

呼出气一氧化氮在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者激素使用中的应用价值研究

杨益成^{1,2}, 丁国正^{1,2}

(1 安徽医科大学安庆医学中心呼吸与危重症医学科, 安庆 246000; 2 安徽医科大学第五临床医学院, 安庆 246000)

[摘要] **目的:** 研究不同呼出气一氧化氮(FENO)水平的慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)急性加重患者对激素治疗的反应性。**方法:** 收集满足入选标准和排除标准的慢阻肺急性加重期患者共 105 例, 根据患者入院时 FENO 水平分为 FENO 高值组(FENO > 25 ppb)和 FENO 低值组(FENO ≤ 25 ppb), 入院后 d 1 测定患者的血常规、C 反应蛋白(CRP)、血气分析等相关指标以及慢阻肺患者自我评估测试(CAT)评分, 所有患者均接受静脉激素治疗 5 d, 其余治疗根据指南推荐意见结合患者实际给予相应的治疗, 在治疗 d 6 再次检测两组患者血常规、CRP、血气等指标以及 CAT 评分, 统计并分析两组患者治疗前后 CAT 评分及各项指标的变化。**结果:** 两组患者治疗 d 6 CAT 评分组间比较无统计学差异($P > 0.05$), 组内比较 FENO 高值组与 FENO 低值组治疗后 CAT 评分均较治疗前下降, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 两组患者治疗前后 CAT 评分差值比较具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论:** 对慢阻肺急性加重期的患者给予激素治疗, 治疗前 FENO 水平高的患者对总体治疗的反应性更好, 临床症状改善更大, 预示着 FENO 可能为慢阻肺急性加重期患者预测治疗反应性的一项指标。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 呼出气一氧化氮; 糖皮质激素

[中图分类号] R974 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0507-06

Application value of FENO in AECOPD patients with systemic glucocorticoids

YANG Yi-cheng^{1,2}, DING Guo-zheng^{1,2}

(1 Anqing Medical Center of Anhui Medical University, Anqing 246000, China; 2 The Fifth Clinical College of Anhui Medical University, Anqing 246000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the response of patients of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with different fractional exhaled nitric oxide (FENO) levels to glucocorticoid. **Methods:** A total of 105 patients with acute exacerbation of COPD who met the inclusion and exclusion criteria were collected and divided into high FENO group (FENO > 25 ppb) and low FENO group (FENO ≤ 25 ppb) according to the FENO level at admission. Routine blood, CRP, blood gas analysis and other related indicators and CAT scores of patients were determined on the first day after admission. All patients were given systemic glucocorticoids for five days, and the rest of the treatment was correspondingly given in combination according to the guideline recommendations. After the treatment of 6 days, blood routine detection of two groups of patients, such as CRP, blood gas result and CAT scores, was recorded again. The changes of CAT score and various indexes before and after the treatment were statistically analyzed. The difference of CAT between the two groups was statistically significant ($P < 0.001$).

[作者简介] 杨益成, 男, 硕士研究生, 研究方向: 慢性气道疾病。E-mail: yssskr@163.com。

[通讯作者] 丁国正, 男, 硕士, 主任医师, 主要从事呼吸系统疾病的基础和临床研究。E-mail: dgz499@163.com。

Results: There was no significant difference in CAT scores between the two groups on the 6th day of treatment ($P > 0.05$). The CAT scores of high FENO group and low FENO group after treatment were lower than those before treatment, with the difference statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion:** The patients with high FENO level before treatment have better response to the overall treatment and better clinical symptom improvement, which indicates that FENO may be a predictor of treatment response in patients with acute exacerbation of COPD.

[Key words] acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; fractional exhaled nitric oxide; glucocorticoid

