

呼出气一氧化氮与亚急性咳嗽及慢性咳嗽的相关性研究

王雪利¹, 林照²

(1. 南京医科大学附属逸夫医院呼吸内科; 2. 南京市江宁医院重症医学科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的: 探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 与亚急性咳嗽及慢性咳嗽的相关性, 并观察其在治疗指导中的应用价值。**方法:** 将 266 例主诉为咳嗽的患者分为亚急性咳嗽组 ($n = 155$) 和慢性咳嗽组 ($n = 111$), 收集并对比两组患者的病情状况、治疗前后的 FeNO 水平变化及其对治疗的反应性。**结果:** 亚急性咳嗽组中, 56 例患者为变异性哮喘 (CVA), 33 例患者为嗜酸粒细胞性支气管炎 (EB), 66 例患者为其他原因所致咳嗽。慢性咳嗽组中, 41 例患者为 CVA, 24 例患者为 EB, 46 例患者为其他原因所致咳嗽。治疗前, 慢性咳嗽组患者 FeNO 水平为 (28.13 ± 4.67) ppb, 高于亚急性咳嗽组的 (21.43 ± 5.12) ppb, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。亚急性咳嗽组中, CVA 患者 FeNO 水平为 (32.94 ± 5.10) ppb, 高于 EB 患者的 (27.31 ± 3.87) ppb 和其他病因患者的 (21.35 ± 4.06) ppb, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。但慢性咳嗽组中, CVA 患者的 FeNO 水平与 EB 患者和其他病因患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对各组患者治疗前后 FeNO 及咳嗽评分进行相关性分析, 结果显示: FeNO 与患者咳嗽评分间呈正相关 ($r = 0.3284, P < 0.001$); 单独分析亚急性咳嗽组, FeNO 与患者咳嗽评分间呈正相关 ($r = 0.3162, P < 0.001$); 单独分析慢性咳嗽组, FeNO 与患者咳嗽评分间同样呈正相关 ($r = 0.3752, P < 0.001$)。**结论:** 亚急性咳嗽或慢性咳嗽患者的 FeNO 水平与病情严重程度呈正相关关系; 通过对患者进行 FeNO 检测, 可对患者的病因及治疗效果进行一定的判断和评估。

【关键词】 呼出气一氧化氮; 亚急性咳嗽; 慢性咳嗽; 变异性哮喘; 嗜酸粒细胞性支气管炎

【中图分类号】 R562.2 **【文献标志码】** A

Study on the correlation between exhaled nitric oxide and subacute cough and chronic cough

WANG Xue-li¹, LIN Zhao²

(1. Department of Respiratory Medicine, Yifu Hospital Affiliated to Nanjing Medical University; 2. Department of Critical Medicine, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the expression of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in patients with subacute cough and chronic cough, and to observe its application value in treatment guidance. **Methods:** 266 patients were divided into subacute cough group (155 cases) and chronic cough group (111 cases) according to their condition. The state of illness, the changes of FeNO levels before and after treatment and the response to treatment were collected and compared between the two groups. **Results:** Among the subacute cough patients, 56 patients had variant asthma (CVA), 33 patients had eosinophilic bronchitis (EB), and 66 patients had cough due to other causes. In the chronic cough group, 41 patients were CVA, 24 patients were EB, and 46 patients were cough caused by other reasons. Before treatment, the FeNO level of patients with chronic cough was (28.13 ± 4.67) ppb, which was significantly higher than that of patients with subacute cough (21.43 ± 5.12) ppb, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the subacute cough group, the FeNO level of CVA patients was (32.94 ± 5.10) ppb, which was significantly higher than that of EB patients (27.31 ± 3.87) ppb and other etiological patients (21.35 ± 4.06) ppb, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in FeNO levels between CVA patients and EB patients and other etiological patients in the chronic cough group ($P > 0.05$). Correlation analysis of FeNO and cough scores between patients before and after treatment in each group showed that there was a significant positive correlation between FeNO and cough scores ($r = 0.3284, P < 0.001$), in a separate analysis of the subacute cough group, there was a significant positive correlation between FeNO and the patient's cough score ($r = 0.3162, P < 0.001$), in a separate analysis of the chronic cough group, FeNO was also positively correlated with the patient's cough score ($r = 0.3752, P < 0.001$). **Conclusion:** The FeNO level of patients with subacute cough or chronic cough is positively correlated with the severity of the disease, by testing the FeNO of the patient, the patient's etiology and treatment effect can be determined and evaluated.

