

呼出气一氧化氮在常见肺疾病中的研究进展



沈诚, 王鑫, 李鹏飞, 车国卫

四川大学华西医院 胸外科(成都 610041)

【摘要】 随着对呼出气一氧化氮(fraction of exhaled nitric oxide, FeNO)检测认识的提高,其作为一种评估气道炎症的无创安全、简单易行的方法,受到愈来愈多学者们的关注并在肺部常见疾病的诊治中得到了广泛应用。肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、慢性咳嗽等在全世界范围内均为高发病率的呼吸系统疾病,他们之间最大的共同点就是存在不同程度的气道炎症。本文就 FeNO 的来源及其在肺部常见疾病的检测意义和作用机制最新进展作一综述。

【关键词】 呼出气一氧化氮;肺炎;哮喘;慢性阻塞性肺疾病;慢性咳嗽

Advance in FeNO in common pulmonary diseases

SHEN Cheng, WANG Xin, LI Pengfei, CHE Guowei

Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: CHE Guowei, Email: Guowei_che@yahoo.com

【Abstract】 Detection of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is a safe, simple and easy method to assess airway inflammation noninvasively. Thus, FeNO detection has been paid more attention to diagnosis and guide treatment of pulmonary diseases. The common feature of pneumonia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic cough is the existence of varying degrees of airway inflammation. In this review, FeNO production and its potential pathologic and physiologic role in various pulmonary diseases were discussed.

【Key words】 FeNO; Pneumonia; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; chronic cough

肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、慢性咳嗽等在全世界范围内均为高发病率的呼吸系统疾病,他们之间最大的共同点就是存在不同程度的气道炎症^[1-6]。然而,肺功能及临床症状对于气道的炎症水平不能予以直接的反映,因此临床上迫切需要能客观地反映炎症程度的检测技术。呼出气一氧化氮于由 Gustafsson 等^[7]在 1991 年首次进行报道。在随后的研究中,各国学者对 FeNO 产生了浓厚兴趣,并完成了大量相关的临床和基础实验,其结果发现 FeNO 浓度测定是一种评估气道炎症的无创安全、依从性高的检测手段,本文重点阐述 FeNO 在常见肺疾病中的临床应用和研究进展。

1 FeNO 的来源和作用

在人体组织中 NO 广泛存在,而呼吸道中的 NO 主要由呼吸道上皮细胞产生,也可以由气道神

经、炎症细胞、平滑肌细胞产生^[6]。L-精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的催化作用下合成,这是人体内 NO 产生的机制。一氧化氮合酶包括三种类型:神经源型(nNOS)、内皮型(eNOS)和诱导型(iNOS),其中 nNOS 和 eNOS 又被称为固有型 NOS(cNOS)。其中, nNOS 主要位于神经系统, eNOS 主要分布于血管内皮细胞, iNOS 主要存在于免疫细胞中; iNOS 在正常生理状态,不产生或产生少量 NO 具有保护机体的作用,它可以松弛气道平滑肌、对抗气道高反应;仅当受炎性细胞因子刺激时,才诱发 iNOS 的表达,产生大量 NO,发挥其抗炎作用^[8]。2003 年,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 FeNO 检测产品上市。接着,分别于 2005 年和 2011 年美国胸科学会/欧洲呼吸病学会(American Thoracic Society, ATS/European Respiratory Society, ERS)联合公布呼出气一氧化氮检测标准指南,并肯定了其作为气道炎症标志物的价值^[9,10]。FeNO 的病理生理调节机制包括血管舒

张、神经传导和炎症介质等,同时,也能维持正常的肺血管阻力^[11]。少量内源性 NO 具有防止支气管过度收缩、调节肺血流和免疫功能等作用,但过量的 NO 可产生相反的效果^[12]。

