

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.015

呼出气一氧化氮检测在哮喘 - 慢阻肺重叠综合征中的临床应用 *

云俊杰 王 健[△] 徐 影 金雅琴 董佳琦

(上海交通大学医学院附属上海第九人民医院呼吸内科 上海 200011)

摘要 目的:探讨哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, ACOS)患者呼出气一氧化氮浓度(FENO)的变化情况及与一秒用力呼气容积(FEV1)、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)及超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)的关系。**方法:**选取上海第九人民医院 2016 年 1 月~2016 年 12 月呼吸内科病区收治的 ACOS 患者 30 例及无肺部疾病的健康的体检人群 20 例分别作为实验组和对照组。治疗前后分别检测和比较两组 FENO、FEV1 值、EOS 及血清 hs-CRP 水平的变化。**结果:**治疗前, 实验组 FENO、hs-CRP 及 EOS 水平显著高于对照组 (P 值分别为 0.0081, 0.0263 及 0.0078), FEV1% 水平显著低于对照组 (P=0.0047)。治疗后, 两组间 FENO、hs-CRP 及 EOS 水平变化无显著差异 (P 值分别为 0.2614, 0.1347 及 0.2431), 而实验组 FEV1% 水平仍显著低于对照组 (P=0.0469)。实验组在治疗前后 FENO、hs-CRP 及 EOS 水平均显著下降 (P 值分别为 0.0027, 0.0427, 0.0031), 而 FEV1% 变化无显著差异 (P=0.1427)。在治疗前后, FENO 水平与 hs-CRP 水平呈正相关 ($\gamma=0.7392$, $P=0.0168$; $\gamma=0.7214$, $P=0.0248$), 与血 EOS 水平亦呈正相关 ($\gamma=0.8782$, $P=0.0072$; $\gamma=0.7642$, $P=0.0231$)。而 FENO 水平与 FEV1% 在治疗前后无相关性 ($P>0.05$)。**结论:**ACOS 患者气道内存在嗜酸性粒细胞相关性慢性炎症, 短期静脉糖皮质激素治疗可缓解其气道内炎症。ACOS 患者 FENO 水平与血 EOS、血清 hs-CRP 水平有显著相关性, 可用于辅助评估 ACOS 患者静脉糖皮质激素疗效。

关键词:哮喘 - 慢性阻塞性肺疾病; 呼出气一氧化氮浓度; 一秒用力呼气容积; 嗜酸性粒细胞; 超敏 C 反应蛋白; 糖皮质激素
中图分类号: R562.25; R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)01-70-04

Clinical Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide for Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome*

YUN Jun-jie, WANG Jian[△], XU Ying, JIN Ya-qin, DONG Jia-qi

(Department of Respiration, Shanghai 9th people's Hospital affiliated Shanghai Jiaotong University of Medicine, Shanghai, 200011, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical significance of fractional exhaled nitric oxide (FENO) in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). To evaluate the correlation between FENO and FEV1%, high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), eosinophil (EOS). **Methods:** 30 patients with ACOS were selected as the experience group from January 2016 to December 2016 treated in the department of respiration in Shanghai the ninth People's Hospital. 20 healthy people were selected as the control group. The FENO and FEV1% and EOS and hs-CRP were examined before the treatment as soon as after the treatment. **Results:** The FENO level in experience group was higher than it in control group as well as the EOS level and the hs-CRP level before the treatment ($P=0.0081$, 0.0078 , 0.0263). The FEV1% level in experience group was lower than it in control group before the treatment ($P=0.0047$). After the treatment, the change of FENO and hs-CRP and EOS in experience group was not different compared with the control group ($P=0.2614$, 0.1347 , 0.2431). But the FEV1% level in experience group was also lower than it in control group ($P=0.0469$). After the treatment the level of FENO and hs-CRP and EOS in experience group was lower than it before the treatment ($P=0.0027$, 0.0427 , 0.0031). But the change of FEV1% level was not ($P=0.1427$). Before the treatment there is a positive correlation between FENO and EOS ($\gamma=0.8782$, $P=0.0072$) as well as hs-CRP ($\gamma=0.7392$, $P=0.0168$). There is also a positive correlation between FENO and EOS ($\gamma=0.7642$, $P=0.0231$) as well as hs-CRP ($\gamma=0.7214$, $P=0.0248$) Before the treatment there is not any correlation between FENO and FEV1% as well as after the treatment ($P>0.05$). **Conclusions:** The eosinophilic inflammation is present in ACOS patients, which can be treated by glucocorticoid. FENO can be used to evaluate the efficacy of glucocorticoid, which induced EOS and hs-CRP.

