

# 呼出气一氧化氮对哮喘-COPD 重叠综合症的诊疗价值

史菲

**【摘要】目的** 探讨呼出气一氧化氮 (FeNO) 检测对哮喘-COPD 重叠综合征 (ACOS) 的诊疗意义。**方法** 连续收集 2013 年 9 月至 2014 年 6 月在暨南大学第二临床医学院就诊的老年 ACOS、哮喘、COPD 及慢性咳嗽患者共 195 例, 对所有患者均进行胸部影像学、FeNO、肺通气功能及支气管舒张功能检测, 分析四组患者间 FeNO、FEV1/pred%、FEV1/FVC 的差异, 以及各组内 FeNO 与 FEV1/pred%、FEV1/FVC 的相关性。**结果** ACOS 组和哮喘组患者的 FeNO 值均显著高于 COPD 组及对照组 [ (30.9 ± 27.8), (34.5 ± 29.4) vs. (17.3 ± 9.9, 16.1 ± 8.6),  $P$  均 < 0.05 ], ACOS 组和 COPD 组的肺通气功能则显著低于哮喘组及对照组 [ FEV1/pred%, (52.9 ± 8.4, 53.5 ± 9.6) vs. (81.1 ± 5.9, 85.7 ± 7.1),  $P$  均 < 0.05; FEV1/FVC, (51.9 ± 7.2, 50.7 ± 7.1) vs. (79.2 ± 4.8, 81.0 ± 5.9),  $P$  < 0.05 ]; 除对照组中 FeNO 与 FEV1/pred% 呈正相关外, 其余各组内 FeNO 值与 FEV1/pred% 及 FEV1/FVC 值之间均无显著相关性 [ ACOS 组,  $r=0.115$ ,  $-0.007$  ( $P=0.464$ ,  $0.963$ ); 哮喘组,  $r=0.038$ ,  $0.045$  ( $P=0.772$ ,  $0.733$ ); COPD 组,  $r=0.097$ ,  $0.010$  ( $P=0.498$ ,  $0.944$ ); 对照组,  $r=0.315$ ,  $0.091$  ( $P=0.045$ ,  $0.571$ ) ]。**结论** FeNO 与肺通气功能联合应用有助于 ACOS 与其他慢性阻塞性气道疾病的鉴别诊断; 对于 FeNO 显著升高的老年 COPD 患者应注意有无 ACOS 可能, 治疗上可使用吸入性糖皮质激素以降低气道炎症。

**【关键词】** 呼出气一氧化氮; 哮喘-COPD 重叠综合征; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 老年; 肺功能; 诊断; 治疗

**The value of fractional exhale nitric oxide in diagnosis and management of asthma-COPD overlap syndrome** Shi Fei. Emergency Department, Jinan University, The Second Clinical College, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Shi Fei, Email: shifei2003@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in diagnosis and treatment of asthma - COPD overlap syndrome (ACOS). **Methods** A total of 195 patients categorized into elderly ACOS, asthma, COPD and chronic cough groups were consecutively admitted from September 2013 to June 2014 in our hospital. All patients were examined with chest imaging, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) test, and pulmonary function tests to analyze the differences in FeNO, FEV1/pred% and FEV1/FVC among four groups, and to detect the relevance of FeNO to FEV1/pred% and FEV1/FVC within each group. **Results** Both of the ACOS and asthma groups had higher FeNO values than the COPD and control groups [ (30.9 ± 27.8, 34.5 ± 29.4) vs. (17.3 ± 9.9, 16.1 ± 8.6),  $P$  < 0.05 ], while the values of FEV1/pred% and FEV1/FVC in the ACOS and COPD groups were significantly lower than those in the other two groups [ FEV1/pred%, (52.9 ± 8.4, 53.5 ± 9.6) vs. (81.1 ± 5.9, 85.7 ± 7.1), all  $P$  < 0.05; FEV1/FVC, (51.9 ± 7.2, 50.7 ± 7.1) vs. (79.2 ± 4.8, 81.0 ± 5.9), all  $P$  < 0.05 ]. Although FeNO

was directly related to FEV1/pred% in the control group, there were no significant correlation between FeNO and FEV1/pred% (or FEV1/FVC) in the other three groups [ACOS group,  $r=0.115, -0.007$  ( $P=0.464, 0.963$ ); asthma group,  $r=0.038, 0.045$  ( $P=0.772, 0.733$ ); COPD group,  $r=0.097, 0.010$  ( $P=0.498, 0.944$ ); control group,  $r=0.315, 0.091$  ( $P=0.045, 0.571$ )]. **Conclusions** The combination of FeNO and pulmonary function tests can facilitate the differential diagnosis of ACOS and other chronic obstructive airways disorders. For the elderly COPD patients with higher FeNO values, it should be noted whether they were complicated by ACOS or not. Furthermore, the inhalation of corticosteroid can be used to reduce the airway inflammation in these patients.