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 以下简称慢阻肺)是一种常见的、可预防和治疗的慢性气道疾病,由王辰院士牵头进行的中国流行病学调查研究数据(CPH)显示,我国20岁以上成人慢阻肺患病率为8.6%,40岁以上人群患病率高达13.7%,粗略估计我国慢阻肺患者大约为1亿^[1]。就慢阻肺患者的症状而言,有慢性持续期,也存在急性加重期,慢阻肺的急性加重是慢阻肺人群病程中的重大事件,每一次急性加重都会导致肺功能的进一步下降,健康状况受到严重影响并且增加患者的死亡率以及未来急性加重的风险。目前,糖皮质激素已被广泛应用于改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者预后,慢阻肺全球倡议指南推荐在中重度AECOPD患者中全身使用糖皮质激素可改善患者第一秒用力呼气容积(FEV1)、氧合状态和缩短康复及住院时间,推荐剂量为甲泼尼龙 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,治疗 $5\sim 7\text{ d}$ ^[2]。但过长时间以及不必要的激素使用会增加患者死亡率以及患者肺炎的发生风险^[3]。此外,临床实践中发现部分患者使用激素后效果并不明显,这部分患者反而会因为糖皮质激素的不合理应用加大相应不良反应发生风险,因此仅靠临床经验使用糖皮质激素并不可靠,所以临床需要对糖皮质激素疗效有较好预测价值的指标。

慢阻肺的本质为气道的慢性炎症,同时慢性炎症类型具有很强的异质性,研究发现慢阻肺存在多种不同的临床表型,部分患者在稳定状态下气道存在一定比例的2型炎症,将这部分慢阻肺定义为“嗜酸性粒细胞”型。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FENO)被研究证实为一种能直接量化气道炎症的生物标志,且与嗜酸性粒细胞炎症程度呈正相关。由于嗜酸性粒细胞炎症对激素治疗有良好的反应性,FENO水平升高的患者可能在短期吸入或全身性皮质类固醇治疗中受益更多。近年来,FENO浓度在判定患者气道炎症是否需要糖皮

质激素治疗及预后方面逐渐受到重视^[4]。因此,本文旨在探讨FENO高浓度与低浓度水平患者静脉使用激素治疗后各项指标变化情况,比较两组患者各项指标变化是否存在差异,以期为慢阻肺的急性加重期患者规范使用糖皮质激素治疗提供临床参考。

资料与方法

1 研究对象

选取2021年2月—2022年5月安徽医科大学安庆医学中心呼吸与危重症医学科收治的符合入选标准及排除标准的105例AECOPD患者,其中男性65例、女性40例,平均年龄(63.29 ± 5.68)岁。所有患者入院后d1测定FENO、血常规、C反应蛋白(CRP)、动脉血气等相关指标以及慢阻肺患者自我评估测试(CAT)评分,根据患者入院时FENO水平分为FENO高值组($\text{FENO} > 25\text{ ppb}$)和FENO低值组($\text{FENO} \leq 25\text{ ppb}$),其中高FENO组39例,低FENO组66例。所有患者均接受静脉激素治疗5d,其余治疗根据慢阻肺指南推荐意见进行常规治疗,对于咳嗽、咳脓痰或胸闷气短加重的患者,为细菌感染使用抗生素的指征,常规予以经验性抗感染治疗,d6再次检测血常规、CRP、动脉血气等指标以及CAT评分,统计分析两组患者治疗前后CAT评分及各项指标的变化。

2 纳入标准和排除标准

纳入标准:既往肺功能检查诊断慢阻肺明确,诊断标准符合“2017年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)”发布的慢阻肺诊断相关标准。慢阻肺急性加重标准:主要依靠患者急性发病过程,呼吸系统症状恶化超出日间变异,需要额外的治疗。**排除标准:**测量FENO缺乏合作者;存在激素使用禁忌的患者,如活性性及陈旧性肺结核等;合并其他严重疾病患者,如严重心肺功能不全、严重肺部感染、恶性肿瘤者;其他疾病影响FENO检测结果者,例如曾患有过敏性鼻炎、支气管哮喘等过敏性疾病

病史等。

3 FENO 检测仪检测 FENO

选用设备为瑞普呼气分析仪 FENO 测定系统,参照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》^[5] 推荐的标准化测量指南操作,所有患者均由同一位检测员检测。

4 CAT 评分

CAT 评分为慢阻肺综合症状评分,通过 CAT 评分(包括咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠等 8 方面情况)评估患者症状严重程度,分值在 0~40 分之间,分值越高代表症状越严重。

5 统计学处理

采用软件 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,计量资料不服从正态分布以中位数(P25, P75)来表示,两组间比较采用两独立 Mann-Whitney U 秩和检

验来比较组间差异,组内两时间点比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 来表示,采用卡方检验来比较组间差异,两连续变量不符合正态分布资料相关分析采用 spearman 相关,等级资料采用 Kendall's tau-b 相关,均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1 两组患者基线资料及一般临床资料分析

