

· 论著 ·

肺泡气一氧化氮联合呼出气一氧化氮对支气管哮喘的诊断价值

柴 静*

天津市蓟州区人民医院呼吸消化科 (天津 蓟州 301900)

【摘要】目的 评价肺泡气一氧化氮(alveolar nitric oxide, CaNO)检测联合呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)对哮喘的诊断价值。**方法** 收集天津市蓟州区人民医院呼吸科2021年3~11月份就诊的有反复发作性喘息、胸闷、咳嗽等症状的可疑支气管哮喘患者共74例, 所有患者均行肺功能检查及CaNO、FeNO检测, 并以2016年中国支气管哮喘防治指南^[1]作为金标准, 评价CaNO联合FeNO对支气管哮喘的诊断价值。**结果** 确诊支气管哮喘患者41例, 其余33例为非哮喘患者。以CaNO值7.56ppb为阈值, 诊断支气管哮喘的敏感度为75.6%, 特异度为72.7%, 以FeNO值32.5ppb为阈值, 敏感度为78%, 特异度为75.8%。两者联合检测时, 敏感度为80.5%, 特异度为81.8%, 相比单独检测差异显著, 有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CaNO和FeNO联合检测对诊断支气管哮喘具有更高的敏感性和特异性, 可作为辅助诊断依据。

【关键词】 肺泡气一氧化氮; 呼出气一氧化氮; 支气管哮喘; 诊断

【中图分类号】 R562

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.015

Value of Alveolar Nitric Oxide and Fractional Exhaled Nitric Oxide in The Diagnosis of Bronchial Asthma

CHAI Jing*

Respiratory and Digestive Medicine Department of The People's Hospital of Jizhou District, Tianjin 301900, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic of CaNO combined with FeNO in bronchial asthma. **Methods** A total of 74 patients with unknown-cause respiratory symptoms including gasping, dyspnea and cough were enrolled from July to December in 2021. FeNO, CaNO and lung function tests were performed, and positive dilation test was used as the gold standard for the diagnosis of asthma. The Chinese guidelines for bronchial asthma of 2016 was defined as golden standard for asthma diagnosis. All patients were tested for CaNO, FeNO and pulmonary function; the sensitivity and specificity were determined by the means of the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** 41 cases of asthma and 33 cases of non-asthma were diagnosed by pulmonary function examination. The optimal CaNO cutoff point was 7.56ppb which was capable of differentiating asthma and non-asthma with sensitivity of 75.6%, specificity of 72.7%. The optimal FeNO cutoff value for asthma diagnosis was 32.5ppb, with the sensitivity of 78%, specificity of 75.8%. The sensitivity of the combined test were 80.5% and the specificity was 81.8%. Between single test and the combined test exist significant differences, $P < 0.05$. **Conclusion** CaNO and FeNO combined detection may be more helpful in the diagnosis of asthma with high sensitivity and specificity.

Keywords: Alveolar Nitric Oxide; Fractional Exhaled Nitric Oxide; Bronchial Asthma; Diagnose

支气管哮喘的诊断依据除典型的临床症状及体征外, 主要依靠肺功能检查, 但肺功能检查并不能评估气道炎症水平及部位。FeNO作为公认的气道嗜酸性炎症标志物, 在哮喘患者中明显升高^[2], 其主要反映大气道炎症^[3], CaNO是可作为评估小气道炎症的标志物, 反应外周小气道及肺泡组织炎症^[4], 但其临床价值尚存在争议。本研究旨在通过对可疑哮喘患者进行CaNO、FeNO水平测定、肺功能检查等手段, 结合受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC) 评估CaNO联合FeNO检测是否能提高对哮喘的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2021年3月至11月份天津市蓟州区人民医院呼吸科就诊的有反复发作性喘息、咳嗽、胸闷、等症状的可疑支气管哮喘患者共74例。

纳入标准: 性别不限, 年龄18-70岁; 能够配合CaNO、FeNO及肺功能检查。排除标准: 正在应用糖皮质激素治疗的患者; 对上述检查不能配合的患者; 吸烟的患者。

1.2 检测方法

1.2.1 CaNO、FeNO检测 必须在肺功能测定前进行, 采用呼出气一氧化氮分析仪进行检测(尚沃生物科技有限公司, 中国无锡), 设置FeNO呼气流速为50mL/s, CaNO呼气流速为200mL/s。检查前1小时内不能吸烟, 不能做剧烈的体力运动。2小时内不能进食如动物内脏、菠菜等含氮丰富的食物; 不能饮酒以及含有咖啡因的饮料。由专业人员严格按照说明书进行操作, 结果以ppb(1ppb=1×10⁻⁹mol/L)表示。

