

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.011>

慢性阻塞性肺疾病患者呼出气一氧化氮不同水平 与炎症表型的相关性

文亚坤, 林蕊艳, 杨晶晶

(首都医科大学附属北京潞河医院呼吸科, 北京 101149)

[摘要] 目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者呼出气一氧化氮(FeNO)不同水平与炎症表型的相关性。方法: 选取2016年1月至2018年6月首都医科大学附属北京潞河医院呼吸内科接诊的北京市通州区153例稳定期COPD患者为研究对象, 所有患者完善FeNO水平检测、肺功能测定、血清炎症反应标志物检测和诱导痰检测。分析FeNO水平与COPD临床特征、炎症表型的关系。结果: 随着FeNO水平升高, COPD患者肺功能降低、呼吸困难症状加重、炎症反应指标升高($P<0.05$)。不同FeNO水平COPD炎症表型分布差异有统计学意义($P<0.05$), 嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平高于非嗜酸性粒细胞性COPD患者[(35.61±7.18) ppb vs 23.47±3.02) ppb, $P<0.05$]。FeNO与嗜酸性粒细胞计数、炎症因子水平呈正相关($P<0.05$), 与肺功能呈负相关($P<0.05$)。结论: 嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平偏高, FeNO是反应COPD气道炎症反应的敏感指标。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 呼出气一氧化氮; 炎症表型; 嗜酸性粒细胞

Correlation between different levels of fractional exhaled nitric oxide and inflammatory phenotype in COPD patients

WEN Yakun, LIN Ruiyan, YANG Jingjing

(Department of Respiration, Beijing Luhe Hospital, Affiliated to Capital of Medical University, Beijing 101149, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation between different levels of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and inflammatory phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** A total of 153 COPD patients admitted to the department of respiratory of Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University in Beijing Tongzhou district from January 2016 to June 2018 were selected as the study subjects. All patients improved FeNO level detection, lung function detection, serum inflammatory reaction markers detection and induced sputum test. The relationship between FeNO level and clinical features and inflammatory phenotypes of COPD was analyzed. **Results:** With the increase of FeNO level, the lung function decreased, dyspnea symptoms increased, and inflammatory response indicators increased of COPD

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-19

通信作者 (Corresponding author): 杨晶晶, Email: 3237199649@qq.com

patients ($P<0.05$). The inflammatory phenotypes of COPD at different FeNO levels was statistically significant ($P<0.05$). FeNO levels in eosinophilic COPD patients were higher than those in non-eosinophilic COPD patients [(35.61 ± 7.18) ppb vs (23.47 ± 3.02) ppb, $P<0.05$]. FeNO was positively correlated with eosinophil count and inflammatory factor levels ($P<0.05$), and negatively correlated with lung function ($P<0.05$).

Conclusion: FeNO level is high in eosinophilic granulocyte COPD patients in Beijing. FeNO is a sensitive indicator of airway inflammation in COPD.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; fractional exhaled nitric oxide; inflammatory phenotype; eosinophils

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是长期慢性气道炎症引起的气道、血管结构重构,以不可逆气流受限为特征,气流受限和血管重构相互作用加重气道炎症反应,导致病情进展^[1-3]。肺功能检测、血清学标志物、COPD症状评分均可在一定程度上反应COPD病情严重程度^[4],但不能对COPD气道炎症反应进行直接、客观的评价。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是气道炎症性标志物,能客观、定量反应气道炎症水平,具有无创、简单、可重复操作等优势^[5],被证实与COPD炎症反应、肺功能均有关^[6]。FeNO水平在不同地区、种族、过敏状态等人群中表现出差异化,且目前尚无FeNO水平与COPD炎症表型的相关研究。鉴于此,本研究招募首都医科大学附属北京潞河医院呼吸内科接诊的北京市通州区153例稳定期COPD患者,分析其FeNO水平及其与COPD炎症表型的关系,探讨FeNO在COPD临床诊治中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年1月至2018年6月首都医科大学附属北京潞河医院呼吸内科接诊的北京市通州区的153例稳定期COPD患者为研究对象。纳入标准:符合2013年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组拟定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中COPD诊断标准^[7];患者年龄 >18 岁;知情并同意参与本研究;配合检查者。排除标准:哮喘患者;胸腔积液、器质性肺部疾病、严重肺部感染;肺部恶性肿瘤或占位性病变、胸部外伤畸形;近期肺部手术、吸入激素治疗、正在吸烟患者。本研究已获得首都医科大学附属北京潞河医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 FeNO 测定

