

呼出气一氧化氮与嗜酸性粒细胞评估 COPD 糖皮质激素治疗的有效性研究

黄晓丽 陈倩 黄小芳

[摘要] 目的 探讨呼出气一氧化氮(FENO)及嗜酸性粒细胞(EOS)测定对指导慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者合理吸入型糖皮质激素(ICS)治疗的临床价值。方法 回顾性选取120例稳定期COPD患者作为观察组,将ICS治疗4周后治疗有效的患者列为A组(78例)、治疗无效的患者列为B组(42例),另选取54例正常健康志愿者为对照组,比较各组对象的FENO、EOS水平,采用ROC曲线评价FENO、EOS值对COPD患者ICS治疗效果的预测价值。结果 观察组治疗前FENO、EOS值均明显高于对照组,治疗后观察组FENO、EOS值均较治疗前明显下降,差异均有统计学意义(t 分别=21.86、13.35、17.43、13.75, P 均 <0.05);治疗前, A组、B组间FENO、EOS值比较,差异无统计学意义(t 分别=0.35、0.62, P 均 >0.05),治疗后, A组、B组的FENO、EOS值均明显低于治疗前(t 分别=19.96、8.47、11.41、5.39, P 均 <0.05),且A组患者治疗后FENO、EOS值明显低于B组(t 分别=8.36、3.41, P 均 <0.05)。经Pearson相关性分析显示, COPD患者治疗前的FENO水平与外周血EOS值呈正相关($r=0.53$, $P<0.05$),治疗后FENO值和EOS值无相关性($r=0.18$, $P>0.05$),治疗前FENO、EOS预测COPD患者ICS治疗效果的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.72、0.63。结论 FENO、EOS对于COPD患者气道炎症的评估及指导治疗有一定的临床意义。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 呼出气一氧化氮; 嗜酸性粒细胞; 吸入型糖皮质激素

Value of exhaled nitric oxide and eosinophils in evaluating the therapeutic effect of inhaled corticosteroids for COPD patients HUANG Xiaoli, CHEN Qian, HUANG Xiaofang. Department of Respiratory Medicine, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the value of exhaled nitric oxide (FENO) and eosinophil (EOS) in guiding rational inhaled corticosteroids (ICS) therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Totally 120 patients with stable COPD were retrospectively selected as observation group. After 4 weeks of ICS treatment, 78 patients with obvious improvement were enrolled as group A, 42 patients without obvious therapeutic effect were enrolled as group B. At meanwhile, 54 healthy volunteers were selected as control group. The levels of FENO and EOS among three groups were compared. The values of FENO and EOS in predicting the therapeutic effect of ICS for COPD were evaluated by ROC curve. **Results** The FENO and EOS values of the observation group before treatment were significantly higher than those of the control group, and the FENO and EOS values of the observation group after treatment were significantly lower than those before treatment ($t=21.86, 13.35, 17.43, 13.75, P<0.05$). There was no significant difference in FENO and EOS values between group A and group B before treatment ($t=0.35, 0.62, P>0.05$). After treatment, the FENO and EOS values in group A and B were significantly lower than those before treatment ($t=19.96, 8.47, 11.41, 5.39, P<0.05$). And the FENO and EOS values in group A after treatment were significantly lower than those in group B ($t=8.36, 3.41, P<0.05$). Pearson correlation analysis result showed that FENO level before treatment was positively correlated with EOS value in peripheral blood ($r=0.53, P<0.05$). There was no correlation between FENO and EOS after treatment ($r=0.18, P>0.05$). The areas under ROC curve (AUC) of FENO and EOS before treatment for predicting ICS therapeutic effect in COPD patients were 0.72 and 0.63, respectively. **Conclusion** FENO and EOS have certain clinical significance in evaluating and guiding the treatment of airway inflammation in COPD patients.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; exhaled nitric oxide; eosinophil; inhaled glucocorticoid

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.010.005

作者单位:310007 浙江杭州,杭州市中医院呼吸内科

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以不可逆的、渐进的气流受限为特征的慢性炎症性疾病^[1], 20% ~ 40% COPD 患者存在嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)气道炎症, 吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)治疗能够有效抑制炎症介质的释放, 延缓 COPD 患者病情恶化, 但患者长期大剂量应用 ICS 会产生严重的副作用^[2], 临床上迫切寻找一种或多种特异性的标志物来评估全身性糖皮质激素的使用。呼出气一氧化氮(fraction of exhaled nitric oxide, FENO)是一种新型气道炎症检测手段, 已被作为哮喘筛查、诊断的有效指标^[3]。本次研究旨在探究 FENO、EOS 在指导 COPD 患者应用 ICS 治疗方面的临床价值。

