

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.010

支气管哮喘急性发作期患者呼出气一氧化氮的诊断价值 及与肺功能和血清 ECP、IL-13 的关系研究 *

付 薇 陈 平[△] 周娅娅 樊胜霞 王 祯

(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科 湖北 武汉 430022)

摘要 目的:研究支气管哮喘(BA)急性发作期患者呼出气一氧化氮(FeNO)的诊断价值及其与肺功能和血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、白细胞介素-13(IL-13)的关系。**方法:**将我院从2018年1月~2020年1月收治的78例BA患者纳入研究,将其按照病情的不同分成急性发作组(急性发作期)42例与非急性发作组(缓解期)36例。比较两组FeNO、肺功能指标水平和血清ECP、IL-13水平,并作相关性分析。此外,以受试者工作特征(ROC)曲线分析FeNO对BA急性发作期的有关诊断效能。**结果:**急性发作组FeNO水平高于非急性发作组,而最大呼气流量占预计值的百分比(PEF%pred)、第1秒用力呼气末容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)及用力肺活量占预计值的百分比(FVC%pred)水平均低于非急性发作组(均 $P<0.05$)。急性发作组血清ECP、IL-13水平均高于非急性发作组(均 $P<0.05$)。经Pearson相关分析发现:BA急性发作期患者FeNO与PEF%pred、FEV₁%pred、FVC%pred均呈负相关,而与血清ECP、IL-13水平均呈正相关(均 $P<0.05$)。经ROC曲线分析发现:FeNO诊断BA急性发作期的曲线下面积为0.818,敏感度与特异度分别为75.51%、94.05%。**结论:**BA急性发作期患者FeNO水平显著升高,且和肺功能、血清ECP、IL-13密切相关,检测FeNO对BA急性发作期患者具有较高的诊断价值。

关键词:支气管哮喘;急性发作期;呼出气一氧化氮;诊断价值;肺功能

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)11-2049-04

The Diagnostic Value of Exhaled Nitric Oxide in Patients with Acute Attack of Bronchial Asthma and Its Relationship with Lung Function and Serum ECP and IL-13*

FU Wei, CHEN Ping[△], ZHOU Ya-ya, FAN Sheng-xia, WANG Zhen

(Department of Respiratory and Critical Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430022, China)

ABSTRACT Objective: To study the diagnostic value of exhaled nitric oxide (FeNO) and its relationship with lung function, serum eosinophil cationic protein (ECP) and interleukin-13 (IL-13) in patients with bronchial asthma(BA) acute attack period. **Methods:** A total of 78 patients with BA admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were included in the study, and they were divided into 42 patients in the acute attack group (acute attack period) and 36 patients in the non-acute attack group (remission) according to their different conditions. The levels of FeNO, lung function indexes, serum ECP and IL-13 in the two groups were compared, and the correlation was analyzed. In addition, diagnostic efficacy of FeNO in BA acute attack period was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The level of FeNO in the acute attack group was higher than that in the non-acute attack group, while the levels of percentage of peak expiratory flow in the predicted value (PEF%pred), percentage of forced expiratory volume of the first second in the predicted value (FEV₁%pred) and percentage of forced vital capacity in the predicted value (FVC%pred) were lower than that in the non-acute attack group (all $P<0.05$). The serum levels of ECP and IL-13 in the acute attack group were higher than those in the non-acute attack group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis found that, FeNO was negatively correlated with PEF%pred, FEV₁%pred and FVC%pred in patients with BA acute attack period, while positively correlated with serum ECP and IL-13 levels (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve in FeNO diagnosis of BA acute attack period was 0.818, sensitivity and specificity were 75.51% and 94.05% respectively. **Conclusion:** The level of FeNO is significantly increased in patients with BA acute attack period, which is closely related to lung function, serum ECP and IL-13, detection of FeNO has high diagnostic value for BA acute attack period patients.

