

· 述评 ·

【编者按】 当今在疫情的背景下，呼吸疾病的危害更加受到重视，且一直是医学领域的研究热点。但呼吸疾病的诊断较为复杂，亟需更加便捷高效的方法。基于呼出气冷凝液（EBC）的生物标志物检测方法，以其操作简单、安全无创、重复性高、依从性好等优点，正在迅速走向临床。本文整合了EBC检测相关研究内容，从多角度分析其在呼吸系统疾病中的临床应用现状，为EBC检测未来在临床上的广泛应用提供依据。未来的医疗者可以通过判读EBC中生物标志物的相应数值，了解患者病情进展，进而指导临床诊疗。但目前亟待建立完善的EBC生物标志物数据库，规范其收集、检测方法，制定规范的专家共识或者循证指南，以便进行进一步临床推广。

呼出气冷凝液生物标志物检测在呼吸系统疾病中的应用现状及前景



扫描二维码
查看原文

徐百川¹，李艺婷¹，赵虎雷¹，张彭¹，谢洋^{2*}

【摘要】 呼吸系统疾病越发受到人们广泛关注，其复杂多变的病征给医疗领域带来一系列挑战，许多临床常用的检查方法已不足以应对该局面，临床亟需更加方便快捷的检查方法为诊疗提供准确有效的依据。呼出气冷凝液（EBC）是以无创方式获得的呼吸道内衬液，是呼吸系统疾病生物标志物的一种新的重要来源，具有较高的临床研究价值。基于EBC的生物标志物检测方法，能有效反映患者病情变化，优化治疗方案。该方法以其操作简单、安全无创、重复性高、依从性好等优点，日益受到临床重视。本文系统分析了EBC中生物标志物检测方法在呼吸系统疾病中的诊断、监测、疗效评价及预后中的应用现状，并对其收集、检测规范及临床应用等提出相应问题，为其在临床上广泛应用提供有力依据。

【关键词】 诊断技术，呼吸系统；呼吸系统疾病；呼出气冷凝液；生物标志物；临床应用

【中图分类号】 R 44 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.408

徐百川，李艺婷，赵虎雷，等. 呼出气冷凝液生物标志物检测在呼吸系统疾病中的应用现状及前景 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (2): 139-144. [www.chinagp.net]

XU B C, LI Y T, ZHAO H L, et al. Application of biomarker detection of exhaled air condensate in respiratory diseases [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (2): 139-144.

Application of Biomarker Detection of Exhaled Air Condensate in Respiratory Diseases XU Baichuan¹, LI Yiting¹, ZHAO Hulei¹, ZHANG Peng¹, XIE Yang^{2*}

1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China

*Corresponding author: XIE Yang, Deputy chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: xieyanghn@163.com

【Abstract】 Respiratory diseases are getting more and more attention, and their complex and changeable symptoms have brought a series of challenges to medical treatment. Many common clinical examination methods are not enough to comprehensively deal with the situation, and clinical examination methods are urgently needed to provide accurate and effective basis for diagnosis and treatment. The exhaled breath condensate (EBC) is a respiratory tract lining fluid obtained non-invasively, which is a new important source of biomarkers for respiratory diseases with high clinical research value. The EBC-based biomarker detection method can effectively reflect the changes in the patient's condition and optimize the treatment schedule. This method has received increasing clinical attention due to its advantages of simple operation, safety, non-invasiveness, high reproducibility, and good compliance. This article systematically analyzed the application status of biomarkers in EBC in the diagnosis, monitoring, efficacy evaluation and prognosis of respiratory diseases, and proposes corresponding problems in its collections, detection specifications and clinical applications, and provide a strong basis for its wide clinical application.

