

# 呼出气一氧化氮在支气管哮喘不同分期及病情严重程度中的临床价值

祝雅静 刘娟 秦艳 王丽君

**摘要** **目的** 探讨呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)在支气管哮喘不同分期及病情严重程度中的临床价值。**方法** 选取2019年6月~2020年12月在笔者医院确诊的127例哮喘患者作为研究组,分为急性发作期组78例(轻度33例、中度28例、重度17例),慢性持续期组49例(轻度20例、中度19例、重度10例),选取50例健康体检者作为对照组,分析不同分期及严重程度FeNO的变化及其与肺功能指标( $FEV_1\%$  pred和 $FEV_1/FVC$ )的相关性,分析FeNO对急性期的诊断效能。**结果** FeNO在哮喘急性发作期、慢性持续期和对照组间两两比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),FeNO水平依次递减。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,FeNO诊断急性发作期最佳截点为41.05ppb,敏感度和特异性分别为70.5%和57.1%。哮喘急性发作期不同病情严重程度间FeNO、肺功能指标两两比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),随着病情加重,FeNO依次递增, $FEV_1\%$  pred及 $FEV_1/FVC$ 逐渐下降。*Spearman*相关分析显示,哮喘不同分期FeNO均与 $FEV_1\%$  pred和 $FEV_1/FVC$ 呈明显负相关( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** FeNO检测对判断哮喘的疾病分期和评估急性发作期的病情严重程度具有一定临床价值。

**关键词** 呼出气一氧化氮 支气管哮喘 病情严重程度 肺功能

**中图分类号** R256.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.035

**Clinical Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Different Stages and Severities of Bronchial Asthma.** ZHU Yajing, LIU Juan, QIN Yan, et al. *Respiratory Comprehensive Function Room, Department of Respiratory Medicine, Subei People's Hospital, Jiangsu 225002, China*

**Abstract Objective** To investigate the clinical value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in different stages and severities of bronchial asthma. **Methods** A total of 127 patients with asthma diagnosed in our hospital from June 2019 to December 2020 were selected as study group and divided into 78 cases of acute attack and 49 cases of chronic duration groups according to Guidelines criteria. The acute attack group was subdivided into mild group ( $n=33$ ), moderate group ( $n=28$ ) and severe group ( $n=17$ ), and the chronic duration group was also subdivided into mild, moderate and severe groups, with 20, 19 and 10 patients respectively. 50 healthy subjects were selected as control group. The changes of FeNO in different stages and severities of asthma were observed and the correlations between FeNO and pulmonary function indexes ( $FEV_1\%$  pred and  $FEV_1/FVC$ ) were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of FeNO in acute attack of asthma. **Results** The FeNO levels presented a significantly decreasing trend among the acute attack, chronic duration groups of asthma and control group (all  $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis revealed that the optimal cut-off point of FeNO in the acute attack of asthma was 41.05ppb, and the sensitivity and specificity were 70.5% and 57.1% respectively. There was a significantly increasing trend of FeNO and a declining tendency of  $FEV_1\%$  pred and  $FEV_1/FVC$  levels among the mild, moderate and severe groups of acute attack of asthma (all  $P < 0.05$ ). *Spearman* correlation analyses showed that FeNO was negatively correlated with  $FEV_1\%$  pred and  $FEV_1/FVC$  in different stages of asthma patients (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** FeNO detection has certain clinical value in judging disease stages of asthma and evaluating severities of acute attack patients.

**Key words** Fractional exhaled nitric oxide; Bronchial asthma; Disease severity; Pulmonary function

支气管哮喘是由多种细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病<sup>[1]</sup>。气道炎症随着病情恶化而加重,与疾病严重程度存在相关性,所

以评估气道炎症程度及变化对哮喘临床诊治有重要意义<sup>[2,3]</sup>。近年来,呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作为气道炎症标志物而备受关注,具有定量、无创、简便、重复性好等优点,但影响因素较多,包括年龄、性别、体型、含氮饮食、剧烈运动、吸烟、激素、过敏等<sup>[4]</sup>。目前FeNO诊断哮喘急性发作的最佳截点尚无定论,其在不同分期及严重

