

FeNO、CaNO及EOS联合诊断哮喘-COPD重叠的效能及其与患者病情严重程度的相关性分析

成苏杭, 朱 祥, 吉 泽*, 倪殿涛

上海交通大学医学院苏州九龙医院呼吸与危重症医学科, 江苏 苏州

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

摘 要

目的: 探究FeNO、CaNO及EOS联合诊断哮喘-COPD重叠的效能, 并分析FeNO、CaNO及EOS与患者病情严重程度的相关性。方法: 设计回顾性病例对照研究, 选取2018年1月1日~2021年1月1日于上海交通大学医学院附属苏州九龙医院诊治的哮喘-COPD重叠患者80例作为观察组, 并选取同期入我院检查的非哮喘非COPD健康志愿者80例作为对照组。回顾两组患者的性别、年龄、BMI、过敏史、吸烟史等基线资料, 以及FeNO、CaNO、外周血EOS、CRP、PCT、总IgE等检查结果, 比较两组患者临床资料及检查结果的组间差异。采用受试者工作曲线分析FeNO、CaNO及EOS的效能, 并计算各指标的最优临界值。以各指标的最优临界值为基础分析FeNO、CaNO及EOS三个指标二联、三联诊断ACO的临床效能。另外将观察组患者分为稳定期和急性加重期两个亚组, 比较不同病情严重程度患者FeNO、CaNO及EOS的差异。结果: 1) 两组患者性别、年龄、BMI指数等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者过敏史、吸烟指数 ≥ 400 的比例均显著高于对照组($P < 0.05$)。2) 观察组患者FeNO、CaNO水平及外周血EOS、CRP、PCT、总IgE水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。3) 采用ROC曲线分析将FeNO、CaNO及EOS采取两两串联的方式进行ACO诊断价值评价, 结果显示“FeNO + CaNO”、“FeNO + EOS”以及“CaNO + EOS”的曲线下面积均显著高于单一指标诊断。“FeNO + CaNO + EOS”表示为满足FeNO、CaNO及EOS其中任意2项为诊断依据, “FeNO + CaNO + EOS”诊断ACO的敏感度为98.75%、特异度为97.50%、PPV为97.53%、NPV为98.73%、准确度为98.13%、AUC为0.958 (0.715, 0.989)。“FeNO + CaNO + EOS”诊断ACO的价值显著优于FeNO、CaNO及EOS#单一指标以及“FeNO + CaNO”、“FeNO + EOS”以及“CaNO + EOS”, 诊断价值最高。4) 亚组间比较, 急性加重组的FeNO、CaNO及EOS水平显著高于稳定期组($P < 0.05$)。结论: FeNO + CaNO + EOS的诊断模型是ACO患者临床诊断的有效方式, 能够有效提高ACO的诊断准确率; FeNO、CaNO及EOS在ACO患者中具有较高的检测价值, 其水平与患者的病情严重程度具有相关性, 值得在临床参考使用。

关键词

哮喘-COPD重叠, 呼出气一氧化氮, 嗜酸性粒细胞, 效能

*通讯作者。

Efficacy of FeNO, CaNO and EOS in the Combined Diagnosis of Asthma-COPD Overlap and Its Correlation Analysis with the Severity of Patients' Disease

