

# 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼出气 NO 的临床意义<sup>\*</sup>

武汉市第一医院 刘靖 孙洪<sup>\*</sup> 雷映红 李秀娟,武汉 430022

**摘要** 目的:探讨测定呼出气一氧化氮(FeNO)对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者炎症水平的评估作用和临床价值。方法:选取老年 AECOPD 患者 100 例,根据 FeNO 测量值,分为 FeNO < 27 ppb 组 50 例,FeNO ≥ 27 ppb 组 50 例,2 组患者又分为激素治疗组及非激素治疗组各 25 例,分别检测 2 组患者治疗前、后的 FeNO 值并评价疗效。结果:FeNO ≥ 27 ppb 组中,激素治疗组的疗效明显好于非激素治疗组;激素治疗组治疗后 FeNO 测量值明显下降。FeNO < 27 ppb 组中,激素治疗组与非激素治疗组比较,疗效差异无统计学意义。非激素治疗的所有患者中,FeNO < 27 ppb 组中显效、有效总例数高于 FeNO ≥ 27 ppb 组,FeNO 测量值治疗前后比较,差异无统计学意义。结论:FeNO 检测可作为 AECOPD 患者临床辅助检查工具,有助于反映患者的气道炎症水平,预测患者对激素的反应性,对指导老年患者的用药有一定的意义。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;呼出气 NO;糖皮质激素

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190504

**Clinical value of fractional exhaled nitric oxide in guiding the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly LIU Jing, SUN Hong<sup>\*</sup>, LEI Ying-hong, LI Xiu-juan. Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China**

**Abstract** Objective: To investigate the effect and clinical value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in guiding the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in the elderly. Methods: The 100 elderly patients with AECOPD were selected. Based on the detection results in FeNO, there were 50 patients with the FeNO < 27 ppb, and 50 patients with the FeNO ≥ 27 ppb. The 2 groups were further divided into hormone treatment sub-group and non-hormone treatment sub-group randomly, with 25 patients per group. FeNO was measured and symptom was assessed before and after treatment in the 2 groups, respectively, so as to evaluate the efficacy. Results: In the FeNO ≥ 27 ppb group, excellent rate and effective rate in the hormone treatment sub-group were significantly higher than those in the non-hormone treatment sub-group. The FeNO value increased significantly after treatment as compared with that before treatment. In the FeNO < 27 ppb group, no statistically significant differences were found in excellent rate or effective rate between the hormone treatment sub-group and the non-hormone treatment sub-group. In both non-hormone treatment sub-groups, excellent rate and total effective rate in the FeNO < 27 ppb group were higher than in the FeNO ≥ 27 ppb group, and no statistically significant differences were detected in the FeNO value before and after treatment. Conclusion: FeNO measurement can be used as a clinical auxiliary examination tool in the diagnosis and treatment of COPD. It has certain significance in reflecting the degree of airway inflammation in patients with AECOPD, predicting the response of patients with COPD to glucocorticoids and guiding the medication of elderly patients.

**Key words** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Fractional exhaled nitric oxide; Glucocorticoids

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种以持续性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病,且气流受限呈进行性发展,随着病情进展,严重影响患者的身体健康和生活质量<sup>[1]</sup>。目前慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,AECOPD)的主要检测指标为动脉血气分析和肺功能,并以此来评估疾病的严重程度,但缺乏量化指标来反映气道炎症。

\*基金项目:武汉市第一医院院内资助科研项目(No:2017Y16)

\*通信作者:孙洪,E-mail:wuhansunhong@126.com

由气道产生的 NO 称为呼出气 NO(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)。左旋精氨酸在 NO 合成酶(nitric oxide synthase,NOS)的催化反应下产生内

