

· 前沿进展 ·

辅助诊断哮喘 - 慢阻肺重叠综合征的炎性标志物的研究进展

吴宇晗, 陈宏

【摘要】 哮喘-慢阻肺重叠综合征 (ACOS) 发病率高、病情进展迅速且预后差, 目前 ACOS 尚缺乏统一的、公认的诊断标准。全球哮喘防治倡议 (GINA) 指出, 与哮喘和 COPD 相关的炎性标志物包括呼出气一氧化氮、嗜酸性粒细胞、痰中炎性细胞、白介素 6、白介素 13、髓过氧化物酶、中性粒细胞明胶酶蛋白、几丁质酶 3 样蛋白 1 等, 但上述炎性标志物是否与 ACOS 有关尚未明确。本文检索近年有关哮喘或慢性阻塞性肺疾病相关炎性标志物辅助诊断 ACOS 的文献, 旨在综述辅助诊断 ACOS 的炎性标志物的研究进展, 为 ACOS 寻找科学、可靠的诊断方法提供参考。

【关键词】 哮喘-慢阻肺重叠综合征; 炎性标志物; 综述

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.07.003

吴宇晗, 陈宏. 辅助诊断哮喘-慢阻肺重叠综合征的炎性标志物的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (7): 10-12. [www.syxnf.net]

WU Y H, CHEN H. Progress on inflammatory marks in auxiliary diagnosis of asthma - COPD overlap syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (7): 10-12.

2014 年, 全球哮喘防治倡议 (Global INitiative for Asthma, GINA) 和慢性阻塞性肺疾病全球倡议委员会 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 指出, 哮喘-慢阻肺重叠综合征 (ACOS) 是一种以持续性气流受限为临床特征并伴有哮喘或慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 相关症状的临床综合征, 且 COPD 和哮喘患者 ACOS 发病率较高^[1]。临床研究表明, ACOS 患者肺功能减弱^[2]、住院率较高^[3]、易急性发作^[3-4]、生活质量差^[2,5], 且需采用多种药物联合治疗, 常用

药物包括吸入性糖皮质激素 (ICS) 和茶碱类药物^[6-7], 导致患者经济负担较重^[8]。与 COPD 患者相比, ACOS 患者发病年龄较小^[9], 故及时诊断和有效治疗 ACOS 具有重要的临床意义。尽管 ACOS 患者预后差, 但有研究表明, 与未合并哮喘的 COPD 患者相比, ICS 治疗合并哮喘的 COPD 患者的临床疗效更好^[10]。目前, ACOS 尚缺乏统一、公认的诊断标准, 其不能单纯依据肺功能、痰中细胞计数或肺部影像学检查确诊^[11]。

GINA 指出, 与哮喘和 COPD 相关的炎性标志物包括呼出气一氧化氮 (FeNO)、嗜酸性粒细胞、痰中炎性细胞, 其中嗜酸性粒细胞增多是支气管哮喘的诊断依据之一; 除此之外, 与哮喘或 COPD 相关的炎性标志物还包括白介素 6 (IL-6)、白介素 13 (IL-13)、髓过氧化物酶 (MPO)、中性粒细胞明胶酶蛋

150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸科
通信作者: 陈宏, E-mail: chen hong744563@aliyun.com

- [26] HENDIJANI F, AKBARI V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Nutr, 2017. pii: S0261-5614 (17) 30065-1. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.015.
- [27] SHARMA S, KURPAD A V, PURI S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis [J]. Indian J Public Health, 2016, 60 (4): 280-286.
- [28] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. Nature, 2011, 472 (7341): 57-63. DOI: 10.1038/nature09922.
- [29] BENNETT B J, DE AGUIAR VALLIM T Q, WANG Z, et al. Trimethylamine - N - oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation [J]. Cell Metab, 2013, 17 (1): 49-60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.

- [30] LI X S, OBEID S, KLINGENBERG R, et al. Gut microbiota - dependent trimethylamine N - oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (11): 814-824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw582.
- [31] ZHAO B, SUN G, FENG G, et al. Carboxy terminus of heat shock protein (HSP) 70 - interacting protein (CHIP) inhibits HSP70 in the heart [J]. J Physiol Biochem, 2012, 68 (4): 485-491. DOI: 10.1007/s13105-012-0161-3.
- [32] LAM V, SU J, KOPROWSKI S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats [J]. FASEB J, 2012, 26 (4): 1727-1735. DOI: 10.1096/fj.11-197921.
- [33] HEMPEL S, NEWBERRY S, RUELAZ A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011 (200): 1-645.