两组患者在年龄、性别、身体质量指数(BMI)、吸烟指数、病程、近一年急性发作次数、GOLD 分级、近 3 月吸入性糖皮质激素使用情况上相比差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者血嗜酸粒细胞相比具有统计学意义($P < 0.001$);进一步做血嗜酸粒细胞计数与 FENO 数值大小相关性分析,两者具有正相关关系($r = 0.538, P < 0.001$),见表 1 和表 2。

表 1 两组患者基线资料及一般临床资料分析

指标	入院 FENO 值/ppb		Z/ χ^2 值	P 值
	$\leq 25 (n = 66)$	$> 25 (n = 39)$		
年龄/岁	64.00(58.00,68.00)	70.00(61.00,72.00)	-1.626	0.104
BMI/kg·m ⁻²	21.70(21.56,22.30)	20.40(18.20,23.40)	-2.196	0.028
吸烟指数	200.00 ± 363.00	200.00 ± 400.00	—	0.947
嗜酸粒细胞计数/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.07(0.01,0.21)	0.31(0.07,0.48)	-4.233	<0.001
病程/年	10.00(5.75,16.00)	10.00(4.00,13.00)	-1.878	0.06
近 1 年急性发作次数/次	1.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,2.00)	-0.920	0.357
GOLD 分级/级	3.00(3.00,4.00)	3.00(3.00,4.00)	-0.141	0.888
性别			0.004	0.953
男	41(62.1%)	24(61.5%)		
女	25(37.9%)	15(38.5%)		
近 3 月是否使用吸入用糖皮质激素(ICS)			0.275	0.600
是	27(40.9%)	18(46.2%)		
否	39(59.1%)	21(53.8%)		

表 2 血嗜酸粒细胞计数与 FENO 数值大小相关性分析

指标	入院 FENO 值/ppb	
	r	P
嗜酸粒细胞计数/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.538	<0.001

2 两组患者治疗过程中抗生素及支气管扩张剂的使用情况分析

两组患者治疗过程中抗生素及支气管扩张剂的使用情况相比差异无统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗过程中抗生素及支气管扩张剂的使用情况分析

指标	入院 FENO 值/ppb		χ^2 值	P 值
	$\leq 25 (n = 66)$	$> 25 (n = 39)$		
抗生素使用			0.236	0.627
否	34(51.5%)	22(56.4%)		
是	32(48.5%)	17(43.6%)		
支气管扩张剂使用			0.061	0.805
否	6(9.1%)	3(7.7%)		
是	60(90.9%)	36(92.3%)		

3 两组患者治疗前与治疗 d 6 临床相关指标组间和组内分析以及治疗后各指标与治疗前各指标变化差值的分析

如表 4 所示,两组患者治疗前 CRP、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、CAT 评分相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前与治疗 d 6 临床相关指标组间和组内分析

指标	时间点	入院 FENO 值/ppb		Z 值	P 值
		≤25 (n = 66)	>25 (n = 39)		
CRP/mg·L ⁻¹	基线	1.27(1.09,5.97)	2.36(1.42,4.87)	-1.467	0.142
	d 6	1.26(1.20,2.97)	1.89(0.34,2.36)	-0.399	0.690
	差值	0.02(-0.03,0.55)	0.47(-0.11,2.73)	-1.245	0.213
	Z 值	-2.558	-4.234		
	P 值	0.011	<0.001		
嗜酸粒细胞计数/10 ⁹ ·L ⁻¹	基线	0.07(0.01,0.21)	0.31(0.07,0.48)	-4.233	<0.001
	d 6	0.06(0.03,0.19)	0.26(0.15,0.48)	-5.624	<0.001
	差值	-0.01(-0.03,0.01)	0.05(-0.05,0.08)	-2.211	0.027
	Z 值	-1.715	-0.980		
	P 值	0.086	0.327		
PaCO ₂ /mmHg	基线	43.90(41.50,54.80)	45.80(41.53,63.10)	-1.646	0.100
	d 6	42.60(40.10,49.20)	44.80(41.30,55.00)	-1.504	0.132
	差值	1.40(-0.70,2.70)	2.20(0.50,5.00)	-2.005	0.045
	Z 值	-2.012	-5.489		
	P 值	0.044	<0.001		
入院 CAT 评分/分	基线	19.00(18.00,25.00)	23.00(20.00,26.00)	-1.819	0.069
	d 6	19.00(17.00,24.00)	19.00(16.00,21.00)	-0.117	0.907
	差值	1.00(1.00,2.00)	4.00(2.00,5.00)	-6.411	<0.001
	Z 值	-6.967	-5.485		
	P 值	<0.001	<0.001		