Suhang Cheng, Xiang Zhu, Ze Ji*, Diantao Ni

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou Jiangsu

Received: Mar. 28th, 2022; accepted: Apr. 22nd, 2022; published: Apr. 29th, 2022

Abstract

Objective: To explore the efficacy of FeNO, CaNO and EOS in the combined diagnosis of asthma-COPD overlap, and to analyze the correlation between FeNO, CaNO, EOS and the severity of patients' disease. **Methods:** A retrospective case-control study was designed, and 80 asthma-COPD overlap patients treated in Suzhou Kowloon Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 1, 2018 to January 1, 2021 were selected as the observation group, and 80 non-asthmatic and non-COPD healthy volunteers enrolled in our hospital during the same period were selected as the control group. Baseline data, such as gender, age, BMI, history of allergy and smoking, as well as FeNO, CaNO, peripheral blood EOS, CRP, PCT and total IgE, were reviewed between the two groups, and the differences in clinical data and examination results were compared between the two groups. The effectiveness of FeNO, CaNO and EOS was analyzed by using the subject operating curve, and the optimal critical values of each index were calculated. Based on the optimal critical values of each index, the clinical efficacy of FeNO, CaNO and EOS for dual and triple ACO diagnosis was analyzed. In addition, the observation group was divided into two subgroups: stable stage and acute exacerbation stage, and the differences of FeNO, CaNO and EOS in patients with different severity of disease were compared. **Results:** 1) There was no statistical significance in gender, age, BMI and other baseline data between the two groups ($P > 0.05$), and the proportion of allergy history and smoking index ≥ 400 in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). 2) The levels of FeNO and CaNO and the levels of EOS, CRP, PCT and total IgE in peripheral blood in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). 3) ROC curve analysis was used to evaluate the ACO diagnostic value of FeNO, CaNO and EOS in tandem. The results showed that the area under the curve of "FeNO + CaNO", "FeNO + EOS" and "CaNO + EOS" were significantly higher than that of single indicator diagnosis. "FeNO + CaNO + EOS" means that any two of FeNO, CaNO and EOS are the diagnostic basis. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and AUC of "FeNO + CaNO + EOS" for ACO diagnosis were 98.75%, 97.50%, 97.53%, 98.73%, 98.13% and 0.958 (0.715, 0.989). The diagnostic ACO value of "FeNO + CaNO + EOS" was significantly superior to FeNO, CaNO and EOS# single index as well as "FeNO + CaNO", "FeNO + EOS" and "CaNO + EOS", showing the highest diagnostic value. 4) The levels of FeNO, CaNO and EOS in acute plus recombination group were significantly higher than those in stable group ($P < 0.05$). **Conclusion:** FeNO + CaNO + EOS diagnostic model is an effective way to diagnose ACO patients, and can effectively improve the accuracy of ACO diagnosis. FeNO, CaNO and EOS have high detection value in ACO patients, and their levels are correlated with the severity of patients' conditions, which are worthy of clinical reference.

Keywords

Asthma-COPD Overlap, Exhaled Nitric Oxide, Eosinophils

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2014 年全球哮喘倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)和全球慢性阻塞性肺疾病倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)的联合项目命名了“哮喘-COPD 重叠综合征”(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)统一术语,其定义为持续的气流受限,通常具有几个特征与哮喘有关,并且具备与 COPD 有关的一些特征[1]。后来,由于 ACOS 经常被当作是一种单独的疾病而使用,GINA/GOLD 提出了修改统一命名为“哮喘-COPD 重叠”(asthma-COPD overlap, ACO) [2]。多项研究结果表明 ACO 患者的住院率、病死率及医疗花费均较高,生活质量较差,一旦诊断应尽早防治[3] [4]。因此,尽早诊断并评价 ACO 患者的病情对患者的临床治疗具有重要的意义。本研究设计了回顾性病例对照研究,探究 FeNO、CaNO 以及外周血嗜酸性粒细胞(EOS)水平联合检测在 ACO 患者临床诊断中的价值,并且还研究分析了 FeNO、CaNO 以及 EOS 水平与患者病情严重程度的相关性,具有较高的创新性和临床意义,具有探究价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

设计回顾性病例对照研究,选取 2018 年 1 月 1 日~2021 年 1 月 1 日于上海交通大学医学院附属苏州九龙医院诊治的 ACO 患者 80 例作为观察组,并选取同期入我院检查的非哮喘非 COPD 的同年龄段健康志愿者 80 例作为对照组。

