

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.024

肺泡气一氧化氮在初始治疗前低 FeNO 哮喘患者治疗中的价值

许重英, 钟明媚, 李 秀[△]

安徽医科大学第三附属医院呼吸与危重症医学科, 安徽合肥 230000

摘 要:**目的** 探讨初始治疗前低呼出气一氧化氮(FeNO)哮喘患者中,肺泡气一氧化氮(CaNO)水平升高能否作为吸入糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂(ICS+LABA)治疗获益的预测因子。**方法** 收集该院呼吸与危重症医学科就诊的具有哮喘临床特征、舒张试验阳性且 FeNO $\leq$ 50 ppb 的患者 60 例作为研究对象,依据 CaNO 水平是否升高分为 CaNO 升高组(>5 ppb)34 例及 CaNO 正常组(≤ 5 ppb)26 例,两组均给予布地奈德福莫特罗粉雾剂吸入治疗至少 4 周,治疗前后收集患者哮喘症状控制评估(ACT)评分、FeNO、CaNO 及肺功能检查结果。**结果** 两组患者治疗后肺功能均有不同程度改善,CaNO 升高组治疗后 ACT 评分、呼气峰流量(PEF)、剩余 25%肺活量时的瞬间流量(MEF25)及用力呼出 25%~75%肺活量之间的平均流量(MEF75-25)较 CaNO 正常组改善更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析提示,CaNO 水平与小气道指标 MEF25、MEF75-25 无相关性($r=-0.10,-0.04,P>0.05$),但与 MEF25、MEF75-25 治疗前后的改变量呈正相关($r=0.29,0.38,P<0.05$)。**结论** CaNO 可以作为远端气道炎症指标,CaNO 水平升高提示患者更能从 ICS+LABA 治疗中获益。

关键词: 支气管哮喘; 呼出气一氧化氮; 肺泡气一氧化氮; 气道炎症

中图法分类号: R562.2+5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)09-1274-04

Value of alveolar gas nitric oxide in treating asthmatic patients with low FeNO before initial treatment

XU Zhongying, ZHONG Mingmei, LI Xiu[△]

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract:**Objective** To investigate whether the increase of alveolar nitric oxide (CaNO) level in the asthmatic patients with low exhaled nitric oxide (FeNO) before initial treatment can serve as a predictive factor of obtaining benefit in the inhaled corticosteroids/long-acting β_2 receptor agonist (ICS+LABA) therapy. **Methods** Sixty patients with clinical characteristics of asthma, bronchial dilation test positive and FeNO $\leq$ 50 ppb in the department of respiratory and critical care medicine of this hospital were collected as the study subjects. According to whether CaNO increasing, the patients were divided into the CaNO increase group (>5 ppb, 34 cases) and CaNO normal group (≤ 5 ppb, 26 cases). Both groups were treated with budesonide/formoterol powder aerosol for at least 4 weeks. The asthma symptom control assessment (ACT), FeNO, CaNO and pulmonary function examination results were collected before and after treatment. **Results** The pulmonary function of the two groups was improved to different degrees after treatment, and the improvement of ACT score, PEF, MEF25 and MEF75-25 in the CaNO increase group was more significant compared with those in the CaNO normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The correlation analysis suggested that the CaNO level had no correlation with the small airway indicators MEF25 and MEF75-25 ($r=-0.10,-0.04,P>0.05$), but had the positive correlation with the change amounts of MEF25 and MEF75-25 before and after treatment ($r=0.29,0.38,P<0.05$). **Conclusion** CaNO can serve as an indicator of distal airway inflammation, and the increase of CaNO level suggests that the patients can obtain more benefit from ICS+LABA treatment.

Key words: bronchial asthma; exhaled nitric oxide; alveolar nitric oxide; airway inflammatory

支气管哮喘(简称哮喘)临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽,同时伴可变的气流受限,其

作者简介:许重英,男,医师,主要从事慢性气道疾病诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: 376563847@qq.com。

本文引用格式:许重英,钟明媚,李秀. 肺泡气一氧化氮在初始治疗前低 FeNO 哮喘患者治疗中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1274-1277.