1 资料与方法

表1 两组一般资料的比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	体重指数/kg/m ²	病程/年
观察组	120	71/49	43.05 ± 12.77	20.88 ± 2.18	6.13 ± 3.54
对照组	54	30/24	42.92 ± 13.14	21.04 ± 2.25	6.22 ± 3.71

1.2 方法 观察组患者均给予包括吸氧、支气管扩张剂(雾化吸入短效β受体激动剂和短效抗胆碱能药物, 口服茶碱缓释片)、ICS 的使用, 平喘、止咳、经验性抗生素使用等对症支持治疗。采用布地奈德粉吸入剂(由 AstraZeneca AB 公司生产)400 μg 吸入治疗, 每日2次, 持续4周。

1.3 观察指标 比较两组治疗前后的 FENO、EOS 水平。观察组患者治疗后通过支气管舒张试验评定 ICS 治疗有效性并分亚组比较其治疗前后的 FENO、EOS 水平的变化。支气管舒张试验评定: 吸入沙丁胺醇后, 第1秒用力呼气容积增加≥12%, 且第1秒用力呼气容积绝对值改善≥200 ml 则评定为支气管舒张试验阳性。治疗后, 支气管舒张试验阳性或慢性阻塞性肺病评估测试(COPD assessment test, CAT)评分降低≥2分视为治疗有效, 否则视为治疗无效。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件统计分析数据, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析 FENO 与 EOS 值的相关性, 应用 ROC 曲线评价 FENO、EOS 值对 COPD 患者 ICS 治疗效果的预测价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的 FENO、EOS 值比较见表2

由表2所见, 治疗前, 观察组 FENO、EOS 值均明

1.1 一般资料 选取2018年10月至2019年5月期间于杭州市中医院呼吸内科就诊的120例稳定期 COPD 患者作为观察组, 纳入标准: ①均符合《慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略2017报告-中文版》诊断标准^[4]; ②患者近4周末全身使用过糖皮质激素; ③戒烟超过6个月或不吸烟; 可自主呼吸, 无需接受机械通气治疗; ④患者及家属知情同意。排除标准: ①胸部 CT 显示存在肺实变、渗出等合并肺部感染者; ②支气管哮喘、心血管疾病、自身免疫性疾病、其他肺部疾病者; ③合并 EOS 增高的其他相关疾病者; ④具有药物过敏史者。另选取同期正常健康体检者54例为对照组。两组在性别、年龄、病程和体重指数等一般资料比较见表1。两组比较, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

显高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=21.86、13.35, P 均 <0.05), 治疗后, 观察组 FENO、EOS 值较治疗前均明显下降(t 分别=17.43、13.75, P 均 <0.05)。观察组治疗后 FENO、EOS 值与对照组比较, 差异有统计学意义(t 分别=8.97、3.41, P 均 <0.05)。

表2 两组治疗前后的 FENO、EOS 值比较

组别		FENO/ppb	EOS/ × 10 ⁹ /L
观察组	治疗前	30.22 ± 3.16*	4.06 ± 1.25*
	治疗后	21.75 ± 3.47 ^{#Δ}	2.08 ± 1.05 ^{#Δ}
对照组	治疗前	17.12 ± 4.58	1.58 ± 0.95
	治疗后	17.08 ± 4.61	1.53 ± 0.91

注: *: 与对照组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与同组内治疗前比较, $P < 0.05$; Δ: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.2 120例 COPD 患者根据 ICS 治疗后支气管舒张试验和 CAT 评分进行评定, 治疗有效患者78例纳入 A 组, 治疗无效患者42例纳入 B 组。ICS 治疗有效与无效患者 FENO、EOS 值比较见表3。

表3 ICS 治疗后治疗有效与无效患者 FENO、EOS 值比较

组别		FENO/ppb	EOS/ × 10 ⁹ /L
A 组	治疗前	30.05 ± 3.14	3.96 ± 1.28
	治疗后	19.57 ± 3.41*	1.83 ± 1.04*
B 组	治疗前	30.26 ± 3.22	4.11 ± 1.27
	治疗后	24.39 ± 3.13	2.58 ± 1.33

注: *: 与 B 组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3所见,治疗前,A组、B组间FENO、EOS值比较,差异无统计学意义(t 分别=0.35、0.62, P 均 >0.05),治疗后,A组、B组的FENO、EOS值均明显低于治疗前(t 分别=19.96、8.47、11.41、5.39, P 均 <0.05),且A组患者治疗后FENO、EOS值明显低于B组,差异均有统计学意义(t 分别=8.36、3.41, P 均 <0.05)。