Key words: Bronchial asthma; Acute attack period; Exhaled nitric oxide; Diagnostic value; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)11-2049-04

* 基金项目:湖北省教育厅中青年人才项目(20171705)

作者简介:付薇(1970-),女,本科,主管技师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail:trayva@163.com

[△] 通讯作者:陈平(1986-),男,本科,住院医师,研究方向:呼吸重症,E-mail:592613301@qq.com

(收稿日期:2020-08-23 接受日期:2020-09-18)

前言

支气管哮喘(BA)属于临床上较为常见的一类气道慢性炎症类病症,其通常是因中性粒细胞和气道上皮细胞,亦或是淋巴细胞等发生共同的作用而导致^[1,2]。此病患者临床症状主要表现在发作性胸闷和喘息以及咳嗽等,严重威胁患者的日常生活以及工作^[3,4]。目前,临床上通常是依靠根据患者主诉症状及与体征以诊断 BA 急性发作期,此种诊断方法具有一定的不足,比如患者具有典型的哮喘病史,则其诊断可相对明确,但临床上也会存在部分患者的既往病史较为模糊,亦或是具有突发性的呼吸困难和意识异常等症状而无法获取其十分详细的病史,此时则无法通过充足的客观诊断依据对结果加以支持^[5,6]。另有相关研究报道指出,气道高反应性的常规检验存在着特异度较低,且要求患者的配合程度相对较高,同时还可能较易致使支气管痉挛等不良症状^[7,8]。因此,寻找一种更加简便、安全、准确的检查方式是日前临床研究的热点。随着近年来相关研究的不断深入,越来越多的学者发现呼出气一氧化氮(FeNO)作为炎症标志物之一,和气道炎症以及气道高反应性关系密切,可能成为鉴别诊断 BA 的新手段^[9,10]。鉴于此,本文通过研究 BA 急性发作期患者 FeNO 的诊断价值及与肺功能和血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、白细胞介素-13(IL-13)的关系,旨在为 BA 急性发作期患者早期诊断提供新的靶点与思路,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2018 年 1 月~2020 年 1 月收治的 78 例 BA 患者纳入研究。将其按照病情的不同分成急性发作组(急性发作期)42 例与非急性发作组(缓解期)36 例。急性发作组男女人数分别为 23 例,19 例,年龄范围 20~73 岁,平均年龄(45.39±3.61)岁;体质指数(BMI)20~30kg/m²,平均 BMI(23.61±1.76)kg/m²。非急性发作组男女人数分别为 20 例,16 例,年龄范围 20~75 岁,平均年龄(45.44±3.66)岁;BMI 21~29kg/m²,平均 BMI(23.58±1.74)kg/m²。两组上述指标比较,差异不显著($P>0.05$),均衡可比。纳入标准:(1)所有受试者均符合《支气

管哮喘防治指南(2016 年版)》^[11]中所制定的相关诊断标准;(2)完成肺功能检测者;(3)入院前 30d 内未接受糖皮质激素/抗生素治疗者;(4)影像学检查亦未发现有明显异常者。排除标准:(1)心、肝、肾等重要脏器功能发生重大病变者;(2)合并严重感染性疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤者;(3)检测前 24h 内接受过 β_2 受体激动剂或支气管舒张剂等药物治疗者;(4)长期吸烟者;(5)意识障碍或合并精神疾病者。所有受试者均在知情同意书上签字,并获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)FeNO 水平检测:检测仪器为 Sunvou-P100 型一氧化氮分析仪(购自无锡尚沃医疗电子股份有限公司)。受试者检测前 1h 予以禁食处理,定标后在安静状态下深呼吸,尽量排空肺部,具体操作根据操作指南完成。连续测量 3 次,取平均值记为最后结果。(2)肺功能检测:选择购自德国耶格公司的 Master Screen 型肺功能仪,依次检测最大呼气流量占预计值的百分比(PEF%pred)、第 1 秒用力呼气末容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)以及用力肺活量占预计值的百分比(FVC%pred)水平。(3)血清 ECP、IL-13 水平检测:分别采集两组患者入院后翌日清晨空腹静脉血 2 mL,以 6cm 为离心半径,进行时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理,取上层液,检测方法为酶联免疫吸附法检测。相关试剂盒购自美国 R&D 公司,具体操作遵循试剂盒说明书完成。

