

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.008

❖ 临床研究 ❖

哮喘慢阻肺重叠综合征患者 FeNO 水平变化及其与炎症因子、肺功能的相关性研究

何凤棣, 关英, 宋贵芳, 冶秀花, 马永春

(西宁市第一人民医院重症医学科, 青海 西宁 810000)

【摘要】目的: 探究哮喘慢阻肺重叠综合征 (ACOS) 患者呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平变化与炎症因子、肺功能的相关性。**方法:** 64 例 ACOS 患者设为 ACOS 组, 70 例慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者设为 COPD 组, 66 例支气管哮喘 (BA) 患者设为 BA 组, 40 名同期健康体检者设为对照组。检测并对比各组 FeNO、炎症因子 [C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)]、肺功能 [第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%_{pred}$)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量 (FEV_1/FVC)] 水平。**结果:** 与对照组相比, ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO、CRP、PCT 水平均升高 ($P < 0.05$), $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 水平降低 ($P < 0.05$); 且 ACOS 组、COPD 组、BA 组的血清 CRP、PCT 水平依次降低, COPD 组、ACOS 组、BA 组的 FeNO、 $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 水平依次升高 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO 水平与 CRP ($r = 0.583, 0.615, 0.330$)、PCT ($r = 0.520, 0.429, 0.504$) 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 $FEV_1\%_{pred}$ ($r = -0.326, -0.211, -0.414$)、 FEV_1/FVC ($r = -0.397, -0.372, -0.475$) 呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** ACOS 患者 FeNO 水平呈高表达, 且与血清 CRP、PCT 呈正相关, 与肺功能呈负相关, 可作为气道炎症反应程度的指标, 指导临床诊疗工作。

【关键词】 哮喘慢阻肺重叠综合征; 呼出气一氧化氮; 炎症因子; 肺功能

【中图分类号】 R563; R734.2 **【文献标志码】** A

Changes of FeNO level in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome and its correlation with inflammatory factors and pulmonary function

HE Feng-di, GUAN Ying, SONG Gui-fang, YE Xiu-hua, MA Yong-chun

(Department of Critical Care Medicine, Xining No. 1 People's Hospital, Xining 810000, Qinghai, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) level in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) and its correlation with inflammatory factors and lung function. **Methods:** 64 patients with ACOS were selected as ACOS group, 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were selected as COPD group, 66 patients with bronchial asthma (BA) were selected as BA group, and 40 healthy were selected as control group. The levels of FeNO, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)], pulmonary function [forced expiratory volume in 1 second ($FEV_1\%_{pred}$), forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC)] were detected and compared. **Results:** Compared with the control group, the levels of FeNO, CRP and PCT in ACOS group, COPD group and BA group were increased, while the levels of $FEV_1\%_{pred}$ and FEV_1/FVC were decreased ($P < 0.05$). The levels of serum CRP and PCT in ACOS group, COPD group and BA group decreased in turn, while the levels of FeNO, $FEV_1\%_{pred}$ and FEV_1/FVC in COPD group, ACOS group and BA group increased in turn ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of FeNO in ACOS group, COPD group and BA group were positively correlated with CRP ($r = 0.583, 0.615, 0.330$) and PCT ($r = 0.520, 0.429, 0.504, P < 0.05$), and negatively correlated with $FEV_1\%_{pred}$ ($r = 0.326, 0.211, 0.414$) and FEV_1/FVC ($r = 0.397, 0.372, 0.475, P < 0.05$). **Conclusion:** FeNO levels in patients with ACOS increased, and are positively correlated with serum CRP and PCT, and negatively correlated with lung function. It can be used as an indicator of airway inflammation in patients with ACOS to guide clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; Fractional exhaled nitric oxide; Inflammatory factors; Lung function

