

## 呼出气一氧化氮测定在 AECOPD 患者中的意义

陈洁 李秀

**摘要** 目的 通过检测慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的呼出气一氧化氮(FeNO)水平,预测糖皮质激素(以下简称激素)的治疗反应,从而指导 AECOPD 患者临床治疗。方法 收集经肺功能明确诊断的慢阻肺(COPD)患者 116 例,依据 FeNO 水平及治疗方案的不同,将其分为 4 组: FeNO > 50 ppb 激素治疗组、FeNO > 50 ppb 非激素治疗组、FeNO < 25 ppb 激素治疗组、FeNO < 25 ppb 非激素治疗组。治疗前及治疗第 8 天分别检测患者 FeNO 值及慢阻肺评估测试(CAT 评分),比较组内及组间差异。结果 组内比较中 A 组患者治疗前及治疗第 8 天比较 CAT 评分差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。FeNO > 50 ppb 激素治疗组、FeNO > 50 ppb 非激素治疗组在治疗第 8 天 FeNO 值较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ), FeNO < 25 ppb 激素治疗组、FeNO < 25 ppb 非激素治疗组则否;而在组间比较, FeNO > 50 ppb 激素治疗组的气道炎症及症状的改善均优于 FeNO > 50 ppb 非激素治疗组( $P < 0.05$ ); FeNO < 25 ppb 激素治疗组、FeNO < 25 ppb 非激素治疗组两组的气道炎症及症状的改善差异无统计学意义。结论 依据 FeNO 检测值指导慢阻肺急性加重患者的治疗,可能避免不必要或是减少糖皮质激素的使用。**关键词** 呼出气一氧化氮;慢性阻塞性肺疾病急性加重;糖皮质激素;慢阻肺表型

中图分类号 R 56

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)08-1200-04

呼出气一氧化氮(FeNO)被许多研究<sup>[1]</sup>证实为一种非创伤性的、能直接量化气道炎症的生物标志,且与嗜酸性粒细胞炎症程度呈正相关性。由于嗜酸性粒细胞炎症对激素有着良好的反应性,FeNO 测定现已被广泛用于预测、评估激素治疗哮喘及慢性咳嗽的疗效<sup>[2-4]</sup>。与哮喘和慢性咳嗽相同,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)也是常见的慢性气道炎症性疾病之一。近年来 GOLD 指南关于慢阻肺急性加重(acute exacer-

bation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者的激素治疗剂量及疗程均不断在改变,鉴于激素对 COPD 患者的疗效各异,越来越多的研究<sup>[5]</sup>表明 COPD 在细胞水平上存在不同的表型,如“嗜酸型”和“细菌型”,不同表型 COPD 患者对激素治疗反应不同。该研究旨在通过检测 COPD 患者 FeNO 水平,区分 COPD 的亚型,以利于指导临床医师的治疗。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2014 年 6 月~2015 年 6 月 116 例因 AECOPD 入院的患者,入选患者满足以下条件:①经肺功能明确诊断为 COPD,改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)分级为 0~3 级者;②患者有呼吸困难、痰量增加和脓性痰 3 个症状,或脓性痰在内的 2 个症状;③病毒感染的相关症状不明显;④能良好地配合 FeNO 检测;⑤无激素使用禁忌;⑥排除影响 FeNO 值的其他疾病,如支气管哮喘、过敏性鼻炎等。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究方案设计** 将 116 例 AECOPD 住院患者按 FeNO 值分成两组,即 FeNO > 50 ppb 组及 FeNO < 25 ppb 组, FeNO > 50 ppb 组随机分为激素治疗及非激素治疗组, FeNO < 25 ppb 组亦随机分为激素治疗组及非激素治疗组。FeNO > 50 ppb 非激素治疗组及 FeNO < 25 ppb 非激素治疗组采用经验性抗感染(有病原学依据后进行针对性抗感染治疗)、化痰、支气管扩张剂及其他常规对症治疗, FeNO > 50 ppb 激素治疗组及 FeNO < 25 ppb 激素治疗组在常规治疗基础上加用 40 mg 甲强龙(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠)静滴每天 1 次治疗,入院治疗前及第 8 天分别测定患者 FeNO 值、评估 CAT 评分,并对比四组内及组间治疗前后差异。对所有患者第 3 天评估疗效,对 FeNO > 50 ppb 非激素治疗组及 FeNO < 25 ppb 非激素治疗组组中仍有肺部哮鸣音、动脉氧分压无改善或胸闷症状无改善(排除感染未控制原因所致)的患者加用 40 mg 甲强龙治疗,对 FeNO > 50 ppb 激素治疗组及 FeNO < 25 ppb 激素治疗组中症

