

[文章编号] 1007-0893(2024)07-0013-06

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.004

# FeNO<sub>50</sub> + CaNO 联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期激素治疗的应用价值

刘茜<sup>1,2</sup> 张敏<sup>1</sup> 武莉莉<sup>1\*</sup>

(1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳大学, 广东 深圳 518000)

**[摘要]** 目的: 探讨呼出气流速为 50 mL · s<sup>-1</sup> 时呼出气一氧化氮 (FeNO<sub>50</sub>) + 肺泡呼出气一氧化氮 (CaNO) 联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者使用糖皮质激素治疗的应用价值。方法: 前瞻性地纳入 2021 年 6 月 1 日至 2023 年 5 月 31 日在深圳市第二人民医院呼吸与危重症医学科住院的 AECOPD 患者 62 例。根据入院时 FeNO<sub>50</sub>、CaNO 水平分为 4 组 (I 组: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; II 组: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; III 组: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO > 5 ppb; IV 组: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO > 5 ppb)。对所有患者使用全身糖皮质激素治疗。分别记录入院时及出院时的 FeNO<sub>50</sub> 水平、CaNO 水平、外周血嗜酸性粒细胞 (EOS)、肺功能 [第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)]、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分。使用 Pearson 相关性分析 EOS、FeNO<sub>50</sub>、CaNO 三者关系, 比较 4 组间 FEV1、CAT 评分治疗前后的改善值变化情况; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 FeNO<sub>50</sub>、CaNO、EOS 对治疗后肺功能改善的预测价值。结果: 各组患者的年龄、性别、身体质量指数 (BMI)、吸烟史及平素症状之间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Pearson 分析提示入院时 EOS 与 FeNO<sub>50</sub> 呈正相关 ( $r = 0.521, P < 0.05$ ); 经过治疗, EOS 改善值与 FeNO<sub>50</sub> 改善值呈正相关 ( $r = 0.472, P < 0.05$ )。经全身糖皮质激素治疗后, 4 组间 FEV1 改善值、CAT 评分改善值差异均有统计学意义 ( $P < 0.001; P = 0.002$ ); IV 组患者较其他三组 FEV1 改善值更明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), III 组和 IV 组患者较其他两组 CAT 评分改善更明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线下面积未观察到 EOS、FeNO<sub>50</sub>、CaNO 对 AECOPD 患者治疗后肺功能显著改善有明显预测价值。结论: FeNO<sub>50</sub> + CaNO 联合检测对 AECOPD 患者使用全身糖皮质激素疗效具有一定的预测作用, FeNO<sub>50</sub> 与 CaNO 均升高的患者经全身糖皮质激素治疗后肺功能的改善更明显, 而 CaNO 升高的患者治疗后症状的改善更明显, 但有待扩大样本量进一步验证。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 呼出气一氧化氮; 肺泡呼出气一氧化氮; 联合检测; 外周血嗜酸性粒细胞计数

[中图分类号] R 563.9 [文献标识码] B

## The Application Value of FeNO<sub>50</sub> + CaNO Combined Detection in Hormone Therapy for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

LIU Xi<sup>1,2</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, WU Lili<sup>1\*</sup>

(1. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035; 2. Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518000)

**[Abstract]** **Objective** To explore the application value of combined detection of fractional exhaled nitric oxide at an exhaled airflow rate of 50 mL · s<sup>-1</sup> (FeNO<sub>50</sub>) and alveolar exhaled nitric oxide (CaNO) in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with glucocorticoids. **Methods** Prospective enrollment of 62 AECOPD patients admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at Shenzhen Second People's Hospital from June 1, 2021 to May 31, 2023. They were categorized into four groups based on their FeNO<sub>50</sub> and CaNO levels upon admission (Group I: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; Group II: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; Group III: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO > 5 ppb; Group IV: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO > 5 ppb). All patients received treatment with systemic glucocorticoids. The levels of FeNO<sub>50</sub>, CaNO, peripheral blood

