

## · 专家论坛 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.10.002

# 呼出气一氧化氮检测在支气管哮喘诊治中的临床应用进展

欢迎扫码观看  
文章视频简介

汪慧英

(浙江大学医学院附属第二医院过敏(变态反应)科, 浙江 杭州 310009)



**作者简介:**汪慧英, 主任医师, 博士, 硕士生导师。浙江大学医学院附属第二医院过敏(变态反应)科负责人。从事临床工作多年, 对各种常见的过敏性疾病如过敏性鼻炎、过敏性哮喘、慢性咳嗽、慢性荨麻疹、湿疹、血管神经性水肿、过敏性紫癜等有着丰富的诊治经验, 对重症过敏性疾病如重症哮喘、激素抵抗性哮喘、食物药物过敏、过敏性休克以及治疗有着独到的造诣, 擅长各种疑难杂症的诊治, 通过多维立体的体质调整达到疾病的治愈或缓解。多次赴美进修经历, 包括临床、教学、科研的学习, 引进美国的尘螨特异性免疫治疗的技术, 国内领先开展药物过敏的激发试验。担任第二届浙江省变态反应学会主任委员、中国医师协会变态反应分会常务委员、中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会常务委员、中国研究型医院学会过敏医学专业委员会常务委员、中美变态反应医师培训基地发起人之一、浙江省医师协会中西医结合分会副

会长、浙江省预防医学会变态反应分会副主委、浙江省医师协会变态反应分会副会长。浙江省罕见病遗传性血管性水肿诊疗工作组组长。曾参与 NIH 课题“嗜酸细胞在哮喘发病机制中的作用”。先后主持国家、省部级及校级科研课题多项, 研究内容涉及支气管哮喘的免疫学机制等研究, 在国内核心期刊、SCI 期刊发表论文 60 余篇, 获得软件著作权 1 项, 专利 1 项。担任《过敏科学》(*Allergy*) 编委, *Frontiers in Immunology*、*Journal of Clinical Medicine and Research*、*Journal of Medicine and Medical Sciences Arthritis & Rheumatology* 等杂志的审稿人。E-mail: marywang@zju.edu.cn。

**【摘要】** 呼出气一氧化氮 (FeNO) 是一种 2 型炎症标志物, 在体内主要由气道上皮的一氧化氮合成酶 (NOS) 以 L-赖氨酸和氧气为底物合成。2 型炎症细胞因子白介素 (IL)-4 和 IL-13 可以上调诱导型 NOS, 造成一氧化氮的大量产生, 并在支气管哮喘的发病中起到重要作用。FeNO 与气道炎症和重塑、肺功能的下降、嗜酸性粒细胞的浸润等密切相关。临床上 FeNO 的应用主要包括支气管哮喘的诊断、预测患者对激素的治疗反应以及依从性评估。近年来, FeNO 在生物制剂的选择上也起到指示作用。作为一种无创、简便、经济的检测手段, FeNO 在支气管哮喘诊治中的作用将会得到更多的认识和应用。

**【关键词】** 呼出气一氧化氮; 2 型炎症; 支气管哮喘; 白介素-4; 白介素-13

## Progress in the clinical application of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis and treatment of bronchial asthma

WANG Huiying

(Department of Allergy and Clinical Immunology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**【Abstract】** Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a biomarker of type 2 inflammation, and produced by nitric oxide synthase (NOS) expressed on the airway epithelial cells, with the substrates of L-arginine and oxygen. Type 2 cytokines such as interleukin (IL) -4 and IL-13 can up-regulate inducible NOS, which results in the abundant production of NO. NO plays an important role in the pathogenesis of bronchial asthma, and is closely associated with the airway inflammation and remodeling, reduction of lung function and eosinophil infiltration, etc. The technique of FeNO test is applied in the clinical diagnosis of asthma, predicting the response to steroids and evaluating the compliance of asthmatic patients. In recent years, it also plays a guiding role in choosing the

收稿日期: 2024-08-28

基金项目: 国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局共建科技计划项目重大项目 (GZY-ZJ-KJ-23027); 浙江省自然科学基金探索 Y 类项目 (YLY20H260005)

optimal biologics for individual therapy for patients of asthma. As a non-invasive, convenient, and economical method, the role of FeNO in the diagnosis and treatment of asthma will be better understood and applied.