1.3 统计学处理

数据分析通过 SPSS 22.0 软件实现,计数资料的表示方式为%,检验方式为 χ^2 检验。计量资料的表示方式为($\bar{x}\pm s$),检验方式 t 检验。BA 急性发作期患者 FeNO 和各项肺功能指标以及血清 ECP、IL-13 水平的关系予以 Pearson 相关性分析。FeNO 诊断 BA 急性发作期的效能通过受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 FeNO 及肺功能指标的对比

急性发作组的 FeNO 较非急性发作组更高,而 PEF%pred、FEV₁%pred 及 FVC%pred 水平均低于非急性发作组(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 FeNO 及肺功能指标的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of FeNO and lung function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FeNO(Ppb)	PEF%pred(%)	FEV ₁ %pred(%)	FVC%pred(%)
Acute attack group	42	72.10±7.35	74.28±14.87	81.50±15.18	84.56±14.97
Non-acute attack group	36	35.82±5.71	88.75±15.29	92.11±10.51	95.57±11.70
t	-	24.037	4.229	3.529	3.574
P	-	0.000	0.000	0.001	0.001

2.2 两组血清 ECP、IL-13 水平对比

急性发作组血清 ECP、IL-13 水平均高于非急性发作组(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 BA 急性发作期患者 FeNO 和各项肺功能指标以及血清 ECP、IL-13 水平的相关性分析

经 Pearson 相关分析发现:BA 急性发作期患者 FeNO 与

PEF%pred、FEV₁%pred、FVC%pred 均呈负相关,而与血清 ECP、IL-13 水平均呈正相关(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 FeNO 诊断 BA 急性发作期的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析发现:FeNO 诊断 BA 急性发作期的曲线下面积为 0.818,敏感度与特异度分别为 75.51%、94.05%,见图 1。

表 2 两组血清 ECP、IL-13 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum ECP and IL-13 levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ECP(ng/mL)	IL-13(pg/mL)
Acute attack group	42	20.84±3.59	31.74±8.59
Non-acute attack group	36	12.73±3.11	22.16±7.02
t	-	10.572	5.335
P	-	0.000	0.000

表 3 BA 急性发作期患者 FeNO 和各项肺功能指标以及血清 ECP、IL-13 水平的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of FeNO, lung function indexes and serum ECP, IL-13 levels in patients with BA acute attack period

Relevant indexes	FeNO	
	r	P
PEF%pred	-0.514	0.017
FEV ₁ %pred	-0.522	0.010
FVC%pred	-0.537	0.008
ECP	0.583	0.001
IL-13	0.623	0.000

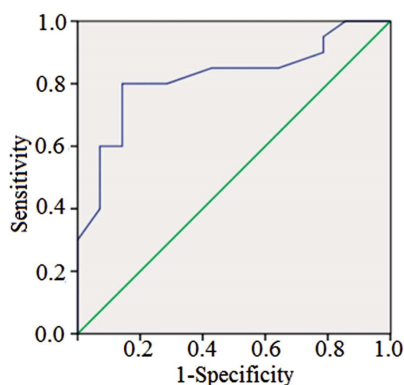


图 1 FeNO 诊断 BA 急性发作期的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of FeNO diagnosis of BA acute attack period

3 讨论

全球哮喘防治倡议表明,BA 急性发作期的主要原因是气道炎症,尽管气道的高反应性属于当前公认的一个可评判 BA 的标志特征,但也有少数急性发作者存在气道高反应性与其病情的严重程度具有差异,继而可能促使肺功能检测早期诊断 BA 急性发作期的效能下降^[12-14]。相关研究报道指出:BA 急性发作期患者的气道炎症程度显著大于非急性发作期患者,提示了在临床实际工作中可能通过对气道炎症进行测定,继而达到提高早期鉴别诊断的目的^[15-17]。支气管肺泡灌洗以及支气管镜下黏膜组织病理活检均可有效实现气道炎症测定,但均属于侵入性检查手段,临床推广应用存在一定的局限性^[18-20]。其中 FeNO 测定具有无创、重复性好以及操作简便等优势,是现阶段应用较为广泛的一种气道炎症标志物^[21-23],然而,关于其是否可用以早期诊断 BA 急性发作期尚且存在一定的争议。

