

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.018
文章编号: 1005-8982 (2020) 06-0095-05

呼出气一氧化氮在支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠诊治中的应用价值

曹杉, 赖雁平, 李彬

(天津医科大学第二医院 呼吸内科, 天津 300211)

摘要: 目的 探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (ACO) 诊疗的应用价值。**方法** 选取2018年1月—2018年12月天津医科大学第二医院呼吸内科收治的ACO、哮喘及慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者共171例作为研究对象。其中, ACO患者41例 (ACO组), 哮喘患者44例 (哮喘组), COPD患者86例 (COPD组)。选取同期该院健康体检者45例作为对照组。分析4组临床特征、外周血指标、FeNO及肺功能指标 [第1秒最大呼气量 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、第1秒最大呼气量/预计值 (FEV₁%pred) 及第1秒最大呼气量/用力肺活量 (FEV₁/FVC)] 的差异, 以及FeNO与肺功能及外周血指标的关系。**结果** 哮喘组年龄低于COPD组及ACO组 ($P < 0.05$)。ACO组外周血EOS%、FeNO水平低于哮喘组, 而高于COPD组 ($P < 0.05$)。ACO组和哮喘组FeNO与外周血EOS%水平呈正相关 ($r_s = 0.383$ 和 $0.316, P = 0.044$ 和 0.037)。COPD组和ACO组的FEV₁、FVC、FEV₁%pred及FEV₁/FVC低于哮喘组 ($P < 0.05$)。**结论** FeNO和外周血EOS%对ACO诊断具有重要的参考价值, 与肺功能联合应用有助于ACO的诊断。

关键词: 肺疾病, 慢性阻塞性; 哮喘; 参考值; 诊断相关患者组

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

Value of exhaled nitric oxide in the diagnosis and treatment of asthma-COPD overlap syndrome

Shan Cao, Yan-ping Lai, Bin Li

(Department of Respiratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China)

Abstract: Objective To explore the value of exhaled nitric oxide (FeNO) in the diagnosis and treatment of in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACO). **Methods** A total of 171 patients were enrolled in this study, including 44 patients with asthma, 86 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 41 patients with ACO. 45 healthy subjects were selected as the control group. The differences of clinical characteristics, peripheral blood indexes, FeNO and pulmonary function include maximum expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), maximum expiratory volume in the first second/predicted value (FEV₁% pred), maximum expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) among the four groups were analyzed. And the relationship between FeNO and pulmonary function, peripheral blood indexes was analyzed. **Results** The age composition of asthma group was lower than that of COPD group and ACO group ($P < 0.05$). The levels of EOS% in peripheral blood and FeNO of ACO group were lower than those in asthma group but higher than those in COPD group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between FeNO and the level of EOS% in peripheral blood in ACO group and asthma group ($r_s = 0.383$ and $0.316, P < 0.05$). The levels

收稿日期: 2019-09-26

[通信作者] 赖雁平, E-mail: laintianyun@163.com; Tel: 13802071635

of FEV₁, FVC, FEV₁/% pred, FEV₁/FVC in COPD group and ACO group were lower than those in asthma group ($P < 0.05$). **Conclusion** FeNO and peripheral blood EOS% have important reference value for the diagnosis of ACO. Combination with pulmonary function is helpful in the diagnosis of ACO.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; asthma; reference values; diagnosis related patients group

