

· 新进展 ·

呼出气一氧化氮与支气管哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠关系的研究进展

孙健*, 沈巨信

【摘要】 支气管哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠（ACO）是一组兼具支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病特征的综合征，其更易发生急性加重而导致患者生活质量下降。ACO发病机制不明，但其本质仍是一种慢性气道炎症性疾病。呼出气一氧化氮（FeNO）是近年来发展起来的一项新的无创气道炎症检测技术，因其与嗜酸粒细胞气道炎症密切相关而广泛用于支气管哮喘研究。值得关注的是，近年研究发现，FeNO与ACO患者的慢性气道炎症相关。由于嗜酸粒细胞气道炎症与吸入激素治疗的反应性相关，提示FeNO可能是一种监测ACO患者气道炎症水平的潜在生物标志物。本文就FeNO与ACO关系的研究进展做一综述，以期为临床医生对ACO的诊断提供借鉴。

【关键词】 哮喘；肺疾病，慢性阻塞性；一氧化氮

【中图分类号】 R 562.25 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.416

孙健, 沈巨信. 呼出气一氧化氮与支气管哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1879-1883. [www.chinagp.net]

SUN J, SHEN J X. Research progress in fractional exhaled nitric oxide and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(15): 1879-1883.

Research Progress in Fractional Exhaled Nitric Oxide and Asthma-chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome SUN Jian*, SHEN Juxin

Department of Respiratory Medicine, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China

*Corresponding author: SUN Jian, Associate chief physician; E-mail: 2002sunjian@163.com

【Abstract】 Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) is a group of clinical syndromes characterized by asthma and chronic obstructive pulmonary disease. ACO leads to lower quality of life because of its frequent acute exacerbation. The pathogenesis of ACO is unknown, but in essence, it is still a chronic airway inflammatory disease. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a new noninvasive airway inflammation detection technique developed in recent years. It is widely used in asthma research because it is closely related to eosinophilic airway inflammation. It is noteworthy that in recent years, FeNO has been found to be associated with the chronic airway inflammation in ACO. The eosinophilic airway inflammation is also associated with the response to inhaled corticosteroids therapy, suggesting that FeNO may be a potential biomarker for monitoring the level of airway inflammation in ACO patients. In this paper, the research progress of the relationship between FeNO and ACO is reviewed.

【Key words】 Asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Nitric oxide

支气管哮喘（简称哮喘）和慢性阻塞性肺疾病（COPD）是两种常见的慢性气道炎症性疾病。两者气道炎症的性质并不相同，但部分患者却存在两者并存的状态，这种情况称之为支气管哮喘－慢性阻塞性肺疾病重叠（ACO）。研究发现，ACO发病并非罕见，相对于单纯哮喘或COPD，ACO患者更易出现呼吸困难及急性加重^[1-2]，故而增加医疗花费^[3]，降低生活质量^[4]。因此正确认识ACO，寻找最佳的疾病防治手段，对改善患者健康状况、减轻社会医疗负担具有重要的现

实意义。

ACO病因未明，与单纯的哮喘或COPD类似，其本质是一种慢性气道炎症性疾病。因此寻找便捷的气道炎症标志物来监测气道炎症水平并评估病情，进而用于指导治疗，对疾病的长期管理具有重要的临床意义。呼出气一氧化氮（FeNO）是近年来发展起来的一项新的无创气道炎症检测技术，具有定量、安全、便捷及完全可重复测定的优点，研究证实，FeNO与嗜酸粒细胞气道炎症密切相关，从而广泛运用于哮喘的病情评估^[5]。然而近年来已有大量研究显示，FeNO除了与哮喘相关，还与ACO患者的慢性气道炎症相关^[6-10]。本文就FeNO与ACO关系的研究进展做一综述，以期为临床医生对ACO的诊断提供借鉴。