设备为瑞典尼尔斯呼出一氧化氮测定系统(NIOX MINO, 传感器型号TK300/500),方法参照美国胸科协会/欧洲呼吸学会(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ESR)推荐的《FeNO检测指南》^[8]中标准化测量流程进行操作,受试者吸入经过专用过滤器后去除外源性一氧化氮(nitric oxide, NO)气体至最大肺活量后,以50 mL/s气流速度呼气,呼气压力控制在10~20 cmH₂O, NO分析仪自动计算结果,取3次测量平均值。 $\text{FeNO(ppb)} = \text{检测结果} \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ 。按照FeNO水平分为4个等级,低水平 $\text{FeNO} < 25 \text{ ppb}$,中水平 $25 < \text{FeNO} < 50 \text{ ppb}$,高水平 $\text{FeNO} > 50 \text{ ppb}$,持续高水平 $\text{FeNO} > 50 \text{ ppb}$ (规律应用药后)^[8]。

1.2.2 诱导痰检测

诱导前10 min吸入硫酸沙丁胺醇400 μg ,清水漱口,3%高渗盐水超声雾化15 min,用力咳痰至培养皿,有不适情况终止诱导。提取痰液经台式高速离心机(德国EPPENDORF)3 000 r/min离心10 min,磷酸缓冲盐溶液悬浮沉淀,制备细胞涂片,甲醛固定30 min,苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,光学显微镜(日本Olympus公司)下选择200个非鳞状细胞进行分类^[9]。COPD炎症表型尚无统一分类标准,本研究参照2013年中华医学会呼吸病学年会——全国呼吸病学学术会议《关于诱导痰嗜酸性粒细胞与COPD临床表型的研究》^[10]中分类标准,将嗜酸性粒细胞比例 $\geq 3\%$ 分为嗜酸性粒细胞性COPD;嗜酸性粒细胞比例 $< 3\%$ 分为非嗜酸性粒细胞性COPD。

1.2.3 COPD 症状评估

采用改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(Breathlessness Measurement Using The Modified British Medical Research Council, mMRC)对COPD患者呼吸困难严重程度进行评估^[11]。共分为0~4级,0级为剧烈活动时感到呼吸困难,1级为快步行走

或爬小坡时出现气短, 2级为平地行走慢或需停下休息, 3级为平地行走约100 m或数分钟后需停下喘气, 4级为存在严重呼吸困难而无法出门, 或穿脱衣服时可出现呼吸困难。级别越高, 呼吸困难程度越重。

1.2.4 肺功能检测

仪器为MasterScreen肺功能仪(德国耶格公司), 参照美国胸科协会肺功能检查操作规范^[12]进行检测, 输入受试者身高、体重、年龄等生理参数, 吸入沙丁胺醇200 μg , 15 min后再进行肺功能检测, 主要测量指标有: 第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, VFEV_1)、 VFEV_1 与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)的比值(FEV_1/FVC)、 FEV_1 占预计值百分数($\text{PFEV}_1/\text{pred}$)。肺功能严重程度评判标准参照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)制定的标准^[7]: I级为轻度气流受限: $\text{PFEV}_1/\text{pred} \geq 80\%$; II级为中度气流受限, $50\% \leq \text{PFEV}_1/\text{pred} < 80\%$; III级为重度气流受限, $30\% \leq \text{PFEV}_1/\text{pred} < 50\%$; IV级为极重度气流受限, $\text{PFEV}_1/\text{pred} < 30\%$ 。

