

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.010

糖皮质激素吸入对咳嗽变异性哮喘患者呼出气 NO 水平的影响*

吴奎¹, 王彦², 陈章¹, 周宏¹, 肖贞良^{1△}

(1. 成都军区总医院呼吸内科, 成都 610083; 2. 第三军医大学新桥医院呼吸疾病研究所, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察咳嗽变异性哮喘(CVA)患者呼出气 NO(FeNO)水平与气道炎症水平的关系,以及糖皮质激素对其的影响,并探讨其水平变化与气道炎症水平的关系。**方法** 经支气管激发试验确诊的 CVA 患者 14 例,予以布地奈德/福莫特罗吸入剂吸入治疗,分别于治疗前及治疗 6 个月后测定其引起 FEV₁ 降低 20% 的乙酰甲胆碱浓度(PC₂₀FEV₁)、FeNO 水平、诱导痰中嗜酸性粒细胞量及比例。**结果** FeNO 水平显著高于健康对照者,与 PC₂₀FEV₁ 水平呈显著负相关,而与诱导痰嗜酸性粒细胞比例呈显著正相关。经布地奈德/福莫特罗吸入治疗 6 个月后气道反应性逐渐下降,其诱导痰中嗜酸性粒细胞比例亦显著下降。**结论** CVA 患者 FeNO 水平显著升高,且此变化与患者气道炎症水平显著相关,而经吸入性糖皮质激素长效 β₂ 受体激动剂的联合制剂(ICS/LABA)治疗后,其水平显著下降,提示 FeNO 也许可以作为 CVA 患者气道炎症控制水平的标志。

[关键词] 糖皮质激素;咳嗽变异性哮喘;呼出气 NO**[中图分类号]** R654**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)08-1041-03

Effects of inhaled corticoids on the fractional exhaled NO levels in cough variant asthma patients*

Wu Kui¹, Wang Yan², Chen Zhang¹, Zhou Hong¹, Xiao Zenliang^{1△}

(1. Department of Respiratory Diseases, Chengdu Military General Hospital, Chengdu, Sichuan 610083, China;

2. Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the levels of fractional exhaled NO and airway inflammation cells in cough variant asthma(CVA)and the effect of inhaled corticoids. **Methods** CVA patients were treated with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation for 6 months. Before and after treatment, the provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second(PC₂₀FEV₁) was tested, and the levels of fractional exhaled No, and eosinophil in induced sputum were examined. **Results** The levels of FeNO, the percentage of eosinophil in induced sputum were significantly higher than control healthy subjects, and all decreased significantly after treated with ICS/LABA, together with elevated PC₂₀FEV₁. The levels of FeNO were significantly correlated with the percentage of eosinophil in induced sputum, and also negatively correlated to PC₂₀FEV₁. **Conclusion** The levels of FeNO in CVA patients were significantly higher than control healthy subjects, and correlated with the inflammation of airway, so FeNO may be used as a biomarker to determine the control level of airway inflammation in CVA patients.

[Key words] cough variant asthma; inhaled corticosteroids; fractional exhaled NO

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)^[1-2]是引起慢性咳嗽的一个重要原因,其主要发病机制仍然是支气管高反应性(AHR),而不是咳嗽反射敏感性的增加。经正规治疗后,CVA 患者支气管高反应性显著降低,但对辣椒素的咳嗽反射敏感性却无明显变化。吸入性糖皮质激素长效 β₂ 受体激动剂的联合制剂(ICS/LABA)是目前治疗哮喘较好的方法,具有不良反应少、使用方便等优点,也是 CVA 的常规治疗手段之一。哮喘患者经 ICS/LABA 治疗后,随着哮喘症状的缓解,其支气管高反应性也显著下降。经过一段时间的稳定后,可以考虑进行降级治疗。呼出气 NO(fractional exhaled NO, FeNO)检测通过光化学方法检测呼出气中的 NO 水平,具有使用方便、结果可靠的优点,它是一个无创的方法,不会造成哮喘的急性发作或急性加重。临床研究已经发现,FeNO 检测可以作为哮喘治疗控制水平的指标,在指导哮喘药物治疗方面有一定的作用^[3-4]。CVA 作为哮喘的早期表现,或者说作为哮喘的一种特殊类型,其 FeNO 水平显著高于正常人,而低于典型哮喘患者。激素治疗对其有何影响,是否也可以作为 CVA 药物使用的指