基金项目：浙江省自然科学基金资助项目（LY18H010008）

312000 浙江省绍兴市人民医院呼吸内科

*通信作者：孙健，副主任医师；E-mail: 2002sunjian@163.com

1 ACO 的定义及诊断标准

1.1 ACO 的定义 2014 年全球慢性阻塞性肺疾病倡议 (GOLD) 和全球哮喘防治倡议 (GINA) 首次明确提出支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病综合征 (ACOS) 的概念, 并联合将之定义为持续气流受限伴有部分哮喘特征及部分 COPD 特征的一组临床综合征, 同时, GINA 也指出 ACOS 并不是一种单一的疾病, 尚不能提供 ACOS 的精确定义, 但提供了一种阶梯式方法对其识别^[11]。2017 年 GINA 委员会为避免将 ACOS 误解为一种单一的疾病, 故将之更名为 ACO, 并指出目前关于 ACO 的研究数据非常有限, 尚缺乏这类患者的临床资料, 建议进行更多的临床研究明确其临床特征及潜在的发病机制, 以利于更好地控制 ACO^[12]。

1.2 ACO 的诊断标准 目前, 临床上仍缺乏 ACO 确切的诊断标准, 既往文献报道所采用的 ACO 的诊断标准存在很大差异, 而 GINA 所推荐的阶梯式方法对识别这类患者的临床可操作性并不强^[13]。但近年来各国对 ACO 的研究和认识正逐渐深入, 2013 年西班牙肺病学会发布的 COPD 防治指南 (简称西班牙指南)^[14] 将 ACO 作为一种 COPD 的表型进行分类, 称之为 COPD-哮喘混合型 (Mixed COPD-asthma phenotype), 并首次提出了这类患者的诊断标准, 其主要标准: (1) 支气管舒张试验强阳性 [第 1 秒用力呼气末容积 (FEV₁) 增加 >15%, 且 >400 ml]; (2) 痰嗜酸粒细胞计数增多; (3) 既往有哮喘史。次要标准: (1) 总免疫球蛋白 E (IgE) 水平明显升高; (2) 个人过敏史; (3) 至少 2 次支气管舒张试验阳性 (FEV₁ 增加 >12%, 且 >200 ml)。推荐满足 2 条主要标准或 1 条主要标准+2 条次要标准即可诊断。2017 年, 西班牙指南将 ACO 的诊断标准简化如下: (1) COPD 患者同时符合目前指南规定的哮喘的诊断标准; (2) COPD 患者同时具有支持诊断哮喘的临床特征 [如支气管舒张试验强阳性 (FEV₁ 增加 >400 ml, 且改善率 >15%), 和 / 或外周血嗜酸粒细胞 >300 个/mm³], 符合二者之一即可诊断为 ACO^[15]。此外有会议记录提出了 ACO 的诊断标准, 其主要标准: (1) 年龄 >40 岁, 存在持续的气流受限; (2) 有 10 年以上的吸烟史或同等的空气污染暴露史; (3) 40 岁前曾患哮喘或吸入气管扩张剂后 FEV₁ 增加 >400 ml。次要标准: (1) 过敏史或过敏性鼻炎; (2) 肺功能 2 次及以上 FEV₁ 较基线增加 ≥ 200 ml, 同时改善率 ≥ 12%; (3) 外周血嗜酸粒细胞计数 ≥ 0.3 × 10⁹/L。推荐满足 3 条主要标准加至少 1 条次要标准即可诊断^[13]。

尽管目前尚无统一的诊断标准, 但综合上述文献, 可以发现各种标准事实上大同小异, 归纳后可以总结出 ACO 的 3 个关键特征: (1) 存在持续气流受限; (2) 有吸烟或生物燃料接触史; (3) 曾患哮喘或目前诊断为哮喘。掌握这些特征可能有助于临床更好地识别 ACO 患者。

