DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0897　　**文章编号** 1671-8852(2025)11-1455-08

FeNO、CaNO和小气道功能检测对支气管舒张试验阴性哮喘的临床诊断价值

黄思思　朱苗娟　余红缨　聂汉祥
武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科　湖北　武汉　430060

摘要　目的：分析呼出气一氧化氮(FeNO)、肺泡气一氧化氮(CaNO)水平和小气道功能对支气管舒张试验阴性哮喘患者的临床诊断价值。方法：选取200例2023年5月至2024年5月就诊于武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科门诊的支气管哮喘初诊患者，分为支气管舒张试验阳性哮喘组(n=112)和支气管舒张试验阴性哮喘组(支气管舒张试验阴性，但支气管激发试验阳性患者)(n=88)。选择40例健康体检者作为对照。比较不同组别受试对象FeNO、CaNO和小气道功能参数水平；绘制受试者工作曲线(ROC)评价FeNO、CaNO和小气道功能对支气管舒张试验阴性，但支气管激发试验阳性哮喘的临床诊断价值。结果：支气管舒张试验阴性组哮喘患者FeNO和CaNO水平明显高于健康对照组，但最大呼气中段流量(MMEF)占预计值百分比改变值(△MMEF%)水平明显低于健康对照组(P<0.05)。FeNO水平诊断支气管舒张试验阴性哮喘的临界值为39.5 ppb(1 ppb=10^{-9})，敏感度为95.0%，特异度为64.8%，ROC曲线下面积为0.826(95%CI：0.757～0.895)。CaNO水平诊断支气管舒张试验阴性哮喘临界值为4.25 ppb，敏感度为55.0%，特异度为76.1%，ROC曲线下面积为0.673(95%CI：0.574～0.772)。△MMEF%诊断支气管舒张试验阴性哮喘的临界值为7.5%，敏感度为51.1%，特异度为90.0%，ROC曲线下面积为0.681(0.590～0.772)。联合检测CaNO、FeNO和△MMEF%诊断支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为68.2%，特异度为92.5%，ROC曲线下面积为0.857(95%CI：0.794～0.920)。结论：联合检测FeNO、CaNO和△MMEF%指标有助于提高支气管舒张试验阴性哮喘的诊断水平。

关键词　支气管哮喘；支气管舒张试验；呼出气一氧化氮；肺泡一氧化氮；小气道功能
中图分类号　R562.2^{+}5
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Value of FeNO, CaNO, and small airway function for diagnosis of asthma with negative bronchial provocation test

HUANG Sisi, ZHU Miaojuan, YU Hongying, NIE Hanxiang
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To analyze the clinical diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), concentration of alveolar nitric oxide (CaNO), and small airway function in asthmatic patients with negative bronchial dilation test. **Methods:** A total of 200 newly diagnosed patients with bronchial asthma who were admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University from May 2023 to May 2024 were selected and divided into bronchial dilation

作者简介：黄思思，女，1999—，医学硕士生，主要从事支气管哮喘的基础研究，E-mail: s15367496314@163.com
通信作者：聂汉祥，男，1971—，教授，博士生导师，主要从事支气管哮喘的临床及基础研究，E-mail: nhxiang@whu.edu.cn

test-positive asthma group (n=112) and bronchial dilation test negative, but bronchial provocation test positive patients (bronchial dilation test negative asthma group) (n=88). Forty healthy people were selected as controls. The levels of FeNO, CaNO, and small airway function parameters were compared among different groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to evaluate the clinical diagnostic value of FeNO, CaNO, and small airway function in asthma with a negative bronchial dilation test but a positive bronchial provocation test. **Results:** The levels of FeNO and CaNO in asthma patients with negative bronchial dilation test were significantly higher than those in the healthy control group, but the percentage change of maximal mid-expiratory flow curve (△MMEF%) was significantly lower than that in the healthy control group (P<0.05). The cut-off value of FeNO level in the diagnosis of bronchial dilation test-negative asthma was 39.5 ppb(1 ppb=10^{-9}), the sensitivity was 95.0%, the specificity was 64.8%, and the area under the ROC curve was 0.826 (95%*CI*: 0.757-0.895). The critical value of CaNO level in the diagnosis of bronchial dilation test-negative asthma was 4.25 ppb, the sensitivity was 55.0%, the specificity was 76.1%, and the area under the ROC curve was 0.673 (95%*CI*: 0.574-0.772). The cut-off value of △MMEF% in the diagnosis of bronchial dilation test-negative asthma was 7.5%, the sensitivity was 51.1%, the specificity was 90.0%, and the area under the ROC curve was 0.681(95%*CI*: 0.590-0.772). The sensitivity of combined detection of CaNO, FeNO, and △MMEF% in the diagnosis of bronchial dilation test-negative asthma was 68.2%, the specificity was 92.5%, and the area under the ROC curve was 0.857(95%*CI*: 0.794-0.920). **Conclusion:** The combined detection of FeNO, CaNO and △MMEF% improves the diagnostic level of bronchial dilation test-negative asthma.