【Key words】 Fractional exhaled nitric oxide; T2 inflammation; Bronchial asthma; Interleukin-4; Interleukin-13

支气管哮喘（哮喘）是一种慢性气道炎症性疾病，具有不同的临床表型，其中过敏性哮喘占一半以上，随着重度支气管哮喘表型引导治疗策略的提出，其表型识别的生物标志物日益得到重视。一氧化氮（nitric oxide, NO），1992年 *Science* 的年度明星分子<sup>[1]</sup>，是体内分子最小的生物活性物质，在多种炎症反应中担任信使分子。呼出气一氧化氮（fractional exhaled NO, FeNO）被认为是一种2型炎症的标志物，在临床上成为哮喘诊断、预后和疗效评估的指标，应用FeNO识别炎症的机制对重症哮喘患者的治疗具有重要意义。近年来，FeNO检测技术在临床上逐步得到广泛的应用。但关于FeNO在哮喘发病机制中的作用的认知尚少，临床应用中诊断界值的评定模糊。本文就FeNO产生的免疫机制、在哮喘发病中的意义以及FeNO检测在哮喘诊治中的应用进展做一综述。

## 1 NO的产生机制

NO是一种无色无味的中性小分子，由一个氧原子和一个氮原子组成，容易自由进出细胞膜，在细胞间发挥生物作用。NO是一个广泛的信号分子，其活性取决于氧应激水平、抗氧化分子摄入的速度以及NOS的活性和含量。

NO在体内由一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase, NOS）氧化精氨酸合成<sup>[2]</sup>。NOS有3个

同型异构体，分为原生型NOS（constitutive NOS, cNOS）或诱导型NOS（inducible NOS, iNOS）两类，cNOS又分为NOS1和NOS3，前者主要表达于神经元细胞，后者主要表达于内皮细胞<sup>[3]</sup>。iNOS又被称为NOS2，在接受细胞因子和促炎因子信号刺激后广泛表达于多种组织细胞和免疫细胞。

NOS以L-精氨酸为基础底物，氧分子和NADPH为共同底物，在黄素腺嘌呤二核苷酸、黄素单核苷酸和四氢生物蝶呤共同作用下合成NO（图1）。cNOS合成NO需要高浓度钙离子的存在才能与钙调蛋白结合释放NO，其活性只能维持几秒至几分钟，因此催化生成的NO量较少，一般在 $10^{-12}$  mol/L水平，主要调节细胞的信息传递和其他一些生理功能。而iNOS可以在缺乏钙离子的状态下高亲和力地结合钙调蛋白，活性维持数小时到数天，产生大量的NO，其浓度可达到 $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$  mol/L<sup>[4]</sup>，可作为细胞毒分子增强宿主的防御功能，但也导致了疾病的发生。

在正常状态下，iNOS生理性地低水平表达于气道上皮细胞，通过肺泡上皮液层的干扰素- $\gamma$ （interferon gamma, IFN- $\gamma$ ）激活Janus激酶（Janus kinases, JAK）及信号转导和转录激活子-1（signal transducer and transcription activator-1, STAT-1）产生生理水平的NO<sup>[5]</sup>，这个过程不受糖皮质激素的影响。健康成人基线的FeNO水平在10~17 ppb（part per billion，十亿分之一），平均值在13 ppb