2 ACO 流行病学

由于既往采用了多种不同的诊断标准, 且研究病例来源于不同的基础人群及不同年龄人群, 因此研究报道 ACO 的流行病学数据呈现很大的差异^[16]。ZEKI 等^[17] 报道美国 ACO 发病率为 15%~25%。与之类似, COSIO 等^[18] 报道, 在西班牙 ACO 患者约占 COPD 人群的 15%。GIBSON 等^[19]

报道显示 ACO 约占所有阻塞性气道疾病患者的 20%。日本 MATSUMOTO 等^[20] 曾报道在老年人群中, COPD 约为 8.4%, 而其中 ACO 约占 COPD 的 1/3。HARADA 等^[21] 回顾性分析了 2000—2012 年日本 2 214 例因哮喘就诊的 650 例患者, 发现 ACO 在哮喘人群中发病率为 27.1%。一项 Meta 分析汇总了 17 项临床研究, 估算 ACO 占非住院 COPD 人群的 27% [95%CI (0.16, 0.38), $P<0.001$] ^[22]。研究显示, ACO 发病率还与年龄相关, 随年龄增大而增加^[23-24]。SORINO 等^[23] 研究显示在 65 岁以上人群中, ACO 发病率为 11.1%。意大利 DE MARCO 等^[24] 曾报道 20~44、45~64、65~84 岁人群中 ACO 的发病率依次为 1.6%、2.1%、4.5%。

ACO 病死率报道并不一致, 有文献报道 ACO 病死率较单纯 COPD 及哮喘高^[25]。HARADA 等^[21] 研究显示, ACO 患者恶性肿瘤发生率更高, 相对于单纯哮喘患者, ACO 病死率更高, 全死因分析显示其最常见的死因为肺炎。HUANG 等^[26] 研究显示在 40 年的随访期间, ACO 患者病死率大约为单纯哮喘患者的 2 倍, 而其病死率高的原因与肺功能受损高度相关。与上述研究不同, SORINO 等^[23] 回顾性分析了一组年龄 >65 岁人群的 15 年随访资料, 发现在此组随访人群中, ACO 中位生存时间约为 9.1 年, 其全死因病死率为 7.17/100 人年, 相对于正常人群的死亡比为 1.83, 轻度低于 COPD, 而高于单纯哮喘。而 YAMAUCHI 等^[27] 研究显示 ACO 病死率为 2.3%, 明显低于单纯 COPD 患者 (9.7%)。国内一项小样本研究也显示, 单纯 COPD 患者病死率较 ACO 患者更高 [HR=3.932, 95%CI (1.083, 19.755), $P<0.046$] ^[28]。这可能与各研究涉及的人群基数不同或采用了不同的诊断标准有关, 因此需要更多的 RCT 研究明确其流行病学数据。

3 FeNO 与慢性气道炎症

近年来, 无创气道炎症检测技术的深入开展, 极大地推动了气道炎症的研究水平, 使得呼出气体组分的研究受到关注。FeNO 检测是近年来发展起来的一项无创气道炎症检测技术。FeNO 是由呼吸道上皮细胞产生的气体信号分子, 其由 3 种不同的合成酶产生, 分别为神经型 NO 合成酶 (nNOS), 内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 和诱导型 NO 合成酶 (iNOS)。在各种内源性炎性递质 (如细胞因子) 和外源性刺激物 (如细菌毒素、病毒、环境污染物等) 作用下 iNOS 表达上调, 合成并产生 NO, 调节气道及血管功能^[29]。因此, iNOS 表达上调常被认为是慢性气道炎症患者 FeNO 上升的主要原因^[30]。

2011 年美国胸科协会 (ATS) 发布指南, 肯定了 FeNO 作为气道炎性标志物的价值^[31]。近 20 年来, FeNO 技术迅速被推广并用于临床, 已有大量的文献报道其在呼吸道疾病诊治中的价值^[5-10, 31-36]。

