

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.015

文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0071-05

呼出气一氧化氮检测在变应性支气管肺曲霉菌病随访中的价值

张黎¹, 刘双¹, 龙芳¹, 黄克武²

(1. 北京大学国际医院 呼吸与危重症医学科, 北京 102206; 2. 首都医科大学
附属北京朝阳医院 呼吸与危重症医学科, 北京 100020)

摘要: 目的 探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 浓度检测在变应性支气管肺曲霉菌病随访中的临床价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月-2016 年 1 月北京朝阳医院和北京大学国际医院呼吸科确诊的变应性支气管肺曲霉菌病且同时检测过血清过敏原总 IgE 和 FeNO 水平的患者 15 例, 根据患者临床症状及治疗反应分为加重期和非加重期, 比较血清总 IgE 和 FeNO 水平在不同时期的差异以及在同一患者中不同时期的变化幅度。**结果** 15 例纳入患者中, 男性 5 例, 女性 10 例; 年龄 (51.67 ± 13.95) 岁。其中 3 例患者有多次检测数据, 最后符合加重期的为 12 例次, 符合非加重期的为 8 例次, 加重期与非加重期的血清总 IgE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 加重期的 FeNO 水平高于非加重期 ($P < 0.05$)。**结论** FeNO 水平可作为判断变应性支气管肺曲霉菌病患者是否处于加重期的预测因素之一, 在治疗随访过程中具有重要价值。

关键词: 变应性支气管肺曲霉菌病; 呼出气一氧化氮; 总 IgE

中图分类号: R519

文献标识码: A

Value of FeNO in follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis

Li Zhang¹, Shuang Liu¹, Fang Long¹, Ke-wu Huang²

[1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, International Hospital of Peking University, Peking 102206, China; 2. Beijing Key Laboratory of Respiratory and Pulmonary Circulation, Beijing Institute of Respiratory Medicine (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University), Beijing 100020, China]

Abstract: Objective To investigate the clinical value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in the follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). **Methods** The retrospective analysis was carried out in 15 patients who were diagnosed as ABPA in Beijing Chaoyang Hospital and International Hospital of Peking University from January 2013 to January 2016 and whose total IgE of serum allergens and FeNO level had been tested. Two stages (aggravating stage and non-aggravating stage) were set according to the patients' symptoms and treatment reaction to Glucocorticoid. Total IgE and FeNO level were compared between the different stages. **Results** A total of 15 patients were enrolled. There were 10 female cases and 5 male cases with the average age of (51.67 ± 13.95) y. The FeNO level in the aggravating stage was higher than that in the non-aggravating stage ($P < 0.05$). The total IgE level was not significantly different between the two stages ($P > 0.05$). **Conclusions** FeNO level might be an predictive factor for assessment of aggravation of allergic bronchopulmonary aspergillosis patients. It has

收稿日期: 2017-11-28

[通信作者] 黄克武, E-mail: kewu@126.com

important value in ABPA treatment and follow-up.

Keywords: allergic bronchopulmonary aspergillosis; fractional exhaled nitric oxide; total IgE

变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是人体对吸入或者定植于气道内的曲霉菌抗原发生变态反应而引起的由嗜酸性粒细胞、肥大细胞等介导的肺部炎症疾病, 患者一般有哮喘或者囊性纤维化病史, 表现为血清总 IgE 和烟曲霉特异性血清过敏原总 IgE (简称总 IgE) 升高、肺嗜酸性粒细胞炎症及主要由嗜酸性粒细胞介导的组织损伤^[1]。