[收稿日期] 2024 - 02 - 28

[基金项目] 深圳市第二人民医院院级临床研究项目 (20213357029)

[作者简介] 刘茜, 女, 住院医师, 主要研究方向是慢性阻塞性肺疾病。

[\*通信作者] 武莉莉 (E-mail: angelli\_shaoye@sina.com)

eosinophils (EOS), pulmonary function [(forced expiratory volume in the first second (FEV1)], and chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) scores were measured at admission and discharge. *Pearson* correlation analysis was conducted to examine the relationship between EOS, FeNO<sub>50</sub>, and CaNO. The improvement in FEV1 and CAT scores before and after treatment was compared among the 4 groups. Furthermore, the predictive value of FeNO<sub>50</sub>, CaNO, and EOS on lung function improvement after treatment was assessed using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There were no significant differences in age, sex, body mass index (BMI), smoking history and normal symptoms among all groups ( $P > 0.05$ ). *Pearson* analysis showed that there was a positive correlation between EOS and FeNO<sub>50</sub> ( $r = 0.521, P < 0.05$ ). After treatment, the improvement value of EOS was positively correlated with that of FeNO<sub>50</sub> ( $r = 0.472, P < 0.05$ ). After systemic glucocorticoid treatment, there were statistically significant differences in FEV1 improvement and CAT score improvement among the 4 groups ( $P < 0.001; P = 0.002$ ). Compared with the other three groups, the improvement of FEV1 in group IV was more obvious, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the improvement of CAT scores in group III and IV were more obvious than those in the other two groups, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). No significant predictive value of EOS, FeNO<sub>50</sub> and CaNO was observed in the area under ROC curve for the significant improvement of lung function in patients with AECOPD after treatment. **Conclusion** The combined detection of FeNO<sub>50</sub> + CaNO has a certain predictive effect on the efficacy of systemic glucocorticoid in AECOPD patients. Patients with both elevated FeNO<sub>50</sub> and CaNO have more obvious improvement in lung function after systemic glucocorticoid treatment, while patients with elevated CaNO have more obvious improvement in symptoms after treatment. However, the sample size needs to be expanded for further verification.

**[Keywords]** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Exhaled breath nitric oxide; Alveolar nitric oxide; Combined test; Peripheral blood eosinophil count

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一类常见的慢性气道疾病, 不可逆的气流受限和进行性的呼吸道症状是其主要特征。研究表明<sup>[1]</sup>, 中国的 COPD 患者有较高的急性加重风险, 导致他们所承受的负担更重, 预后更差, 死亡风险也更高<sup>[2]</sup>。因此, 有效控制当前症状、减少未来急性加重风险是 COPD 防治的主要目标。研究显示, 外周血嗜酸性粒细胞 (eosinophilic, EOS) 表型 COPD 患者对于包含糖皮质激素的治疗方案反应良好<sup>[3]</sup>。呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 检查是一项用于评估气道炎症的临床检测方法<sup>[4-5]</sup>。把不同流速下检测的 FeNO 水平区分开来, 当呼出气流速为  $50 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$  时测得的 FeNO 记作 FeNO<sub>50</sub>, 主要反映直径  $> 2 \text{ mm}$  的大气道炎症情况, 由  $50 \sim 350 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$  多口气变流速呼气测定 + 生理模型计算所得的 FeNO 记作肺泡呼出气一氧化氮 (alveolar nitric oxide concentration, CaNO), 可以反映直径  $< 2 \text{ mm}$  的小气道炎症水平。既往 FeNO 在支气管哮喘领域应用广泛, 但在 COPD 领域的应用和价值尚存在争议<sup>[6-8]</sup>。为了进一步了解 FeNO<sub>50</sub> 与 CaNO 在 COPD 患者中的作用, 本研究探讨 FeNO<sub>50</sub> + CaNO 联合检测能否更有效的鉴别出具有 EOS 表型的 COPD 患者, 以指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 糖皮质激素治疗方案的使用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性纳入 2021 年 6 月 1 日至 2023 年 5 月 31 日