1.2.5 外周血炎症反应指标检测

采集清晨空腹静脉血5 mL, 静置30 min后, 取血清于离心管, 台式高速离心机(德国Eppendorf公司)3 000 r/min离心15 min, 取上层液, 保存于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱(日本三洋电器股份有限公司)待检。酶联免疫吸附试验测定C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析, 一般基线资料采用描述性统计, 以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示符合正态分布和方差齐性的计量资料, 采用独立样本 t 检验或单因素方差分析, 组间两两对比采用LSD- t 检验。计数资料采用Kruskal-Wallis H 检验。Spearman秩相关系数描述FeNO与COPD炎症表型的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组 COPD 患者基线资料

本组153例COPD患者中, 男92例(60.13%),

女61例(39.87%); 年龄49~68 (60.37 ± 5.91)岁; 病程3~7 (5.92 ± 2.71)年; 体重指数(BMI)19~27 (23.31 ± 4.16) kg/m^2 。民族: 汉族79例(51.63%), 回族43例(28.10%), 其他31例(20.26%)。合并疾病: 高血压22例(14.38%)、糖尿病19例(12.42%)、冠心病13例(8.50%)。吸烟史96例(62.75%)。肺功能分级: I级41例(26.80%)、II级61例(39.87%)、III级39例(25.49%)、IV级12例(7.84%)。COPD症状分级: 2级59例(38.56%)、3级75例(49.02%)、4级19例(12.42%)。肺功能指标: FEV_1 范围为1.12~2.36 (1.86 ± 0.51) L, FEV_1/FVC 范围为40.25%~72.62% ($56.71\% \pm 15.24\%$), FEV_1/pred 范围为49.52%~71.56% ($60.22 \pm 10.39\%$)。炎症反应指标: CRP范围为14.25~19.52 (21.52 ± 7.33) mg/mL , TNF- α 范围为8.56~15.24 (12.01 ± 4.66) pg/mL , IL-6范围为10.52~17.59 (14.15 ± 3.05) pg/mL , IL-8范围为8.25~19.25 (13.07 ± 5.01) pg/mL 。

2.2 不同 FeNO 水平 COPD 患者临床特征分析

FeNO低水平COPD患者92例, 中水平42例, 高水平19例, FeNO水平与民族, FEV_1 , FEV_1/pred , 肺功能分级, COPD症状分级, CRP, TNF- α , IL-6, IL-8有关($P < 0.05$), 与年龄、性别、BMI、 FEV_1/FVC 、吸烟史、合并疾病无关($P > 0.05$)。血清CRP, TNF- α , IL-6, IL-8水平随着FeNO水平增高而增高, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), FEV_1 随着FeNO水平增高而降低, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), $\text{PFEV}_1/\text{pred}$ 高水平组低于中、低水平组($P < 0.05$), 但中、低水平组组间无差异($P > 0.05$, 表1)。

2.3 不同 FeNO 水平 COPD 患者炎症表型分布情况

本组共89例患者获得诱导痰细胞学分类数据, 其他64例患者中35例诱导失败, 29例诱导痰液量较少, 未达到试验要求。89例患者其中低水平组55例, 中水平组27例, 高水平组7例, 根据分类标准, 非嗜酸性粒细胞性COPD患者78例, 嗜酸性粒细胞性COPD患者11例, 不同FeNO水平COPD患者炎症表型差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。其中嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO平均水平为(35.61 ± 7.18) ppb, 非嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平为(23.47 ± 3.02) ppb, 两组对比差异有统计学意义($t = 7.167$, $P < 0.05$)。