【Key words】 Diagnostic techniques, respiratory system; Respiratory diseases; Exhaled breath condensate; Biomarkers; Clinical application

基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFC1704806）；河南省中医药科学研究专项课题（2018ZY1003，2018JDZX114）；河南省优秀青年科学基金项目（212300410056）

1. 450046 河南省郑州市，河南中医药大学 2. 450099 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院

*通信作者：谢洋，副主任医师，博士生导师；E-mail: xieyanghn@163.com

本文数字出版日期：2021-11-25

关于本文您可以了解:

(1) 对目前呼出气冷凝液(EBC)检测在呼吸系统疾病中的应用进行了梳理与总结,有利于临床工作者了解EBC检测在呼吸系统疾病中应用的最新进展;(2)对EBC检测在呼吸系统疾病中常用的生物标志物进行其临床意义的判定并给出相应证据支持,为以后研究者判读相应的生物标志物以及明确其取值区间提供参考;(3)为以后EBC检测的研究提供方向,例如加强检测规范化、与中医诊疗模式结合。

本文不足:

本文篇幅有限,只列举出目前在呼吸系统疾病中研究频率较高的几种生物标志物,可能有更优异的生物标志物值得研究者们探索。

呼出气冷凝液(EBC)是以无创方式获得的呼吸道内衬液,由冷凝后得到的气道上皮层液体和挥发性物质组成^[1]。其既是一种生物液体,也是呼吸道的天然基质。由于EBC中的生化分子是由气道呼出,主要反映气道的生化状态,所以EBC可以看作是和血液、尿液等具有同等地位的可鉴定生物学标记的检测标本,是评估人类健康和环境暴露水平的一种重要生物媒介^[2]。临床研究发现EBC中的一些生物标志物会随着患者病情的变化而改变,可以据此指导临床诊疗^[3]。EBC中生物标志物检测方法(EBC检测)便是从EBC流体或冷冻材料中分析可鉴定生物标志物,并做出临床意义的判读^[4]。

1 EBC检测概述

1.1 EBC的组成 EBC主要由凝结的水蒸气和雾化的气道上皮层流体液滴组成,其具体可分为:(1)正常体温时易挥发的物质,如水、过氧化氢(H₂O₂)等;(2)无挥发性但能溶于水的物质,包括蛋白质、白细胞介素(IL)等;(3)不易挥发且不溶于水的物质,如白三烯(LTs)、前列腺素等。

1.2 EBC检测常用生物标志物分类 EBC检测常用生物标志物主要分为:(1)氧化应激类,主要有H₂O₂、8-异前列腺素(8-isoPG)等;(2)炎症反应类,主要有pH值、LTs、IL、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等;(3)其他类,主要有氮类反应产物、内皮素-1(ET-1)等^[5]。由于EBC的组成可以看作是呼吸液膜的镜像,所以EBC可以用来研究肺内的病理过程,进而对呼吸系统疾病的诊疗提供参考。

1.3 EBC检测的发展 EBC检测在1980年由SIDRORENKA等提出,但该研究方法在当时并未引

起重视,直到1992年才得到广泛关注,随后有关EBC生物标志物的报道越来越多^[2]。收集EBC使用简便、非侵入性方法,其步骤是先使待测者呼出气接触冷表面或冷凝器冷却,进而得到液体或冰冻材料,并分析其中可供应用于临床的生化分子。虽然EBC检测得到的大部分生化分子的水平均以液体单位显示,但考虑到EBC并非标准化的生物样品,不同的收集系统和程序会产生不同稀释度的EBC。为减少稀释的混淆影响,2017年欧洲呼吸学会建议应重新计算每100L呼出气和/或每分钟呼出气的EBC成分水平^[4]。目前EBC检测虽能应用于分析评估生存环境、辨别有临床价值的生物标志物、重金属行业职业病的防治等方面,但其应用主要集中于呼吸系统疾病,其通过实时反映呼吸道的氧化应激和炎症状态,进而评价药物治疗后的临床效果。当前EBC检测的局限性主要在于缺乏参考范围与基本操作方法的相关规范,且其生物标志物的检测结果受多种因素影响,例如患者自身原因,收集过程中可能产生的各种误差,而且当缺乏完善操作规范与标准参考范围时,测定单个生物标志物水平也不具有较高的临床价值^[6]。尽管如此,EBC检测仍以在临床上方便、快捷的优势吸引了大量研究者,其发展完善速度不容小觑。

