

FeNO在检测COPD和哮喘-COPD (ACO)的研究进展

何梦月¹, 拉周措毛^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月29日

摘要

呼出气一氧化氮(FeNO)是近年来发展起来的一项新的定量、非侵入性、简便安全的气道炎症检测技术, 已被广泛用于临床检测以嗜酸性粒细胞浸润为主的气道炎症, 反映气道炎症状态以及预测对激素治疗的反应性等。因其与嗜酸粒细胞气道炎症密切相关而广泛用于支气管哮喘研究, 值得关注的是, 近年研究发现, FeNO与COPD和ACO患者的慢性气道炎症相关, 他们之间最大的共同点就是存在不同程度的气道炎症, 虽然已开展了一些初步研究, 但现有研究结论存在诸多争议和冲突, 探究FeNO检测在气道炎症性疾病中的作用可能是未来研究趋势。

关键词

呼出气一氧化氮, 慢性阻塞性肺疾病, ACO, 气道炎症

Research Progress on FeNO in Detecting COPD and Asthma COPD (ACO)

Mengyue He¹, Lazhoucuomao^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 29th, 2023

Abstract

Exhaled nitric oxide (FeNO) is a new quantitative, non-invasive, simple and safe airway inflamma-

*通讯作者。

tion detection technique developed in recent years, which has been widely used in clinical detection of airway inflammation mainly characterized by eosinophil infiltration, reflecting the status of airway inflammation and predicting the responsiveness to hormone therapy. It is widely used in bronchial asthma studies due to its close correlation with eosinophilic airway inflammation. It is noteworthy that FeNO has been found in recent years to be associated with chronic airway inflammation in COPD and ACO patients. The biggest common point between FENO and ACO patients is the existence of airway inflammation to varying degrees. However, there are many disputes and conflicts in the existing research conclusions, so it may be a future research trend to explore the role of FeNO detection in airway inflammatory diseases.

Keywords

FeNO, COPD, ACO, Airway Inflammation

Copyright © 2023 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

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺是一种常见的、可以预防 and 治疗的疾病。它被定义为一种慢性呼吸系统症状、结构性肺异常(气道疾病、肺气肿或两者兼有)、肺功能损害(主要是不可逆的气流限制)的疾病[1]。COPD 具有高患病率(约占成年人口的 10%)、不断上升的发病率(部分与人口老龄化有关)、高死亡率以及非常显著的个人、社会和经济成本而成为一个主要的全球健康问题[2]。现已经上升为全球第三大死亡原因[3]。在 21 世纪仍然是临床医生面临的一个挑战[4]。COPD 的实质是气道和肺组织的慢性炎症。目前已被报道过的气道炎症指标有嗜酸性粒细胞、痰嗜酸性粒细胞、FeNO 值、免疫球蛋白 IgE、IL-5、IL-13、IL-4、血清骨膜蛋白、上皮和痰 miR-221-3p 等[5] [6]。支气管哮喘(简称哮喘)也是我国常见的呼吸系统慢性病,主要为嗜酸性气道炎症。两者虽有不同的发病机制和病理生理表现,但临床都表现为气流受限。目前研究认为,哮喘和 COPD 可以以哮喘-COPD 重叠的形式共存[7]。支气管哮喘全球倡议[8]认为,ACO 并非用来描述一种疾病,而是不同疾病表象在同一患者的体现。ACO 多发生于老年人群,其在 COPD 中的发病率可达 20%左右,且因其极易和 COPD 及哮喘相混淆,从而增加了临床鉴别诊断难度[9]。呼出型一氧化氮(FeNO)在监测和识别嗜酸性气道炎症(尤其是哮喘)和评估皮质类固醇反应性方面得到广泛的应用[10]。西班牙 ACO 诊断共识(2017)建议,将 FeNO 用于区分 ACO 和 COPD 的炎症生物标志物[11]。然而 FeNO 在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的确切作用及其区分 COPD 患者与伴有哮喘患者即哮喘-COPD 重叠(ACO)的能力尚不明确,尚需进一步明确[10]。本文主要就 FeNO 的表达水平在 COPD 和 ACO 中的发展状况、诊断价值进行综述,以期临床工作提供指导。

2. FeNO 的产生及气道炎症

近年来,无创气道炎症检测技术的深入开展,极大地推动了气道炎症的研究水平,使得呼出气体组分的研究受到关注。FeNO 属于一种气道炎症标志物,由气道上皮细胞在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的作用下分泌而来,NOS 有 3 种同工酶,分别为神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)及内皮型一氧化氮合酶