2016-05-04 接收

基金项目:安徽省 2013 年度第三批科技计划项目(编号:1301042220)

作者单位:安徽医科大学第三附属医院呼吸内科,合肥 230061

作者简介:陈洁,女,硕士研究生;

李秀,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: 919296610@qq.com

状无改善患者 积极寻找病因,多次行病原学检测,依据结果更改方案。观察所有患者在治疗过程中的药物不良反应。

**1.2.2 FeNO 检测方法** 使用 FeNO 检测仪(NIOX MINO,瑞典 Aerocrine AB 公司),严格按照美国胸科学会推荐的操作标准实行。按照瑞典 NIOXMINO 分析系统标准检测程序:嘱患者坐好,用鼻夹夹紧患者鼻子,缓慢几次呼气吸气动作,待患者调整好状态后,嘱患者气呼至残气位;对着口器深吸气(此气体经过专用过滤器后去除外源性 NO)至最大肺活量;然后缓慢呼气 10 s,使电脑屏幕表盘的指针显示在绿色区域;自动计算 90 s 后定量显示结果。主要检测指标:FeNO(ppb) ( $1 \text{ ppb} = 1 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ )。

**1.2.3 肺功能检测** 使用德国耶格肺功能仪,重复测 3 次,取其中最佳值,采用 2015 年 Gold COPD 指南<sup>[6]</sup>中的诊断标准:吸入支气管舒张药后 FEV1/FVC < 70% 及 FEV1 < 80% 预计值,并排除其它疾病即可诊断。

**1.2.4 慢阻肺评估测试(CAT)** 将患者咳嗽、咳痰、胸闷、活动耐力及睡眠、精力等情况各分为 6 个等级,通过问卷调查对每个患者进行评分,评分 > 30 分为非常严重,20 分 < 评分 ≤ 30 分为严重,10 分 < 评分 ≤ 20 分为中等,评分 ≤ 10 分为病情轻微。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料符合正态分布采用 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;组间比较先比较两组方差齐性,方差齐者采用 *t* 检验,不齐者采用 *t'* 检验,多组间比较采用方差分析。率的比较采用  $\chi^2$  检验。等级资料采用秩和检验。

## 2 结果

**2.1 一般资料与临床特征** 116 例 AECOPD 患者中,根据入院时 FeNO 值将患者分为两组,分别对两组进行随机分组后,FeNO > 50 ppb 激素治疗组及非激素治疗组各 30 例,FeNO < 25 ppb 组激素治疗组及非激素治疗组各 28 例。患者的一般情况见表 1。

**2.2 第 3 天疗效评估情况** 对 FeNO > 50 ppb 激素治疗组第 3 天评估疗效,2 例患者因症状无改善更改方案,原因为病原菌未覆盖;FeNO > 50 ppb 非激素治疗组第 3 天加用激素治疗者 11 例;FeNO > 50 ppb 激素治疗组出现药物不良反应患者 9 例,FeNO > 50 ppb 非激素治疗组为 3 例,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。FeNO < 25 ppb 激素治疗组因症状无改善更改方案 1 例,原因为合并初次诊断的心衰,FeNO < 25 ppb 非激素治疗组加用激素治疗者 3 例。FeNO < 25 ppb 激素治疗组出现药物不良反应患者 7 例,FeNO < 25 ppb 非激素治疗组为 2 例,两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。激素治疗组与非激素治疗组药物不良反应比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。共有 4 例患者第 8 天 FeNO 值较治疗前升高。