本质特征为气道慢性炎症,多种炎症细胞参与该过程^[1-2]。肺功能检查可以评估气道阻塞程度,但不能评价气道炎症水平高低。目前用于检测气道炎症水平的方法包括诱导痰细胞学检查、支气管镜活检、肺泡灌洗等,但因其各自的局限性均不便在门诊广泛开展。有研究表明,在炎症因子的刺激下,气道炎症细胞可以合成一氧化氮合成酶(NOS),进而合成并释放一氧化氮(NO),通过测定呼出气一氧化氮(FeNO)水平可以评估气道炎症水平并制订治疗方案。GINA 指南指出:FeNO>50 ppb 提示患者能从吸入糖皮质激素(ICS)治疗中获益;FeNO≤50 ppb 的患者行 ICS 治疗需结合临床表现,谨慎使用。有研究发现,肺泡气一氧化氮(CaNO)可以反映远端气道炎症^[3],但能否指导哮喘的治疗尚无定论。本研究旨在分析采用吸入糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂(ICS+LABA)药物布地奈德福莫特罗粉雾剂治疗的初始低 FeNO 哮喘患者 CaNO 水平升高能否作为疗效的预测因子,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2020 年 6 月于本院呼吸与危重症医学科就诊的疑似哮喘患者作为研究对象,分别予以 FeNO、CaNO 及肺功能检查。纳入标准:(1)年龄 14~70 岁,性别不限;(2)具有反复发作的胸闷、喘息、气急或慢性咳嗽等呼吸道症状,或伴有气道高反应性(油烟、冷空气等刺激易引起咳嗽),经胸部 X 线片或胸部 CT 检查排除肺部炎症;(3)能配合 FeNO、CaNO、肺功能检查和支气管舒张试验检查,依从性好;(4)舒张试验(+)且 FeNO≤50 ppb。排除标准:(1)近 1 个月内使用激素或有上呼吸道感染史者;(2)伴有慢性心肺疾病或其他可引起胸闷、喘息、气急、慢性咳嗽等症状疾病的患者;(3)吸烟者。所有入组患者均签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 患者分组 收集符合入选条件的患者 60 例,依据 CaNO 水平高低分为 CaNO 升高组(>5 ppb)[34 例,其中男 16 例,女 18 例;年龄 25~70 岁,平均(50.68±14.06)岁]和 CaNO 正常组(≤5 ppb)[26 例,其中男 11 例,女性 15 例;年龄 34~70 岁,平均(51.54±12.64)岁]。

1.2.2 信息采集及观察指标收集 详细记录入组患者的性别、年龄、身高、体质量、体表面积、哮喘症状控制评估(ACT)评分等一般资料,对所有研究对象均予以布地奈德福莫特罗粉雾剂(每吸 160 微克:4.5 微克,1 天 2 次)治疗至少 4 周,4 周后再次评估 ACT 评分并复查 FeNO、CaNO 及肺功能。

1.2.3 相关指标检测 FeNO、CaNO 检测:患者在测试前 3 h 不得食用西兰花、生菜、芥蓝、莴苣、芹菜以及熏腌类食品,前 1 h 不得饮食、抽烟、剧烈运动。检测前对患者详细介绍操作步骤,确保患者在安静状态下能一次性独立完成检测[采用无锡尚沃公司纳库仑呼气分析仪(型号:Sunvou-P100)]。让患者手持吸气过滤器,呼出肺内余气,将滤嘴罩住口部后深吸气(达肺总量),使“笑脸”移动至下方,立即平稳呼气 6~10 s,使“笑脸”保持在蓝框中。分别检测呼气流速在 50、200 mL/s 时的呼气 NO 水平,系统自动分析并测算出 FeNO 及 CaNO 值。FeNO、CaNO 检测应在肺功能检查前完成^[4]。

肺功能检查:采用德国耶格公司生产的肺功能仪(型号 MasterScreen PFT System),指导患者正确吹气,要求每次检查需流速容量环曲线达标 3 次,且相邻 2 次的变异率应≤5%。将患者年龄、身高、体质量录入计算机中,由计算机自动计算出用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流量(PEF)、剩余 75%肺活量时的瞬间流量(MEF75)、剩余 50%肺活量时的瞬间流量(MEF50)、剩余 25%肺活量时的瞬间流量(MEF25)、用力呼出 25%~75%肺活量之间的平均流量(MEF75-25)等参考值。对患者行支气管舒张试验:吸入沙丁胺醇气雾剂 200 μg,15 min 后再次行肺功能检查,如患者 FEV₁ 改善≥12%且绝对值≥200 mL 为舒张试验(+).