2 FeNO 在常见肺部疾病中的应用

2.1 肺炎

FeNO 在肺炎诊治过程中应用的报道并不多。Lee 等^[2]研究者收集了自 2010 年 6 月到 2011 年 3 月期间,影像学提示有肺部感染和伴有发热的患者,临床初步诊断为肺炎者 60 例。所有患者均在治疗前检测两次 FeNO,同时,在治疗 2 周后复测 FeNO。结果发现,60 例患者中,共有 31 例明确诊断为急性嗜酸性粒细胞肺炎,并且这些患者治疗前的 FeNO 值均比非急性嗜酸性粒细胞肺炎患者实测值高 ($P < 0.001$)。其敏感性为 0.87,特异性 0.83。在急性嗜酸细胞性肺炎患者治疗后 FeNO 水平明显下降,治疗最终的实测值与非急性嗜酸细胞肺炎患者水平相似。Yeo 等^[13]也报道了一例类似结果的嗜酸性粒细胞肺炎患者,治疗前为 74 ppb (parts per billion, ppb),而治疗后显著降为 13 ppb。白晓雪等^[14]研究者通过对比 FeNO 在慢性过敏性肺炎患者与其他类型间质性肺病患者的测定结果,发现 FeNO 浓度为 36.7ppb 可作为鉴别其与其他 3 种间质性肺病亚型(特发性肺纤维化、药物性肺炎和结缔组织相关性肺纤维化),其敏感性和特异性分别为 85.7% 和 88.1%。FeNO 多在嗜酸性粒细胞肺炎中检测有意义,国内外的相关报道结果较一致^[15-17],可作为临床诊治的重要辅助检查。

2.2 慢性咳嗽

慢性咳嗽是指患者持续咳嗽时间 > 8 周,无明显肺部疾病的表现状,咳嗽是唯一的症状^[18]。其常见的引发因素包括多种原因:咳嗽变异性哮喘、上气道咳嗽综合征、嗜酸粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽、慢性支气管炎、变应性咳嗽、心因性咳嗽等^[19-20]。发病人群包括儿童和老年患者。尤其以咳嗽变异性哮喘和上气道咳嗽综合征在此两类人群中多为常见,肺炎衣原体、支原体、病毒等病原微生物是造成小儿慢性咳嗽的常见诱因,若未及时诊治,能够进一步导致肺炎;老年患者中,慢性支气管炎和感染后咳嗽较为多见。

史菲等^[21]收集了四种常见引起老年患者慢性咳嗽的疾病各 20 例,分析 4 组患者间 FeNO 的差异和相关性。最后结果提示咳嗽变异性哮喘患者 FeNO 显著高于其他 3 组患者 ($P < 0.05$); 而其余 3

组组内比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明 FeNO 在鉴别咳嗽变异性哮喘与其他疾病在老年患者中有一定临床意义。Kanemitsu 等^[22]对 163 例长期慢性咳嗽的患者进行了相关研究发现,在对这些患者进行问卷调查中显示,“寒冷空气”和“说话”是造成咳嗽变异性哮喘的诱因,更是进一步导致慢性咳嗽的主要环节。

国内外对于慢性咳嗽在儿童中的研究也日趋增多。Zhu 等^[23]收集了 84 例慢性咳嗽患儿的 FeNO 测定结果发现,咳嗽变异性哮喘患儿结果均比其他相关疾病高,同时在进行吸入糖皮质激素治疗 4 周后复测结果较前明显减轻,此结果与国外研究相类似^[24]。Miric 等^[25]还提出,对于长期顽固性的哮喘和喉炎,应当注意是否还伴有胃食管反流病,因为其会导致哮喘控制不佳以及慢性喉炎的加重。在不同国家不同地区的不同研究中提供的 FeNO 参考临界值差异较大。Qian 等^[26]人对 107 例成人咳嗽患者进行检测发现,FeNO 临界值 (25 ppb) 与血清 IgE 显著相关,与嗜酸性粒细胞 ($P = 0.039$),淋巴细胞百分比 ($P = 0.032$) 和 FEV1/FVC 比例 ($P = 0.032$) 有相关性。其结果与 Feng 等^[27]报道的类似。德国相关专业的研究者的结果显示^[28],若以 FeNO 的测定结果 46 ppb 定为临界值,其诊断哮喘的特异度达 93%,但灵敏度只有 32%,若要求诊断的特异度达 100% 时,必须将临界值提高到 76 ppb,若以 16 ppb 为临界值,灵敏度可达 90%,特异度则降低为 25%。因此对于不同地区的人群应当通过各自的研究,采纳相应的合适的临界值作为参考,为临床提供有意义的结果。

