

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.028

❖ 临床研究 ❖

FeNO 测定对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊断价值分析

唐玫艳, 甘玉燕, 薛青

(宁德师范学院附属宁德市医院呼吸与危重症医学科, 福建 宁德 352100)

【摘要】目的: 探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 测定对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (ACO) 的诊断价值。**方法:** 选择 80 例 ACO 患者、80 例哮喘患者、80 例慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者分别设为 A 组、B 组、C 组; 另选同期 80 名体检健康者为正常对照组 (D 组)。比较四组对象的一般资料、FeNO 水平、第 1 秒用力呼气量占预计值百分数 (FEV₁%)、第 1 秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV₁/FVC); 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 FeNO 水平对 ACO 的诊断价值。**结果:** 四组对象中, FeNO 水平以 B 组最高 ($P < 0.05$), A 组高于 C 组和 D 组 ($P < 0.05$); FEV₁% 水平以 D 组最高 ($P < 0.05$), B 组高于 A 组和 C 组 ($P < 0.05$); B 组和 D 组 FEV₁/FVC 水平高于 A 组和 C 组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, FeNO 水平在 ACO 与哮喘鉴别诊断、ACO 与 COPD 鉴别诊断及 ACO 诊断中的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.643、0.706、0.765; 在 Cut-off 值下, 灵敏度和特异度分别为 0.463、0.425、0.500 和 0.787、0.987、1.000。**结论:** FeNO 对 ACO 与 COPD 或哮喘的鉴别诊断具有一定辅助价值, 但灵敏度不高, 需要联合其它标志物以提高诊断效率。

【关键词】 呼出气一氧化氮; 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠; 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 鉴别诊断

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of FeNO detection in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome

TANG Mei-yan, GAN Yu-yan, XUE Qing

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, Fujian, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the diagnostic value of fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACO). **Methods:** 80 patients with ACO, 80 patients with asthma and 80 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were selected as group A, group B and group C, respectively, and 80 physical examinees in the same period were selected as the control group. The general data, FeNO level, percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁%) and forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) among the patients in the four groups were analyzed and compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of FeNO level in the diagnosis of ACO. **Results:** FeNO level of the patients in group B was higher than that in group A, group C and the control group, FeNO level of group A was higher than that in group C and the control group. FEV₁% level of the subjects in the control group was higher than that in group A, group B and group C, FEV₁% level of the patients in group B was higher than that in group A and group C. FEV₁/FVC level of the patients in group B and the control group was higher than that in group A and group C, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC^{ROC}) of FeNO level in the differential diagnosis of ACO and asthma, the differential diagnosis of ACO and COPD, and the diagnosis of ACO were 0.643, 0.706, and 0.765, respectively. Under the Cutoff value, the sensitivity and specificity were 0.463, 0.425, 0.500, and 0.787, 0.987, 1.000, respectively. **Conclusion:** The detection of FeNO has certain auxiliary value for the differential diagnosis of ACO and COPD or asthma, but it has the limitation of insufficient sensitivity and can not meet the needs of clinical diagnosis. It is still necessary to combine other markers to improve the diagnostic efficiency.

【Key words】 Fraction of exhaled nitric oxide; Asthma-chronic obstructive pulmonary disease; Asthma; Chronic obstructive pulmonary disease; Differential diagnosis