Key words: ACOS; FENO; FEV1, EOS, hs-CRP; glucocorticoid

Chinese Library Classification(CLC): R562.25; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-70-04

* 基金项目: 上海市卫计委《青年医师培养资助计划》项目

作者简介: 云俊杰(1984-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 慢性气道疾病, 电话: 13564457320, E-mail: 379215100@qq.com

[△] 通讯作者: 王健, 女, 学士, 主治医师, E-mail: wangjian0628@163.com

(收稿日期: 2017-05-27 接受日期: 2017-06-22)

前言

哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征 (asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, ACOS) 是一组慢性气道非特异性炎症性疾病,以气流持续性受限为特征,哮喘和慢阻肺的临床表现及相关特征可同时出现在此类疾病中^[1,2],可予吸入性糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂 (ICS/LABA)治疗,但指南中未明确提出如何评估疗效、监测病情及能否予静脉糖皮质激素治疗。人体肝脏所合成的超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)能够反映机体急性感染的严重程度,也是全身性慢性炎症反应的标志物^[3]。呼出气一氧化氮(fraction of exhaled nitric oxide, FENO)是由呼吸道上皮细胞中的 NO 合成酶所合成,其主要来源于下呼吸道^[4],能较好的反映气道嗜酸性粒细胞所引起气道炎症程度^[5]。近年来研究显示 FENO 联合肺功能可以有效地评估哮喘及慢性阻塞性肺疾病的疗效^[6,7],但对于 ACOS 的疗效评估尚缺乏有力依据。故本研究通过分析和比较 ACOS 患者治疗前后 FENO、肺功能一秒用力呼气容积(FEV1)、血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标的变化,旨在明确 FENO 能否作为 ACOS 患者疗效评估的指标及 ACOS 急性期患者能否予静脉糖皮质激素治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据 GOLD 指南^[8]中提出的 ACOS(5 步法)诊断标准,选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月期间在上海第九人民医院呼吸内科病区治疗的 ACOS 急性发作患者 30 例设为实验组,同时选取 20 例无肺部疾病的健康人群作为对照组。出现以下情况者均排除在本次研究之外:(1)目前仍在吸烟患者;(2)近 1 月内曾患有或正在接受治疗的上呼吸道感染或(和)肺部感染的患者;(3)患者自身免疫性疾病患者;(4)患有肿瘤的患者;(5)寄生虫病患者。本研究中实验组入组患者 30 例,年龄 50~70 岁,平均年龄 61 ± 4 岁。对照组健康人群 20 例,年龄 45~73 岁,平均年龄 64 ± 5 岁。两组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法

所有入组对象在治疗前先完成 FENO、FEV1%、EOS 及 hs-CRP 测定。然后实验组予糖皮质激素 (0.9% 生理盐水 100 ml+ 甲强龙 40 mg,一天一次,连续 5 天)静滴,而对照组予生理盐水(0.9% 生理盐水 100 mL,一天一次,连续 5 天)静滴。治疗后再次测定 FENO、FEV1%、EOS 及 hs-CRP 值。

1.3 FENO 测定

受试者先排空肺内气体,然后全程用嘴唇包紧过滤器,用力吸气 5 秒,然后在 10 s 内平稳地呼出肺内气体,随后读取检测数值。连续 3 次,记录平均值^[9]。测试仪器为 NIOX 纳库伦, FENO 数值以 ppb 为单位($1 \text{ ppb} = 1 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$)。测定值结果判定如下^[9]:(1)偏低: $<5 \text{ ppb}$,无气道炎症;(2)正常: $5 \sim 24 \text{ ppb}$,无气道炎症;(3)偏高: $25 \sim 49 \text{ ppb}$,可疑气道炎症;(4)升高: $\geq 50 \text{ ppb}$,存在气道炎症。