2 EBC检测呼吸系统疾病中常用的生物标志物

EBC检测在呼吸系统疾病中主要应用于“通过观察检测出的生物标志物的动态变化,来判断疾病的发生、发展及预后”。目前较为认可且广泛应用的生物标志物主要有以下几种。

2.1 氧化应激类生物标志物

2.1.1 H₂O₂ H₂O₂是炎性细胞激活O₂的代谢产物,是机体氧化应激的重要标志物。李宁等^[7]研究指出,慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者治疗期间H₂O₂水平可作为监测病情、观察疗效、判断预后的重要指标。牛毓茜等^[8]研究提出,随着急性呼吸窘迫综合征(ARDS)机械通气患者病情的加重,ARDS患者EBC中H₂O₂水平也随之升高,故其可为气道炎症反应的监测及患者预后的评估提供参考。TENG等^[9]研究提示,与健康受试者相比,哮喘患者EBC中H₂O₂水平更高,表明哮喘患者体内氧化应激反应较健康受试者有所增强。因此测定EBC中的H₂O₂不仅能够了解机体的氧化应激水平,还可用于监测疾病的变化,指导临床治疗。但H₂O₂在EBC中的水平较低,目前还没有相对灵敏的检测方法能较为准确地检测出EBC中H₂O₂水平,故亟需找到一种更为准确快捷的检测方法,以便更好地应用于临床。

2.1.2 8-isoPG 8-isoPG是体内自由基催化的花生四烯酸过氧化作用形成的前列腺素,在EBC检测中被广泛应用于量化肺部疾病的氧化应激程度。邢佳丽等^[10]研究表明,检测EBC中8-isoPG水平,对ARDS机械通气危重患者病情严重程度的评估有重要价值。陈金亮等^[11]研究指出,AECOPD患者EBC中8-isoPG水平与痰量呈正相关,痰量会随着气道炎性加重而增加,证明EBC中8-isoPG水平升高能提示患者气道炎性加重。也有研究提出检测EBC中8-isoPG水平有助于评价哮喘、咳嗽变异性哮喘患者病情,值得临床推广应用^[12-13]。另有研究表明,稳定期囊性肺纤维化患者(CF)EBC中的8-isoPG水平增加^[14]。因此,对EBC中8-isoPG水平的评估能反映出与氧化应激有关的炎性模式,可评估相关疾病的治疗效果及辅助调整治疗方案。

2.2 炎性反应类生物标志物

2.2.1 pH值 pH值是EBC诸多生物标志物中唯一具有标准值的指标,且其测量比其他生物标志物更简单、廉价、易于重复。pH值变化与中性粒细胞和嗜酸性粒细胞所介导的炎性反应有关。张文彬等^[15]研究指出,机械通气患者存在气道酸化现象,其EBC中pH值(EBC-pH)的降低主要与肺脏氧合功能障碍有关,持续的气道酸化可能提示预后不良。邓君^[16]研究发现,EBC-pH可作为监测哮喘气道炎性的客观指标,但EBC所包含的CO₂能明显降低其pH值,故检测EBC-pH需预先去除EBC中的CO₂。ALDAKHEEL等^[17]研究表明,较低的EBC-pH提示治疗对成人哮喘症状控制不佳。WARWICK等^[18]研究提出,AECOPD患者存在气道酸化现象,因此EBC-pH可作为监测气道酸碱度和AECOPD发作的有效指标。以上结果表明,EBC-pH能够迅速、灵敏的定量反应呼吸道的酸化状态,为气道的实时监测提供确定指标。