作者单位:225002 苏北人民医院呼吸内科呼吸综合功能室

通信作者:祝雅静,电子邮箱:zhuyajing1989@126.com

程度的变化也需证实。故本研究探讨 FeNO 检测在哮喘不同分期及病情严重程度中的临床价值,现报道如下。

### 对象与方法

1. 一般资料:选取 2019 年 6 月~2020 年 12 月在笔者医院呼吸内科确诊的 127 例哮喘患者作为研究组,符合中华医学会指南诊断标准<sup>[1]</sup>。其中男性 59 例,女性 68 例,平均年龄为  $52.72 \pm 14.48$  岁。纳入标准:①年龄 > 18 岁;②近 1 个月内未用糖皮质激素及支气管舒张剂;③无吸烟史或戒烟半年以上。排除标准:①近 4 周内上有呼吸道、肺部感染史;②过敏性疾病病史;③肺部其他疾病者;④合并恶性肿瘤或其他严重脏器疾病者。参照指南分期及分级标准将研究组分为急性发作期组 78 例(轻度 33 例、中度 28 例、重度 17 例),慢性持续期组 49 例(轻度 20 例、中度 19 例、重度 10 例)<sup>[1]</sup>。选取 50 例健康体检者作为对照组,其中男性 20 例,女性 30 例,平均年龄为  $58.22 \pm 13.02$  岁。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批,所有受试者均签署知情同意书。

2. FeNO 检测:在肺功能检查之前进行,采用合肥微谷医疗科技有限公司生产的 HFWG-F012 型 FeNO 检测仪,受试者在检查前 4h 内禁酒,2h 内禁食含氮食物(如生菜、芹菜等),1h 内禁食、禁水、禁止剧烈运动。按照标准操作流程,受试者取坐位,呼气排空肺部气体,含紧带过滤器的咬口,用力吸气至肺总量,以 50ml/s 恒定流速平稳、缓慢呼气 10s,系统自动显示检测值<sup>[4]</sup>。

3. 肺功能检查:采用德国耶格公司生产的 MASTER SCREEN 系列肺功能仪,重复测定至少 3 次,取最佳值,记录第 1s 用力呼气容积占预计值百分比( $FEV_1\%$  pred)、 $FEV_1$ /用力肺活量(FVC)。研究组再

行支气管舒张试验,吸入沙丁胺醇气雾剂 400 $\mu$ g,休息 15min 后复测,阳性标准为  $FEV_1$  用药后较用药前增加  $\geq 12\%$  且绝对值增加  $\geq 200$ ml<sup>[5]</sup>。

4. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组独立样本比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验。不符合正态分布的以中位数(四分位数间距) [ $M(Q1, Q3)$ ] 表示,采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数(百分比) [ $n(\%)$ ] 表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 FeNO 对哮喘急性期的诊断效能,计算最佳截点。采用 Pearson 或 Spearman 相关分析分析 FeNO 与肺功能指标的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 哮喘急性发作期、慢性持续期与对照组间临床资料、FeNO 及肺功能指标的比较:3 组间性别、年龄、体重指数(BMI)比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。3 组间 FeNO 比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),进一步两两比较发现,急性发生期组与慢性持续期组、急性发作期组与对照组、慢性持续期组与对照组间 FeNO 比较,差异均有统计学意义( $P$  分别为 0.045、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ )。3 组间  $FEV_1\%$  pred 和  $FEV_1/FVC$  比较,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.001$ ),两两比较发现, $FEV_1\%$  pred 在急性发作期组与对照组、慢性持续期组与对照组间比较,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.001$ ),在急性发作期组与慢性持续期组间比较,差异无统计学意义( $P = 0.061$ ), $FEV_1/FVC$  在 3 组间两两比较,差异均有统计学意义( $P$  分别为 0.008、 $< 0.001$ 、 $< 0.001$ ,表 1)。

表 1 哮喘各期与对照组间临床资料、FeNO 及肺功能指标的比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(Q1, Q3)$ ]