1.4 FEV1%测定

根据受试者的年龄、性别、身高、体重等相关生理参数,通

过计算机计算出肺功能各项检查指标的预计值。进行三次测定,每次测定间隔 5 分钟,记录 FEV1 最大值,同时计算出 FEV1%即 FEV1 占预计值的百分比。测定过程中,受试者始终保持端坐位,以快速、用力、有爆发力的深长呼气完成测定。本研究选用的肺功能仪为德国 JAEGER 公司生产的 Master-Screen 系列高级组合式肺功能仪。

1.5 血液指标测定

本研究中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)使用免疫增强比浊法测定,使用上海普奥生物医药有限公司的 OTTOMAN 全自动检测仪所测定,测定值小于 10 mg/L 为正常值。血清嗜酸性粒细胞(EOS)则通过 SYSMEX 公司的 XE-2100 全自动血液分析仪来完成检测,正常值为 $(0.05-0.50) \times 10^9/\text{L}$ 。

1.6 统计学分析

本研究所使用的统计软件为 SPSS V20.0,其中符合正态分布的数据用平均数 $\pm$ 标准差描述($\bar{x} \pm s$),其显著性检验采用配对 t 检验,其回归分析采用 Pearson 相关。实验中不符合正态分布的数据则通过中位数 $\pm$ 四分位数间距($\text{median} \pm \text{inter-quartile range}$, $M \pm IQR$)描述,其显著性检验则用配对设计资料的符号秩和检验,其回归分析采用 Spearman 相关即秩相关。实验组与对照组之间比较采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 FENO 值的比较

治疗前,与对照组相比,实验组 FENO 值显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后,两组 FENO 值相比差异无统计学意义($P>0.05$);实验组治疗后 FENO 值较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 1。对照组治疗前后的 FENO 值相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后 FEV1%值的比较

在治疗前后,与对照组相比,实验组 FEV1%值均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后 FEV1%值相比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 组治疗前后血液指标的比较

治疗前,与对照组相比,实验组血清 hs-CRP 水平、EOS 值均明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后,两组间血清 hs-CRP 水平、EOS 值相比差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后血清 hs-CRP 水平、EOS 值均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1;对照组治疗前后的血清 hs-CRP 水平、EOS 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 FENO 值与 FEV1%、hs-CRP 及血 EOS 的相关性结果

在实验组中,患者治疗前 FENO 水平与血 EOS、血清 hs-CRP 水平均呈正相关($\gamma=0.8782, P<0.01$; $\gamma=0.7392, P<0.05$)。治疗后 FENO 水平与血 EOS、血清 hs-CRP 水平亦呈正相关($\gamma=0.7642, P<0.05$; $\gamma=0.7214, P<0.05$)。而治疗前后 FENO 水平与 FEV1%水平无相关性 ($\gamma=-0.3252, P>0.05$; $\gamma=-0.4268, P>0.05$)。

3 讨论

ACOS 是一组以持续性气流受限为特征的慢性气道非特

表 1 治疗前后两组各指标比较

Table 1 Comparison of participants between two groups before and after treatment

Index	Before treatment			After treatment		
	Experimental	Control group	P value	Experimental	Control group	P value
FENO(ppb)	40.32± 7.64	20.26± 3.64	0.0081	30.64± 5.32**	25.84± 4.24	0.2614
FEV1%	56.84± 8.04	83.74± 3.26	0.0047	62.34± 6.54	84.24± 4.26	0.0469
hs-CRP(mg/L)	10.84± 5.38	2.56± 1.28	0.0263	5.12± 2.36*	3.84± 0.64	0.1347
EOS(*10 ⁹ /L)	1.25± 0.45	0.20± 0.15	0.0078*	0.35± 0.15**	0.15± 0.10	0.2431

Note: Comparison of participants of experimental group before and after treatment, *P<0.05, **P<0.01.

异性炎症性疾病, 此类疾病同时具有哮喘和慢阻肺的特征, 病情可频繁加重^[10], 患者生活质量差, 肺功能下降较快和死亡率较高^[10-12]。2015 Gold 指南曾指出^[2]同时具有支持哮喘和慢性阻塞性肺疾病的临床表现及相关特征条目 3 条以上时, 需考虑为哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS), 此类患者在吸入支气管扩张剂后 FEV1/FVC 小于 70%时可诊断为 ACOS, ACOS 患者需予吸入性糖皮质激素联合长效 β 受体激动剂(ICS/LABA)治疗。但其未明确提出用药疗程、疗效评估及病情监测的指标。而长期使用吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)也存在不良反应^[13,14]。因此, 探索评估疗效和监测 ACOS 患者病情的有效且可行的指标仍具有非常重要的意义。