2.2.2 LTs LTs是由花生四烯酸经脂(肪)氧合酶催化而形成的代谢产物,是参与呼吸系统疾病病理、生理的有效炎性递质,在很多呼吸系统疾病发生、发展的过程中扮演了重要角色。目前已经开发了用于测量呼吸系统疾病患者EBC中LTs水平分析的液相色谱质谱技术^[19]。张明华等^[20]研究发现,COPD患者急性加重期与稳定期EBC中LTB₄水平存在显著差异,可用于动态监测气道内炎性状态,评价治疗效果。也有研究指出相较于健康受试者,哮喘患者EBC中LTs水平偏高,药物治疗对LTs水平影响有明显差异^[13],表明LTs水平能反映哮喘患者潜在

的炎性过程,进而提示患者病情的严重程度。因此在判断呼吸道炎性进展方面,LTs具有可靠临床价值。

2.2.3 IL IL是指多种细胞间相互作用的一类细胞因子,主要出现在机体的炎性反应中,在EBC中通常使用酶联免疫吸附实验(ELISA)技术进行测定^[21]。目前EBC检测常用IL-6、IL-8、IL-17等作为观察指标。孙旺远等^[22]研究表明,EBC中IL-6水平反映了气道炎性的轻重,对机械通气患者和肺癌患者的诊断、疗效监测和预后判断均有一定程度帮助。周桂智等^[23]研究指出,EBC中IL-8、IL-17水平会随着COPD患者病情的加重而显著升高,表明IL-8和IL-17直接参与了COPD患者的气道炎性进展,提示控制COPD患者病情的关键在于控制炎性症状。一项最新的研究也发现,ARDS患者EBC中的IL-1 α 、IL-1RA水平会随着ARDS患者病情严重程度增加而升高^[24]。故IL有望成为呼吸道炎性监测的一项重要指标。

2.2.4 TNF- α TNF- α 是一种促炎细胞因子,参与机体正常的炎性反应。邢媛媛等^[25]研究指出,EBC中TNF- α 水平在哮喘发病机制中的气道炎性、气道高反应性和气道重塑等方面起着极其重要的作用,其水平的高低可以用来反应哮喘患者病情的严重程度,是评价哮喘急性发作和观察疗效的重要指标,值得临床推广应用。葛珊珊等^[26]研究表明,EBC中TNF- α 水平可以反映肺部损伤的轻重程度,可作为评估急性肺损伤(acute lung injury,ALI)/ARDS患者病情严重程度及预后的指标,而且检测ALI/ARDS患者EBC中TNF- α 水平的变化较血清灵敏。因此检测EBC中TNF- α 水平有助于判断机体的实时炎性反应。

2.3 其他生物标志物

2.3.1 氮类反应物 EBC中的氮类反应物主要为硝酸盐、亚硝酸盐,两者均是呼出气一氧化氮(FeNO)代谢后稳定的终末产物,故FeNO能直接影响EBC中硝酸盐、亚硝酸盐的水平。有研究表明EBC中硝酸盐是与哮喘控制程度显著相关的生物标志物,反映了与哮喘症状更为相关的气道炎性的一个方面,测量EBC中硝酸盐水平的潜在目的是为了获得哮喘患者脱离加重期时哮喘控制的客观标志^[13,27]。巫翠华等^[28]研究认为,监测EBC中硝酸盐水平可用于指导长期哮喘患者个体化治疗。另外有研究指出,在使用消炎药后,患者EBC中硝酸盐水平显著降低,而亚硝酸盐水平却未发生显著变化^[29]。陈济明等^[30]研究提出,检测AECOPD患者和CF患者EBC中硝酸盐水平有

助于判断其病情、指导治疗以及观察预后。近期的一项研究显示,肺囊性纤维化(CF)患者EBC中的硝酸盐水平低于健康受试者且与疾病严重程度相关^[31],所以EBC中硝酸盐水平与疾病的严重程度存在相关性。目前对EBC中亚硝酸盐水平的研究虽然不足,然而其在EBC中水平相对稳定的特性可能更利于准确检测,因此其存在于EBC中的机理及是否与机体病情变化存在相关性,值得临床研究者进一步探究。

