

CaNO、FeNO 联合肺功能在支气管哮喘诊断中的应用价值

范龙梅^{1,2}, 汪建新²

¹北京市羊坊店医院 内科, 北京 100036; ²解放军总医院一中心 呼吸与危重症科, 北京 100853

摘要: **背景** 肺泡一氧化氮 (concentration of alveolar nitric oxide, CaNO) 和呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitro oxide, FeNO) 分别是哮喘肺泡腺泡区小气道炎症和气管支气管为主大气道炎症的无创评价指标, 英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 指南推荐 FeNO 结合其他哮喘辅助检查可以作为哮喘诊断的参考指标, CaNO 作为小气道的炎症标志物, 在哮喘诊治方面研究不多。大小气道联合评估可全面反映气道炎症水平, 可克服单一检查方法的不足。**目的** 探讨 CaNO 和 FeNO 联合肺功能参数在哮喘诊断中的应用价值。**方法** 回顾分析 2019 年 3 - 9 月就诊于解放军总医院第一医学中心呼吸科门诊的哮喘患者 (66 例) 为哮喘组, 选取同时期有咳嗽气短症状的非哮喘者 (37 例) 为对照组。对比两组一般资料、CaNO、FeNO、肺功能参数, ROC 曲线检测 CaNO、FeNO 单独及联合肺功能参数诊断哮喘的价值。**结果** 两组一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CaNO、FeNO 哮喘组高于对照组, 肺功能参数 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC%、MMEF%、FEF75%、FEF50% 低于对照组 ($P<0.05$)。CaNO 诊断哮喘临界值 3.45×10^9 mol/L, 此时的敏感度为 72.7%, 特异性为 86.5%, ROC 曲线下面积为 0.872 (95% CI: 0.804 ~ 0.941)。FeNO 诊断哮喘的临界值为 30.5×10^9 mol/L, 此时的敏感度为 62.1%, 特异性为 83.8%, ROC 曲线下面积 0.770 (95% CI: 0.679 ~ 0.860)。CaNO 和 FeNO 联合肺功能参数 FEV1%、FVC%、MMEF%、FEF50% 诊断哮喘价值均高于单独 CaNO、FeNO 检测。并且 CaNO + FeNO + FEV1 检测曲线下面积最大, 为 0.954 (95% CI: 0.915 ~ 0.993), 敏感度为 93.9%, 特异性为 86.5%。CaNO + FeNO + FEF50 检测阳性似然比最高, 为 31.407, 阴性似然比 0.156, 曲线下面积 0.952 (95% CI: 0.912 ~ 0.992)。**结论** CaNO、FeNO 联合肺功能参数可作为哮喘诊断的补充工具。

关键词: 支气管哮喘; 肺泡一氧化氮; 呼出气一氧化氮; 肺功能; 诊断

中图分类号: R562.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)06-0665-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.06.010

网络出版时间: 2022-06-25 15:02 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.r.20220623.1530.006.html>

引用本文: 范龙梅, 汪建新. CaNO、FeNO 联合肺功能在支气管哮喘诊断中的应用价值 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (6): 665-668, 710.

Application value of CaNO and FeNO combined with lung function in diagnosis of bronchial asthma

FAN Longmei^{1,2}, WANG Jianxin²

¹ Department of Internal Medicine, Beijing Yangfangdian Hospital, Beijing 100036, China; ² Department of Respiratory, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Jianxin. Email: wangjx301@126.com