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘都有较高的发病率, 临床都表现出气流受限。2014 年全球哮喘防治倡议 (global Initiative for asthma, GINA) 和慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global Initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 正式联合提出哮喘 - 慢阻肺重叠综合征 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)^[1], 并于 2017 年将其更名为支气管哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠 (asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, ACO)。指出 ACO 以持续气流受限为特点, 同时具有哮喘和 COPD 2 种疾病的特征, 但并未给出明确诊断标准。呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 在临床被用来检测嗜酸性粒细胞的气道炎症, 监测哮喘气道炎症, 评估糖皮质激素反应性, 并作为哮喘的治疗工具^[2]。然而, FeNO 在 ACO 和 COPD 患者中的确切作用尚待确定^[3]。本研究通过分析 ACO、哮喘、COPD 及健康对照组的临床特征、FeNO 及肺功能的差异, 旨在探讨 FeNO 在 ACO 临床诊疗中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2018 年 12 月天津医科大学第二医院呼吸内科收治的 ACO、哮喘及 COPD 患者共 171 例作为研究对象。其中, ACO 患者 41 例 (ACO 组)、哮喘患者 44 例 (哮喘组) 及 COPD 患者 86 例 (COPD 组)。择取同期本院 45 例健康体检者作为对照组。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ② ACO 患者符合 2014 年 GINA 指南中 ACOS 的诊断标准^[4]; ③哮喘患者符合中国支气管哮喘防治指南 (基层版)^[5] 诊断标准; ④ COPD 患者符合 2013 中华医学会呼吸病学分会制定的《COPD 诊治指南》诊断标准^[6]。排除标准: ①呼吸系统以外其他系统感染; ②肺结核、肺肿瘤、肺血管及肺间质疾病等其他呼吸系统疾病; ③有较为明显的心血管疾病 (美国纽约心脏病协会分级 \geq III 级) 或心血管疾病控制欠佳。本研究通过医院伦理委员会

批准。

1.2 方法

1.2.1 临床数据采集 采集 4 组临床数据, 包括年龄、性别、吸烟情况、身高、体重、肺功能指标中第 1 秒最大呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒最大呼气量 / 预计值 (forced expiratory volume in one second/predicted value, FEV₁/%pred)、第 1 秒最大呼气量 / 用力肺活量 (forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)、FeNO、入院时外周血白细胞计数 (white blood count, WBC)、中性粒细胞 (Neutrophils, NEU) 及嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophilic cells, EOS%)。

1.2.2 FeNO 测定 纳库伦呼气分析仪购自无锡市尚沃医疗电子股份有限公司。浓度测定采用一口气持续气流技术。选用条件: 当日无剧烈运动、无暴饮暴食、无吸烟及被动吸烟。测试方法: 测试者应保持平均呼气流速 50 ml/s, 维持约 10 s, 一氧化氮测定仪记录其中 ≥ 3 s 恒定不变的 FeNO 稳态浓度。受试者重复 3 次, 每次间隔 30 s, 测量值可允许偏差 $< 10\%$, 最后以平均值方式显示最终有效测量结果。

1.2.3 肺功能测定 德国耶格 (JAEGER) 肺功能仪购自北京领锋创业科技有限公司。在放松状态下进行检测, 受试者取坐位夹鼻, 口接咬口器与肺量计相连, 平静呼吸 4、5 次后完全吸气, 然后用力、快速、完全呼气; 在完全呼气后快速吸气至完全, 休息片刻后重复上述步骤, 完成 ≥ 3 次, 取得 FEV₁ 和 FVC 最大值。最佳 2 次 FVC 及 FEV₁ 的变异率 $< 5\%$; 若 FEV₁/FVC $< 70\%$, 则行沙丁胺醇支气管舒张试验。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 相关分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组一般资料比较

4组性别、身高、体重及吸烟史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而年龄比较,差异有统计学意义($P<0.05$),哮喘组年龄小于COPD组、ACO组及对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 4组外周血指标、肺功能、FeNO比较

4组外周血EOS%比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,哮喘组最高,ACO组次之,COPD组低于前两组($P<0.05$);COPD组与对照组比较,

差异无统计学意义($P>0.05$);哮喘组与ACO组外周血EOS%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。4组WBC及NEU%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