目前 FeNO 已在临床上用于嗜酸粒细胞性气道炎症的诊断及慢性气道炎症性疾病激素治疗反应性的评估^[31]。由于哮喘与嗜酸粒细胞性气道炎症密切相关, 故而既往 FeNO 主要用于哮喘的诊断及评估。然而近年来研究显示, FeNO 除了与哮喘相关, 还与其他的气道慢性疾病相关^[6]。KALININA 等^[37] 曾比较了哮喘、COPD、ACO 患者的气道炎症特征, 发现相比单纯 COPD 患者, ACO 患者外周血 IgE 水平升高, Th2 型相

关细胞因子〔肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)-4〕水平明显升高,而Th2型炎症相关细胞因子〔干扰素 γ (IFN- γ)〕水平偏低,意味着Th2型免疫应答被激活,也提示该类患者气道炎症类型可能更接近哮喘患者,这就意味着FeNO可作为一种潜在的生物标志物而用于评估ACO患者的气道炎症水平。

4 FeNO对辅助诊断ACO的价值

DONOHUE等^[7]曾将ACO患者作为COPD一种表型进行横断面研究,结果显示,相比其他COPD表型,ACO患者FeNO明显偏高。与之类似,ALCÁZAR-NAVARRETE等^[8]研究也发现,不同COPD表型患者的FeNO水平不同,相对于其他COPD表型,ACO患者FeNO水平明显偏高,并认为FeNO可能是区分COPD不同表型的一种生物标志物。KOBAYASHI等^[9]募集了257例COPD患者,发现其中有37例符合ACO诊断标准,随后将之分为ACO组及非ACO组,结果显示,相对于非ACO组,ACO组患者的FeNO、外周血嗜酸粒细胞、血清IgE水平均升高,从而提出FeNO、外周血嗜酸粒细胞、血清IgE水平可用作诊断ACO的生物标志物。国内CHEN等^[10]研究也显示,ACO患者FeNO水平明显高于COPD患者。邓玎等^[38]比较了哮喘、ACO、COPD患者的FeNO水平后发现,3组患者FeNO水平两两比较差异均有统计学意义,认为监测FeNO水平有助于鉴别ACO、COPD和哮喘患者,以FeNO>29 $\mu\text{g/L}$ 为界值有利于从COPD中区分出ACO患者。TAMADA等^[39]首次尝试利用FeNO和血清IgE这两种生物标志物在COPD人群中诊断ACO,发现如果以FeNO>35 $\mu\text{g/L}$ 为界值,ACO在COPD中发病率为16.3%,如果同时以FeNO>35 $\mu\text{g/L}$ 及IgE ≥ 173 为标准,则ACO发病率为7.8%。上述研究显示,FeNO有可能作为一种生物标志物而用于ACO的诊断。

5 监测FeNO对ACO管理的作用

ACO患者的病情复杂,导致其治疗选择困难,由于以往大部分临床研究将ACO患者排除在外,所以其相关的临床数据也很少。GINA及GOLD指南对COPD患者的药物推荐在ACO患者中存在一定的矛盾:如吸入性糖皮质激素(ICS)是被推荐用于降低哮喘急性发作和死亡风险的基础用药,但却只用于反复急性发作的C组或D组COPD患者^[40];目前GINA对ACO推荐的基础治疗是长效支气管扩张剂联合ICS(LABA+ICS)^[12],但很少有文献报道关于ICS的治疗剂量、疾病如何监测及如何调整用药。

ISHIURA等^[41]曾对比了糠酸氟替卡松/维兰特罗(200/25 μg) 1次/d给药及丙酸氟替卡松/沙美特罗(500/50 μg) 2次/d给药治疗ACO的差异,发现两种药物对ACO患者的肺功能、FeNO、慢性阻塞性肺疾病评估测试评分(CAT评分)及哮喘控制测试评分(ACT评分)无明显统计学差异。但由于糠酸氟替卡松与丙酸氟替卡松本身存在药物属性及体内代谢的差异,因此难以确定ICS药物剂量与FeNO的量效关系。FENG等^[42]将ACO患者根据COPD的严重程度分为轻、中、重、极重4个亚组,以ICS(布地奈德2 mg, 3次/d)吸入治疗6个月,比较治疗前后的FeNO水平后发现,FeNO水平与ACO的病情严重程度相关,经ICS治疗后各亚组FeNO水平均较前