2.2. 纳入标准

1) 患者均符合 2017 GINA 指南[5]中关于 ACO 诊断标准; 2) 患者均可完善肺功能检查、呼出气一氧化氮检查以及血清嗜酸粒细胞计数检查; 3) 年龄 45~85 周岁; 4) 患者及其家属对本研究内容知情,自愿参加并签署知情同意书。

2.3. 排除标准

1) 入组前 1 月内发生上、下呼吸道感染的患者; 2) 合并支气管扩张、肺结核、肺间质纤维化、肺部占位性病变、肺部恶性肿瘤等肺部器质性病变的患者; 3) 合并气胸、胸部外伤、畸形以及胸腔积液的患者; 4) 合并严重心、肝、肾、脑功能不全患者; 5) 近期(3~4 周)接受全身性的糖皮质激素治疗的患者。

2.4. 实验室检查

1) 入组患者取清晨空腹静脉血 10 ml,低速离心机进行离心处理 5~10 min (转速为 35 转/min),取上层血清。分别检测血常规、超敏 C 反应蛋白、降钙素原、血生化、血清总 IgE。

2) 肺功能检查: 检测前停用支气管扩张剂>24 h。采用德国耶格公司 Master-screenPET 肺功能检测仪给所有入选患者进行常规肺功能检测, 吸入沙丁胺醇气雾剂 400 μg , 20 min 后记录第 1 秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV1/FVC)、第 1 秒钟用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、峰值呼气流速(peak expiratory flow, PEF)占预计值的百分比(PEF%)等指标。

3) 呼出气检查及指标分析: 呼出气检查前一天告知患者检查时间, 并嘱咐患者于检查前 3 小时内禁止食用熏制或腌制类食品、菊科蔬菜, 于检查前 1 小时严格禁止食用任何食物, 不得吸烟、饮酒, 采用纳库伦呼气分析仪(SUNVOU-P100, 无锡市尚沃医疗电子股份有限公司)进行呼出气检查, FeNO 值测定时呼气流速设定为 50 mL/s, CaNO 值测定时呼气流速设定为 200 mL/s。

2.5. 统计学分析

应用 SPSS version 23.0 软件进行数据统计分析。计数资料以例数(百分比) [n (%)]表示, 并行 χ^2 检验, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 符合正态分布的计量资料以 “ $\bar{x} \pm s$ ” 表示组内比较行配对样本 t 检验。采用 ROC 曲线分析 FeNO、CaNO 及 EOS 诊断 ACO 的最优临界值, 并以其最优临界值为诊断值将患者 FeNO、CaNO 及 EOS 资料变为二分类变量, 再次采用 FeNO、CaNO 及 EOS 三个指标两两串联及三个指标联合诊断 ACO 的效能, 去线下面积(Area Under Curve, AUC)大于 0.5 表示具有诊断价值, 且 AUC 值越大提示诊断价值越高, Youden 指数最大时对应的 EATV 值对对应的诊断最优临界值, Youden 指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1。P < 0.05 为有统计学差异。

3. 结果

3.1. 观察组及对照组患者基线资料比较

两组患者各 80 人, 其中观察组男性 60 例(75.00%), 女性 20 例(25.00%); 对照组男性 51 例(63.75%), 女性 49 例(36.25%), 两组性别比较无显著差异(P = 0.123); 观察组的年龄 65.4 ± 6.8 岁, 对照组的年龄 66.2 ± 7.5 岁, 两组年龄比较无显著差异(P = 0.481); 观察组的 BMI $23.4 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$, 对照组的 BMI $24.3 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$, 两组 BMI 比较无显著差异(P = 0.116)。观察组中 32 例(40.00%)患者有过敏史, 对照组中 17 例(21.25%)患者有过敏史, 两组年龄比较有显著差异(P = 0.010)。观察组中 70 例(87.50%)患者有吸烟史, 其中 25 例(31.25%)患者吸烟指数 ≥ 400 ; 对照组中 20 例(25.00%)患者有吸烟史, 其中 4 例(5.00%)患者吸烟指数 ≥ 400 。观察组吸烟史以及吸烟指数 ≥ 400 的比例均显著高于对照组, 组间比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