1.2.2 肺功能 (1)支气管舒张试验: 采用肺功能检测仪进行检测(耶格, 德国): 读取第一秒用力呼气容积(percentage of forced expiratory volume in first second, FEV1), 重复三次, 取最佳值。然后吸入万托林(硫酸沙丁胺醇)200μg, 15min以后再次检测FEV1。舒张试验阳性标准为: FEV1% 较用药前提高15%且绝对值增加200mL以上。(2)最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF): 采用峰流速仪检测(百瑞有限公司, 德国)。读取PEF值, 若昼夜PEF变异率≥20%, 判断为气流受限可逆, 符合支气管哮喘特点。

1.3 统计方法 数据分析采用SPSS 19.0统计软件, 计数资料采用卡方检验; 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用T检验; 诊断价值采用ROC曲线分析, $P < 0.05$ 判断为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 共纳入研究对象74例, 根据2016年中国支气管哮喘防治指南提出的诊断标准鉴别后分组如下: 哮喘组患者41例, 男19例, 女22例, 平均年龄(36.39±15.25)岁; 非哮喘组患者33例, 男14例, 女19例, 平均年龄(41.88±14.33)岁, 两组性别构成、年龄无明显差异, $P > 0.05$, 哮喘组CaNO、FeNO值均高于非哮喘组, 差异显著, $P < 0.05$, 结果见表1。

表1 两组患者各观察指标比较

观察指标	哮喘组	非哮喘组	P值
性别(男:女)	19: 22	14: 19	0.816
年龄(岁)	36.39±15.25	41.88±14.33	0.118
CaNO(ppb)	12.64±7.43	6.48±2.21	0.000
FeNO(ppb)	69.66±49.20	23.03±13.03	0.000

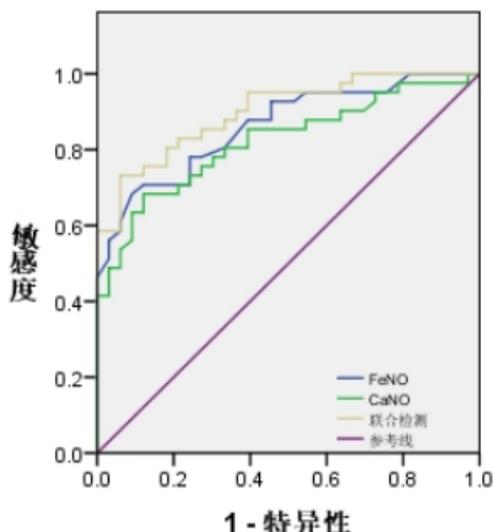
【第一作者】 柴 静, 女, 主治医师, 主要研究方向: 支气管哮喘的诊断与治疗。E-mail: chajing521521@163.com

【通讯作者】 柴 静

2.2 CaNO和FeNO联合检测对支气管哮喘的诊断价值 以7.56ppb为临界点, CaNO 诊断哮喘的敏感度为75.6%, 特异度为72.7%, ROC曲线下面积为0.821, 95%可信区间(0.726, 0.916)。将FeNO>32.5ppb定义为哮喘的诊断标准时敏感度为78%, 特异

度为75.8%, ROC曲线下面积为0.862, 95%可信区间(0.781, 0.943)。采用二者联合检测时, 计算出敏感度为80.5%, 特异度为81.8%, ROC曲线下面积为0.899, 95%可信区间(0.832, 0.967)。相比单独检测敏感度和特异度均有提高。结果见图1。

ROC 曲线



3 讨论

支气管哮喘需要长期规范化治疗和控制管理, 因此早期诊断尤为重要。但部分患者的临床表现缺乏特异性, 且由于小气道对气流产生的阻力不足气道总阻力的1/5, 当小气道发生病变时通气功能变化并不明显, 所以哮喘早期进行肺功能检测可能因通气功能正常导致漏诊^[5], 因此直接对气道炎症进行检测对哮喘的诊断更有意义。

内源性一氧化氮是机体通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)作用于底物L-精氨酸而合成的一种生物调节因子。NOS在机体细胞内广泛存在, 包括诱导型(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、神经型和内皮型三种^[6], 其中iNOS主要表达于肺泡巨噬细胞、气道上皮细胞等, 是合成内源性一氧化氮的主要亚型。iNOS受炎症刺激后表达明显活跃, 一氧化氮合成增加, 进一步参与机体炎症反应。