2.3 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿。是以气流受限为特征的肺部疾病^[29-30]。其典型的临床表现包括呼吸困难、慢性咳嗽、慢性咳痰。这些症状可出现急性加重的表现^[31]。研究发现,气道内的炎症会引起气道上皮细胞粘液分泌增加,粘液中多种细胞(巨噬细胞、中性粒细胞等)均会导致 NO 合成酶升高,最终出现 FeNO 增多^[32-34]。

近期研究发现嗜酸性粒细胞也参与了 COPD 的气道炎症反应过程,尤其是急性加重期的患者^[35-36]。气道嗜酸性粒细胞可以直接上调 iNOS 表达水平来增加气道 NO 水平,同时其又可以间接地通过其他途径上调 iNOS 和其他 NOS 的水平来增加气道 NO 水平^[37]。Alcazar-Navarrete 等^[38]研究者共收

集了 192 例患者临床资料并作分析发现, 有 103 例诊断为 COPD, 16 例健康的非吸烟者; 30 例健康的吸烟者和 43 例哮喘患者。结果发现 COPD 患者、哮喘患者和健康的吸烟患者的 FeNO 测定结果均比健康非吸烟患者高, 而其三者的比较中, 哮喘患者最高, 其次为 COPD 患者, 最后是健康的吸烟患者。同时, 也有研究发现, COPD 急性发作期的检测结果, 均比 COPD 稳定期和健康对照组明显升高。这也说明急性加重期的气道炎症比稳定期更为严重^[12]。国内外学者还把 FeNO 的检测与常见炎症因子检测相联系, 分析其与 COPD 的相关性和意义。杨妍等^[39]人收集了 60 例 COPD 患者作为研究对象, 另选择 20 例健康体检人群作为对照组, 比较两组的 FeNO、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平。结果发现观察组患者四项检测指标均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同 GOLD 分期结果也不同, 随着 GOLD 分期越高, FeNO、TNF- α 、IL-6、IL-8 含量越高, 两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。类似的研究结果在国外学者中也得到了进一步证实^[40-41]。

2014 年全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 和全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 共同提出了哮喘-慢阻肺重叠综合征 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)。ACOS 临床表现为持续性的气流受限, 并且同时具有哮喘和 COPD 两种疾病的双重特征, 其本质是气道的慢性炎症^[42-44]。Ishiura 等^[45]研究发现, FeNO 升高是诊断 ACOS 的一项非常重要且具有临床应用价值的指标, 其测定值在 ACOS 中较对照组健康患者明显升高。Nguyen 等^[37]研究者收集了 46 例处于稳定期的 COPD 患者并伴有 ACOS, 结果提示伴有 ACOS 的患者测定结果较单纯 COPD 患者 FeNO 的测定值明显升高。成芳娟等^[46]人研究的更为全面, 选取了 2015 年至 2016 年期间呼吸内科门诊或住院诊断为 ACOS、哮喘和 COPD 的患者, 共纳入 83 例患者, 其中哮喘组共 32 例, COPD 组共 28 例, ACOS 组共 23 例。通过比较三组间 FeNO 和肺功能的差异。结果发现: 除了哮喘与 ACOS 间 FeNO 无统计学意义外, 哮喘与 COPD 以及 ACOS 与 COPD 之间均有意义 ($P < 0.05$); 对于 FEV1% 的比较发现, 哮喘与二者 (COPD 和 ACOS) 之间 FEV1% 差异有统计学意义。上述的研究结果提示 ACOS 患者与哮喘患者