**【Key words】** Fractional exhaled nitric oxide; Asthma-COPD overlap syndrome; Chronic obstructive pulmonary disease; Asthma; Elderly; Pulmonary function test; Diagnosis; Treatment

支气管哮喘（简称哮喘）和慢性阻塞性肺疾病（COPD）是两种常见的慢性气道炎症性疾病。这两种疾病的发病机理和肺功能结果虽有一定差异，但在部分患者体内尚存在两者并存的状态，有时还可由其中的一种转变为另一种疾病，这些情况又称为哮喘-COPD 重叠综合征（ACOS）。研究指出<sup>[1]</sup>，ACOS 多见于老年患者，它在慢性气道阻塞性疾病中的发生率约为 15%~25%，但常与哮喘、COPD 相混淆而不易鉴别。目前 ACOS 的诊断与治疗还只是基于部分呼吸科专家的观点，其气道炎症特征也未能明确。由于哮喘、COPD 及 ACOS 的诊治方案均与各自的气道炎症水平密不可分，而以气道炎症为基础的个体化治疗已成为慢性气道阻塞性疾病的发展趋势<sup>[2-3]</sup>，故评估老年 ACOS 患者气道炎症特征对于该病诊治可能有重要意义。本研究通过分析老年 ACOS 患者与哮喘、COPD 及慢性咳嗽患者的临床特征、呼出气一氧化氮（FeNO）水平及肺通气功能的差异，旨在探讨 FeNO 在老年 ACOS 临床诊疗中的意义，现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

连续收集 2013 年 9 月至 2014 年 6 月在本院门诊及住院的老年 ACOS、哮喘、COPD 及慢性咳嗽患者。入选标准：（1）年龄  $\geq 55$  岁；（2）存在慢性咳嗽、咳痰、胸闷或气促症状；（3）胸部影像学（胸片或胸部 CT）未见明显异常；（4）无慢性心力衰竭、肿瘤或其他危及生命的疾病；（5）近 3 月无吸烟、酗酒等不良嗜好。排除标准：（1）48 h 内使用过支气管扩张剂和（或）激素者；（2）存在严重心、肝、肾疾病的患者；（3）病情较重，因呼吸衰竭或肺性脑病等无法完成 FeNO 及肺功能检测者；（4）存在特殊合并症：如气胸、活动性

肺结核等。

病例分组：共入组患者 195 例，其中，哮喘组 51 例，均符合 2008 年中华医学会呼吸病学分会制定的哮喘防治指南的诊断标准<sup>[4]</sup>；COPD 组 60 例，均符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 防治指南的诊断标准<sup>[5]</sup>；ACOS 组 43 例，均符合 COPD 的诊断标准，且支气管舒张试验结果为阳性<sup>[6]</sup>；对照组 41 例，均为除哮喘、COPD、ACOS 之外的慢性咳嗽患者，符合 2009 年中华医学会呼吸病学分会制定的咳嗽的诊断与治疗指南的诊断标准<sup>[7]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 FeNO 检测 采用瑞典 Aerocrine 公司 NIOX FeNO 测定系统进行检测，操作方法严格按该检测仪器的操作指南进行测定，将呼气流速设定为 50 mL/s，嘱患者先排空肺内气体，随后用嘴含住仪器的过滤器，深吸一口气后平稳呼出气体，呼出时间为 10 s，随后记录检测结果。测试前 48 h 内未使用吸入糖皮质激素、茶碱类及支气管扩张剂。