ACT 评分:由经过专业培训的医务人员向患者说明问卷调查的目的,征求患者同意后,使用标准 ACT 评分问卷,由患者本人根据自身控制情况予以评分。ACT 评分越高,代表哮喘控制得越好。

1.3 统计学处理 使用 SPSS20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本均数的 *t* 检验;两变量之间的相关性采用 Pearson 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组患者一般资料比较 治疗前两组患者年龄、身高、体质量、体表面积、ACT 评分、FeNO 及肺功能相关指标比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 治疗后两组 FeNO、CaNO、ACT 评分及肺功能指标的比较 两组患者经 ICS+LABA 治疗后,CaNO 升高组 ACT 评分及肺功能指标(PEF、MEF25、MEF75-25)高于 CaNO 正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 治疗前后组内比较 CaNO 升高组、CaNO 正常组治疗后 ACT 评分及肺功能指标(FVC、FEV₁、

PEF、MEF75、MEF50、MEF25、MEF75-25)均有不同程度改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 治疗前两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	CaNO 正常组 ($n=26$)	CaNO 升高组 ($n=34$)	t	P
年龄(岁)	51.54±12.64	50.68±14.06	-0.25	0.807
身高(cm)	164.77±5.10	162.62±7.01	-1.31	0.195
体质量(kg)	64.81±6.58	63.65±5.59	-0.74	0.463
体表面积(m ²)	1.71±0.09	1.68±0.10	-1.28	0.206
ACT 评分(分)	12.15±2.41	13.18±1.91	1.83	0.072
FeNO(ppb)	29.00±7.48	33.21±9.81	1.81	0.074
CaNO(ppb)	4.25±0.69	9.12±2.71	10.06	<0.001
FVC(L)	2.93±0.53	2.69±0.78	-1.41	0.163
FEV ₁ (L)	1.90±0.56	1.73±0.71	-0.98	0.331
PEF(L/s)	3.98±1.03	3.92±1.55	-0.17	0.867
MEF75(L/s)	2.60±1.17	2.54±1.63	-0.17	0.868
MEF50(L/s)	1.41±0.74	1.34±1.08	-0.28	0.778
MEF25(L/s)	0.48±0.27	0.48±0.40	-0.10	0.922
MEF75-25(L/s)	1.00±0.31	1.04±0.46	0.24	0.810

表 2 两组患者治疗后 FeNO、CaNO、ACT 评分及肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	CaNO 正常组 ($n=26$)	CaNO 升高组 ($n=34$)	t	P
FeNO(ppb)	25.73±9.40	25.88±11.22	0.056	0.956
CaNO(ppb)	4.82±1.94	7.29±4.08	3.100	0.003
ACT 评分(分)	21.04±1.54	22.09±1.82	2.370	0.021
FVC(L)	3.21±0.50	3.21±0.70	-0.010	0.993
FEV ₁ (L)	2.32±0.46	2.27±0.64	-0.370	0.714
PEF(L/s)	4.42±1.23	5.23±1.84	2.050	0.045
MEF75(L/s)	3.23±1.30	3.40±1.59	0.470	0.642
MEF50(L/s)	1.82±0.73	1.87±1.11	0.200	0.843
MEF25(L/s)	0.59±0.25	0.81±0.55	2.160	0.036
MEF75-25(L/s)	1.23±0.65	1.70±0.97	2.040	0.046

2.4 CaNO 水平与小气道指标的相关性分析 相关性分析结果显示,CaNO 水平与小气道指标 MEF25、MEF75-25 无相关性($r=-0.10$ 、 -0.04 , $P>0.05$),但与其治疗前后的改变量呈正相关($r=0.29$ 、 0.38 , $P<0.05$)。