(收稿日期: 2017-04-15; 修回日期: 2017-07-10)

(本文编辑: 鹿飞飞)

白 (NGAL)、几丁质酶 3 样蛋白 1 (YKL-40)。但上述炎性标志物是否与 ACOS 有关尚未明确。近年有关哮喘或 COPD 相关性炎性标志物辅助诊断 ACOS 的研究报道较多, 且是临床热点问题。本文旨在综述辅助诊断 ACOS 的炎性标志物的研究进展, 为 ACOS 寻找科学、可靠的诊断方法提供参考。

1 辅助诊断 ACOS 的炎性标志物

目前, 有关辅助诊断 ACOS 炎性标志物的研究报道较多, 根据来源主要分为痰中炎性标志物、血炎性标志物及气道炎性标志物。

1.1 痰中炎性标志物 GAO 等^[11] 研究结果显示, 芬兰 ACOS 患者痰中 IL-13、MPO、NGAL、YKL-40 及 IL-6 水平均高于健康吸烟者和健康非吸烟者 ($P < 0.05$); ACOS 患者痰中 MPO 水平高于哮喘患者 ($P = 0.004$), 但 ACOS 和 COPD 患者痰中 IL-13 和 MPO 水平间无差异 ($P > 0.05$); ACOS 患者痰中 NGAL、YKL-40 及 IL-6 水平高于哮喘患者和 COPD 患者 ($P < 0.05$); 进一步绘制痰中 IL-13、MPO、NGAL、YKL-40 及 IL-6 鉴别诊断 ACOS、哮喘及 COPD 的 ROC 曲线发现, 痰中 NGAL、YKL-40 及 IL-6 可鉴别诊断 ACOS 与哮喘及 ACOS 与 COPD [曲线下面积 (AUC) > 0.7]; 痰中 MPO 可鉴别诊断 ACOS 和哮喘; 但痰中 IL-13 不能鉴别诊断 ACOS、哮喘和 COPD, 提示 ACOS 患者气道存在炎症, 且痰中 MPO、NGAL、YKL-40 及 IL-6 有助于鉴别诊断 ACOS。

1.2 血炎性标志物 临床研究表明, 血清 IL-6 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平与 COPD 急性发作、住院率、第 1 秒用力呼气容积 (force expiratory volume in 1 second, FEV₁) 有关^[12]; 血清 CRP 和 IL-6 水平可以鉴别诊断 ACOS 和哮喘, 但不能鉴别诊断 ACOS 和 COPD^[13]。FU 等^[13] 研究结果显示, COPD 和 ACOS 患者血清 IL-6 和 CRP 水平间无差异, 提示血清 IL-6 和 CRP 水平均不能作为鉴别诊断 ACOS、哮喘和 COPD 的临床指标。分析上述研究结果间的差异可能与血炎性标志物诊断气道炎症的特异度低、血炎性标志物与气道炎性递质无直接联系有关^[11]。

1.3 气道炎性标志物 2009 年, 《ATS/ERS 共识: 肺康复要点与进展》肯定了 FeNO 作为气道炎性标志物能反映嗜酸粒细胞性气道炎症、预测药物治疗的潜在价值。《GINA 指南》指出, FeNO > 50 ppb 提示无吸烟史的哮喘患者气道存在嗜酸粒细胞炎症, 可辅助诊断哮喘及监测哮喘治疗效果^[14]。目前, 临床研究表明, FeNO 和哮喘具有良好的相关性, 且 FeNO 具有测量简便、灵敏度高、可重复性操作、有阈值、无不良反应等优点, 故被临床学者广泛研究。

CHEN 等^[15] 研究结果显示, 哮喘患者 FeNO 高于 ACOS 和 COPD 患者, ACOS 患者 FeNO 高于 COPD 患者 ($P < 0.001$); FeNO 诊断 ACOS 的最佳临界值为 22.5 ppb, 灵敏度为 70%、特异度为 75%。ALCÀZARNAVARETE 等^[16] 研究结果显示, 调整吸烟和使用 ICS 治疗后 ACOS 患者 FeNO 高于 COPD 患者 ($P < 0.05$); 与支气管舒张试验相比, FeNO 对 ACOS 的诊断价值较高, FeNO ≥ 19 ppb 时灵敏度为 68%、特异度为 75%。GOTO 等^[17] 研究结果显示, 美国 ACOS 患者 FeNO 高于 COPD 患者, FeNO 可鉴别诊断 ACOS 和 COPD; 但敏感性分析结果显示, FeNO 不能诊断 ACOS, 提示 FeNO 有助于鉴别诊断