血清总 IgE 水平是 ABPA 患者诊断及随访的重要检查手段, 新的诊断标准将血清总 IgE 水平 $>1\ 000$ IU/ml 作为主要诊断标准之一。在治疗随访过程中, 如果患者血清总 IgE 较前升高 $\geq 50\%$ 并伴有临床症状和 / 或影像学加重, 考虑患者此时处于复发加重时期; 如果治疗 8 周时患者血清总 IgE 较前下降 $\geq 25\%$, 认为治疗有反应, 患者处于临床改善期^[2]。因此, 在 ABPA 治疗过程中, 临床医生常常将血清总 IgE 水平及其变化幅度作为判断患者是否加重或者稳定的依据, 从而调整系统性激素等药物的用量。然而, 无论是正常人还是 ABPA 患者, 血清总 IgE 水平变化范围很大^[3], 临床工作中也发现, 一些 ABPA 患者即使处于加重期, 血清总 IgE 水平较稳定期无明显升高, 却伴随着症状加重和 / 或嗜酸性粒细胞 (Eosinophil, EO) 水平升高, 需增加糖皮质激素用量才能控制病情。而一部分 ABPA 患者即使处于非加重期 (包括缓解期、治疗反应期), 血清总 IgE 水平也非常高, 或较加重期总 IgE 水平无明显下降。因此, 血清过敏原总 IgE 水平预测患者是否加重存在一定局限性。

ABPA 是一种肺内嗜酸性粒细胞介导为主的炎症疾病, 然而嗜酸性粒细胞与肺内嗜酸性粒细胞水平无相关, 只有一部分患者会表现为嗜酸性粒细胞水平升高。呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 可以反应中心或者外周气道嗜酸性粒细胞介导的炎症水平, 在哮喘患者的诊断和治疗过程中已经得到广泛应用^[4-5], 但目前尚无 FeNO 在 ABPA 患者中的相关研究。鉴于血清总 IgE 水平在 ABPA 患者的诊治过程中有重要指导价值, 本文以血清总 IgE 作为对照, 回顾性分析随访中同时检测过 FeNO 浓度的 ABPA 患者, 来评估 FeNO 浓度检测在 ABPA 患者中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月 -2016 年 1 月北京朝阳医院和北京大学国际医院门诊随诊或者住院的成人 ABPA 患者。纳入标准: (1) 易患因素: 支气管哮喘或者囊性纤维化; (2) 必要条件 (2 项均应满足): ① I 型 (速发型) 曲霉皮肤试验阳性或者曲霉菌特异性血清总 IgE 水平升高; ② 血清总 IgE 水平升高 ($>1\ 000$ IU/ml)。排除标准 (至少符合 3 项中的 2 项): (1) 血清曲霉菌沉淀素或者特异性血清总 IgG 抗体阳性; (2) 符合 ABPA 肺部影像表现: 包括一过性病变 (如肺炎实变、小叶中心结节、牙膏征、指套征、游走性片状高密度影) 或持续性病变 (如双规征、印戒征、支气管扩张或胸膜肺纤维化等); (3) 未使用糖皮质激素情况下, 外周血嗜酸性粒细胞总计数 >500 个 μl 。注: 如果患者血清总 IgE 水平 $<1\ 000$ IU/ml, 但符合其他全部标准, 也可诊断 ABPA。

记录患者的性别、年龄、病程、血清过敏原总 IgE 和烟曲霉特异性 IgE、FENO 值、影像学资料及治疗方案。实验室数据和 FENO 检查需为同时进行, 同一例患者的两次检查数据相隔 8 周以上。

根据患者的症状及治疗情况分为加重期和非加重期两组: ① 加重期是指已经明确诊断 ABPA, 近期 (1 月内) 因呼吸道症状如咳嗽、咳痰、喘息、呼吸困难等加重或者影像学加重而住院或门诊就诊且增加全身系统性激素用量后症状得到控制和好转的患者; ② 非加重期是已经明确诊断 ABPA, 症状稳定, 无咳嗽、咳痰、喘憋、呼吸困难等加重, 门诊定期复查未增加激素用量或者激素减量的患者。

1.2 检测方法

采用瑞典 Aerocrine 公司 NIOX MINO FeNO 测定系统, 参照美国胸科协会成人 FeNO 测量标准, 受试者吸入不带一氧化氮气体, 至肺总容量, 并以 50 ml/s 恒定气流呼气 (设定固定流速是因为 FeNO 有流速依赖性), 使呼出气达到稳定平台期。主要检测指标 FeNO (ppb) ($1\ \text{ppb}=1 \times 10^{-9}$ mol/L), 嘱患者先将肺内气体尽量呼出后, 将口唇包紧过滤器, 用力吸气约 5 s, 之后再嘱患者以平稳的气流速度将肺内气体排