【Key words】 Fractional exhaled nitric oxide; Subacute cough; Chronic cough; Variant asthma; Eosinophilic bronchitis

以咳嗽为主诉的患者在呼吸科门诊极为常见,约 75% 的门诊接收患者患有不同病因造成的咳嗽,由于咳嗽相关病患多、病因复杂且不易辨识,在一定程度上给呼吸科门诊带来较大的接诊压力^[1-2]。从患者咳嗽病程时长的不同可以将咳嗽症状分为急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽^[3],亚急性咳嗽与慢性咳嗽由于患病时间较长,病因也更为复杂,在日常诊疗过程中难以对患者开展快速有效的诊断与筛查。常规的影像学检查及痰细胞实验效率较低,无法对患者展开及时诊断。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是近年来临床上较多应用的气道炎症因子指标,由于其操作简便、可重复性高,且灵敏度较好,在嗜酸粒细胞炎症及变异性哮喘等病症的诊断上具有良好检测价值^[4-5]。本研究旨在研究 FeNO 在亚急性咳嗽及慢性咳嗽患者中的表达情况,同时分析其与患者病症及治疗效果之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 4 月至 2020 年 2 月南京医科大学附属逸夫医院收治的 266 例主诉为咳嗽的患者作为研究对象。纳入标准:(1)持续出现咳嗽或其他相应症状 ≥ 3 周,症状持续时间 ≤ 8 周的患者纳入亚急性咳嗽,症状持续时间 > 8 周的患者纳入慢性咳嗽,诊断标准按照《咳嗽指南(2009 版)》^[6];(2)经超声影像学检查排除肺部感染或其他肺部疾病;(3)入院治疗前未接受相关药物治疗;(4)年龄 ≥ 8 周岁。排除标准:(1)经诊断合并存在严重的慢性呼吸道疾病、肺部囊性纤维化或其他阻塞性疾病;(2)存在至少 6 个月以上的吸烟史;(3)病历资料不全,不便开展临床研究;(4)合并存在其他严重器质性病变或脏器功能不足。在纳入研究的 266 咳嗽患者中,155 例患者经诊断为亚急性咳嗽,111 例患者经诊断为慢性咳嗽。亚急性咳嗽患者中,男性 61 例,女性 94 例;年龄 11~70 岁,中位数年龄为 37 岁;存在特异性鼻炎患者 6 例,夜间咳嗽患者 38 例。在慢性咳嗽患者中,男性 49 例,女性 62 例;年龄 14~66 岁,中位数年龄为 36.5 岁;存在特异性鼻炎患者 5 例,夜间咳嗽患者 32 例。亚急性咳嗽与慢性咳嗽患者的性别比、年龄、特异性鼻炎患者比例等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究内容及方案均经院内自然伦理医学委员会研究审核通过,患者及其家属均对研究方法及开展内容知晓并签署知情同意文书。

1.2 研究方法

1.2.1 FeNO 测定方法 选用瑞士尼尔斯 MINO 呼

吸分析仪进行 FeNO 的检测操作,检测时患者取坐位,嘱咐患者吸气呼气至残气位,使用过滤嘴深呼吸,待患者达到最大肺活量后让其缓慢呼气,呼气速度为 40~50 mL/s,整个呼气时间须保持 10 s 以上或直至仪器自动提示完成。仪器将在患者呼气样本收集完成后自动对检测时后 5 s 的平台期气体进行检测,记录结果时以仪器显示结果为准。检测结果的计量指标为 FeNO(单位为 ppb,1ppb = 1×10^{-9} mol/L)。

1.2.2 肺通气功能检查方法 选用美国 Carefusion 肺量计检测仪进行患者肺通气功能的检测工作,检测时患者取坐位,按照《肺功能检查指南》^[7]对患者肺通气功能进行检测,每次检测均对患者进行 3 次采样,按照患者最佳检测结果进行记录,同时对患者第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、最大呼气中段流速(maximal mid-expiratory flow curve, MMEF)指标水平进行记录。

1.2.3 病因筛查方法 利用支气管舒张试验和诱导痰检查方案对病因可能存在变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)和嗜酸性粒细胞支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB)的患者进行筛查。(1)采用重庆科瑞制药(集团)有限公司生产的沙丁胺醇气雾剂作为舒张试验刺激药物,患者于受试前检测并记录 FEV1 计数,吸入沙丁胺醇 200 μg ,于 20 min 后再次检测 FEV1 计数。当 FEV1 增加 $> 15\%$ 且绝对值超过 200 mL 时,表示气道反应性增高,可认定支气管舒张试验阳性。主治医师需结合患者实际情况以对 CVA 患者作出诊断。(2)诱导痰检查采用 3% 高渗盐水雾化对患者痰液进行导出,再使用浓度为 0.1% 的二硫苏糖醇对痰液进行处理,在水浴过滤后进行沉淀操作,进行染色后读取细胞分类计数,当患者痰细胞学检查中嗜酸粒细胞比例 $\geq 2.5\%$ 时,认为患者存在 EB。