标,目前,尚未见相关报道。本研究旨在观察 ICS/LABA 的经典疗法对 CVA 患者 FeNO 水平的影响,进而探讨此指标与哮喘气道炎症的关系,并为 FeNO 应用于 CVA 治疗监控提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 年龄 18~63 岁、经确诊的 CVA 患者共 14 例(CVA 组)。诊断标准根据中华医学会《咳嗽诊治指南》进行诊断,均符合以下标准:孤立的持续 8 周以上的慢性干咳;无哮喘音或呼吸困难史,查体无明显阳性体征;胸部 X 线片检查无异常发现;排除鼻后滴漏综合征;排除胃食道反流性咳嗽;支气管激发试验阳性。正常对照组,以健康志愿者 12 例作为对照。

1.2 主要材料 布地奈德/福莫特罗粉吸入剂(商品名:信必可,阿斯利康公司,英国),乙酰甲胆碱(Sigma 公司,美国)。

1.3 方法 CVA 组以布地奈德/福莫特罗粉吸入剂 160/4.5 μg 吸入,每天 2 次,共治疗 6 个月。

1.3.1 两组患者一般临床资料比较 两组受试者的年龄、性别、身高、体质量、初始肺功能(FVC、FEV₁ 及 FEV₁/FVC%)

等数据经统计学比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	CVA 组	对照组	<i>P</i>
年龄(岁)	40.2±15.2	42.7±18.6	0.415
性别(男/女)	6/8	6/6	0.342
身高(cm)	170.3±10.8	172.5±10.2	0.572
体质量(kg)	67.9±15.7	64.9±16.3	0.613
FVC(%pred)	99.7±13.8	107.1±18.5	0.638
FEV ₁ (%pred)	95.4±16.9	101.4±17.7	0.217
FEV ₁ /FVC(%)	78.5±7.4	83.5±10.3	0.151

1.3.2 支气管激发试验 采用德国 Jaeger 公司生产的 MS-PFT 肺功能仪,以乙酰甲胆碱为激发剂。测定前 24 h 停止使用所有的抗哮喘药物。患者通过一个手持式雾化仪吸入乙酰甲胆碱雾,吸入时以潮式呼吸 2 min,呼吸气流 5 L/min。首先吸入生理盐水作为对照。接着吸入乙酰甲胆碱,浓度从 0.39 mg/mL 倍增至 20 mg/mL。FEV₁ 通过肺功能仪进行检测。FEV₁ 的下降,以吸入生理盐水后的 FEV₁ 作为基线。FEV₁ 持续检测至下降超过 20%时,或者最大浓度的乙酰甲胆碱已经使用时为止。

1.3.3 FeNO 测定 采用瑞典 Aerocrine 公司生产的 NIOX FeNO 测定系统检测 FeNO,在支气管激发试验前检测,严格按照操作指南进行操作。

1.3.4 诱导痰检测 诱导前 10 min 让患者吸入沙丁胺醇 400 μg,患者以清水漱口、鼻塞。以 3%高渗盐水超声雾化吸入 15 min,用力咳嗽并放置在培养皿内。若患者无痰或痰量不足,则换以 4%高渗盐水继续雾化吸入 7 min。选取咯出痰中的成形、黏稠部分置于试管中称质量,加入等质量的 1% DDT 在室温下充分溶解并离心,离心痰液制成痰涂片,以 wright 氏染液染色后,在高倍镜下数 200 个完整的炎性细胞,并计算嗜酸性粒细胞比例。

1.3.5 试验流程 CVA 患者于入组时、治疗 6 个月后分别检测 FeNO、血清总 IgE、诱导痰及支气管激发试验,期间以布地奈德/福莫特罗粉吸入剂 160/4.5 μg 吸入治疗,早晚各 1 次。健康对照组仅在第 1 天进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 8.0 软件进行分析处理。PC20-FEV₁ 以几何平均数和几何标准差来表示,其他的参数以 $\bar{x}\pm s$ 进行表示。不同组间的对比通过非配对的 *t* 检验进行。组间比较使用配对 *t* 检验进行。PC20-FEV₁ 使用对数值进行,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICS/LABA 对 CVA 患者 FeNO 的作用 结果表明,FeNO 水平显著高于对照组。而经 ICS/LABA 治疗后,其水平显著下降,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)见表 2。

