

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.003

肺泡气一氧化氮、血清 S100A4、LXA4 在成人 支气管哮喘中的诊断价值*

冯敏娟¹, 安 太¹, 闫海花², 路海荣^{2△}

1. 延安大学咸阳医院呼吸与危重症医学科, 陕西咸阳 712000; 2. 咸阳彩虹医院医学检验科, 陕西咸阳 712021

摘要:目的 分析肺泡气一氧化氮(CaNO)及血清 S100 钙结合蛋白 4(S100A4)、脂氧素 A4(LXA4)水平与成人支气管哮喘患者肺功能的相关性及其联合检测对成人支气管哮喘的诊断价值。**方法** 选择延安大学咸阳医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 92 例成人疑似支气管哮喘患者为研究对象。对所有患者均开展 CaNO 及肺功能检查,并检测血清 S100A4、LXA4 水平。以支气管舒张试验阳性作为哮喘诊断的金标准,将患者分为哮喘组和非哮喘组,比较哮喘组和非哮喘组的 CaNO、S100A4、LXA4 水平及肺功能指标。以 Pearson 相关分析明确 CaNO、S100A4、LXA4 水平与肺功能指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能。**结果** 支气管舒张试验阳性 45 例,阴性 47 例,故哮喘组人数 45 例,非哮喘组人数 47 例。哮喘组 CaNO、S100A4、LXA4 水平分别为(9.25±2.71)ppb、(247.59±22.18)ng/L、(93.15±7.54)ng/L,高于非哮喘组的(5.37±1.06)ppb、(153.77±12.68)ng/L、(72.04±6.81)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。哮喘组治疗前 1 秒用力肺呼气容积(FEV1)与预计值比值(FEV1%)、用力肺活量(FVC)与预计值比值(FVC%)及 FEV1/FVC 分别为(65.21±6.21)%、(72.04±5.84)%、70.51±10.48,低于非哮喘组的(93.79±10.38)%、(90.57±6.10)%、86.65±11.56,差异有统计学意义($P<0.05$),且哮喘组治疗后 FEV1%、FVC%及 FEV1/FVC 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。CaNO、S100A4、LXA4 水平与 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC 均呈负相关($P<0.05$)。CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能优于上述 3 项指标单独检测。**结论** CaNO 及血清 S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能较好,且 3 项指标水平均与患者肺功能指标呈负相关。

关键词:支气管哮喘; 肺泡气一氧化氮; S100 钙结合蛋白 4; 脂氧素 A4; 肺功能

中图法分类号:R562.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1354-04

Diagnostic value of alveolar nitric oxide, serum S100A4, LXA4 in adult patients with bronchial asthma*

FENG Minjuan¹, AN Tai¹, Yan Haihua², LU Hairong^{2△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Medical Laboratory, Xianyang Caihong Hospital, Xianyang, Shaanxi 712021, China

Abstract: Objective To explore the correlations between alveolar nitric oxide (CaNO), serum S100 calcium binding protein 4 (S100A4), lipoxylate A4 (LXA4) and lung function in adult patients with bronchial asthma and the diagnostic value of their combined detection. **Methods** A total of 92 adult patients with suspected bronchial asthma who were admitted to Xianyang Hospital of Yan'an University from January 2019 to January 2022 were selected. All patients were examined for CaNO and lung function indexes, serum S100A4 and LXA4 levels were detected. Taking the positive bronchodilation test as the gold standard for the diagnosis of asthma, the patients were divided into asthma group and non-asthma group. The CaNO, S100A4, LXA4 levels and lung function indexes in the asthma group and non-asthma group were compared. Pearson correlation analysis was used to determine the correlations between CaNO, S100A4, LXA4 levels and lung function indexes. The efficacy of combined detection of CaNO, S100A4, and LXA4 levels in the diagnosis of bronchial asthma was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The results of bronchial dilation test showed that 45 cases were positive and 47 cases were negative, so there were 45 cases in the asthma group and 47 cases in the non-asthma group. The CaNO, S100A4 and LXA4 levels in the asthma group were

* 基金项目:国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心课题(W2019ZT583)。

作者简介:冯敏娟,女,主治医师,主要从事支气管哮喘的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:275863794@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230504.0847.002.html> (2023-05-04)