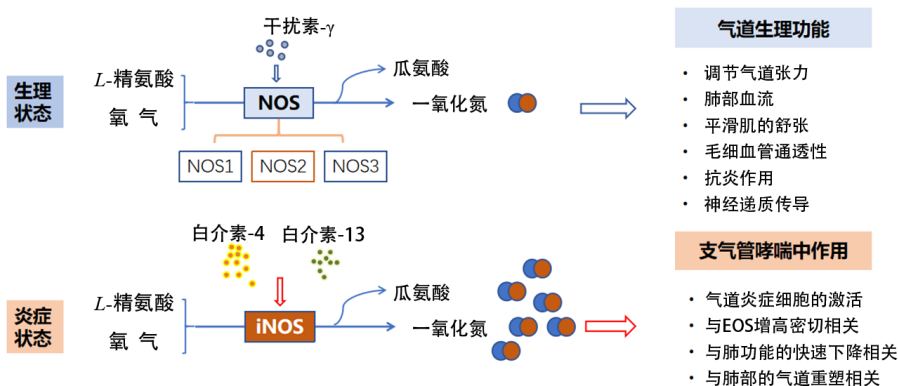


图1 气道一氧化氮产生机制及其生理病理作用示意图

Figure1 Illustration of the mechanism of airway NO production and its physiological and pathological roles

左右。

而2型炎症可以改变NO的合成机制。FeNO增高反映了上皮细胞和炎症细胞中白介素(interleukin, IL)-4和IL-13对iNOS表达的诱导作用<sup>[6]</sup>。过敏患者较非过敏患者有更高的FeNO,其内在的机制主要是过敏患者气道上皮有着更高的iNOS表达。当IL-4/IL-13表达出现异常高水平时,信号通路会偏向JAK-STAT-6通路改变NO的产生。基因学的检测则提示有549个在气道上皮表达的基因和FeNO水平相关。高FeNO患者往往有高2型炎症相关基因高表达的特征<sup>[7]</sup>。

但同样作为2型炎症的关键细胞因子IL-5,它对NO的产生却没有作用。与IL-4/IL-13不同,IL-5主要激活STAT-3,诱导嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)的增高。这3个关键细胞因子在染色体5q31的共同部位一起表达,所以痰或者外周血EOS和气道FeNO的增高经常一致。虽然FeNO与气道EOS存在相关性,但两者并不完全一致。

## 2 NO在支气管哮喘中的作用

NO又被称为双面分子,它在体内有着广泛的生理作用。生理水平下,它可以调节气道张力、肺部血流、平滑肌的舒张、毛细血管通透性,发挥抗炎和神经递质传递作用等(图1)。但在高浓度时,它又会对细胞和组织造成病理损害。NO也是呼吸道的关键炎症介导分子,与哮喘的发作密切相关<sup>[8]</sup>。

哮喘发病时,NO通过改变白细胞的黏附凋亡、增加肥大细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、EOS的活性和募集促进炎症的进展,从而促进支气管高反应性和肺部炎症。NO抑制活化的巨噬细胞合成IL-12,并对记忆Th1细胞有细胞毒作用<sup>[9]</sup>,抑制Th17细胞的发育。小鼠全NOS敲除的哮喘模型显示气道EOS浸润、黏液高分泌的减少,以及低浓度的2型细胞因子<sup>[10]</sup>;而iNOS敲除小鼠有Th1反应的增高<sup>[11]</sup>。

NO与哮喘患者中气道EOS炎症相关,其增高和EOS保持相当高的一致性。诱导痰EOS作为气道2型炎症的“金标准”,FeNO在预测成人哮喘患者诱导痰中EOS的准确性可与外周血EOS相比,不受其他因子如病情严重程度、过敏程度和吸烟与否的影响<sup>[12]</sup>。

增高的FeNO与肺功能下降相关。FeNO水平>20 ppb的儿童或者青少年持续性哮喘患者有着更差的肺功能,而FeNO水平>57 ppb的初诊成人哮喘患者肺功能下降更快<sup>[13]</sup>。日本一项3年的前瞻性研究显示,控制良好的成人哮喘患者,FeNO水平>40 ppb对于识别快速下降的FEV<sub>1</sub>灵敏度和特异度分别为43%和86%<sup>[14]</sup>。而韩国的一项研究显示,更高的FeNO水平与过敏性哮喘儿童的肺功能下降相关<sup>[15]</sup>。

FeNO水平与炎症水平相关,而在ICS治疗时下降<sup>[16]</sup>;NO的促炎作用可引起症状和气道阻塞的加重,与支气管的重塑和高反应性密切相关<sup>[17-18]</sup>。