期间在深圳市第二人民医院呼吸与危重症医学科住院的 AECOPD 患者 62 例。本研究已通过医院伦理委员会审查批准 (批件号: 20210620213357029)。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》<sup>[9]</sup> 诊断标准的 COPD 患者, 且因急性加重 (呼吸困难、咳嗽或痰液增加等症状) 住院; (2) 年龄  $> 18$  周岁; (3) 合并或不合并下呼吸道感染; (4) 患者或家属均知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 明确的或不能排除的恶性肿瘤患者; (2) 合并其他肺部疾病 (如支气管扩张症、间质性肺病、肺血栓栓塞症等); (3) 既往有支气管哮喘病史; (4) 合并肺部特殊感染 (如活动性肺结核、肺曲霉菌感染、肺隐球菌感染等); (5) 肺组织手术切除病史; (6) 入院前使用过全身糖皮质激素 (口服或静脉); (7) 需要有创通气辅助呼吸的患者; (8) 其他系统疾病的急性发作期 (如急性消化道出血、急性肾功能不全、急性脑血管意外等); (9) 患有慢性肾功能不全、慢性肝病的患者。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方案 入院后所有研究对象给予基础雾化吸入吸入性糖皮质激素 + 短效  $\beta_2$  受体激动剂 + 短效抗胆碱能药治疗, 具体方案为布地奈德混悬液 (四川普锐特药业有限公司, 国药准字 H20213236)  $1 \text{ mg}$  + 复方异丙托溴铵雾化溶液 (仁合益康集团有限公司, 国药准字 H20213548)  $2.5 \text{ mL}$ , 每 8 h 1 次氧气雾化, 同时应用全身糖皮质激素治疗, 糖皮质激素界定为甲泼尼龙 (南光化学制药股份有限公司, 国药准字 HC20160039)

40 mg · d<sup>-1</sup> 静脉滴注，连续使用 5 d。糖皮质激素以外的治疗由于对气道嗜酸性炎症影响较小，由有经验的专科医生根据病情决定，不做特殊界定。

1.2.2 观察指标 收集所有入组患者的基本情况，包括性别、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、平素症状 (咳嗽、咳痰、活动后气促、双下肢水肿等，完成 FeNO<sub>50</sub>、CaNO、外周血 EOS 计数、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (COPD assessment test, CAT) 评分。(1) FeNO<sub>50</sub>、CaNO: 设备采用无锡市尚沃医疗电子生产的呼气一氧化氮分析仪 (型号: Sunvou-CA2122)，记录 FeNO<sub>50</sub>、CaNO 值。(2) 血液炎症标志物: 清晨空腹抽取肘正中静脉血 5 mL，采用全自动血细胞分析仪检测，记录 EOS 结果。(3) 肺功能测定: 采用 Medisoft HypAir 肺功能仪 (比利时麦迪公司)，按照美国胸科学会与欧洲呼吸学会指南的标准程序检测肺通气功能指标，记录 FEV1 值。

1.2.3 数据收集 记录所有患者在入院 24 h 内、出院前 24 h 内两个时间点的 FeNO<sub>50</sub>、CaNO、EOS 计数、FEV1、CAT 评分。

1.3 分组及依据

根据入院时基线的 FeNO<sub>50</sub> 及 CaNO 指标将所有 AECOPD 患者分为 4 组。I 组: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; II 组: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO ≤ 5 ppb; III 组: FeNO<sub>50</sub> < 25 ppb, CaNO > 5 ppb; IV 组: FeNO<sub>50</sub> ≥ 25 ppb, CaNO > 5 ppb)。

1.4 各指标改善值定义

EOS 改善值、FEV1 改善值、CAT 评分改善值均为入院 24 h 内测得数据与出院前 24 h 内测得数据之间差值。

1.5 治疗结果判断标准

肺功能检查中，FEV1 增加 > 12 % 或绝对值增加 > 200 mL 为显效，FEV1 增加但增加比例 < 12 % 或绝对值增加 < 200 mL 为有效，FEV1 比例或绝对值无变化或减少为无效。CAT 评分中，治疗后评分分值下降 ≥ 2 分为治疗有效。

