

支气管舒张试验阴性的哮喘患者呼出气一氧化氮与气道反应性的关系研究



扫描二维码
查看更多

艾克东¹, 武志锋², 尚苗苗¹, 陈霞¹

【摘要】 **目的** 分析支气管舒张试验阴性的哮喘患者呼出气一氧化氮 (FeNO) 与气道反应性的关系。**方法** 选取2019年3月至2022年3月延安市人民医院和延安市中医医院收治的150例支气管舒张试验阴性的疑似哮喘患者。收集患者的一般资料,测定患者FeNO及肺功能指标〔包括第1秒用力呼气容积 (FEV₁) 占预计值百分比、用力肺活量 (FVC) 占预计值百分比、FEV₁/FVC比值〕。所有患者进行支气管激发试验,记录FEV₁下降20%时吸入乙酰胆碱的累积剂量 (PD₂₀-FEV₁),以PD₂₀-FEV₁<12.8 μmol为支气管激发试验阳性,提示气道高反应性,结合临床可诊断为哮喘。根据支气管激发试验结果将患者分为阳性组 (n=65) 和阴性组 (n=85)。支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁的相关性分析采用Pearson相关分析。**结果** 阳性组FeNO、气流受限者占比高于阴性组,FEV₁占预计值百分比和FEV₁/FVC比值低于阴性组 (P<0.05)。Pearson相关分析结果显示,支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁呈负相关 (r=-0.642, P<0.001)。**结论** 支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO升高,且FeNO与其PD₂₀-FEV₁呈负相关,推测FeNO升高对支气管舒张试验阴性的哮喘患者可能有一定诊断价值。

【关键词】 哮喘; 支气管舒张试验; 支气管激发试验; 呼出气一氧化氮; 气道反应性

【中图分类号】 R 562.25 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.250

Relationship between Fractional Exhaled Nitric Oxide and Airway Responsiveness in Asthma Patients with Negative Bronchial Dilation Test

AI Kedong¹, WU Zhifeng², SHANG Miaomiao¹, CHEN Xia¹

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

2. Intensive Care Unit, Yan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yan'an 716099, China

Corresponding author: WU Zhifeng, E-mail: 691088545@qq.com

AI Kedong current work unit is Yan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine

【Abstract】 **Objective** To analyze the relationship between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and airway responsiveness in asthma patients with negative bronchial dilation test. **Methods** A total of 150 suspected asthma patients with negative bronchial dilation test admitted to the Yan'an People's Hospital and Yan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to March 2022 were selected. The general data of the patients were collected, and FeNO and pulmonary function indexes [including apercentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁) to expected value, apercentage of forced vital capacity (FVC) to expected value, FEV₁/FVC ratio] of the patients were measured. All patients underwent bronchial provocation test, and provocation dosage causing a 20% decrease in FEV₁ (PD₂₀-FEV₁) was recorded. Bronchial provocation test was positive with PD₂₀-FEV₁ < 12.8 μmol, suggesting airway hyperresponsiveness, and combined with clinical practice, it can be diagnosed as asthma. According to the results of bronchial provocation test, the patients were divided into positive group (n=65) and negative group (n=85). Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between FeNO and PD₂₀-FEV₁ in asthmatic patients with negative bronchial dilation test. **Results** The FeNO and proportion of airflow limitation in the positive group were higher than those in the negative group, apercentage of FEV₁ to expected value and FEV₁/FVC ratio were lower than those in the negative group (P < 0.05). Pearson correlation analysis showed that FeNO was negatively correlated with PD₂₀-FEV₁ in asthmatic patients with negative bronchial dilation test (r=-0.642, P < 0.001). **Conclusion** FeNO is elevated in asthma patients with negative bronchial dilation test, and FeNO is negatively correlated with PD₂₀-FEV₁, so it is speculated that the elevation of FeNO may have certain diagnostic value for asthma patients with negative bronchial dilation test.