Key Words Bronchial Asthma; Bronchial Dilation Test; Exhaled Nitric Oxide; Alveolar Nitric Oxide; Small Airway Function

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为病理生理特征的异质性疾病[1]。哮喘气道炎症不仅累及中央气道,也发生在直径小于2 mm的小气道[2-3]。研究[4-5]表明小气道功能障碍与哮喘控制不佳、气道高反应性和急性发作次数增加有关。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)反映气道嗜酸粒细胞炎症[5],肺泡气一氧化氮(concentration of alveolar nitric oxide,CaNO)反映小气道/肺泡炎症[6]。最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow curve,MMEF)是由用力肺活量(forced vital capacity,FVC)曲线计算得到的用力呼出肺活量25%~75%的平均流量,舒张实验前后最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow curve,MMEF)占预计值百分比改变值(△MMEF%)可反映小气道功能改变[7]。外周血嗜酸粒细胞(eosinophil,EOS)增高通常被认为是哮喘的特征,而血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)水平与气道高反应性和特应性哮喘相关[8]。

临床上,诊断哮喘可变性气流受限的重要依据是支气管舒张试验,但阳性率为57%左右[9-13]。对支气管舒张试验阴性,但怀疑哮喘的患者,可以进一步进行支气管激发试验明确诊断。然而,支气管激发试验操作复杂,且存在诱发气道不良事件可能性,以致临床应用受限,而FeNO和CaNO作为反映气道炎症的指标,具有无创、迅速、简便和准确等优点。因此,本研究分别比较支气管舒张试验阴性,但支气管激发试验阳性的哮喘患者与支气管舒张试验阳性哮喘患者和健康对照组受试对象FeNO、CaNO与小气道功能指标水平,分析支气管舒张试验阴性哮喘患者FeNO、CaNO与小气道功能指标之间的相关性,探讨检测FeNO、CaNO和小气道功能水平对支气管舒张试验阴性、但支气管激发试验阳性哮喘的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2023年5月至2024年5月就诊于武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科门诊的支气管哮喘初诊患者及同时期年龄相近的健康体检人群作为研究对象。哮喘组纳入标准:(1)年

龄 18～75 岁；(2)所有患者均符合支气管哮喘诊断，诊断标准参考中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制订的标准[14]；(3)能够配合检测 FeNO、CaNO、肺功能、支气管舒张试验、支气管激发试验、血常规和血 IgE 检查；(4)既往无哮喘诊断病史。哮喘组排除标准：(1)近 1 月内使用糖皮质激素或存在呼吸道感染病史；(2)伴慢性心肺疾病，如支气管扩张和慢性阻塞性肺疾病等；(3)有吸烟史。健康对照组纳入标准：(1)既往无哮喘病史和其他过敏性疾病史；(2)近 1 月内未使用糖皮质激素，且无呼吸道感染病史；(3)无其他慢性心肺疾病史；(4)支气管舒张试验和支气管激发试验阴性。

1.2　研究方法

1.2.1　FeNO 和 CaNO 水平检测　使用无锡尚沃公司的纳库伦一氧化氮分析仪(型号：SV-eNO-03)对所有受试对象进行 FeNO 和 CaNO 水平测定。测定 FeNO 和 CaNO 在肺功能、支气管舒张试验和支气管激发试验前完成。

1.2.2　肺功能检测　所有受试对象使用 CareFusion 234 GmbH 肺功能仪(德国耶格公司)作肺通气功能和支气管舒张试验。由肺功能室专业技术人员按照肺功能检测标准进行肺通气功能检测，重复检测 3 次，最佳 2 次的变异率＜5%，取 3 次检测最佳值。肺通气功能测定包括第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second，FEV_1)占预计值百分比(FEV_1% pred)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量(forced vital capacity，FVC)百分比(FEV_1/FVC%)和用力肺活量占预计值百分比(FVC% pred)。小气道功能指标包含最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow curve，MMEF)占预计值百分比(MMEF% pred)、MMEF%改变值(delta MMEF%，△MMEF%)、用力呼出 50% 肺活量时的瞬间呼气流量(forced expiratory flow at 50% of FVC，FEF50%)和用力呼出 25% 肺活量时的瞬间呼气流量(forced expiratory flow at 25% of FVC，FEF25%)占预计值百分比(FEF50%pred、FEF25%pred)。患者吸入沙丁胺醇 400 μg 20 min 后再次进行肺功能检测，FEV_1 增加≥12%，且 FEV_1 增加绝对值≥200 mL 定义为支气管舒张试验阳性[16]。

