

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.0915.003.html\(2021-03-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210322.0915.003.html(2021-03-23))

肺泡一氧化氮测定在哮喘患者中的临床意义*

陈文丽, 韩梅, 于超伟, 庞桂芬[△], 杨林瀛, 赵志伟, 姜锋, 王少飞
(承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨肺泡一氧化氮测定(CaNO)在哮喘患者中的临床意义。**方法** 将2020年1—7月就诊于该院门诊存在咳嗽、呼吸困难症状超过3周或有哮喘病史的患者,前瞻性行口呼气一氧化氮测定和肺功能检查,分为哮喘组和非哮喘组,比较两组CaNO、支气管树的NO浓度(FeNO)与肺功能指标的关系。**结果** 共纳入研究对象196例,其中男88例(44.9%),女108例(55.1%),哮喘组115例(58.7%),非哮喘组81例(41.3%),两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。哮喘组FeNO(45.99 ± 30.63)ppb高于非哮喘组(18.98 ± 7.91)ppb,差异有统计学意义($P<0.05$)。哮喘组CaNO(12.98 ± 7.89)ppb高于非哮喘组(7.89 ± 4.30)ppb,差异有统计学意义($P<0.05$)。CaNO与FeNO呈正相关,与第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、25%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF25%pred)、50%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF50%pred)、75%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF75%pred)、用力呼气中期流速占预计值百分比(MMEF%pred)呈负相关。**结论** 哮喘患者FeNO和CaNO越高,提示气道嗜酸性粒细胞炎症越严重,小气道功能越差。

[关键词] 哮喘;呼出气;一氧化氮;肺功能;相关性

[中图分类号] R562.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)14-2442-04

Clinical significance of CaNO detection in asthmatic patients*

CHEN Wenli, HAN Mei, YU Chaowei, PANG Guifen[△], YANG Linying,
ZHAO Zhiwei, JIANG Feng, WANG Shaofei

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of
Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical significance of alveolar nitric oxide (CaNO) detection in the patients with asthma. **Methods** The patients with cough and dyspnea symptoms for more than 3 weeks or asthma history in the outpatients department of this hospital from January 2020 to July 2020 prospectively conducted the oral expiration CaNO and lung function examination, and divided into the asthma group and non-asthma group. The relationship between CaNO and fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO) with the lung function was compared between the two groups. **Results** A total of 196 subjects were included, including 88 males (44.9%), 108 females (55.1%), 115 cases (58.7%) in the asthma group and 81 cases (41.3%) in the non-asthma group. The general data had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The mean FeNO value in the asthma group was (45.99 ± 30.63) ppb, which was higher than (18.98 ± 7.91) ppb in the non-asthma group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The CaNO value in the asthma group was (12.98 ± 7.89) ppb, which was higher than (7.89 ± 4.30) ppb in the non-asthma group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). CaNO was positively correlated with FeNO, and negatively correlated with FEV1/FVC, FEV1%pred, MEF25%pred, MEF50%pred, MEF75%pred and MMEF%pred. **Conclusion** The higher the level of FeNO and Cano in asthmatic patients, indicating that the more severe the eosinophilic inflammation is, the worse the function of small airway is.

[Key words] asthma; expired gas; nitric oxide; pulmonary function; relevance

哮喘是一种以气道炎症为特征的异质性疾病,气道炎症导致不同程度的气道高反应和支气管收缩,出

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181157)。 作者简介:陈文丽(1985—),主治医师,硕士,主要从事慢性气道疾病

的研究。 [△] 通信作者, E-mail: pang-gf@sohu.com。

现可逆的气流受限,但随着病情进展,病程后期将存在持续气流受限^[1]。呼出气一氧化氮(NO)测定是公认的非创伤性的反映气道炎症的生物标志物,广泛用于哮喘患者气道炎症的监测。纳库伦呼气分析仪可以检测出鼻腔呼出气 NO 浓度(FnNO)、支气管树的 NO 浓度(FeNO)和肺泡的 NO 浓度(CaNO)^[2]。FeNO 主要反映大气道炎症,CaNO 主要反映小气道/肺泡炎症。多项研究已证实,FeNO 在支气管哮喘患者中明显高于健康人群^[3-4],然而目前缺乏对 CaNO 与哮喘关系的研究。哮喘患者持续的小气道炎症导致其小气道功能受损,CaNO 作为小气道炎症的标志物可能对哮喘患者小气道的炎症情况进行监测,从而进一步指导下一步治疗。本研究旨在探讨哮喘患者中 CaNO 与 FeNO 及肺功能的相关性,从而对肺泡一氧化氮测定在哮喘患者中的临床意义有更深入的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2020 年 1—7 月就诊于本院门诊存在咳嗽、呼吸困难症状超过 3 周或有哮喘病史的患者,前瞻性行口呼气一氧化氮测定(同时完成 FeNO 和 CaNO)和肺功能检查,根据病史和肺功能情况分为哮喘组和非哮喘组患者。哮喘组指的是根据《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》^[5]确诊为支气管哮喘的患者,非哮喘组指的是患者有咳嗽或呼吸困难症状,无哮喘病史,肺功能正常者。本研究经本院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 FeNO 和 CaNO 测定