2.3.2 ET-1 ET-1是由血管内皮细胞受刺激后产生的一种多肽激素,其具有强大的持续性血管收缩作用。巫翠华等^[32]研究提出,检测EBC中ET-1水平的变化可作为辅助阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)病情分级和检测病情进展的重要指标,有望通过监测OSAHS患者治疗前后晨起EBC中ET-1的动态水平来评估治疗效果。孙旺远等^[22]研究表明,检测EBC中ET-1水平对肺癌的诊断、病情判断及治疗效果评价具有一定的临床意义。陈琳等^[33]研究指出,测定EBC中ET-1有助于非小细胞肺癌的诊断和预后评估,监测患者EBC中ET-1的诊断价值比较高。李琪等^[34]研究提出,检测EBC中ET-1有助于发现肺癌远处转移,及时调整治疗方案。总之,通过检测EBC中ET-1水平有助于肺癌的诊疗,目前针对ET-1的研究主要集中在肺癌方面,有关其他呼吸系统疾病的研究仍有待丰富。

3 展望

3.1 EBC检测受多种因素干扰 目前EBC在收集、检测过程中主要会受到以下几种因素影响:(1)受试者自身状况,如年龄、性别、吸烟史、食物、药物、运动;(2)环境因素,如环境污染、昼夜变化、温度、湿度;(3)设备因素,如冷却技术、冷凝器设备形状、冷凝器涂层材料,冷凝器表面积、冷凝温度,目前经常使用的EBC设备大多是自制的(主要包括一次性呼吸适配器、管道和冰/干冰),也有使用商用设备[常用商用设备有ECoScreen I/II(Carefusion, Europe), ECoScreen Turbo(Carefusion, Europe), RTube(Respiratory Research, United States), RTube Vent(Respiratory Research, United States), ALFA(Respiratory Research, United States)]进行测试^[4];(4)收集程序,如单位时间内呼气量、呼气方式、呼气时间;(5)储存因素,如储存温度、储存材料、储存时间;(6)数据分析,如不同的相关分析参数在分析同一组样本时会产生不同的结果。

3.2 EBC收集、检测规范亟需完善 EBC检测享有“生化肺功能”的美誉,根据目前研究进展,其有

望成为呼吸系统疾病生物标志物新的重要来源。但目前EBC的收集、检测方法以及其中各生物标志物的参考范围仍没有统一标准,故难以应用于临床。考虑到EBC中不同生物标志物受影响的因素以及对收集、检测条件要求的差异,目前应针对EBC中常用生物标志物的特性建立个体化的收集、检测规范,以便其能具备更加可靠的临床意义。

3.3 EBC检测临床应用前景 随着更加灵敏的检测方法的应用以及对EBC中生物标志物的深入研究,EBC检测有望在不久的将来为呼吸系统疾病的诊疗提供更多有价值的参考。随着对EBC检测的深入研究,将扩大临床对呼吸系统疾病病理、生理机制的理解,也可为护理点监测的发展提供方向^[1]。目前很难仅通过单一的生物标志物来反映疾病进展或监测疾病的病理过程,因为疾病的发生、发展是生物网络中许多细胞和分子机制相互作用的、复杂的、异质的过程^[35]。EBC检测有可能揭示气道中更微妙的变化,尽管尚不清楚EBC中的生物标志物是否会比传统的实验室检查(如血常规、痰培养)或肺部诊断(如肺功能检查、X线胸片)更早提示疾病的变化,但其存在的优势依旧不容忽视。总之,EBC检测具有极高的临床研究价值,在未来临床中的地位有望与血、尿常规并驾齐驱。

3.4 EBC检测有望应用于中医临床诊疗 中医临床诊疗多采用望、闻、问、切四诊合参。随着科学技术的发展,现代科学仪器/技术方法也逐渐用以辅助中医临床诊疗,成为传统“四诊”的延伸。而EBC检测在一定程度上能和中医的望诊相结合,例如舌质红、苔黄、面赤,可能提示患者体内炎症反应活跃;舌质淡、苔薄、面色晦暗,可能提示患者体内氧化应激反应活跃等。治疗一段时间后,随着患者舌象、面色的改变,可以检测患者EBC中相关生物标志物水平的变化,初步验证临床判断的准确性,并对中医临床疗效做出进一步的评价。EBC检测与中医望诊的关联强度还有待进一步研究。