1.6 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 软件进行分析，满足正态分布和方差齐的定量资料，描述采用  $\bar{x} \pm s$  表示，4 组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 bonferroni 法，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，相关性分析使用 Pearson 相关分析；不满足以上两个要求采用  $M (P_{25}, P_{75})$  表示，组间比较采用非参数秩和检验，采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 FeNO<sub>50</sub>、CaNO、EOS 对治疗后肺功能改善的预测价值。 $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的特征

本研究总共纳入 AECOPD 患者 62 例，其中 I 组 16 例、II 组 16 例、III 组 12 例，IV 组 18 例。所有患者在性别、年龄、BMI、吸烟史和平素症状 (咳嗽、咳痰、活动后气短、双下肢水肿) 方面比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 1。

表 1 研究人群的一般资料比较

[ $M (P_{25}, P_{75})$ ]

项 目	I 组 (n = 16)	II 组 (n = 16)	III 组 (n = 12)	IV 组 (n = 18)	$t/\chi^2$	P
性别 /n (%)					0.543	1.000
男	14(87.5)	14(87.5)	10(83.3)	16(88.9)		
女	2(12.5)	2(12.5)	2(16.7)	2(11.1)		
吸烟 /n (%)					7.199	0.055
否	2(12.5)	2(12.5)	6(50.0)	2(11.1)		
是	14(87.5)	14(87.5)	6(50.0)	16(88.9)		
咳嗽 /n (%)					1.422	0.776
否	2(12.5)	2(12.5)	3(25.0)	2(11.1)		
是	14(87.5)	14(87.5)	9(75.0)	16(88.9)		
咳痰 /n (%)					4.524	0.215
否	3(18.8)	5(31.3)	6(50.0)	3(16.7)		
是	13(81.3)	11(68.8)	6(50.0)	15(83.3)		
活动后气短 /n (%)					3.510	0.346
否	3(18.8)	6(37.5)	2(16.7)	2(11.1)		
是	13(81.3)	10(62.5)	10(83.3)	16(88.9)		
双下肢水肿 /n (%)					1.404	0.793
否	15(93.8)	15(93.8)	11(91.7)	15(83.3)		
是	1( 6.3)	1( 6.3)	1( 8.3)	3(16.7)		
年龄 / $\bar{x} \pm s$ , 岁	67.00 ± 9.76	72.63 ± 3.10	72.17 ± 6.45	68.44 ± 5.18	2.746	0.051
BMI / $\bar{x} \pm s$ , kg · m <sup>2</sup>	21.58 ± 5.09	22.10 ± 2.39	24.03 ± 4.34	22.39 ± 3.39	0.968	0.414

注: BMI — 身体质量指数。

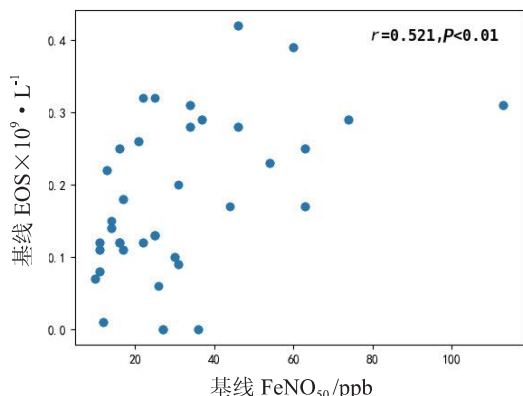
### 2.2 FeNO<sub>50</sub>、CaNO 与 EOS 的相关性分析