ACOS 和 COPD, 但其不能作为 ACOS 的诊断指标。分析上述研究结果存在差异的可能原因如下: (1) ACOS 的诊断标准不一致, 其中 ALCÀZARNAVARETE 等^[16] 研究中的 ACOS 诊断标准较严格, 即在 COPD 确诊基础上符合 1 个主要条件 [有哮喘病史, 无感染情况下出现喘息, 支气管舒张试验强阳性 (FEV₁ 改善率 $> 14\%$ 且绝对值 > 400 ml)] 或两个次要条件 [嗜酸粒细胞分数 $> 3\%$, IgE > 100 U/L, 两次支气管舒张试验阳性 (FEV₁ 改善率 $> 12\%$ 且绝对值 > 200 ml)], 既往或现有过敏 (皮肤点刺试验阳性或过敏原特异性 IgE 阳性); (2) 入选对象的吸烟史可能影响 FeNO 的测量, 与 KHARITONOV 等^[18] 研究结果相一致, 但 WAGENER 等^[19] 认为吸烟史并不影响 FeNO 的测定。提示合并 COPD 的 ACOS 患者 FeNO 升高, COPD 是以中性粒细胞介导为主的慢性气道炎症, 故 COPD 患者 FeNO 升高时提示可能存在 ACOS。

虽然 FeNO 测定具有无创、可重复性操作等优点, 但 FeNO 并不是一个完美的炎性标志物, 其可能受很多因素影响, 如过敏体质、饮食、运动等^[20]。KOBAYASHI 等^[6] 研究结果显示, FeNO 诊断 ACOS 的临界值为 23 ppb, 灵敏度为 73.0%, 特异度为 68.2%; 嗜酸粒细胞计数诊断 ACOS 的临界值为 156.2/mm, 灵敏度为 83.8%, 特异度为 49.5%; IgE 诊断 ACOS 的临界值为 434 U/ml, 灵敏度为 45.9%, 特异度为 85.9%; 为了避免 FeNO 受其他因素影响, 笔者采用联合检测方案, 结果显示, 当 FeNO > 23 ppb 和 IgE > 434 U/ml 时, 诊断 ACOS 的灵敏度为 37.8%, 特异度为 94.1%, 阳性预测值为 51.9%, 阴性预测值为 90.0%; 当 FeNO > 23 ppb 和嗜酸粒细胞计数 > 156.2 /mm 时, 诊断 ACOS 的灵敏度为 59.5%, 特异度为 85.5%, 阳性预测值为 40.7%, 阴性预测值为 92.6%; 当 IgE > 434 U/ml 和嗜酸粒细胞计数 > 156.2 /mm 时, 诊断 ACOS 的灵敏度为 40.5%, 特异度为 92.3%, 阳性预测值为 46.9%, 阴性预测值为 90.2%; 当 FeNO > 23 ppb 和 IgE > 434 U/ml 及嗜酸粒细胞计数 > 156.2 /mm 时, 诊断 ACOS 的灵敏度为 37.8%, 特异度为 96.8%, 阳性预测值为 66.7%, 阴性预测值为 90.3%。综上所述, FeNO 可以辅助诊断 ACOS, 且联合 IgE 和嗜酸粒细胞计数可提高 ACOS 的诊断准确率。

2 小结

据统计, 气道阻塞性疾病患者 ACOS 发病率为 15% ~ 45%^[21-22]。ACOS 发病率较高且预后差, 故及时诊断 ACOS、预防 ACOS 急性发作具有重要的临床意义。目前, 临床常采用 ICS 和茶碱类药物治疗 ACOS, 但长期使用糖皮质激素会增加患者肺炎、骨质疏松和其他并发症的发生风险, 且因 COPD 和 ACOS 鉴别诊断困难而增加治疗难度。炎性标志物因检测简便、可重复操作而深受学者青睐^[23]。本文总结近年有关辅助诊断 ACOS 炎性标志物的文献发现, 痰中 MPO、NGAL、YKL-40 及 IL-6 有助于鉴别诊断 ACOS; 血清 IL-6 水平可鉴别诊断 ACOS 和哮喘, 但不能鉴别诊断 ACOS 和 COPD^[13]; FeNO 能鉴别诊断 ACOS, 且与其他炎性标志物联合检测可提高 ACOS 诊断准确率^[6,15-16], 但其最佳临界值有待商榷。尽管有关辅助诊断 ACOS 的炎性标志物的研究报道较多, 但各研究结果间存在差异, 分析其原因可能与 ACOS 诊断标准不统一、研究人群