1.2.2 肺功能检测 使用美国 Sensor Medics 公司 Vmax Series V6200 Autobox 肺功能检测仪进行肺通气功能及支气管舒张试验，每项检查至少 3 次，要求流速容量环曲线达标 3 次，最佳 2 次 FVC 及 FEV1 的变异率小于 5%。检查前 48 h 内未使用吸入糖皮质激素、茶碱类及支气管扩张剂。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件，计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用单因素方差分析，并用 SNK 检验进行两两比较；计数资料用  $\chi^2$  检验，然后用  $\chi^2$  分割法进行两两比较；两变量间相关性分析采用 Pearson 相关分析，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及临床特征比较

见表 1 及表 2。ACOS 组共 43 例, 男 32 例、女 11 例, 年龄 ( $70.6 \pm 8.5$ ) 岁; 哮喘组共 51 例, 男 24 例、女 27 例, 年龄 ( $69.2 \pm 6.9$ ) 岁; COPD 组共 60 例, 男 52 例、女 8 例, 年龄 ( $71.9 \pm 7.7$ ) 岁; 对照组共 41 例, 男 23 例、女 18 例, 年龄

( $68.9 \pm 7.7$ ) 岁; 四组患者的年龄差异无统计学意义 (四组间两两比较, 均  $P > 0.05$ )。ACOS 组和 COPD 组患者吸烟的比例显著高于对照组 (均  $P = 0.000$ ); 哮喘组与对照组相比较, 具有较高比例的易感体质和哮喘家族史 ( $P = 0.003, 0.001$ )。分析四组患者的临床特征, ACOS 组、哮喘组及 COPD 组较对照组更易出现胸闷、气喘症状 (均  $P = 0.000$ ), 肺部哮鸣音也显著增多 (均  $P = 0.000$ )。

表 1 四组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baselines among four groups

指标	ACOS 组 ( $n=43$ )	哮喘组 ( $n=51$ )	COPD 组 ( $n=60$ )	对照组 ( $n=41$ )	$\chi^2$ 值	F 值	P 值
男 (%)	74.4	47.1	86.7 <sup>b</sup>	56.1	23.004		0.001
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	70.6 ± 8.5	69.2 ± 6.9	71.9 ± 7.7	68.9 ± 7.7		1.695	0.170
病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	15.0 ± 6.4 <sup>a</sup>	23.4 ± 8.5 <sup>a</sup>	11.1 ± 5.6 <sup>a</sup>	1.9 ± 1.0 <sup>a</sup>		97.649	0.000
吸烟史 (%)	72.1 <sup>b</sup>	11.8	80.0 <sup>b</sup>	29.3	66.864		0.001
易感体质 (%)	20.9	37.3 <sup>b</sup>	10.0	9.8	16.235		0.001
哮喘家族史 (%)	7.0	21.6 <sup>b</sup>	0	0	23.660		0.001

注: 四组间两两比较,<sup>a</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组相比较,<sup>b</sup>  $P < 0.05$

表 2 四组患者临床特征比较 (%)

Table 2 Comparison of clinical features among four groups (%)

指标	ACOS 组 ( $n=43$ )	哮喘组 ( $n=51$ )	COPD 组 ( $n=60$ )	对照组 ( $n=41$ )	$\chi^2$ 值	P 值
咳嗽	90.7	100.0	70.0	100.0	32.870	0.001
胸闷/气喘	69.8	76.5	86.7	29.3	39.749	0.001
哮鸣音	39.5	62.7	41.7	0	38.789	0.001
湿啰音	20.9	15.7	23.3	9.8	3.487	0.322
干湿啰音并存	7.0	7.8	10.0	0	4.100	0.251

注: 与对照组比较,<sup>a</sup>  $P < 0.05$

### 2.2 四组患者肺通气功能与 FeNO 检测结果的比较

结果显示, ACOS 组和 COPD 组的肺通气功能 ( $FEV_1/\text{pred}\%$ 、 $FEV_1/FVC$ ) 均显著低于哮喘组及对照组 (均  $P < 0.05$ ), 但 ACOS 组与 COPD 组间肺通气功能各指标差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); ACOS 组和哮喘组患者的 FeNO 值显著高于

COPD 组及对照组 (均  $P < 0.05$ ), 而 ACOS 组与哮喘组间 FeNO 值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 除对照组中 FeNO 与  $FEV_1/\text{pred}\%$  呈正相关外, 其余各组内 FeNO 值与  $FEV_1/\text{pred}\%$  及  $FEV_1/FVC$  值之间均无显著相关性 (均  $P > 0.05$ )。见表 3 及表 4。