经 Pearson 分析显示, AECOPD 患者基线 FeNO<sub>50</sub> 水平与 EOS 值呈正相关 ( $r = 0.521, P < 0.05$ ); 基线 CaNO 水平与 EOS 值无相关性 ( $r = -0.189, P > 0.05$ ), 见表 2、图 1。AECOPD 患者经住院诊疗后, FeNO<sub>50</sub> 改善值与 EOS 改善值呈正相关 ( $r = 0.472, P < 0.05$ ); 而 CaNO 改善值与 EOS 改善值无相关性 ( $r = -0.055, P > 0.05$ ), 见表 3、图 2。

表 2 基线 FeNO<sub>50</sub>、CaNO 与 EOS 的相关性分析

	基线 FeNO <sub>50</sub>	基线 CaNO	基线 EOS
基线 FeNO <sub>50</sub>	1.000	—	—
基线 CaNO	0.035	1.000	—
基线 EOS	0.521	-0.189	1.000

注: FeNO<sub>50</sub> —呼出气流速为 50 mL · s<sup>-1</sup> 时呼出气一氧化氮; CaNO —肺泡呼出气一氧化氮; EOS —嗜酸性粒细胞; —表示数据重复不再列出。



注: FeNO<sub>50</sub> —呼出气流速为 50 mL · s<sup>-1</sup> 时呼出气一氧化氮; EOS —嗜酸性粒细胞。

图 1 基线 FeNO<sub>50</sub> 与 EOS 的相关性

表 4 治疗后各指标改善值比较分析

指标	I 组 (n = 16)	II 组 (n = 16)	III 组 (n = 12)	IV 组 (n = 18)	H	P
FEV1 改善值	-0.13(-0.29,-0.05)	-0.15(-0.25,-0.02)	-0.10(-0.10,0.17)	-0.45(-0.75,-0.15) <sup>abc</sup>	18.245	< 0.001
CAT 评分改善值	2.00(-0.50, 3.75)	2.00(-0.25, 2.75)	3.50( 3.00,7.00) <sup>ab</sup>	3.40( 2.90, 7.10) <sup>ab</sup>	14.475	0.002

注: FEV1 —第 1 秒用力呼气容积; CAT —慢性阻塞性肺疾病评估测试。与 I 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 II 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与 III 组比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

### 2.4 FeNO<sub>50</sub>、CaNO、EOS 对 AECOPD 患者治疗后肺功能改善的预测价值

FeNO<sub>50</sub>、CaNO、EOS 值预测 AECOPD 患者治疗后肺功能改善的 ROC 曲线下面积分别为 0.504、0.564、0.590, 均无明显预测价值, 见插页 2 图 3。

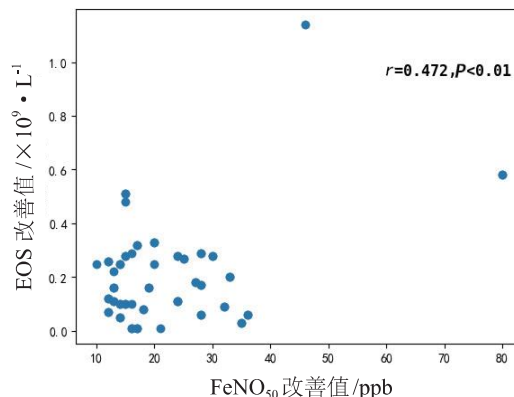
## 3 讨论

COPD 的特征是持续的呼吸道症状和气流受限, 导致肺功能逐渐恶化, 对机体健康状况产生严重影响。频繁和反复的 COPD 急性加重, 导致了该病的高患病率和高死亡率<sup>[10-11]</sup>。预防疾病进展、减少急性加重次数和降低

表 3 FeNO<sub>50</sub>、CaNO 与 EOS 改善值的相关性分析

	FeNO <sub>50</sub> 改善值	CaNO 改善值	EOS 改善值
FeNO <sub>50</sub> 改善值	1.000	—	—
CaNO 改善值	-0.137	1.000	—
EOS 改善值	0.472	-0.055	1.000

注: FeNO<sub>50</sub> —呼出气流速为 50 mL · s<sup>-1</sup> 时呼出气一氧化氮; CaNO —肺泡呼出气一氧化氮; EOS —嗜酸性粒细胞; —表示数据重复不再列出。