综上所述,EBC检测是一种方式新颖且很有前途的技术,随着EBC收集、检测方法的日渐规范及EBC中生物标志物数据库的逐步完善,其在临床诊疗中的实用性将大幅提高。相信随着研究的不断深入,EBC检测有望与现有的临床诊疗方法相结合,为临床医务工作者提供新的诊疗思路,特别是在呼吸系统疾病诊疗中,其将发挥至关重要的作用。

作者贡献:徐百川进行文章的构思与设计,资料收集整理、撰写论文;李艺婷进行文章的资料收集

与整理;赵虎雷、张彭进行文章的修订。谢洋进行文章的构思与设计,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMBASE、中国知网(CNKI)、维普网、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、万方数据知识服务平台(Wanfang)等数据库,检索时间从建库至2021-07-01。中文检索词使用“呼出气冷凝液”“呼出气生物标志物”“生物标志物”“呼出颗粒”“呼吸系统疾病”“呼吸疾病”“肺系病”“肺部疾病”。英文检索词使用“EBC”“exhaled breath condensate”“electric air condensate”“exhaled condensate”“exhaled biomarkers”“exhaled particles”“exhaled volatile organic compounds”“respiratory disease”“lung disease”“pulmonary diseases”。根据各数据库特点要求,采取主题词联合自由词的检索策略。纳入标准:国内外期刊发表的有关呼出气冷凝液的论文,包括检测技术、生物标志物、临床应用;排除标准:(1)会议摘要、新闻资讯类文献;(2)无法获取全文的文献;(3)重复发表的文献;(4)研究对象、结局指标信息不全的文献。

参考文献

- [1] 史晓凤,潘晓莉,万滢,等.呼出气冷凝液检测概述及其在呼吸系统疾病的应用[J].华南国防医学杂志,2019,33(1):67-71. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2019.01.019.
- [2] 邢爱民,孙雪峰,朱斌.呼出气冷凝液检测技术应用进展[J].河北北方学院学报(医学版),2010,27(4):79-82.
- [3] DAVIS M D, MONTPETIT A J. Exhaled breath condensate: an update [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2018, 38(4): 667-678. DOI: 10.1016/j.iaac.2018.06.002.
- [4] HORVÁTH I, BARNES P J, LOUKIDES S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease [J]. Eur Respir J, 2017, 49(4): 1600965. DOI: 10.1183/13993003.00965-2016.
- [5] 谢海琴,陈建荣,陈金亮,等.呼出气冷凝液检测在呼吸系统疾病中的研究进展[J].南通大学学报(医学版),2019,39(5):367-370. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2019.05.009.
- [6] 邢佳丽,陈建荣,沈君华,等.急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中 VEGF-A 及 8-isoPG 检测的临床意义 [J]. 临床急诊杂志,2017,18(1):26-29. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2017.01.008.
- [7] 李宁,秦立志,牛艳慧,等. AECOPD 机械通气时呼出气冷凝液 H₂O₂ 和 TNF- α 水平的监测及意义 [J]. 临床肺科杂志,2015,20(9):1639-1642.
- [8] 牛毓茜,杨国辉.急性呼吸窘迫综合征机械通气患者呼出气冷凝液中过氧化氢和白介素 6 水平变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(3):25-28.
- [9] TENG Y, SUN P L, ZHANG J Y, et al. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in patients with asthma: a promising biomarker? [J]. Chest, 2011, 140(1): 108-116. DOI: 10.1378/chest.10-2816.
- [10] 邢佳丽,曹慧,陈建荣,等. ARDS 患者呼出气冷凝液中 IL-1 α 和 IL-1RA 的临床意义 [J]. 临床急诊杂志,2020,21(9):689-692. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.09.002.
- [11] 陈金亮,陈建荣,蔡映云,等. COPD 患者呼出气冷凝液中 8-异前列腺素的检测及其意义 [J]. 临床肺科杂志,2011,16(3):341-343.
- [12] 李志莹,徐健,陈济明,等.呼出气冷凝液中 8-异前列腺素水平检测对咳嗽变异性哮喘的临床意义 [J]. 临床肺科杂志,2015,20(9):1633-1635.
- [13] 周国忠,沈巨信,王昊晨,等.间歇性和持续性哮喘患者呼出气冷凝液中的白三烯 C₄、8-异前列腺素与硝酸盐检测的临床意义 [J]. 中华哮喘杂志(电子版),2013,7(5):332-336.
- [14] SPICUZZA L, PARISI G F, TARDINO L, et al. Exhaled markers of antioxidant activity and oxidative stress in stable cystic fibrosis patients with moderate lung disease [J]. J Breath Res, 2018, 12(2): 026010. DOI: 10.1088/1752-7163/aa9b39.
- [15] 张文彬,朱明慧.机械通气患者呼出气冷凝液 pH 值测定的临床意义 [J]. 临床肺科杂志,2015,20(11):2061-2063.
- [16] 邓君.支气管哮喘患者呼出气冷凝液 pH 值变化的临床意义 [J]. 现代医药卫生,2011,27(4):511-513.