4组FEV₁、FVC、FEV₁%pred及FEV₁/FVC比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。ACO组、哮喘组及COPD组FEV₁、FVC、FEV₁%pred及FEV₁/FVC均较对照组差,FEV₁、FVC、FEV₁%pred及FEV₁/FVC均呈现不同程度下降($P<0.05$);COPD组和ACO组FEV₁、FVC、FEV₁%pred及FEV₁/FVC低于哮喘组($P<0.05$);COPD组与ACO组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 4组一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	身高/(cm, $\bar{x}\pm s$)	体重/(kg, $\bar{x}\pm s$)	吸烟史/例	
						有	无
ACO组	41	22/19	71.2±8.9	166.2±3.1	62.3±2.3	28	13
哮喘组	44	20/24	57.8±15.2	167.5±2.0	64.5±3.1	24	20
COPD组	86	54/32	75.9±8.8	164.8±1.6	63.5±1.8	59	27
对照组	45	28/17	61.7±10.3	167.0±3.6	67.7±2.7	27	18
t/ χ^2 值		4.353	34.776	1.358	0.196	13.134	
P值		0.235	0.000	0.246	0.659	0.371	

表2 4组肺功能、FeNO及外周血指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ %pred	FEV ₁ /FVC	FeNO/ppb	WBC/ ($\times 10^9/L$)	NEU%	EOS%
ACO组	41	1.10±0.46	2.21±0.75	47.07±17.38	50.22±11.63	45.74±42.03	8.85±4.32	66.75±14.41	3.90±7.03
哮喘组	44	1.75±0.76	2.56±0.90	67.19±20.28	66.97±12.09	49.75±55.24	8.36±3.48	66.82±16.85	4.50±8.52
COPD组	86	1.06±0.59	2.07±0.63	40.04±22.01	52.02±14.12	23.58±10.69	8.46±3.91	78.38±78.97	1.90±2.42
对照组	45	2.79±0.45	3.50±0.63	101.46±10.35	80.23±3.88	11.16±0.60	7.63±3.77	64.51±14.78	0.58±0.71
F值		88.260	35.960	87.715	70.727	13.345	0.497	0.982	5.541
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.685	0.402	0.001

4组FeNO比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,哮喘组最高,其与ACO组高于COPD组和对照组($P<0.05$);但哮喘组与ACO组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2和图1。

2.3 3组FeNO与肺功能、外周血指标的相关性

3组FeNO与各自肺功能均无相关性($P>0.05$)。ACO组和哮喘组FeNO与其外周血EOS%水平呈正相关($P<0.05$),而3组中FeNO与WBC、NEU%无相关性($P>0.05$)。见表3和图2、3。

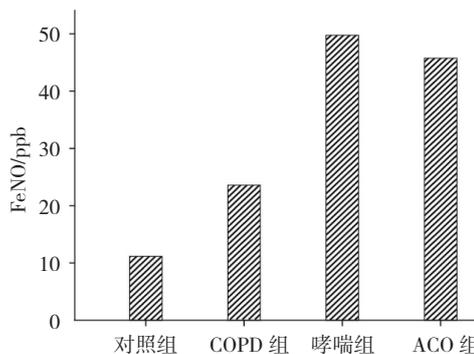


图1 4组FeNO比较 ($\bar{x}\pm s$)

表 3 3 组 FeNO 与肺功能、外周血指标的相关性分析

组别	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /%pred	FEV ₁ /FVC	WBC	NEU%	EOS%
ACO 组							
<i>r</i> 值	-0.220	-0.353	0.054	0.206	0.078	0.091	0.383
<i>P</i> 值	0.242	0.056	0.778	0.274	0.950	0.647	0.044
哮喘组							
<i>r</i> 值	-0.035	0.084	-0.078	-0.173	0.319	-0.070	0.316
<i>P</i> 值	0.830	0.601	0.627	0.279	0.061	0.651	0.037
COPD 组							
<i>r</i> 值	-0.121	-0.090	-0.196	-0.045	-0.163	0.023	0.145
<i>P</i> 值	0.356	0.517	0.134	0.683	0.157	0.834	0.183

