为慢性干咳,如果不能准确诊断并选择合适的治疗方法,可能会错过最佳治疗时机<sup>[11]</sup>。目前,咳嗽变异性哮喘的诊断方法主要有支气管激发试验、支气管哮喘试验等,但是这些方法均有局限性<sup>[12]</sup>。肺功能检查可有效区分肺部感染的诊断结果,FeNO 水平检测能有效评估儿童气道炎症反应<sup>[13]</sup>。本研究采用 FeNO 和肺功能指标诊断咳嗽变异性哮喘,并对单项指标和 5 项指标联合检测诊断的灵敏度和特异度进行比较。

FeNO 是监测中心气道和外周小气道嗜酸性气道炎症反应的敏感标志物,临床上常用 FeNO 水平诊断哮喘和慢性咳嗽<sup>[14]</sup>。相关研究表明,与其他慢性咳嗽患者比较,咳嗽变异性哮喘患者 FeNO 水平明显较高<sup>[15]</sup>。然而,由于 FeNO 最佳截断值、灵敏度和特异度的差异,FeNO 对咳嗽变异性哮喘的诊断效果仍存在一定争议。本研究发现,观察组 FeNO 水平明显高于对照组,重度组 FeNO 水平明显高于中度组和轻度组,且与咳嗽变异性哮喘严重程度呈正相关( $P<0.05$ ),说明 FeNO 水平参与了咳嗽变异性哮喘的发生和发展,且病情越严重,FeNO 水平越高。ROC 曲线分析结果显示,FeNO 在诊断咳嗽变异性哮喘方面具有一定的临床价值。相关研究表明,FeNO 与儿童咳嗽变异性哮喘严重程度密切相关,其水平在咳嗽变异性哮喘患儿中更高<sup>[16]</sup>。另有研究表明,咳嗽变异性哮喘患儿 FeNO 水平明显升高,可有效反映患儿气道炎症反应和控制情况<sup>[17]</sup>,二者与本研究结果类似。

常规肺活量检测是评估和诊断儿童慢性咳嗽病因的重要方法。以往有研究表明,咳嗽变异性哮喘最

常见的特征是气道功能障碍,尤其是小气道功能障碍,用于评估小气道的常规肺功能参数包括 MMEF、MEF25 和 MEF50<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,咳嗽变异性哮喘患儿 MMEF、MEF75、MEF50 和 MEF25 水平均明显低于慢性咳嗽患儿,说明咳嗽变异性哮喘的主要特征是小气道功能障碍。相关研究表明,肺功能检查可作为慢性咳嗽患者筛查咳嗽变异性哮喘的指标,小气道功能降低更为明显<sup>[19-20]</sup>,与本研究结果相似。本研究还显示,肺功能指标(MMEF、MEF75、MEF50、MEF25)与咳嗽变异性哮喘严重程度呈负相关( $P < 0.05$ ),ROC 曲线分析结果显示,肺功能指标在诊断咳嗽变异性哮喘方面具有一定的临床价值。本研究结果显示,FeNO 联合肺功能指标(MMEF、MEF75、MEF50、MEF25)检测诊断咳嗽变异型哮喘的 AUC 均高于单项指标检测,表明 5 项指标联合检测对咳嗽变异型哮喘具有更高的诊断价值。相关研究表明,FeNO 和肺功能指标检测可作为慢性咳嗽患者筛查咳嗽变异性哮喘的指标,联合使用效果更好<sup>[21]</sup>,与本研究结果一致。

综上所述,FeNO 及肺功能指标(MMEF、MEF75、MEF50、MEF25)与咳嗽变异性哮喘的发生和发展密切相关,与 FeNO 比较,肺功能指标用于诊断咳嗽变异性哮喘具有较高的灵敏度,但仍会出现漏诊、误诊可能,FeNO 联合肺功能指标检测有利于进一步提高咳嗽变异性哮喘的诊断效能,减少漏诊、误诊。本研究只观察了肺功能小气道指标,未对大气道指标进行研究,且样本量较少,在随后的研究中应扩大样本量,进一步分析肺功能大气道指标与咳嗽变异性哮喘的关系。