## 3 FeNO检测的注意事项和数据解读

FeNO被首次报道于1991年<sup>[19]</sup>,欧洲在二十世纪90年代晚期开始临床应用,美国则在2003年获批临床开展用于哮喘的抗感染治疗检测。

FeNO的来源是上下呼吸道形成的NO,通过弥散作用依据浓度梯度差从气道向管腔弥散,其中包含部分口咽部来源NO,而肺泡NO非常低。鼻部NO明显较下呼吸道高,检测下呼吸道NO时必须排除鼻部NO的污染。上下呼吸道的FeNO浓度显著依赖于呼气流速<sup>[20]</sup>。

受设备和技术影响,FeNO的检测值差异很大,因此欧洲呼吸协会(European Respiratory Society, ERS)和美国胸科协会(American Thoracic Society, ATS)在2005年联合发表了关于FeNO检测的标准化流程指南<sup>[21]</sup>。依据指南,FeNO的检测在呼气50 mL/s的恒定流速下进行,结果以FeNO<sub>50</sub>表示。选择这个流速是出于高特异性和患者舒适度最佳的选择,且其可重复性高。

尽管不同的临床指南有着不同的界值,成人FeNO水平<25 ppb或者儿童FeNO水平<20 ppb目前被认为正常或者偏低,而成人FeNO水平>50 ppb或者儿童>35 ppb被认为高度提示2型炎症。FeNO水平为25~50 ppb则依据临床病史及用药进行解释。

FeNO<sub>50</sub>的检测主要是大气道炎症,随着FeNO检测技术的临床广泛应用,2017年ERS又推荐并规范了小气道FeNO<sub>200</sub>(200 mL/s流速时的FeNO浓度)、肺泡NO水平(concentration of nitric oxide of alveolar region, CaNO)和上气道NO(fractional

concentration of nasal nitric oxide, FnNO) 的检测, 使得气道炎症的检测更全面。但目前还缺乏相关的指南, 需要更多的循证医学证据来确定其界值。而 FeNO 检测系统也逐步升级到实用型、耐用型、手提式和简易式, 适用于门诊使用。

## 4 FeNO 水平的影响因素

在儿童中, FeNO 水平随着年龄增长而增高, 12 岁以上接近成人。成年男性的 FeNO 水平高于女性<sup>[22]</sup>。肺功能检测、气道的狭窄可以引起 FeNO 水平降低; 支气管扩张剂可以增高 FeNO 水平。糖皮质激素可降低 FeNO 水平, 检测前需要停止激素使用, 以减弱激素的效应, 停药时间从丙酸氟替卡松的 8 d 到糠酸氟替卡松的 21 d。呼吸道病毒感染时 FeNO 水平可有增高, 需要治愈后至少 3~4 周检测。哮喘急性发作后至少 4 周后进行检查。共患病如过敏性鼻炎、阿司匹林哮喘、鼻息肉等也可引起 FeNO 水平增高。富含 L-精氨酸饮食可增加 FeNO 水平, 硝酸盐可增加 FeNO 的数值; 短期或者长期吸烟、酒精摄入可以引起 FeNO 的下降。检测前 2 h 禁止摄入任何富含氮的食物或者酒精饮料; 4 h 前禁烟。缺氧、运动均可影响 FeNO 水平, 检测前 1 h 避免剧烈的运动。

## 5 FeNO 在支气管哮喘诊治中的临床价值

作为 2 型炎症标志物, FeNO 可以为诊断哮喘, 预测患者对吸入糖皮质激素的反应和依从性提供信息。同时, FeNO 也对近年来临床逐步上市的生物制剂的选择有所帮助<sup>[23]</sup>。

### 5.1 FeNO 在支气管哮喘诊断中的价值

关于 FeNO 检测对于哮喘诊断的价值目前仍有争议。全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 对于哮喘的诊断, 有一套标准化流程, 依据病史怀疑哮喘可能, 首先进行气流受限可逆性检测, 也就是支气管舒张试验, 其次进行支气管气道激发试验。激发试验是诊断哮喘的重要手段, 被作为金标准, 而 FeNO 检测目前并未被列入 GINA 中哮喘的诊断流程<sup>[24]</sup>。2024 年 GINA 提出 FeNO 并不能用于明确或排除哮喘的诊断, FeNO 高于 20 ppb 对 2 型炎症有提示意义, 可帮助我们定义 2 型炎症哮喘类型。但它在一些非哮喘