表 3 四组患者肺通气功能及 FeNO 值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of pulmonary ventilation function and FeNO among four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	ACOS 组 ( $n=43$ )	哮喘组 ( $n=51$ )	COPD 组 ( $n=60$ )	对照组 ( $n=41$ )	F 值	P 值
$FEV_1/\text{pred} (\%)$	52.9 ± 8.4 <sup>a</sup>	81.1 ± 5.9	53.5 ± 9.6 <sup>a</sup>	85.7 ± 7.1	9.735	0.000
$FEV_1/FVC (\%)$	51.9 ± 7.2 <sup>a</sup>	79.2 ± 4.8	50.7 ± 7.1 <sup>a</sup>	81.0 ± 5.9	229.732	0.000
FeNO (ppb)	30.9 ± 27.8 <sup>b</sup>	34.5 ± 29.4 <sup>b</sup>	17.3 ± 9.9	16.1 ± 8.6	333.864	0.000

注: 与哮喘组及对照组相比较,<sup>a</sup>  $P < 0.05$ ; 与 COPD 组及对照组相比较,<sup>b</sup>  $P < 0.05$ ; 体积分数<sup>1</sup>ppb =  $10^{-9}$  (亿分之一)

表 4 组内患者 FeNO 值与肺通气功能的相关性分析

Table 4 Relevance of FeNO to FEV1/pred% and FEV1/FVC in the same group

指标	ACOS 组 (n=43)		哮喘组 (n=51)		COPD 组 (n=60)		对照组 (n=41)	
	FEV1/ pred%	FEV1/ FVC	FEV1/ pred%	FEV1/ FVC	FEV1/ pred%	FEV1/ FVC	FEV1/ pred%	FEV1/ FVC
r 值	0.115	-0.007	0.038	0.045	0.097	0.010	0.315	0.091
P 值	0.464	0.963	0.772	0.733	0.498	0.944	0.045 <sup>a</sup>	0.571

注:<sup>a</sup> P < 0.05

### 3 讨论

哮喘和 COPD 虽是两种不同的慢性气道炎症性疾病,但对于老年患者常难以区分。目前认为<sup>[8-9]</sup>,ACOS 作为哮喘与 COPD 的重叠状态,其病变进展速度更快,急性加重次数更频繁,临床预后也相对更差。作为老年患者发生严重气喘的重要原因,ACOS 的发病机制还不明确,但已发现与香烟烟雾刺激、特异质、气道高反应性及呼吸道感染等危险因素有关<sup>[10-12]</sup>。在 ACOS 患者体内,这些危险因素发生作用的次序及时效可能不同,但它们都会引起气道慢性炎症,这也是 ACOS 患者气喘症状易于反复的主要原因。一氧化氮是一种重要的气体信号分子,能快速透过生物膜扩散,通过传导细胞内信号影响 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等多种炎症反应进程,并在气道炎症反应、免疫应答中起关键的调控作用<sup>[13-14]</sup>。目前认为<sup>[15]</sup>,FeNO 体积分数与炎症细胞数、嗜酸粒细胞炎症水平有良好相关性,并作为一种无创、简便、特异的炎症检测技术广泛应用于哮喘与 COPD 等多种气道疾病,故 ACOS 患者可考虑行 FeNO 检测以了解其气道炎症特征,但该指标是否有助于 ACOS 与哮喘、COPD 间相互鉴别,能否直接反映 ACOS 的气道炎症性质进而指导临床治疗,目前均未能明确。

本研究将 FeNO 与肺功能检测相结合,对比 ACOS、哮喘、COPD 及慢性咳嗽四组患者的组间差异。结果发现,ACOS 组和 COPD 组患者的肺通气功能 (FEV1/pred% 和 FEV1/FVC) 明显低于哮喘组及慢性咳嗽组 (均  $P < 0.05$ ),而 ACOS 组与 COPD 组之间的肺功能结果差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ),提示 ACOS 组患者存在气流不可逆性受限,但其气流受限的程度与 COPD 患者相比差异无统计学意义;四组患者的 FeNO 检测结果显示,ACOS 组和哮喘组的 FeNO 值明显高于 COPD 组及慢性咳嗽组 (均  $P < 0.05$ ),ACOS 组的 FeNO 值稍低于哮喘组,但两组间的 FeNO 值差异无统计学意