组别	男性	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FeNO(ppb <sup>*</sup> )	$FEV_1\%$ pred(%)	$FEV_1/FVC$ (%)
急性发作期组	37(47.44)	$52.59 \pm 15.40$	$24.77 \pm 3.75$	63.90(25.75,106.98)	$63.59 \pm 15.57$	$68.87 \pm 12.91$
慢性持续期组	22(44.90)	$52.94 \pm 13.03$	$24.49 \pm 2.91$	37.50(16.25,68.55)	$67.88 \pm 12.87$	$73.84 \pm 9.57$
对照组	20(40.00)	$58.22 \pm 13.02$	$24.60 \pm 3.84$	14.35(9.48,18.55)	$89.39 \pm 3.42$	$87.07 \pm 4.43$
$\chi^2/F/H$	0.684	2.725	0.101	61.675	68.698	49.048
$P$	0.710	0.068	0.904	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

\* 1ppb =  $1 \times 10^{-9}$  mol/L

2. FeNO 对哮喘急性发作期的诊断效能:绘制 ROC 曲线,曲线下面积为 0.656,95% CI:0.563 ~ 0.750,约登指数最大值为 0.277,最佳截点为 41.05ppb,敏感度为 70.5%,特异性为 57.1%(图 1)。

3. 哮喘各期不同病情严重程度间临床资料、FeNO 及肺功能指标的比较:哮喘各期不同严重程度间性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。急性发作期不同严重程度间 FeNO 比较,差

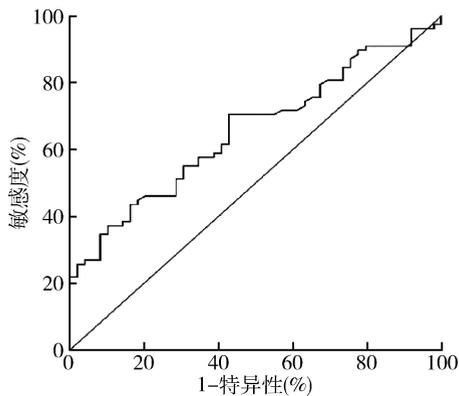


图1 FeNO诊断哮喘急性发作期的ROC曲线

异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 两两比较发现, FeNO 在轻度与中度、轻度与重度、中度与重度组间比较, 差异均有统计学意义 ( $P = 0.024, P < 0.001, P = 0.034$ ), 慢性持续期不同严重程度间 FeNO 总体比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.069$ )。哮喘各期不同严重程度间的  $FEV_1\% \text{ pred}$  和  $FEV_1/FVC$  总体比较, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.001$ , 表2、表3)。

4. 哮喘各期 FeNO 与肺功能指标的相关性: Spearman 相关分析显示, 哮喘急性发作期和慢性持续期 FeNO 与  $FEV_1\% \text{ pred}$  和  $FEV_1/FVC$  的相关性差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ , 表4)。

表2 哮喘急性发作期不同病情严重程度间临床资料、FeNO及肺功能指标的比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$ ]

项目	男性	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FeNO(ppb <sup>*</sup> )	FEV <sub>1</sub> % pred(%)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)
轻度	11(33.33)	48.55 ± 16.20	24.29 ± 3.24	42.00(14.85, 66.95)	76.36 ± 4.95	78.66 ± 5.37
中度	16(57.14)	56.32 ± 14.32	24.58 ± 4.38	63.95(35.15, 109.60)	61.83 ± 5.23	68.85 ± 5.38
重度	10(58.82)	54.29 ± 14.45	26.01 ± 3.49	86.60(83.00, 145.90)	41.70 ± 14.84	49.88 ± 10.74
$\chi^2/F/H$	4.574	2.125	1.241	24.437	101.138	98.171
$P$	0.102	0.127	0.295	<0.001	<0.001	<0.001

\* 1ppb = 1 × 10<sup>-9</sup> mol/L

表3 哮喘慢性持续期不同病情严重程度间临床资料、FeNO及肺功能指标的比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$ ]