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是两种临床常见的慢性呼吸道炎症性疾病,传统观点认为二者为相互独立的疾病。但是随着深入研究发现,二者发病机制和症状有重叠和相似之处,当疾病进展至一定阶段时,二者可导致相同的不可逆病理改变^[1-2]。临床经常可见有二者重叠症状的病例,因此慢阻肺全球防治倡议 (GOLD) 和全球哮喘防治倡议 (GINA) 科学委员会于 2014 年共同提出了哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (ACO) 的名称和定义,即是一种以持续气流受限为特征,兼具部分哮喘特点和部分 COPD 特点的临床综合征。与单纯的哮喘和 COPD 患者相比,ACO 患者的病情更加复杂、生活质量更差,急性加重更加频繁,肺功能下降更快,再住院率和死亡率更高^[3-4]。虽然 ACO 患者数量正在逐年增加,但目前其诊断标准和治疗方法仍缺乏统一指南。呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 是近年来出现的新型无创气道炎症检测技术,因可反映嗜酸粒细胞气道炎症水平而被广泛用于支气管哮喘的诊治。近年来研究^[5]发现,FeNO 可能与 ACO 的慢性气道炎症也具有相关性;美国胸科学会 (ATS)、欧洲呼吸病学会 (ERS) 等权威学术机构相继制订了 FeNO 检测的标准规程并肯定了 FeNO 作为气道炎症标志物的价值,多个国家相继批准将 FeNO 检测应用于慢性气道炎症性疾病的临床辅助诊断。然而,关于 FeNO 在 ACO 诊断中的价值学术界仍存在着广泛的争议,相关研究结果分歧较大。本研究旨在探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 测定对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (ACO) 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 3 月至 2020 年 3 月宁德师范学院附属宁德市医院收治的 80 例 ACO 患者、80 例哮喘患者、80 例 COPD 患者分别设为 A 组、B 组、C 组;另选同期 80 名体检健康者为正常对照组 (D 组)。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》要求,患者知情并签署知情同意书。纳入标准:(1) ACO 的诊断参照 GOLD、GINA 联合制定的 ACO 诊断标准^[6],COPD 的诊断参照 GOLD 制订的《慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略》^[7],哮喘的诊断参照 GINA 制订的《哮喘国际指南》^[8];(2) 年龄 > 55 岁;(3) 临床资料完整;(4) D 组研究对象均经临床检查排除 COPD 或哮喘。排除标准:(1) 合并恶性肿瘤、肝肾功能不全或危重疾病致生命体征不平稳者;

(2) 胸腔、肺部发育畸形或既往有手术史者;(3) 不配合或无法实施肺功能检测者;(4) 入院前已接受过吸入型糖皮质激素或长效 β_2 受体激动剂治疗者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括年龄、性别、体质量指数、吸烟史、哮喘家族史等。

1.2.2 观察指标 (1) FeNO 水平:采用一氧化氮呼气分析仪 (无锡市尚沃医疗电子股份有限公司) 检测,呼气流速设定为 50 mL/s,嘱患者在尽量呼气后含住过滤器,深吸气后平稳呼气,维持呼气时间 6~10 s,每名受检者重复检测 3 次,取平均值作为测量值;(2) 肺功能指标:采用 MasterScreen PFT System 型肺功能仪 (德国耶格) 检测用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气量 (FEV₁),每名受试者重复检测 3 次,取其中变异率 < 5% 的两次平均值作为测量值,并以此计算 FEV₁ 占预计值百分数 (FEV₁%) 和 FEV₁/FVC;(3) FeNO 水平对 ACO 的诊断价值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA 法),两两比较采用最小显著差异法 (LSD 法);计数资料以 [n(%)] 表示,采用 χ^2 检验。诊断价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析,以曲线下面积 (AUC) 作为评价依据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组对象一般资料比较

四组对象年龄、性别、体质量指数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);吸烟史、哮喘家族史比例,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中,A 组和 C 组有吸烟史的比例高于 D 组 ($P < 0.05$),D 组有吸烟史的比例高于 B 组 ($P < 0.05$),B 组有哮喘家族史的比例高于其它 A、C、D 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 四组对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