3 讨 论

哮喘急性发作时,中央大气道及周围小气道均会不同程度地被炎症累及,有研究认为,即使在稳定期,哮喘患者仍存在气道炎症。截至目前,尚不能明确哮喘患者气道炎症来源于中央大气道还是周围小气道,甚至不清楚在哮喘治疗过程中大气道和小气道的炎

症变化规律,而确定气道内炎症位置有助于针对性治疗。FeNO 是由 L-精氨酸在 NOS 的催化下生成的,目前已知的 NOS 有 3 种同工酶,其中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)为产生 NO 的主要亚型,可存在于炎症细胞(巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞)、气道上皮细胞、平滑肌细胞中^[5]。有研究表明,FeNO 和外周血嗜酸性粒细胞百分比呈正相关,FeNO 与气道嗜酸性粒细胞炎症表型有紧密关系^[6]。还有研究表明,在 50 mL/s 的呼气流速下检测的 NO(FeNO)主要反映近端气道或中央大支气管炎症^[7];CaNO 是呼气流速在 200 mL/s 时检测的远端气道及肺泡组织 NO 水平,反映远端小气道炎症,可作为远端气道炎症的指标^[8]。在未接受激素治疗的哮喘患者中,CaNO 水平与气道远端 iNOS mRNA 呈正相关^[9]。

本研究结果提示,CaNO 水平与小气道指标(MEF25、MEF25-75)无相关性,考虑气道炎症水平与气道功能并非呈一致关系,可能存在其他因素,如气道分泌物堵塞、气道重塑等引起气流受限。本研究显示,部分患者 CaNO 水平大幅升高,而部分患者 CaNO 水平处于正常范围,说明哮喘患者的气道炎症在不同级别的支气管中存在差异,换言之,大气道和小气道病变存在不均一性。这可能是因为哮喘发病过程中气道病变存在时相上的差异。还有研究表明,与大气道相比,小气道因其解剖及生理结构的特殊性,被认为与患者的气道反应性、哮喘控制水平及症状的严重程度有着更为密切的关系^[10]。目前,ICS 作为哮喘治疗的主要药物之一,相关指南均建议 FeNO>50 ppb 提示 ICS 治疗可取得良好效果,FeNO≤50 ppb 则应结合临床症状,谨慎选择。本研究纳入 FeNO≤50 ppb 的哮喘患者作为研究对象,采用 ICS+LABA 治疗后虽然两组患者肺功能均有不同程度改善,但 CaNO 升高的患者,肺功能部分指标改善更加明显,其症状亦能得到更好控制。考虑此类患者气道炎症可能主要位于小气道,尚未波及大气道或大气道仅存在较轻的炎症。相关性分析结果提示,CaNO 水平与治疗前后小气道指标的变化量呈正相关,其原因可能和小气道自身特点有关:小气道管径小,易受炎症等因素刺激,吸气相时受周围肺组织牵拉而扩张,气道内的 NO 可逆向进入肺泡,在呼气相时小气道受挤压提前闭合,导致气流受阻,治疗后气道炎症逐渐缓解,气流受限减轻,进而受阻于肺泡及远端细小支气管内的气体可以呼出。这也进一步解释了为何部分患者治疗后 CaNO 水平有所升高。

哮喘患者小气道病变同样可引起气流受限^[11],临床表现出胸闷、气喘、慢性咳嗽等症状。FeNO 和 CaNO 可分别作为中央气道和外周气道的炎症指标,有

助于指导治疗。入组的研究对象中部分患者 FeNO 升高,但气流受限程度却较轻,考虑气道反应性、气流受限程度及临床症状并非完全一致。FeNO 和肺功能可从不同的角度反映哮喘病情。FeNO 水平升高,有助于指导哮喘药物的选择,CaNO 水平升高,同样提示可以从 ICS+LABA 治疗中获益。