2.4 COPD 患者 FeNO 水平与炎症表型、炎症反应指标、肺功能指标的相关性

FeNO与CRP, TNF- α , IL-6, IL-8呈正相关

($r=0.482, 0.432, 0.295, 0.253; P<0.05$), 与VFEV₁, PFEV₁/pred呈负相关($r=-0.605, -0.521, P<0.05$), 与嗜酸性粒细胞计数呈正相关($r=0.633, P<0.05$; 图1)。

表1 不同FeNO水平COPD患者临床特征的差异

Table 1 Differences in clinical characteristics of COPD patients with different levels of FeNO

临床参数	低水平($n=92$)	中水平($n=42$)	高水平($n=19$)	F/χ^2	P
年龄/岁	60.01 $\pm$ 3.12	60.87 $\pm$ 4.05	61.01 $\pm$ 4.17	0.124	0.902
性别/[例(%)]				1.677	0.432
男	53 (57.61)	29 (69.05)	11 (57.89)		
女	39 (42.39)	13 (30.95)	8 (42.11)		
民族/[例(%)]				4.201	0.043
汉族	49 (53.26)	20 (47.62)	10 (52.63)		
回族	21 (22.83)	16 (38.10)	6 (31.58)		
其他	22 (23.91)	6 (14.29)	3 (15.79)		
BMI/(kg·m ⁻²)	23.31 $\pm$ 2.37	23.61 $\pm$ 3.12	22.65 $\pm$ 3.09	1.046	0.297
FEV ₁ /L	1.92 $\pm$ 0.55*	1.80 $\pm$ 0.39*	1.70 $\pm$ 0.32**	5.821	0.001
FEV ₁ /FVC/%	56.80 $\pm$ 15.66	56.72 $\pm$ 15.92	56.25 $\pm$ 15.01	0.169	0.973
PFEV ₁ /pred/%	61.85 $\pm$ 12.35	60.01 $\pm$ 12.09	52.79 $\pm$ 8.44**	10.251	<0.001
肺功能分级/[例(%)]				24.469	<0.001
I	29 (31.52)	11 (26.19)	1 (5.26)		
II	37 (40.22)	19 (45.24)	5 (26.32)		
III	24 (26.09)	8 (19.05)	7 (36.84)		
IV	2 (2.17)	4 (9.52)	6 (31.58)		
COPD症状分级/[例(%)]				66.156	<0.001
2级	49 (53.26)	8 (19.05)	2 (10.53)		
3级	41 (44.57)	29 (69.05)	5 (26.32)		
4级	2 (2.17)	5 (11.90)	12 (63.16)		
CRP/(mg·mL ⁻¹)	20.57 $\pm$ 5.17*	21.55 $\pm$ 5.69*	26.01 $\pm$ 8.33**	9.506	<0.001
TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	10.52 $\pm$ 2.02*	13.88 $\pm$ 3.95*	15.10 $\pm$ 4.37**	12.151	<0.001
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	12.91 $\pm$ 2.58*	15.13 $\pm$ 3.66*	17.02 $\pm$ 5.92**	10.080	<0.001
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	11.77 $\pm$ 2.99*	13.43 $\pm$ 4.02*	18.55 $\pm$ 5.15**	9.115	<0.001
吸烟史/[例(%)]	62 (67.39)	24 (57.14)	10 (52.63)	4.672	0.096
合并高血压/[例(%)]	12 (13.04)	8 (19.05)	2 (10.53)	1.106	0.575
合并冠心病/[例(%)]	8 (8.70)	4 (9.52)	1 (5.26)	0.317	0.853
合并糖尿病/[例(%)]	10 (10.87)	7 (16.67)	2 (10.53)	0.962	0.618

与低水平组相比, * $P<0.05$; 与中水平组相比, * $P<0.05$ 。

Compared with low level group, * $P<0.05$; compared with medium level group, * $P<0.05$.