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease,

COPD)均是以气流受限为特征的气道炎症性疾病,二者均以气道慢性炎症、气道组织重塑为病理基础,在临床症状、病理生理改变、炎症反应等方面有诸多相似和重叠之处^[1]。临床研究发现,COPD 患者可以同时出现 BA 症状,此时可界定为哮喘慢阻肺重叠综合征(asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, ACOS)^[2]。ACOS 患者病情通常较单纯 BA 或 COPD 患者更严重,急性加重也更为频繁,治疗难度更大且预后更差,因此在早期予以合理干预控制症状具有重要临床意义^[3]。目前 ACOS 尚无明确、统一的诊断标准,临床主要基于患者肺功能、临床表现等进行诊断^[4],但二者无法直接、客观评估 ACOS 的炎症本质,而气道炎症程度对 ACOS 的早期诊断、用药指导有着重要参考价值。呼出一氧化氮(FeNO)是最先被广泛认可的用于气道炎症无创检测的生物学指标,可较好地反映气道炎症程度和治疗反应性^[5],在临床常被用作 BA、COPD 等特异性呼吸道疾病的诊疗^[6]。但 FeNO 对 ACOS 的疗效评估或鉴别诊断中的价值尚缺乏充足的数据支持。基于此,本研究拟探究 ACOS 患者 FeNO 水平与炎症因子、肺功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月西宁市第一人民医院收治的 ACOS 患者 64 例为 ACOS 组,COPD 患者 70 例为 COPD 组,BA 患者 66 例为 BA 组,同期健康体检者 40 名设为对照组。纳入标准:(1) ACOS 患者符合 2017 年西班牙专家共识^[7]中诊断标准,COPD 患者符合 2013 年慢阻肺诊治指南^[8]中诊断标准,BA 患者均符合支气管哮喘防治指南^[9]中诊断标准;(2)年龄 18~80 岁;(3)入组前 72 h 内未使用糖皮质激素药物治疗;(4)无精神疾病或智

力障碍,意识清醒且配合度高。排除标准:(1)合并全身急性慢性感染、恶性肿瘤者;(2)合并严重心、肝、肾功能不全者;(3)合并支气管扩张、胸部外伤畸形、胸腔积液者、肺部占位性病变者;(4)危重型患者。本研究通过医院医学伦理委员会审批。入组对象均签署知情同意书。

1.2 观察指标

(1)一般资料:包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟指数(吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数)、饮酒史、过敏史;(2)FeNO 水平:使用纳库伦呼气分析仪(Sunvou-CA2122 型,无锡尚沃生物科技有限公司)进行检测,受试者呼出肺内气体后经过滤器吸气 5 s 后,在 10 s 左右缓慢呼出肺内气体后读数;(3)炎症因子:检测血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平;血样均为空腹外周静脉血,其中,CRP 采用免疫比浊法检测,PCT 采用酶联免疫荧光法检测;(4)肺功能:使用 MasterScreen 高级组合式肺功能仪(MASTER-BODY 型,德国 JAEGER)进行检测第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%_{pred}$)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料描述为($\bar{x} \pm s$),组间比较行 F 检验;计数资料描述为[$n(\%)$],组间比较行 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组性别、年龄、BMI、吸烟指数、饮酒史、过敏史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟指数	饮酒史		过敏史	
	男	女				有	无	有	无
ACOS 组($n=64$)	35 (54.69)	29 (45.31)	66.23 ± 7.89	23.71 ± 3.36	137.62 ± 25.12	21 (32.81)	43 (67.19)	24 (37.50)	40 (62.50)
COPD 组($n=70$)	40 (57.14)	30 (42.86)	65.31 ± 8.26	23.63 ± 4.02	134.59 ± 24.57	25 (35.71)	45 (64.29)	22 (31.43)	48 (68.57)
BA 组($n=66$)	37 (50.06)	29 (49.94)	64.96 ± 7.66	24.02 ± 3.74	135.26 ± 24.18	20 (30.30)	46 (69.70)	22 (33.33)	44 (66.67)
对照组($n=40$)	20 (50.00)	20 (50.00)	65.12 ± 9.45	23.89 ± 3.68	138.15 ± 23.89	18 (45.00)	22 (55.00)	15 (37.50)	25 (62.50)
F/χ^2 值	0.566		1.243	1.286	0.936	2.549		0.745	
P 值	0.904		0.328	0.288	0.443	0.467		0.863	

2.2 各组 FeNO 水平、炎症因子及肺功能比较

各组间 FeNO、CRP、PCT、 $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC

水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO、CRP、

PCT 水平均升高, $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 水平均降低 ($P < 0.05$); 且 ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO、