呼出气一氧化氮 (fraction of exhaled nitric oxide, FENO) 是一种主要来源于下呼吸道的重要的气体信号分子, 由呼吸道上皮细胞中的 NO 合成酶所合成, 能快速透过生物膜扩散, 通过转导细胞内信号来调控气道嗜酸性粒细胞所引起气道炎症进程, 同时也能反映气道炎症程度^[15]。多项研究表明 FENO 可以用于哮喘、慢性阻塞性肺疾病的诊断及疗效评估^[16-18]。但 FENO 能否评估和监测同时具有哮喘和慢阻肺特点的 ACOS 患者的疗效尚缺乏相关研究证明。故本研究着眼于 FENO、FEV1%、血 EOS 以及 hs-CRP 的变化, 以明确 FENO 能否用于 ACOS 患者疗效评估的指标, 同时明确短期静脉糖皮质激素能否用于 ACOS 患者治疗。

本研究结果显示实验组 ACOS 患者治疗前 FENO、FEV1%、血 EOS、hs-CRP 水平均显著高于健康对照组, 而两组治疗后 FENO、血 EOS、hs-CRP 水平比较差异并无统计学意义 ($P>0.05$), 提示 ACOS 患者急性发作与嗜酸性粒细胞有一定关系, 这与朱海玲等人^[19]的研究结果相一致。同时, 这些研究结果也提示静脉糖皮质激素治疗 ACOS 有效。此外, 本研究结果显示实验组治疗前后 FENO、血 EOS 及 hs-CRP 变化有统计学差异, 且治疗前后 FENO 与血 EOS、hsCRP 存在正相关, 提示 FENO、血 EOS、hs-CRP 可能作为 ACOS 疗效的评估指标。这一结论与国内外相关研究相符^[3,20-24]。糖皮质激素治疗 ACOS 的机制如下^[25,26]: 抑制多种细胞因子如白细胞介素(IL-3、IL-5)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 从而诱导 EOS 凋亡, 缓解 ACOS 患者气道粘膜内的炎症反应, 降低 ACOS 患者气道内 FENO 水平。

此外, 本研究结果显示两组治疗前后 FEV1%水平始终存在统计学差异, 而实验组治疗前后 FEV1%改变则无统计学差异, 且实验组治疗前后 FENO 水平与 FEV1%无相关性。Feng

JX 等人^[27]的研究认为 ACOS 患者中 FENO 与 FEV1%呈负相关, 与本研究结果相悖。考虑可能与以下原因有关: (1)Feng JX 等人的研究以 ICS/LABA 治疗, 本实验以静脉糖皮质激素治疗, 考虑静脉糖皮质激素可能对于肺功能改善效果不佳或存在滞后效应; (2)本研究仅予静脉糖皮质激素治疗, 可缓解气道慢性炎症, 但未予支气管舒张剂治疗, 根据西班牙指南^[28], 加入支气管舒张剂治疗, 可能显著改善肺功能; (3)患者病程长, 肺功能差, 组织缺氧导致 NO 的产生受到抑制, 气道黏膜上皮细胞功能障碍和数量减少, 诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)被持久激活, 合成 NO 的底物耗竭, 导致 NO 合成障碍^[29]; (4)FENO 反应气道内嗜酸性粒细胞相关性炎症, Gorgle 等人研究^[30]指出 COPD 患者中由嗜酸性粒细胞所介导的气道炎症仅占 10-40%, 而 ACOS 同时具有哮喘及 COPD 特性, 因此导致 FENO 与 FEV1%无显著相关性。需后续继续收录单纯哮喘或 COPD 病例并予支气管舒张剂治疗, 进一步研究。

综上所述, ACOS 患者气道内存在嗜酸性粒细胞相关性炎症, 短期予静脉糖皮质激素治疗可缓解其气道内炎症。ACOS 患者 FENO 水平与血清 EOS、血清 hs-CRP 水平有显著相关性, 可用于辅助评估 ACOS 患者静脉糖皮质激素疗效。

参考文献(References)