【Key words】 Asthma; Bronchial dilation test; Bronchial provocation test; Exhaled nitric oxide; Airway responsiveness

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目 (16JK2031)

作者单位: 1.716000陕西省延安市人民医院呼吸与危重症医学科 2.716099陕西省延安市中医医院重症医学科

通信作者: 武志锋, E-mail: 691088545@qq.com

注: 艾克东现工作单位为延安市中医医院

哮喘是临床常见慢性病,全球约有2.72亿哮喘患者,其中20岁以上人群哮喘患病率高达4.2%,且呈逐年上升趋势^[1-2]。因此,对哮喘进行早期诊治极为重要。临床上诊断哮喘尤其是不典型哮喘的重要步骤是支气管舒张试验,但因受到气道重塑、病情严重程度及支气管舒张药的影响,部分哮喘患者支气管舒张试验为阴性^[3-4]。针对该类患者建议进行支气管激发试验以明确诊断,但支气管激发试验操作复杂、耗时较长,易诱发不良反应,导致其临床应用受限^[5]。研究表明,气道炎症反应发生后气道上皮细胞中的一氧化氮合酶可产生大量一氧化氮,故哮喘患者呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)含量高于正常人群^[6-7]。本研究旨在分析支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与气道反应性的关系,以期为该类患者的临床诊断提供借鉴与参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年3月至2022年3月延安市人民医院和延安市中医医院收治的150例疑似哮喘患者,其中男73例、女77例;年龄20~60岁。纳入标准:

(1)年龄>18岁,性别不限;(2)典型哮喘症状(包括喘息、胸闷、咳嗽及呼吸困难)持续6周以上,但支气管舒张试验阴性;(3)处于哮喘非急性发作期;(4)无支气管激发试验禁忌证^[8];(5)影像学检查排除明显肺部病变。排除标准:(1)妊娠期及哺乳期女性;(2)长期接受类固醇激素治疗者;(3)既往有支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等肺病史者;(4)近2 d内服用过抗过敏药物者;(5)近4周内静脉应用或气道吸入糖皮质激素者;(6)近4周内上有上呼吸道感染史者;(7)既往有吸烟史者。本研究通过延安市人民医院伦理委员会审核批准(批号:AF/SQ-02/03.1),所有患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、控制哮喘药物(包括布地奈德、甲泼尼龙等)使用史。

1.2.2 FeNO测定 嘱患者测定FeNO前避免剧烈运动、主动/被动吸烟等,测定FeNO前1 h内禁止饮食及饮用咖啡、茶、碳酸饮料、豆浆等。采用第2代FeNO测定系统(瑞典尼尔斯公司生产)测定患者FeNO,具体步骤如下:要求患者吹气直至排空肺部空气,然后口含住吹嘴,从呼吸手柄中吸气至饱和,平稳呼气10 s,尽量使热气球保持在屏幕中间至吹气结束,记录测定结果。在肺功能检测与支气管激发试验前完成FeNO的测定。

1.2.3 肺功能指标检测 按照《重度哮喘的定义、评估和治疗——欧洲呼吸学会(ERS)、美国胸科

学会(ATS)国际指南》^[9]中的操作流程,使用CHESTAC-8800肺功能检测系统检测肺功能指标,包括第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)占预计值百分比、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预计值百分比、FEV₁/FVC比值,检测3次取平均值。使用支气管扩张剂前,以FEV₁/FVC比值<0.70定义为气流受限。

1.2.4 支气管激发试验 乙酰胆碱2分钟潮式呼吸法具体如下:使用气体压缩式雾化器驱动咬嘴式雾化器雾化吸入,释雾量为700 μl/min,雾滴直径为2~3 μm,患者口含雾化嘴平静吸入2 min。试验开始,首先嘱咐患者按照乙酰胆碱2分钟潮式呼吸法雾化吸入0.9%氯化钠溶液,吸入2 min后检测FEV₁并作为基线值;之后再按照乙酰胆碱2分钟潮式呼吸法雾化吸入乙酰胆碱,从0.031 mg/ml开始,逐级倍增乙酰胆碱浓度至16 mg/ml或32 mg/ml,分别于吸入乙酰胆碱后30 s和90 s检测FEV₁,以乙酰胆碱最高浓度激发或FEV₁较基线值下降20%时结束试验。记录FEV₁下降20%时吸入乙酰胆碱的累积剂量(provocation dosage causing a 20% decrease in FEV₁, PD₂₀-FEV₁),以PD₂₀-FEV₁<12.8 μmol为支气管激发试验阳性,提示气道高反应性,结合临床可诊断为哮喘。根据支气管激发试验结果将患者分为阳性组(n=65)和阴性组(n=85)。