1.2.3　支气管激发试验　支气管舒张试验阴性，但疑诊哮喘患者 8 h 后进行支气管激发试验。支气管激发试验采用 5 次呼吸法[16]。通过射流雾化器从低到高浓度(乙酰甲胆碱浓度依次为 0.03、0.06、0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、16 $g \cdot L^{-1}$)逐次定量吸入雾化液。每次吸入从残气位(或功能残气位)慢深吸气至肺总量位，在吸气开始时喷出激发剂。每次吸气时间成人约为 0.6 s。每一浓度吸入 5 次。吸入后 30 s 和 90 s 分别检测 FEV_1，如不符合质量控制标准应重做，但尽量控制在 3 min 内完成[17]。

1.2.4　全血嗜酸粒细胞(Eosinophils，EOS)检测　静脉穿刺前臂肘正中静脉抽取静脉血 2 mL 置于抗凝管中，采用 Sysmex XN9000 全自动血液分析仪(日本希森美康公司)检测嗜酸粒细胞计数及嗜酸粒细胞百分比。

1.2.5　血清总免疫球蛋白 E(Immunoglobulin E，IgE)水平检测　静脉穿刺前臂肘正中静脉抽取静脉血 3～5 mL 置于促凝管中，离心后采用 BN Ⅱ全自动蛋白分析仪(德国西门子股份公司)检测血 IgE。

1.3　统计学方法　数据采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。对计量资料进行正态性检验，符合正态分布的以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)$M(P_{25}, P_{75})$表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数和百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。符合正态分布资料的相关性分析采用两变量 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，ROC)和 ROC 曲线下面积(area under curve，AUC)评估单个指标和联合指标的预测价值，两指标联合诊断应用前，采用二分类 logistic 回归($\log_2 P$)得出预测模型，进而绘制 ROC 曲线并分析诊断价值。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　哮喘组患者基线人口学特征　哮喘组患者 200 例，其中支气管舒张试验阴性，但支气管激发试验阳性患者(支气管舒张试验阴性哮喘组)88 例(44%)，支气管舒张试验阳性患者(支气管舒张试验阳性哮喘组)112 例(56%)。支气管舒张试验阴性哮喘组与支气管舒张试验阳性哮喘组患者性别、身体质量指数(body mass index，BMI)、FeNO、CaNO、外周血 EOS 数量和血清 IgE 水平比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)；与支气管舒张试验阳性哮喘组比较，支气管舒张试验阴性

哮喘组患者年龄和△MMEF%明显降低($P<0.05$)，而FVC、FEV_1、FEV_1% pred、FEV_1/FVC%、FEF50% pred、FEF25% pred和MMEF% pred明显增高($P<0.05$)(表1)。

表1 支气管舒张试验阴性哮喘组与阳性哮喘组患者临床特征比较[例(%)；$M(P_{25}, P_{75})$]

临床特征	支气管舒张试验阴性组(n=88)	支气管舒张试验阳性组(n=112)	$Z/t/\chi^2$	P
年龄/岁#	36.00(28.25,49.50)	45.50(33.00,55.00)	2.773	0.006*
性别				
男▲	36(41.0)	48(42.9)	0.375	0.708
女▲	52(59.0)	64(57.1)	0.375	0.708
BMI/kg•m^{-2}#	22.50(20.00,25.00)	23.00(22.00,26.00)	1.916	0.055
FVC/L#	3.74(3.09,4.48)	3.30(2.61,4.18)	2.861	0.004*
FEV_1/L#	2.73(2.36,3.12)	2.04(1.48,2.69)	5.740	<0.000 1*
FEV_1% pred#	88.50(79.00,96.00)	69.50(57.00,83.00)	7.287	<0.000 1*
FEV_1/FVC%#	74.00(66.00,79.75)	62.00(53.25,70.00)	7.295	<0.000 1*
FEF25% pred#	86.00(64.25,105.75)	48.50(32.25,74.00)	7.093	<0.000 1*
FEF50% pred#	64.50(52.00,83.50)	35.50(23.00,52.75)	7.286	<0.000 1*
MMEF%pred#	58.00(44.00,75.75)	31.00(20.00,46.00)	7.686	<0.000 1*
△MMEF%#	8.00(1.00,18.75)	37.50(27.25,55.50)	9.267	<0.000 1*
FeNO/ppb#	55.00(31.00,96.00)	66.00(36.25,102.00)	1.076	0.282
CaNO/ppb#	7.90(4.30,12.58)	8.85(4.73,15.08)	1.218	0.223
EOS/10^9•L^{-1}#	0.33(0.12,0.64)	0.33(0.14,0.59)	0.035	0.972
IgE/IU•mL^{-1}#	191.50(92.23,309.25)	209.00(94.30,514.00)	1.024	0.306