表2 COPD患者炎症表型分布

Table 2 Inflammatory phenotype distribution in COPD patients

FeNO水平	<i>n</i>	非嗜酸性粒细胞性COPD(<i>n</i> =78)/[例(%)]	嗜酸性粒细胞性COPD(<i>n</i> =11)/[例(%)]
低水平	55	54 (69.23)	1 (9.10)
中水平	27	22 (28.21)	5 (45.45)
高水平	7	2 (2.56)	5 (45.45)
χ^2		29.136	
<i>P</i>		<0.001	

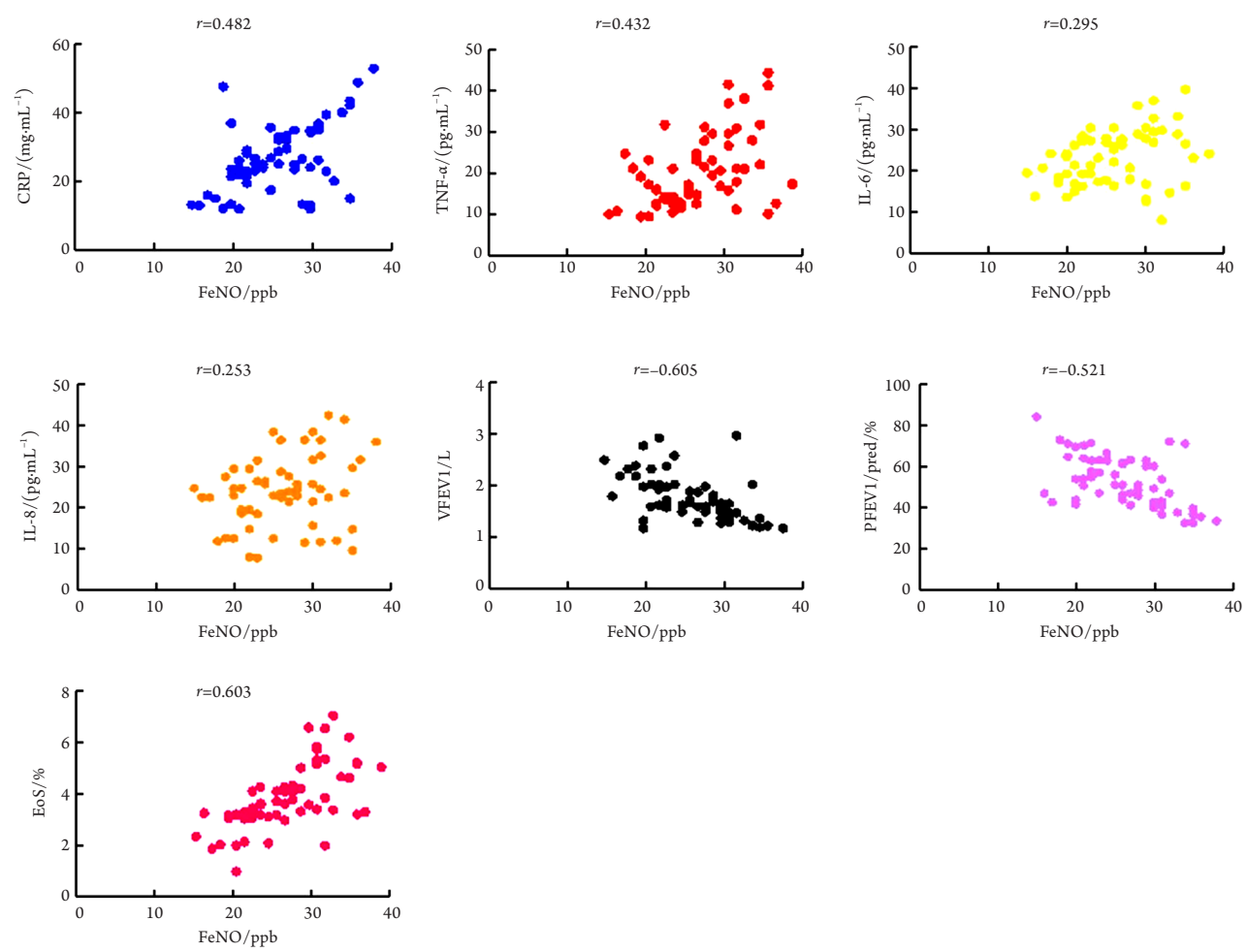


图1 FeNO水平与炎症表型、炎症反应指标、肺功能指标的散点图

Figure 1 Scatter plots of FeNO levels and inflammatory phenotypes, inflammatory response indicators or lung function indicators

3 讨论

COPD发病率、病死率不断升高^[13]，严重影响患者生活质量和生命安全。炎性介质及细胞因子介导的炎症反应在COPD发病和进展中有关键

作用^[14]，不同COPD分期患者预后差异较大，因此寻找一种操作简便、可直接反应气道炎症反应水平的检测指标尤为重要。NO是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)以L-精氨酸为底物由肺组织、血管内皮细胞、神经组织等产生，可

扩张血管、支气管,兼具神经递质作用^[15]。炎症状态下,NOS表达增加,促使气道上皮细胞产生大量NO,因此检测FeNO可反应气道炎症^[16-17]。但是FeNO在COPD的诊治研究仍处于探索阶段,国内尚无统一诊断标准,FeNO水平受样本地区、年龄、性别、种族差异影响较大,北京是我国经济、文化、政治中心,汇聚来自全国不同地区、不同民族人群,为此本研究探讨北京市COPD患者FeNO水平与炎症表型关系具有一定代表性。

