

# 呼出气一氧化氮与肺功能联合检测在呼吸系统疾病中的应用

张 思, 冯杨杨, 常小红\*

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月17日

## 摘 要

在临床上, 呼出气一氧化氮检测及肺功能检查均是呼吸系统疾病中常用的检测方式。肺功能检查是呼吸系统诊断评价体系的重要组成部分, 更是某些疾病诊断的金标准。呼出气一氧化氮检测作为一种简单、无创、便捷的医学检测方法, 在区别气道炎症类型及评估气道炎症水平中价值显著。呼出气一氧化氮不仅无创便捷易行, 而且结果客观易懂, 临床价值显著。本文就呼出气一氧化氮与肺功能联合检测在呼吸系统疾病中的应用作一综述。

## 关键词

呼出气一氧化氮, 肺功能检查, 联合检测

## Application of Exhaled Nitric Oxide Combined with Pulmonary Function in Patients with Respiratory Diseases

Si Zhang, Yangyang Feng, Xiaohong Chang\*

Department of Respiratory Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: May 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jun. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In clinic, exhaled nitric oxide test and pulmonary function test are commonly used in the detection of respiratory diseases. Pulmonary function examination is not only an important part of respira-

\*通讯作者。

tory system diagnosis and evaluation system, but also the gold standard for some diseases diagnosis. As a simple, non-invasive and convenient medical detection method, exhaled nitric oxide is of great value in differentiating the types of airway inflammation and evaluating the level of airway inflammation. Exhaled nitric oxide is noninvasive, convenient and easy to operate, and its results are also objective and easy to understand, with significant clinical value. This article reviews the application of exhaled nitric oxide combined with lung function in respiratory diseases.

## Keywords

Exhaled Nitric Oxide, Pulmonary Function Examination, The Joint Detection

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. 引言

由于城市环境污染、人们社会生活方式改变, 呼吸系统疾病的患病率、发病率、死亡率居高不下, 已日渐成为我国的常见病及多发病, 其造成疾病家庭及国家医保负担巨大, 对我国人民日常生活和生存健康构成严重威胁, 故而早期识别、诊断呼吸系统疾病至关重要。呼出气一氧化氮测定及肺功能检查作为重要手段之一, 在呼吸疾病诊断、病情发展监测及疾病疗效评估方面十分重要。肺功能是呼吸系统通气和换气等功能的总称, 可通过特定的仪器(如肺功能仪)对患者的呼吸功能状况进行综合检测评估和评价。呼出气一氧化氮测定(简称 FeNO 测定)就是测量人体呼出气中一氧化氮(NO)浓度。FeNO 由气道细胞产生, 是气道炎症生物标志物。大量研究发现, 当气道发生炎症时, 可能会导致 FeNO 值升高。FeNO 水平与气道炎症及气道高反应性密切相关。近年来, 包括上下气道、大小气道 NO 检测技术的发展为支气管哮喘、慢性咳嗽、上呼吸道疾病、慢性阻塞性肺疾病甚至少见气道疾病的诊断和治疗提供了重要参考[1]。本文主要对以下几种呼吸系统疾病进行论述。

## 2. 慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)

COPD 是一种很常见的呼吸疾病, 持续存在的气流受限及相应的呼吸系统症状是其特征表现, 多种炎症细胞参与了 COPD 的发病过程。肺功能检查是用来判断持续气流受限的主要客观指标, 在吸入支气管扩张剂后,  $FEV_1/FVC < 0.7$  表明存在气流受限。同时肺功能指标中  $FEV_1$  占预计值的百分比被用来评估气流受限的严重程度。FeNO 是一种在人体呼吸道内源性合成的生物标志物, 在气道功能的生理调节中起着关键作用, 包括神经传递、血管舒张和免疫调节。FeNO 可用来协助评估嗜酸性粒细胞性气道炎症, 尤其是哮喘, 然而, 它在慢阻肺中的效用仍然存在争议。一项评估 COPD 患者 FeNO 水平的荟萃分析表明 [2] COPD 中 FeNO 轻度升高, 但并没有讨论 COPD 恶化与 FeNO 水平之间的关系, 所以还需要我们进一步研究。在另一项有关 FeNO 与肺功能联合测定的文章表明 [3] 测定 FeNO 值能预测患者的综合治疗反应, 以便调整用药; 而行肺功能检测, 可以对 COPD 的诊断及严重程度评估提供可靠依据, 然而同时由于肺功能检查易被忽视的缘故, 导致 COPD 的漏诊率也比较高。

