

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001977

呼出气一氧化氮在咳嗽变异性哮喘诊断中的价值

敖 敏, 郭述良, 税莉莉, 杨彬彬

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测用于诊断咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)的临床价值及其影响因素。**方法:**连续收集 2015 年 10 月到 2016 年 9 月于我院就诊的慢性咳嗽患者 607 例, 首先完成 FeNO 检测, 之后通过支气管激发试验或支气管舒张试验并结合病史作为诊断 CVA 的标准, 绘制 FeNO 诊断 CVA 的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 确定其最佳阈值; 建立 logistic 回归模型, 通过模型分析筛选与 CVA 相关的因素, 根据 ROC 曲线评价 FeNO 及 FeNO 联合其他相关因素对 CVA 的诊断价值。**结果:**607 例患者中最终诊断 CVA 患者 331 例, 非 CVA 患者 276 例。CVA 组的 FeNO 水平明显高于非 CVA 组[(54.7 ± 44.5) ppb vs. (19.8 ± 11.9) ppb, $P=0.000$]; FeNO 用于判定 CVA 的最佳阈值为 31 ppb, 约登指数最大值为 0.507 6, ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.794, 此时检验的敏感度为 61.63%, 特异度为 89.13%, 阳性预测值为 87.18%, 阴性预测值为 65.95%; 年龄增高会引起 FeNO 下降, FeNO 联合年龄、吸烟史诊断 CVA 的 AUC 为 0.813, 单用 FeNO 时的 AUC 为 0.794, 但两者差异无统计学意义($P=0.224$)。**结论:** FeNO 检测是诊断 CVA 的有效辅助手段, 有助于慢性咳嗽的鉴别诊断; FeNO 联合患者年龄、吸烟史诊断 CVA 价值不优于单用 FeNO 的诊断价值。

【关键词】呼出气一氧化氮; 咳嗽变异性哮喘; 气道高反应性; ROC 曲线

【中图分类号】R562

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-02-13

Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma

Ao Min, Guo Shuliang, Shui Lili, Yang Binbin

(Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the clinical value and possible influencing factors of fractional exhaled nitric oxide(FeNO) in patients with cough variant asthma(CVA). **Methods:** Totally 607 patients with chronic cough consecutively referred to our hospital from October 2015 to September 2016 were selected. All cases were carried out FeNO measurement at first; next, spirometry, bronchoprovocation tests or bronchodilation tests and combining with the history were used to confirm or exclude CVA. Logistic regression model was established to analyze the factors associated with CVA. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to determine the best cut-off value of FeNO for CVA diagnosis and to evaluate the diagnostic value of FeNO and FeNO combined with other related factors in CVA. **Results:** Totally 331 cases were diagnosed as CVA and the other 276 cases were non-CVA. FeNO levels of CVA group were significantly higher than those of non-CVA group[(54.7 ± 44.5) ppb vs. (19.8 ± 11.9) ppb, $P<0.01$]. 31 ppb was the best cut-off value of FeNO identifying CVA with the sensitivity of 61.63% and the specificity of 89.13%. The area under ROC curve was 0.794. The maximum value of Youden's index was 0.507 6. The positive predictive value was 87.18%, the negative predictive value was 65.95%. The increase of age caused the decrease of FeNO. The area under the ROC curve of FeNO combined with age and smoking history for diagnosing CVA was 0.813, which was slightly higher than the area under the ROC curve under the single use of FeNO, but the difference between them was not statistically significant($P=0.224$). **Conclusion:** FeNO test is an effective auxiliary diagnosis method for CVA, which is helpful for the differential diagnosis of chronic cough. The diagnostic value of FeNO combined with other related

作者介绍:敖 敏, Email: 458102534@qq.com,

研究方向: 呼吸系统气道疾病。

通信作者:郭述良, Email: GUOSL999@sina.com。

基金项目:国家临床重点专科专项经费资助项目(卫办医政函[2012] 649 号); 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研面上资助项目(编号: 2016MSXM017)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190222.0855.012.html>
(2019-02-22)

factors for patients with CVA is not better than that of FeNO alone.