本研究结果发现:BA 急性发作期患者 FeNO 水平显著升高,且和肺功能密切相关,即随着 FeNO 水平的不断升高,患者肺功能下降越明显。究其原因,随着 FeNO 水平的逐渐升高,表

明患者疾病发作期病情越严重,气道高反应性越明显,从而导致了 PEF%pred、FEV₁%pred 及 FVC%pred 水平的下降。然而,朱惠源等报道^[24],BA 急性发作期患者的 FeNO 和肺功能相关指标无相关性。这和本研究结果相悖,而引起此结果的主要原因可能患者病情严重程度不同以及检测方式与仪器不同有关,值得临床关注。此外,IL-13 主要是由 Th2 细胞分泌而来,可发挥调控 iNOS 的合成,同时可在一定程度上促进嗜酸性粒细胞在气道的积聚、活化,并可和多种炎症因子进一步激活 B 淋巴细胞,从而释放大量的炎症介质,引起平滑肌的收缩以及黏液分泌的增加,提高血管通透性以及炎症细胞浸润,促进炎症反应的加剧,在气道炎症反应以及气道高反应性过程中起着至关重要的作用^[25,26]。ECP 是由嗜酸性粒细胞所释放的碱性蛋白,亦能用于反映哮喘嗜酸性粒细胞的活化标志,因此在哮喘急性发作期明显升高^[27-29]。本研究结果还发现 BA 急性发作期患者 FeNO 与血清 ECP、IL-13 水平均呈正相关关系,考虑其主要原因可能是 FeNO 主要源自气道上皮细胞,且在一定程度上受 iNOS 的调控,而 IL-13 与 ECP 又可调控 iNOS 的合成,从而可能间接影响 FeNO 的合成,提示了 FeNO 可能成为 BA 急性发作期的早期诊断标志物之一。另外,经 ROC 曲线分析发现:FeNO 诊断 BA 急性发作期的曲线下面积为 0.818,标准误差为 0.072,最佳节点为 56.61Ppb,敏感度与特异度分别为 75.51%、94.05%,证实了 FeNO 早期诊断 BA 急性发作期具有较佳的效能。然而,国外学者 Luo J 等人的研究结果指出^[30]:FeNO 诊断 BA 急性发作期的最佳节点为 27.40ppb,其敏感度与特异度分别为 86.00%及 92.00%,这与本研究具有差异,考虑发生差异的原因可能是与 FeNO 检测技术和患者的身体状况,以及药物的使用因素有关。

综上所述,FeNO 早期诊断 BA 急性发作期的有关效能较好,且有助于对患者的病情实施持续性监测及评估,此类检测操作也较为简便,同时不会使患者产生创伤。但需指出,本次研

究也有一定的局限性, 比如 FeNO 可能会受到年龄和饮食, 以及用药和吸烟等因素的影响, 日后应进行多中心、大样本量的研究, 以获取更为准确、可靠的数据。

参考文献(References)