源性 NO, iNOS(诱导型)是在气道产生 NO 中发挥优势作用的 NOS 亚型, 气道嗜酸性粒细胞可以通过提高 iNOS 表达来增加气道中的 NO<sup>[2,3]</sup>。而 NO 的浓度升高可通过一系列生化反应导致炎症的发生和组织的损伤。所以 FeNO 可作为气道炎症的生物标志物, 能较准确地反映气道嗜酸性炎症<sup>[4]</sup>。已广泛应用于哮喘、慢性咳嗽等呼吸系统疾病的诊断、监控与疗效评估等。本研究检测老年 AECOPD 患者治疗前、后的 FeNO 值及症状改善情况, 探讨 FeNO 检测在老年 AECOPD 患者临床治疗中的价值。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2016 年 12 月~2018 年 6 月在武汉市第一医院就诊的老年 AECOPD 患者 100 例(男 78, 女 22), 平均年龄( $74.1 \pm 11.7$ )岁。纳入标准:①符合 AECOPD 的诊断标准<sup>[1]</sup>;②症状评估为改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC 分级)3~4 级, 能较好地配合 FeNO 检测及症状评估;③2 周内未使用糖皮质激素及抗生素且无激素使用禁忌;④无吸烟史或有吸烟史但已戒烟半年以上;⑤排除有可能影响 FeNO 值的疾病, 如支气管哮喘、过敏性鼻炎、上呼吸道感染、嗜酸性粒细胞增多症等。本研究获医院伦理委员会批准, 取得入组患者及其亲属同意, 并签署知情同意书。

### 方法

**1. 方案设计** 本研究共纳入老年 AECOPD 患者 100 例, 采用 Antus 等的研究结果<sup>[5]</sup>, 依据 FeNO 测值分为低水平组(<27 ppb)与高水平组( $\geq 27$  ppb), 各 50 例, 每组又分为激素治疗组及非激素治疗组, 各 25 例。非激素治疗组不使用糖皮质激素, 给予常规吸氧、抗感染、祛痰、平喘及其他对症治疗。激素治疗组除给予常规治疗外加用吸入糖皮质激素, 如布地奈德吸入剂和/或静脉滴注甲泼尼龙(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠)40~80 mg/d。2 组患者起始抗感染治疗均为经验性用药, 后依据痰培养结果调整抗感染治疗方案。治疗前及治疗 7 d 后分别检测 2 组患者的 FeNO 测量值, 同时评估疗效。治疗期间非激素治疗组患者如出现肺部体征和症状无改善或缓解不明显者, 排除抗生素因素后, 根据病情及时加用糖皮质激素, 此类患者治疗效果按无效统计。

**2. FENO 检测** 采用无锡尚沃医疗电子股份有限公司的纳库仑 NO 测定仪, 根据美国胸科学会

(ATS) / 欧洲呼吸学会(ERS)推荐的标准规程进行操作<sup>[6]</sup>: 检测前 1 h 内受试者停止剧烈运动、吸烟, 禁食、禁喝咖啡、碳酸类饮料、茶以及豆浆类饮料或过冷及过热的饮水。嘱患者深呼气排空肺内气体, 用嘴含紧测定器滤嘴, 深吸气后以流速为 50 mL/s 的平稳气流均匀呼气, 呼气 10 s 后读取检测数值。

**3. 症状评估标准** 采用 mMRC 分级: 0 级, 只有在剧烈活动时感到呼吸困难; 1 级, 在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短; 2 级, 由于气短, 平地行走时比同龄人慢或者需要停下来休息; 3 级, 在平地行走约 100 m 或数分钟后需要停下来喘气; 4 级, 因为严重呼吸困难而不能离开家, 或在穿脱衣服时出现呼吸困难。