【Key words】exhaled nitric oxide; cough variant asthma; airway hyper-responsiveness; ROC curve

慢性咳嗽(>8 周)是临床上常见的呼吸系统症状之一,其病因复杂,影响患者生活质量,导致患者反复就医。慢性咳嗽的常见病因包括咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome,UACS)、嗜酸粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis,EB)和胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough,GERC)等^[1]。CVA 是一种特殊类型的哮喘,目前临床主要是通过肺功能检测(支气管激发试验或支气管舒张试验)并结合病史、临床资料诊断。但肺功能检测要求患者配合度高,尤其是支气管激发试验操作复杂,对技术人员要求高,且有诱发患者支气管痉挛而引起哮喘急性发作的风险,导致很多地区尤其是基层医院无法开展,当地患者无法及时得到诊断治疗。因此临床上迫切需要一种更加安全、简单、准确性好的检查方法诊断 CVA。

呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是一种国际上公认的气道炎症标志物^[2]。近年来,FeNO 检测已被用于患者气道嗜酸性细胞炎性反应的评估。同时,FeNO 还与气道高反应性相关^[3]。故本研究通过对慢性咳嗽患者询问相关病史,完成 FeNO 检测,以及支气管激发试验或支气管舒张试验,评估 FeNO 及 FeNO 联合其他相关因素对 CVA 的诊断价值,了解 FeNO 在诊断 CVA 时的最佳阈值,同时分析影响 FeNO 检测结果的因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2015 年 10 月到 2016 年 9 月因慢性咳嗽在我院呼吸内科门诊就诊,完成了 FeNO 检测、支气管激发试验或支气管舒张试验,且胸部影像学检查未发现异常的患者。有以下情形则排除:既往有明确慢性心肺疾病史;4 周内有过过敏性鼻炎、荨麻疹发作史;1 周内有过上呼吸道感染史;1 周内全身应用或局部吸入糖皮质激素;2 d 内服用长效支气管扩张剂及抗过敏药物。8 h 内应用短效支气管扩张剂;检查前 4 h 剧烈运动、吸烟、饮酒、喝咖啡、浓茶、巧克力或进食牛奶、鸡蛋等富氮食物者;不能配合完成 FeNO 检测和肺功能测定者。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟史、呼吸道疾病史等。最后纳入 607 例患者,其中男性 268 例,女性 339 例。所有病例均在静息状态下首先进行 FeNO 检测;然后测量患者的基础肺功能,并根据基础肺功能再进行支气管激发试验或支气管舒张试验来证实或排除哮喘。在本研究中,哮喘的诊断是病史结合支气管激发试验阳性或支气管舒张试验阳性。

1.2.2 FeNO 测定 FeNO 检测采用瑞典 Aerocrine 公司生产的 NIOX MINO 系统,由重庆科杰医疗设备有限公司提供。严格按照美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)与欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)推荐的操作指南及标准测试程序来完成。检测前操作者首先利用测试界面面向受试者介绍检测步骤要点,受试者充分理解后取坐位,夹鼻,先将肺内气体尽量呼出后,将口唇包紧过滤器,用力吸气至肺总量,之后再嘱患者以平稳的气流速度将肺内气体排出,保持呼气流速不低于 50 mL/s,维持 10 s,90 s 后读取数值。主要检测指标:FeNO(以 ppb 计,1 ppb=1×10⁻⁹ mol/L)。

1.2.3 支气管激发试验 由德国 Jaeger 公司的 MS-PFT 肺功能仪(重庆环康医疗设备有限公司提供)进行基础肺功能测定,质控严格按照 ATS/ERS 指南完成^[4]。当患者第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV1.0)大于 80%则安排支气管激发试验,激发药物选择乙酰甲胆碱溶液。乙酰甲胆碱被稀释成 6.25、25 和 50 mg/mL,分别放在一个喷雾器里,肺功能主机计算机控制雾化给药,依次吸入 0.9%生理盐水,6.25、25、25、50 和 50 mg/mL 乙酰甲胆碱,吸入剂量分别是 0.072、0.054、0.108、0.32、0.86、1.16 mg,每次吸入后 2 min 进行肺功能检测,当 FEV1.0 下降 20%以上或吸入最大剂量乙酰甲胆碱后停止操作,并吸入 200 μg 沙丁胺醇气雾剂促肺功能恢复至基线水平。以引起 FEV1.0 较对照值下降 20%的最低累积剂量(PD20-FEV1.0)小于 2.502 mg 判断为支气管激发试验阳性^[4]。

