

# FENO在哮喘诊治中的应用及进展

陈子彦

支气管哮喘是一种多种炎症细胞及其所分泌炎症因子介导的慢性呼吸系统疾病,气道的慢性炎症及高反应性是其标志性特征<sup>[1]</sup>,哮喘治疗首要目标是控制哮喘症状、减少发作次数、保护肺功能。1991年哮喘治疗指南第一次提出以哮喘症状及肺功能作为哮喘临床诊治的参考标准,以此判断治疗是否有效,气道炎症是否控制。后续研究表明病人主诉喘息气急等症状并不能准确反映气道炎症,同时气道炎症与症状、肺功能相关性较差<sup>[2]</sup>。支气管镜下黏膜活检、肺泡灌洗液检查是评估气道炎症的金标准,但是创伤较大且价格昂贵,长期随访病人依从性较差,在临床使用较少,而诱导痰嗜酸性粒细胞计数、尿液白三烯检测等虽属于无创检查,但低特异性及敏感性使其临床运用存在局限。近几年来呼出气一氧化氮(fraction of exhaled NO, FENO)作为客观反应气道炎症指标迅速成为临床及科研焦点,因其测定较其他检查有无创、简便、可重复性好等特点,使其在气道炎症的监测中有很大的优势。

## 1 FENO及其检测

1.1 FENO的来源 NO主要由气道上皮细胞、内皮细胞及炎症细胞合成,广泛存在于呼吸道与肺泡中。内源性NO在气道功能调节中扮演着重要的角色,是由L-精氨酸和氧在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)作用下生成的气态信号分子。NOS至少包括三个不同亚型,结构型NOS同工酶包括神经元型NOS(NOS1)和内皮细胞型NOS(NOS3),分别存在于胆碱能神经元细胞内及肺循环血管内皮细胞内,通过Ca<sup>2+</sup>活化介导产生少量NO,调节气道内神经递质及局部血流<sup>[3]</sup>。诱导性NOS被TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 等炎症介质诱导表达,存在于哮喘患者气道内皮细胞或慢性阻塞性肺疾病患者外周小气道中,不依赖Ca<sup>2+</sup>即生成大量NO,产生炎症后效应,是炎症状态下引起NO升高的主要原因。而NOS酶活性可被糖皮质激素抑制。

Gustafsson研究团队<sup>[4]</sup>在1991年首次对荷兰猪、兔子、人等呼出气行NO检测,结果发现内源性NO可以在呼出气检测出,并且NO水平与呼吸道疾病有相关性,后续其他研究发现哮喘患者体内内源性NO水平较健康人高,糖皮质激素治疗后NO水平明显下降。至今为止众多文献均支持FENO可作为反应气道炎症水平的客观标志物。

1.2 FENO检测 FENO检测包括在线和离线测定两种方式。离线测定方法为将患者气体样本收集并储存在容器中,后续再行FENO水平检测。该测量方法在科研和临床中多用于婴幼儿患者。在线测定方法为在检测机器下直接实时检测患者FENO浓度。研究表明FENO水平与呼气流速有关,流速越大FENO水平越低<sup>[5]</sup>,该现象可能与NO从细胞内向气道弥散过程有关,流速越快弥散时间缩短,因此1999年ATS/ERS协会倡议FENO测定需统一规定呼气流速。2005年修正版指南统一FENO测量的标准为:患者吸入不含NO气体达肺总容积,以50 ml/s流速呼出气体,直到呼气过程中出现超过2 s的平台期,得出测量结果,重复3次取平均值,以保证结果可重复性<sup>[6]</sup>。

## 2 FENO参考值

FENO水平受众多混杂因素影响,拟定正常健康人群中FENO参考值仍是一项极具挑战性任务。回顾分析遵循ATS/ERS指南中推荐测量方法的FENO相关研究发现,健康成年人群中FENO平均值位于10~33 ppb,健康儿童FENO平均值位于5~14 ppb,成年哮喘患者FENO平均值位于6~98 ppb,哮喘患儿中FENO平均值位于11~44 ppb。Travers等<sup>[7]</sup>通过多元建模探讨各因素对FENO测量的影响,结果发现FENO水平与吸烟状态、异质性、性别等因素明显相关。后续其他学者在儿童哮喘研究中也证实年龄、性别、身高、饮食、运动、吸烟状态等非疾病相关因素均可影响FENO水平<sup>[8]</sup>。临床医生在临床实践中要注意判断。我国学者对国内儿童研究发现,男性、反复气急、家族性哮喘、反复鼻炎、花粉等过敏及医生诊