**2.3 患者 CAT 评分及 FeNO 值的组间比较** FeNO > 50 ppb 组有 60 例,未更改方案的患者中,FeNO > 50 ppb 激素治疗组,FeNO > 50 ppb 非激素治疗组分别为 28 例、19 例。该两组治疗前 FeNO 值及 CAT 评分基线差异无统计学意义,治疗第 8 天 FeNO 值及 CAT 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );FeNO < 25 ppb 组有 56 例,未更改方案的 FeNO < 25 ppb 激素治疗组,FeNO < 25 ppb 非激素治疗组分别有 27 例、25 例,治疗前 FeNO 值及 CAT 评分差异无统计学意义,治疗第 8 天差异亦无统计学意义。见表 2。

**2.4 CAT 评分及 FeNO 值的组内比较** FeNO > 50 ppb 激素治疗组患者治疗前及治疗第 8 天 FeNO 值及 CAT 评分比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其余 3 组 FeNO 比较差异无统计学意义,而 CAT 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

COPD 是常见慢性气道炎症性疾病之一,越来越多的研究<sup>[7]</sup>证明,COPD 不完全是中性粒细胞炎症,其存在不同的亚型,在细胞水平上,可分为嗜酸性粒细胞亚型及中性粒细胞亚型,从而解释了临床

表 1 患者一般临床资料比较

项目	FeNO > 50 ppb 激素治疗组	FeNO > 50 ppb 非激素治疗组	FeNO < 25 ppb 激素治疗组	FeNO < 25 ppb 非激素治疗组	$\chi^2/F$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女 <i>n</i> )	16/14	15/15	16/12	14/14	0.395	0.944
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$ )	71.6 ± 6.8	72.4 ± 6.7	73.1 ± 7.0	72.4 ± 6.8	0.414	0.743
体重(kg $\bar{x} \pm s$ )	62.9 ± 10.6	64.0 ± 10.1	63.2 ± 8.8	63.3 ± 9.2	0.353	0.522
身高(m $\bar{x} \pm s$ )	1.64 ± 0.11	1.63 ± 0.09	1.63 ± 0.21	1.64 ± 0.08	0.442	0.739

表2 组间 FeNO 及 CAT 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	FeNO > 50 ppb	FeNO > 50 ppb	t 值	P 值	FeNO < 25 ppb、	FeNO < 50 ppb	t 值	P 值
	激素治疗组	非激素治疗组			激素治疗组	非激素治疗组		
治疗前								
CAT 评分(分)	17.3 ± 5.3	23.4 ± 4.2	0.693	0.491	24.30 ± 4.9	23.25 ± 4.5	0.800	0.427
FeNO 值(ppb)	66.2 ± 16.9	64.6 ± 14.5	0.377	0.708	16.0 ± 5.4	17.3 ± 5.3	0.898	0.373
治疗后								
CAT 评分(分)	15.6 ± 5.9	16.0 ± 5.4	3.386	0.001	15.90 ± 2.0	15.85 ± 2.5	0.888	0.379
FeNO 值(ppb)	34.2 ± 9.1	48.6 ± 8.8	6.331	0.000	14.0 ± 4.6	15.6 ± 5.9	1.166	0.249