CHEN J L, CHEN J R, CAI Y Y, et al. Clinic significances of 8-isoprostane in Exhaled Breath Condensate in COPD [J]. J Clin Pulm Med, 2011, 16(3): 341-343.

LI Z Y, XU J, CHEN J M, et al. Clinical significance of 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with cough variant asthma [J]. J Clin Pulm Med, 2015, 20(9): 1633-1635.

ZHANG W B, ZHU M H. Clinical significance of exhaled breath condensate pH in mechanical ventilated patients [J]. J Clin Pulm Med, 2015, 20(11): 2061-2063.

DENG J. Clinical significance of changes of exhaled breath

- condensate pH value in bronchial asthma patients [J]. *Mod Med Heal*, 2011, 27 (4): 511-513.
- [17] ALDAKHEEL F M, THOMAS P S, BOURKE J E, et al. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review [J]. *Allergy*, 2016, 71 (6): 741-757. DOI: 10.1111/all.12865.
- [18] WARWICK G, THOMAS P S, YATES D H. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease [J]. *Respirology*, 2013, 18 (5): 874-884. DOI: 10.1111/resp.12089.
- [19] MONTUSCHI P, SANTINI G, VALENTE S, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry measurement of leukotrienes in asthma and other respiratory diseases [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 964: 12-25. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.02.059.
- [20] 张明华, 余红樱, 叶琳, 等. 慢性阻塞性肺病患者呼出气冷凝液中白三烯 B4 与肿瘤坏死因子 α 检测的临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (3): 442-445.
ZHANG M H, YU H Y, YE L, et al. Clinical significance of LTB4 and TNF- α examination in exhaled breath condensate (EBC) of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Pulm Med*, 2017, 22 (3): 442-445.
- [21] THOMAS P S, LOWE A J, SAMARASINGHE P, et al. Exhaled breath condensate in pediatric asthma: promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? a systematic review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48 (5): 419-442. DOI: 10.1002/ppul.22776.
- [22] 孙旺远, 卢永军. 肺癌患者血浆及呼出气冷凝液中 ET-1 及 IL-6 的水平 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15 (10): 1500, 1502.
SUN W Y, LU Y J. Plasma and lung cancer patients exhaled breath condensate levels of ET-1 and IL-6 [J]. *J Clin Pulm Med*, 2010, 15 (10): 1500, 1502.
- [23] 周桂智, 毛妮, 唐甦, 等. 呼出气冷凝液中 IL-17 和 IL-8 在慢性阻塞性肺病患者中的表达及其与病情严重程度相关性分析 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32 (12): 62-66.
ZHOU G Z, MAO Y, TANG S, et al. Expression of interleukin-17 and interleukin-8 in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with the severity of the disease [J]. *Clin Misdiagnosis Mitherapy*, 2019, 32 (12): 62-66.
- [24] 邢佳丽, 曹慧, 陈建荣, 等. ARDS 患者呼出气冷凝液中 IL-1 α 和 IL-1RA 的临床意义 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21 (9): 689-692. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.09.002.
- [25] 邢媛媛, 吕学东, 陈金亮, 等. 支气管哮喘患者呼出气冷凝液中炎性因子水平与病情程度相关性分析 [J]. *中国医学装备*, 2016, 13 (12): 112-115.
XING Y Y, LYU X D, CHEN J L, et al. The relationship between the inflammatory factors levels in exhaled breath condensate and condition of asthma patients [J]. *China Med Equip*, 2016, 13 (12): 112-115.