由于FeNO多来源于大气道上皮细胞^[7], 主要反应中央大气道炎症水平, 现已广泛应用于哮喘患者的诊断及治疗监测, 但关于FeNO诊断哮喘的临界值尚无统一标准。我国刘春涛教授^[8]等研究发现以36.5ppb为阈值, FeNO对诊断支气管哮喘的敏感度为92.7%, 特异度为83.3%。蒋萍^[9]等研究认为FeNO \geq 32.5ppb时诊断支气管哮喘的敏感度为82.7%, 特异度为87.9%。但本研究结果发现同样以FeNO \geq 32.5ppb为标准, 敏感性仅为78%, 特异性为75.8%, 均与上述研究结果有较大差异。分析原因可能与以下几个方面有关: 患者进行检查时的配合程度、仪器的状态、型号; 检测员检测技术等。

有研究表明CaNO与反映小气道功能的25%、50%、75%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比及用力呼气中期流速占预计值百分比呈负相关^[9], 证明CaNO可评估小气道功能。国内目前有关CaNO对于支气管哮喘诊断价值的研究较少, 陈文丽等^[10]研究显示哮喘组患者CaNO明显高于非哮喘患者, 且CaNO与FeNO呈正相关, 哮喘患者CaNO截断值为10.6ppb。许重英^[11]等研究显示以7.15ppb为阈值, CaNO对诊断支气管哮喘的敏感度为72.1%, 特异性为70.2%。本研究中, 哮喘组CaNO、FeNO水平较非哮喘组均明显升高, 以CaNO值7.56ppb为阈值, 诊断支气管哮喘的敏感度为75.6%, 特异度为72.7%, 以FeNO值32.5ppb为阈值, 敏感度为78%, 特异度为75.8%。两者单独检测对哮喘诊断效能相似, 提示当具有典型支气管哮喘临床表现的患者肺功能检查及FeNO检测不支持哮喘诊断时, 可联合检测CaNO, 如CaNO值升高, 亦可考虑为哮喘。

本研究同时发现, CaNO、FeNO联合检测敏感度为80.5%, 特异度为81.8%, ROC曲线下面积为0.899, 相比单独检测差异显著($P<0.05$)。提示联合检测效能高于单独检测, 对支气管哮喘的诊断价值更高。且有学者研究发现^[12], 在初始治疗前低FeNO(≤ 50 ppd)哮喘患者中, CaNO水平升高的患者在应用吸入性糖皮质激素+长效 β_2 受体激动剂(Inhaled Corticosteroids+Long-acting β_2 Receptor Agonist, ICS+LABA)治疗后临床症状及部分肺功能指标较CaNO水平正常的患者改善的更为明显, 提示CaNO水平升高可作为低FeNO哮喘患者在ICS+LABA治疗中能否获益的预测因子。

综上所述, 小气道病变同样可导致呼吸气流受限^[13]进而诱发哮喘, FeNO和CaNO检测可分别作为大气道和外周小气道的炎症指标, 二者升高有助于指导哮喘的诊断, 且联合检测诊断效能更高。

参考文献

- [1] 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.
- [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] SARD NO, CORCUERA P, ALDASORO A, et al. Alveolar nitric oxide and its role in pediatric asthma control assessment [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14(1): 126.
- [4] PARASKAKIS E, VERGADI E, CHATZIMICHAEL A, et al. The role of Flow-independent exhaled nitric oxide parameters in the assessment of airway diseases [J]. Curr Top Med Chem, 2016, 169(14): 1631-1642.
- [5] KIM J K, JUNG J Y, KIM H, et al. Combined use of fractional exhaled nitric oxide and bronchodilator response in predicting future loss of asthma control among children with atopic asthma [J]. Respirology, 2017, 22(3): 466-472.
- [6] 黄秘, 肖卫. 呼出气一氧化氮在气道炎症性疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4044 - 4049, 4054.
- [7] Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man [J]. Thorax, 1999, 54(10): 947-952.
- [8] 任旭斌, 刘春涛, 黄玉芳, 等. 呼出气一氧化氮检测对支气管哮喘的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2009, 8(4): 322-326.
- [9] 柴静, 蒋萍, 钱雪娇. 呼出气一氧化氮检测对支气管哮喘的诊断价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(10): 81-84.
- [10] 陈文丽, 韩梅, 于超伟, 等. 肺泡一氧化氮测定在哮喘患者中的临床意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(14): 2442-2445.
- [11] 许重英, 李秀. CaNO联合FeNO在支气管哮喘诊断中的价值研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1022-1025.
- [12] 许重英, 钟明媚, 李秀. 肺泡气一氧化氮在初始治疗前低FeNO哮喘患者治疗中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1274-1277.
- [13] USMANI O S, SINGH D, SPINOLA M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review [J]. Respir Med, 2016, (1): 19-27.

(收稿日期: 2022-10-24)

(校对编辑: 姚丽娜)