1.2.4 治疗方法及疗效标准 对所有患者均予以特定化治疗,对于症状较轻患者使用中药平喘或布地奈德气雾剂进行治疗,对于部分症状较重患者,视情况结合长效受体拮抗剂或白三烯受体修饰剂药物进行治疗。疗效评定采用简化咳嗽积分方案^[6]进行评价:(1)日间:无咳嗽为 0 分,偶见咳嗽为 1 分,经常咳嗽轻度影响日常生活为 2 分,频繁咳嗽严重影响日常生活为 3 分;(2)夜间:无咳嗽为 0 分,偶见咳嗽为 1 分,经常咳嗽轻度影响睡眠为 2 分,频繁咳嗽严重影响睡眠为 3 分。

1.3 观察指标

主要从以下内容进行观察分析:(1)病因诊断分析,根据患者入院后的诊断情况,分别筛查亚急性

咳嗽及慢性咳嗽患者中的 CVA、EB 及存在其他病因患者的构成情况。(2) 患者 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达情况,于两组患者接受治疗前分别对其 FeNO 水平、肺功能 (FEV1、MMEF)、痰细胞表达情况进行检查比较,同时比较不同病因患者的 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达水平之间的差异。(3) 疗效相关性分析,比较两组患者治疗前后的 FeNO 水平及简化咳嗽积分变化情况并进行相关性分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.00 进行统计学分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较行 t 检验;计数资料采用 $[\chi^2 (\%)]$ 表示,比较行 χ^2 检验;指标相关性分析应用 Pearson 线性相关分析进行。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病因诊断分析

经诊断,在 266 例纳入研究的患者当中,155 例 (58.27%) 患者为亚急性咳嗽,111 例 (41.73%) 患者为慢性咳嗽。在亚急性咳嗽患者当中,56 例患者为 CVA,33 例患者为 EB,66 例患者为其他原因所致咳嗽;在慢性咳嗽患者中,41 例患者为 CVA,24 例患者为 EB,46 例患者为其他原因所致咳嗽。将两组患者中 CVA 患者与 EB 患者的构成比相比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.0348$, $P = 0.9827$)。

2.2 患者 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达情况

治疗前,慢性咳嗽患者 FeNO 水平为 (28.13 ± 4.67) ppb,高于亚急性咳嗽患者的 (21.43 ± 5.12) ppb,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);慢性咳嗽患者肺功能 FEV1、MMEF 水平与亚急性咳嗽患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);慢性咳嗽患者的诱导痰嗜酸粒细胞比例与亚急性咳嗽患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。亚急性咳嗽患者中,CVA 患者的 FeNO 水平为 (32.94 ± 5.10) ppb,高于 EB 患者的 (27.31 ± 3.87) ppb 和其他病因患者的 (21.35 ± 4.06) ppb,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);慢性咳嗽患者中,CVA 患者 FeNO 水平与 EB 患者和其他病因患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);亚急性咳嗽患者中,CVA 患者的 FEV1、MMEF 水平与 EB 患者和其他病因患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在慢性咳嗽患者中,CVA 患者的 FEV1、MMEF 水平与 EB 患者和其他病因患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);但在诱导痰嗜酸粒细胞比例上,在亚急性咳嗽患者与慢性咳嗽患者中,EB 患者的诱导痰嗜酸粒细胞比例均高于 CVA 患者及其他患者,差异均具有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2、表 3。

表 1 两组患者 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FeNO(ppb)	FEV1 (%)	MMEF(mL/s)	诱导痰嗜酸粒细胞比例 (%)
亚急性咳嗽组 (n=155)	21.43 ± 5.12	92.94 ± 11.37	2172.06 ± 287.43	26.49 ± 3.56
慢性咳嗽组 (n=111)	28.13 ± 4.67	91.88 ± 12.09	2203.65 ± 290.61	26.58 ± 3.64
t 值	10.913	0.730	0.880	0.201
P 值	<0.001	0.466	0.380	0.841