**疗效判断标准** 根据 mMRC 分级, 在治疗后症状降低 2 个或 2 个以上级别为显效, 症状降低 1 个级别为好转, 症状级别未下降为无效。

**统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计学软件。计量资料符合正态分布, 以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内治疗前、后的数值比较采用配对 t 检验; 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**疗效**  $\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$  组中, 激素治疗组的疗效明显好于非激素治疗组( $P < 0.05$ )。 $\text{FeNO} < 27 \text{ ppb}$  组中, 激素治疗组与非激素治疗组疗效比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组中的非激素治疗患者中,  $\text{FeNO} < 27 \text{ ppb}$  组中显效及有效总例数高于  $\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$  组( $P < 0.05$ )。 $\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$  与  $\text{FeNO} < 27 \text{ ppb}$  非激素治疗组中, 分别有 7 例和 2 例患者给予常规治疗后效果欠佳, 肺部体征及症状无改善或缓解不明显, 排除抗生素因素后及时加用吸入和/或静脉使用糖皮质激素, 疗效按无效统计, 见表 1。

表 1 2 组疗效比较 [例(%)]

组别	例	显效	有效	无效
$\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$				
激素组	25	22(88)*	3(12)*	0(0)
非激素组	25	10(40)	8(32)	7(28)
$\text{FeNO} < 27 \text{ ppb}$				
激素组	25	21(84)	4(16)	0(0)
非激素组	25	18(72)*	5(20)*	2(8)

注: 与  $\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$  非激素组比较, \*  $P < 0.05$

**FeNO 测量值**  $\text{FeNO} \geq 27 \text{ ppb}$  组中的激素治疗组治疗后 FeNO 测量值明显下降( $P < 0.05$ )。 $\text{FeNO} < 27 \text{ ppb}$  组中激素治疗组治疗前 FeNO 测量值与治

疗后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组中的非激素治疗组患者治疗前、后的 FeNO 测量值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 2 组 FeNO 值比较 (ppb,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	治疗前	治疗后
FeNO ≥ 27 ppb			
激素组	25	42.8 ± 15.1	23.7 ± 8.6 *
非激素组	25	41.5 ± 14.4	36.6 ± 13.9
FeNO < 27 ppb			
激素组	25	16.5 ± 5.2	15.1 ± 5.7
非激素组	25	15.4 ± 4.9	14.6 ± 4.6

注:与 FeNO ≥ 27 ppb 激素组治疗前比较, \*  $P < 0.05$

药物不良反应 2 组患者中激素治疗组的药物不良反应发生例数及发生率均高于非激素治疗组( $P < 0.05$ ),见表 3。

## 讨 论

目前糖皮质激素广泛应用于 AECOPD 患者的治疗。糖皮质激素能抑制炎症细胞的趋化及活化水平,控制气道炎症,从而减少气道分泌物及黏膜水肿,减轻气流受限,降低气道高反应性。因此糖皮质激素可以有效改善 AECOPD 患者的临床症状,缩短急性期病程及减少住院时间<sup>[7,8]</sup>。

COPD 是慢性气道炎症性疾病,发病机制复杂,巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞参与 COPD 气道炎症反应<sup>[9]</sup>。其中对于以嗜酸性粒细胞浸润为主的炎症反应,对激素治疗敏感;而对以中性粒细胞浸润为主的炎症反应则效果不佳<sup>[10,11]</sup>。气道的嗜酸性炎症是 FeNO 增高的主要因素,因此 FeNO 测量值的高低可以预测糖皮质激素治疗的反应性并指导治疗<sup>[12]</sup>。

本研究中 FeNO ≥ 27 ppb 激素治疗组经过常规治疗加糖皮质激素治疗后病情好转,症状控制,治疗后 FeNO 值较前明显下降,提示患者气道炎症水平较前下降,说明 FeNO 测量值能反映 AECOPD 患者的气道炎症水平,糖皮质激素可以提高 AECOPD 患者治疗的有效率,FeNO 值高的患者对激素治疗较敏感。

FeNO < 27 ppb 非激素治疗组中有 2 例患者给予常规治疗后效果不佳,加用激素治疗后症状逐渐缓解。考虑 FeNO 值较低的原因可能与患者气道阻塞症状重,测定时呼出气流量较小,配合度不佳等相关,说明 FeNO 测值易受多因素的影响<sup>[13]</sup>。本研究中部分症状评估为 4 级的患者 FeNO 测值不高,提示 FeNO 测值与患者症状严重程度并不呈正相关<sup>[14]</sup>。