出, 维持 10 s 左右, 90 s 后读取数值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 12.0 统计软件, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较符合正态分布的数据采用 t 检验, 不符合正态分布数据采用非参数 Mann-whitney 检验; 符合正态分布的相关性分析采用 Pearson 检验, 不符合正态分布的相关性分析采用 Spearman 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入分析的 ABPA 患者共 15 例, 其中, 14 例患者为从未吸烟者, 1 例患者有吸烟史, 但随访时已经戒烟 3 年。7 例患者肺部影像有支气管扩张表现。见表 1。

15 例患者中有 3 例患者有多次检测数据: 1 例患

者有 2 次数据, 分别为加重期和非加重期; 1 例患者有 3 次数据, 分别为 1 次非加重期和 2 次加重期; 1 例患者的 3 次数据, 分别为 1 次加重期和 2 次非加重期。因此最后纳入统计的为 20 例次, 其中加重期人次为 12 例, 非加重期人次为 8 例 (见表 1)。这些患者中, 加重期的 FeNO 水平高于非加重期 ($P < 0.05$), 而两组间的血清过敏原总 IgE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽然部分患者在检测时仍服用糖皮质激素, 但两组之间服用糖皮质激素的量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(见表 2 和附图)。

3 例有多次检测数据的病例分别为病例 5、病例 13 和病例 14。病例 5 非加重期时 FeNO 为 28 ppb, 而加重期时升高至 115 ppb, 而两次血清总 IgE 变化不明显; 同样在病例 13 和病例 14 发现在加重期和非加重

表 1 15 例确诊变应性支气管肺曲霉菌病患者在随访中的临床资料

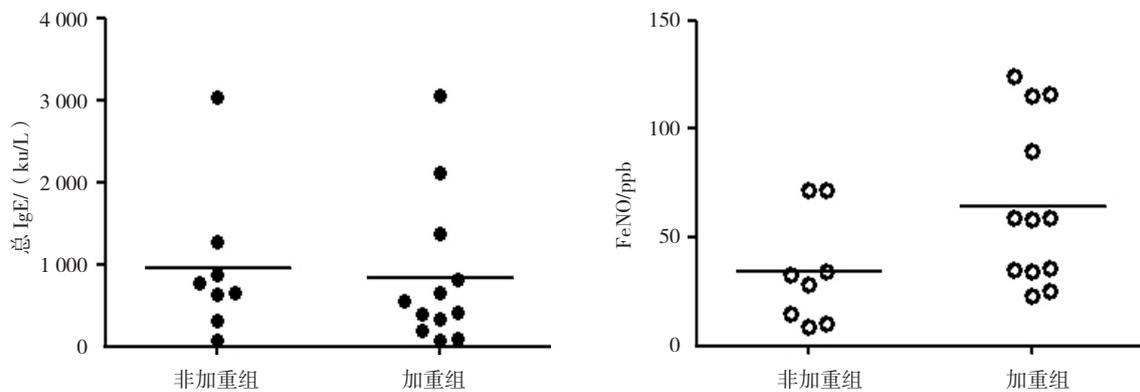
病例	性别	年龄	就诊日期	病程	加重时间	分期	症状	吸烟史
1	女	50	2014/9/16	40 年	1 月	加重期	胸闷、气短	从不
2	男	26	2014/9/1	9 月	1 周	加重期	咳嗽、咳痰	从不
3	女	39	2015/9/15	3 年		非加重期	病情稳定, 门诊复诊	从不
4	女	84	2015/1/15	6 年	1 周	加重期	咳嗽、咳痰、喘憋	从不
5	男	48	2015/07/22	40 年		非加重期	病情稳定, 门诊复诊	戒烟 3 年
			2015/10/28	40 年	3 d	加重期	喘憋	从不
6	女	42	2015/4/13	30 年	1 月	加重期	咳嗽、喘憋	从不
7	女	47	2015/8/15	20 年	2 周	非加重期	门诊复诊	从不
8	女	63	2015/9/9	3 年	1 周	加重期	咳嗽、喘憋	从不
9	男	62	2014/12/4	3 月	1 周	加重期	咳嗽、咳痰、喘息	从不
10	女	61	2015/6/5	5 年	1 周	加重期	发作性喘息	从不
11	女	49	2015/10/20	20 年		非加重期	病情稳定, 门诊复诊	从不
12	女	51	2015/10/16	9 年	15 d	加重期	咳嗽、咳痰、呼吸困难	从不
13	男	36	2014/10/15	2 年		非加重期	门诊复查	从不
			2015/9/6	3 年	1 周	加重期	咳嗽咳痰	从不
			2015/11/5	3 年	1 月	加重期	咳嗽咳痰	从不
14	男	64	2013/3/28	10 年	1 周	加重期	咳嗽、喘憋	从不
			2015/5/6	12 年		非加重期	门诊复查	从不
			2015/11/6	12 年		非加重期	门诊复查	从不
15	女	53	2015/11/15	20 年		非加重期	病情稳定, 门诊复诊	从不