的气道炎症表现更为相似, 因此其治疗方案的选择可能更倾向于哮喘。

2.4 哮喘

支气管哮喘是由多种细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞参与的慢性气道炎症, 发生原因包括自身因素 (遗传、肥胖等) 和环境因素 (过敏原、吸烟、空气污染、感染和职业性致敏物等), 并且, 其典型的临床表现是发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难^[47]。目前常用的辅助检查包括肺功能的测量和气道反应性的测量。尤其是支气管激发试验, 具有一定风险, 在试验开展前需要备好相关的抢救措施^[4, 48]。而气道炎症的测定, FeNO 监测, 并未常规用于临床诊治。但其作为一种无创和简便的临床检查手段逐渐成为临床医师的研究热点^[49-51]。

在 2017 年 Karrasch 发表于 Thorax 杂志的一篇系统评价与荟萃分析中提到^[52], 研究的目的是探讨研究 FeNO 在诊断哮喘中的准确性和相关的参考标准。其数据来源包括 MEDLINE, EMBASE 和 Scopus 等几大常用数据库, 使用二元模型估计敏感性和特异性。结果发现在共纳入的 26 项研究中, 包含了 4518 名受试者。总体的敏感性为 0.65 (95% 可信区间为 0.58 ~ 0.72), 总体特异性为 0.82 (95% 可信区间为 0.76 ~ 0.86), 曲线下面积为 0.80 (95% 可信区间为 0.77 ~ 0.85)。因此得到结论, FeNO 作为检测手段, 其特异性高于敏感性, 这表明了诊断哮喘的辅助手段除了支气管舒张试验和支气管激发试验以外, FeNO 也可作为其诊断的一种方式并提高了准确性。Ricciardolo 等^[47]研究者, 从病理生理学的角度, 分析了 FeNO 在哮喘中的意义。哮喘是一种具有异质性的病理特征的疾病, 可通过包括 FeNO 在内的特定生物标志物加以区别其表型/内型的差异, 并有助于预测哮喘人群选择治疗的反应。Schneider^[53]和 Stonham^[54]都在各自的研究中提到可 FeNO 的检测有助于诊断哮喘, 特别是嗜酸性粒细胞性哮喘。国内外多项研究发现: FeNO 的检测结果升高的同时多伴随有 PEF、FEV1 以及 FVC 的降低。当患者有相关临床症状, 同时 FeNO 指标在 50ppb 以上时, 多可诊断为哮喘^[4, 48, 55-56]。

3 展望

FeNO 作为一种无创性的检测指标目前已被多数学者重视并作为研究热点, 其结果对常见呼吸系统疾病, 包括哮喘和咳嗽等急慢性病症的诊治有重要意义, 也是对现有的呼吸系统检测技术的补充,

但关于 FeNO 在外科围术期的研究尚处于起步阶段, 围术期患者潜在的呼吸系统疾病判定和术后长期的慢性咳嗽研究依然是不全面, 尤其是随着外科加速康复理念的倡导, 如能在术前进行准确评估和围术期的管理, 将有助于术后慢性咳嗽的预防和治疗, 缩短术后住院天数以及减少并发症的发生。同时, 目前仍尚未明确如何能最合理地将 FeNO 水平测定与临床评估、肺功能测试、血气分析及胸部影像学检查等传统检查技术相结合, 运用到日常的胸外科手术患者诊治中去。因此, 我们应该提高对 FeNO 检测的重视, 加强多学科的配合和研究, 继续努力探求其在气道炎性疾病的基础和临床应用价值, 尤其是围术期的准备与诊治, 结合外科快速康复理念, 进一步减轻术后并发症的发生, 提高患者生存质量。