老年人群作为一个特殊的群体,往往合并多种慢性疾病,COPD 急性发作时过多及长时间应用糖皮质激素特别是静脉使用,使高血压、高血糖、精神异常、消化道溃疡等不良反应事件增多。本研究中 FeNO < 27 ppb 的激素治疗组与非激素治疗组患者疗效差异无统计学意义,说明在部分低 FeNO 值的老年 AECOPD 患者中可以考虑以抗生素为主的初始治疗方案,可减少不必要的糖皮质激素的使用及相关不良反应。但治疗过程中应及时评估患者病情变化,疗效不佳时及时加用激素。

对于老年患者来说,目前的气道炎症检测方法如纤维支气管镜检查肺泡灌洗、诱导痰细胞分类检测技术<sup>[15]</sup>等存在局限性。而 FeNO 检测方便快捷、无创、操作简单、重复性好、配合度高,在反映老年 AECOPD 患者的气道炎症水平、预测患者对激素的反应性、减少药物的不良反应方面有一定的意义,可作为现有 COPD 诊疗中的临床辅助检查工具。

表 3 治疗期间药物不良反应

[例(%)]

组别	例	咽部不适	血糖升高	高血压	精神异常	胃肠不适	合计
FeNO ≥ 27 ppb							
激素组	25	2(8) *	2(8) *	1(4) *	2(8) *	1(4)	8(32) *
非激素组	25	0	0	0	1(4)	3(12)	4(16)
FeNO < 27 ppb							
激素组	25	1(4) *	2(8) *	1(4) *	1(8) *	2(4)	7(28) *
非激素组	25	0	0	0	0	2(8)	2(8)

注:与非激素组比较, \*  $P < 0.05$

## 参 考 文 献

- 肖幸,余维巍,杨艳,等.长效  $\beta_2$  激动剂/吸入糖皮质激素加用噻托溴铵 Respiimat(R)治疗高龄慢性阻塞性肺疾病[J].内科急危重症杂志,2018,24(1):16-18.
- Barnes PJ,Dweik RA,Gelb AF,et al. Exhaled nitric oxide in pulmo-

nary diseases: a comprehensive review [J]. Chest, 2010, 138 (3): 682-692.

- Aminuddin F,Hackett TL,Stefanowicz D,et al. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Pulm Med,2013,13(1):64.

(下转第 377 页)

重程度密切相关,且 H<sub>2</sub>S 与部分血栓弹力图参数存在一定的相关性。组织因子(tissue factor, TF)是外源性凝血途径的启动因子,炎症反应可以通过 NF-κB 途径促进 TF 表达,进而影响机体的凝血功能,且炎症反应程度越剧烈,凝血作用越强<sup>[17,18]</sup>。H<sub>2</sub>S 具有促炎作用,因此可以推断 H<sub>2</sub>S 可通过促进相关炎症因子的表达,介导凝血功能障碍,然而其具体的作用机制还有待进一步的研究。

综上所述,AP 患者存在一定的凝血功能障碍,H<sub>2</sub>S、Apelin-36 水平与患者的病情严重程度密切相关,其中 H<sub>2</sub>S 表达水平与部分血栓弹力图参数存在一定的相关性。