(9.25±2.71)ppb, (247.59±22.18)ng/L and (93.15±7.54)ng/L respectively, which were higher than those in the non-asthma group [(5.37±1.06)ppb, (153.77±12.68)ng/L and (72.04±6.81)ng/L, all $P<0.05$]. The ratio of forced expiratory volume (FEV1) to predicted value (FEV1%), forced vital capacity (FVC%) to predicted value (FVC%) and FEV1/FVC in the asthma group before treatment were (65.21±6.21)%, (72.04±5.84)%, 70.51±10.48 respectively, which were lower than those in the non-asthma group [(93.79±10.38)%, (90.57±6.10)%, 86.65±11.56, all $P<0.05$]. In addition, FEV1%, FVC% and FEV1/FVC in the asthma group after treatment were significantly higher than those in the non-asthma group (all $P<0.05$). The CaNO, S100A4 and LXA4 levels correlated negatively with FEV1%, FVC% and FEV1/FVC (all $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the combined detection of CaNO, serum S100A4 and LXA4 in the diagnosis of bronchial asthma was superior to the independent diagnosis of the above three indexes.

Conclusion The combined detection of CaNO, serum S100A4 and LXA4 levels are effective in the diagnosis of bronchial asthma, and the three indicators levels correlate negatively with the lung function indexes of patients.

Key words: bronchial asthma; alveolar nitric oxide; S100 calcium binding protein 4; lipoxylate A4; lung function

支气管哮喘属于呼吸科常见慢性气道炎症性疾病,临床表现包括呼吸困难、咳嗽及喘息等,目前,对该病的诊断主要依靠临床症状、体征及肺功能检查结果^[1]。肺功能检查可有效反映患者气流阻塞状况,却存在无法衡量气道炎症水平和明确病灶部位的缺陷,而临床上用以检测气道炎症水平的手段在门诊普及应用中存在局限性^[2]。肺泡气一氧化氮(CaNO)是反映小气道/肺泡炎症的重要指标,目前已在多种呼吸系统疾病中得到广泛应用^[3]。近年来随着有关研究的日益深入,有学者发现 CaNO 可有效反映外周肺泡组织炎症,可能在哮喘的诊断中具有较高价值^[4]。S100 钙结合蛋白 4(S100A4)属于钙离子结合蛋白 S100 家族重要成员之一,可抑制多种细胞炎症因子的表达,可能参与了哮喘的发生、发展过程^[5]。脂氧素 A4(LXA4)是一种可调控白三烯所参与炎症反应的炎症抑制剂,其水平与哮喘严重程度相关^[6]。鉴于此,本研究分析了 CaNO 及血清 S100A4、LXA4 与成人支气管哮喘患者肺功能的相关性及其联合检测对成人支气管哮喘的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择延安大学咸阳医院(以下简称本院)2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 92 例成人疑似支气管哮喘患者为研究对象,其中男 51 例,女 41 例;年龄为 21~59 岁,平均(39.51±6.22)岁;体质指数为 18~32 kg/m²,平均(23.15±2.56)kg/m²;接受教育年限为 6~16 年,平均(10.35±1.36)年。以支气管舒张试验阳性作为哮喘诊断的金标准,将 92 例患者分为哮喘组和非哮喘组。纳入标准:(1)所有患者均接受支气管舒张试验检查;(2)均有喘息、慢性咳嗽及胸闷等呼吸道症状;(3)经胸部 X 线片或(和)胸部电子计算机断层扫描(CT)检查证实无肺部炎症;(4)入组前未接受过相关治疗。排除标准:(1)入组前 30 d 内有激素治疗史;(2)近期有上呼吸道感染病史;(3)合并慢性心脏、肺疾病等;(4)神志异常,有认知障