1.3 统计学方法 应用SPSS 13.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁的相关性分析采用Pearson相关分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、FeNO、肺功能指标比较 两组患者性别、年龄、BMI、有控制哮喘药物使用史者占比、FVC占预计值百分比比较,差异无统计学意义(P>0.05);阳性组FeNO、气流受限者占比高于阴性组,FEV₁占预计值百分比和FEV₁/FVC比值低于阴性组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 相关性分析 Pearson相关分析结果显示,支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁呈负相关(r=-0.642, P<0.001),见图1。

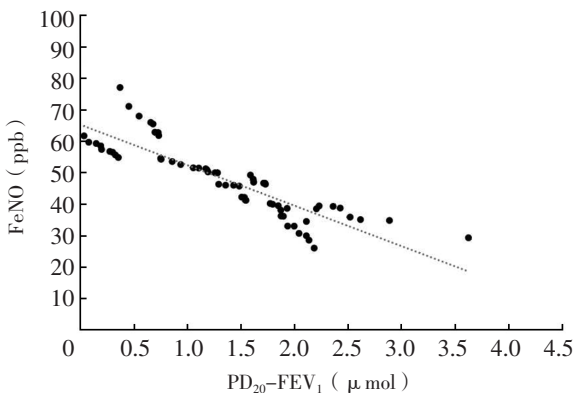
3 讨论

哮喘是临床常见的慢性呼吸系统疾病,以气道炎症与气道高反应性为主要病理生理学基础。支气管舒张试验作为评价气道阻塞可逆性的检测方法^[8],对于COPD、哮喘等气道阻塞性疾病的诊断、鉴别诊断极为重要,已广泛用于临床,但其结果受到诸多因素的影响,导致部分哮喘患者表现为支气管舒张试验阴

表1 两组患者一般资料、FeNO、肺功能指标比较
Table 1 Comparison of general data, FeNO and pulmonary function index between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	控制哮喘药物使用史 [n (%)]	FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	FEV ₁ 占预计值百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	FVC占预计值百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	FEV ₁ /FVC比值 ($\bar{x} \pm s$)	气流受限 [n (%)]
阴性组	85	35/50	49.8 ± 16.4	22.96 ± 2.32	47 (55.3)	19.3 ± 14.2	80.7 ± 16.3	98.6 ± 12.5	0.82 ± 0.15	29 (34.1)
阳性组	65	23/42	50.3 ± 16.3	22.47 ± 2.81	29 (44.6)	46.4 ± 11.2	76.3 ± 18.7	99.1 ± 11.4	0.76 ± 0.08	43 (66.2)
t (χ ²) 值		0.521 ^a	0.197	-1.169	1.680 ^a	7.389	3.212	0.212	-2.434	15.145 ^a
P值		0.470	0.844	0.244	0.195	<0.001	0.002	0.832	0.016	<0.001

注: BMI=体质指数, FeNO=呼出气一氧化氮, FEV₁=第1秒用力呼气容积, FVC=用力肺活量; ^a表示χ²值



注: FeNO=呼出气一氧化氮, PD₂₀-FEV₁=第1秒用力呼气容积较基础值下降20%时的累积乙酰胆碱剂量

图1 支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁关系的散点图
Figure 1 Scatter plot of the relationship between FeNO and PD₂₀-FEV₁ in asthmatic patients with negative bronchial dilation test

性^[10], 进而出现误诊、漏诊。因此, 针对支气管舒张试验阴性但有典型哮喘症状的患者通常需要进行支气管激发试验以明确诊断。支气管激发试验是检测气道高反应性的主要方法, 可用于明确诊断或排除哮喘, 但其操作复杂、耗时较长, 且对患者配合度的要求较高, 故在临床应用受到一定限制^[11-12]。因此, 寻找一种既能客观反映气道炎症反应、气道高反应性情况, 又简单、易行的临床指标, 对于哮喘的诊断具有重要意义。

