DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170361

·论 著·

呼出气一氧化氮水平对变应性哮喘的诊断价值

韦素兰，王 坚，牟 艳，杨延杰，金美玲，朱 蕾，叶 伶*
复旦大学附属中山医院呼吸科，上海 200032

[摘要] **目的**：评估呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide，FeNO)水平对变应性哮喘的诊断价值。**方法**：选择2015年8月至2016年9月在复旦大学附属中山医院呼吸科就诊的新诊断或未经规范治疗的哮喘患者147例。将患者分为变应性哮喘组(n=107)和非变应性哮喘组(n=40)。在规范化治疗前，进行FeNO、肺功能、血清总IgE等检测。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价FeNO对变应性哮喘的诊断价值。**结果**：变应性哮喘组FeNO水平和血清总IgE值均明显高于非变应性哮喘组(P<0.05)，两组第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1%pred)、用力呼气量占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)和用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)差异均无统计学意义。变应性哮喘组中FeNO水平与血清总IgE正相关(r=0.298，P<0.001)，而与FEV_1%pred、FEV_1/FVC、FVC%pred无相关性；非变应性哮喘组FeNO水平与上述四项指标均无相关性。变应性哮喘组支气管舒张试验阳性与阴性的患者间FeNO水平差异无统计学意义。FeNO诊断变应性哮喘的ROC曲线下面积为0.971，最佳阈值为40.05 ppb(1 ppb=1 μL/m³)，灵敏度为96.3%，特异度为85.0%。**结论**：新诊断或未规范治疗的变应性哮喘患者的FeNO水平升高，与血清总IgE值正相关；当FeNO>40.05 ppb时，变应性哮喘可能性大。

[关键词] 呼出气一氧化氮；变应性哮喘；诊断价值
[中图分类号] R 562.2+5 [文献标志码] A

The diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in allergic asthma

WEI Su-lan, WANG Jian, MOU Yan, YANG Yan-jie, JIN Mei-ling, ZHU Lei, YE Ling*
Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in allergic asthma. **Methods**: A total of 147 cases of asthma patients who were newly diagnosed or non-standardly treated in the Respiratory Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from August 2015 to September 2016 were enrolled. The patients were divided into allergic asthma group (n=107) and non-allergic asthma group (n=40). Before standardized treatment, FeNO, lung function, and serum total IgE tests were performed. The receiver operating characteristic curve (ROC) was made to evaluate the diagnostic value of FeNO in allergic asthma. **Results**: The values of FeNO and total serum IgE were significantly higher in allergic asthma group than those in non-allergic asthma group (P<0.05), but there was no statistical difference between these two groups in FEV_1%pred, FEV_1/FVC, or FVC%pred. In allergic asthma group, the FeNO level was positively correlated with serum total IgE (r=0.298, P<0.001), but had no correlation with FEV_1%pred, FEV_1/FVC, or FVC%pred. There was no correlation between FeNO and serum total IgE, FEV_1%, FEV_1/FVC, or FVC% in non-allergic asthma group. In allergic asthma group, there was no statistical difference in FeNO levels between positive and negative patients in the bronchial dilation test. The cut-off value of FeNO to differentiate allergic asthma was 40.05 ppb (1 ppb=1 μL/m³) according to the ROC curve (AUC 0.971, sensitivity 96.3%, specificity 85.0%). **Conclusions**: FeNO is significantly increased in newly diagnosed or non-standard treatment of allergic asthma and has positive correlation with serum total IgE. When the FeNO value is above 40.05 ppb, the diagnosis of allergic asthma is highly likely.

[**Key Words**] fractional exhaled nitric oxide; allergic asthma; diagnostic value

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道炎症性疾病，严重危害公众健康，给患者家庭、社会造成沉重负担[1-2]。辅助T细胞2(Th2)介导的多种炎症因子能促使诱导型一氧化氮合成酶在气道上皮

[收稿日期] 2017-05-06 [接受日期] 2017-07-06
[基金项目] 科技部国家重点研发计划(2016YFC1304002)，上海市自然科学基金(16ZR1405700). Supported by Grants of the National R&D Program (2016YFC1304002) and Shanghai Natural Science Foundation (16ZR1405700).
[作者简介] 韦素兰，技师. E-mail：wsldove@163.com
* 通信作者(Corresponding author). Tel：021-64041990，E-mail：ye.ling@zs-hospital.sh.cn

细胞中表达，从而持续生成NO，导致呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide，FeNO)升高[3]。因此，可以通过FeNO来评估哮喘患者的气道炎症水平。自从美国胸科学会(ATS)颁布首个“FeNO临床应用指南”[4]后，FeNO检测被广泛应用于哮喘的管理中[5-6]。