表3 每组患者组内治疗前后 FeNO 值及 CAT 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
FeNO > 50 ppb 激素治疗组				
FeNO 值(ppb)	66.2 ± 16.9	34.2 ± 9.1	10.995	< 0.05
CAT 评分(分)	17.3 ± 5.3	15.6 ± 5.9	15.242	< 0.05
FeNO > 50 ppb 非激素治疗组				
FeNO 值(ppb)	64.6 ± 14.5	48.6 ± 8.8	5.284	> 0.05
CAT 评分(分)	23.4 ± 4.2	16.0 ± 5.4	11.329	< 0.05
FeNO < 25 ppb 激素治疗组				
FeNO 值(ppb)	16.0 ± 5.4	14.0 ± 4.6	1.712	> 0.05
CAT 评分(分)	24.3 ± 4.9	15.9 ± 2.0	10.095	< 0.05
FeNO < 50 ppb 非激素治疗组				
FeNO 值(ppb)	17.3 ± 5.3	15.6 ± 5.9	1.434	> 0.05
CAT 评分(分)	23.25 ± 4.5	15.85 ± 2.5	10.949	< 0.05

上不是所有患者都能从糖皮质激素中获益的事实。故通过对 AECOPD 进行表型 - 特异型甄别,对两者进行定向目标治疗<sup>[8]</sup>,可减少激素滥用,降低副作用,提高精准治疗。研究<sup>[9]</sup>表明,激素能成功诱导嗜酸性粒细胞的凋亡,而抑制中性粒细胞凋亡,为本研究提供了工作假说。

本实验中,依据近期美国胸科学会关于 FeNO 临床实践指南<sup>[10]</sup>,将 AECOPD 患者分为两大类,即 FeNO > 50 ppb 及 FeNO < 25 ppb 组,每组分别予以激素及非激素治疗;咳嗽、咳脓痰或胸闷气短加重的患者,为细菌感染使用抗生素的指征,故两组均经验性使用抗生素治疗(病原学检查阳性者可改为针对性治疗);排除卡他症状或其他疑似病毒感染性疾病,因病毒感染可引起 FeNO 值升高。在组间比较中,治疗前 FeNO > 50 ppb 激素治疗组,FeNO > 50 ppb 非激素治疗组 CAT 评分及 FeNO 值基线比较差异无统计学意义,治疗第 8 天 FeNO > 50 ppb 激素治疗组,FeNO > 50 ppb 非激素治疗组 FeNO 值及 CAT 评分差异有统计学意义,可见 FeNO > 50 ppb 激素治疗组疗效优于 FeNO > 50 ppb 非激素治疗组;另也有学者探讨了 FeNO 与 AECOPD 的关系,认为降低 FeNO 值可使再发急性加重的时间延长,频率减少,因此对于 FeNO 升高的 AECOPD 患者应给予糖皮质激素治疗;同理,FeNO < 25 ppb 激素治疗组和 FeNO

< 25 ppb 非激素治疗组两组治疗前后差异有统计学意义,该两组患者之间治疗前基线差异无统计学意义,治疗后差异无统计学意义,故对于 FeNO < 25 ppb 的 mMRC 评分为 0 ~ 3 级的 AECOPD 患者可给予抗生素为主的治疗,应评估疗效后再决定是否加用激素治疗,可减少或避免不必要的使用激素,从而减少药物不良反应。共有 4 例患者治疗后 FeNO 值较前升高的可能因为该患者存在未发现的使 FeNO 升高的相关因素,如存在过敏性疾病、检测前饮用咖啡或富氮食物、近期出现的上感等;本实验存在的缺陷:本实验仅针对于 mMRC 评分为 0 ~ 3 级的患者, mMRC 评分为 4 级患者不在范围,主要考虑到以下因素:① 只有部分重度 AECOPD 患者能配合 FeNO 检测;② 对于较重的 COPD 患者,及时使用激素治疗可加快患者的恢复,改善肺功能及低氧血症,降低治疗失败率及住院时间;故本实验虽存在一定的局限性,但可减少偏倚。