Abstract: Background Concentration of alveolar nitric oxide (CaNO) and fractional exhaled nitro oxide (FeNO) are noninvasive indicators of small airway inflammation in alveolar acinar area and primary airway inflammation in large airway in asthma, respectively. The *Guidelines of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* in the United Kingdom recommend FeNO combined with other asthma adjuvant tests as a reference indicator for the diagnosis of asthma. As an inflammatory marker of small airways, CaNO has not been studied in the diagnosis and treatment of asthma. The combined assessment of small and large airway inflammation can comprehensively reflect the level of airway inflammation, which can overcome the shortcomings of a single test. **Objective** To investigate the value of CaNO and FeNO combined with lung function parameters in the diagnosis of asthma. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 66 asthma patients treated in the Department of Respiratory of the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital from March to September in 2019, and the patients were included as asthma group, another 37 non-asthmatic patients with cough and shortness of breath during the same period as control group. The general data, CaNO, FeNO, pulmonary function parameters were compared between the two groups, and ROC curve was used to detect the value of CaNO or FeNO alone and combined lung function in the diagnosis of asthma. **Results** There was no statistical difference in general data between the two groups ($P>0.05$). CaNO level and FeNO level in the asthma group were higher than those in the control group, and the levels of lung function parameters FEV1%, FVC%, FEV1/FVC%, MMEF%, FEF75% and FEF50% were lower than those in the control group ($P<0.05$). The critical value for CaNO diagnosis of asthma was 3.45×10^9 mol/L, at which the sensitivity, specificity and area under ROC curve were 72.7%, 86.5% and 0.872 (95% CI [0.804-0.941]), respectively. The critical

收稿日期: 2022-03-22

作者简介: 范龙梅, 女, 硕士, 副主任医师。研究方向: 呼吸系统疾病临床研究。Email: cbhflm@126.com

通信作者: 汪建新, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士后。Email: wangjx301@126.com

value of FeNO for the diagnosis of asthma was 30.5×10^9 mol/L, with sensitivity of 62.1%, specificity of 83.8%, area under ROC curve of 0.770 (95% CI [0.679-0.860]). The diagnostic value of CaNO and FeNO combined with FEV1%, FVC%, MMEF% and FEF50% was higher than that of CaNO or FeNO alone, and the area under the curve of CaNO + FeNO + FEV1 was the largest, which was 0.954 (95% CI [0.915-0.993]), with sensitivity of 93.9%, specificity of 86.5%, and the positive likelihood ratio of CaNO + FeNO + FEF50 was the highest (31.407), the negative likelihood ratio was 0.156, and the area under the curve was 0.952 (95% CI [0.912-0.992]). **Conclusion** CaNO and FeNO combined with lung function test can be used as a supplementary tool for asthma diagnosis.

Keywords: bronchial asthma; concentration of alveolar nitric oxide; fractional exhaled nitro oxide; Lung function; diagnosis

Cited as: Fan LM, Wang JX. Application value of CaNO and FeNO combined with lung function in diagnosis of bronchial asthma [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (6): 665-668, 710.

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是我国高发的慢性病,患病率4.2%^[1]。哮喘的病理生理基础是气道炎症,气道炎症的评估对于深入了解哮喘的病理生理改变和特征,指导哮喘的诊治和管理有重要意义^[2]。肺泡一氧化氮(concentration of alveolar nitric oxide, CaNO)和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitro oxide, FeNO)是哮喘外周小气道炎症和中央气道炎症的无创评价指标,具有方便开展、即出结果等特点^[3]。英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南推荐FeNO结合其他哮喘辅助检查可以作为哮喘诊断的参考指标^[4]。近年来FeNO在哮喘诊断和病情评估中的应用被广泛关注,CaNO作为小气道的炎症标志物,在哮喘诊治方面研究不多,但受到了越来越多的研究关注。大小气道联合评估可全面反映气道炎症水平,联合肺功能参数可评估气流受限严重程度,可克服单一检查方法的不足。本文旨在探讨哮喘患者气道炎症指标CaNO、FeNO联合肺功能参数在哮喘诊断方面的应用价值。

资料与方法

1 资料 选取2019年3-9月就诊于解放军总医院第一医学中心呼吸科门诊的哮喘患者66例为哮喘组,选取同时期有咳嗽气短症状的非哮喘者37例为对照组。纳入标准:1)两组受试者均进行过CaNO和FeNO检测、肺功能检测和气道反应性测定(支气管舒张试验或支气管激发试验);2)两组受试者影像学检查未发现明显异常;3)哮喘组符合支气管哮喘防治指南(2020年版)中所制定的相关诊断标准^[2];4)哮喘组为未应用 β_2 受体激动剂、糖皮质激素药物治疗的初治患者。排除标准:1)长期吸烟者;2)合并慢阻肺、肺炎、肺癌等呼吸系统疾病;3)心源性喘息;4)其他器官严重疾病;5)妊娠、哺乳期女性。