- [1] Gold Science Committee. Global Strategy For the Diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2014) [S/OL] <http://www.goldcopd.org>
 - [2] Gold Science Committee. Global Strategy For the Diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2015) [S/OL] <http://www.goldcopd.org>
 - [3] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive Protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma [J]. Allergol Int, 2013, 62 (2): 251-257
 - [4] Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, et al. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update[J]. Respirology, 2010, 15(1): 57-70
 - [5] 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
 - [6] 云俊杰, 王健, 徐影等. 呼出气一氧化氮浓度在慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者中的临床应用 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (21): 4074-4077
- Yun Jun-jie, Wang Jian, Xu Ying, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Progress in Modern

- Biomedicine, 2015, 15(21): 4074-4077
- [7] American Thoracic Society. European Respiratory.ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8): 912-930
- [8] Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation [J]. Thorax, 2006, 61(9): 817-827
- [9] Dodd TW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test(CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicenter; prospective study[J]. Thorax, 2011, 66(5): 425-429
- [10] Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?[J] Thorax, 2009, 64(8): 728-735
- [11] Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life [J]. J Asthma, 2011, 48(3): 279-285
- [12] Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD [J]. Clin Respir J, 2013, 7(4): 342-346
- [13] D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, et al. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(12): 1845-1860
- [14] Essat M, Harman S, Gomersall T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review [J]. Eur Respir J, 2016, 47(3): 751-768
- [15] Haecuria A, Michils A, Michiels S, et al. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(3): 554
- [16] 周娟,倪松石. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼出气一氧化氮测定的临床意义[J].现代医学, 2015, 43(10): 1241-1244
Zhou Juan, Ni Song-Shi. Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide test in patients with AECOPD[J]. Modern Medical Journal, 2015, 43(10): 1241-1244
- [17] Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome(ACOS): current literature review[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl1): S146-S151
- [18] Malinovschi A, Van Muylem A, Michiels S, et al. FeNO as a predictor of asthma control improvement after starting inhaled steroid treatment [J]. Nitric Oxide, 2014, 40: 110-116
- [19] 朱海玲,陈国忠,余红樱等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者呼出气一氧化氮检测的临床意义[J].武汉大学学报(医学版), 2016, 37(6): 938-941
Zhu Hai-ling, Chen Guo-zhong, Yu Hong-Ying, et al. Significance of Measuring Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2016, 37(6): 938-941
- [20] Global Initiative for Asthma. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) [EB/OL]. [2015-05-07]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS_2015.pdf
- [21] 刘凌云. 哮喘-慢阻肺重叠综合征患者呼出气一氧化氮与诱导痰嗜酸性粒细胞及肺功能的相关性研究[J].岭南急诊医学杂志, 2016, 21(3): 226-232
Liu Ling-yun. The Correlation between Exhaled Nitric oxide and Eosinophils in Induced Sputum and Pulmonary Function in Patients with Asthma- COPD Overlap Syndrome[J]. Lingnan Journal of Emergency Medicine, 2016, 21(3): 226-232
- [22] 史菲. 呼出气一氧化氮对哮喘-COPD 重叠综合征的诊疗价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24: 634-638
Shi Fei. The value of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis and management of asthma-COPD overlap syndrome [J]. Chin J Emerg Med, 2015, 24(6): 634-638
- [23] 吉泽,潘星,姬峰等. 呼出气一氧化氮检测在哮喘-慢阻肺重叠综合征治疗中的应用价值 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(10): 1250-1254
Ji Ze, Pan Xing, Ji Feng, et al. Fractional exhaled nitric oxide detection in treatment of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2016, 37(10): 1250-1254
- [24] Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 9: 2169-2176
- [25] Létuvé S, Druilhe A, Grandsaigne M, et al. Critical role of mitochondria, but not caspases, during glucocorticosteroid-induced human eosinophil apoptosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26(5): 565-571
- [26] Fukuyama S, Matsumoto K, Kaneko Y, et al. Prevalence of airflow limitation defined by pre- and post-bronchodilator spirometry in a community-based health checkup: the Hisayama Study [J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 238(2): 179-184
- [27] 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]. J Korean Med Sci, 2017, 32(3): 439-447
- [28] Harman SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and Nobreath [J]. Health Technol Assess, 2015, 19(82): 1-130
- [29] Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities [J]. Biomed Res Int, 2014[Epub 2015 Feb 27]
- [30] George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2016, 7(1): 34-51