1.2.4 支气管舒张试验 首先仍由德国 Jaeger 公司的 MS-PFT 肺功能仪(重庆环康医疗设备有限公司提供)进行基础肺功能测定,质控严格按照 ATS/ERS 指南执行^[4]。当患者 FEV1.0 小于预测值 70%则安排支气管舒张试验。给予患者沙丁胺醇气雾剂 400 μg 吸入,休息 20~30 min 后再次肺功能检测,如果 FEV1.0 较基线水平改善 12%以上且绝对值增加 200 mL 以上视为支气管舒张试验阳性。

1.3 统计学方法

本研究采用 MedCalc13.0 软件和 SPSS 22.0 软件进行数据统计与分析。对定量资料进行正态性检验,服从正态分布时采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。定性资料采用频数进行统计描述,组间比较采用卡方检验。在单因素分析 *P*<0.05 的指标中,根据专业重要性以及为避免可能的共线性,选择相应的指标作为自变量,以哮喘患病情况为因变量,进行多元 logistic 回归分析,以探索哮喘患病的危险因素,并建立联合多指标对哮喘的诊断模型,通过 ROC 曲线分析评估其准确性,同时采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)分析单独指标 FeNO 对哮喘的诊断价值。并对两者的 AUC 进行比较分析。双变量的相关性分析采用 Pearson 线性相关分析方法,FeNO 影响因素的分析采用多元线性回归分析方法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料比较

共有 607 名患者纳入研究,参照指南,根据临床表现和

支气管激发试验或支气管舒张试验结果,诊断 CVA 的病例 331 例,其余 276 例最终诊断为慢性咽炎、上气道咳嗽综合征、胃食管反流性咳嗽、抗血管紧张素酶转换酶抑制剂性咳嗽等。2 组患者在性别、身高、体质量方面无显著差异。CVA 组的 FeNO、年龄、吸烟比率则明显高于非 CVA 组,均有统计学意义($P<0.01$),性别、身高和体质量无统计学差别,统计结果见表 1。

表 1 CVA 患者和非 CVA 患者的基线资料比较

基线资料	哮喘 ($n=331$)	非哮喘 ($n=276$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	144/187	124/152	0.124	0.752
身高(cm)	160.0 $\pm$ 7.8	160.7 $\pm$ 8.0	-1.195	0.233
体质量(kg)	59.7 $\pm$ 9.9	61.0 $\pm$ 10.7	-1.543	0.123
吸烟史(吸/否)	91/240	50/226	7.420	0.006
年龄(岁)	44.4 $\pm$ 13.8	41.0 $\pm$ 12.5	3.149	0.002
FeNO(ppb)	54.7 $\pm$ 44.5	19.8 $\pm$ 11.9	12.658	0.000

2.2 激发阳性和舒张阳性患者基线值的比较

331 例 CVA 患者中,经支气管激发试验诊断 174 例,其余经支气管舒张试验诊断。舒张试验阳性组吸烟比率、男性比率、身高明显大于激发试验阳性组($P<0.05$);2 组之间的 FeNO 值、年龄和体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。FeNO 值无显著差异说明不同的诊断方式并不影响 FeNO 值作为诊断哮喘与否的依据,统计结果见表 2。

表 2 激发试验阳性组和舒张试验阳性组患者基线资料比较

基线资料	激发阳性 ($n=174$)	舒张阳性 ($n=157$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	60/114	84/73	12.148	0.000
身高(cm)	159.1 $\pm$ 7.7	160.9 $\pm$ 7.9	-2.040	0.042
体质量(kg)	58.9 $\pm$ 8.9	60.5 $\pm$ 10.9	-1.464	0.144
吸烟史(吸/否)	37/137	54/103	7.138	0.008
年龄(岁)	43.0 $\pm$ 13.7	45.9 $\pm$ 13.8	-1.866	0.063
FeNO(ppb)	52.5 $\pm$ 42.4	57.2 $\pm$ 46.7	-0.940	0.348