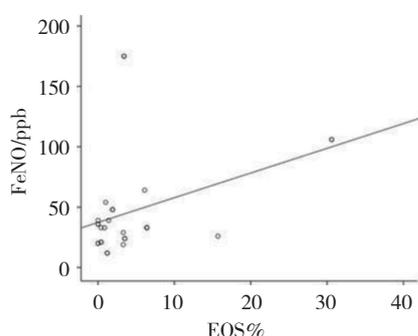


图 2 ACO 组 FeNO 与 EOS% 的相关性

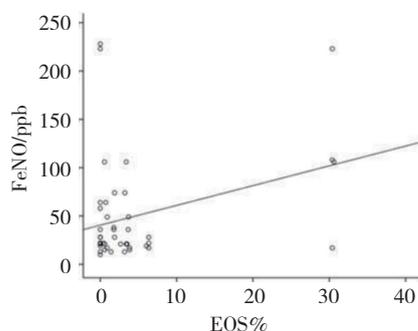


图 3 哮喘组 FeNO 与 EOS% 的相关性

3 讨论

COPD 和支气管哮喘均是临床中常见的气道阻塞性疾病。而 ACO 作为新提出的概念，对其治疗较少。因为患者通常被排除在哮喘和 COPD 研究^[4, 7]外。据报道，根据不同的人群样本、年龄组及定义^[4, 8]，ACO 患病率为 15% ~ 60%，对 ACO 的定义仍未达成共识。然而，与单独哮喘或 COPD 相比，ACO 病情更加严重^[9]，患者健康相关的生活质量更差，导致住院天数增加^[9-10]，其与更高的医疗费用存在关联。故在临床实践中需要寻找用于 ACO 新的生物标志物，指导 ACO 的诊断和治疗。

FeNO 在一氧化氮合酶催化作用下，在不同类型的呼吸道上皮细胞、炎症细胞及血管内皮细胞中产生。其被用作气道高反应性、气道炎症细胞总数、嗜酸性气道炎症及 Th2 介导气道炎症的已知标志物。通过使用电化学检测、化学发光或激光光谱设备^[11-12]，可通过快速、非侵入及可重复且易于接近实时的方法进行测量^[11]。高水平 FeNO 与嗜酸性炎症有关^[13]。因此，FeNO 在临床用来检测嗜酸粒细胞的气道炎症，监测哮喘气道炎症，评估糖皮质激素反应性，并作为哮喘的治疗工具^[2]。本研究亦发现，FeNO 在哮喘组的值最高，ACO 组次之，均高于 COPD 组，ACO 组和哮喘组 FeNO 与外周血 EOS% 呈正相关，与既往研究结果一致。但本研究尚未涉及 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数在 ACO 诊断中的可能截点。既往多个研究证实，不同 FeNO 截点和血液嗜酸性粒细胞计数在 ACO 诊断中的作用^[3, 14-15]。CHEN 等^[3]报道，FeNO 最佳诊断截点水平为 22.5 ppb，敏感性为 70.2%，特异性为 75.0%，其可区分 ACO 和 COPD。KOBAYASHI 等^[14]报道，FeNO 水平 (23.0 ppb) 与血液嗜酸性粒细胞计数 (156.2 细胞/ μ l) 相结合，对 ACO 诊断敏感性为 59.5%，特异性为 85.5%。然而，ACO 的诊断并未使用普遍接受的定义^[3, 15]，并且使用吸入糖皮质激素患者未被排除在这些研究外。而 TAKAYAMA 等^[16]的回顾性研究发现，25.0 ppb 是 FeNO 最佳诊断截点水平，在初始吸入糖皮质激素患者中区分 ACO 与 COPD 的敏感性为 60.6%，特异性为 87.7%。FeNO 水平 (25.0 ppb) 与血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 250 个/ μ l 结合显示高特异性 (96.1%)。其结果证明 FeNO 和血液嗜酸性粒细胞在 COPD 患者群体中对 ACO 的鉴别诊断的效用。可见关于 ACO 诊断，FeNO 截点、嗜酸性粒细胞计数截点并无统一论，仍是尚待解决的问题。