- [26] 葛珊珊, 陈建荣, 薛垒喜, 等. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液中 TNF- α 检测的临床意义 [J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16 (5): 343-347. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2015.05.005.
- [27] MALINOVSKI A, PIZZIMENTI S, SCIASCIA S, et al. Exhaled breath condensate nitrates, but not nitrites or FENO, relate to asthma control [J]. *Respir Med*, 2011, 105 (7): 1007-1013. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.12.016.
- [28] 巫翠华, 蔡绍曦, 赵海金, 等. 呼出气冷凝液中亚硝酸盐在判定哮喘严重程度中的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29 (2): 319-322.
WU C H, CAI S X, ZHAO H J, et al. Value of nitrite in exhaled breath condensate in estimating the severity of asthma [J]. *J South Med Univ*, 2009, 29 (2): 319-322.
- [29] STEFANSKA J, SOKOLOWSKA M, SARNIAK A, et al. Apocynin decreases hydrogen peroxide and nitrate concentrations in exhaled breath in healthy subjects [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23 (1): 48-54. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.09.003.
- [30] 陈济明, 周燕宁, 刘红光, 等. COPD 无创通气患者呼出气冷凝液亚硝酸盐 / 硝酸盐检测意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18 (9): 1553-1555.
CHEN J M, ZHOU Y N, LIU H G, et al. Significance of nitrite/nitrate detection in exhaled breath condensate after noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Pulm Med*, 2013, 18 (9): 1553-1555.
- [31] FILAL L, CHLADEK J, MALY M, et al. Nitrites and nitrates in exhaled breath condensate in cystic fibrosis: relation to clinical parameters [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114 (9): 503-507. DOI: 10.4149/bl_2013_105.
- [32] 巫翠华, 蔡安季, 杜秀芳, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼出气冷凝液中内皮素 -1 水平及临床意义研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17 (29): 3446-3449.
WU C H, CAI A J, DU X F, et al. Endothelin-1 in exhaled breath condensate in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17 (29): 3446-3449.
- [33] 陈琳, 朱惠莉, 张新. 非小细胞肺癌患者呼出气冷凝液 ET-1 测定的意义 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2011, 32 (4): 458-461.
CHEN L, ZHU H L, ZHANG X. Clinical significance of measuring endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2011, 32 (4): 458-461.
- [34] 李琪, 王以炳, 陈建荣, 等. 肺癌患者呼出气冷凝液中内皮素 1 检测的临床意义 [J]. *江苏医药*, 2010, 36 (13): 1538-1540. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2010.13.019.
LI Q, WANG Y B, CHEN J R, et al. Clinical significance of detecting endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with lung cancer [J]. *Jiangsu Med J*, 2010, 36 (13): 1538-1540. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2010.13.019.
- [35] VAN MASTRICT E, DE JONGSTE J C, PIJNENBURG M W. The analysis of volatile organic compounds in exhaled breath and biomarkers in exhaled breath condensate in children—clinical tools or scientific toys? [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45 (7): 1170-1188. DOI: 10.1111/cea.12454.

(收稿日期: 2021-10-11; 修回日期: 2021-11-05)

(本文编辑: 程圣)