2 检测指标和方法 分别记录两组受试者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、肺功

能、CaNO、FeNO值。肺通气功能测定包括第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比预计值占比(FEV1/FVC%pred)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、小气道功能指标[呼气中期流量占预计值百分比(MMEFpred)、用力呼气50%、75%肺活量的瞬间流量占预计值百分比(FEF50%pred、FEF75%pred)]。以上指标均由肺功能室专业技术人员操作并报告。

3 统计学方法 采用SPSS21.0统计软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验。正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。偏态数据以Md(IQR)表示,采用秩和检验。以受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)下面积分析CaNO、FeNO等指标对哮喘的诊断评估价值,多指标的联合诊断,采用Log(P)方式,即用二分类logistic回归得出预测模型,继而绘制ROC曲线并分析诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组一般资料比较 哮喘组男性36例、女性30例,年龄19~62(40.20 \pm 6.56)岁,BMI(24.41 \pm 2.71) kg/m²;对照组男性20例、女性17例,年龄21~58(38.80 \pm 7.15)岁,BMI(25.29 \pm 3.39) kg/m²。两组受试者性别、年龄、BMI差异均无统计学意义($P > 0.05$)。哮喘组CaNO、FeNO明显高于对照组,差异有统计学意义。见表1。

2 两组肺功能比较 哮喘组肺功能FEV1%pred、FVC%pred、FEV1/FVC%pred、MMEF%pred、FEF75%pred、FEF50%pred均低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

3 ROC曲线分析结果 进一步探讨CaNO、FeNO单独及联合肺功能指标对哮喘的诊断评估价值:以哮喘组(n=66)为阳性样本,对照组(n=37)为阴性样本,建立ROC诊断评估模型。其中各指标的单独应用:以SPSS软件拟合之ROC曲线读取约

表 1 两组临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups

Variable	Asthma group (n=66)	Control group (n=37)	$t/\chi^2/Z$	<i>P</i>
Age/yrs	40.20±6.56	38.80±7.15	1.006	0.317
Sex (male/female)/n	36/30	20/17	0.020	0.962
BMI/(kg·m ⁻²)	24.41±2.71	25.29±3.39	1.443	0.152
CaNO/(mol·L ⁻¹ , ×10 ⁹ ; Md[IQR])	7.13(3.22,9.45)	2.21(1.87,6.65)	3.263	<0.001
FeNO/(mol·L ⁻¹ , ×10 ⁹ ; Md[IQR])	44.12(36.15,57.18)	26.06(19.58,42.04)	3.752	<0.001

表 2 两组肺功能比较

Tab. 2 Comparison of lung function between the two groups

Variable	Asthma group (n=66)	Control group (n=37)	<i>t</i>	<i>P</i>
FEV1%pred	89.66±12.07	107.74±10.39	7.657	<0.001
FVC%pred	95.69±12.23	107.54±7.36	6.134	<0.001
FEV1/FVC%pred	88.74±8.12	102.73±8.26	8.342	<0.001
MMEF%pred	59.56±20.07	85.96±21.28	6.240	<0.001
FEF75%pred	54.79±22.08	77.12±23.85	4.783	<0.001
FEF50%pred	62.81±19.87	96.73±22.33	7.948	<0.001