然而，FeNO能否应用于辅助诊断哮喘及变应性哮喘目前研究较少。本研究拟通过分析新诊断或未规范治疗的成人哮喘患者规范化治疗前的FeNO水平，探讨FeNO对变应性哮喘的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年8月至2016年9月在复旦大学附属中山医院呼吸科就诊的新诊断或未规范治疗的哮喘患者。哮喘诊断标准依据我国制定的“支气管哮喘防治指南(2008版)”[7]。入组标准：(1)新被诊断为哮喘或未经规范化治疗的哮喘患者；(2)年龄18～70岁，性别不限；(3)能配合肺功能、FeNO等检测；(4)入组患者胸片或胸部CT未见明显异常。排除标准：(1)吸烟；(2)入组前4周有上呼吸道或肺部感染史；(3)合并其他脏器严重疾病史；(4)依从性差。将受试者分为变应性哮喘组和非变应性哮喘组。变应性哮喘的判定依据是受试者总IgE>100 U/mL且特异性IgE检测中至少有1项过敏原阳性[8]。

共147例受试者入组，其中变应性哮喘组107例，非变应性哮喘组40例。另选50例健康体检者作为健康对照组。健康对照组均无吸烟史，年龄、性别与哮喘受试者相匹配。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准，入组者自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方 法 受试者在静息状态下先进行FeNO测定，再进行肺功能检测。同日检测血清总IgE和血清特异性IgE。

1.2.1 FeNO测定 采用NIOX MINO型号FeNO分析仪(瑞典Aerocrine AB公司)测定。该设备的测定程序符合美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)推荐的FeNO测量标准[9]。呼气流速为(50±5) mL/s。以2次测定值(差异<5%)或3次测定值(差异<10%)的平均值为最终FeNO测定值。计量单位为ppb(1 ppb=1 $\mu L/m^3$)。

1.2.2 肺功能检测 采用Master Screen-PFT型号肺功能仪(德国Jaeger公司)检测。由专业技师操作，严格按照操作标准[10]检测。记录第1秒用力呼气容积占预计值的比值(FEV_1%pred)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)等指标。支气管舒张试验严格按照ATS/ERS推荐的操作方法[11]，以FEV_1绝对值增加≥200 mL且改善率大于等于12%为舒张试验阳性。

1.2.3 血清总IgE及特异性IgE检测 抽取受试者外周静脉血5 mL，1 000×g离心10 min，取血清立即检测或置于－20℃冰箱，于3 d内进行检测。采用特异性IgE抗体定量检测试剂盒(德国FOOKE公司)及AP22 Speedy全自动酶标免疫分析系统(意大利DAS公司)，通过酶联免疫捕获法检测受试者血清中的总IgE(<100 U/mL为正常)及19种特异性IgE，包括：屋尘螨、粉尘螨、屋尘、艾蒿、普通豚草、猫上皮、狗毛、青霉菌、烟曲霉、梧桐、德国小蠊、链格孢霉、柳树、蛋清/蛋黄、奶、虾、花生、鳕鱼、螃蟹相关IgE。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。多组间的变量资料采用方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。分类变量资料比较采用卡方检验。相关性分析采用Pearson相关性分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC)，以约登指数最大者为最佳阈值。检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 基线资料 三组患者间年龄、性别构成差异无统计学意义(表1)。

表1 各组基本资料及FeNO值

指 标	健康对照组(n=50)	变应性哮喘组(n=107)	非变应性哮喘组(n=40)
性别(男/女)	24/26	59/48	17/23
年龄/岁	42.70±12.23	41.60±11.51	45.28±13.50
FeNO/ppb	13.48±4.67**	109.81±60.21	28.40±13.84**

1 ppb=1 $\mu L/m^3$. **P<0.001与变应性哮喘组相比

2.2 FeNO、血清总IgE和肺功能参数的比较 变应性哮喘组患者FeNO水平高于健康对照组和非变应性哮喘组(P<0.001)，健康对照组与非变应性哮喘组间FeNO差异无统计学意义(表1)。此外，变应性哮喘组血清总IgE明显高于非变应性哮喘组(P<0.001)，两组间FEV_1% pred、FEV_1/FVC、FVC%pred差异无统计学意义(表2)。

表 2 变应性和非变应性哮喘组血清总 IgE、肺功能参数的比较

指 标	变应性哮喘组（n=107）	非变应性哮喘组（n=40）
IgE z_B/(U·mL^{-1})	207.90±175.33**	30.34±33.12
FEV_1%pred/%	83.27±20.80	80.88±21.34
FEV_1/FVC/%	72.31±10.89	71.00±12.63
FVC%pred/%	94.38±16.81	92.13±18.76