续表 1

病例	口服强的松量 /mg	是否使用 ICS	总 IgE	FeNO/ppb	烟曲霉 IgE	有无支扩	就诊后处理
1	0	是	65.6	34	Ⅱ级	无	加用美卓乐 20 mg/d
2	0	否	1 383	25	Ⅲ级	有	加用美卓乐 24 mg/d
3	0	否	69.1	9	Ⅲ级	有	定期复查
4	20	是	2 122	36	Ⅳ级	无	收住院治疗
5	20	是	663	28	Ⅱ级	无	维持当前治疗
	20	是	650	115	Ⅱ级	无	强的松加量至 25 mg/d
6	0	是	3 054	59	Ⅱ级	有	加用美卓乐 24 mg/d
7	0	是	768	15	Ⅳ级	有	维持当前治疗
8	0	是	84.21	116	Ⅱ级	无	加用强的松 30 mg/d
9	0	是	409	90	Ⅰ级	无	加用强的松 20 mg/d
10	0	是	554	23	Ⅰ级	无	加用强的松 30 mg/d
11	0	是	3 042	34	Ⅳ级	有	定期复查
12	15	是	197	35	Ⅲ级	有	强的松加量至 20 mg/d
13	0	是	320	33	-	无	定期复查
	0	是	331	59	-	无	加用强的松 10 mg/d
	10	是	389	58	-	无	强的松加量至 15 mg/d
14	25	否	815	124	-	无	强的松加量至 30 mg
	10	否	633	72	-	无	强的松减量至 7.5 mg
	7.5	否	874	72	-	无	强的松减量至 5 mg
15	40	否	1 226	10	Ⅰ级	有	强的松减量至 35 mg

表 2 ABPA 非加重期和加重期患者结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	口服强的松量 /mg	FeNO/ppb	总 IgE/ (ku/L)
非加重期 (n=8)	50.63 ± 10.38	9.69 ± 14.17	34.13 ± 25.32	954.38 ± 915.81
加重期 (n=12)	52.42 ± 15.67	8.75 ± 9.80	64.50 ± 37.41	837.82 ± 914.09
t/Z 值	-0.308	-0.124	-1.970	-0.617
P 值	0.762	0.873	0.049	0.537



附图 ABPA 患者非加重期和加重期的总 IgE、FeNO 的比较

期过敏原血清总 IgE 变化幅度不如 FeNO 变化明显。

3 讨论

FeNO 是由气道细胞产生, 其浓度与炎症细胞数目高度相关, 作为气道炎症的标志物, 广泛用于气道疾病尤其是支气管哮喘的诊断和监测^[4-5]。ABPA 作为一种主要由嗜酸性粒细胞介导的炎症性疾病, 可引起 FeNO 水平升高。目前国内外尚无 FeNO 在 ABPA 患者中应用的相关研究, 本文首次通过回顾性的分析来评估 FeNO 在 ABPA 诊疗中的临床价值。