FeNO 检测和 CaNO 检测采用无锡尚沃生物科技有限公司生产的纳库伦一氧化氮分析仪进行检测,FeNO 流速为 50 mL/s,CaNO 流速为 200 mL/s。要求测量前受试者 3 h 未食用富含氮的食品,1 h 内避免剧烈运动、禁止吸烟。由专业人士严格按照产品说明书进行操作,结果以 ppb(十亿分之一)表示。

1.2.2 肺功能检查

采用德国耶格公司的肺功能测试仪检测,由专业人士严格按照操作说明书进行,重复操作 3 次,取其最佳值,本研究采用的肺功能指标为第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、25%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF25%pred)、50%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF50%pred)、75%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比(MEF75%pred)、用力呼气中期流速占预计值百分比(MMEF%pred)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析,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。计数资料采用百分比(%)表示,组间采用 χ^2 检验进行比较。变量之间的相关性用 Pearson 相关分析,诊断价值采用受试者工作曲线(ROC)分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入研究对象 196 例,其中男 88 例(44.9%),女 108 例(55.1%),哮喘组 115 例(58.7%),非哮喘组 81 例(41.3%),两组间一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 FeNO、CaNO 比较

哮喘组 FeNO(45.99 ± 30.63)ppb,高于非哮喘组的(18.98 ± 7.91)ppb,组间差异有统计学意义($t = 7.751, P < 0.01$)。哮喘组 CaNO 水平为(12.98 ± 7.89)ppb,高于非哮喘组的(7.89 ± 4.30)ppb,组间差异有统计学意义($t = 4.73, P < 0.01$)。

2.3 肺功能的比较

两组比较,哮喘组的 FEV1/FVC、FEV1%pred、MEF25%pred、MEF50%pred、MEF75%pred、MMEF%pred 指标均低于非哮喘组,见表 2。

表 1 哮喘组和非哮喘组患者一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	身高($\bar{x} \pm s$,cm)	体重($\bar{x} \pm s$,kg)
哮喘组	115	57/58	46.73±13.68	162.65±8.47	69.15±12.97
非哮喘组	81	31/50	46.35±16.23	163.05±8.45	67.43±12.12
t/χ^2		2.450	2.450	-0.324	0.939
P		0.118	0.118	0.747	0.347

表 2 哮喘组和非哮喘组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV1/FVC (%)	FEV1%pred (%)	MEF25%pred (%)	MEF50%pred (%)	MEF75%pred (%)	MMEF%pred (%)
哮喘组	115	68.04±12.45	82.82±25.49	41.73±24.30	53.16±32.93	69.08±36.07	47.60±29.24
非哮喘组	81	78.03±11.08	103.49±14.26	61.22±22.98	67.40±30.10	101.94±24.24	71.92±21.20
t		-5.783	-6.600	-5.653	-3.086	-7.138	-6.394
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

2.4 FeNO 和 CaNO 对哮喘的诊断价值

哮喘患者中,ROC 曲线下 FeNO 的截断值为 24 ppb,ROC 曲线下面积为 0.837。CaNO 的 ROC 曲线下截断值为 10.6 ppb,曲线下面积为 0.690,见图 1。

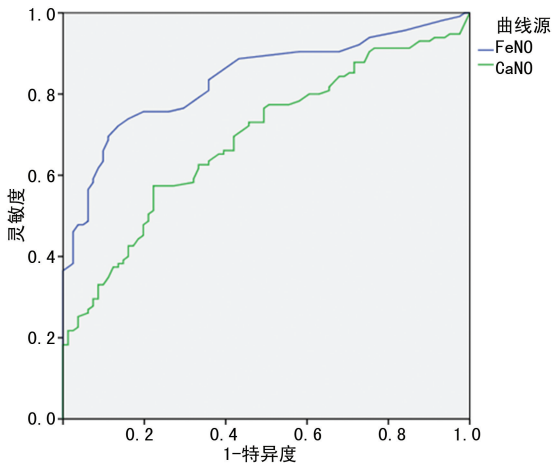


图 1 哮喘患者 FeNO 和 CaNO 的 ROC 曲线

2.5 CaNO、FeNO 与肺功能的关系

哮喘组 CaNO 与 FeNO 呈正相关($r = 0.354$, $P < 0.01$),CaNO、FeNO 与年龄、身高、体重无相关性,与 FEV1/FVC、FEV1% pred、MEF25% pred、MEF50% pred、MEF75% pred、MMEF% pred 呈负相关,见表 3。