本研究分析了不同FeNO水平患者的临床特征,结果显示:不同FeNO水平组患者年龄、性别、BMI、FEV₁/FVC、吸烟史、COPD家族史、合并疾病类型均无差异性,提示FeNO水平与以上临床指标无关,但不同民族FeNO水平差异有统计学意义,表现在回族以中高FeNO水平居多,汉族以中低FeNO水平居多,提示FeNO与种族差异存在一定的关系。不同FeNO水平组患者VFEV₁,PFEV₁/pred,肺功能分级,COPD症状分级,CRP,TNF- α ,IL-6,IL-8均有显著差异,且血清CRP,TNF- α ,IL-6,IL-8水平随着FeNO水平增高而增高,VFEV₁随着FeNO水平增高而降低,相关性分析结果显示FeNO水平与CRP,TNF- α ,IL-6,IL-8呈正相关,与VFEV₁,PFEV₁/pred呈负相关,证实FeNO水平可有效反应COPD气道炎症反应状态、患者临床症状、疾病严重程度,支持FeNO作为气道炎症反应标志物的观点。王海峰等^[5]对比了70例COPD患者和50例健康志愿者FeNO水平,结果显示:COPD患者FeNO水平明显高于健康志愿者,且FeNO水平与VFEV₁,PFEV₁/pred呈负相关,与本研究结果相符。

COPD患者气道炎症反应表现为嗜酸性细胞浸润,同时伴有CD⁺淋巴细胞、中性粒细胞增高^[18]。ATS建议对嗜酸粒细胞介导的气道炎症行FeNO检查^[19]。王中新等^[20]研究显示:哮喘患者FeNO水平与嗜酸性粒细胞性气道炎症显著相关。研究^[5]发现:COPD患者FeNO水平与外周血中性粒细胞、嗜酸性粒细胞水平呈正相关,提示FeNO水平越高,外周血嗜酸性粒细胞计数越高,FeNO与嗜酸性粒细胞性COPD也存在一定的关系。本研究不同FeNO水平COPD患者炎症表型分布差异有统计学意义,其中54.55%嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平为中高水平,而非嗜酸性粒细胞性COPD患者35.90%为中高水平,嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平为(35.61 $\pm$ 7.18) ppb,明显高于非嗜酸性粒细胞性COPD患者,以上结果均证实嗜酸性粒细胞性COPD与FeNO水平存在密切