碍。所有患者知情本研究且签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)CaNO 检测:叮嘱患者接受试验前 3 h 严禁进食富含亚硝酸盐类食品,试验前 1 h 严禁进食及剧烈运动。采用纳库仑 Sunvou-CA2122 呼气分析仪(购自无锡市尚沃医疗电子股份有限公司)检测 CaNO。指导患者手持吸气过滤器,呼出肺内余气,取滤嘴覆盖口部,深吸气后保证笑脸移至下方,之后稳定呼气 6~10 s,以笑脸处于篮框中为宜。分别检测呼气流速 50 mL/s 及 200 mL/s 时的呼气一氧化氮(NO)水平,由仪器自动计算 CaNO。(2)血清 S100A4、LXA4 水平检测:采集所有患者入院后清晨空腹外周静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 转速离心,离心半径 8 cm,时间 10 min,离心后获取血清保存至低温冰箱中备用。S100A4、LXA4 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,操作严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购自上海研启生物科技有限公司。(3)肺功能检测:采用 MasterScreen 型肺功能仪(购自德国 Care Fusion Germany234 GmbH 公司)检测患者静息状态下的肺功能指标,包括 1 秒用力肺呼气容积(FEV1)与预计值比值(FEV1%)、用力肺活量(FVC)与预计值比值(FVC%),并计算 FEV1/FVC。(4)支气管舒张试验:首先完成基础 FEV1 与最大呼气流速峰值(PEF)的检测,之后借助定量吸入装置吸入沙丁胺醇 200~400 μg,并在吸入后 15 min 再次测量 FEV1 或 PEF。阳性诊断标准如下,FEV1 的绝对值增加 200 mL 或以上,且较吸入舒张剂前增加 12%或以上;PEF 较吸入舒张剂前增加 60 L/min 或增加 > 20%。

1.3 观察指标 比较哮喘组和非哮喘组的 CaNO、S100A4、LXA4 水平、肺功能指标;比较哮喘组治疗前后肺功能指标;分析 CaNO、S100A4、LXA4 水平与肺功能指标的相关性;分析 CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 CaNO、S100A4、LXA4 水平与肺功能指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 CaNO、S100A4、LXA4 水平比较 支气管舒张试验阳性 45 例,阴性 47 例,故哮喘组人数 45 例,非哮喘组人数 47 例。哮喘组 CaNO、S100A4、LXA4 水平均高于非哮喘组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 CaNO、S100A4、LXA4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CaNO(ppb)	S100A4(ng/L)	LXA4(ng/L)
哮喘组	45	9.25 ± 2.71	247.59 ± 22.18	93.15 ± 7.54
非哮喘组	47	5.37 ± 1.06	153.77 ± 12.68	72.04 ± 6.81
<i>t</i>		9.116	25.042	14.104
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组肺功能指标比较 哮喘组治疗前 FEV1%、FVC%及 FEV1/FVC 低于非哮喘组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 哮喘组治疗前后肺功能指标比较 哮喘组治疗后 FEV1%、FVC%及 FEV1/FVC 分别为(84.66 ±

9.48)%、(87.16 ± 8.10)%、84.09 ± 12.33,相较于治疗前均明显升高,差异有统计学意义 ($t = -11.513$ 、 -10.157 、 -5.630 , $P < 0.001$)。

表 2 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1%(%)	FVC%(%)	FEV1/FVC
哮喘组(治疗前)	45	65.21 ± 6.21	72.04 ± 5.84	70.51 ± 10.48
非哮喘组	47	93.79 ± 10.38	90.57 ± 6.10	86.65 ± 11.56
<i>t</i>		-15.938	-14.871	-7.006
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 CaNO、S100A4、LXA4 水平与肺功能指标的相关关系 CaNO、S100A4、LXA4 水平与 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC 均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 CaNO、S100A4、LXA4 水平与肺功能指标的相关关系

指标	CaNO		S100A4		LXA4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV1%	-0.562	<0.001	-0.531	<0.001	-0.601	<0.001
FVC%	-0.594	<0.001	-0.524	<0.001	-0.571	<0.001
FEV1/FVC	-0.625	<0.001	-0.632	<0.001	-0.672	<0.001

2.5 CaNO、S100A4、LXA4 诊断支气管哮喘的效能 CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能优于上述 3 项指标单独检测。见表 4、图 1。

表 4 CaNO、S100A4、LXA4 诊断支气管哮喘的效能

项目	曲线下面积	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	cut-off 值	95%CI
CaNO	0.672	72.34	64.12	0.365	6.88 ppb	0.612~0.745
S100A4	0.684	70.74	66.47	0.372	184.56 ng/L	0.624~0.775
LXA4	0.701	74.56	66.81	0.414	79.37 ng/L	0.641~0.779
联合检测	0.802	94.82	63.06	0.599	—	0.725~0.931