义 ( $P > 0.05$ ),这表明 ACOS 患者存在较高的气道炎症水平,这可能是导致 ACOS 气喘症状反复发作的重要原因,也提示该病患者可能会从吸入糖皮质激素治疗中受益。目前,ACOS 尚无统一的诊断标准。尽管多数学者支持肺功能诊断方法<sup>[6]</sup>,即不完全可逆性的气流受限,以及气流变异度增加 (支气管舒张试验阳性或气道高反应性)。然而,UPLIFT 研究指出<sup>[13]</sup>,大约 66% 的 COPD 患者使用布地奈德福莫特罗后会出现支气管舒张试验阳性的结果,故肺功能检查可能会将部分 COPD 稳定期患者误诊为 ACOS,治疗上也容易朝吸入糖皮质激素方向倾斜。因此,单用肺功能检查难以有效诊断 ACOS,采用 FeNO 检测将有助于 ACOS 与 COPD 的鉴别诊断。尽管有研究表明<sup>[16-17]</sup>,ACOS 的气道炎症性质与 COPD 相似,均偏向于中性粒细胞炎症,但本研究结果提示,ACOS 的气道炎症水平显著高于 COPD,这提示 ACOS 的气道内炎症水平高于 COPD,其炎症性质可能不局限于中性粒细胞,T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞也可能参与其中,其具体机制还有待进一步研究来证实。

本研究还发现,除对照组中 FeNO 值与 FEV1/pred% 之间呈正相关外,其余患者组内 FeNO 与同组 FEV1/pred% 或 FEV1/FVC 之间均无显著相关性 (均  $P > 0.05$ ),这表明在 ACOS、哮喘及 COPD 患者中,FeNO 是一个独立于肺通气功能之外的炎症指示指标,同时也提示我们无论是哮喘、COPD、ACOS 还是慢性咳嗽患者,其气道阻塞情况与气道炎症水平并无明显关联,FeNO 与肺通气功能联合应用,将有利于老年慢性阻塞性气道疾病的辅助诊断。此外,本研究中 COPD 组和对照组患者的 FeNO 值与健康成人的 FeNO 均值 (16 ppb) ( $16 \times 10^{-9}$ )<sup>[18]</sup> 相近似,提示单一 FeNO 指标尚不能有效分析 COPD 患者体内的慢性炎症水平,可能要与其他指标联合才能有效分析其气道炎症状况。

综上所述,FeNO 检测能有效判断老年 ACOS 患者的气道炎症水平,与肺通气功能之间无显著相

关性,两者联合应用有助于 ACOS 与哮喘及 COPD 的鉴别诊断。由于 ACOS 患者的气道炎症水平高于 COPD 患者,故对于 FeNO 显著升高的老年 COPD 患者应注意有无存在 ACOS 可能,治疗上应使用吸入性糖皮质激素以降低其气道炎症。

### 参 考 文 献

- [1] Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (Suppl 1): S146-S151.
- [2] Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome [J]. *J Am Board Fam Med*, 2013, 26 (4): 470-477.
- [3] Bafadhel M, McCormick M, Saha S, et al. Profiling of sputum inflammatory mediators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiration*, 2012, 83 (1): 36-44.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31 (3): 177-185.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病防治指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36 (4): 255-264.
- [6] Gibson PG, Simpson J L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it [J]. *Thorax*, 2009, 64 (8): 728-735.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 (2009 版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32 (6): 407-413.
- [8] Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 127.
- [9] 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.
- [10] Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6 (2): 197-219.
- [11] Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2011, 2011: 861926.
- [12] Menezes AM, 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.
- [13] 刘丽娟, 高喜容, 吴盼盼, 等. 低氧性呼吸衰竭新生儿呼出气一氧化氮的测定 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20 (8): 856-860.
- [14] Haccuria A, Michils A, Michiels S, et al. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134 (3): 554-559.
- [15] Liu LJ, Gao XR, Wu PP, et al. Exhaled nitric oxide in neonates with or without hypoxemic respiratory failure [J]. *World J Emerg Med*, 2011, 2 (3): 195-200.
- [16] Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it [J]. *Thorax*, 2009, 64 (8): 728-735.
- [17] Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (2): 421-429.
- [18] 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. 中国人呼出气一氧化氮 (FeNO) 正常值全国多中心研究 [J]. *中国全科医师杂志*, 2013, 11 (3): 341-345.

(收稿日期: 2015-01-10)

(本文编辑: 何小军)