的关系。相关性分析显示FeNO水平与嗜酸性粒细胞计数呈正相关($r=0.617$, $P<0.05$),说明FeNO水平升高提示嗜酸性粒细胞性COPD的发生。但是,FeNO在COPD患者中的水平变化尚存在一定争议,Bazeghi等^[21]检测91例COPD不同亚型患者FeNO水平,发现每个亚型组患者FeNO水平并无差异,指出FeNO不能作为评估COPD局部炎症的生物标志物。Donohue等^[22]研究发现:COPD患者FeNO水平明显增加,FeNO水平可用于识别气道炎症反应,以及指导临床治疗。Soter等^[23]前瞻性分析49例吸烟的COPD急性加重期(AECOPD)患者,发现无论患者是否接受过糖皮质激素治疗,嗜酸性粒细胞(EOS)百分比与FeNO浓度均呈显著正相关,FeNO水平可有效预测COPD病情加重时痰EOS计数水平,与本研究结果一致。

综上所述,FeNO水平可反应COPD患者肺功能,是气道炎症反应敏感指标,嗜酸性粒细胞性COPD患者FeNO水平显著高于非嗜酸性粒细胞性COPD。但由于本研究纳入样本例数较少,且仅限于北京通州地区一家医院数据,未采用多中心横断面研究,具有一定局限性。同时COPD炎症表型存在多样性,且尚无统一分型标准,FeNO水平可能受多种因素影响,因此FeNO水平并不能作为COPD炎症表型的独立鉴别因素,FeNO水平与COPD炎症表型的关系仍待进一步扩大样本例数和深入研究来证实。

参考文献

1. Hagedorn SD. Acute exacerbations of COPD[J]. Postgrad Med, 2016, 91(1): 105-112.
2. 王红阳,付爱双,王袁,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8的检测及临床意义[J].中国现代医学杂志,2014,24(26): 109-112.
WANG Hongyang, FU Aishuang, WANG Yuan, et al. Detection and clinical significance of serum CRP, TNF-alpha, IL-6 and IL-8 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2014, 24(26): 109-112.
3. 蔡蓉,郭雪君. AECOPD患者炎症相关指标检测及临床意义[J].临床肺科杂志,2013,18(11): 1948-1949.
CAI Rong, GOU Xuejun. Detection of inflammation-related indicators of AECOPD patients and its clinical significance[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2013, 18(11): 1948-1949.
4. 蔡婷婷,许浦生.慢性阻塞性肺疾病患者痰中IL-17、TGF- β 1、IL-10水平与肺功能、生活质量的关系[J].热带医学杂志,2014,