组别	年龄(岁)	男/女 (例)	体质量指数 (kg/m ²)	有吸烟史	有哮喘 家族史
A 组 (n=80)	70.68 ± 9.53	51/29	22.58 ± 1.28	55 (68.75) *	6 (7.5)
B 组 (n=80)	70.06 ± 8.67	49/31	22.84 ± 1.53	9 (11.25)	18 (22.50) Δ
C 组 (n=80)	71.05 ± 8.51	53/27	22.32 ± 1.15	65 (81.25) *	0
D 组 (n=80)	70.25 ± 9.08	55/25	22.65 ± 2.25	23 (28.75) #	0
F/χ^2 值	0.648	1.009	0.332	104.461	38.919
P 值	0.716	0.777	0.867	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$,与 D 组相比;# $P < 0.05$,与 B 组相比; $\Delta P < 0.05$,分别与 A、C、D 组相比。

2.2 四组对象 FeNO 水平及肺功能指标比较

四组对象 FeNO 水平及肺功能指标比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, FeNO 水平比较, B 组高于 A 组、C 组和 D 组 ($P < 0.05$), A 组高于 C 组和 D 组 ($P < 0.05$); FEV₁% 比较, D 组高于 A 组、B 组和 C 组 ($P < 0.05$), B 组高于 A 组和 C 组 ($P < 0.05$); FEV₁/FVC 比较, B 组和 D 组高于 A 组和 C 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 四组对象 FeNO 水平及肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FeNO ($\times 10^{-9}$)	FEV ₁ % (%)	FEV ₁ /FVC (%)
A 组 (n=80)	31.97 ± 18.41 [#]	51.79 ± 9.62	50.72 ± 8.41
B 组 (n=80)	42.85 ± 23.03 [*]	81.21 ± 6.76 [▲]	79.31 ± 5.48 [▽]
C 组 (n=80)	18.93 ± 11.13	51.61 ± 11.22	50.67 ± 8.11
D 组 (n=80)	15.13 ± 8.90	86.67 ± 8.09 [△]	81.05 ± 6.76 [▽]
F 值	51.103	341.173	438.362
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 分别与 A、C、D 组相比; # $P < 0.05$, 分别与 C、D 组相比; △ $P < 0.05$, 分别与 A、B、C 组相比; ▲ $P < 0.05$; 分别与 A、C 组相比; ▽ $P < 0.05$, 与 A、C 组相比。

2.3 FeNO 水平对 ACO 的诊断价值

ROC 曲线分析显示, FeNO 水平在 ACO 与哮喘鉴别诊断、ACO 与 COPD 鉴别诊断及 ACO 诊断中的 AUC 分别为 0.643、0.706、0.765; 在 Cut-off 值下, 灵敏度和特异度分别为 0.463、0.425、0.500 和 0.787、0.987、1.000。见表 3 及图 1。

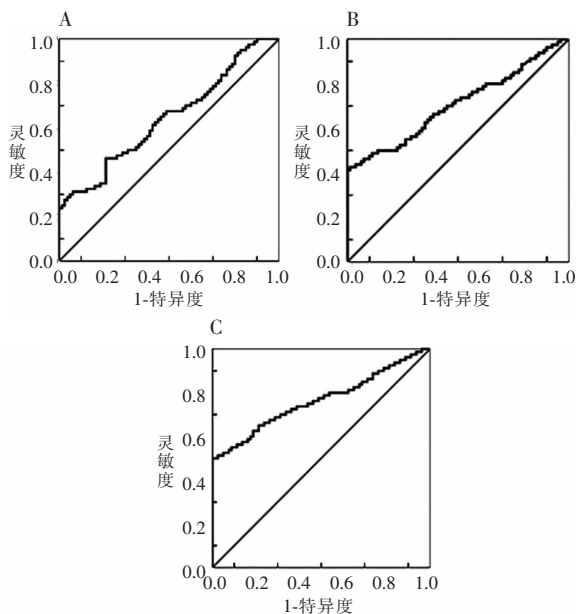


图 1 FeNO 水平对 ACO 诊断的 ROC 曲线

A. FeNO 水平鉴别诊断 ACO 与哮喘的 ROC 曲线; B. FeNO 水平鉴别诊断 ACO 与 COPD 的 ROC 曲线; C. FeNO 水平诊断 ACO 的 ROC 曲线。

表 3 FeNO 水平对 ACO 的诊断价值

项目	AUC 值	标准误	P 值	95% CI	Cut-off 值	灵敏度	特异度
A 组 vs. B 组	0.643	0.043	0.002	0.557 - 0.728	47.706	0.463	0.787
A 组 vs. C 组	0.706	0.042	<0.001	0.624 - 0.787	37.405	0.425	0.987
A 组 vs. D 组	0.765	0.039	<0.001	0.689 - 0.840	31.580	0.500	1.000