2.3 患者 FeNO 与 FEV1.0 相关性分析

采用 Pearson 线性相关方法分析 FeNO 值与 FEV1.0 值之间的相关性,计算结果显示两者无相关性($r=-0.235$, $P<0.001$)。

2.4 FeNO 及 FeNO 联合相关因素判断 CVA 的价值

绘制 FeNO 诊断 CVA 的 ROC 曲线,其 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.794(95%CI=0.760~0.825, $P=0.000$)。最佳诊断界点为 31 ppb,在此界点下绘制诊断试验四格表(表 3),进一步计算可得,约登指数为 0.508,敏感度为 61.63%,特异性为 89.13%,阳性预测值为 87.18%,阴性预

测值为 65.95%。支气管激发试验或支气管舒张试验阳性中大于 31 ppb 的占 61.63%,阴性者中大于 31 ppb 的占 10.87%。

表 3 最佳界点对应的诊断试验四格表

疾病“金标准”	测量诊断		合计
	+	-	
+	204	127	331
-	30	246	276
合计	234	373	607

表 1 中单因素分析 $P<0.05$ 的指标可作为多因素 logistic 回归分析的自变量,但考虑到临床重要性和避免可能的共线性,最终进入多因素分析的自变量为 FeNO 大于 31 ppb(是赋值为 1,否赋值为 0)、年龄、吸烟史(吸烟赋值为 1,不吸烟赋值为 0),以患病情况(患哮喘赋值为 1,未患哮喘赋值为 0)为因变量,进行 logistic 回归分析(表 4)。FeNO 大于 31 ppb 和年龄增加是哮喘患病的危险因素(均 $P<0.05$,且 OR 值 95%CI 的下限 >1);吸烟回归系数的 P 值很接近 0.05,且其 OR 值 >1 ,因此吸烟也可能是哮喘患病的危险因素。联合三者建立哮喘患病的诊断模型,进行 ROC 曲线分析,结果示 AUC 为 0.813(95%CI=0.780~0.843, $P<0.000$),此 AUC 与单独使用 FeNO 诊断哮喘患病的 AUC 差异无统计学意义($P=0.224$)(图 1)。

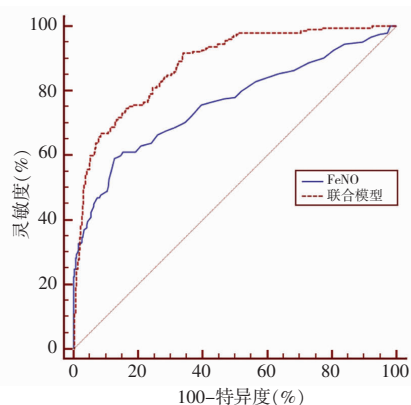


图 1 FeNO 及联合模型用于诊断 CVA 的 ROC 曲线分析

2.5 FeNO 的影响因素分析

使用多元线性回归分析探索患病情况(患哮喘赋值为 1,未患哮喘赋值为 0)、性别(男性赋值为 1,女性赋值为 2)、年龄、身高、体质量、吸烟史(吸烟赋值为 1,不吸烟赋值为 0)对 FeNO 结果的影响,结果见表 5。可见,性别、年龄和患病情况能显著影响 FeNO 数值(均 $P<0.05$),结合回归系数可得,女性的 FeNO 低于男性(约低 9.799),年龄的升高会导致 FeNO 数值的下降(年龄每增加 1 岁 FeNO 数值会降低约 0.308),哮喘患者的 FeNO 明显高于未患哮喘者(约高出 36.081)。吸烟、身高和体质量并不是 FeNO 水平的影响因素(均 $P>0.05$)。

表 4 哮喘影响因素的多元 logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
FeNO >31 ppb	2.728	0.235	134.816	0.000	15.297 (9.653, 24.242)
年龄	0.032	0.008	17.055	0.000	1.032 (1.017, 1.048)

表 5 FeNO 影响因素的多元线性回归分析

指标	回归系数	标准误	标化回归系数	t 值	P 值	回归系数 95%CI
性别	-9.799	4.279	-0.128	-2.290	0.022	(-18.186, -1.412)
年龄	-0.308	0.113	-0.108	-2.720	0.007	(-0.529, -0.087)
患病情况	36.081	2.789	0.473	12.939	0.000	(30.615, 41.547)