FeNO产生的主要部位是呼吸道, 其可有效降低气道反应性和平滑肌紧张性。研究表明, 哮喘发作时气道聚集了大量嗜酸粒细胞, 进而促进诱导型一氧化氮合酶表达, 导致FeNO释放增多并氧化生成具有细胞毒性的过氧化亚硝酸盐, 进一步加重哮喘患者的气道炎症反应, 导致气道高反应性^[13-14]。近年研究表明, FeNO在哮喘诊断与管理方面具有重要参考价值^[15-17]。本研究结果显示, 阳性组FeNO高于阴性组; Pearson相关分析结果显示, 支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO与PD₂₀-FEV₁呈负相关($r=-0.642$), 提示支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO升高, 且FeNO与其气道反应性呈负相关, 即慢性气道炎症程度与气道反应性相关。本研究结果还显示, 两组有控制哮喘药物使用史者占比比较, 差异无统计学意义, 提示支气管激发试验结果不受控制哮喘药物的影响, 与SELVANATHAN等^[18]研究

结果基本一致; 但阳性组气流受限者占比高于阴性组, FEV₁占预计值百分比和FEV₁/FVC比值低于阴性组, 提示支气管舒张试验阴性的哮喘患者气流受限发生率更高、肺功能更差。

综上所述, 支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO升高, 且FeNO与其气道反应性呈负相关, 推测FeNO升高对支气管舒张试验阴性的哮喘患者可能有一定诊断价值。

作者贡献: 艾克东进行文章的构思与设计; 艾克东、武志锋进行研究的实施与可行性分析, 负责撰写、修订论文; 艾克东、尚苗苗、陈霞进行数据收集、整理、分析; 艾克东、陈霞进行结果分析与解释; 武志锋负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GANS M D, GAVRILOVA T.Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes [J].Paediatr Respir Rev, 2020, 36: 118-127.DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
- [2] HUANG K W, YANG T, XU J Y, et al.Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J].Lancet, 2019, 394 (10196): 407-418.DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [3] MALLOL J, RIQUELME C, AGUIRRE V, et al.Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children [J].Allergol Immunopathol (Madr), 2020, 48 (3): 214-222.DOI: 10.1016/j.aller.2019.11.001.
- [4] FRUCHTER O, YIGLA M.Bronchodilator response after negative methacholine challenge test predicts future diagnosis of asthma [J].J Asthma, 2009, 46 (7): 722-725.DOI: 10.1080/02770900903067903.
- [5] 陈燕文, 陈清, 魏敬安, 等.常规支气管激发试验实用性再评价的临床研究 [J].中国临床药理学杂志, 2019, 35 (24): 3187-3189.DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.24.003.
- [6] 赵艳景, 鲍文华, 李树民, 等.支气管哮喘患者呼出气一氧化氮、血清IL-36水平及其相关性 [J].临床肺科杂志, 2018, 23 (2): 312-314.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.02.032.

- [6] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告2021概要 [J].中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553-578.
- [7] SHAH A M, SHAH S J, ANAND I S, et al.Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial [J].Circ Heart Fail, 2014, 7 (1): 104-115. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887.
- [8] VAN DER POL A, HOES M F, DE BOER R A, et al.Cardiac foetal reprogramming: a tool to exploit novel treatment targets for the failing heart [J].J Intern Med, 2020, 288 (5): 491-506. DOI: 10.1111/joim.13094.
- [9] FAN F F, DUAN Y Y, YANG F L, et al.Deletion of heat shock protein 60 in adult mouse cardiomyocytes perturbs mitochondrial protein homeostasis and causes heart failure [J].Cell Death Differ, 2020, 27 (2): 587-600.DOI: 10.1038/s41418-019-0374-x.
- [10] CLAPHAM K R, SINGH I, CAPUANO I S, et al.MEF2 and the right ventricle: from development to disease [J].Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 29.DOI: 10.3389/fcvm.2019.00029.
- [11] MOUSTAFA A, HASHEMI S, BRAR G, et al.The MEF2A transcription factor interactome in cardiomyocytes [J].Cell Death Dis, 2023, 14 (4): 240.DOI: 10.1038/s41419-023-05665-8.
- [12] WEI J Q, JOSHI S, SPERANSKY S, et al.Reversal of pathological cardiac hypertrophy via the MEF2-coregulator interface [J].JCI Insight, 2017, 2 (17): e91068.DOI: 10.1172/jci.insight.91068.
- [13] LI P, GE J B, LI H.Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease [J].Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (2): 96-115.DOI: 10.1038/s41569-019-0235-9.
- [14] WANG S Q, LI J Y, LIU Y, et al.Distinct roles of calmodulin and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in isopretrenol-induced cardiac hypertrophy [J].Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526 (4): 960-966.DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.188.
- [15] LEHMANN L H, WORST B C, STANMORE D A, et al.Histone deacetylase signaling in cardioprotection [J].Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (9): 1673-1690.DOI: 10.1007/s00018-013-1516-9.
- [16] TANG H Y, LI Y L, WANG S J, et al.IP3R-mediated Ca²⁺ signaling controls B cell proliferation through metabolic reprogramming [J].iScience, 2022, 25 (5): 104209.DOI: 10.1016/j.isci.2022.104209.
- (收稿日期: 2023-03-07; 修回日期: 2023-06-08)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第52页)