▲卡方检验，#Mann-Whitney U检验。*$P<0.05$。BMI：身体质量指数；FVC：用力肺活量；FEV1：第1秒用力呼气容积；FEF：用力呼气流量；MMEF：最大呼气中段流量；FeNO：呼出气一氧化氮；CaNO：肺泡一氧化氮；ESO：嗜酸粒细胞；IgE：免疫球蛋白E。1 ppb=10^{-9}(质量浓度)。

2.2 支气管舒张试验阴性哮喘组和正常组基线人口学特征 支气管舒张试验阴性哮喘组患者与正常对照组受试对象FVC比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；与正常对照组比较，支气管舒张试验阴性哮喘组患者FEV_1、FEV_1% pred、FEV_1/FVC%、FEF50% pred、FEF25% pred和MMEF% pred明显降低($P<0.05$)，而△MMEF%、FeNO、CaNO、EOS数量和IgE水平明显升高($P<0.05$)(表2)。

2.3 支气管舒张试验阴性哮喘组患者FeNO和CaNO水平与小气道功能相关性分析 支气管舒张试验阴性哮喘组患者FeNO水平与小气道功能指标FEF25%($r=-0.454$)、FEF50%($r=-0.532$)均呈明显负相关($P<0.05$)，但与△MMEF%无相关性($P>0.05$)；CaNO水平与FEF50%($r=-0.305$)呈明显负相关，但与FEF25%和△MMEF%无显著相关性($P>0.05$)(表3，图1A～1F)。

2.4 联合FeNO、CaNO和小气道功能对支气管舒张试验阴性哮喘的诊断水平 应用二分类Logistic回归计算FeNO、CaNO及△MMEF%观察值预测概率(prediction，PRE)。以预测概率PRE为检验变量，绘制各指标单独检测和联合检测诊断支气管舒张试验阴性(支气管激发试验阳性)哮喘组患者ROC曲线，明确各指标诊断的敏感度、特异度及AUC。结果表明FeNO诊断支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为95%，特异度为64.8%，AUC为0.826(95%CI：0.757～0.895)。CaNO诊断支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为55%，特异度为76.1%，AUC为0.673(95%CI：0.574～0.772)。△MMEF%诊断支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为55.1%，特异度为90%，AUC为0.681(95%CI：0.590～0.772)。联合FeNO、CaNO和△MMEF%诊断支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为68.2%，特异度为92.5%，AUC为0.857(95%CI：0.794～0.920)(表4，图2)。

3 讨论

目前，无论是我国《支气管哮喘防治指南》[18]，还是《全球哮喘防治指南》[19]都以支气管舒张试验或支气管激发试验FEV_1的改变值作为诊断方法之一。目前研究[19]提示哮喘支气管舒张试验的阳性率大约在57%，接近一半的哮喘病人无法通过支气管舒张试验诊断，需进一步进行支气管激发试验，但支气管激发试验存在病人选择性，且风险较高，操作不当容易诱发哮喘急性发作甚至危及生命，导

表 2　支气管舒张试验阴性哮喘组和正常组基线人口学特征［例（%）；$M(P_{25}, P_{75})$］

临床特征	支气管舒张试验阴性哮喘组（n=88）	正常组（n=40）	$Z/t/\chi^2$	P
年龄/岁#	36.00(28.25,49.50)	33.5(26.50,48.75)	0.617	0.537
性别				
男▲	36(41)	12(40)	1.396	0.237
女▲	52(59)	28(60)	1.396	0.237
BMI/kg•m^{-2}#	22.50(20.00,25.00)	23.0(20.00,26.00)	0.289	0.772
FVC/L#	3.74(3.09,4.48)	3.49(3.08,4.46)	0.612	0.541
FEV_1/L#	2.73(2.36,3.12)	2.97(2.54,3.55)	2.244	0.025*
FEV_1% pred#	88.50(79.00,96.00)	100.50(93.00,109.00)	5.100	<0.000 1*
FEV_1/FVC%#	74.00(66.00,79.75)	82.00(78.25,86.75)	5.791	<0.000 1*
FEF25% pred#	86.00(64.25,105.75)	114.00(95.25,127.50)	4.863	<0.000 1*
FEF50% pred#	64.50(52.00,83.50)	98.50(83.25,111.50)	5.873	<0.000 1*
MMEF% pred#	58.00(44.00,75.75)	89.50(78.25,101.75)	6.697	<0.000 1*
△MMEF%#	8.00(1.00,18.75)	2.00(−1.75,6.00)	3.279	0.001*
FeNO/ppb#	55.00(31.00,96.00)	22.50(15.50,33.00)	5.900	<0.000 1**
CaNO/ppb#	7.90(4.30,12.58)	4.20(2.55,8.13)	3.131	0.002*
EOS/10^9•L^{-1}#	0.33(0.12,0.64)	0.14(0.12,0.23)	2.068	0.039*
IgE/IU•mL^{-1}#	191.50(92.23,309.25)	87.30(23.48,128.50)	2.737	0.006*