FeNO 作为嗜酸性粒细胞炎症的量化指标,现已用于哮喘的诊断和管理,对慢性咳嗽的病因诊断和疗效预测方面有较大意义,在肺动脉高压、闭塞性毛细支气管炎等方面也具有应用价值。与以往的支气管镜肺泡灌洗液、痰诱导嗜酸性粒细胞计数检测比较,FeNO 测定有着无创、快捷、易操作及重复性好等优点,并且对气道炎症检测有着较高的灵敏度

及特异度<sup>[11]</sup>。因此,可以通过 FeNO 值预测 AECO-PD 患者糖皮质激素治疗反应性。

### 参考文献

- [1] Malmberg L P ,Turpeinen H ,Rytala P ,et al. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma[J]. *Allergy* 2005 ,60( 4) : 464 - 8.
- [2] Lim K G ,Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice[J]. *Chest* 2008 ,133( 5) : 1232 - 42.
- [3] Majid H ,Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnose and management of asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med* 2010 ,16( 1) : 42 - 7.
- [4] Hewitt R S ,Modrich C M ,Cowan J O ,et al. Outcomes using exhaled nitric oxide measurements as an adjunct to primary care asthma management. [J]. *Prim Care Respir J* 2009 ,18( 4) : 320 - 7.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重专家组,蔡柏蔷,白春学. 慢性阻塞性肺疾病( AECOPD) 诊治专家共识( 2014 年修订版) [J]. *国际呼吸杂志* 2014 ,1( 34) : 1 - 11.
- [6] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis , management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease( Revised2013) [EB/OL]. [http://www. goldcopd. com](http://www.goldcopd.com) ,2013 - 11 - 20.
- [7] Martinez F J ,Erb-Dwonward J R ,Huffnagle G B. Significance of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc* 2013 ,10 Suppl: S170 - 9.
- [8] Brightling C E. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc* 2013( 1) : 214 - 9.
- [9] Bates C A ,Silkoff P E. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside[J]. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ,111( 2) : 256 - 62.
- [10] 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 - 15.
- [11] Les C ,Fermim F ,Zacharasiewicz A ,et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ,174( 12) : 1286 - 91.

## Measurement of the fractional exhaled nitric oxide in the patients of AECOPD

Chen Jie ,Li Xiu

( *Respiratory Medicine ,The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230061* )

**Abstract Objective** By detecting the fractional exhaled nitric oxide ( FeNO) levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease( AECOPD) ,glucocorticoids( hereinafter referred to as hormone) response can be predicted ,which would guide the clinical treatment. **Methods** 116 cases of COPD patients were collected after diagnosis of lung function ,which were divided into four groups [FeNO >50 ppb hormone therapy group , FeNO >50 ppb non-hormonal therapy group ,FeNO <25 ppb hormone therapy group and FeNO <25 ppb non-hormonal treatment group] depending on FeNO levels and treatment programs. Chronic obstructive pulmonary disease assessment tests( CAT score) and FeNO values were detected on the first and the eighth day. Compare the differences of between-groups and within-group. **Results** Within the group ,the patients of four groups were statistically significant on CAT scores ,which were compared before treatment and the eighth day(  $P < 0. 05$ ); FeNO > 50 ppb hormone therapy group and non-hormonal therapy group decreased significantly on the eighth day than before treatment on FeNO values(  $P < 0. 05$ ) . FeNO < 25 ppb hormone therapy group and non-hormonal treatment group were of not; improvement of symptoms and airway inflammation in FeNO > 50 ppb hormone therapy group were better than FeNO > 50 ppb non-hormonal therapy group(  $P < 0. 05$ ) . While airway inflammation and symptoms were of no statistical difference in group hormone therapy group , FeNO < 25 ppb and non-hormonal treatment group. **Conclusion** Based on the detected value of FeNO in COPD exacerbations guide treatment of patients can avoid unnecessary use or reduce the use of corticosteroids.

**Key words** FeNO; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; glucocorticoids; chronic obstructive pulmonary disease phenotype