表 2 ICS/LBABA 对 CVA 患者 FeNO 水平的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
CVA 组	14	43.28±13.62	17.75±8.46
对照组	12	15.94±7.26*	—

*: $P<0.01$,与 CVA 组治疗前比较。—:此项无数据。

2.2 ICS/LABA 对 CVA 患者气道反应性的作用 CVA 患者与典型哮喘患者一样,存在气道反应性增高,研究表明,ICS/

LABA 可以显著降低 CVA 的气道高反应性(表 3)。

表 3 ICS 对 CVA 患者 PC20-FEV₁ 的作用(mg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
CVA 组	14	2.53±1.25	4.36±1.23
对照组	12	ND	—

ND:未测出。—:此项无数据。

2.3 ICS/LABA 治疗对 CVA 患者诱导痰嗜酸性粒细胞的作用 与 FeNO 相似,CVA 患者诱导痰嗜酸性粒细胞比例显著增高。经 ICS/LABA 治疗后,CVA 患者诱导痰嗜酸性粒细胞比例显著下降,但与对照组比较差异无统计学意义(表 4)。

表 4 ICS 对诱导痰嗜酸性粒细胞的作用

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
CVA 组	14	5.85±3.57	2.29±1.32
对照组	12	0.04±0.61*	—

*: $P<0.01$,与 CVA 治疗前比较。—:此项无数据。

2.4 FeNO 与 PC₂₀FEV₁、诱导痰嗜酸性粒细胞的关系 相关性分析表明,CVA 患者 FeNO 水平与诱导痰嗜酸性粒细胞比例呈显著正相关,而与 PC₂₀FEV₁ 水平呈显著负相关($P<0.01$)。

3 讨论

本研究表明,CVA 患者 FeNO 水平显著高于正常人,经过 ICS 治疗后,其水平显著下降。相关性分析表明,FeNO 水平与患者 PC₂₀FEV₁ 水平呈显著负相关,而与诱导痰嗜酸性粒细胞比例呈显著正相关。作为一个无创的检查手段,FeNO 在呼吸系统疾病诊疗中已经得到广泛的研究^[5-6]。而目前的研究多集中于哮喘,研究表明 FeNO 可以帮助哮喘的诊断、ICS 治疗反应性的判断、哮喘控制水平的判断^[7-9]等方面。

2011 年 ATS 发布的 FeNO 临床应用指南指出^[8]:FeNO 反映了哮喘患者嗜酸性粒细胞气道炎症,其升高、提高存在着显著的嗜酸性粒细胞气道;在治疗中,FeNO 升高可以作为使用 ICS 治疗有效的一个标志。Donohue 等^[7]研究表明,FeNO 水平与哮喘患者 ICS 治疗的反应相关,FeNO 水平越高,患者对 ICS 治疗的反应越好;而 Voutilainen 等^[9]研究表明,在运动性哮喘患者,FeNO 水平升高提示未得到良好控制。而最近 Hirano 等^[4]研究发现,FeNO 长时间处于高水平,甚至可以提示激素抵抗性哮喘存在的可能。

CVA 的特征是以慢性咳嗽,而不伴有喘鸣或呼吸困难为特征。有学者认为 CVA 是哮喘的一种特殊类型^[10],也有学者认为是哮喘的前期表现。既往研究表明,CVA 患者的 FeNO 水平也显著高于正常人,但与哮喘患者相比,其水平较低^[11]。甚至有作者提出,FeNO 可以作为鉴别哮喘与 CVA 的指标之一,其临界点在 28 ppb^[11-12]。

不管 CVA 与哮喘的关系如何,在这些患者中,肺功能几乎是正常的,但对乙酰甲胆碱的反应性增加。在支气管舒张剂治疗后,咳嗽症状常迅速缓解。对于 CVA 患者的 AHR 水平,不同的报道存在着一定的争议^[13]。作者研究发现,CVA 患者仍存在着显著的 AHR。此 AHR 经治疗后,其水平显著下降,表现为 PC₂₀FEV₁ 浓度的显著升高,并且与 FeNO 水平呈显著负相关。