▲卡方检验，#Mann-Whitney U 检验，*P<0.05；BMI：身体质量指数；FVC：用力肺活量；FEV1：第1秒用力呼气容积；FEF：用力呼气流量；MMEF：最大呼气中段流量；FeNO：呼出气一氧化氮；CaNO：肺泡一氧化氮；ESO：嗜酸粒细胞；IgE：免疫球蛋白E。1 ppb=10^{-9}（质量浓度）。

表 3　支气管舒张试验阴性哮喘组患者FeNO、CaNO水平与小气道功能相关性

指标	FEF25%	FEF50%	△MMEF%
FeNO	r=−0.454	r=−0.532	r=0.163
	P<0.000 1*	P<0.000 1*	P=0.130
CaNO	r=−0.149	r=−0.305	r=0.132
	P=0.212	P=0.009*	P=0.220

数据采用Pearson相关分析，r：相关系数，*P<0.05。FEF：用力呼气流量；ΔMMEF%：最大呼气中段流量百分比改变值；FeNO：呼出气一氧化氮；CaNO：肺泡气一氧化氮。

致很多基层医院无法完成支气管激发试验从而漏诊哮喘[20]。因此，寻找一种简单有效的方法对支气管舒张试验阴性哮喘患者的诊断具有重要临床价值。

FeNO水平升高已被证明与2型哮喘和中央气道炎症有关[21]。本研究发现支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO水平较正常人群升高，但与支气管舒张试验阳性哮喘患者之间无差异。支气管舒张试验反映气道阻塞的可逆程度[22]，导致哮喘患者气道阻塞的原因包含大气道及小气道炎症、气道高反应性和神经调节失衡等[23]。FeNO反映大气道炎症，而炎症仅是导致气道阻塞的原因之一。目前FeNO水平与支气管舒张试验阳性的相关程度并未明确，需进一步研究探索。关于FeNO最佳临界值，目前仍存在争议。全球哮喘防治倡议（《The Global Initiative for Asthma，GINA》）使用FeNO≥20 ppb（1 ppb=10^{-9}）作为哮喘存在2型炎症的临界值。然而，英国国家健康与临床优化研究所（the United Kingdom′s National Institute for Health and Clinical Excellence，NICE）制定的指南将FeNO阳性定义为成人＞40 ppb，儿童＞35 ppb[24]。苏格兰共识根据类固醇激素暴露定义了临界值，首次使用类固醇激素的患者≥40 ppb，使用吸入性类固醇激素患者≥25 ppb[25]。本研究提示FeNO独立诊断支气管舒张试验阴性哮喘的最佳截断值为39.5 ppb，敏感度95%，但特异度仅64.8%。研究结果表明FeNO对支气管哮喘的具有一定的预测价值，但其独立诊断价值仍存在争议[26]。

CaNO反映肺泡腺泡区小气道炎症[6]，本研究发现支气管舒张试验阴性的哮喘患者FeNO水平较正常人升高，但与支气管舒张试验阳性哮喘患者之间无差异。进一步发现CaNO独立诊断支气管舒张试验阴性哮喘的最佳截断值为4.25 ppb，敏感度55.0%，特异度76.1%，结果提示CaNO独立诊断支气管舒张试验阴性哮喘特异度较高，敏感度不佳。既往研究表明一氧化氮从近端向周气道/肺泡反向扩散，与呼气方向相反，这可能会影响周围气道/肺泡水平，导致周围气道/肺泡NO水平被高估。哮喘加重时，随着呼气气流受限程度加重，周围气道/肺泡CaNO在NO轴向反扩散校正前显著增加，