3.2. 观察组及对照组患者肺功能指标的比较

观察组患者 FEV1/Pred、FEV1/FVC、PEF/Pred 均显著低于对照组; 组间比较差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 1。

Table 1. Comparison of lung function indexes between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 观察组及对照组患者肺功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

肺功能指标	观察组(n = 80)	对照组(n = 80)	t	P
FEV1/Pred (%)	52.87 \pm 8.19	86.25 \pm 7.58	26.754	0.000
FEV1/FVC (%)	52.33 \pm 7.52	81.74 \pm 6.08	27.202	0.000
PEF/Pred (%)	40.53 \pm 9.65	55.92 \pm 10.13	9.839	0.000

3.3. 观察组及对照组患者呼出气检查指标的比较

观察组患者 FeNO、CaNO 均显著高于对照组；组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Differences in exhaled air examination indexes between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 观察组及对照组患者呼出气检查指标的差异对照($\bar{x} \pm s$)

呼出气检查指标	观察组(n = 80)	对照组(n = 80)	t	P
FeNO (Ppb)	58.55 ± 10.39	20.83 ± 8.09	25.621	0.000
CaNO (Ppb)	14.42 ± 4.16	4.58 ± 1.12	20.429	0.000

3.4. 观察组及对照组患者血清实验室指标水平的比较

观察组患者 EOS、CRP、PCT、总 IgE 均显著高于对照组；组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示观察组 ACO 患者外周血中具有较高程度的 EOS 富集，且具有较高水平的炎症因子释放，见表 3。

Table 3. Comparison of serum laboratory index levels between observation group and control group ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 观察组及对照组患者血清实验室指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

血清实验室指标	观察组(n = 80)	对照组(n = 80)	t	P
EOS ($\times 10^9$ 个/L)	0.48 ± 0.33	0.18 ± 0.13	7.565	0.000
CRP (mg/L)	40.88 ± 8.71	7.26 ± 1.43	34.068	0.000
PCT (ng/mL)	4.76 ± 0.95	0.35 ± 0.12	41.193	0.000
总 IgE (IU/mL)	118.85 ± 32.20	56.23 ± 22.73	14.210	0.000

3.5. FeNO、CaNO 及 EOS 诊断 ACO 的最优临界值分析

采用 ROC 曲线分析 FeNO、CaNO 及 EOS 诊断 ACO 的最优临界值，FeNO、CaNO 及 EOS 的 Youden 指数分别为 0.5、0.375、0.5875，最优临界值分别对应为 32.8 ppb、6.72 ppb、 0.25×10^9 个/L，见表 4。

Table 4. Optimal critical value analysis of FeNO, CaNO and EOS diagnostic ACO

表 4. FeNO、CaNO 及 EOS 诊断 ACO 的最优临界值分析

诊断指标	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数	最优临界值
FeNO (Ppb)	75.00	75.00	0.5	32.8
CaNO (Ppb)	68.75	68.75	0.375	6.72
EOS ($\times 10^9$ 个/L)	77.50	81.25	0.5875	0.25

3.6. FeNO、CaNO 及 EOS 联合诊断 ACO 的效能分析

根据最优临界值作为诊断值，采用 ROC 曲线分析将 FeNO、CaNO 及 EOS 采取两两串联的方式进行 ACO 诊断价值评价，结果显示“FeNO + CaNO”、“FeNO + EOS”以及“CaNO + EOS”的曲线下面积均显著高于单一指标诊断。“FeNO + CaNO”诊断 ACO 的敏感度为 86.25%、特异度为 81.25%、PPV 为