登指数最大值点, 对应计算理论阈值和各项参数。联合应用采用 LogP 模式, 即建立回归预测模型, 以 $\text{Log}(P/1-P)$ (概率/联合应用之虚拟指标) 进行 ROC 分析。分析结果见图 1 和表 3: 1)CaNO 诊断哮喘的临界值为 3.45×10^9 mol/L, 此时敏感度为 72.7%, 特异性为 86.5%, ROC 曲线下面积为 0.872; 2)FeNO 诊断哮喘的临界值为 30.50×10^9 mol/L, 此时的敏感度为 62.1%, 特异性为 83.8%, ROC 曲线下面积 0.770; 3)CaNO + FeNO + FEV1 检测曲线下面积最大, 为 0.954, 敏感度为 93.9%, 特异性为 86.5%, 较单独 CaNO、FeNO 检测有明显提高; 4) CaNO + FeNO + FEF50 检测敏感度为 84.8%, 特异性为 97.3%, 曲线下面积 0.952, 均较单独 CaNO、FeNO 检测有明显提高。CaNO、FeNO 联合肺功能参数 MMEF、FVC 检测的曲线下面积也均大于单独 CaNO 和 FeNO 检测。

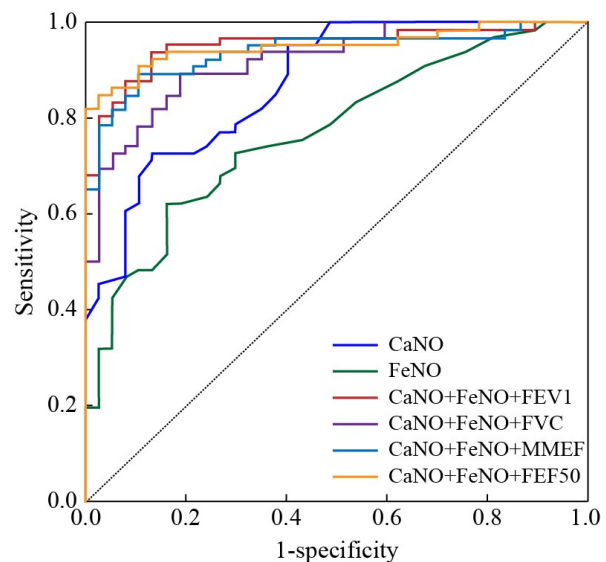


图 1 CaNO、FeNO 单独及联合肺功能检测诊断哮喘的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of CaNO or FeNO alone and in combination with pulmonary function tests in the diagnosis of asthma

表 3 CaNO、FeNO 单独及联合肺功能对哮喘的诊断价值

Tab. 3 Diagnostic value of CaNO or FeNO alone and in combination with lung function in asthma

Indicator	Cut-off	AUC (95% CI)	Sensitivity/%	Specificity/%	Youden-index
CaNO	3.45	0.872(0.804-0.941)	72.7	86.5	0.592
FeNO	30.50	0.770(0.679-0.860)	62.1	83.8	0.459
FEV1	96.15	0.866(0.799-0.934)	77.3	86.5	0.638
FVC	99.20	0.800(0.717-0.884)	62.1	94.6	0.567
MMEF	63.35	0.820(0.741-0.899)	69.7	89.2	0.589
FEF50	69.25	0.883(0.820-0.945)	72.7	100	0.727
CaNO + FeNO		0.876(0.810-0.942)	71.2	89.2	0.604
CaNO + FeNO + FEV1		0.954(0.915-0.993)	93.9	86.5	0.804
CaNO + FeNO + FVC		0.921(0.870-0.971)	89.4	81.1	0.705
CaNO + FeNO + MMEF		0.940(0.895-0.985)	89.4	89.2	0.786
CaNO + FeNO + FEF50		0.952(0.912-0.992)	84.8	97.3	0.821

讨论

研究证实呼出气中一氧化氮是气道炎症反应的标志物^[5-6]。气道一氧化氮主要产生于气道上皮细胞,为一氧化氮合成酶催化L-精氨酸氧化脱氨基产生^[7],气道炎症时气道上皮在炎症因子刺激下产生的一氧化氮也明显增多。呼出气中一氧化氮测定包括FeNO、CaNO、鼻呼气一氧化氮,主要用来反映不同部位的气道炎症,FeNO主要用来检测气管、支气管为主的大气道炎症,CaNO用来检测肺泡或腺泡区的小气道炎症,鼻呼气一氧化氮用来检测鼻腔和鼻窦为主的上气道炎症^[3,8-9]。