** P<0.001 与非变应性哮喘组相比

2.3 变应性哮喘组和非变应性哮喘组中 FeNO 与血清总 IgE、肺功能参数的相关性 在变应性哮喘组中，FeNO 水平与血清总 IgE 正相关（r=0.298，P<0.001；图 1），而与 FEV_1%pred、FEV_1/FVC、FVC%pred 无相关性。非变应性哮喘组中，FeNO 水平与血清总 IgE、FEV_1% pred、FEV_1/FVC、FVC%pred 均无相关性（表 3）。

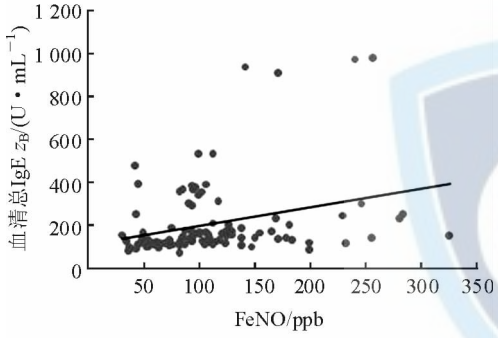

图 1 变应性哮喘组 FeNO 水平与血清总 IgE 的相关性

1 ppb=1 μL/m^3

表 3 变应性和非变应性哮喘组 FeNO 与血清总 IgE、肺功能参数的相关性

组别	FeNO	
	r 值	P 值
变应性哮喘组		
IgE	0.298	<0.001
FEV_1%pred	−0.169	0.082
FEV_1/FVC	−0.145	0.137
FVC%pred	−0.142	0.145
非变应性哮喘组		
IgE	0.038	0.817
FEV_1%pred	0.002	0.992
FEV_1/FVC	−0.041	0.803
FVC%pred	0.038	0.818

2.4 变应性哮喘组中支气管舒张试验阳性与阴性患者 FeNO 的比较 变应性哮喘组中，支气管舒张试验阳性者 67 例，阴性者 40 例；支气管舒张试验阳性与阴性者 FeNO 水平差异无统计学[(105.51±63.72) ppb *vs*(125.00±59.38) ppb，P=0.503]。FEV_1%pred≥80%者 62 例，其中 27 例支气管舒张试验阳性，另 35 例为阴性；两亚组 FeNO 水平差异无统计学意义[(100.33±52.66) ppb *vs*(137.29±68.00) ppb，P=0.511]。

2.5 FeNO 对变应性哮喘的诊断价值 绘制 FeNO 在哮喘患者中鉴别变应性哮喘的 ROC 曲线，其曲线下面积为 0.971(95% CI 94.7%～99.4%，P<0.001；图 2)。约登指数最大值为0.813，相对应的 FeNO 最佳阈值为 40.05 ppb，此时的灵敏度为 96.3%、特异度为 85.0%、阳性预测值为 94.5%(95%CI 88.4%～98.0%)、阴性预测值为 89.6%(95%CI 75.3%～97.1%)。

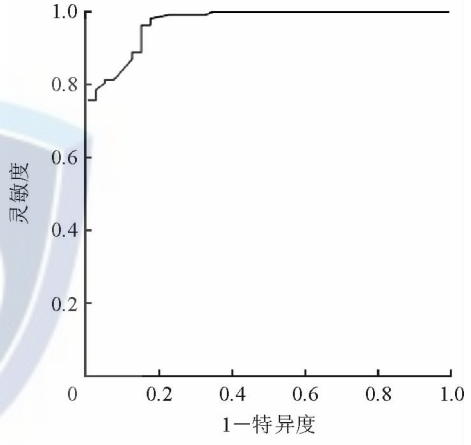

图 2 FeNO 诊断变应性哮喘的 ROC 曲线

3 讨 论

哮喘的诊断标准在 2016 年新版指南中作了修改[12]。新版指南强调哮喘诊断中要有典型的临床症状、体征及可变气流受限的客观依据，即符合以下 3 条中至少 1 条：(1)支气管舒张试验阳性；(2)支气管激发试验阳性；(3)呼气流量峰值(peak expiratory flow，PEF)平均每日昼夜变异率>10%或周变异率>20%。本研究是在新版指南发布前完成的病例入组，故仍采用 2008 年版的诊断标准。

新的诊断标准强调哮喘的诊断除了要有典型的症状外，还要有可逆气流受限的客观依据。但是，临床中很多哮喘患者在就诊时未处于哮喘发作期，很难得到支气管舒张试验的阳性结果；24 h 的 PEF 值亦存在较多影响因素，临床使用价值受限；而作为哮喘诊断金标准的支气管激发试验，由于乙

酰甲胆碱试剂的合法性问题，临床应用也受限。因此，临床中亟待一种新的客观指标来弥补现行哮喘诊断中的缺陷。FeNO作为一种评价无创气道炎症的客观指标[13]，已被广泛用于临床，但在哮喘诊断中仍有较多争论。本研究的目的也在于进一步评价其在哮喘诊断中的作用。