82.14%、NPV 为 85.53%、准确度为 83.75%、AUC 为 0.823 (0.669, 0.901); “FeNO + EOS” 诊断 ACO 的敏感度为 91.25%、特异度为 87.50%、PPV 为 87.95%、NPV 为 90.91%、准确度为 89.38%、AUC 为 0.859 (0.628, 0.875); “CaNO + EOS” 诊断 ACO 的敏感度为 87.50%、特异度为 88.75%、PPV 为 88.61%、NPV 为 87.65%、准确度为 88.13%、AUC 为 0.852 (0.631, 0.893)。“FeNO + CaNO + EOS” 表示为满足 FeNO、CaNO 及 EOS 其中任意 2 项为诊断依据, “FeNO + CaNO + EOS” 诊断 ACO 的敏感度为 98.75%、特异度为 97.50%、PPV 为 97.53%、NPV 为 98.73%、准确度为 98.13%、AUC 为 0.958 (0.715, 0.989)。“FeNO + CaNO + EOS” 诊断 ACO 的价值显著优于 FeNO、CaNO 及 EOS 单一指标以及 “FeNO + CaNO”、“FeNO + EOS” 以及 “CaNO + EOS”, 诊断价值最高, 见表 5。

Table 5. Effectiveness analysis of FeNO, CaNO and EOS combined diagnosis ACO

表 5. FeNO、CaNO 及 EOS 联合诊断 ACO 的效能分析

诊断方式	敏感度(%)	特异度(%)	PPV (%)	NPV (%)	准确度(%)	AUC (95%CI)
FeNO	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	0.752 (0.636, 0.859)
CaNO	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	0.705 (0.620, 0.827)
EOS	77.50	81.25	80.52	78.31	79.38	0.788 (0.625, 0.883)
FeNO + CaNO	86.25	81.25	82.14	85.53	83.75	0.823 (0.669, 0.901)
FeNO + EOS	91.25	87.50	87.95	90.91	89.38	0.859 (0.628, 0.875)
CaNO + EOS	87.50	88.75	88.61	87.65	88.13	0.852 (0.631, 0.893)
FeNO + CaNO + EOS	98.75	97.50	97.53	98.73	98.13	0.958 (0.715, 0.989)

3.7. 稳定期和急性加重期患者 FeNO、CaNO 及 EOS 水平的比较

观察组患者中稳定期患者共 49 例, 急性加重期患者 31 例。急性加重期组患者 FeNO、CaNO、EOS 水平均显著高于稳定期组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 提示 FeNO、CaNO 及 EOS 水平与患者的病情严重程度具有相关性, 见表 6。

Table 6. Comparison of FeNO, CaNO and EOS levels between stable and acute exacerbation patients ($\bar{x} \pm s$)

表 6. 稳定期和急性加重期患者 FeNO、CaNO 及 EOS 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

呼出气检查指标	稳定期(n = 49)	急性加重期(n = 31)	<i>t</i>	<i>P</i>
FeNO (Ppb)	38.42 ± 12.47	65.71 ± 15.39	6.895	0.000
CaNO (Ppb)	8.59 ± 4.54	18.27 ± 5.68	6.641	0.000
EOS ($\times 10^9$ 个/L)	0.27 ± 0.38	0.63 ± 0.45	3.089	0.005

4. 讨论

ACO 患者同时具有哮喘和 COPD 的临床特征, 虽然临床认为 ACO 是独立于哮喘和 COPD 的独立疾病, 但是目前关于 ACO 的诊断仍无明确的标准[6] [7]。与哮喘和 COPD 单一患病的群体相比, ACO 患者群体的治疗难度更大、生活质量更低[8] [9]。及早诊断并评估患者的病情严重程度, 有利于 ACO 的早期发现、早期治疗以及治疗程序的指导。