参考文献

- Antus B, Csiszer E, Czebe K, *et al.* Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transplant*, 2005, 19(3): 377-382.
- Lee JE, Rhee CK, Lim JH, *et al.* Fraction of exhaled nitric oxide in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*, 2012, 141(5): 1267-1272.
- Sato S, Saito J, Fukuhara A, *et al.* The clinical role of fractional exhaled nitric oxide in asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 119(6): 541-547.
- Schoos AM, Christiansen CF, Stokholm J, *et al.* FeNO and Exercise Testing in Children at Risk of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, [Epub ahead of print].
- Bao W, Zhang X, Lv C, *et al.* The Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Forced Mid-Expiratory Flow as Predictive Markers of Bronchial Hyperresponsiveness in Adults With Chronic Cough. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, S2213-2198(17): 30786-30789.
- Tang W, Zhou J, Miao L, *et al.* Clinical features in patients of cough variant asthma with normal and high level of exhaled fractional nitric oxide. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 595-600.
- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, *et al.* Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 181(2): 852-857.
- Feng JX, Lin Y, Lin J, *et al.* Relationship between Fractional Exhaled Nitric Oxide Level and Efficacy of Inhaled Corticosteroid in Asthma-COPD Overlap Syndrome Patients with Different Disease Severity. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3): 439-447.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912-930.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602-615.
- Xia Q, Pan P, Wang Z, *et al.* Fractional exhaled nitric oxide in bronchial inflammatory lung diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 39(4): 365-370.
- Antus B, Barta I. Relationship between exhaled nitric oxide and the frequency of severe acute exacerbation of COPD: 3-year follow-up. *Acta Physiol Hung*, 2013, 100(4): 469-477.
- Yeo J, Woo HS, Lee SM, *et al.* Drug-induced eosinophilic pneumonia in a patient with Crohn's disease: diagnosis and treatment using fraction of exhaled nitric oxide. *Intest Res*, 2017, 15(4): 529-534.
- 白雪, 华树成, 竭晶, 等. 呼出气一氧化氮在慢性过敏性肺炎诊断中的应用价值. *中国实验诊断学*, 2014, (1): 39-42.
- Park JY, Lee T, Lee H, *et al.* Significance of fractional exhaled nitric oxide in chronic eosinophilic pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*, 2014, 14(2): 81.
- Karsten J, Krabbe K, Heinze H, *et al.* Bedside monitoring of ventilation distribution and alveolar inflammation in community-acquired pneumonia. *J Clin Monit Comput*, 2014, 28(4): 403-408.
- Furukawa K, Sugiura H, Matsunaga K, *et al.* Increase of nitrosative stress in patients with eosinophilic pneumonia. *Respir Res*, 2011, 12: 81.
- Maniscalco M, Faraone S, Sofia M, *et al.* Extended analysis of exhaled and nasal nitric oxide for the evaluation of chronic cough. *Respir Med*, 2015, 109(8): 970-974.
- Petsky HL, Kynaston JA, McElrea M, *et al.* Cough and exhaled nitric oxide levels: what happens with exercise? *Front Pediatr*, 2013, 1: 30.
- Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma*, 2009, 46(7): 692-698.
- 史菲, 酆孟洁, 张婷. 呼出气一氧化氮检测对老年慢性咳嗽的诊疗价值. *广东医学*, 2015, (8): 1201-1202.
- Kanemitsu Y, Matsumoto H, Osman N, *et al.* "Cold air" and/or "talking" as cough triggers, a sign for the diagnosis of cough variant asthma. *Respir Investig*, 2016, 54(6): 413-418.
- Zhu H, Yu X, Hao C, *et al.* The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma in children. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2015, 38(5): 352-355.
- Kim YH, Kim KW, Baek J, *et al.* Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(3): 221-228.
- Mirić M, Turkalj M, Nogalo B, *et al.* Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 774-781.
- Qian L, Pan S, Shi J, *et al.* Association between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) cut-off values (25 ppb) and risk factors of cough. *Clin Respir J*, 2018, 12(1): 193-199.
- Feng-Jia C, Xin-Yan H, Geng-Peng L, *et al.* Validity of fractional exhaled nitric oxide and small airway function indices in diagnosis of cough-variant asthma. *J Asthma*, 2017, [Epub ahead of print].
- Schneider A, Tilemann L, Schermer T, *et al.* Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study. *FENO Respir Res*, 2009, 10: 15.
- Gao J, Zhang M, Zhou L, *et al.* Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1287-1293.