明显下降,从而认为FeNO能够准确预测ICS治疗ACO的疗效。国内陈琼琰等^[43]曾将ACO患者根据FeNO水平分为高水平FeNO组及中水平FeNO组,分别在布地奈德/福莫特罗(160 μg /4.5 μg , 1吸, 2次/d)治疗基础上加或不加酮替芬口服,结果显示,各组经治疗后FeNO水平均较前下降,而高FeNO水平组患者加用酮替芬疗效更好,FeNO水平下降更多,肺功能改善更佳,探索了ACO治疗的新手段。

但由于上述研究样本量均偏少,很难外推到其他ACO患者。因此,需要更多RCT研究来进一步明确根据FeNO水平调整ACO患者ICS治疗剂量的可行性并进而指导临床治疗。由于FeNO具有潜在的预测激素治疗反应性的特点,因此其已经被部分学者推荐用于评估ACO患者治疗疗效^[44]。

6 其他生物标志物在ACO诊治中的作用

其他一些炎症标志物也用于ACO的研究,GAO等^[45]曾检测了COPD、哮喘及ACO患者诱导痰中IL-6、IL-13、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、壳多糖酶样蛋白(YKL-40)水平,结果显示只有NGAL水平在COPD、哮喘、ACO患者两两之间呈现异常,提示NGAL可能有利于诊断ACO。FENG等^[42]曾测定了ACO患者经ICS治疗前后的FeNO及痰MPO、NGAL、嗜酸粒细胞计数和血浆中IgE、NGAL、表面活性蛋白A(SP-A)等指标,发现ICS治疗后痰MPO、NGAL、嗜酸粒细胞计数及血浆IgE下降,提示这几个指标可能可以作为判断ACO患者ICS疗效的生物标志物。CARPAGNANO等^[46]曾测定了哮喘、COPD、ACO患者及健康对照者呼出气冷凝液(EBC)中线粒体DNA(MtDNA),发现3组患者EBC中MtDNA均较健康对照者高,且COPD、ACO患者EBC中MtDNA较哮喘患者高。有趣的是,该研究发现,利用不同诊断标准(西班牙标准和GINA标准)诊断的ACO患者EBC中MtDNA明显不同,西班牙标准ACO患者明显高于GINA标准患者。但因该研究病例数较少,因此需要更多研究来进一步证明EBC中MtDNA对ACO患者的价值。而外周血及体液检测炎症细胞及炎症递质,由于很难真实反映气道炎症,故可能在评价气道炎症方面的作用不大^[47]。

7 展望

ACO患者在临床上越来越多见,但其病因、发病机制等方面仍缺乏足够的循证医学研究证据,FeNO作为一种完全无创、简便易测的气道炎症生物标志物,其在慢性气道疾病中的价值毋庸置疑。尽管目前临床已经发现FeNO与ACO密切相关,但其在ACO患者中的真正价值仍未完全明确,如FeNO能否像预测哮喘一样预测ACO患者的未来风险,FeNO水平正常的ACO患者如何选择药物,FeNO能否帮助ACO患者选择最佳的药物控制剂量等,均亟待更多研究来进一步加以论证。

作者贡献:孙健负责文献/资料收集、整理,撰写论文;沈巨信负责文章的质量控制、修改及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BATEMAN E D, REDDEL H K, VAN ZYL-SMIT R N, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of