- [1] Minami D, Kayatani H, Sato K, et al. Clinical Characteristics of Severe Refractory Asthma Associated with the Effectiveness of Bronchial Thermoplasty[J]. *Acta Med Okayama*, 2019, 73(2): 155-160
- [2] Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review[J]. *Thorax*, 2017, 72(2): 109-116
- [3] Gao SJ, Ge YP, Zhang CJ. Correlation Between Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Children With Bronchial Asthma [J]. *Am J Ther*, 2018, 25 (6): e617-e625
- [4] Brooks EA, Massanari M. Cost-Effectiveness Analysis of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the Management of Asthma[J]. *Manag Care*, 2018, 27(7): 42-48
- [5] Bishopp A, Sathyamurthy R, Manney S, et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: A Prospective Case-Control Study[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(4): 445-451
- [6] Oishi K, Matsunaga K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2018, 6(3): 374-376
- [7] Shimoda T, Obase Y, Nagasaka Y, et al. Phenotype classification using the combination of lung sound analysis and fractional exhaled nitric oxide for evaluating asthma treatment [J]. *Allergol Int*, 2018, 67(2): 253-258
- [8] Nair P, Martin JG, Cockcroft DC, et al. Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Measurement and Clinical Relevance [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 649-659.e2
- [9] Rupani H, Chauhan AJ. Measurement of FeNO in asthma: what the hospital doctor needs to know[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019, 80(2): 99-104
- [10] Wild P, Mével H, Penven E, et al. FeNO levels increase with degree of sensitisation in apprentices at risk of occupational asthma [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(11): 1194-1200
- [11] 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
- [12] Turner S, Cotton SC, Emele CD, et al. Reducing Asthma Attacks in Children using Exhaled Nitric Oxide as a biomarker to inform treatment strategy: a randomised trial (RAACENO)[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 573-574
- [13] Yin SS, Liu H, Gao X. Elevated fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a clinical indicator of uncontrolled asthma in children receiving inhaled corticosteroids[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(1): 66-77
- [14] 周武斌, 李开为, 利莉, 等. 呼出气一氧化氮水平与支气管哮喘患儿病情及炎症因子的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(30): 5896-5899
- [15] Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(7): 499-510
- [16] Fukuhara M, Tsuburai T, Nakamura Y, et al. The fraction of exhaled nitric oxide (FENO) and forced oscillation technique (FOT) can predict bronchial hyperresponsiveness against acetylcholine in treated asthmatics[J]. *Alerugi*, 2017, 66(1): 42-49
- [17] Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Naderi N, Barrecheguren M, et al. Investigating fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap (ACO): a scoping review protocol[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): 18954-18955
- [18] Fujimoto Y, Hasegawa S, Matsushige T, et al. Pulmonary inflammation and cytokine dynamics of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during A (H1N1)pdm09 influenza infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9128-9129
- [19] Secombe CJ, van Eps AW, Bruce M, et al. The relationship between bronchoalveolar lavage fluid cytology and airway hyper-reactivity in a population of Australian horses presented for poor performance [J]. *Aust Vet J*, 2019, 97(9): 343-350
- [20] Laxmi V, Gupta R, Bhattacharya SK, et al. Inhibitory effects of sildenafil and tadalafil on inflammation, oxidative stress and nitrosative stress in animal model of bronchial asthma [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 517-521
- [21] Mogensen I, Alving K, Jacinto T, et al. Simultaneously elevated FeNO and blood eosinophils relate to asthma morbidity in asthmatics from NHANES 2007-12[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(8): 935-943
- [22] Fielding S, Pijnenburg M, de Jongste JC, et al. Change in FEV(1) and Feno Measurements as Predictors of Future Asthma Outcomes in Children[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 331-341
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 王艳泓, 邱玉英. 支气管哮喘的生物靶向治疗机制、现状及展望[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2019, 12(6): 790-793
- [26] 段圆方, 史文超, 李金凤, 等. 哮喘患者气道 IL-13、periostin 的表达与气道重塑严重程度的关系[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(9): 1367-1372
- [27] 汪静, 郑丽颖, 李卓隽, 等. 血清 ECP、CRP 和 FeNO 联合检测在支气管哮喘诊治中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13): 1569-1572
- [28] 侯硕, 郭洁, 冯天骄, 等. 宣肺解痉、化浊解毒法联合西药治疗支气管哮喘疗效及对肺功能和血清 ECP、IgE、IL-4、IFN- γ 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 28(32): 3553-3556
- [29] Jiang XG, Yang XD, Lv Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma[J]. *J Asthma*, 2018, 55(2): 111-118
- [30] Luo J, Liu D, Liu CT. Can vitamin D supplementation in addition to asthma controllers improve clinical outcomes in patients with asthma: a meta-analysis[J]. *Chest*, 2016, 149(4): A12-A12