(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) [12]。正常人呼出气中含有少量的一氧化氮(NO)。iNOS 表达上调常被认为是慢性气道炎症患者 FeNO 上升的主要原因。目前 FeNO 已在临床上用于嗜酸粒细胞性气道炎症的诊断及慢性气道炎症性疾病激素治疗反应性的评估[13]。哮喘患者 FeNO 的增加被认为源于气道上皮细胞和巨噬细胞中 iNOS 表达上调, 且研究证实吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)治疗后可抑制其表达。在炎症和感染的刺激下慢阻肺患者周围肺组织和小气道中 iNOS 的表达增加进而导致 FeNO 水平的升高。近年研究也显示, ACO 患者的 FeNO 水平明显高于 COPD 患者[14] [15]。总之, FeNO 在评估患有嗜酸性气道炎症的肺部疾病中发挥重要作用, FeNO 受多种疾病及肺疾病因素影响, 在区分 COPD 及 ACO 中也存在局限性[16]。最近关于 FeNO 与 COPD 和 ACO 的研究也逐渐受到人们的重视。

3. FeNO 的临床应用

3.1. FeNO 表达水平在 COPD 患者不同时期的诊断价值

近年来, FeNO 已被广泛用于支气管哮喘的辅助诊断, 但在 COPD 中的应用较少, 最近关于 FeNO 与 COPD 的研究也逐渐受到人们的重视。现有研究表明 FeNO 水平的高低能反映气道炎症反应程度, 美国胸科协会肯定了 FeNO 是评估气道炎症反应的无创、简单易行的方法[13]。但 FeNO 的表达水平在 COPD 急性加重期及缓解期的诊断价值存在很多争议, 且在稳定期争议更大, COPD 的急性加重主要是由感染引起的, 感染会刺激部分炎症细胞增加 NO 的合成, 进而导致气道炎症的发生; 而在 COPD 的稳定期感染已经被控制, 故 NO 合成减少[17]。黄叶等[18]对慢阻肺急性加重期患者 62 例, 稳定期患者 61 例进行 FeNO 水平的分析, 结果发现慢阻肺急性加重期患者 FeNO、EOS 表达水平均高于稳定期慢阻肺患者。刘东等[19]发现 COPD 急性加重期患者 FeNO 较稳定期明显升高。其他研究表明与 FeNO 低组相比, FeNO 高组患者的每年急性加重次数和因急性加重而住院天数均显著增加[20]。COPD 患者未来加重的风险不同, 这取决于他们加重时的 FeNO 水平。因此对于慢性阻塞性肺疾病症状加重的患者, 及时进行 FeNO 检测也有助于尽早发现炎症反应的发展变化, 尽快改变治疗方案避免出现疾病的进一步加重。但是, 也有部分学者认为 FeNO 检测对诊断慢阻肺无显著价值。LehouckA 等[21]选取 28 例健康非吸烟者, 39 例健康吸烟者, 29 例慢阻肺吸烟者, 55 例慢阻肺非吸烟者共 150 例, 检测不同流速 FeNO (50, 100 和 200 毫升/秒), 结果发现和不同流速和单一流速 FeNO 检测相似, 对慢阻肺的诊断并无贡献。综上所述, FeNO 检测目前并不能单用来诊断 COPD, 仍需结合患者的症状、体征以及肺功能金标准来做出诊断。

3.2. FeNO 对辅助诊断 ACO 的价值

相关研究表明, 根据不同的人群样本、年龄组及定义, ACO 患病率为 15%~60% [22] [23], 是以气流受限为特点的慢性气道疾病, 临床表现方面兼具哮喘和 COPD 的部分特征[24]。与单独哮喘比, ACO 主要表现为与健康相关的生活质量(QOL)较低, 肺功能下降较快, 频繁加重, 经济负担较高, 因此 ACO 的早期诊断非常重要[25], 陈嘉琦等[26]收治的 COPD 患者 49 例、支气管哮喘患者 37 例以及 ACO 患者 38 例纳入研究, 发现 COPD 组、ACO 组第 1 秒用力呼吸容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)、FEV1 占预计值百分比(FEV1/pred)水平均明显低于哮喘组。有研究表明 ACO 与气道炎症、气道高反应性等密切相关, FeNO 作为临床实践中 ACO 新的生物标志物, 指导 ACO 的诊断和治疗具有重要作用。KOBAYASHI 等[27]募集了 257 例 COPD 患者, 发现其中有 37 例符合 ACO 诊断标准, 随后将之分为 ACO 组及非 ACO 组, 结果显示, 相对于非 ACO 组, ACO 组患者的 FeNO、外周血嗜酸粒细胞、血清 IgE 水平均升高, 从而提出 FeNO、外周血嗜酸粒细胞、血清 IgE 水平可用作诊断 ACO 的生物标志物。究其原因可能 ACO 患者的气道炎症主要是由中性粒细胞炎症以及嗜酸性粒细胞炎症共同介导有关。另外, CHEN 等[28]报道, FeNO 最佳诊断截点水平为 22.5 ppb, 敏感性为 70.2%, 特异性为 75.0%。Takayama 等[29]研究报道, FeNO 区