目前研究显示 ACO 患者的主要危险因素包括遗传因素、年龄等, 值得注意的是吸烟对 ACO 患者发病的影响受到了既往研究的广泛认同[10] [11]。在本研究中两组患者中男性比例均较高, 观察组共纳入男性患者 60 例, 对照组纳入 51 例。两组患者的年龄比较无显著差异, 且两组患者身体质量指数(BMI)组间比较无显著差异。分析其原因可能是因为两组纳入患者均控制为老年患者, 且对照组患者进入呼吸科就诊时也具备除 COPD 和哮喘之外的呼吸系统疾病。在吸烟情况上, 两组患者存在显著的差异, 观察组患者中 32 (40.00%)例患者有过敏史, 70 例(87.50%)患者有吸烟史, 40 例(50.00%)患者当前仍保留吸烟习惯, 且 25 例(31.25%)患者吸烟指数 ≥ 400 ; 对照组患者中 17 例(21.25%)患者有过敏史, 20 例(25.00%)患者有吸烟史, 15 例(18.75%)患者当前仍保留吸烟习惯, 且仅 4 例(5.00%)患者吸烟指数 ≥ 400 , 观察组患者过敏史、吸烟史、当前吸烟习惯以及吸烟指数 ≥ 400 的比例均显著高于对照组。Kurashima [12]等人的研究回顾性研究分析了连续吸烟的 ≥ 10 年的 256 例患者(161 例有肺气肿, 95 例无肺气肿)的病死率和发病频率, 64 例有 CAO 但可以吸烟史(< 10 岁)的住院病人包年和 537 例 COPD 患者(从 2000 年到 2016 年)(连续 537 名肺气肿和 85 名无肺气肿)。由此可见, 吸烟情况对 ACO 患者的评价具有重要意义, 且既往研究的结论与本研究的数据情况相符。但是关于以吸烟情况为分类标准的 ACO 患者病情评估在本研究中并未进行, 这是我们未来继续深入研究的方向之一。

本研究检测了 ACO 患者的外周血嗜酸性粒细胞水平, 观察组患者外周血嗜酸粒细胞计数显著高于对照组, 提示观察组 ACO 患者外周血中具有较高度度的嗜酸粒细胞富集。另外本研究结果显示观察组患者血 T-IgE 水平显著高于对照组, IgE 是免疫球蛋白的一种, 主要介导速发型变态反应, 在辅助诊断过敏性疾病中起重要作用, 本研究结果提示 ACO 患者可能处于过敏应激状态, 过敏应激也影响了炎症状态, 这与肖翔[13]等人报道的结果相符。

近年来不断有研究关注 FeNO、EOS 在 ACO 患者诊断中的价值。Li [14]等人的研究回顾性分析了 134 例 COPD 患者和 48 例 ACO 患者的临床资料, 结果表明在有吸烟史的患者中, FeNO 的最佳截断值为 31.5 ppb (AUC = 0.758, 95% CI = 0.631~0.886), 区分 ACO 和 COPD 的敏感性为 70.0%, 特异性为 89.9%。在无 ICS 使用史的患者中, FeNO 的最佳截止值为 39.5 ppb (AUC = 0.740, 95% CI = 0.610~0.870), 灵敏度为 58.3%, 特异性为 84.9%。在没有 ICS 使用和吸烟史的患者中, FeNO (AUC = 0.744, 95% CI = 0.579~0.908) 诊断 ACO 的最佳临界水平为 27.5 ppb, 灵敏度为 81.8%, 特异性为 60.7%, 灵敏度在 FeNO 与 EOS 结合使用时可提高至 91.7%。而本研究的最优临界值为 32.8 ppb, 与 Li 等人的研究结果相符。且本研究采用“FeNO + CaNO + EOS#”进行诊断时, 将诊断的敏感度提高到了 98.75, 优于 Li 等人采用 FeNO 与 EOS 结合使用的模式。另外汪凤兴[15]的研究中 FeNO 与痰液 EOS 结合诊断的准确率为 0.930, 而本研究中“FeNO + CaNO + EOS#”进行诊断时的准确度高达 0.958, 提示 CaNO 的加入对 ACO 的诊断具有增益效应。