跨度较大、检测指标影响因素较多有关,故未来仍需大样本量、多中心研究进一步探究辅助诊断 ACOS 的炎性标志物。

参考文献

- [1] ALSHABANAT A, ZAFARI Z, ALBANYAN O, et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (9): e0136065.
- [2] SORINO C, PEDONE C, SCICHILONE N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome [J]. Eur J Intern Med, 2016, 34: 72-77. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.06.020.
- [3] MENEZES A M B, MONTES DE OCA M, PÉREZ-PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma [J]. Chest, 2014, 145 (2): 297-304. DOI: 10.1378/chest.13-0622.
- [4] HARDIN M, CHO M, MCDONALD M L, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome [J]. Eur Respir J, 2014, 44 (2): 341-350. DOI: 10.1183/09031936.00216013.
- [5] MIRAVITLES M, SORIANO J B, ANCOCHEA J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype Focus on physical activity and health status [J]. Respir Med, 2013, 107 (7): 1053-1060. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.007.
- [6] KOBAYASHI S, HANAGAMA M, YAMANDA S, et al. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2117-2123.
- [7] CAILLAUD D, CHANEZ P, ESCAMILLA R, et al. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) vs 'pure' COPD: a distinct phenotype? [J]. Allergy, 2017, 72 (1): 137-145. DOI: 10.1111/all.13004.
- [8] BLANCHETTE C M, GUTIERREZ B, ORY C, et al. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population [J]. J Manag Care Pharm, 2008, 14 (2): 176-185.
- [9] VAN BOVEN J F, ROMÁN-RODRÍGUEZ M, PALMER J F, et al. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life [J]. Chest, 2016, 149 (4): 1011-1020. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.002.
- [10] BRIGHTLING C E, MCKENNA S, HARGADON B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2005, 60 (3): 193-198.
- [11] GAO J, IWAMOTO H, KOSKELA J, et al. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2457-2465.
- [12] DICKENS J A, MILLER B E, EDWARDS L D, et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort [J]. Respir Res, 2011, 12 (1): 146. DOI: 10.1186/1465-9921-12-146.
- [13] FU J J, MCDONALD V M, GIBSON P G, et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6 (4): 316-324. DOI: 10.4168/air.2014.6.4.316.
- [14] 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. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [15] CHEN F J, HUANG X Y, LIU Y L, et al. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2385-2390.
- [16] ALCÁZARNAVARRETE B, ROMEROPALACIOS P J, RUIZSANCHO A, et al. Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes [J]. Nitric Oxide, 2016, 54: 67-72. DOI: 10.1016/j.niox.2016.02.003.
- [17] GOTO T, CAMARGO C A Jr, HASEGAWA K. Fractional exhaled nitric oxide levels in asthma-COPD overlap syndrome: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012 [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2149-2155. DOI: 10.2147/COPD.S110879.
- [18] KHARITONOV S A, ROBBINS R A, YATES D, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152 (2): 609-612.
- [19] WAGENER A H, DE NIJS S B, LUTTER R, et al. External validation of blood eosinophils, FE (NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma [J]. Thorax, 2015, 70 (2): 115-120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
- [20] TURNER S. Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma - yet another promising biomarker "has been" or a misunderstood gem [J]. Paediatr Respir Rev, 2015, 16 (2): 88-96. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.07.005.
- [21] POSTMA D S, RABE K F. The Asthma-COPD Overlap Syndrome [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (13): 1241-1249. DOI: 10.1056/NEJMra1411863.
- [22] DE MARCO R, PESCE G, MARCON A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
- [23] DONOHUE J F, HERJE N, CRATER G, et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 745-751. DOI: 10.2147/COPD.S44552.

(收稿日期: 2017-03-12; 修回日期: 2017-06-16)

(本文编辑: 谢武英)