分 ACO 与 COPD 的最佳截断值为 25.0×10^9 mol/L, ROC 曲线的 AUC 为 0.726, 灵敏度为 60.6%, 特异性为 87.7%。各研究结果存在一定的差异, 一方面是由于 FeNO 测定受地区、吸烟及饮食等诸多因素的影响。另一方面是纳入排除标准的不同。在区分 ACO 与 COPD 中也存在局限性。因此 FeNO 联合肺功能以及嗜酸性粒细胞计数具有较高的诊断特异性, 能进一步提示 ACO 识别的准确性[29] [30]。

3.3. FeNO 检测在指导肺部疾病中糖皮质激素的应用

目前 FeNO 已在临床上用于嗜酸粒细胞性气道炎症的诊断及慢性气道炎症性疾病激素治疗反应性的评估, FeNO 可作为一种潜在的生物标志物而用于评估 ACO 和 COPD 患者的气道炎症水平[15]。目前 COPD 患者通常应开始使用支气管扩张剂作为单药或联合治疗, 而 ACO 的一线治疗中, 长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合吸入型激素(ICS/LABA)的应用方案得到更多认可[31]。虽然糖皮质激素有明显的抗炎作用, 但是因为其巨大的副作用比如骨质疏松和感染风险增加限制了糖皮质激素在 COPD 患者中的长期应用。为了更有效的治疗, 对于 COPD 患者, 有必要在治疗前了解患者的 FeNO 水平, FeNO 表达水平升高可预测 COPD 患者急性加重风险, 治疗后其下降幅度可反映气道炎症水平的下降程度, 对 COPD 急性加重患者是否给予激素治疗具有指导作用。但是对于 FeNO 水平较低的患者, 不推荐使用激素治疗, 可选择其他的治疗方法, 这不仅有助于选择对激素治疗有效的患者, 还能避免或减少激素暴露[32] [33]。据此, FeNO 水平能够用于评价 COPD 和 ACO 患者气道炎症, 这一结果对判断慢性阻塞性肺疾病患者急性加重以及慢性阻塞性肺疾病合并哮喘患者气道炎症情况和指导使用糖皮质激素治疗、预后评价等方面具有一定的意义。

4. 总结与展望

FeNO 作为一种检测便宜且无创的生物指标, 可以反映气道炎症水平, 也可能用于 COPD 和 ACO 指导激素治疗和评估预后, 若将其水平检测与肺功能、临床评估、血气分析及胸部 CT 等辅助技术结合起来, 将会使临床医生对肺部疾病的认识和诊治有更进一步的提升, 但在临床实践中, 影响其检测结果的因素很多, 使其应用存在一定的局限性, 临床上仍需大规模、多中心、更严谨的临床试验来综合研究和探索, 更进一步明确 FeNO 检测对肺部疾病的临床意义。

参考文献

- [1] Celli, B.R. and Wedzicha, J.A. (2019) Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1257-1266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900500>
- [2] Agusti, A., Vogelmeier, C. and Faner, R. (2020) COPD 2020: Changes and Challenges. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **319**, L879-L883. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00429.2020>
- [3] Negewo, N.A., Gibson, P.G. and McDonald, V.M. (2015) COPD and Its Comorbidities: Impact, Measurement and Mechanisms. *Respirology*, **20**, 1160-1171. <https://doi.org/10.1111/resp.12642>
- [4] Lopez-Campos, J.L., Tan, W. and Soriano, J.B. (2016) Global Burden of COPD. *Respirology*, **21**, 14-23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
- [5] Zhang, K., Liang, Y., Feng, Y., et al. (2018) Decreased Epithelial and Sputum miR-221-3p Associates with Airway Eosinophilic Inflammation and CXCL17 Expression in Asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **315**, L253-L264. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00567.2017>
- [6] Pavlidis, S., Takahashi, K., Ng, K.K.F., et al. (2019) "T2-High" in Severe Asthma Related to Blood Eosinophil, Exhaled Nitric Oxide and Serum Periostin. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1800938. <https://doi.org/10.1183/13993003.00938-2018>
- [7] 范龙梅, 张威, 张明月, 等. 呼出气一氧化氮和肺泡一氧化氮在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠诊断中的应用价值[J]. *北京医学*, 2022, 44(9): 799-803.
- [8] Bateman, E.D., Hurd, S.S., Barnes, P.J., et al. (2008) Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA

- Executive Summary. *European Respiratory Journal*, **31**, 143-178. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>
- [9] Kalemci, S., Sarihan, A. and Zeybek, A. (2020) Is Asthma and COPD Overlap Syndrome Weather and Environment Sensitive? *Lung*, **198**, 241-242. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00296-3>
- [10] Mostafavi-Pour-Manshadi, S.M.Y., Naderi, N., Barrecheguren, M., *et al.* (2017) Investigating Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma-COPD Overlap (ACO): A Scoping Review Protocol. *BMJ Open*, **7**, e18954. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018954>
- [11] Plaza, V., Alvarez, F., Calle, M., *et al.* (2017) Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Archivos de Bronconeumología*, **53**, 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.002>
- [12] 曾子航, 李荷蕊, 戴中上, 等. 呼出气一氧化氮分析在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(1): 30-35.
- [13] Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., *et al.* (2011) An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
- [14] Zhang, C., Zhang, M., Wang, Y., *et al.* (2022) Diagnostic Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Differentiating the Asthma-COPD Overlap from COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **16**, 679-687. <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2011221>
- [15] 付群, 郭迪, 赵文飞. 哮喘-慢阻肺重叠、哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰 VEGF、ICAM-1、IL-13、呼出气一氧化氮水平的变化及临床意义[J]. 临床荟萃, 2021, 36(6): 513-516.
- [16] 赵爽, 徐建华, 王导新, 等. 呼出气一氧化氮联合激活蛋白 A 测定对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的诊断价值[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1608-1613.
- [17] 蒋盛荣. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(A2): 20068.
- [18] 黄叶, 蒋华, 蒋忠. AECOPD 和急性稳定期 COPD 患者呼出气一氧化氮水平与炎症及肺功能相关性研究[J]. 河北医药, 2022, 44(14): 2129-2132.
- [19] 刘冬, 许西琳, 辛雯艳, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 CAT 评分、呼出气一氧化氮、肺功能之间的相关性研究[J]. 吉林医学, 2017, 38(5): 831-835.
- [20] Antus, B. and Barta, I. (2013) Relationship between Exhaled Nitric Oxide and the Frequency of Severe Acute Exacerbation of COPD: 3-Year Follow-Up. *Acta Physiologica Hungarica*, **100**, 469-477. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.016>
- [21] Alcazar-Navarrete, B., Castellano, M.F., Santiago, D.P., *et al.* (2018) Alveolar and Bronchial Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-COPD Overlap. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, **54**, 414-419. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.06.007>
- [22] Cataldo, D., Corhay, J.L., Derom, E., *et al.* (2017) A Belgian Survey on the Diagnosis of Asthma-COPD Overlap Syndrome. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 601-613. <https://doi.org/10.2147/COPD.S124459>
- [23] Sin, D.D., Miravittles, M., Mannino, D.M., *et al.* (2016) What Is Asthma-COPD Overlap Syndrome? Towards a Consensus Definition from a Round Table Discussion. *European Respiratory Journal*, **48**, 664-673. <https://doi.org/10.1183/13993003.00436-2016>
- [24] Gibson, P.G. and Simpson, J.L. (2009) The Overlap Syndrome of Asthma and COPD: What Are Its Features and How Important Is It? *Thorax*, **64**, 728-735. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.108027>
- [25] Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B., *et al.* (2018) Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*, **13**, 612-632. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.11.026>
- [26] 陈嘉琦, 肖婉媚, 陈翠仪. 支气管哮喘—慢性阻塞性肺疾病重叠患者呼出气一氧化氮与肺功能及血生化指标的关系[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(20): 3421-3424.
- [27] Kobayashi, S., Hanagama, M., Yamanda, S., *et al.* (2016) Inflammatory Biomarkers in Asthma-COPD Overlap Syndrome. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 2117-2123. <https://doi.org/10.2147/COPD.S113647>
- [28] Chen, F.J., Huang, X.Y., Liu, Y.L., *et al.* (2016) Importance of Fractional Exhaled Nitric Oxide in the Differentiation of Asthma-COPD Overlap Syndrome, Asthma, and COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 2385-2390. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115378>

- [29] Takayama, Y., Ohnishi, H., Ogasawara, F., *et al.* (2018) Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Blood Eosinophils Counts in the Diagnosis of Asthma-COPD Overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 2525-2532. <https://doi.org/10.2147/COPD.S167600>
- [30] 陈晓蛟, 王浩杰. 呼出气一氧化氮对哮喘-COPD 重叠综合征的诊疗价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(6): 29-30.
- [31] Roman-Rodriguez, M. and Kaplan, A. (2021) GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma-COPD Overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1709-1715. <https://doi.org/10.2147/COPD.S300902>
- [32] 王述红, 何正光, 罗晓斌, 等. 呼出气一氧化氮测定对不同急性加重频率慢性阻塞性肺疾病表型治疗效果的预测作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(5): 435-440.
- [33] Li, Q., Larivee, P., Courteau, J., *et al.* (2018) Greater Eosinophil Counts at First COPD Hospitalization Are Associated with More Readmissions and Fewer Deaths. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 331-341. <https://doi.org/10.2147/COPD.S187375>