- 30 Cosío BG, Pérez de Llano L, Lopez Viña A, *et al.* Th-2 signature in chronic airway diseases: towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome? *Eur Respir J*, 2017, 49(5): pii: 1602397.
- 31 Wu S, Ni Y, Li H, *et al.* Short-term exposure to high ambient air pollution increases airway inflammation and respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ Int*, 2016, 94: 76-82.
- 32 Santini G, Mores N, Shohreh R, *et al.* Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and healthy smokers. *J Breath Res*, 2016, 10(1): 017102.
- 33 Ohbayashi H, Setoguchi Y, Fukuchi Y, *et al.* Pharmacological effects of lysozyme on COPD and bronchial asthma with sputum: A randomized, placebo-controlled, small cohort, cross-over study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 37: 73-80.
- 34 Lim CS, Rani FA, Tan LE. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*, 2018, 12(1): 218-226.
- 35 Gastaldi AC, Paredi P, Talwar A, *et al.* Oscillating Positive Expiratory Pressure on Respiratory Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease With a Small Amount of Secretion: A Randomized Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1845.
- 36 Malerba M, Radaeli A, Olivini A, *et al.* Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 271918.
- 37 Nguyen MS, Nguyen Dang D, Schleich F, *et al.* Asthma-COPD overlap syndrome among patients with stable COPD. *Rev Med Liege*, 2015, 70(1): 37-43.
- 38 Alcázar-Navarrete B, Romero-Palacios PJ, Ruiz-Sancho A, *et al.* Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. *Nitric Oxide*, 2016, 54: 67-72.
- 39 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. *热带医学杂志*, 2017, 17(1): 78-80, 84.
- 40 Watanabe T, Chibana K, Shiobara T, *et al.* Expression of intelectin-1 in bronchial epithelial cells of asthma is correlated with T-helper 2 (Type-2) related parameters and its function. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017, 13: 35.
- 41 Tsikrika S, Dimakou K, Papaioannou AI, *et al.* The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cytokine*, 2017, 99: 281-286.
- 42 Deng DD, Zhou AY, Shuang QC, *et al.* The value of fractionated exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2017, 40(2): 98-101.
- 43 Kondo M, Tamaoki J. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap. *Allergol Int*, 2017, [Epub ahead of print].
- 44 Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, *et al.* Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 2169-2176.
- 45 Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, *et al.* A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterole with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 35: 28-33.
- 46 成芳娟, 牟向东, 关键, 等. 呼出气一氧化氮在哮喘-慢阻肺重叠综合征诊断中的价值. *农垦医学*, 2017, 39(4): 298-301.
- 47 Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. A pathophysiological approach for FeNO: A biomarker for asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(6): 609-616.
- 48 Wild P, Mével H, Penven E, *et al.* FeNO levels increase with degree of sensitisation in apprentices at risk of occupational asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(11): 1194-1200.
- 49 Chen LC, Tseng HM, Kuo ML, *et al.* A composite of exhaled LTB₄, LXA₄, FeNO, and FEV₁ as an "asthma classification ratio" characterizes childhood asthma. *Allergy*, 2018, 73(3): 627-634.
- 50 Alving K. FeNO and suspected asthma: better to identify responsiveness to treatment than to label with a diagnosis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(1): 3-5.
- 51 Normansell R, Cates C. Tailoring asthma therapies using FeNO: can a new objective measure help more people to gain control and reduce over-treatment? *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9: Ed000115.
- 52 Karrasch S, Linde K, Rücker G, *et al.* Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*, 2017, 72(2): 109-116.
- 53 Schneider A, Faderl B, Schwarzbach J, *et al.* Prognostic value of bronchial provocation and FENO measurement for asthma diagnosis--results of a delayed type of diagnostic study. *Respir Med*, 2014, 108(1): 34-40.
- 54 Stonham C. Using FeNO in the diagnosis and management of asthma. *Br J Nurs*, 2014, 23(5): 266.
- 55 Yin SS, Liu H, Gao X. Elevated fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a clinical indicator of uncontrolled asthma in children receiving inhaled corticosteroids. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(1): 66-77.
- 56 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 Clin Diagn Res*, 2016, 10(12): F1-F6.

收稿日期: 2017-12-24 修回日期: 2018-01-17

本文编辑: 董敏