- chronic airways diseases? [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (9): 719-728. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15) 00254-4.
- [2] MENEZES A M B, MONTES DE OCA M, PÉREZ-PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma [J]. *Chest*, 2014, 145 (2): 297-304. DOI: 10.1378/chest.13-0622.
- [3] SHAYA F T, DONGYI D, AKAZAWA M O, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population [J]. *Chest*, 2008, 134: 14-19. DOI: 10.1378/chest.07-2317.
- [4] MIRAVITLLES M, SORIANO J B, ANCOCHEA J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status [J]. *Respir Med*, 2013, 107 (7): 1053-1060. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.007.
- [5] KARRASCH S, LINDE K, RÜCKER G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review [J]. *Thorax*, 2017, 72 (2): 109-116. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208704.
- [6] 李娜嘉, 林江涛. 呼出气一氧化氮检测在呼吸道疾病诊治中的应用进展 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (42): 3354-3356. DOI: 10.3760/CMAJ.ISSN.0376-2491.2014.42.018.
LI N J, LIN J T. Application progress of fractional exhaled nitric oxide detection in diagnosis and treatment of respiratory diseases [J]. *Natl Med J Chin*, 2014, 94 (42): 3354-3356. DOI: 10.3760/CMAJ.ISSN.0376-2491.2014.42.018.
- [7] DONOHUE J F, HERJE N, CRATER G, et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 745-751. DOI: 10.2147/COPD.S44552.
- [8] ALCÁZAR-NAVARRETE B, ROMERO-PALACIOS P J, RUIZ-SANCHO A, et al. Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes [J]. *Nitric Oxide*, 2016, 54: 67-72. DOI: 10.1016/j.niox.2016.02.003.
- [9] KOBAYASHI S, HANAGAMA M, YAMANDA S, et al. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2117-2123. DOI: 10.2147/COPD.S113647.
- [10] CHEN F J, HUANG X Y, LIU Y L, et al. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2385-2390. DOI: 10.2147/COPD.S115378.
- [11] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) [EB/OL]. [2018-06-11]. <https://www.ginasthma.org>.
- [12] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 update) [EB/OL]. [2018-06-11]. <https://www.ginasthma.org>.
- [13] SIN D D, MIRAVITLLES M, MANNINO D M, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48 (3): 664-673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
- [14] MIRAVITLLES M, SOLER-CATALUÑA J J, CALLE M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) [J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 22 (1): 117-121. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00016.
- [15] MIRAVITLLES M, SOLER-CATALUÑA J J, CALLE M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53 (6): 324-335. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
- [16] BENFANTE A, SORINO C, SCICCHILONE N. The asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): hype or reality? That is, a curiosity for the media or an opportunity for physicians? [J]. *Shortness of Breath*, 2014, 3 (4): 165-174.
- [17] ZEKI A A, SCHIVO M, CHAN A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2011, 2011: 861926. DOI: 10.1155/2011/861926.
- [18] COSIO B G, SORIANO J B, LÓPEZ-CAMPOS J L, et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort [J]. *Chest*, 2016, 149 (1): 45-52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
- [19] GIBSON P G, MCDONALD V M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six [J]. *Thorax*, 2015, 70 (7): 683-691. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206740.
- [20] MATSUMOTO K, SEKIA N, FUKUYAMA S. Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: the Hisayama Study [J]. *Respir Investig*, 2015, 53 (1): 22-29. DOI: 10.1016/j.resinv.2014.08.002.
- [21] HARADA T, YAMASAKI A, FUKUSHIMA T, et al. Causes of death in patients with asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 595-602. DOI: 10.2147/COPD.S77491.
- [22] ALSHABANAT A, ZAFARI Z, ALBANYAN O, et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0136065. DOI: 10.1371/journal.pone.0136065.
- [23] SORINO C, PEDONE C, SCICCHILONE N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 34: 72-77. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.06.020.
- [24] DE MARCO R, PESCE G, MARCON A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
- [25] GIBSON P G, SIMPSON J L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? [J]. *Thorax*, 2009, 64 (8): 728-735. DOI: 10.1136/thx.2008.108027.
- [26] HUANG S, VASQUEZ M M, HALONEN M, et al. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population [J].