断为哮喘等因素均可引起FENO水平升高,但过敏感气道炎症、哮喘是引起FENO水平上升的主要因素。既往研究将筛查哮喘的FENO界值设为20~25 ppb<sup>[9]</sup>,然而哮喘控制良好的患者FENO值可为22~44 ppb, FENO水平在健康人及哮喘患者之间存在少许重叠区域。由于混杂因素干扰、健康人与哮喘患者参数部分重叠等原因,FENO目前在临床中难以常规使用,检测时需考虑不同临床应用背景及目的。

### 3 FENO与哮喘

**3.1 FENO与哮喘诊断** 常规哮喘诊断标准为气道可逆性、高反应性及慢性气道炎症,肺功能检查和临床症状仅能反映气道的生理情况,不能及时准确反映气道炎症程度。研究发现FENO、气道嗜酸性粒细胞和气道慢性炎症之间有较好相关性,FENO可以反映潜在气道炎症水平<sup>[10-13]</sup>,理论上可用于明确哮喘诊断。Dupont等<sup>[10]</sup>研究发现FENO界值设为16 ppb时,诊断哮喘敏感性为85%,特异性90%。Heffler团队<sup>[11]</sup>研究纳入48位持续存在哮喘样或过敏性鼻炎症状的非吸烟患者,结果发现哮喘患者平均FENO水平(60 ppb)较对照组(30 ppb)明显增高( $P<0.05$ ),当FENO界值设为36 ppb时,诊断哮喘的敏感性、特异性分别为54%,82%。Smith等<sup>[12]</sup>研究了FENO和诱导痰细胞计数对比常规哮喘诊断手段的可行性,结果表明,FENO值和诱导痰细胞计数诊断哮喘敏感性分别为88%、86%,敏感性比呼吸流速测量、舒张实验(0~47%)明显增高。从依从性等问题来看,FENO显然较诱导痰细胞计数检查在临床使用中更具优势。后续的研究发现,FENO联合FEV1诊断哮喘的敏感性、特异性分别为94%,93%<sup>[13]</sup>。由于众多研究的纳入排除标准、对照组选择不同等原因,导致不同研究FENO水平检测的敏感性、特异性存在不同,因此在实践中需根据不同的临床条件合理的选择FENO界值。

**3.2 FENO与哮喘控制** 哮喘治疗基本原则是控制症状及气道炎症。哮喘患者FENO水平较对照组增高2~4倍,数值大约在25~80 ppb之间,控制不佳或者哮喘急性发作期间的哮喘患者FENO数值可能更高<sup>[15,14]</sup>。因此,FENO检测或许可以作为除肺功能之外评估气道炎症的重要辅助检查。Jones等<sup>[16]</sup>研究发现在已终止吸入糖皮质激素治疗的哮喘患者中,FENO值用于评估气道炎症及哮喘控制效果与诱导痰及气道高反应性检查比同样有效,FENO水平以10 ppb、15 ppb或较基线增加60%预测哮喘控制的阳性预测值在80%~90%之间。最近有两项研究进一步评估FENO作为评估哮喘控制参数的可行性,

其中Meyts等<sup>[17]</sup>研究纳入73位年龄5~18岁的哮喘患儿,根据 $\beta$ 受体激动剂使用频率、白天及夜间哮喘症状、肺功能结果综合评估哮喘控制情况将患者分为哮喘控制良好、控制可、控制差三组,研究结果表明哮喘控制差组FENO平均水平(28 ppb)较其他两组明显增高。在Smith等<sup>[18]</sup>开展的比较FENO动态监测与传统指南指导哮喘治疗的差异性研究中发现,FENO动态监测组哮喘急性发作减少46%,但差异无统计学意义。而FENO组与传统方法治疗组比,可明显减少吸入糖皮质激素平均使用剂量。由此可知,通过对FENO的监测可以及时发现气道炎症变化,评估哮喘病情,积极调整药物,从而更加有效地控制哮喘。