哮喘是一种异质性疾病，有不同的表型。运用聚类分析，可以把哮喘的表型分为两类，即Th2相关性哮喘和非Th2相关性哮喘[14-15]。变应性哮喘患者属于前者，而非变应性哮喘患者归属后者。既往诸多研究证实，FeNO水平在嗜酸粒细胞性气道炎症中升高，在变应性哮喘患者中升高。本研究结果也显示，变应性哮喘患者FeNO升高，而非变应性哮喘患者与健康人群FeNO水平差异无统计学意义；进一步的研究显示，变应性哮喘组患者FeNO水平与血清总IgE正相关。由于Th2细胞可以通过分泌白介素-4等炎症介质促进B细胞合成IgE，本研究认为，FeNO与Th2介导的炎症反应相关，能反映机体的过敏状态。我们既往研究[16]显示，哮喘患者FeNO水平与血清总IgE无相关性。但当时研究中未将受试者分为变应性哮喘组和非变应性哮喘组进行分析，这可能是与本研究结果有差异的原因。

本研究ROC结果表明，FeNO诊断变应性哮喘准确度较高，曲线下面积达0.971，40.05 ppb为最佳阈值，相对应的灵敏度和特异度分别达96.3%和85.0%。因此，可以通过测定FeNO来判定哮喘患者是否为过敏性，有助于哮喘表型的分类。但是如果把FeNO作为哮喘的诊断指标，会遗漏FeNO水平无升高的非变应性哮喘患者，临床应予以重视。

本研究还显示，变应性哮喘组和非变应性哮喘组患者的FeNO水平与肺通气功能参数无显著相关性，与既往研究[17-18]相符。FeNO水平只能反映气道炎症的严重程度，而导致哮喘患者气道阻塞的因素则是多样的。今后在评估哮喘患者病情严重程度时应将FeNO水平等反映气道炎症的指标纳入其中。

此外，本研究中，变应性哮喘组中支气管舒张试验阳性与阴性的受试者FeNO差异无统计学意义。支气管舒张试验反映气道的可逆性，但其结果受到气道是否阻塞、有无气道重塑、患者配合程度等多种因素的影响。在支气管舒张阴性的哮喘患者中，如果FeNO>40 ppb，提示变应性哮喘可能性很大。此时可进一步通过支气管激发试验明确诊断；如果没有条件，可给予诊断性治疗，症状若明显改善，可确诊。

综上所述，FeNO对哮喘诊断有一定的参考价值，FeNO升高提示变应性哮喘的可能性大，而FeNO不升高不能除外哮喘。临床中可以通过FeNO检测来判定变应性哮喘，且有助于哮喘表型的分类，指导患者的个体化治疗。

参考文献

[1] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.

[2] CASCIANO J, KRISHNAN J, DOTIWALA Z, et al. Clinical and economic burden of elevated blood eosinophils in patients with and without uncontrolled asthma[J]. J Manaq Care Spec Pharm, 2017, 23(1): 85-91.

[3] ROOS A B, MORI M, GRÖNNEBERG R, et al. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90018.

[4] 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.

[5] SPAHN J D, MALKA J, SZEFLER S J. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(5): 1296-1298.

[6] KIM H B, ECKEL S P, KIM J H, et al. Exhaled NO: determinants and clinical application in children with allergic airway disease[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(1): 12-21.

[7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.

[8] KER J, HARTERT T V. The atopic march: what's the evidence? [J]. Ann Allergy asthma Immunol, 2009, 103(4): 282-289.

[9] 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.

[10] FLESCH J D, DINE C J. Lung volumes: measurement, clinical use, and coding[J]. Chest, 2012, 142(2):506-510.

[11] MILLER M R, HANKINSON J L, BRUSASCO V, et al. Standardisation of spirometry[J]. Eur Respir J, 2005, 26(2):319-338.

[12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、流行病学、诊断、评估、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.

[13] 王 琼, 黄运萍, 管 超. 呼出气一氧化氮检测在支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病诊断中的价值[J]. 中国临床医学, 2014, 21(6): 654-655.

[14] WENZEL S E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 716-725.

[15] ROBINSON D, HUMBERT M, BUHL R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications[J]. Clin Exp Allergy, 2017,47(2):161-175.

[16] 龚 颖,叶 伶,安 霞,等. 评估呼出气一氧化氮(FeNO)在支气管哮喘管理中的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(3):349-353.

[17] SPERGEL J M, FOGG M I, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms[J]. Asthma, 2005, 42(10):879-883.

[18] STANCIULESCU C, CHIRU M, OPREA A, et al. The role of FENO and spirometry in the evaluation of obstruction in pediatric asthma[J]. Pneumologia, 2015, 64(3):40-44.

[本文编辑] 姬静芳