3 讨 论

CVA 是慢性咳嗽的常见病因之一,近年来随着环境污染和生活方式的改变,该疾病的发病率也明显增加。因 CVA 以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现,临床特点缺乏特异性,漏诊率和误诊率非常高。CVA 的基本病理生理特征为持续气道慢性炎症和气道高反应性,目前评价气道炎症的可靠方法是支气管肺泡灌洗和支气管内膜活检,但这些方法为侵入性检查,临床上难以常规开展。因此目前主要通过检测气道高反应性的支气管激发试验或者通过反应哮喘发作时气流受限可逆的支气管舒张试验来协助诊断,但临床应用也受限,且不能直接反映气道的炎症状况。

FeNO 是呼吸道上皮细胞在炎症因子诱导下连续产生的 NO,尤其是嗜酸性粒细胞介导的气道炎症,使 FeNO 明显升高^[5]。因此 FeNO 能反映嗜酸粒细胞介导的气道炎症程度,且具有无创、有效、安全、易于操作等优势,能为诊断气道高反应性提供有价值的帮助^[6]。大约 20 年前,Alving 等首先发现哮喘患者的 FeNO 明显增加^[1,7],之后大量的相关研究也表明哮喘患者的 FeNO 高于非哮喘患者^[7-10],并有研究证实 FeNO 对于诊断哮喘具有较高的灵敏度和特异度^[11]。2011 年,ATS 发布《FeNO 临床应用解读指南》,推荐把 FeNO 作为诊断嗜酸粒细胞性气道炎症的指标之一^[12]。指南还指出,由于 FeNO 受多因素影响,FeNO 的正常阈值难以界定^[12-13]。

本研究发现,CVA 组的 FeNO 值明显高于非 CVA 组,且具有明显统计学差异,说明可用 FeNO 值鉴别气道高反应性,协助诊断 CVA。与 Sato 等^[14]对 71 名慢性咳嗽患者评估 FeNO 和肺功能、支气管激发试验的研究结果一致。本研究显示 CVA 组的年龄和吸烟比率大于非 CVA 组,符合吸烟是哮喘促发因子的共识,年龄的结果分析原因可能是本研究收录的病例基本为成人病例,而在成人哮喘中 CVA 的发病年龄高于经典哮喘。本研究还发现 CVA 组与非 CVA 组的 FeNO 值存在一定程度的重叠,原因尚不完全明确,推测原因可能有 FeNO 测试结果的实验

室误差、部分非 CVA 患者因合并过敏性鼻炎 FeNO 值会升高,而部分 CVA 患者 FeNO 值较低应考虑是非嗜酸性粒细胞介导的气道炎症。因为哮喘有多种不同的炎症表型,如嗜酸粒细胞型、中性粒细胞型、混合型及寡细胞型等^[15],由非嗜酸粒细胞介导的哮喘可能不会引起 FeNO 升高,因此气道高反应也并不总是伴有 FeNO 升高。因而有研究利用 FeNO 来鉴别不同的哮喘表型,从而有利于个体化治疗^[16],本研究需要进一步进行诱导痰细胞分类计数予以证实。

支气管激发试验阳性组与支气管舒张试验阳性组的患者比较,2 组患者 FeNO 值无统计学差异,同时 FeNO 与 FEV1.0 虽有相关性,但相关性弱,说明气道炎症程度与气流受限严重程度没有直接关系,因此临床上不能通过肺功能受损程度来判断患者的气道炎症水平。此外,2 组患者的吸烟比率、性别、身高有统计学差异,分析原因可能是因长期吸烟导致肺功能更快减退,基础肺功能更差,无法完成激发试验,只能进行舒张试验评估是否存在可逆的气流受限,而吸烟的病例又主要集中在男性患者,因此出现舒张试验阳性的患者吸烟比率、男性比率、身高均高于激发试验阳性组。