此外本研究还显示,哮喘、ACO及COPD患者平均年龄依次增加。这与刘彬等研究结果一致^[17]。研究还发现,ACO组、COPD组及哮喘组FEV₁、FVC、FEV₁pred/%及FEV₁/FVC较健康对照组均有不同程度的下降,其在COPD组与ACO组中表现尤为明显,该两组肺功能较哮喘组差。这与FU^[18]、CHUNG^[19]等的研究结果相同,提示ACO气道阻塞程度和小气道气流受阻更重。FU等^[18]认为,ACO引起的气流受限与COPD十分相似。其在反复的哮喘发作后,支气管从开始的痉挛状态逐渐进展气道重塑^[20];而COPD的小气道炎症反应持续存在且重于哮喘患者,因此两者的小气道功能障碍重于哮喘患者。但研究中3组患者中均未体现出FeNO与肺功能的相关性,这与既往很多研究结果亦一致^[2, 21-22]。

综上所述,ACO同时具有哮喘和COPD两种疾病的特征,具有独特的肺功能及炎症特点。结合FeNO和外周血EOS%能够有效判断ACO的气道炎症水平,结合肺功能有助于ACO的诊断。

参 考 文 献:

- [1] HANANIA N A, WITTMAN R, KESTEN S, et al. GINA-GOLD diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)[J]. *Chest*, 1994, 1(105): 111-116.
- [2] TAMADA T, SUGIURA H, TAKAHASHI T, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 2169-2176.
- [3] CHEN F J, HUANG X Y, LIU Y L, et al. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2385-2390.
- [4] CATALDO D, CORHAY J L, DEROM E, et al. A Belgian survey on the diagnosis of asthma-copd overlap syndrome[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 601-613.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(5): 331-336.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [7] SIN D D, MIRAVITLLES M, MANNINO D M, et al. What is asthma-copd overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 664-673.
- [8] BATEMAN E D, REDDEL H K, van ZYL-SMIT R N, et al. The asthma-copd overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(9): 719-728.
- [9] MENEZES A M, de MONTES O C A M, PEREZ-PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: Copd-asthma[J]. *Chest*, 2014, 145(2): 297-304.
- [10] ANDERSEN H, LAMPELA P, NEVANLINNA A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and copd[J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(4): 342-346.
- [11] BJERMER L, ALVING K, DIAMANT Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases[J]. *Respir Med*. 2014, 108(6): 830-841.
- [12] ALCAZAR-NAVARRETE B, ROMERO-PALACIOS P J, RUIZ-SANCHO A, et al. Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes[J]. *Nitric Oxide*, 2016, 54: 67-72.
- [13] ESSAT M, HARNAN S, GOMERSALL T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 751-768.
- [14] KOBAYASHI S, HANAGAMA M, YAMANDA S, et al. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2117-2123.
- [15] GOTO T, CAMARGO C A, HASEGAWA K. Fractional exhaled nitric oxide levels in asthma-COPD overlap syndrome: analysis of the national health and nutrition examination survey, 2007—2012[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2149-2155.
- [16] TAKAYAMA Y, OHNISHI H, OGASAWARA F, et al. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap[J]. *International Journal of COPD*, 2018, 13: 2525-2532.
- [17] 刘彬. 布地奈德联合噻托溴铵治疗慢阻肺合并哮喘的效果及对血清VEGF、ICAM-1、IL-13及IL-17水平的改善作用[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(29): 34-35.
- [18] FU J J, MCDONALD V M, GIBSON P G, et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(4): 316-324.
- [19] CHUNG J W, KONG K A, LEE J H, et al. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 795-804.
- [20] 韩国敬, 许菡苒, 胡红, 等. 哮喘-慢阻肺重叠综合征、哮喘及慢阻肺患者的肺功能及临床特征比较[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(11): 1122-1125.
- [21] JI Z, PAN X, JI F, et al. Fractional exhaled nitric oxide detection in treatment of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. *Second Military Med Univ*, 2016, 37(10): 1250-1255.
- [22] HUANG S Y, CHOU P C, WANG T Y, et al. Exercise-induced changes in exhaled no differentiates asthma with or without fixed airway obstruction from COPD with dynamic hyperinflation[J]. *Medicine*, 2016, DOI: 10.1097/MD.0000000000003400.

(唐勇 编辑)

本文引用格式:曹杉,赖雁平,李彬.呼出气一氧化氮在支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠诊治中的应用价值[J].*中国现代医学杂志*, 2020, 30(6): 95-99.