项目	男性	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FeNO(ppb <sup>*</sup> )	FEV <sub>1</sub> % pred(%)	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)
轻度	5(25.00)	49.80 ± 12.58	23.33 ± 3.05	29.00(13.88, 64.70)	80.11 ± 7.50	79.25 ± 7.29
中度	11(57.89)	52.63 ± 13.69	25.44 ± 2.60	36.70(13.50, 71.00)	63.85 ± 4.91	74.11 ± 6.88
重度	6(60.00)	59.80 ± 11.03	25.00 ± 2.58	50.55(44.43, 81.35)	51.08 ± 6.04	62.49 ± 8.54
$\chi^2/F/H$	5.420	2.060	3.009	5.348	76.874	17.132
$P$	0.067	0.139	0.059	0.069	<0.001	<0.001

\* 1ppb = 1 × 10<sup>-9</sup> mol/L

表4 Spearman 相关分析 FeNO 与肺功能指标间的相关性

组别	$n$	FEV <sub>1</sub> % pred(%)		FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	
		$r$	$P$	$r$	$P$
急性发作期组	78	-0.460	<0.001	-0.521	<0.001
慢性持续期组	49	-0.322	0.024	-0.432	0.002

### 讨 论

1991年 Gustafsson 等<sup>[2]</sup>发现人呼出气中存在 NO, 1993年 Alving 等<sup>[6]</sup>报道 FeNO 浓度与气道炎症严重程度呈正相关。2005年美国胸科学会/欧洲呼吸学会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)推出 FeNO 检测标准流程推荐意见<sup>[7]</sup>。2011年 ATS 公布 FeNO 临床应用指南, 推荐 FeNO 作为气道嗜酸性粒细胞炎症的标志物<sup>[8]</sup>。2017年全球哮喘防治倡议对 FeNO 在哮喘诊治中的价值进行基于循证医学的评价和推荐<sup>[9]</sup>。目前 Fe-

NO 已被应用于评估气道炎症水平、区别气道炎症类型、辅助哮喘诊断与鉴别诊断、预测哮喘急性发作及判断激素治疗反应性等<sup>[10]</sup>。但是哮喘分期及分级的细化研究较少, 故本研究着重探讨 FeNO 在哮喘不同分期及病情严重程度中的临床价值, 分析其变化及与肺功能指标的相关性、寻找急性发作的最佳截点。

哮喘的本质是慢性气道炎症, 炎症表型包括嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、混合细胞型及寡粒细胞型, 以嗜酸性粒细胞型最为常见<sup>[9]</sup>。现阶段检测气道炎症的金标准是支气管黏膜活检和支气管肺泡灌洗, 但存在一定创伤性和风险性, 所以 FeNO 作为一种非侵袭性的检测方法, 在临床上得到推广应用<sup>[4]</sup>。哮喘患者 FeNO 升高的机制为各种炎症细胞因子刺激气道上皮细胞和巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶表达上调、活性增高, 导致嗜酸性粒细胞聚集, 从而监测到 FeNO 水平明显升高<sup>[9-11]</sup>。本研究发现, 哮喘急

性发作期、慢性持续期与对照组 3 组间 FeNO 由高到低依次递减,其诊断急性发作的最佳截点是 41.05ppb,提示无论在急性还是慢性期,哮喘气道炎症始终存在,前者炎症程度显著高于后者,FeNO 是评估哮喘气道炎症的严重程度、早期诊断急性期的可靠指标,这与既往研究结果基本一致<sup>[2,6,12]</sup>。但荣庆娜等<sup>[2]</sup>和 Visitsunthorn 等<sup>[12]</sup>研究显示,FeNO 最佳截点分别是 56.50ppb 和 31ppb,敏感度和特异性分别为 75.48%、94.03% 和 92.3%、75.4%,与本结果存在一定差异,考虑可能与人种、样本量、患者年龄、研究方法、FeNO 检测仪器及技术等因素有关。

哮喘的气道炎症随着病情恶化而加重,多项研究证实,哮喘急性发作期患者体内 FeNO 水平呈较高状态,随着病情严重程度依次提升<sup>[2,3,13]</sup>。本研究也发现了同样结果,提示 FeNO 增高的幅度与哮喘急性发作的严重程度相关联,FeNO 有助于判断急性发作期的病情严重程度。但本研究还发现,哮喘慢性持续期不同严重程度间 FeNO 比较差异无统计学意义,提示 FeNO 可能只能评估哮喘急性发作时的气道炎症和病情严重程度,在慢性持续期却不能发挥作用,不能反映慢性炎症导致的气道重塑<sup>[14]</sup>。