3 讨论

从理论上讲, COPD 和哮喘具着不同的病理机制, 哮喘主要与变态反应导致的气道高反应性有关, 气流阻塞病变完全可逆, 对抗炎治疗反应良好; 而 COPD 与吸烟、有害物质接触密切相关, 气道阻塞和气流受限不完全可逆, 可伴有肺气肿、肺弹性丧失、肺弥散功能异常等器官性病变。在临床实践中, 对于哮喘和 COPD 的鉴别诊断具有一定的难度, ACO 病例的增加进一步加大了临床诊断的难度。目前, 针对 ACO 的诊断主要基于病史和临床症状, 要点主要包括不完全可逆的气流受限、支气管扩张试验阳性、气道高反应和嗜酸粒细胞炎症、过敏性疾病历史和烟雾暴露史, 但迄今为止开展的研究对 ACO 的临床症状和表型仍然缺乏标准的定义, 不同临床表型病例的病理生理、临床特点、治疗反应性和预后可能也具有显著的差异^[9]。因此, 研究者多年来一直在努力寻找更加可靠的标志物用于辅助 ACO 的临床诊断。嗜酸粒细胞、中性粒细胞等炎症细胞在气道浸润是 COPD 和哮喘重要的共同病理机制之一, GINA 提出了 FeNO、血或诱导痰中炎症细胞、白介素 6、白介素 13、髓过氧化物酶、中性粒细胞明胶酶蛋白等多种可能与 ACO 炎性状态有关的标志物^[10], 为临床诊断研究开辟了新的思路。

本研究结果显示, 虽然 ACO 的肺功能指标低于哮喘患者和正常人群, 但与 COPD 患者的差异并不显著, 故肺功能指标难以辅助 ACO 与 COPD 的鉴别诊断, 而三者 FeNO 水平存在明显, 可辅助用于三者的鉴别诊断。FeNO 是一种被广泛用于诊断气道炎症疾病、判断气道炎症严重程度的指标, 其机制是炎症和感染刺激诱导呼吸道上皮细胞中一氧化氮合酶生成增多, 最终导致了 NO 的大量产生^[11], 特别是能够准确地反映哮喘的病情变化, 其原因是气道炎症细胞因子诱导产生的一氧化氮及其衍生物在哮喘病理机制中发挥着重要的作用^[12]。由于 FeNO 具有操作简便、无创、可重复性好的优势, 而肺炎、哮喘、COPD、慢性咳嗽等疾病共同存在着不同程度的气道炎症, 故 FeNO 的应用范围逐渐扩展到多种肺部疾病^[13]。近年来针对 ACO 的研究中, 部分报道^[14-15] 与本研究结果一致。但有的研究^[16] 结果则