## 3. 支气管哮喘(Bronchial Asthma, BA)

支气管哮喘简称哮喘, 是一种涉及多种细胞(如嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等)的慢性炎症

性气道疾病。哮喘的早期诊断非常重要，不仅可以缓解患者的症状，还可以防止慢性炎症和气道重塑的发展。FeNO 检测作为哮喘中常用的检查之一，主要被用来测定与嗜酸性粒细胞相关的 2 型气道炎症，以便指导治疗及监测预后。肺功能检查可明确哮喘的诊断、判断其病情，同时在评估疗效方面意义重大。临床上一般用 FEV<sub>1</sub> 和 PEF 两个指标来客观判断哮喘病情，而测定 FeNO 值可判断哮喘气道炎症类型及哮喘控制水平，同时还可预判和评估吸入激素治疗的反应[4]。一项探讨 FeNO 联合小气道功能参数对咳嗽变异性哮喘的诊断价值的文章表明[5] FeNO 检测单用、FeNO 检测结合 MEF50 检测、FeNO 检测结合 MMEF 检测的诊断敏感性分别为 82.2%、84.6% 和 85.4%；FeNO 试验单用、FeNO 试验联合 MEF50 试验、FeNO 试验联合 MMEF 试验的诊断特异性分别为 90.0%、94.0% 和 96.0%。这些结果提示，对于咳嗽变异性哮喘的诊断，FeNO 结合肺功能联测的敏感性和特异性比其单一测定时更高。在另外一项探讨 FeNO、小气道功能及二者联合在鉴别咳嗽变异性哮喘(CVA)与典型哮喘(TA)中的诊断价值的文章指出[6] FeNO 和小气道功能指标可能对鉴别 CVA 和 TA 有很大的诊断价值，FeNO 和 FEF 25%、Fres、R5-R20 和 X5 的组合提供了比单独使用更好的预测。一篇关于儿童胸闷变异性哮喘(CTVA)的文章表明[7]两者联检的敏感度和特异度更高，并且可以大幅度提高其对 CTVA 诊断检测的效能，这可为 CTVA 病变的综合性筛查及辅助诊断提供有力的应用价值，更好的服务临床医师。同时，关于 CTVA 国外也有研究认为[8]肺功能指标中 FEV1 和 FeNO 联合检测诊断 CTVA 的 AUC 为 0.86，然而两者单独检测未观察到明显差异；FeNO  $\geq 15.0$  ppb 和运动激发试验后 FEV1 下降 $\geq 9.9\%$ 对儿童 CTVA 具有诊断价值，它们的组合可能有助于提高诊断准确性。

#### 4. 慢性阻塞性肺疾病 - 支气管哮喘重叠综合征 (Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS)

ACOS 是阻塞性肺病的一种独特的异质性形式，表现为同时具有哮喘和 COPD 特征的患者。目前，对于 ACOS 诊断标准没有普遍共识[9]。主要检查是肺功能检查，但由于 ACOS 病理学的根源是持续的气道炎症，故 FeNO 测定十分必要。国内一项研究指出[10]在评估 ACOS 症状严重程度时，FeNO 联合肺功能检查效果更佳，可为临床治疗提供参考。FEV1/FVC 称为一秒率，可以提示患者是否存在通气功能障碍，是肺功能检测的常用指标，当吸入支气管舒张剂后测其比值小于 0.7，可进一步观察 FEV1 占预计值百分比对气流受限严重程度做出分级，从而指导治疗。两者联测能够保证诊断的有效性与稳定性，可减少误诊、漏诊情况。