- 14(8): 1017-1020.
CAI Tingting, XU Pusheng. The pathological roles of levels of IL-17, TGF- β 1 and IL-10 in the sputum of COPD patients[J]. Journal of Tropical Medicine, 2014, 14(8): 1017-1020.
5. 王海峰, 杨文林, 王丽华. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气一氧化氮水平的变化及临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 523-526.
WANG Haifeng, YANG Wenlin, WANG Lihua. Changes of exhaled nitric oxide level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science, 2017, 37(4): 523-526.
6. 杨妍, 陈如华, 王岑, 等. 呼出气一氧化氮水平与COPD患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 及呼吸功能的相关性[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 78-80.
YANG Yan, CHEN Ruhua, WANG Cen, et al. Correlation between exhaled nitric oxide level and serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Tropical Medicine, 2017, 17(1): 78-80.
7. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2013)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2013, 36(4): 255-264.
8. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendation for standardized procedures for the on-line and off-line measure of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children 2005[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8): 912-930.
9. 熊健. 正常人呼出气一氧化氮(FeNO)水平调查及哮喘患者FeNO不同水平与炎症表型的相关性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
XIONG Jian. Reference values of exhaled nitric oxide (FeNO) in healthy adults and the correlation between different level of FeNO and inflammation phenotypes in patients with asthma[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.
10. 张静, 王新茂, 陈亚红, 等. 关于诱导痰嗜酸性粒细胞与COPD临床表型的研究[C]. 中华医学会呼吸病学会年会—全国呼吸病学学术会议, 2013.
ZHANG Jing, WANG Xinmao, CHEN Yahong, et al. Study on Eosinophil in induced Sputum and COPD Clinical Phenotype[C]. Annual Conference of Respiratory Diseases of Chinese Medical Association—National Academic Conference on Respiratory Diseases, 2013.
11. 陈果, 李小惠, 李蔚. 应用改良版英国医学研究委员会呼吸问卷、自我评估测试问卷和临床问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者健康状况的比较研究[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(1): 59-60.
CHEN Guo, LI Xiaohui, LI Wei. Comparison of applications of mMRC, CAT and CCQ questionnaire in assessment of the health status of patients with COPD[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2015, 12(1): 59-60.
12. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American thoracic society technical statement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(11): 1463-1472.
13. 高晶晶, 程意, 罗勇. COPD常见共患病及其流行病学特点和临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 70-75.
GAO Jingjing, CHENG Yi, LUO Yong. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD[J]. International Journal of Respiration, 2017, 37(1): 70-75.
14. 刘正会, 李丽. 炎症因子的变化在慢性阻塞性肺疾病病程发展中的应用探讨[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(9): 1565-1567.
LIU Zhenghui, LI Li. Application of change of inflammation factors in the progression of COPD course[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2013, 18(9): 1565-1567.
15. 刘国华. 呼出气一氧化氮对嗜酸性粒细胞表型哮喘患者诊断及吸入糖皮质激素疗效评价的意义[D]. 新乡: 新乡医学院, 2017.
LIU Guohua. Significance of exhaled nitric oxide in diagnosis of eosinophil phenotype asthma and evaluation of inhaled glucocorticoid therapy[D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2017.
16. 夏清, 潘频华, 王展, 等. 呼出气一氧化氮检测在支气管炎症性肺疾病中的临床应用[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(4): 365-370.
XIA Qing, PAN Pinhua, WANG Zhan, et al. Fractional exhaled nitric oxide in bronchial inflammatory lung diseases[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(4): 365-370.
17. 王霞, 魏春华, 王新强, 等. 呼出气一氧化氮对支气管哮喘的诊断价值及其与气道炎症的相关性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(12): 905-910.
WANG Xia, WEI Chunhua, WANG Xinqiang, et al. Study on diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for asthma and the correlation between it and airway inflammation[J]. International Journal of Respiration, 2017, 37(12): 905-910.
18. 刘波, 宋铁友, 宋卓, 等. 慢性阻塞性肺病患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 40-43.
LIU Bo, SONG Tieyou, SONG Zhuo, et al. Changes and clinical significance of fraction of exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral

- Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23(4): 40-43.
19. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, 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.
 20. 王中新, 余红, 叶贤伟, 等. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与外周嗜酸性粒细胞的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1600-1602.
WANG Zhongxin, YU Hong, YE Xianwei, et al. Correlation of exhaled nitric oxide with EOS in asthmatic patients[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(9): 1600-1602.
 21. Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jørgensen E, et al. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD[J]. Respir Med, 2011, 105(9): 1338-1344.
 22. Donohue JF, 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.
 23. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide[J]. Inflammation, 2013, 36(5): 1178-1185.

本文引用: 文亚坤, 林蕊艳, 杨晶晶. 慢性阻塞性肺疾病患者呼出气一氧化氮不同水平与炎症表型的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 299-306. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.011

Cite this article as: WEN Yakun, LIN Ruiyan, YANG Jingjing. Correlation between different levels of fractional exhaled nitric oxide and inflammatory phenotype in COPD patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(2): 299-306. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.011