的气道 2 型炎症如嗜酸细胞支气管炎、过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎和鼻息肉中也有增高, 而在一些非 2 型炎症的哮喘如中性粒细胞哮喘中没有增高。此外, FeNO 在潮湿、霉菌和过敏原暴露环境下增高, 并在糖皮质激素治疗时快速下降。

但临床上支气管激发试验费时费力, 同时也存在潜在的风险, 采用 FeNO 替代气道激发试验可以减少支气管激发试验带来的患者负担。大量探索 FeNO 诊断哮喘价值的研究显示, 结合临床病史, 尤其是未有激素治疗和吸烟者, FeNO 诊断哮喘的灵敏度在 85%~88%, 特异度在 79%~90%<sup>[25-26]</sup>, FeNO>50 ppb, 诊断哮喘的正确率高达 96%, 而 FeNO<20 ppb 对于排除哮喘的诊断准确性达到 86%。此外, FeNO 在哮喘的早期阶段就有改变, 当肺功能变化的可逆性在早期尚未检测到, 应用 FeNO 可以有效地判断气道炎症的存在。

其他的指南对于 FeNO 在哮喘的诊断上给出不同的意见。英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 哮喘指南推荐在可疑哮喘中应用 FeNO 检测作为初始诊断工具<sup>[27]</sup>。其诊断的阳性标准为成年人 > 40 ppb, 5~16 岁 > 35 ppb。2011 年 ATS 指南设定 FeNO 的界值为 25~50 ppb, 用于解释气道嗜酸性粒细胞炎症和糖皮质激素治疗的反应。同样, ERS 工作组推荐应用 FeNO 作为疑诊哮喘的 5~16 岁儿童和成人初始诊断的一部分, 尤其在支气管舒张试验无法明确诊断哮喘时<sup>[25, 28]</sup>。

### 5.2 评估哮喘患者对糖皮质激素治疗的反应

关于将 FeNO 作为检测哮喘治疗反应的指标的意见更为统一。大多数研究都支持 FeNO 作为一个生物标志物来调整治疗方案, 最大优化糖皮质激素的使用, 从而减少急性发作的次数, 帮助达到更有效的哮喘治疗。最新的 ATS 指南提议初始治疗时评估基线 FeNO 水平, 在未来随访时通过监测 FeNO 水平引导治疗<sup>[29]</sup>。

FeNO 可以为糖皮质激素治疗剂量调整提供指导。一项关于成人哮喘治疗的荟萃分析显示, 应用 FeNO 水平调整用药与依据症状调整或者哮喘指南指导药物治疗相比较, 前者治疗方案发生哮喘急性发作的次数显著少于后两者<sup>[30]</sup>。FeNO 水平与哮喘的症状和急性发作次数相关, 高 FeNO 水平意味着急性发作次数相关<sup>[31-32]</sup>, 这种相关性比外周血 EOS 的预测性更强。研究显示, 76% 经历哮喘急性发作的患者在基线的 FeNO 高于 28 ppb。因此,

基线水平高于 30 ppb 被认为与未控制哮喘显著相关。数个哮喘管理的研究显示依据 FeNO 水平调整药物剂量可显著降低未来的发作风险<sup>[28, 33]</sup>。在美国的一个单中心观察性研究中,对哮喘患者先依据症状、临床检查和肺功能初始治疗,然后依据 FeNO 值进行治疗的调整。结果发现,没有 FeNO 的检测,医师对于气道炎症的评估错误率高达 50%,而 36% 的患者依据 FeNO 的检测结果改变治疗,如药物的增减,这个依据 FeNO 改变药物治疗剂量的决策与标准方案的治疗相比可减少每年 629 美元的人均治疗费<sup>[34]</sup>。另一项有 337 个哮喘诊疗中心参与的真实世界研究显示,FeNO 的检测有助于医师评估潜在的气道炎症,并引导治疗计划的修正。临床的评估与 FeNO 检测一致的患者仅占 56%,依据 FeNO 的结果,31% 的患者改变了治疗计划,90% 的患者改变了 ICS 的处方量<sup>[35]</sup>。英国的一项随机对照研究显示,FeNO 水平在基线和治疗后有着显著的差别,提示治疗反应力度依赖于基线 FeNO 水平。基线 FeNO 每下降 10 ppb,可观察到 ACQ-7 评分增加 0.07<sup>[36]</sup>。FeNO 在孕妇哮喘中的管理比其他成人患者更有效。在一项随机双盲的研究中,依据哮喘孕妇 FeNO 水平和 ACQ 评分制定的治疗策略可使得哮喘急性发作次数的显著下降和  $\beta_2$  受体激动剂应用的减少,显著改善了女性哮喘引起的新生儿体质量下降、早产和住院率<sup>[37]</sup>。儿童哮喘患者的研究也显示同样的结果<sup>[38]</sup>。