注: FeNO<sub>50</sub> —呼出气流速为 50 mL · s<sup>-1</sup> 时呼出气一氧化氮; EOS —嗜酸性粒细胞。

图 2 FeNO<sub>50</sub> 改善值与 EOS 改善值的相关性

### 2.3 治疗后各指标改善值比较分析

经雾化吸入+全身糖皮质激素治疗后, 4 组间比较, 结果显示 FEV1、CAT 评分改善值差异均明显, 具有统计学意义 ( $P < 0.001, P = 0.002$ )。组间两两比较, FEV1 改善值, IV 组较 I 组、II 组、III 组差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后 CAT 评分的改善值, III 组和 IV 组较 I 组、II 组差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

死亡率是治疗 COPD 的长期目标。

目前在 10% ~ 40% 的 COPD 患者中可以观察到 EOS 性气道炎症反应, 并有研究显示<sup>[3]</sup> EOS 型 COPD 对于包含糖皮质激素的治疗方案反应良好, 指南也认为全身糖皮质激素可改善肺功能和氧合, 并缩短康复和住院时间。而随着全身糖皮质激素治疗剂量的增加, 不良事件发生的可能性也随之增加。本研究结果显示, 所有入组的 AECOPD 患者, 在经过基础雾化吸入联合全身糖皮质激素治疗后, 出院时复查的实验室各项指标与临床症状较入院时均得到了一定的改善。但本研究并未深入探讨单独使用吸入性糖皮质激素治疗及激素联合治疗之



间的疗效差异。同时,在诊疗过程中如何权衡糖皮质激素收益与不良反应之间的平衡,本研究并未得出明确答案,仍需进一步研究。

既往的研究中,FeNO<sub>50</sub>与EOS的相关性争议较多。TAKAYAMA等<sup>[12]</sup>认为,在COPD患者中,FeNO<sub>50</sub>与EOS之间的相关性并不显著。原因可能是FeNO<sub>50</sub>和EOS参与了两种不同的炎症途径,FeNO<sub>50</sub>参与的炎症反应由白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)和IL-13介导<sup>[13]</sup>,而EOS参与的是IL-5介导的炎症反应通路<sup>[14]</sup>。而有研究观察到EOS与FeNO<sub>50</sub>的相关性,这种相关性在哮喘患者更为显著<sup>[15-16]</sup>。一项回顾性研究<sup>[17]</sup>统计分析了134例COPD患者和48例支气管哮喘合并COPD患者的临床资料数据,结果显示,支气管哮喘合并COPD的患者,尤其是未使用吸入性糖皮质激素和有吸烟史的患者,FeNO<sub>50</sub>和EOS之间存在中度相关性。并且在EOS水平较高的受试者中,CaNO似乎都较高<sup>[18]</sup>。PRADO等<sup>[19]</sup>证实,神经激肽和一氧化氮分别参与了诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,iNOS)阴性的EOS和iNOS阳性的EOS募集,一氧化氮可能促进远端气道中的EOS和单核细胞反应。本研究显示,AECOPD患者入院时FeNO<sub>50</sub>水平与EOS值呈正相关,经过治疗后,FeNO<sub>50</sub>改善值与EOS改善值也存在正相关性,但并未观察到CaNO与EOS的相关性,可能与入组患者数量较少有关。

FeNO<sub>50</sub>在临床上可用于确定辅助性T细胞2(T helper 2 cell,Th2)介导的气道炎症,并评估哮喘对于全身糖皮质激素治疗的反应性<sup>[20-21]</sup>。然而,FeNO<sub>50</sub>对于COPD患者接受激素类药物疗效的评估作用仍有争议。周童等<sup>[22]</sup>选取38例AECOPD患者进行了一项观察性研究,对比患者经住院治疗前后的肺功能、FeNO<sub>50</sub>及血浆C反应蛋白水平,结果显示治疗后肺通气功能指标较治疗前明显升高,FeNO<sub>50</sub>水平明显降低,且治疗前FeNO<sub>50</sub>水平与治疗后FEV1改善值存在正相关性。本研究观察到,IV组患者治疗后FEV1的改善值较其他组更显著( $P < 0.05$ ),而在单纯FeNO<sub>50</sub>升高(II组)和单纯CaNO升高(III组)患者中并未观察到肺功能在治疗后的显著改善,提示大小气道的联合检测能更好锁定COPD患者中糖皮质激素超级应答人群。