两组患者治疗 d 6 CRP 组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$),组内比较 FENO 高值组患者治疗 d 6 CRP 较治疗前下降,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$),FENO 低值组患者治疗 d 6 CRP 较治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗前与治疗 d 6 嗜酸粒细胞计数组间比较有统计学差异 ($P < 0.001$),组内比较两组患者治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),两组患者治疗前后嗜酸粒细胞计数差值比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗 d 6 PaCO₂ 组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$),组内比较 FENO 高值组患者治疗 d 6 PaCO₂ 较治疗前下降,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$),FENO 低值组患者治疗 d 6 PaCO₂ 较治疗前相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗 d 6 CAT 评分组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$),组内比较 FENO 高值组与 FENO

低值组治疗后 CAT 评分均较治疗前下降,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$),两组患者治疗前后 CAT 评分差值比较具有统计学差异 ($P < 0.001$)。

讨 论

2021 年我国发布的慢阻肺诊治指南推荐对慢阻肺急性加重的患者全身使用糖皮质激素可改善 FEV1、氧合状态和缩短康复及住院时间^[6],但长时间使用糖皮质激素可导致患者罹患肺炎及死亡的风险增加,且临床实践中发现不是所有患者都能从糖皮质激素中获益,因而临床需要能指导慢阻肺激素使用的指标。既往认为哮喘是嗜酸性粒细胞炎症,而慢阻肺主要是中性粒细胞性炎症,但近年来越来越多的研究认为嗜酸性粒细胞也在慢阻肺中起着重要作用^[7]。慢阻肺患者气道嗜酸性炎症水平能预测治疗反应性,尤其是对激素治疗的反应性。作为嗜酸性气道炎症的标志物之一,嗜酸粒细胞被大

量研究证实其在指导稳定期慢阻肺吸入性糖皮质激素使用中的价值,糖皮质激素对于嗜酸性粒细胞较低的患者疗效可能欠佳^[8]。但是嗜酸性粒细胞作为预测激素反应性的指标也存在其缺陷性,有研究证实同一患者在病程的不同时间段,嗜酸性粒细胞计数具有较大的波动性^[9]。

FENO 作为新型量化气道嗜酸性炎症水平的标志物,在近年来受到越来越多的关注。研究发现痰或嗜酸性粒细胞增多的慢阻肺患者其 FENO 水平显著高于痰或嗜酸性粒细胞少的患者,且两者之间显著相关,提示 FENO 可作为判别慢阻肺患者嗜酸性粒细胞性气道炎症的良好指标^[10]。本研究也证实患者嗜酸性粒细胞计数与患者 FENO 水平成正相关。目前已有研究提示在慢阻肺稳定期患者中,FENO 水平的高低可以很好地预测患者应用吸入性糖皮质激素的反应性^[11]。另一项研究显示相比较于嗜酸性粒细胞计数和血清免疫球蛋白 E(IGE)水平,患者 FENO 的水平在预测稳定期慢阻肺患者对吸入性糖皮质激素的反应性上准确性更高^[12]。目前 FENO 已经广泛应用于哮喘患者吸入性激素的管理^[13]。

对于 FENO 浓度高低值的定义,目前常用的是 2011 年美国胸科学会(ATS)推荐的 FENO“正常参考值”:健康儿童 5~20 ppb,成人 5~25 ppb^[14],本研究基于此将 FENO 高值组患者定义为 FENO > 25 ppb,低值组为 FENO ≤ 25 ppb。本研究中两组患者均接受静脉糖皮质激素治疗,其余治疗根据慢阻肺指南推荐意见进行常规治疗,对于咳嗽、咳脓痰或胸闷气短加重的患者,为细菌感染使用抗生素的指征,常规予以经验性抗感染治疗,两组患者在抗生素使用上差异无统计学意义。患者治疗后,FENO 高值组患者 CRP,PaCO₂ 下降较治疗前相比差异具有统计学意义,而 FENO 低值组患者治疗前后差异无统计学意义,这意味着 FENO 高值组患者治疗后临床指标改善更明显。此外两组患者治疗后 CAT 评分均较前下降,两组患者 CAT 评分治疗前和治疗后变化的差值比较,差异具有统计学意义,FENO 高值组的患者 CAT 评分下降更多,这表示两组患者经过治疗后临床症状均较治疗前有所改善,但 FENO 高值组患者较 FENO 低值组患者临床症状改善情况更明显。