CRP、PCT、 $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 水平比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 FeNO 水平、炎症因子及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FeNO(ppd)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	$FEV_1\%_{pred}$	$FEV_1/FVC(\%)$
ACOS 组 (n=64)	41.26 ± 5.63 *# Δ	39.96 ± 5.12 *# Δ	4.80 ± 0.87 *# Δ	50.17 ± 6.19 *# Δ	48.55 ± 6.51 *# Δ
COPD 组 (n=70)	19.47 ± 4.02 **	32.28 ± 3.63 **	2.71 ± 0.58 **	47.45 ± 6.54 **	46.24 ± 6.36 **
BA 组 (n=66)	56.39 ± 7.85 *	27.15 ± 3.04 *	1.89 ± 0.34 *	73.46 ± 4.22 *	62.07 ± 5.31 *
对照组 (n=40)	13.81 ± 2.97	7.49 ± 1.78	0.35 ± 0.12	96.98 ± 2.06	82.69 ± 4.63
F 值	183.265	84.506	48.762	86.36	104.53
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组相比; # $P < 0.05$, 与 BA 组相比; $\Delta P < 0.05$, 与 COPD 组相比。

2.3 FeNO 水平与炎症因子、肺功能的相关性分析

ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO 水平与 CRP、PCT 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组 FeNO 水平与炎症因子、肺功能的相关性分析

组别	CRP		PCT		$FEV_1\%_{pred}$		FEV_1/FVC	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
ACOS 组 (n=64)	0.583	<0.001	0.520	<0.001	-0.326	0.010	-0.397	0.003
COPD 组 (n=70)	0.615	<0.001	0.429	0.001	-0.211	0.023	-0.372	0.008
BA 组 (n=66)	0.330	0.012	0.504	<0.001	-0.414	0.001	-0.475	<0.001

3 讨论

ACOS 并非单一疾病, 是一组有持续气流受限伴有部分 COPD 特征及 BA 特征的综合症^[10]。流行病学调查^[11]显示, ACOS 的病死率通常较单纯 BA 或单纯 COPD 患者更高, 肺炎是其最常见的死因。ACOS 作为两种疾病某些部分的病理重叠综合征, 目前尚无标准化诊疗方案, 临床需对 COPD、BA 两种疾病所介导的特异性细胞进行明确鉴别, 从而予以针对性治疗。ACOS 治疗的关键在于消除或减轻气道炎症反应。因此, 筛选出灵敏较高的 ACOS 患者气道炎症程度的检测指标对临床 ACOS 病情监测和用药指导等将具有重要临床意义。FeNO 检测是新兴的无创气道炎症检测手段, 由呼吸道上皮细胞在炎症细胞因子的刺激下上调对诱导性一氧化氮合成酶 (iNOS) 的表达, 进而提高 NO 的合成与释放, 影响血管及气道功能^[12]。FeNO 与嗜酸性粒细胞 (EOS) 浸润联系紧密, 由于 BA 与 EOS 介导的气道炎症密切相关, 因而既往 FeNO 常被用作 BA 的诊断和评估^[13]。Kalinina 等^[14]对 ACOS、COPD、BA 患者的气道炎症特征进行比较, 发现 ACOS 患者的外周血白细胞介素-4 (IL-4)、肿瘤坏死因子 (TNF)、免

疫球蛋白 E (IgE) 水平均较单纯 COPD 患者更高, 而干扰素- γ (IFN- γ) 水平则更低, IL-4、TNF、IFN- γ 均是 Th2 型相关细胞因子, 其水平改变意味着 ACOS 患者的 Th2 型免疫应答被激活, 提示其与 BA 患者的气道炎症类型相近, FeNO 具有成为评估 ACOS 患者气道炎症水平指标的潜力。本研究结果显示, 病例组患者 FeNO 水平显著高于对照组, 且三组之间 FeNO 水平均存在显著差异, ACOS 组 FeNO 水平明显低于 BA 组, 而高于 COPD 组, 与既往研究^[15]结果相似。既往研究^[16]发现, ACOS 患者痰液中 EOS 水平明显高于 COPD, 但又低于 BA 患者。这与本研究得出的 FeNO 水平变化趋势相一致, 提示 ACOS 患者的 EOS 气道炎症反应程度较 COPD 患者更高, 而轻于 BA 患者, 检测 FeNO 水平有助于鉴别 ACOS、COPD、BA。