诱导痰嗜酸性粒细胞比例升高是哮喘的另一个临床特点,也是判断哮喘疗效的另一个标准。研究发现,在 CVA 患者,

诱导痰中嗜酸性粒细胞比例也显著增高,并且经过 ICS 治疗后,随着 FeNO 水平的下降,嗜酸性粒细胞比例也显著下降,二者呈显著的正相关。

研究表明,CVA 患者也是以嗜酸性粒细胞气道炎症为主,以气道高反应性为特点,经过 ICS/LABA 治疗后,嗜酸性粒细胞气道炎症显著抑制,气道高反应性下降,而 FeNO 水平的变化与这些指标的变化基本同步,提示监测 FeNO 水平也许可以用来指导 CVA 患者的治疗。

参考文献

- [1] De Diego A, Martínez E, Perpiná M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma[J]. *Allergy*, 2005, 60(11): 1407-1411.
- [2] Fujimura M, Hera J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids [J]. *Cough*, 2005, 1: 5-8.
- [3] Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management a randomised controlled trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(7): 624-631.
- [4] Hirano T, Matsunaga K, Suqiura H, et al. Persistent elevation of exhaled nitric oxide and modification of corticosteroid therapy in asthma [J]. *Respir Investig*, 2013, 51(2): 84-91.
- [5] Stonham C. Measuring airway inflammation using the fraction of exhaled nitric oxide[J]. *Nurs Stand*, 2013, 28(3): 35-39.
- [6] Haussermann S, Kappeler D, Schmidt A, et al. Fractional

exhaled nitric oxide in clinical trials: an overview[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 788: 237-245.

- [7] Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates[J]. *Respir Med*, 2013, 107(7): 943-952.
- [8] 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.
- [9] Voutilainen M, Malmberg LP, Vasankari T, et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma[J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(4): 347-353.
- [10] 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[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(6): 407-413.
- [11] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma[J]. *Allergologia Int*, 2013, 62(2): 251-257.
- [12] Fujimura M, Ohkura N, Abo M, et al. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma[J]. *Respirology*, 2008, 13(3): 359-364.
- [13] Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: a cross-sectional study[J]. *Cough*, 2009, 5(1): 3-7.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-12-25)

(上接第 1040 页)

济负担,提高医疗成本效益。因此,早期集束化治疗有利于减轻 PCNL 术后感染性休克患者病情严重程度,降低病死率。

参考文献

- [1] Vorrakitpokatorn P, Permtongchuchai K, Raksamani EO, et al. Perioperative complications and risk factors of percutaneous nephrolithotomy[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(6): 826-833.
- [2] Wang Y, Jiang F, Wang Y, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy septic shock and severe hemorrhage: a study of risk factors[J]. *Urol Int*, 2012, 88(3): 307-310.
- [3] Aron M, Yadav R, Goel R, et al. Multi-tract percutaneous nephrolithotomy for large complete staghorn calculi[J]. *Urol Int*, 2005, 75(4): 327-332.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.

- [6] Vincent JL, Van Nuffelen M. Septic shock: new pharmacotherapy options or better trial design? [J] *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(5): 561-570.
- [7] 甄洪涛,蔡懿,张杰,等. 经皮肾镜碎石术后并发感染性休克的处理与预防[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23): 3959-3960.
- [8] O'Keeffe NK, Mortimer AJ, Sambrook PA, et al. Severe sepsis following percutaneous or endoscopic procedures for urinary tract stones[J]. *Br J Urol*, 1993, 72(3): 277-283.
- [9] 喻莉,龙鼎,许涛,等. 严重感染和感染性休克早期集束化治疗临床分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(23): 3632-3634.
- [10] 瞿星光,张朝晖,周刚,等. 以集束化治疗为核心的临床路径在感染性休克患者中的应用[J]. *海南医学*, 2012, 23(2): 7-10.
- [11] 朱莹,陶然君,史雯,等. 严重脓毒症和脓毒性休克的急诊集束化治疗依从性调查分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(3): 138-141.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-17)