成人哮喘患者 FeNO 水平 > 50 ppb 是对 ICS 敏感的强有力的预测指标<sup>[39]</sup>。FeNO 在治疗后较基线增加或者下降 20% 考虑为临床显著性改善。当患者基线 FeNO 水平 < 50 ppb 时,10 ppb 的改变量即可认为临床显著改变。这个归于 FeNO 可以反映气道炎症状态的变化,尤其是早期。而停止激素应用后,FeNO 升高 10 ppb 则有 80%~90% 的可能性有急性发作的风险。

FeNO 可以作为吸入性糖皮质激素用药依从性的检测指标。FeNO 检测的随访也可发现依从性不好的患者,治疗时持续性的高 FeNO 水平提示缺乏良好的依从性。一项难治性哮喘的研究中,患者在 GINA 4 级和 5 级的治疗下,依据 FeNO 值的改变分为依从性良好或者差的 2 组,依从性差的组在 7 d 的监督用药下 FeNO 值显著下降<sup>[16]</sup>,此研究有助于检出难治性哮喘中因为用药不规范引起的部分患者。用 FeNO 的一致实验去检测患者是否能从 ICS/LABA 治疗中获益是一种简单有效的方法。

另一篇系统性综述回顾了 6 项研究,发现哮喘成人患者在 FeNO 引导的治疗下显示了急性发作的显著下降<sup>[33]</sup>。

### 5.3 FeNO 作为哮喘治疗选择生物制剂的生物标志物

近年来,靶向针对哮喘炎症通路的各种生物制剂如抗 IgE 单抗(奥马珠单抗)、抗 IL-5 单抗(美泊利珠单抗、瑞利珠单抗)、抗 IL-5 受体  $\alpha$  单抗(贝纳利珠单抗),抗 IL-4 受体  $\alpha$  单抗(度普利尤)等相继上市。FeNO 水平也可为选择特定生物制剂提供参考。

FeNO 似乎对奥马珠单抗治疗的反应没有明显的预测作用。一项关于奥马珠单抗的研究显示,中重度哮喘患者在奥马珠单抗治疗后其高 FeNO、外周血 EOS 和骨膜素与其更好的疗效相关<sup>[40]</sup>,但另一项真实世界研究显示 87% 的中重度哮喘患者对奥马珠单抗有良好反应,无论 FeNO 高或低<sup>[41]</sup>。最新的一项研究发现,重症成人哮喘患者在奥马珠单抗治疗后 FeNO 在早期可能下降,但这个下降与后续长期奥马珠单抗治疗的疗效并无相关性<sup>[42]</sup>。因此,FeNO 作为奥马珠单抗的治疗反应预测指标仍不明确。美泊利珠单抗、瑞利珠单抗和贝纳利珠单抗的作用靶点都聚焦于 EOS,美泊利珠单抗的临床研究显示 FeNO 对它的治疗并无反应,但事后后续分析显示在高基线 EOS 的中重度哮喘患者中,高 FeNO 的患者疗效好于低 FeNO 的患者,但在低基线 EOS 的患者中,FeNO 的水平高低并不影响治疗的效果<sup>[43]</sup>。而度普利尤的治疗则显著降低 FeNO 的水平以及其他的 2 型炎症标志物如 IgE 的水平。增高的基线外周血 EOS  $\geq 150/\mu\text{L}$  和 FeNO 水平 >25 ppb 则对度普利尤的治疗反应如降低发作风险,改善 FEV<sub>1</sub> 有着更强的预测作用<sup>[44]</sup>。