表 3 哮喘组 CaNO、FeNO 与肺功能的关系

项目	CaNO		FeNO	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.016	0.822	-0.093	0.195
身高	0.103	0.150	0.114	0.110
体重	-0.015	0.834	0.049	0.492
FEV1/FVC(%)	-0.155	0.030	-0.192	0.007
FEV1%pred(%)	-0.298	0.000	-0.284	0.000
MEF25%pred(%)	-0.199	0.005	-0.255	0.000
MEF50%pred(%)	-0.188	0.008	-0.141	0.048
MEF75%pred(%)	-0.199	0.005	-0.249	0.000
MMEF%pred(%)	-0.205	0.004	-0.253	0.000

3 讨论

支气管哮喘以气道炎症为特征,大多数哮喘患者表型为嗜酸性气道炎症,气道炎症水平是评估支气管哮喘病情的重要内容,口呼气一氧化氮测定、肺功能检查和临床症状改善情况可作为观察炎症改善情况的手段^[6]。小气道炎症和阻塞在哮喘的病理生理方面起着重要作用,与哮喘的急性加重和气道高反应性有至关重要的作用,持续的小气道炎症导致气道重塑和严重哮喘^[7]。本研究表明哮喘患者的 FEV1/FVC、FEV1% pred、MEF75% pred、MEF50% pred、MEF25% pred、MMEF% pred 测量值均低于非哮喘患者,提示哮喘患者肺功能差,大小气道功能较非哮喘患者差,与其他

研究结果一致^[8]。

NO 是一氧化氮合酶作用于底物 L-精氨酸经氧化生成的产物。一氧化氮合酶包括 3 种同工酶,其中诱导型一氧化氮合酶在呼吸道上皮细胞特异性表达。在支气管哮喘发作时,多种炎症细胞因子刺激诱导型一氧化氮合酶高水平表达,导致 NO 产生增加^[2]。哮喘炎症表型分为嗜酸性粒细胞型、混合细胞型和寡细胞型,其中嗜酸性粒细胞型最常见^[9-10]。哮喘患者 CaNO 是反映小气道炎症的标志物,与 FeNO 联合检测可以评估哮喘患者的气道炎症情况,从而指导临床药物应用。FeNO 和 CaNO 呈正相关,这与其他研究结果一致^[11]。目前关于 FeNO 与哮喘关系的研究较多,然而关于 CaNO 与哮喘相关性的研究较少。本研究结果显示,哮喘组 FeNO 明显高于非哮喘组,与其他研究结果一致^[6,12]。本研究中,哮喘组 CaNO 亦明显高于非哮喘组,表明哮喘患者小气道/肺泡炎症明显增高,进一步验证了小气道炎症在哮喘患者中起着至关重要的作用。《2017ERS 肺部疾病呼气标志物技术标准》指出 FeNO 大于 25 ppb 存在气道炎症,25.00~50.00 ppb 为混合型气道炎症,大于 50 ppb 为嗜酸性粒细胞气道炎症;CaNO 大于 5.00 ppb 存在小气道炎症,5.00~10.00 ppb 考虑小气道混合炎症,大于 10.00 ppb 考虑为小气道嗜酸性炎症^[13]。本研究表明 ROC 曲线下 FeNO 的截断值为 24.00 ppb,低于 25.00 ppb,可能与本研究对象为门诊哮喘患者有关,门诊哮喘患者多为非急性发作期患者,该类患者规律应用吸入用糖皮质激素控制哮喘导致大气道炎症减轻,亦可能有部分患者为非嗜酸性气道炎症表型。但哮喘组 FeNO 为(45.99±30.63)ppb,远远大于 25.00 ppb,提示哮喘患者多数为嗜酸性粒细胞表型,与其他研究结果一致^[9-10]。CaNO 的 ROC 曲线下截断值为 10.60 ppb,提示哮喘患者存在小气道嗜酸性炎症,可能原因为大多数哮喘患者吸入用糖皮质激素颗粒主要沉积在大气道发挥作用,很少一部分到达小气道,故大多数的哮喘患者除应用吸入用糖皮质激素外需应用白三烯受体拮抗剂或抗组胺药物等抗炎药物控制哮喘,效果可能更佳。