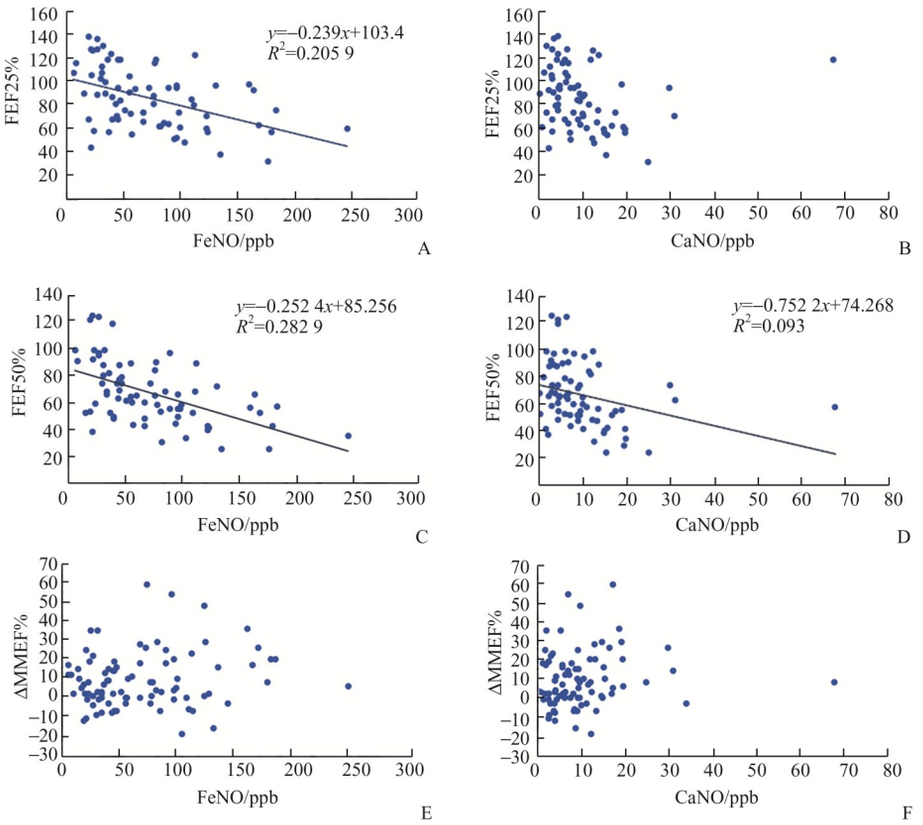


图1 支气管舒张试验阴性哮喘患者FeNO、CaNO与小气道功能散点图及线性回归模型

A. FeNO与FEF25% 线性回归模型;B. CaNO与FEF25% 散点图; C. FeNO与FEF50%线性回归模型;D. CaNO与FEF50%线性回归模型;E. FeNO与△MMEF% 散点图;F. CaNO与△MMEF%散点图。1 ppb=10^{-9}(质量浓度)。

表4 FeNO、CaNO和△MMEF%联合指标对支气管舒张试验阴性哮喘的诊断价值

指标	临界值	敏感度	特异度	阴性预测值	阳性预测值	*AUC*(95%*CI*)
FeNO/ppb	39.5	0.950	0.648	0.551	0.966	0.826(0.757~0.895)
CaNO/ppb	4.25	0.550	0.761	0.667	0.788	0.673(0.574~0.772)
△MMEF%	7.5	0.511	0.900	0.456	0.918	0.681(0.590~0.772)
FeNO+CaNO[&]	—	0.614	0.975	0.982	0.534	0.826(0.757~0.895)
FeNO+△MMEF%[&]	—	0.659	0.950	0.967	0.559	0.857(0.795~0.920)
CaNO+△MMEF%[&]	—	0.511	0.900	0.918	0.456	0.727(0.640~0.815)
FeNO+CaNO+△MMEF%[&]	—	0.682	0.925	0.952	0.569	0.857(0.794~0.920)

[&]Logistics回归预测模型。FEF:用力呼气流量;ΔMMEF%:最大呼气中段流量百分比改变值;FeNO:呼出气一氧化氮;CaNO:肺泡一氧化氮。1 ppb=10^{-9}(质量浓度)。

而在校正后无显著增加[27]。另一项研究[6]发现,在未经治疗的轻度哮喘患者中,CaNO值与哮喘缺乏控制相关。本研究两组哮喘患者均为初诊,未开始哮喘控制性治疗,且CaNO值校正前后不一致[26],故推测CaNO值与小气道受损程度不一致。

研究显示,哮喘可以累及小气道(<2 mm),但支气管舒张试验仅仅以FEV_1的改变值作为常用评价指标,而没有评估FEF25%、FEF50%及△MMEF%等反映小气道功能的指标变化[28]。事实上,有研究[29]已经提出FEF25%~FEF75%降低可能先于FEV1损伤,提示疾病早期和预后不良。本研究发现支气管舒张试验阴性的哮喘患者FEF25%pred和FEF50%pred明显高于正常对照组,且明显高于支气管舒张试验阳性组;而△MMEF%明显高于正常对照组,但明显低于支气管舒张试验阳性组,结果提示支气管舒张试验阴性哮喘患者存在小气道功能受损,但损害程度低于支气管舒张试验阳性组。推测若支气管舒张试验阴性哮喘患者小气道功能进一步恶化会出现支气管舒张试验阳性。进一步研究提示△MMEF%独立