在COPD疾病领域中,迄今为止发表的关于CaNO的研究较少,结果也不具备临床指导意义<sup>[23-25]</sup>。既往研究<sup>[26]</sup>显示CaNO可能是反映COPD患者远端小气道炎症更好的生物学指标。该研究对37例COPD稳定期患者、45例AECOPD患者及20例健康体检者进行了观察研究,结果显示,AECOPD患者CaNO水平明显高于稳定期患者和对照人群,CaNO水平升高程度与CAT评分呈正相关,与FEV1%呈负相关;进一步依据CAT评分和FEV1%

进行分层分析发现,CAT评分 $> 20$ 分及FEV1% $< 50\%$ 的人群中,CaNO水平明显升高,存在统计学差异。因此,高水平的CaNO可能是一个有用的生物标志物,有助于在临床实践中确认诊断,同时可用于监测AECOPD的炎症活动。本研究结果显示,入院时CaNO水平高的患者(III组和IV组),经治疗后较CaNO水平低的患者(I组和II组)CAT评分改善更明显,进一步验证了CaNO水平高的患者治疗后症状改善更显著。

本研究在既往研究基础上,对FeNO<sub>50</sub>和CaNO指标进行联合检测,结果显示,FeNO<sub>50</sub>、CaNO水平均高的AECOPD患者,经全身糖皮质激素治疗后,其肺功能、临床症状得到了明显改善,推测FeNO<sub>50</sub>+CaNO联合检测或可用于指导临床医师对于AECOPD患者全身糖皮质激素的使用。但由于入组人数较少,使用ROC曲线下面积未观察到FeNO<sub>50</sub>值、CaNO值、EOS值对AECOPD患者住院治疗效果有明显预测价值,因此,有待扩大样本量进一步研究。

综上所述,本研究探讨了FeNO在COPD领域的作用,拓宽了FeNO作为Th2型炎症生物标志物的临床应用范围,将不同流速下的FeNO水平区分开,全面反映肺内一氧化氮的产生情况,综合评估大小气道炎症水平。但本研究样本量偏少,且为单中心研究,在后续研究中可进一步纳入更多医院、更多样本量进行下一步研究。本研究对比分析了患者入院时、出院时两个时间截点的情况,未对AECOPD患者相关/全因再入院率、急性加重情况、全因死亡率等情况进行随访。未来笔者将继续随访患者出院后3个月、1年及以上的FeNO<sub>50</sub>+CaNO水平及病情变化情况,进一步探索FeNO<sub>50</sub>+CaNO联合检测对COPD长期预后的预测作用。本研究首次系统评价了CaNO在AECOPD常规诊疗中的益处,创新性地将FeNO<sub>50</sub>与CaNO联合,对AECOPD患者使用全身糖皮质激素疗效进行预测研究,为临床治疗方案制定提供了一定的理论依据。

#### 4 结论

AECOPD患者的FeNO<sub>50</sub>值与EOS水平存在相关性;FeNO<sub>50</sub>+CaNO联合检测对AECOPD患者使用全身糖皮质激素疗效具有一定的预测价值,FeNO<sub>50</sub>与CaNO均升高的患者经全身糖皮质激素治疗后肺功能的改善更明显,而CaNO升高的患者治疗后症状的改善更明显,但有待扩大样本量进一步验证。

#### [参考文献]

- [1] TSUI M S, LUN F C, CHENG L S, et al. Risk factors for hospital readmission for COPD after implementation of the