表 2 不同病因的亚急性咳嗽患者 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

不同病因患者	FeNO(ppb)	FEV1 (%)	MMEF(mL/s)	诱导痰嗜酸粒细胞比例 (%)
CVA (n=56)	32.94 ± 5.10	92.48 ± 12.73	2157.79 ± 267.93	25.45 ± 4.16
EB (n=33)	27.31 ± 3.87	91.76 ± 11.49	2132.14 ± 314.37	25.17 ± 4.52
其他病因 (n=66)	21.35 ± 4.06	93.35 ± 10.78	2209.83 ± 308.92	25.23 ± 3.80
F 值	104.01	0.22	0.90	0.06
P 值	<0.001	0.803	0.410	0.938

表 3 不同病因的慢性咳嗽患者 FeNO 水平、肺功能、痰细胞表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

不同病因患者	FeNO(ppb)	FEV1 (%)	MMEF(mL/s)	诱导痰嗜酸粒细胞比例 (%)
CVA (n=41)	30.23 ± 4.37	91.31 ± 11.53	2157.79 ± 267.93	23.45 ± 4.16
EB (n=24)	29.74 ± 4.60	92.62 ± 11.49	2132.14 ± 314.37	29.17 ± 4.52
其他病因 (n=46)	29.16 ± 5.08	92.71 ± 10.78	2209.83 ± 308.92	21.23 ± 3.80
F 值	0.56	0.19	0.64	29.83
P 值	0.574	0.825	0.529	<0.001

2.3 疗效相关性分析

治疗完成后对所有患者进行 FeNO 检测和咳嗽症状评分,以评分下降 50% 为咳嗽缓解的评价标准统计组内治疗后咳嗽缓解的患者例数。在 266 例患者中,245 例患者经治疗咳嗽缓解。对各组患者治疗前后 FeNO 及咳嗽评分进行相关性分析,结果显示:FeNO 与患者咳嗽评分间呈正相关 ($r = 0.328$, $P < 0.001$);单独分析亚急性咳嗽组,FeNO 与患者咳嗽评分间呈正相关 ($r = 0.316$, $P < 0.001$);单独分析慢性咳嗽组,FeNO 与患者咳嗽评分间同样呈正相关 ($r = 0.375$, $P < 0.001$)。

3 讨论

咳嗽是目前呼吸道诊疗工作中常见的疾病症状,多数咳嗽症状与呼吸道感染、哮喘及支气管炎等病症相关,但在呼吸科门诊的日常诊疗工作当中,难以在短时间内对患者的病症作出精准的判断^[8-10]。常规临床检查手段针对肺部感染或其他呼吸道感染引起的咳嗽症状主要以影像学检查和咽拭子检查为主,但此类手段对于不明原因引起的亚急性咳嗽和慢性咳嗽敏感度较低,此类患者常伴有症状较轻的咳嗽,病程长,在一定程度上影响患者生活质量,按照传统呼吸内科诊疗方法难以取得良好的效

果^[11-13]。

以 CVA 和 EB 为主要病因的咳嗽症状,传统检测方法主要以支气管激发试验、舒张试验和诱导痰细胞时间为主,但上述检测方法均存在一定的风险性^[14]。对年龄较大或较小的患者来说,取样本质量不佳,容易导致最终实验结果出现误差;同时此类检测方法效率较低,无法在短时间内对一定存量的患者样本展开检测。因此,寻求可操作性高、敏感度较高、成本低且检测效率良好的新检查手段,对解决临床呼吸门诊诊疗工作中的大量检测任务具有重要意义^[15-16]。

FeNO 是临床上常用的气道细胞产物,作为一种炎症指标与人体的炎症状态间存在高度关联性。研究^[17-18]发现,FeNO 对于人体体内的药物浓度和炎症状态呈明显相关性,当患者炎症状态加重,药物浓度增高时,FeNO 表达水平也随之增高;而当患者炎症状态缓解,药物浓度降低时,FeNO 表达水平也随之降低。因此,利用 FeNO 对呼吸道疾病患者进行病情评估和检测具有很好的诊断价值,可对患者现阶段情况作出快速准确的评估。另有研究^[19-20]指出,FeNO 在呼吸道疾病的病因诊断中也具有一定的应用价值。结合本研究的结果来看,FeNO 不仅能对咳嗽患者的病程、病情作出有效提示,还能从表达水平上对 CVA 患者和 EB 患者进行一定的区分。在亚急性咳嗽患者当中,CVA 患者的 FeNO 表达水平升高,在诊疗初期结合 FeNO 检测结果,可对亚急性咳嗽中的 CVA 患者进行有效筛查。但同时,在慢性咳嗽患者的 FeNO 检测结果中发现,CVA 患者与 EB 患者并无显著差别,其原因可能与样本跨度大,慢性咳嗽患者病因更为复杂有关。因此,在对病程较长的咳嗽患者进行病因诊断时,应结合其他检查方法以便进一步确认病因。