**3.3 FENO与哮喘治疗** 2003年美国食品药品监督管理局允许NO检测系统用于哮喘临床诊治,但仅限监测哮喘患者抗炎治疗疗效。Smith等<sup>[19]</sup>进行的研究发现FENO水平高于45~50 ppb提示糖皮质激素治疗反应敏感,认为FENO可用于评估气道炎症糖皮质激素治疗反应,预测激素治疗是否敏感,结论与Ferrer<sup>[20]</sup>研究指出的FENO水平与气道嗜酸性炎症正相关的观点相一致。Little等<sup>[21]</sup>进行的一项研究发现基线FENO水平越高患者,激素治疗收益更大。Taylor研究团队<sup>[22]</sup>也证实气道可逆性阻塞患者中,若儿童患者FENO高于35 ppb、成人患者FENO高于50 ppb,糖皮质激素治疗敏感。

FENO不仅可用于预测激素治疗敏感性,目前还在进行多项通过FENO调整激素剂量的研究,其中smith团队<sup>[23]</sup>选取97位已予以正规激素治疗哮喘患者,将患者随机分组,分别根据FENO与传统指南推荐方法指导激素用量,结果发现FENO组每天可减少近40%氟替卡松用量( $P<0.05$ ),同时哮喘急性发作次数减少,但差异不具统计学意义。Pijnenburg等<sup>[24]</sup>在研究中比较分别按照哮喘症状及联合FENO水平调整85位哮喘患儿激素用量,结果发现2组病人1年内激素剂量未有明显区别,但是FENO水平联合症状共同调整激素量组患儿气道高反应性明显改善。其余研究还发现吸入性糖皮质激素治疗后FENO较治疗前下降超过20%提示目前治疗疗效佳,无症状患者若FENO水平低于25 ppb,吸入性糖皮质激素可以减量甚至停药<sup>[25]</sup>。

慢性气道炎症是支气管哮喘的基本病理特征,FENO运用于哮喘诊断与治疗是里程碑式的进步,并且拓展了慢性气道炎症无创性检测领域。FENO水平与哮喘症状控制、预测急性发作风险之间相关性好,

是非常有前景的气道炎症标志物。FENO要成为临床医生诊治哮喘的常规工具,目前仍然存在着局限性,如健康人群FENO正常范围、哮喘类型异质性问题还未完全解决,但是FENO可以成为传统检查的重要有益补充。

#### 参考文献

- Bateman ED, Hurd S S, Barnes P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 143-178.
- Sont JK, Han J, Van Krieken JM, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids[J]. *Thorax*, 1996, 51(5): 496-502.
- Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location[J]. *Annual review of physiology*, 2002, 64(1): 749-774.
- De Sanctis GT, MacLean JA, Hamada K, et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(10): 1621-1630.
- Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide [J]. *AM J Resp Crit Care*, 1997, 155(1): 260-267.
- Offline NO. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999[J]. *AM J Resp Crit Care*, 1999, 160(6).
- Travers J, Marsh S, Aldington S, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults[J]. *AM J Resp Crit Care*, 2007, 176(3): 238-242.
- Yao TC, Lee WI, Ou LS, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2): 378-384.
- 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 Resp Crit Care*, 2011, 184(5): 602.
- Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma[J]. *Chest*, 2003, 123(3): 751-756.
- Heffler E, Guida G, Marsico P, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms[J]. *Resp Med*, 2006, 100(11): 1981-1987.
- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests [J]. *AM J Resp Crit Care*, 2004, 169(4): 473-478.
- Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma?[J]. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(1): 49-56.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics [J]. *Eur Respir J*, 1993, 6(9): 1368-1370.
- Pijnenburg MW H, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(2): 246-259.
- Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control [J]. *AM J Resp Crit Care*, 2001, 164(5): 738-743.
- Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with office evaluation of asthma control[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2003, 36(4): 283-289.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma[J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(21): 2163-2173.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response [J]. *AM J Resp Crit Care*, 2005, 172(4): 453-459.
- Ferrer M, Jarque A, Tosca R, et al. Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide? Treating the patient or the data [J]. *Allergol Immunopathol(madr)*, 2011, 39(5): 280-283.
- Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, et al. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma[J]. *Thorax*, 2000, 55(3): 232-234.
- Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management[J]. *J Allergy Clin Immun*, 2006, 117(2): 259-262.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma[J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(21): 2163-2173.
- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial [J]. *AM J Resp Crit Care*, 2005, 172(7): 831-836.
- Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, et al. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2004, 114(5): 1241-1256.

(收稿日期 2016-08-31)

(本文编辑 蔡华波)