- [7] 张丽媛, 刘学东, 于君.呼呼气一氧化氮与支气管舒张试验的比较在哮喘患者中的诊断价值 [J].临床肺科杂志, 2020, 25 (12): 1826-1830.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.12.011.
- [8] 谢燕清, 郑劲平.支气管激发试验及舒张试验结果评估 [J].中国实用内科杂志, 2012, 32 (8): 587-590.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.02.007.
- [9] 孙永昌.重度哮喘的定义、评估和治疗——欧洲呼吸学会 (ERS)、美国胸科学会 (ATS) 国际指南简介 [J].浙江医学, 2014, 36 (9): 733, 746.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.012.
- [10] KOSALA K, ARIS WIDODO M, SANTOSO S, et al.In vitro study of bronchial relaxation mechanism of coptosapelta flavescens korth root's methanol extract on receptors [J].Indian J Public Health Res Dev, 2019, 10 (12): 1770.DOI: 10.37506/v10i12/2019/ijphrd/192121.
- [11] 徐慧.定量吸入法和强迫振荡法两种支气管激发试验对哮喘患者诊断价值的比较和安全性分析 [D].广州: 广州医科大学, 2020.
- [12] 徐慧, 高怡, 郑劲平.强迫振荡法支气管激发试验研究进展 [J].中国实用内科杂志, 2020, 40 (12): 1033-1036.DOI: 10.19538/j.nk2020120115.
- [13] 覃松梅, 刘彤, 龙胜泽, 等.成人哮喘患者Treg/Th17细胞失衡与呼呼气一氧化氮的相关性研究 [J].中国免疫学杂志, 2022, 38 (2): 211-214, 222.DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.02.016.
- [14] 吴丹丹, 李晓玲, 赵晓红.IL-17、IL-27和FeNO与支气管哮喘儿童肺功能的相关性及其对哮喘诊断的临床价值 [J].现代药物与临床, 2021, 36 (1): 39-44.DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.007.
- [15] 买智涛, 姜明明, 万善志.FeNO联合血清ECP、IgE检测对支气管哮喘的临床诊断价值 [J].分子诊断与治疗杂志, 2020, 12 (5): 625-628, 633.DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2020.05.019.
- [16] 许重英, 李秀.CaNO联合FeNO在支气管哮喘诊断中的价值研究 [J].临床肺科杂志, 2021, 26 (7): 1022-1025.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.07.012.
- [17] 广州呼吸疾病研究所, 首都医科大学附属北京儿童医院, 卫生部中日友好医院, 等.中国人呼呼气一氧化氮 (FeNO) 正常值全国多中心研究 [J].中华全科医学, 2013, 11 (3): 341-345.DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.03.037.
- [18] SELVANATHAN J, AARON S D, SYKES J R, et al.Performance characteristics of spirometry with negative bronchodilator response and methacholine challenge testing and implications for asthma diagnosis [J].Chest, 2020, 158 (2): 479-490.DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.052.
- (收稿日期: 2023-05-18; 修回日期: 2023-08-20)
(本文编辑: 谢武英)