本研究显示两组患者治疗后嗜酸性粒细胞数值无明显变化,有研究指出激素治疗会降低患者嗜酸性粒细胞以及 FENO 水平,这与本研究结论不符合,

可能与本研究观察时间太短有关,可能短期内看不到嗜酸性粒细胞水平的改变。

FENO 检测作为气道炎症检测手段,因其具有操作简单、安全、无创等优点,为理想、有效的无创评估气道炎症疾病的方法,目前 FENO 已经广泛应用于哮喘、慢性咳嗽等疾病的诊治^[5]。本研究认为对慢阻肺急性加重期的患者给予激素治疗,治疗前 FENO 水平高的患者对总体治疗的反应性更好,临床症状改善更大,预示着 FENO 可能为慢阻肺急性加重期患者预测治疗反应性的一项指标。

慢阻肺急性加重原因是否会影响患者急性发作初期 FENO 水平有待进一步研究,尚不明确感染因素诱发或非感染因素诱发的急性加重是否对于激素治疗的反应性存在差异,但该研究根据指南推荐意见,对于咳嗽、咳脓痰或胸闷气短加重的患者,认定为细菌感染并有使用抗生素的指征,常规予以经验性抗感染治疗,结果显示两组患者抗生素使用情况无统计学差异。此外有研究指出慢阻肺不同病程状态会影响患者 FENO 的水平,慢阻肺急性加重期患者 FENO 水平明显高于慢阻肺稳定期患者^[15],表明 FENO 有助于预测慢阻肺的急性加重。

本研究存在相应的局限性,目前关于在慢阻肺急性加重期患者激素的使用中,不同于嗜酸性粒细胞计数,FENO 判断患者治疗的反应性的最佳切点尚未明确,本研究根据 2011 年 ATS 指南推荐的正常范围可能并非完全准确。其次本研究评估患者症状改善依据患者的 CAT 评分,具有一定的主观性,如果根据患者治疗前后肺功能改善程度或许更加客观,但同时也应关注患者的配合程度。此外由于本研究样本量较小且重症患者因不能配合 FENO 检查而未能入组,因此需要进行多中心、大样本、多因素分析的研究。

[参 考 文 献]

- [1] WANG C, XU JY, YANG L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706 - 1717.
- [2] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 REPORT) [EB/OL]. [2019 - 12 - 20]. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
- [3] SIVAPALAN P, INGEBRIGTSEN TS, RASMUSSEN DB, *et al.* COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months [J]. *BMJ*

- Open Respir Res*, 2019, 6(1): e000407.
- [4] RÍO RAMÍREZ MT, JURETSCHKE MORAGUES MA, FERNÁNDEZ GONZÁLEZ R, *et al.* Value of exhaled nitric oxide (FeNO) and eosinophilia during the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospital admission[J]. *COPD*, 2018, 15(4): 369–376.
- [5] 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): 3092–3114.
- [6] 中华医学会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170–205.
- [7] KIM VL, COOMBS NA, STAPLES KJ, *et al.* Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 1700853.
- [8] SIVAPALAN P, LAPPERRE TS, JANNER J, *et al.* Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 699–709.
- [9] MARTÍNEZ-GESTOSO S, GARCÍA-SANZ MT, CALVO-ÁLVAREZ U, *et al.* Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1152–1158.
- [10] ANTUS B, PASKA C, BARTA I. Predictive value of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in the assessment of airway eosinophilia in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2025–2035.
- [11] JO YS, CHOE J, SHIN SH, *et al.* Exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications of the use of inhaled corticosteroids[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2020, 83(1): 42–50.
- [12] YAMAJI Y, OISHI K, HAMADA K, *et al.* Detection of type2 biomarkers for response in COPD[J]. *J Breath Res*, 2020, 14(2): 026007.
- [13] HITASHA R, KENT BRIAN D. Using FeNO measurement in clinical asthma management[J]. *Chest*, 2021, 161(4): 906–917.
- [14] 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.
- [15] LÁZÁR Z, KELEMEN Á, GÁLFFY G, *et al.* Central and peripheral airway nitric oxide in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Breath Res*, 2018, 12(3): 036017.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-12-26