报道了 ACO 患者的 FeNO 要高于哮喘患者和 COPD 患者,与本研究结果存在分歧,其它的研究^[17]结果显示,ACO 患者 FeNO 水平与肺通气功能指标不具有相关性,提示还需要进一步对 ACO 患者 FeNO 水平的变化趋势进行分析和讨论。值得提出是,虽然本研究结果支持了 FeNO 水平在 ACO 辅助诊断中具有一定价值的结论,但其诊断灵敏度明显不足,不能满足临床需求,主要原因可能包括以下两个方面:(1) FeNO 是主要反映辅助 T 淋巴细胞亚群(Th2)细胞驱动气道炎症的生物标志物,但不同气道致敏原因可导致患者出现不同的 T 淋巴细胞亚群紊乱和炎症细胞活化^[18],嗜酸性粒细胞引起的炎症反应可导致 ACO 患者出现高水平 FeNO,而中性粒细胞引起的炎症反应导致的患者 FeNO 水平升高幅度则相对较小^[19],故 FeNO 对于不同炎症表型 ACO 的指示作用具有差异,从而造成了诊断灵敏度不足;(2)除了气道慢性炎症疾病因素外,感染性因素、自身免疫性疾病及吸烟、肥胖、空气污染等多种非疾病相关因素也会影响 FeNO 水平,这些混杂因素均降低了其诊断效率,故 GINA 在 2017 版哮喘指南中已不将 FeNO 推荐为哮喘的诊断及指导激素方案调整可靠指标^[20]。因此,在近年来研究^[21]中,已开始有学者主张将 FeNO 与诱导痰嗜酸性粒细胞等指标进行联合应用,以提升对 ACO、哮喘、COPD 的鉴别诊断价值。

综上所述,COPD、ACO、哮喘患者的 FeNO 水平依次升高且具有一定差异,测定 FeNO 对于 ACO 与 COPD 或哮喘的鉴别诊断具有一定辅助价值,但存在灵敏度不足的限制性,不能够满足临床诊断需求,仍然需要联合其它标志物以提高诊断效率。

参考文献

[1] Yanagisawa S, Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO) [J]. *Allergol Int*, 2018, 67(2): 172-178.

[2] Sin DD. Asthma-COPD Overlap Syndrome: What We Know and What We Don't [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2017, 80(1): 11-20.

[3] Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, et al. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 229.

[4] Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(4): 335-344.

[5] 孙健,沈巨信.呼出气一氧化氮与支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠关系的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(15): 1879-1883.

[6] Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1241-1249.

[7] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(3): 128-149.

[8] Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines [J]. *Cleve Clin J Med*, 2020, 87(9): 569-575.

[9] 乔海桃,薄建萍.哮喘慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床特点[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(9): 1605-1608.

[10] Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 483-495.

[11] Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M, et al. An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(1): 34-52.

[12] Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management [J]. *Manag Care*, 2018, 27(7): 34-41.

[13] 沈诚,王鑫,李鹏飞,等.呼出气一氧化氮在常见肺疾病中的研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 16(11): 1007-1011.

[14] 沙娟娟,谢军安,王利.呼出气一氧化氮检测在哮喘慢阻肺重叠综合征治疗中的应用价值[J]. *贵州医药*, 2020, 44(1): 122-124.

[15] 郑忠生,蔡举瑜,叶铭植,等.呼出气一氧化氮测定在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征诊疗中的应用[J]. *广东医学*, 2019, 40(S01): 145-147, 152.

[16] 曾峰,刘峰,汤玉蓉.呼出气一氧化氮联合肺功能检查在哮喘-慢阻肺重叠综合征中的诊断价值[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(28): 46-47.

[17] 邓海燕,王海潮.呼出气一氧化氮检测在哮喘-慢阻肺重叠综合征诊疗中的临床意义[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(15): 46-49.

[18] 曾建兴,林利平,李国花,等.外周血 T 淋巴细胞亚群在不同致敏原因哮喘儿童中的表达研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(12): 2074-2076.

[19] 陈琼琰,戴元荣,金晨慈,等.酮替芬治疗不同呼出气一氧化氮水平的哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(3): 278-282.

[20] 孙明文,何凤珍,岳红梅.呼出气一氧化氮在非哮喘肺部疾病应用进展[J]. *临床荟萃*, 2017, 32(9): 816-818.

[21] 汪凤兴.呼出气一氧化氮水平与诱导痰嗜酸性粒细胞联合检测对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者的诊断价值[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(5): 12-15.

(收稿日期:2021-08-29

修回日期:2021-10-09)