因此,在生物制剂的选择上,高 FeNO 水平可用于度普利尤治疗选择的生物标志物。

## 6 结语与展望

FeNO 的检测可以帮助临床医师更好地定义哮喘患者的表型和监测患者的治疗反应或者依从性。从分子角度来说,它是一个很好的 IL-4 和 IL-13 过度表达的生物标志物。从临床的应用来说,它可以帮助医师更好地选择治疗途径和个体化药物,可以早期识别控制不佳和急性发作的患者。同时,FeNO 检测简单快捷,安全性好,临床的开展可以

大大节约医疗资源。

### 参 考 文 献

- [1] CULOTTA E, KOSHLAND D E. NO news is good news [J]. *Science*, 1992, 258 ( 5090 ): 1862-1865. DOI: 10.1126/science.1361684.
- [2] HOYTE F C L, GROSS L M, KATIAL R K. Exhaled nitric oxide: an update [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38 ( 4 ): 573-585. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.001.
- [3] ALDERTON W K, COOPER C E, KNOWLES R G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition [J]. *Biochem J*, 2001, 357 ( Pt 3 ): 593-615. DOI: 10.1042/0264-6021:3570593.
- [4] GUO F H, DE RAEVE H R, RICE T W, et al. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 ( 17 ): 7809-7813. DOI: 10.1073/pnas.92.17.7809.
- [5] UETANI K, THOMASSEN M J, ERZURUM S C. Nitric oxide synthase 2 through an autocrine loop *via* respiratory epithelial cell-derived mediator [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280 ( 6 ): L1179-L1188. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1179.
- [6] CHIBANA K, TRUDEAU J B, MUSTOVICH A T, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38 ( 6 ): 936-946. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02969.x.
- [7] MODENA B D, TEDROW J R, MILOSEVIC J, et al. Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 ( 12 ): 1363-1372. DOI: 10.1164/rccm.201406-10990C.
- [8] YATERA K, MUKAE H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma [J]. *Respir Investig*, 2019, 57 ( 4 ): 295-297. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.03.007.
- [9] NIEDBALA W, ALVES-FILHO J C, FUKADA S Y, et al. Regulation of type 17 helper T-cell function by nitric oxide during inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 ( 22 ): 9220-9225. DOI: 10.1073/pnas.1100667108.
- [10] NIEDBALA W, WEI X Q, CAMPBELL C, et al. Nitric oxide preferentially induces type 1 T cell differentiation by selectively up-regulating IL-12 receptor beta 2 expression *via* cGMP [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 ( 25 ): 16186-16191. DOI: 10.1073/pnas.252464599.
- [11] WEI X Q, CHARLES I G, SMITH A, et al. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase [J]. *Nature*, 1995, 375 ( 6530 ): 408-411. DOI: 10.1038/375408a0.
- [12] WESTERHOF G A, KOREVAAR D A, AMELINK M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 ( 3 ): 688-96. DOI: 10.1183/09031936.00012415.
- [13] COUMOU H, WESTERHOF G A, DE NIJS S B, et al. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 ( 2 ): 1701785. DOI: 10.1183/13993003.01785-2017.
- [14] MATSUNAGA K, HIRANO T, OKA A, et al. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma [J]. *Allergol Int*, 2016, 65 ( 3 ): 266-271. DOI: 10.1016/j.alit.2015.12.006.
- [15] SHIM E, LEE E, YANG S I, et al. The association of lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide differs between atopic and non-atopic asthma in children [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7 ( 4 ): 339-345. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.4.339.
- [16] MCNICHOLL D M, STEVENSON M, MCGARVEY L P, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 ( 11 ): 1102-1108. DOI: 10.1164/rccm.201204-05870C.
- [17] HAYASHI Y, TANABE N, MATSUMOTO H, et al. Associations of fractional exhaled nitric oxide with airway dimension and mucus plugs on ultra-high-resolution computed tomography in former smokers and nonsmokers with asthma [J]. *Allergol Int*, 2024, 73 ( 3 ): 397-405. DOI: 10.1016/j.alit.2024.01.013.
- [18] 刘玉莹, 任波, 董艳萍. 支气管哮喘患儿呼气一氧化氮值与气道重塑的相关性 [J]. *中国实用医刊*, 2022, 13 : 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20220316-01198.
- [19] LIU Y Y, REN B, DONG Y P. Correlation between fraction of exhaled nitric oxide and airway remodeling in children with bronchial asthma [J]. *Chin J Prac Med*, 2022, 13 : 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20220316-01198.
- [20] GUSTAFSSON L E, LEONE A M, PERSSON M G, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 181 ( 2 ): 852-857. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
- [21] RAGNOLI B, RADAELI A, POCHETTI P, et al. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2023, 14 : 20406223231190480. DOI: 10.1177/20406223231190480.