#### 5. 慢性咳嗽(Chronic Cough)

通常持续时间超过 8 周的咳嗽被定义为慢性咳嗽，损害个体患者的生活质量[11]。在过去，慢性咳嗽仅仅被认为是其他慢性疾病的症状或后果，因此对慢性咳嗽本身的关注较少。然而，它现在被认为是一种病理状态，明显偏离了人类咳嗽反射的固有风险[12]。慢性咳嗽的病因众多，包括咳嗽变异性哮喘(CVA)、上气道咳嗽综合征(UACS)、嗜酸粒细胞性支气管炎(EB)、胃食管反流性咳嗽(GERC)等[13]。在咳嗽反射的外周刺激中，气道炎症最为常见。FeNO 检测和肺功能检查常被用于慢性咳嗽病因的诊断。有研究认为[14] FeNO 检测有助于识别 CVA 和 EB 两种嗜酸性粒细胞相关性炎症疾病，同时此两组病人行肺功能检查后，EB 组患者肺功能无明显改变，而 CVA 组患者肺功能明显下降，故测定肺功能，有助于区分 CVA 和 EB 两种病因。从而我们得出结论，在慢性咳嗽中行 FeNO 与肺功能联测，两者作用互补，可识别其病因，进一步为其治疗提供依据。国外有研究纳入 118 名慢性咳嗽患儿，包括 45 名 CVA 患者，53 名 UACS 患者和 20 名感染后咳嗽患者，并评估肺通气功能和气道高反应(AHR)、测量 FeNO 水平，得出结论，FeNO 结合肺功能和 AHR 检查可以改善儿童慢性咳嗽的病因诊断和治疗[15]。

## 6. 毛细支气管炎(Bronchiolitis)

毛细支气管炎是 2 岁以下儿童的下呼吸道感染, 主要临床特征表现为喘憋、三凹征和气促。与此疾病最为相关的病毒是呼吸道合胞病毒, 其疾病严重程度、死亡率和成本最高[16]。国外一项研究表明[17]急性病毒性毛细支气管炎是婴幼儿急性呼吸窘迫综合征的重要病因。同时, 急性毛细支气管炎是全世界婴儿住院的主要原因[18]。毛细支气管炎是世界范围内的主要公共卫生问题, 一项 Meta 分析显示[19] 2 岁前毛细支气管炎与晚年喘息/哮喘之间存在关联, 故早期预防或治疗毛细支气管炎在医学上很重要, 并且可能对减轻哮喘负担起至关重要的作用。由于潮气肺功能测定法具有简便易行、无创、可重复性高, 且配合度要求低等优势, 常作为临床评估婴幼儿肺功能的重要手段。通过测定潮气呼吸肺功能各项指标, 可明确婴幼儿肺功能障碍的程度与类型, 这对诊断疾病、判断疗效及评估预后意义重大[20]。毛细支气管炎与支气管哮喘的发生密切相关, 故其 FeNO 值的变化同样值得我们关注。国内一项研究认为[21]单一检测 FeNO 或 TPTEF 或 VPEF 评估毛细支气管炎病情严重程度的 ROC 曲线下面积较三者联合检测的 ROC 曲线下面积低。可见呼出气一氧化氮结合潮气肺功能检测可诊断毛细支气管炎并判断其病情。然而, 另有研究分析认为[22], 潮气肺功能测定可客观反映婴幼儿毛细支气管炎病情特征、疾病进展及临床治疗的效果, 在实际临床应用中具有一定的价值, 但进行 FeNO 测定发现, 首次被确诊为毛细支气管炎的患儿, 测定其在治疗前、后的 FeNO 值, 与健康儿童的 FeNO 值相比无差异, 因此 FeNO 测定在毛细支气管炎中的参考价值相对有限, 需要进一步研究。

## 7. 结语与展望

呼出气一氧化氮和肺功能检查因其简单安全、无创、重复性高等优点, 已广泛应用于各临床科室, 在疾病的诊断、鉴别诊断、判断病情严重程度、指导治疗、监测预后等方面意义显著。FeNO 和肺功能联合检测相较单一检测价值更高, 为临床工作提供了一定的指导。在 COVID-19 大流行的背景下, 呼吸功能的监测尤为重要。由于测定 FeNO 会受到一些因素的影响: 如吸烟、饮酒、饮食、环境中 NO 含量等, 为了提高测定的准确性, 在 FeNO 检查前 1 小时需注意避免吸烟、饮酒及剧烈运动, 毋进食(尤其是含有硝酸盐的食物)、进饮, 注意室内一氧化氮的浓度不要超标。目前我国肺功能检查在应用过程中存在以下问题: 1) 肺功能检查普及率低、推广不足, 人们对肺功能检查认知不足, 从而导致 COPD 或哮喘病人不能早期诊断影响治疗; 2) 操作技师多由肺功能仪器公司人员向其介绍操作步骤, 缺乏专业培训与考评, 致使读取肺功能报告存在一定的误诊和漏诊; 3) 肺功能质量控制不佳, 导致测定结果缺乏准确性。随着我国对医疗卫生事业发展的重视、对医疗质量管理体系的完善以及人民医疗保健意识的提升, 相信上述问题可以得到妥善解决。