2.3 COPD患者FENO与EOS的相关性分析 经Pearson分析显示,COPD患者治疗前FENO水平与EOS值呈正相关($r=0.53, P<0.05$);治疗后COPD患者FENO水平与EOS值无相关性($r=0.18, P>0.05$)。

2.4 FENO、EOS对COPD患者ICS治疗效果的预测价值ROC曲线分析见图1

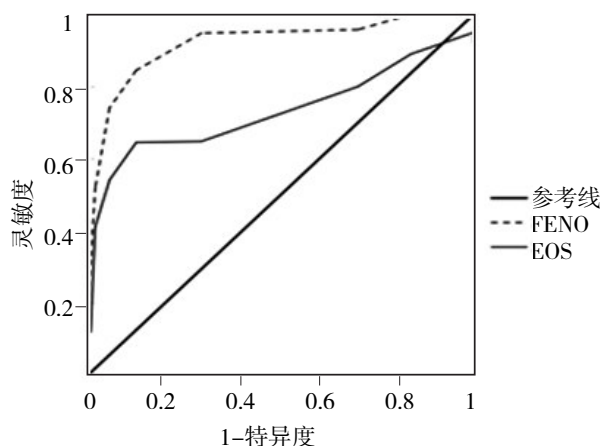


图1 FENO、EOS对COPD患者ICS治疗效果的预测价值ROC曲线分析

由图1可见,治疗前FENO、EOS值预测COPD患者ICS治疗效果的ROC曲线下面积(AUC)为0.72、0.63, FENO、EOS最佳临界值分别为26.80 ppb、3.25%,此时灵敏度为66.05%、60.23%,特异度分别为91.14%、62.57%。

3 讨论

COPD作为一种异质性疾病,ICS在COPD的治疗中发挥着重要作用,能够降低COPD治疗失败率、改善肺功能参数及呼吸困难症状^[5-7]。目前,关于COPD患者使用全身性ICS的最佳剂量、途径及持续时间尚未确定。另外,全身性ICS使用过程中给患者带来的严重不良反应也是一直制约其使用及临床治疗的难点问题。临床上亟需一种或多种指标来评估COPD患者在ICS使用中的反应性及预后情况,进而指导临床医师选择合适的治疗方案。

FENO是气道炎症反应的生物标记物,主要由气道上皮细胞所产生,上皮细胞受损或遭受炎症侵袭时一氧化氮合酶表达迅速增加,引起FENO水平

升高,其浓度和炎性细胞数目有明显的相关性,FENO水平高低能够有效地反映气道炎症的严重程度,并在评估患者肺功能方面有积极作用,且具无创、简单易行、重复性好等优点^[8,9]。本次研究结果显示,COPD患者FENO值明显高于健康人群,而接受治疗后的COPD患者FENO值较治疗前明显下降,治疗有效者(支气管舒张试验阳性或CAT评分降低 ≥ 2 分)FENO值明显低于治疗无效者(P 均 <0.05);ROC曲线显示:治疗前FENO值预测COPD患者ICS治疗效果的AUC为0.72,与许文飞等^[10]研究结果相符合。提示FENO测定在指导COPD患者合理吸入ICS治疗中具有明确价值。

EOS存在于COPD患者的血液循环中,与机体的炎性递质协同作用,造成支气管黏膜上皮与基质细胞功能受损,引发机体的炎症反应^[11]。COPD患者的EOS炎症比例约占30%,由于灌洗液、诱导痰受污染情况较多且需要多次检查,准确性不高,国内学者多支持用血EOS计数作为评估全身性ICS治疗反应的标志物^[12,13]。本次研究结果显示,COPD患者EOS水平明显高于健康人群,治疗后的COPD患者EOS水平明显低于治疗前,治疗有效者(支气管舒张试验阳性或CAT评分降低 ≥ 2 分)EOS值明显低于治疗无效者(P 均 <0.05),治疗前EOS值预测COPD患者ICS治疗效果的AUC为0.63。这与其它学者的报道^[14,15]结果相接近,提示外周血EOS在评估COPD患者ICS治疗效果中具有明确价值,EOS可用于评估全身糖皮质激素治疗的反应性及预后。经Pearson相关性分析显示,COPD患者治疗前FENO与EOS值呈正相关($P<0.05$),提示FENO与EOS在COPD患者气道炎症中发挥协同作用。

综上所述,FENO、EOS对于COPD患者气道炎症的评估及指导治疗中具有一定的临床价值,但本次研究样本量较小,追踪时间偏短,可能对结果产生一定的影响,有待今后扩大样本,延长随访周期进一步研究验证。

参考文献

- 王蕾,杨汀,王辰.2017年版慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略解读[J].中国临床医生杂志,2017,45(1):104-108.
- Couillard S, Larive P, Courteau J, et al.Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions[J].Chest, 2017, 151(2):366-373.