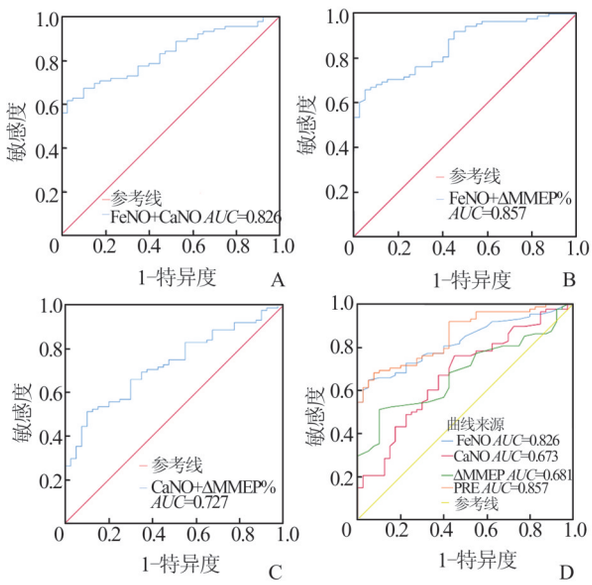


图 2　FeNO、CaNO、△MMEF％及联合诊断支气管舒张试验阴性哮喘的 ROC 曲线

A. FeNO＋CaNO ROC 曲线；B. FeNO＋△MMEF％ROC 曲线；C. CaNO＋△MMEF％ ROC 曲线；D. FeNO＋CaNO＋△MMEF％ROC 曲线。FeNO：呼出气一氧化氮；CaNO：肺泡气一氧化氮；ΔMMEF％：最大呼气中段流量百分比改变值；PRE：预计值。

诊断支气管舒张试验阴性哮喘的最佳截断值为 7.5％，敏感度 51.1％，特异度 90.0％，*AUC* 值 0.681。本研究结果表明，△MMEF％可作为诊断支气管舒张试验阴性哮喘的方法。

我们将支气管舒张试验阴性的哮喘患者的小气道功能指标△MMEF％与气道炎症指标 FeNO 进行相关性分析。结果提示 FeNO 水平与患者 FEF25％和 FEF50％水平明显负相关。MALERBA 等[30]研究表明 FEF（25％～75％）与哮喘患者 FeNO 值呈负相关。尽管 FeNO 水平代表中央气道炎症程度，但哮喘大气道和小气道存在慢性炎症，故推测 FeNO 水平与小气道功能受损程度存在关联。进一步对△MMEF％与 CaNO 进行相关性分析，CaNO 与 FEF50％水平明显负相关，与 FEF25％无相关性。WANG 等[31]研究表明 CaNO 诊断小气道功能障碍的敏感度和特异度分别为 72％和 92％，*AUC* 值为 0.875。CaNO 对小气道功能障碍有诊断价值，这与本研究结果相符。

本研究结果显示，FeNO、CaNO 及△MMEF％受各种内在及外在因素影响，单一指标诊断哮喘的准确性差。联合指标交叉验证结果提示 FeNO、CaNO 和△MMEF％三者组合对支气管舒张试验阴性哮喘的敏感度为 68.2％，特异度为 92.5％，*AUC* 值为 0.857，表明联合检测 FeNO、CaNO 和△MMEF％具有良好的敏感度和特异度。

综上所述，本研究提示当支气管舒张试验阴性，但疑诊哮喘的患者，无法进一步行支气管激发试验时，联合检测 FeNO、CaNO 和△MMEF％指标有助于提高支气管舒张试验阴性哮喘的诊断水平。

参考文献

[1] ALMESHARI M A, STOCKLEY J, SAPEY E. The diagnosis of asthma. Can physiological tests of small airways function help? [J]. Chron Respir Dis, 2021, 18: 14799731211053332.

[2] VAN DEN BOSCH W B, JAMES A L, TIDDENS H. Structure and function of small airways in asthma patients revisited [J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(159): 200186.

[3] HOPP R J, WILSON M C, PASHA M A. Small airway disease in pediatric asthma: The who, what, when, where, why, and how to remediate. A review and commentary [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2022, 62(1): 145-159.

[4] COTTINI M, LICINI A, LOMBARDI C, et al. Small airway dysfunction and poor asthma control: A dangerous liaison [J]. Clin Mol Allergy, 2021, 19(1): 7.