注:—为无数据。

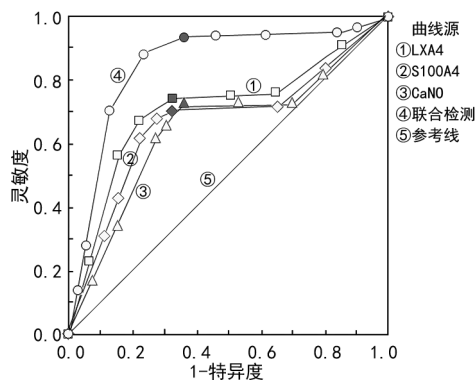


图 1 CaNO、S100A4、LXA4 诊断支气管哮喘的 ROC 曲线

3 讨 论

随着医疗水平的不断提高,国内哮喘控制率得以明显改善,然而仍有部分患者未获得良好控制,故哮喘的早期准确诊断对疾病控制具有积极意义^[7-8]。肺

功能检查是目前临床应用最广泛的哮喘诊断手段,然而由于部分患者气道反应性及气流受限程度存在明显差异,从而降低了肺功能检查的诊断效能^[9-10]。因此,寻求一种更可靠的支气管哮喘诊断方式具有重要意义。CaNO 作为小气道炎症的重要标志物之一,和呼出气一氧化碳(FeNO)联合应用可有效评估患者气道炎症情况,进而指导后续治疗方案的制订和实施^[11-12]。另有研究表明,S100A4 可有效抑制多种炎症细胞因子表达,可能直接作用于活化的免疫细胞,进而参与炎症性疾病的发生、发展,然而关于该指标在哮喘中的作用尚未彻底阐明^[13]。LXA4 是一种源自白细胞的具备生物活性的花生四烯酸代谢物,可发挥较强的抗炎作用,且有研究证实,支气管哮喘急性发作期所释放的介质可能对血管内皮细胞造成损伤,进一步介导哮喘的发生、发展^[14]。

本研究结果显示,哮喘组 CaNO、S100A4、LXA4 水平高于非哮喘组 ($P < 0.05$)。究其原因,CaNO 主要是指呼气流速为 200 ms/s 时所测量获得的 CaNO 水平,而 NO 的生成由一氧化氮合酶催化,在支气管哮喘发作时,有多种炎症因子刺激诱导型一氧化氮合酶的表达,进而导致 NO 水平升高,因此 CaNO 可有效反映肺泡组织炎症水平^[15]。哮喘患者普遍存在明显的气道炎症,从而导致大量炎症因子的合成、分泌,患者免疫系统异常激活,使巨噬细胞及效应性 T 细胞异常活化,最终促进了 S100A4 的合成、分泌^[16]。哮喘患者的炎症反应会导致 LXA4 合成受阻,进而引起抗炎/促炎系统动态平衡的丧失,其中 LXA4 具有促进自然杀伤(NK)细胞激活的作用,进而抑制免疫反应,为了提高炎症调节能力及保证免疫系统平衡,机体会对 LXA4 水平进行自我调控,最终促使患者血清 LXA4 水平升高^[17]。此外,哮喘组治疗前 FEV1%、FVC% 及 FEV1/FVC 相较于非哮喘组更低 ($P < 0.05$),且哮喘组治疗后 FEV1%、FVC% 及 FEV1/FVC 相较于治疗前均明显升高 ($P < 0.05$)。分析原因,可能是哮喘的发生会导致患者呼吸系统出现不同程度的炎症反应,进而对肺组织造成损伤,最终引起肺功能的降低,而治疗后肺功能指标水平上升^[18]。另外,CaNO、S100A4、LXA4 水平与 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC 均呈负相关 ($P < 0.05$)。究其原因,可能是 CaNO、S100A4 水平的异常表达往往反映了机体存在严重的气道炎症,进而对肺组织造成较大的损伤,最终引起肺功能指标水平的异常^[19-20]。因此,临床工作中可通过检测上述相关指标水平,实现对患者肺功能状态的评估。另外,ROC 曲线分析发现,CaNO、S100A4、LXA4 联合检测诊断支气管哮喘的效能优于上述 3 项指标单独检测,说明上述 3 项指标联合检测诊断支气管哮喘的效能较佳。推测原因,可能是哮喘属于异质性疾病,因此在气道炎症变化方面存在明显的差异,联合检测上述 3 项指标可提供更全面、可靠的依据,最终达到提高临床诊断价值的目的。