### 参 考 文 献

- 1 赵铭,江小云,邓宏,等.生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):210-212.
- 2 黄惊鸿,卢根林,斯伟宏,等.硫化氢在重症急性胰腺炎患者血浆中的表达及意义[J].中国中西医结合外科杂志,2012,18(1):25-27.
- 3 Han S, Englander EW, Gomez GA, et al. Apelin regulates nuclear factor-κB's involvement in the inflammatory response of pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(1):64-70.
- 4 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014 版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(1):1-5.
- 5 王逸君,王志明,徐自强,等.急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996 年第二次方案)[J].中华外科杂志,1997(12):70-72.
- 6 杨立新,杜丽川,刘欣,等.四种评分标准对高脂血症性急性胰腺炎病情和预后的评估作用[J].中华内科杂志,2016,55(9):695-699.
- 7 Gomercic C, Gelsi E, Van GD, et al. Assessment of D-dimers for the early prediction of complications in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2016, 45(7):980-985.
- 8 张静,李旭光,芮小江,等.急性胰腺炎恢复期患者血清再生相关细胞因子水平及其与胰腺功能的关系[J].现代生物医学进展,2014,14(27):5311-5314,5319.
- 9 严广斌.血栓弹力图[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(1):109-109.
- 10 孙存杰,赵晖.血栓弹力图的临床应用进展[J].中华急诊医学杂志,2016,25(2):245-250.
- 11 Rao CY, Fu LY, Hu CL, et al. H<sub>2</sub>S mitigates severe acute pancreatitis through the PI3K/AKT-NF-κB pathway in vivo[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15):4555-4563.
- 12 李卫,周筱筠,卢先州,等.重症急性胰腺炎大鼠血清 Apelin、C 反应蛋白及肿瘤坏死因子-α 水平变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2080-2082.
- 13 贾丽萍,鲁厚胜,王丹,等.硫化氢在评价急性胰腺炎严重程度中的作用研究[J].重庆医学,2017,46(4):489-490,493.
- 14 张永,李斌,鲁彦,等.外源性硫化氢对急性坏死性胰腺炎的影响[J].中国普外基础与临床杂志,2013,20(4):385-388.
- 15 Han S, Englander EW, Gomez GA, et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(2):G139-G150.
- 16 吴峥嵘,谭利明,赵鑫,等.Apelin-13 对实验性自身免疫性神经炎大鼠淋巴结中炎症因子 TNF-α、IL-6 和 IFN-γ 表达的影响[J].中国医药导报,2014,11(4):17-20.
- 17 张心武,袁庆功,吴涛,等.重症胰腺炎大鼠血清和胰腺组织 Ang II、TNF-α、IL-10 水平的变化[J].内科急危重症杂志,2014,20(6):407-409.
- 18 Li X, Cheng S, Wu Y, et al. Functional self-assembled peptide scaffold inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation and apoptosis in nucleus pulposus cells by suppressing nuclear factor-κB signaling[J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(4):1082-1091.

(2018-05-24 收稿 2019-09-03 修回)

(上接第 369 页)

- 4 李娜嘉,林江涛.呼出气一氧化氮检测在呼吸道疾病诊治中的应用进展[J].中华医学杂志,2014,94(42):3354-3356.
- 5 Antus B, Barta I, Horvath I, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations [J]. Respirology, 2010, 15(3):472-477.
- 6 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8):912-930.
- 7 张树荣,张彦,安忠碧,等.呼出气一氧化氮测定指导老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期的用药选择[J].临床军医杂志,2015,43(9):903-905.
- 8 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, et al. corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(12):2527-2536.
- 9 邱川,李明才,武燕,等.慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199.

- 10 周爱媛,周子靖,赵熠阳,等.呼出气一氧化氮测定在慢性阻塞性肺疾病中的应用[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(5):369-372.
- 11 陈丹华,张敏.呼出气一氧化氮在支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病的诊断和管理中的应用[J].中国综合临床,2017,33(7):668-671.
- 12 Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD[J]. Eur Respir J, 2010, 35:72-78.
- 13 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].中华全科医学,2013,11(3):341-345.
- 14 Donohue J, Herje N, Rickard K, et al. Relationship of fractional exhaled nitric oxide levels (FeNO) to GOLD classification and underlying disease classification in COPD [J]. Chest, 2013, 144(4):719A.
- 15 缪体伟,毛兵,肖威,等.诱导痰技术在呼吸系统疾病中的应用[J].中华医学杂志,2018,98(32):2612-2614.

(2018-12-28 收稿 2019-06-16 修回)