血清总 IgE 在 ABPA 的诊治过程中具有重要指导价值^[6-7], 因此, 文本回顾的所有患者均为同时检测过总 IgE、FeNO 检查的患者, 通过与血清总 IgE 水平进行比较, 来评估 FeNO 检测的价值。根据常规的 ABPA 分期标准, ABPA 分为 5 期, 即急性期、缓解期、复发加重期、激素依赖期及纤维化期^[2]。本文未根据此分期对患者进行区分, 而是根据临床工作的需要, 针对两类主要的 ABPA 人群进行区分, 一类为因咳嗽、咳痰、喘息等症状加重或者影像学加重而就诊并且加用或者增加激素用量后症状得以好转的确诊 ABPA 的患者, 另一类为确诊 ABPA 且症状稳定在门诊随访时未增加激素用量或者激素减量的患者。由于血清总 IgE 在不同人群中变化范围很大, 一般将其变化幅度作为治疗有效或者面临加重的标准^[3]。但是在临床工作中发现, 血清总 IgE 的变化并不敏感, 在许多症状加重的 ABPA 的患者中, 一部分人血清总 IgE 升高幅度不明显甚至降低, 某种程度上对临床判断造成困扰。本文的数据也证实了总 IgE 在加重期和非加重期并无统计学意义, 而 FeNO 水平在加重期高于非加重期, 因此, FeNO 水平或许可作为判断变应性支气管肺曲霉病患者是否处于加重期的预测因素之一, 在治疗随访中具有重要价值。

FeNO 水平受影响因素较多, 比如吸烟、使用激素等^[8]。本文所纳入的患者仅 1 例为曾经吸烟患者, 已戒烟 3 年, 余为从不吸烟患者。部分患者检测前仍在用系统性激素治疗, 经统计分析, 糖皮质激素的用量在两组之间差异无统计学意义。一般来说检测 FeNO 之前需停用糖皮质激素, 然而系统性糖皮质激素是 ABPA 的主要治疗手段^[9-10], 不能轻易停用。反之, 如果在使用激素的情况下患者的 FeNO 水平

仍比较高, 更反映了气道嗜酸性粒细胞炎症水平的增高。

如同过敏原总 IgE, FeNO 水平在不同个体中差异较大, 变化幅度或许更能体现病情变化。有 5 次检测结果的病例 5、病例 13 和病例 14 来看, 在加重期 FeNO 升高幅度较大似乎高于总 IgE 的变化幅度, 但由于样本量小, 尚需更大样本进行进一步前瞻性分析以证实。

综上所述, 在 ABPA 随访的过程中, 除了血清总 IgE 以外, FeNO 检测也可为监测指标之一, 有助于及时发现即将面临症状加重的患者, 从而合理调整用药。且 FeNO 作为一种无创、快捷的检测方法, 便于临床医生采用。

参 考 文 献:

- [1] GREENBERGER P A, BUSH R K, DEMAINE J G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 703-708.
- [2] AGARWAL R, CHAKRABARTI A, SHAH A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria[J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2013, 43: 850-873.
- [3] AGARWAL R, GUPTA D, AGGARWAL A N. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. *Respir Med*, 2010, 104(2): 204-210.
- [4] ESSAT M, HARNAN S, GOMERSALL T. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: A systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 751-768.
- [5] 龚颖, 叶伶, 金美玲. 呼出气一氧化氮的检测及其在支气管哮喘中的应用价值[J]. *中华哮喘杂志: 电子版* [J], 2010, 4(1): 64-67.
- [6] MAHBOOBEH M, LESLIE C. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update[J]. *Ther Adv Respir Dis*, (2012), 6(3): 173-187.
- [7] 胡红, 张丽, 余丹阳, 等. 变应性支气管肺曲霉病七例临床特点分析[J]. *中华结核呼吸杂志* [J], 2012, 35(1): 37-41.
- [8] 朱惠源, 吴景硕, 张钟, 等. 慢性喘息型支气管炎与支气管哮喘患者的呼出气一氧化氮检测对比研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(7): 47.
- [9] 刘番, 朱然, 孔德磊, 等. 伊曲康唑联合糖皮质激素治疗变态反应性支气管肺曲霉病的疗效分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(4): 6-9.
- [10] AGARWAL R, AGGARWAL A N, SEHGAL I S. Utility of IgE (total and *Aspergillus fumigatus* specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. *Mycoses*, 2016 Jan, 59(1): 1-6.

(张西倩 编辑)