为了评价 FeNO、CaNO 及 EOS 在 ACO 患者病情评价中的作用, 本研究观察了患者病情加重的情况。80 例 ACO 患者中稳定期患者共 62 例, 急性加重期患者 18 例。急性加重期患者 FeNO、CaNO、EOS# 水平均显著高于对照组, 提示 FeNO、CaNO 及 EOS 水平与患者的病情严重程度具有相关性。刘虎[16]等人的研究表明, 外周血 EOS 水平与 ACO 患者急性加重的风险有关, 外周血 EOS 水平增高提示 ACO 患者急性加重的风险可能增加, 支持了本研究的结论。

参考文献

- [1] Soriano, J.B., Davis, K.J., Coleman, B., Visick, G., Mannino, D. and Pride, N.B. (2003) The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease: Two Approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*, **124**, 474-481. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.474>
- [2] Jo, Y.S., Lee, J., Yoon, H.I., Kim, D.K., Yoo, C.G. and Lee, C.H. (2017) Different Prevalence and Clinical Characte-

- ristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome According to Accepted Criteria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **118**, 696-703. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.010>
- [3] Albertson, T.E., Chenoweth, J.A., Pearson, S.J. and Murin, S. (2020) The Pharmacological Management of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 213-231. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1701656>
- [4] 明春玉, 许光兰, 赵媚, 王光耀, 陈青蓝, 吴红英, 等. 吸入激素联合噻托溴铵对比单用吸入激素治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征有效性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2020, 31(11): 1364-1371.
- [5] 殷凯生. GINA 指南的修订与支气管哮喘的防治[J]. 中华医学信息导报, 2017, 32(9): 13.
- [6] Bacharier, L.B., Mori, A. and Kita, H. (2019) Advances in Asthma, Asthma-COPD Overlap, and Related Biologics in 2018. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **144**, 906-919. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.021>
- [7] Ko, F.W.S. and Hui, D.S.C. (2020) Asthma-COPD Overlap: No Formal Definition and Simple Diagnostic Tool So Far? *Respirology*, **25**, 672-673. <https://doi.org/10.1111/resp.13764>
- [8] 胡志鹏, 孙秀平, 高明贵. 哮喘-COPD 重叠综合征相关性疾病联合用药疗效分析[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(23): 1764-1768.
- [9] Ding, B. and Enstone, A. (2016) Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS): Structured Literature Review and Physician Insights. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **10**, 363-371. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1144476>
- [10] 李世红, 王晶, 张黎明, 马迎民. 中老年哮喘慢阻肺重叠患者的临床特征研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 419-424.
- [11] 王晶, 汪玉龙, 郭锋. 中老年人群中慢性阻塞性肺疾病, 哮喘和哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床特征分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(24): 2626-2630.
- [12] Kurashima, K., Takaku, Y., Ohta, C., Takayanagi, N., Yanagisawa, T., Kanauchi, T., *et al.* (2017) Smoking History and Emphysema in Asthma-COPD Overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 3523-3532. <https://doi.org/10.2147/COPD.S149382>
- [13] 肖翔, 陈艳清, 贾健, 李瑞金, 方佳, 钟阳青. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征急性加重期血清 PCT、总 IgE 检测的意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(11): 1606-1608+1612.
- [14] Li, M., Yang, T., He, R., Li, A., Dang, W., Liu, X., *et al.* (2020) The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 3025-3037. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273422>
- [15] 汪凤兴. 呼出气一氧化氮水平与诱导痰嗜酸性粒细胞联合检测对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征, 哮喘, 慢性阻塞性肺疾病患者的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2020, 27(5): 12-15.
- [16] 刘虎, 陈一萍, 祝贺, 王晶, 吴克, 赵丽敏. 外周血嗜酸性粒细胞与哮喘-慢性阻塞性肺气肿重叠急性加重风险的相关研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 66-71.