## 参考文献

- [1] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会与中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3092-3114.
- [2] Lu, Z., et al. (2018) Exhaled Nitric Oxide in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 2695-2705. <https://doi.org/10.2147/COPD.S165780>
- [3] 张英锦. 呼出气一氧化氮测定与肺功能检测在慢性阻塞肺疾病诊断中的应用[J]. 智慧健康, 2021, 7(2): 94-95+98.
- [4] 支气管哮喘防治指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [5] Zhu, H., et al. (2019) Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) Combined with Pulmonary Function Parameters Shows Increased Sensitivity and Specificity for the Diagnosis of Cough Variant Asthma in Children. *Medical Science Monitor*, **25**, 3832-3838. <https://doi.org/10.12659/MSM.913761>
- [6] Wang, Y., et al. (2021) Diagnostic Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Small Airway Function in Differen-

- tiating Cough-Variant Asthma from Typical Asthma. *Canadian Respiratory Journal*, **2021**, Article ID: 9954411. <https://doi.org/10.1155/2021/9954411>
- [7] 周伟, 等. 呼出气一氧化氮联合肺功能检测在儿童胸闷变异性哮喘诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 993-996+1003.
- [8] Feng, Y., *et al.* (2022) The Use of Exercise Challenge Testing and Fractional Exhaled Nitric Oxide in Diagnosis of Chest Tightness Variant Asthma in Children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000522062>
- [9] Mart, M.F. and Peebles, R.J. (2020) Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Current Opinion in Immunology*, **66**, 161-166. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.006>
- [10] 陈嘉. 呼出气一氧化氮联合肺功能检查在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征中的应用价值[J]. 医疗装备, 2019, 32(24): 113-114.
- [11] Won, H.K. and Song, W.J. (2021) Impact and Disease Burden of Chronic Cough. *Asia Pacific Allergy*, **11**, e22. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e22>
- [12] Lee, J.H., *et al.* (2021) Epidemiology of Adult Chronic Cough: Disease Burden, Regional Issues, and Recent Findings. *Asia Pacific Allergy*, **11**, e38. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e38>
- [13] 咳嗽基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019(3): 207-219.
- [14] 曲伟伟. 呼出气一氧化氮与肺功能联合检测用于慢性咳嗽的诊断价值分析[J]. 临床研究, 2019, 27(3): 58-59.
- [15] Zhu, H., *et al.* (2021) Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) Integrating Airway Hyperresponsiveness (AHR) Examination Promotes Etiologic Diagnosis and Treatment for Children with Chronic Cough. *Medical Science Monitor*, **27**, e928502. <https://doi.org/10.12659/MSM.928502>
- [16] Karampatsas, K., Kong, J. and Cohen, J. (2019) Bronchiolitis: An Update on Management and Prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine (London)*, **80**, 278-284. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.5.278>
- [17] Ghazaly, M., *et al.* (2021) Acute Viral Bronchiolitis as a Cause of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 1229-1234. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03852-9>
- [18] Goldbart, A., *et al.* (2020) Inhaled Nitric Oxide Therapy in Acute Bronchiolitis: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9605. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66433-8>
- [19] Wang, G., *et al.* (2021) Association between Early Bronchiolitis and the Development of Childhood Asthma: A Meta-Analysis. *BMJ Open*, **11**, e043956. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043956>
- [20] 杨世明, 等. 潮气呼吸肺功能动态监测对于毛细支气管炎的临床价值探讨[J]. 云南医药, 2019, 40(4): 332-334.
- [21] 赵迎旭, 等. 潮气肺功能和呼出气一氧化氮检测在毛细支气管炎中的作用[J]. 中华全科医学, 2020, 18(5): 808-811.
- [22] 张盛鑫, 等. 呼出气一氧化氮和潮气呼吸肺功能检测在毛细支气管炎中的应用价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(5): 551-554.