哮喘的另一重要特征是可变的气流受限,判断气流阻塞的常用肺功能指标是 FEV<sub>1</sub>/FVC 和 FEV<sub>1</sub>% pred,分别反映气流阻塞的存在和严重程度,但目前哮喘气流受限与气道炎症间的关系尚无统一定论<sup>[5]</sup>。本研究发现哮喘急性和慢性期 FeNO 均与 FEV<sub>1</sub>% pred 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 呈明显负相关,即 FeNO 水平越高,肺功能指标下降越明显,提示更高水平的 FeNO 与肺功能下降有关,FeNO 可能有助于判断哮喘气流受限程度<sup>[10]</sup>。这与以往研究结果不完全一致,夏清等<sup>[6]</sup>发现哮喘各期 FeNO 与 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均无明显相关性,朱惠源等<sup>[15]</sup>研究显示,哮喘急性发作时 FeNO 与肺功能各项指标无关。张祖华等<sup>[16]</sup>发现哮喘急性发作期 FeNO 与 FEV<sub>1</sub>% pred 无相关性。孙晓丽等<sup>[3]</sup>研究显示,哮喘急性期 FeNO 与呼气流量峰值变异率(PEF)呈负相关,考虑可能与样本量、入组标准、疾病分期及采用不同肺功能指标等因素有关。故目前 FeNO 检测不能替代肺功能检查,需要开展更多研究来明确哮喘气道炎症和气流阻塞间的关联性。

本研究充分考虑 FeNO 的影响因素,在纳入、排除标准及检测流程等方面进行严格把关;但仍存在一定局限性,如采用回顾性研究、样本量不多、ROC 曲线分析敏感度及特异性不高、FeNO 和肺功能的相关

性尚有争议等,今后需要开展大样本量、前瞻性、多中心研究做进一步分析论证。

综上所述,FeNO 检测能有效评估哮喘气道炎症水平及变化,对判断哮喘的疾病分期和评估急性发作期的病情严重程度具有一定临床价值。

#### 参考文献

- 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
- 荣庆娜, 赵晓玲, 李霞, 等. 呼出气一氧化氮测定在支气管哮喘急性发作期早期诊断及病情评估中的应用[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(8): 45-49
- 孙晓丽, 张湘华, 曹晓玮. 呼出气一氧化氮对支气管哮喘的诊断价值及其与疾病严重程度的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(22): 82-85
- 李静雯, 胡系伟, 董敏, 等. 呼出气一氧化氮在慢性阻塞性肺疾病中的应用进展[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 210-213
- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 常规肺功能检查基层指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(6): 511-518
- 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
- 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
- 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]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 602-615
- 汪彦奇, 孔晓梅. 呼出气一氧化氮在咳嗽变异性哮喘中的应用价值[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(5): 386-389
- Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management[J]. Eur Respir J, 2020, 55(3): 1901633
- 曾子航, 李荷蕊, 戴中上, 等. 呼出气一氧化氮分析在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(1): 30-35
- Visitsunthorn N, Mahawichit N, Maneechotesuwan K. Association between levels of fractional exhaled nitric oxide and asthma exacerbations in Thai children[J]. Respirology, 2017, 22(1): 71-77
- 刘奕, 贺兼斌. 呼出气一氧化氮在支气管哮喘诊治中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(23): 101-103
- 强音, 俞烽, 杭晶卿. 呼出气一氧化氮在哮喘诊断中的价值及与肺功能相关性[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2191-2192
- 朱惠源, 吴景硕, 张钟, 等. 慢性喘息型支气管炎与支气管哮喘患者的呼出气一氧化氮检测对比研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 44-47
- 张祖华, 李鸣. 支气管哮喘患者 FeNO 测定与肺功能及外周血嗜酸性粒细胞的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(8): 42-44

(收稿日期: 2021-12-15)

(修回日期: 2022-01-08)