## 参考文献

- [1] RYBKA-FRACZEK A, DABROWSKA M, GRABCZAK E M, et al. Does bronchial hyperresponsiveness predict a diagnosis of cough variant asthma in adults with chronic cough: a cohort study[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 252.
- [2] TANG Q, LEI H, YOU J, et al. Evaluation of efficiency and safety of combined montelukast sodium and budesonide in children with cough variant asthma: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(25): e26416.
- [3] GAO J, WU F, WU S, et al. Inflammatory subtypes in classic asthma and cough variant asthma[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13(1): 1167-1173.
- [4] 黄晓,郑光强,陈江,等.支气管激发试验联合基础肺功能检查辅助用于咳嗽变异性哮喘患儿诊断价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(1): 78-80.
- [5] ZHANG L, LIU S, LI M, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in cough-variant asthma: an updated meta-analysis[J]. *J Asthma*, 2020, 57(3): 335-342.
- [6] 栾军. 免疫球蛋白 E 介导的咳嗽变异性哮喘患儿呼出气一氧化氮和肺功能指标水平分析[J]. *中国妇幼保健*,

- 2022, 37(11): 2015-2017.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组.《中华儿科杂志》编辑委员会.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.
- [8] 鲍一笑,陈爱欢,符州,等.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(3): 167-181.
- [9] DIAB N, PATEL M, O'BYRNE P, et al. Narrative review of the mechanisms and treatment of cough in asthma, cough variant asthma, and non-asthmatic eosinophilic bronchitis[J]. *Lung*, 2022, 10(1): 1007-1008.
- [10] 陈颖,黄俊文,杨淑奎,等.咳嗽变异性哮喘与嗜酸粒细胞性支气管炎表型与疗程研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15): 1851-1855.
- [11] 岳敬卫,王燕,张敏.维生素 D 联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效及对 IL-17 与 Treg 的影响分析[J]. *河北医学*, 2022, 28(5): 873-877.
- [12] 楚辉,张杰.呼出气一氧化氮检测在慢性咳嗽诊治中的价值[J]. *河北医药*, 2022, 44(15): 2299-2303.
- [13] 赖茂,谢楚杏.丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及对肺功能、FeNO 及气道炎症的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(11): 1434-1437.
- [14] 冀芮,王宇茹,柏金秀. FeNO、总 IgE、过敏原检测对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. *浙江医学*, 2022, 44(9): 954-957.
- [15] 张钰,张丽珍,申永旺,等.呼出气一氧化氮浓度、诱导痰嗜酸粒细胞分数及二者联合对咳嗽变异性哮喘与感染后咳嗽所致儿童慢性咳嗽的鉴别诊断价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(1): 88-91.
- [16] 张翊玲,路苹,郑梦凝,等.咳嗽变异性哮喘患者血清中 sPLA2-X 含量与 CysLT、iNOS、IL-33 及 FeNO 的关系研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1352-1357.
- [17] 景芳丽,田恬,孔月全.呼出气一氧化氮测定在咳嗽变异性哮喘患儿中的应用[J]. *海南医学*, 2021, 32(23): 3090-3092.
- [18] CHEN L C, ZENG G S, WU L L, et al. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients with or without allergic rhinitis [J]. *J Asthma*, 2021, 58(3): 326-333.
- [19] ZHU H, ZHANG R, HAO C, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) combined with pulmonary function parameters shows increased sensitivity and specificity for the diagnosis of cough variant asthma in children[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 23(25): 3832-3838.
- [20] WANG Y, ZHAO L, CHEN F, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide and small airway function in differentiating cough-variant asthma from typical asthma[J]. *Can Respir J*, 2021, 20(21): 995-996.
- [21] 蒋国路,陈小菊,蒋莉,等.呼出气一氧化氮联合肺功能及外周血嗜酸性粒细胞比例检测在咳嗽变异性哮喘诊断中的价值[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(5): 486-492.