- [22] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 ( 8 ): 912-930. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST.
- [23] YAMADA M, TAKASE M, NAKAYA K, et al. Fractional exhaled nitric oxide distribution and its relevant factors in the general adult population and its healthy subpopulation [J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2024, 3 ( 3 ): 100253. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100253.
- [24] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, 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. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [24] 2024 GINA Main Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention[EB/OL]. (2024-5-22)[2024-8-27]. <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- [25] LOUIS R, SATIA I, OJANGUREN I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults[J]. *Eur Respir J*, 2022, 2101585. DOI: 10.1183/13993003.01585-2021.
- [26] TRAVERS J, MARSH S, ALDINGTON S, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(3): 238-242. DOI: 10.1164/rccm.200609-1346OC.
- [27] National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- [28] WANG Z, POANOSI P, KEOGH K, et al. The clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management[M]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.
- [29] KHATRI S B, IACCARINO J M, BAROCHIA A, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official American thoracic society clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(10): e97-e109. DOI: 10.1164/rccm.202109-2093ST.
- [30] PETSKEY H L, KEW K M, TURNER C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9(9): CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2.
- [31] DONOHUE J F, JAIN N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates[J]. *Respir Med*, 2013, 107(7): 943-952. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.02.018.
- [32] LEHTIMÄKI L, CSONKA P, MÄKINEN E, et al. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 706-714. DOI: 10.1183/13993003.00699-2016.
- [33] 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. DOI: 10.1183/13993003.01882-2015.
- [34] LAFORCE C, BROOKS E, HERJE N, et al. Impact of exhaled nitric oxide measurements on treatment decisions in an asthma specialty clinic[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(6): 619-623. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.013.
- [35] HANANIA N A, MASSANARI M, JAIN N. Measurement of fractional exhaled nitric oxide in real-world clinical practice alters asthma treatment decisions[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(4): 414-418.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.031.
- [36] PRICE D B, BUHL R, CHAN A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(1): 29-39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1.
- [37] POWELL H, MURPHY V E, TAYLOR D R, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9795): 983-990. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60971-9.
- [38] PETSKEY H L, KEW K M, CHANG A B. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(11): CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2.
- [39] RICCIARDOLO F L M, SILKOFF P E. Perspectives on exhaled nitric oxide[J]. *J Breath Res*, 2017, 11(4): 047104. DOI: 10.1088/1752-7163/aa7f0e.
- [40] HANANIA N A, WENZEL S, ROSÉN K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- [41] CASALE T B, LUSKIN A T, BUSSE W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO: a prospective real-world study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(1): 156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
- [42] DJUKANOVIĆ R, BRINKMAN P, KOLMERT J, et al. Biomarker predictors of clinical efficacy of the anti-IgE biologic omalizumab in severe asthma in adults: results of the SoMOSA study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 210(3): 288-297. DOI: 10.1164/rccm.202310-1730OC.
- [43] YANCEY S W, KEENE O N, ALBERS F C, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1509-1518. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.005.
- [44] PAVORD I D, CASALE T B, CORREN J, et al. Dupilumab reduces exacerbations independent of changes in biomarkers in moderate-to-severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(7): 1763-1772. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.03.031.

(责任编辑: 郑巧兰)