大量的人口统计学和生物因素,例如性别、年龄、身高、体质量、吸烟史、过敏、IgE 水平,都可能导致 FeNO 水平变化。在本项研究中探讨了 CVA、性别、年龄、身高、体质量和吸烟史对本研究病例 FeNO 水平的影响。结果表明,CVA、年龄、性别都对 FeNO 有影响。CVA 的影响与本研究之前的结论一致,即 CVA 患者的 FeNO 高于非 CVA 患者;年龄与 FeNO 值呈负相关,即年龄越大,FeNO 越低,分析原因可能是 CVA 发病年龄越大,非嗜酸细胞型哮喘可能性越大。此外,是否有气道内一氧化氮合酶会随着年龄增大衰减的可能,值得进一步探讨。而 Olin 等^[17]的研究结果表明年龄是影响 FeNO 结果的独立因素,但两者关系为正相关,也有研究显示年龄与 FeNO 没有关系^[18-19],这都与本研究结果不一致。本研究显示男性患者比女性患者 FeNO 水平高,且在 10% 统计水平上有差异(41.84 ppb vs. 36.50 ppb, $P=0.086$),提示性别也是一个重要的影响因素,这一结果与

Olin^[17]、Wang^[19]和 Taylor^[20]等的研究结果一致。研究人员发现吸烟降低 FeNO 水平和程度似乎依赖于每日吸烟量^[21]。本研究中发现患者吸烟史会降低 FeNO 的检测结果,但不具统计学意义。各种不同研究中性别、年龄、吸烟史相关性存在差异,因此需要更大人群样本来鉴定。

虽然目前大量的研究已经一致确认,哮喘患者 FeNO 均高于非哮喘患者,但在不同的研究中 FeNO 诊断哮喘的临界值却差别很大。Schleich 等和 Smith 等的研究就分别得出将 20 ppb 和 34 ppb 作为诊断哮喘敏感阈值的结论^[10,22]。本研究通过绘制 FeNO 诊断 CVA 的 ROC 曲线,计算出曲线下面积达到 0.794,结果显示 31 ppb 是 FeNO 诊断哮喘的最佳界点,其对应的敏感度为 61.63%,特异性为 89.13%,阳性预测值为 87.18%,阴性预测值为 65.95%。有趣的是,本研究通过多元回归发现吸烟、年龄及 FeNO>31 ppb 是 CVA 的影响因素,于是以这 3 个因素联合诊断 CVA 绘制的 ROC 曲线下面积为 0.813,虽略高于单用 FeNO>31ppb 的诊断价值,但通过统计分析无统计学意义,并无优势,这也说明 FeNO 在最佳阈值时诊断 CVA 的独一无二地位。虽联合诊断的优势并没有统计学意义,但鉴于本研究样本量有限,将在今后收集更多研究病例并设计更好的方案进行再探讨。

综上所述,FeNO 检测是诊断 CVA 的较好指标,具有很好的灵敏度和特异度,在慢性咳嗽的病因诊断中应用价值大,同时这是一种有效、无创、安全且简单易学的新技术,故值得在临床上广泛开展。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 (2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [2] Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic[J]. N Engl J Med, 2006, 355(21): 2226-2235.
- [3] Tossa P, Paris C, Zmirou-Navier D, et al. Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(6): 738-744.
- [4] American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies; American Thoracic Society Statement[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144(5): 1202-1218.
- [5] Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. Lancet, 1994, 343(8890): 133-135.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2006, 16(4): 239-246.
- [9] 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[J]. Respir Res, 2009, 10(1): 15-25.
- [10] Schleich FN, Asandei R, Manise M, et al. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma?[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(2): 158-165.
- [11] Magori E, Hiltawsky K, Fleischer M, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurement with a handheld device[J]. J Breath Res, 2011, 5(2): 027104.
- [12] 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.
- [13] Taylor DR. Exhaled NO: forward, backward, or sideways?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(3): 221-222.
- [14] Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough[J]. Respir Med, 2008, 102(10): 1452-1459.
- [15] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(4): 315-323.
- [16] Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(10): 1033-1041.
- [17] Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample[J]. Chest, 2006, 130(5): 1319-1325.
- [18] Olivieri M, Talamini G, Corradi M, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study[J]. Respir Res, 2006, 7(1): 94.
- [19] Wang Y, Li L, Han R, et al. Diagnostic value and influencing factors of fractional exhaled nitric oxide in suspected asthma patients [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5570-5576.
- [20] Taylor DR, Mandhane P, Greene JM, et al. Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex[J]. Respir Res, 2007, 8(1): 82.
- [21] Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, et al. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers[J]. Lancet, 1994, 343(8890): 146-147.
- [22] Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(4): 473-478.

(责任编辑: 冉明会)