COPD 和 BA 均是累及外周和中央气道、肺组织的炎性疾病, 既往认为 BA 主要由 CD4 + T 淋巴细胞、EOS 介导, COPD 则主要由 CD8 + T 淋巴细胞、嗜中性粒细胞介导, 但近年来多项研究证实 COPD 和 BA 之间在急性期存在相似的炎症反应。有相关研究^[17-18]结果提示, ACOS 发病兼具 COPD 和 BA 的炎性机制, 与患者气道结构、肺泡实质改变及免疫制剂密切相关。CRP、PCT 均是临床常用的炎症指标, 其水平通常与炎症反应程度呈正相关关系^[19]; $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 可有效反映患者肺功能。本研究显示, ACOS 组、COPD 组、BA 组的 FeNO 水平与 CRP、PCT 呈正相关, 而与 $FEV_1\%_{pred}$ 、 FEV_1/FVC 呈负相关, 表明 FeNO、炎症因子与 ACOS、COPD、BA 的发生发展具有密切关系, 这可能与内源性 NO 具有炎症介质、信号转导、免疫调节、细胞毒性等多种生理功能有关^[20-21]。患者气道发生炎症反应后, 气道上皮细胞受此刺激将迅速上调 iNOS 的表达, 大量释放 NO, 破坏 Th1/Th2 平衡, 进而诱导炎症因子如 CRP、PCT 过渡释放, 加重炎症反应, 损伤肺功能,

推动 ACOS 病情进展。

综上,ACOS 患者的 FeNO 水平低于 BA 患者,但高于 COPD 患者,且与血清 CRP、PCT 呈正相关,与肺功能呈负相关,可作为 ACOS 患者气道炎症反应程度的敏感指标,对临床 ACOS 诊疗提供科学的参考依据。

参考文献

- [1] Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(13): 1241 - 1249.
- [2] GINA-GOLD. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation; Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) [EB/OL]. [2014 - 08 - 05]. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>.
- [3] Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *COPD-Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2014, 11(2): 163 - 170.
- [4] Yeh JJ, Wang YC, Kao CH, et al. Asthma - chronic obstructive pulmonary diseases overlap syndrome increases the risk of incident tuberculosis: A national cohort study [J]. *PLOS One*, 2016, 11(7): e0159012.
- [5] 夏清, 潘频华, 王展, 等. 呼出气一氧化氮检测在支气管炎症性肺疾病中的临床应用 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 4: 365 - 370.
- [6] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(7): 1 - 23.
- [7] Miravittles M, Solercataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEP-OC) 2017-Pharmacological treatment of stable phase [J]. *Archivos De Bronconeumologia*, 2017, 53(6): 324 - 335.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255 - 264.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675 - 697.

- [10] 代先慧, 郝月琴. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠, 哮喘, 慢性阻塞性肺疾病临床特征的对比研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(7): 151 - 155.
- [11] Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? [J]. *Thorax*, 2009, 64(8): 728 - 735.
- [12] Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities [J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014(7): 271918 - 271924.
- [13] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2011, 184(5): 602 - 615.
- [14] Kalinina EP, Denisenko YK, Vitkina TI, et al. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *Canadian Respiratory Journal*, 2016, 2016: 43503267.
- [15] 邓玢玢, 周爱媛, 双庆翠, 等. 呼出气一氧化氮测定对支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊断价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(2): 98 - 101.
- [16] 乐迎. IL-6、IL-8、FeNO 及 Eos 在哮喘-COPD 重叠中的表达及意义 [D]. 广州: 暨南大学, 2019.
- [17] 李清, 黄成亮, 范贤明. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者血清维生素 D 与炎症因子及肺功能的相关性 [J]. *广东医学*, 2018, 39(4): 562 - 565.
- [18] Fu JJ, Mcdonald VM, Gibson PG, et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2014, 6(4): 316 - 324.
- [19] 俞赵军, 姚建军, 王佳丽, 等. 炎症标记物对细菌感染的肺炎患者的病情进展与影像学分析及预后评估的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(15): 3431 - 3434.
- [20] 张宁, 徐永健, 张珍祥, 等. 一氧化氮对哮喘气道细胞因子表达的调控作用 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2003, 23(6): 489 - 494.
- [21] 孙中厚, 孙波. 一氧化氮对细菌性肺炎大鼠炎症介质的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(6): 463 - 466.

(收稿日期: 2022 - 03 - 10

修回日期: 2022 - 05 - 01)