[5] KARRASCH S, LINDE K, RUCKER G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review [J]. Thorax, 2017, 72(2): 109-116.

[6] SCICHILONE N, BATTAGLIA S, TAORMINA S, et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6): 1513-1517.

[7] LAZOVA S, PRIFTIS S, PETROVA G, et al. MMEF(25-75) may predict significant BDR and future risk of exacerbations in asthmatic children with normal baseline FEV(1) [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2022, 14(1): 33-47.

[8] PATELIS A, JANSON C, BORRES M P, et al. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma [J]. Allergy, 2014, 69(3): 380-387.

[9] CHHABRA S. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD [J]. J Asthma, 2005, 42(5): 367-372.

[10] MALLOL J, RIQUELME C, AGUIRRE V, et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2020, 48(3): 214-222.

[11] LIU C, HE L, WEI M, et al. Re-evaluation of the di-

agnostic value of fractional exhaled nitric oxide & its impact in patients with asthma [J]. Indian J Med Res, 2018, 148(4):441-448.

[12] 张丽媛,刘学东,于君. 呼出气一氧化氮与支气管舒张试验的比较在哮喘患者中的诊断价值[J]. 临床肺科杂志,2020,25(12):1826-1830.
ZHANG L Y, LIU X D, YU J. Comparison of diagnostic value of exhaled nitric oxide and bronchial dilation test in patients with asthma[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2020, 25(12):1826-1830.

[13] COATES A L, WANGER J, COCKCROFT D W, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests [J]. Eur Respir J, 2017, 49(5):1601526.

[14] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管激发试验临床应用中国专家共识(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(22):2031-2040.
China Asthma Group of Chinese Thoracic Society. Chinese expert consensus on the clinical applications of bronchial provocation test (2024 edition) [J]. Natl Med J China, 2024, 104(22):2031-2040.

[15] 张静,朱蕾. 支气管舒张试验的解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015,38(10):800.
ZHANG J, ZHU L. Interpretation of bronchial dilation test[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2015,38(10):800.

[16] CRAPO R O, CASABURI R, COATES A L, et al. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(1): 309-329.

[17] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分)——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8):566-571.
Pulmonary Function Professional Group of Chinese Thoracic Society. Guidelines for Pulmonary Function Examination (Part 3) - Histone and Acetylcholine Bronchial Provocation Test[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2014, 37(8):566-571.

[18] 周新,沈华浩,等. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12):26.
ZHOU X, SHEN H H, et al. Guidelines for bronchial asthma prevent and management(2020 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(12):26.

[19] VENKATESAN P. 2023 GINA report for asthma [J]. The Lancet Respiratory medicine, 2023, 11(7): 589.

[20] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38):23.
Chronic Airway Disease Professional Committee of China Medical Education Association, China Asthma Alliance. Chinese expert consensus on the detection of exhaled nitric oxide and its application in the diagnosis and treatment of airway diseases[J]. Natl Med J China, 2021, 101(38):23.

[21] LOEWENTHAL L, MENZIES-GOW A. FeNO in Asthma [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022, 43(5): 635-645.

[22] FENG M, YANG X, HE Y. Effects of bronchial provocation test and bronchial dilation test for the diagnosis of lung diseases [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1452-1457.

[23] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, et al. Asthma [J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800.

[24] STEVE C. Diagnosis, monitoring and management of chronic asthma [J]. Prescriber, 2018, 29(4): 31-33.

[25] KUO C R, SPEARS M, HAUGHNEY J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma [J]. Respir Med, 2019, 155: 54-57.

[26] CHEN L C, ZENG G S, WU L L, et al. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients with or without allergic rhinitis [J]. J Asthma, 2021, 58(3): 326-333.

[27] GELB A F, GEORGE S C, SILKOFF P E, et al. Central and peripheral airway/alveolar sites of exhaled nitric oxide in acute asthma [J]. Thorax, 2010, 65(7): 619-625.

[28] SIORA A, VONTETSIANOS A, CHYNKIAMIS N, et al. Small airways in asthma: From inflammation and pathophysiology to treatment response [J]. Respir Med, 2024, 222: 107532.

[29] SIMON M R, CHINCHILLI V M, PHILLIPS B R, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3):527-534. e1-e8. .

[30] MALERBA M, RADAELI A, OLIVINI A, et al. Association of FEF25-75% impairment with bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in subjects with asthma-like symptoms [J]. Respiration, 2016, 91(3): 206-214.

[31] WANG J, WU K, CHENG X, et al. The value of concentration of alveolar nitric oxide in diagnosing small airway dysfunction in patients with stable asthma [J]. Clin Respir J, 2023, 17(5): 357-363.

(2024-11-21收稿)
编辑 孙孝云