另外,本研究还结合分析了疗效与患者 FeNO 水平之间的相关关系。检测结果显示:无论在亚急性咳嗽患者还是慢性咳嗽患者中,在进行有效治疗后,其咳嗽评分出现显著下降,FeNO 水平也随之下降,两者之间呈现正相关,可见 FeNO 还可以作为另一辅助指标对咳嗽患者的最终治疗效果进行客观评价,以减少传统主观评价法带来的误差。

综上所述,亚急性咳嗽或慢性咳嗽患者的 FeNO 水平与病情严重程度呈正相关关系,在临床实践中可对咳嗽患者广泛展开 FeNO 检测,从而对患者的病因及疗效进行快速有效的判断和评估。

参考文献

- [1] 李凡,盛春风,高臻,等.呼吸门诊综合诊疗中心在慢性呼吸系统疾病分级诊疗中的作用[J].中国全科医学,2018,21(36):4493-4497.
- [2] 徐荣,詹晨,刘家兴,等.广州地区呼吸专科门诊咳嗽症状分布调查[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(5):495-499.
- [3] 洪天一,崔庆科,陈琼芳,等.感染后咳嗽的中西医研究进展[J].中华中医药学刊,2020,38(4):241-243.
- [4] 敖敏,郭述良,税莉莉,等.呼出气一氧化氮在咳嗽变异性哮喘诊断中的价值[J].重庆医科大学学报,2019,44(3):322-326.
- [5] 李杰,刘澄英,许群,等.呼出气一氧化氮检测在肺占位性病鉴别诊断中的价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(2):262-263,277.
- [6] 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(2009版)[J].中华全科医师杂志,2009,8(9):608-613.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组.肺功能检查指南——肺容量检查[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(4):255-260.
- [8] Sadeghi MH, Wright CE, Hart S, et al. Does FeNO Predict Clinical Characteristics in Chronic Cough? [J]. Lung, 2018, 196(1):59-64.
- [9] 李佳玲,申文武,罗利.四川大学华西医院呼吸科门诊入院优先级决策影响因素的 Logistic 回归分析[J].中国循证医学杂志,2019,19(1):7-11.
- [10] 刘琳,刘春红,王得翔,等.应用呼出气一氧化氮联合脉冲振荡肺功能评估哮喘患者的小气道功能[J].山东大学学报(医学版),2016,54(8):78-83.
- [11] Asano T, Takemura M, Fukumitsu K, et al. Diagnostic utility of fractional exhaled nitric oxide in prolonged and chronic cough according to atopic status[J]. Allergy international: official journal of the Japanese Society of Allergology, 2017, 66(2):344-350.
- [12] 张永明,林江涛.呼出气一氧化氮检测在慢性咳嗽治疗中的应用价值[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(3):267-270.
- [13] Achilleos A. Evidence-based Evaluation and Management of Chronic Cough [J]. The Medical Clinics of North America, 2016, 100(5):1033-1035.
- [14] 刘维英,余勤,岳红梅,等.兰州地区不明原因慢性咳嗽的病因[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):362-367.
- [15] Aneeshkumar S, ThahaMM, Varun S. Excessive dynamic airway collapse presenting as intractable cough; A case report [J]. Lung India, 2018, 35(6):525-526.
- [16] 曹广芹.咳嗽变异性哮喘呼出气一氧化氮检测的临床意义[J].实用医学杂志,2016,32(14):2386-2388.
- [17] Gauthier JM, Ruiz-Pérez D, Li WJ, et al. Diagnosis, Pathophysiology and Experimental Models of Chronic Lung Allograft Rejection [J]. Transplantation, 2018, 102(9):1459-1466.
- [18] Corrao WM. Pearls and pitfalls in the diagnosis of cough variant asthma [J]. Allergy and asthma proceedings, 2018, 39(6):466-467.
- [19] 方思,陈树煜,何熹,等.呼出气一氧化氮与脉冲振荡技术对亚急性咳嗽患者筛查咳嗽变异性哮喘的价值[J].中华医学杂志,2017,97(30):2338-2343.
- [20] 叶艳梅,王燕红,倪丽,等.呼出气一氧化氮增高可预测亚急性咳嗽患者吸入激素治疗的反应性[J].南方医科大学学报,2016,36(7):932-935.

(收稿日期:2020-04-11)

学术编辑:杜飞)