哮喘的病理生理特点是气道慢性炎症、气道高反应性和气道重塑,使肺通气功能下降。辅助性T淋巴细胞2(TH2)细胞因子驱动的2型炎症是哮喘最常见的炎症类型,2型炎症介质促进气道上皮细胞表达诱导型一氧化氮合成酶,使气道T2炎症生物标志物FeNO、CaNO升高。近年来国内外许多研究均显示,哮喘患者FeNO水平增高,并且与气道炎症加重和肺功能下降相关,可预测哮喘恶化^[10-12],这与本研究结果相符。FeNO作为一项无创、简便的哮喘2型炎症评价指标,在哮喘的诊断和治疗管理方面显示出独特优势,FeNO诊断哮喘的阈值一直存在争议,各研究得到的FeNO诊断阈值不同,可能与纳入排除标准不同有关。本研究FeNO诊断哮喘的敏感度为62.1%,特异性为83.8%,曲线下面积0.770,与Karrasch等^[13]系统回顾4518名受试者结果基本一致,与李依娜和刘春涛^[14]纳入9654名受试者的Meta分析结果也较为接近,并且均提示FeNO诊断哮喘特异性高于敏感度。CaNO作为哮喘小气道炎症指标,在哮喘诊治和管理方面研究不多,但现在越来越多的研究开始关注哮喘患者小气道病变,有研究表明CaNO与小气道功能障碍和哮喘急性加重紧密相关,哮喘患者CaNO表达升高^[15-16]。本研究显示哮喘组CaNO较对照组升高,CaNO诊断哮喘的临界值为 3.45×10^9 mol/L,并且CaNO诊断哮喘的敏感度、特异性、曲线下面积、阳性似然比均高于FeNO,阴性似然比低于FeNO($P < 0.05$),可见CaNO诊断哮喘价值优于FeNO。

哮喘是一类异质性疾病,气道炎症部位不均性使不同患者不同时期炎症部位不同,大小气道

炎症联合评估有利于诊断不同类型、部位的气道炎症,提高诊断效能^[17-18]。而肺功能检测可评估气流受限、病情严重程度和控制水平,因此FeNO、CaNO联合肺功能检测既可克服气道炎症检测受诸多因素影响的局限,又可克服仅依靠肺功能结合症状诊断方法的不足。本研究结果显示CaNO、FeNO联合肺功能参数FEV1、FVC、MMEF、FEF50诊断哮喘的曲线下面积均高于单独CaNO、FeNO检测,与近年相关研究相符^[19-20]。并且CaNO + FeNO + FEV1检测曲线下面积最大,敏感度、特异性相对较高,CaNO + FeNO + FEF50检测阳性似然比最高。

目前支气管哮喘基层诊疗指南(2018)推荐的哮喘诊断辅助检查是呼吸生理功能测定,包括支气管激发试验、支气管舒张试验和呼气流量峰值鉴定^[21]。因不是哮喘独有病理生理改变,还需结合临床表现综合判断。然而我国有不少地区未开展支气管激发试验,支气管舒张试验对肺功能正常者诊断价值有限。因此,在气道反应性测定结合临床表现无法确诊时或在不能开展气道反应性测定的地区,FeNO、CaNO大小气道炎症检测可作为哮喘诊断的补充工具,联合肺功能参数,增加了哮喘诊断价值。

参考文献

- 1 Huang KW, Yang T, Xu JY, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10196): 407-418.
- 2 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (12): 1023-1048.
- 3 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101 (38): 3092-3114.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management [EB/OL]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>.
- 5 Chen SY, Fang ZK, Fang S, et al. Comparison of functional parameters of small airways between patients with typical asthma and cough-variant asthma [J]. *J South Med Univ*, 2017, 37 (3): 330-336.
- 6 Tang SQ, Xie YQ, Yuan CH, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the diagnosis of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56 (2): 129-138.
- 7 黄秘, 肖卫. 呼出气一氧化氮在气道炎症性疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2018, 24 (20): 4044-4049.
- 8 Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (4): 1600965.