- GOLD guidelines [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20 (3): 396-401.
- [2] VALLABHAJOSYULA S, SUNDARAGIRI P R, KANMANTHAREDDY A, et al. Influence of Left Ventricular Hypertrophy on In-Hospital Outcomes in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *COPD*, 2016, 13 (6): 712-717.
- [3] BAINES K J, PAVORD I D, GIBSON P G. The role of biomarkers in the management of airways disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (11): 1264-1268.
- [4] PIJNENBURG M W, HOFHUIS W, HOP W C, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission [J]. *Thorax*, 2005, 60 (3): 215-218.
- [5] COMBERIATI P, PERONI D, MALKA-RAIS J, et al. Fractional exhaled nitric oxide response to oral corticosteroids in children with mild-to-moderate asthma: Influence of race [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125 (4): 440-446.e1.
- [6] RUPANI H, KENT B D. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management [J]. *Chest*, 2022, 161 (4): 906-917.
- [7] SANTINI G, MORES N, SHOHREH R, et al. Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and healthy smokers [J]. *J Breath Res*, 2016, 10 (1): 017102.
- [8] PAREDI P, KHARITONOV S A, MEAH S, et al. A novel approach to partition central and peripheral airway nitric oxide [J]. *Chest*, 2014, 145 (1): 113-119.
- [9] 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疗指南(2021年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 3 (44): 170-205.
- [10] ANZUETO A. Impact of exacerbations on COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19 (116): 113-118.
- [11] MAY S M, LI J T. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36 (1): 4-10.
- [12] TAKAYAMA Y, OHNISHI H, OGASAWARA F, et al. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2525-2532.
- [13] ALVING K, MALINOVSKI A. Basic aspects of exhaled nitric oxide [J]. *Eur Respir Monogr*, 2011, 49: 1-31.
- [14] STIRLING R G, VAN RENSEN E L, BARNES P J, et al. Interleukin-5 induces CD34<sup>+</sup> eosinophil progenitor mobilization and eosinophil CCR3 expression in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (8): 1403-1409.
- [15] TILEMANN L, GINDNER L, MEYER F, et al. Differences in local and systemic inflammatory markers in patients with obstructive airways disease [J]. *Prim Care Respir J*, 2011, 20 (4): 407-414.
- [16] FENG J X, LIN Y, JIAN L, et al. Relationship between Fractional Exhaled Nitric Oxide Level and Efficacy of Inhaled Corticosteroid in Asthma-COPD Overlap Syndrome Patients with Different Disease Severity [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32 (3): 439-447.
- [17] LI M, YANG T, HE R, et al. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 3025-3037.
- [18] ALCÁZAR-NAVARRETE B, CASTELLANO MIÑÁN F, SANTIAGO DÍAZ P, et al. Alveolar and Bronchial Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-COPD Overlap [J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2018, 54 (8): 414-419.
- [19] PRADO C M, LEICK-MALDONADO E A, ARATA V, et al. Neurokinins and inflammatory cell iNOS expression in guinea pigs with chronic allergic airway inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288 (4): L741-L748.
- [20] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, 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.
- [21] TAMADA T, SUGIURA H, TAKAHASHI T, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 2169-2176.
- [22] 周童, 钱斌, 施敏骅. 慢性阻塞性肺疾病急性加重治疗前后呼出气一氧化氮水平变化及其临床意义 [J]. *江苏医药*, 2013, 39 (9): 1059-1061.
- [23] BAZEGHI N, GERDS T A, BUDTZ-JØRGENSEN E, et al. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD [J]. *Respir Med*, 2011, 105 (9): 1338-1344.
- [24] GELB A F, FLYNN TAYLOR C, KRISHNAN A, et al. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD [J]. *Chest*, 2010, 137 (3): 575-584.
- [25] AMER M, COWAN J, GRAY A, et al. Effect of Inhaled beta2-Agonist on Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e0157019.
- [26] 吴敏, 金蒙蒙, 赵磊. 气道不同部位一氧化氮测定在慢性阻塞性肺疾病中的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37 (9): 1145-1149.