目前关于 CaNO 指导哮喘治疗的研究国内较缺乏相关报道,本研究虽然有一定的指导作用,但也存在局限性,如纳入的样本量有限,部分患者年龄偏大且病程较长,不排除气道重塑等因素影响检测结果。同时纳入的标准为 FeNO $\leq$ 50 ppb 的哮喘患者,后期可进行多中心随机对照研究,进一步扩大样本量,选择 FeNO $\leq$ 25 ppb 的患者作为研究对象,进一步探讨 CaNO 水平与 ICS+LABA 疗效的关系。

参考文献

- [1] 张永明,林江涛,苏楠,等. 支气管哮喘患者气道炎症表型研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(5):348-351.
- [2] 屈小雪,刘雅莉,王健美. 不同炎症表型哮喘常用生物学标志物进展[J]. 临床与病理杂志,2019,39(6):1349-1355.
- [3] BERRY M, HARGADON B, MORGAN A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma[J]. Eur Respir J 2005,25(6):986-991.
- [4] KARAMPITSAKOS T, PROTOPAPAS A, GIANOLOUDI M, et al. The effect of bronchodilation and spirometry on fractional exhaled nitric oxide (FeNO₅₀), bronchial NO flux (JawNO) and alveolar NO concentration

- in children and young adults[J]. J Asthma,2018,55(8):882-889.
- [5] CAMELI P, BARGAGLI E, BERGANTINI L, et al. Extended exhaled nitric oxide analysis in interstitial lung diseases: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):E6187.
- [6] SOMA T, IEMURA H, NAITO E, et al. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma[J]. Allergol Int, 2018, 67(S1):S3-S11.
- [7] SARDÓN O, CORCUERA P, ALDASORO A, et al. Alveolar nitric oxide and its role in pediatric asthma control assessment[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14(1):126.
- [8] PARASKAKIS E, VERGADI E, CHATZIMICHAEL A, et al. The role of Flow-Independent exhaled nitric oxide parameters in the assessment of airway diseases[J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(14):1631-1642.
- [9] SATO Y, CHIBANA K, HORIGANE Y, et al. Comparison of inducible nitric oxide synthase mRNA expression in different airway portions and association with nitric oxide parameters from patients with asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(5):582-590.
- [10] MATSUSE H, KOHNO S. Leukotriene receptor antagonists pranlukast and montelukast for treating asthma[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(3):353-363.
- [11] USMANI O S, SINGH D, SPINOLA M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review[J]. Respir Med, 2016, 116(1):19-27.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2020-11-06)

(上接第 1273 页)

- [3] ZIEN A A, MOHAMMAD Y, FAHOUM S. The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Qatar Med J, 2016, 2015(2):18.
- [4] LIN T L, CHEN W W, DING Z R, et al. Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(4):e22831.
- [5] ZILKHA-FALB R, KAUSHANSKY N, KAWAKAMI N, et al. Post-CNS-inflammation expression of CXCL12 promotes the endogenous myelin/neuronal repair capacity following spontaneous recovery from multiple sclerosis-like disease[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13:7.
- [6] BARON R M, LEVY B D. Recent advances in understanding and treating ARDS[J]. F1000Res, 2016, 5:725.
- [7] 任旭斌,陈云凤,罗桐. 老年 COPD 患者血清 SP-D、SOD、

- ET-1、 α -HBD 水平及其与病情严重程度相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4):44-47.
- [8] ITO E, OKA R, ISHII T, et al. Fucosylated surfactant protein-D is a biomarker candidate for the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Proteomics, 2015, 127(Pt B):386-394.
- [9] 莫如敦,石慧,韦玲,等. 血清 TREM-1、SAA 检测在 AE-COPD 并发呼吸衰竭诊断及预后评估中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3):453-455.
- [10] YANG L, WANG M, GUO Y Y, et al. Systemic inflammation induces anxiety disorder through CXCL12/CXCR4 pathway[J]. Brain Behav Immun, 2016, 56:352-362.
- [11] 郭青春,张杰根,华军霞,等. 血清趋化因子 CXCL12 与 LCR 用于老年 COPD 合并呼吸衰竭患者预后预测的临床价值[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(9):1163-1166.

(收稿日期:2020-05-20 修回日期:2020-12-26)