肺功能中 MEF25% pred、MEF50% pred、MMEF% pred 三项指标中的两项低于 65% 则提示小气道功能障碍,本研究表明哮喘组上述 3 项指标均小于 65%,提示哮喘组患者存在小气道功能障碍。有研究表明 FeNO 与小气道功能测量值呈负相关^[8,14],本研究结果提示,FeNO 与 MEF75% pred、MEF50% pred、MEF25% pred、MMEF% pred 呈负相关,与此相符。然而关于哮喘患者 CaNO 与肺功能方面的研究较少,本研究表明 CaNO 与 MEF75% pred、MEF50% pred、MEF25% pred、MMEF% pred 呈负相关,证实 CaNO 与小气道功能障碍相关,CaNO 越高,小气道功能障碍越严重,与其他研究结果一致^[7]。MEF50% pred 与 FeNO 相

关($P=0.048$),与 CaNO 显著相关($P=0.008$),可能该指标更能反映小气道功能。关于 FeNO、CaNO 和小气道功能之间的相关性仍存在争议, FUJISAWA 等^[7]研究表明稳定期哮喘患者中 FeNO 与肺功能中小气道阻塞指标无关,而 CaNO 与小气道阻塞指标呈负相关。然而,亦有研究表明,成人哮喘患者中 CaNO 与小气道功能障碍指标 FEF50% pred、FEF25%~75%pred 无相关性^[15]。出现不同研究结论的原因可能与研究对象的特征、疾病的严重程度、干预手段不同等有关。

综上所述,哮喘患者 FeNO 和 CaNO 越高,提示气道嗜酸性粒细胞炎症越严重,小气道功能越差,特别是 CaNO 更能反映小气道功能。本研究结果显示,门诊哮喘患者 CaNO 截断值为 10.60 ppb,提示门诊哮喘患者小气道炎症控制不佳,在临床实践中对于 CaNO 值超过 10.00 ppb 的患者除长期吸入用糖皮质激素外,还应联合应用白三烯受体拮抗剂或抗组胺药物,需进一步研究证实。

参考文献

- [1] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 [EB/OL]. (2020-09-23) [2020-10-10]. <http://www.ginasthma.org>.
- [2] DUONG-QUY S. Clinical utility of the exhaled nitric oxide (NO) measurement with portable devices in the management of allergic airway inflammation and asthma[J]. J Asthma Allergy, 2019, 12: 331-341.
- [3] KARRASCH S, LINDE K, RÜCKER G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review [J]. Thorax, 2017, 72 (2): 109-116.
- [4] SCHNEIDER A, FADERL B, SCHWARZBACH J, et al. Prognostic value of bronchial provocation and FENO measurement for asthma diagnosis—results of a delayed type of diagnostic study[J]. Respir Med, 2014, 108(1): 34-40.
- [5] 华雯, 黄华琼, 沈华浩.《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 446-451.
- [6] 邓彬兵, 李涛. 呼出气一氧化氮测定在支气管哮喘诊治中的应用[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(2): 116-119.
- [7] FUJISAWA T, YASUI H, AKAMATSU T, et al. Alveolar nitric oxide concentration reflects peripheral airway obstruction in stable asthma [J]. Respirology, 2013, 18(3): 522-527.
- [8] 董燕, 王晓玲, 倪瑾华, 等. 呼出气一氧化氮诊断老年小气道功能障碍的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1634-1636.
- [9] 张晓岩, 林江涛, 王文雅, 等. 35 例重症支气管哮喘患者临床特征和气道炎症表型[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 680-684.
- [10] 李红雯, 林江涛, 农英, 等. 支气管哮喘患者气道炎症表型分布及其与控制水平的相关性[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(22): 1692-1697.
- [11] 温赤君, 任文美, 朱瑶琼, 等. 哮喘儿童呼出气一氧化氮检测和肺泡一氧化氮质量浓度检测的临床价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(24): 44-46.
- [12] 荣庆娜, 赵晓玲, 李霞, 等. 非急性发作期支气管哮喘患者 FeNO 浓度与肺功能及血清 IL-17 IgE 的关系研究[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1348-1351.
- [13] HORVATH I, BARNES P J, LOUKIDES S, et al. A European respiratory society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease [J]. Eur Respir J, 2017, 49(4): 1600965.
- [14] 李瑞, 赵海金, 蔡绍曦, 等. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮、肺功能、ACQ7 评分之间的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(23): 1801-1805.
- [15] BRINDICCI C, ITO K, BARNES P J, et al. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity [J]. Chest, 2007, 131(5): 1353-1362.

(收稿日期: 2020-09-18 修回日期: 2021-03-22)