(下转第893页)

- 5 张漪,顾云.整体护理在躁狂症患者中应用的效果分析[J].实用临床护理学电子杂志,2018,3(24):153-154.
- 6 张丽娟,慈明塔,陈芳.丙戊酸镁联合心理康复治疗双相情感障碍躁狂发作患者的临床疗效[J].中国民康医学,2018,30(15):67-69.
- 7 秦碧勇,戴立磊,汪键,等.抑郁症患者自杀风险与共病数量、抑郁程度的相关性研究[J].重庆医学,2016,45(13):1810-1812.
- 8 白超,陈海燕.系统护理对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及生活质量的影响研究[J].中外医学研究,2018,16(34):80-81.
- 9 王洁,莫永珍,卞茸文,等.中文版8条目 Morisky 用药依从性问卷在老年2型糖尿病患者中应用信效度[J].中国老年学杂志,2015,35(21):6242-6244.
- 10 Lin K, Lu R, Chen K, et al. Differences in cognitive deficits in individuals with subthreshold syndromes with and without family history of bipolar disorder[J]. J Psychiatr Res, 2017, 8(91):177-183.
- 11 于欣,方贻儒.中国双相障碍防治指南(第二版)[M].北京:中华医学电子音像出版社,2015:3-4.
- 12 李毅坚,张程赫.双相情感障碍Ⅱ型患者的家庭经济负担和家庭功能分析评价[J].包头医学院学报,2016,32(3):6-7.
- 13 赵海英.支持性心理护理对缓解期双相情感障碍患者认知与社会功能康复的影响[J].齐鲁护理杂志,2018,24(9):27-30.
- 14 李惠平,李静芝,李立华,等.电话随访对双相情感障碍患者服药依从性及社会功能的影响[J].广东医学,2017,38(20):3222-3225.
- 15 曹民佑,卢惠鹏,吴虹,等.结构式团体心理治疗在精神分裂症康复期的应用研究[J].南昌大学学报(医学版),2014,54(2):28-30,58.
- 16 楚奇.非结构式动力团体咨询对人际交往技能提升效果的质性研究[D].武汉:华中师范大学,2014.

(收稿日期 2019-08-07)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第884页)

- 3 Neelamegan R, Saka V, Tamilarasu K, et al. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) as a biomarker to predict severity of disease and response to inhaled corticosteroid (ICS) in asthma patients[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(12):1-6.
- 4 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[S].中华全科医师杂志,2018,17(11):871-877.
- 5 Landis SH, Suruki R, Hilton E, et al. Stability of blood eosinophil count in patients with copd in the uk clinical practice research datalink[J]. J COPD, 2017, 14(4):1-7.
- 6 王莹莹,郝兴亮,冯涛,等.痰嗜酸性粒细胞评估糖皮质激素治疗 AECOPD 的疗效价值[J].临床药物治疗杂志,2017,15(7):22-25.
- 7 Xavierelsas P, Masiddebrito D, Vieira BM, et al. Odd couple: The unexpected partnership of glucocorticoid hormones and cysteinyl-leukotrienes in the extrinsic regulation of murine bone-marrow eosinopoiesis[J]. World J Exp Med, 2017, 7(1):11-24.
- 8 曾靖,胡琦,钟世民,等.学龄前儿童呼出一氧化氮及气道高反应性与哮喘控制的相关性研究[J].重庆医学,2017,46(25):3529-3531.
- 9 周娟,倪松石.慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼出气一氧化氮测定的临床意义[J].现代医学,2015,43(10):1241-1244.
- 10 许文飞.呼出气一氧化氮预测稳定期 COPD 患者吸入糖皮质激素治疗疗效的价值[D].山东:山东大学,2016.
- 11 Chowdhury RA, Azad AK, Sardar H, et al. Pattern of pulmonary involvement and outcome of aspiration pneumonia in patients with altered consciousness admitted in dhaka medical college hospital[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(1):132.
- 12 严晓林.外周血嗜酸性粒细胞对稳定期慢性阻塞性肺病患者采用吸入糖皮质激素预防急性加重的临床研究[D].苏州:苏州大学,2017.
- 13 乔欣.外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重的相关性研究[D].天津:天津医科大学,2018.
- 14 Zhou X, Dang YJ, Wang GF, et al. Effects of Aspergillus fumigatus on glucocorticoid receptor and β 2-adrenergic receptor expression in a rat model of asthma[J]. Exp Lung Res, 2017, 43(1):1-11.
- 15 刘志为.糖皮质激素治疗外周血嗜酸粒细胞增多的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(10):100-102.

(收稿日期 2019-07-26)

(本文编辑 蔡华波)