综上所述,成人支气管哮喘患者 CaNO 与血清 S100A4、LXA4 水平均存在异常高表达,与肺功能指标均呈负相关,且上述 3 项指标联合检测对成人支气管哮喘的诊断效能较佳,可为临床诊断提供参考。

参考文献

[1] KOEFOED H J, ZWITSERLOOT A M, VONK J M, et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(6): 1238-1254.

[2] KOMIYAMA K, SOMA M, NAKAGOME K, et al. Bronchial asthma with vocal cord dysfunction differentiated from severe asthma by bronchoscopy [J]. *Arerugi*, 2021, 70(1): 33-38.

[3] 刘传合. 从国外指南看儿童支气管哮喘诊断与管理中存

在的一些问题与对策 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(4): 315-317.

[4] 范龙梅, 张明月, 韩国敬, 等. 肺泡一氧化氮对哮喘患者小气道功能障碍的评估作用 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(8): 850-854.

[5] 蒋丕萍, 周凌. 支气管哮喘患者血清 S100A4、sST2 水平变化及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(11): 1881-1885.

[6] 许枫, 张艳萍, 刘晓娜, 等. 血清 S1P、LXA4 联合检测在诊断成人支气管哮喘中的价值 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(1): 52-56.

[7] 高莹, 宋迪, 张云, 等. 不同分期支气管哮喘患者外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系分析 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(12): 1709-1711.

[8] 李芮, 董晓艳, 蒋鲲, 等. 口鼻呼出气一氧化氮检测在儿童支气管哮喘控制评估及过敏性鼻炎诊断中的应用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 90-95.

[9] 宋云熙, 王东霞, 王英, 等. 血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与成人支气管哮喘急性发作期患者肺功能、气道炎症和治疗后再次急性复发的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(8): 1519-1523.

[10] 董晓艳, 周源. 潮气呼吸肺功能检测对婴幼儿哮喘诊断和管理的临床价值 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(6): 433-437.

[11] 张利兵, 田曼. 潮气呼吸肺功能结合呼出气 NO 水平在早期诊断 1~4 岁哮喘儿童中的应用 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(11): 1371-1374.

[12] 李依娜, 刘春涛. 呼出气一氧化氮在成人支气管哮喘中的诊断价值: 系统回顾与 Meta 分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(6): 416-423.

[13] 郝莉霞, 刘庆, 马晓鹏, 等. 支气管哮喘患儿血清 S100A8、S100A9 表达及其与肺功能和气道炎症的关系 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(12): 1855-1859.

[14] 李一龙, 景小莹. 支气管哮喘患者血清 LXA4 水平及凝血功能与肺功能及哮喘病程的相关性研究 [J]. *河北医药*, 2019, 41(8): 1200-1203.

[15] 范龙梅, 汪建新. CaNO、FeNO 联合肺功能在支气管哮喘诊断中的应用价值 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(6): 665-668.

[16] 娄月妍, 郑宇, 秦慧, 等. 支气管哮喘患者外周血 S100A4 表达水平的检测及意义 [J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(16): 1206-1209.

[17] 杨丹芬, 姜棚菲, 黄晓旗, 等. 支气管哮喘患者血清脂氧素 A4 维生素 D 和 IL-18 水平变化及其与肺功能的相关性 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(5): 100-102.

[18] 梁子婷, 张锦涛, 董亮. 细胞外囊泡在支气管哮喘中的作用及临床应用前景研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 251-254.

[19] 陈文丽, 韩梅, 于超伟, 等. 肺泡一氧化氮测定在哮喘患者中的临床意义 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(14): 2442-2445.

[20] 雷莲莲, 宣向飞. 支气管哮喘患者血清脂氧素 A4 水平及凝血功能与肺功能及哮喘病程的相关性研究 [J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(6): 1023-1024.