- Eur Respir J, 2015, 45 (2): 338-346. DOI: 10.1183/09031936.00108514.
- [27] YAMAUCHI Y, YASUNAGA H, MATSUI H, et al. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations [J]. *Respirology*, 2015, 20 (6): 940-946. DOI: 10.1111/resp.12556.
- [28] BAI J W, MAO B, YANG W L, et al. Asthma-COPD overlap syndrome showed more exacerbations however lower mortality than COPD [J]. *QJM*, 2017, 110 (7): 431-436. DOI: 10.1093/qjmed/hcx005.
- [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, 2014: 271918. DOI: 10.1155/2014/271918.
- [30] HATZAGOROU E, TSANAKAS J. Assessment of airway inflammation with exhaled NO measurement [J]. *Hippokratia*, 2007, 11 (2): 51-62.
- [31] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, 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. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [32] BARNES P J, DWEIK R A, GELB A F, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review [J]. *Chest*, 2010, 138 (3): 682-692. DOI: 10.1378/chest.09-2090.
- [33] BASTAIN T M, ISLAM T, BERHANE K T, et al. Exhaled nitric oxide, susceptibility and new-onset asthma in the Children's Health Study [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37 (3): 523-531. DOI: 10.1183/09031936.00021210.
- [34] SOTER S, BARTA I, ANTUS B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide [J]. *Inflammation*, 2013, 36 (5): 1178-1185. DOI: 10.1007/s10753-013-9653-8.
- [35] RICCIARDOLO F L, SORBELLO V, CIPRANDI G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36 (1): e1-8. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3805.
- [36] MALINOVSKI A, LUDVIKSDOTTIR D, TUFVESSON E, et al. Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma [J]. *Eur Clin Respir J*, 2015, 2: 28517. DOI: 10.3402/ecrj.v2.28517.
- [37] KALININA E P, DENISENKO Y K, VITKINA T I, et al. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *Can Respir J*, 2016, 2016: 4503267. DOI: 10.1155/2016/4503267.
- [38] 邓玓玓, 周爱媛, 双庆翠, 等. 呼出气一氧化氮测定对支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊断价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40 (2): 98-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.02.004.
- DENG D D, ZHOU A Y, SHUANG Q C, et al. The value of fractionated exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2017, 40 (2): 98-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.02.004.
- [39] 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, 10 (1): 2169-2176. DOI: 10.2147/COPD.S88274.
- [40] WOODRUFF P G, VAN DEN BERGE M, BOUCHER R C, et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (3): 375-381. DOI: 10.1164/rccm.201705-0973WS.
- [41] ISHIURA Y, FUJIMURA M, SHIBA Y, et al. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 35: 28-33. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.10.005.
- [42] FENG J X, 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. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.3.439.
- [43] 陈琼琰, 戴元荣, 金晨慈, 等. 酮替芬治疗不同呼出气一氧化氮水平的哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (3): 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.172.
- CHEN Q Y, DAI Y R, JIN C C, et al. Clinical efficacy of ketotifen for the treatment of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome in patients with different exhaled nitric oxide levels [J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21 (3): 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.172.
- [44] KONDO M, TAMAOKI J. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap [J]. *Allergol Int*, 2018, 67 (2): 187-190. DOI: 10.1016/j.alit.2017.09.002.
- [45] GAO J, IWAMOTO H, KOSKELA J, et al. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2457-2465. DOI: 10.2147/COPD.S113484.
- [46] CARPAGNANO G E, LACEDONIA D, CARONE M, et al. Study of mitochondrial DNA alteration in the exhaled breath condensate of patients affected by obstructive lung diseases [J]. *J Breath Res*, 2016, 10 (2): 026005. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026005.
- [47] 中国医师协会呼吸医师分会. 无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (5): 329-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.004.
- Chinese Association of Chest Physicians. Chinese expert consensus on clinical use of non-invasive airway inflammation assessment in bronchial asthma [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (5): 329-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.004.

(收稿日期: 2018-08-25; 修回日期: 2018-11-28)

(本文编辑: 崔莎)