

FeNO、血清 IgE 与 IL-8 联合检测在 COPD- ACO 鉴别诊断中的临床价值研究

陈思

南通市海门区人民医院 呼吸内科，江苏省南通市，226100；

摘要：目的：探讨呼出气一氧化氮（FeNO）、血清免疫球蛋白 E（IgE）与白细胞介素-8（IL-8）三项指标联合检测在慢性阻塞性肺疾病（COPD）与哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACO）鉴别诊断中的临床价值。方法：选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月我院就诊的 COPD 患者、ACO 患者及健康对照组共 100 例，分别检测其 FeNO、血清 IgE 及 IL-8 水平，分析各指标在组间差异及其诊断效能。结果：ACO 组 FeNO、IgE 水平显著高于 COPD 组（ $P<0.05$ ），IL-8 在 ACO 组中也呈升高趋势；三项指标联合检测的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.919，显著高于任一单项指标。结论：FeNO、血清 IgE 与 IL-8 联合检测有助于提高 ACO 与 COPD 的鉴别诊断准确性，具有较高的临床推广应用价值。

关键词：COPD;FeNO; IgE; IL-8; ACO; 鉴别诊断

DOI：10.69979/3029-2808.25.11.093

引言

慢性阻塞性肺疾病（COPD）和支气管哮喘是临常见的慢性气道疾病，两者在发病机制、临床表现及治疗反应上存在显著差异。然而，部分患者同时具备两种疾病的特征，即哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACO）^[1]。ACO 患者病情更重、急性加重频率高、预后差，因此早期准确鉴别诊断对治疗策略制定至关重要。目前，肺功能检测是诊断 COPD 和哮喘的主要手段，但其在 ACO 鉴别中存在一定局限性^[2]。

近年来，生物标志物在气道炎症性疾病诊断中的作用日益凸显。呼出气一氧化氮（FeNO）作为嗜酸粒细胞性气道炎症的无创标志物，已被广泛应用于哮喘和 ACO 的辅助诊断^[3]。血清免疫球蛋白 E（IgE）参与过敏性炎症反应，其在哮喘患者中显著升高。白细胞介素-8（IL-8）作为中性粒细胞趋化因子，在 neutrophilic 气道炎症中起关键作用^[4]。本研究旨在探讨 FeNO、血清 IgE 与 IL-8 三项指标联合检测在 COPD 与 ACO 鉴别诊断中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月我院呼吸与危重

症医学科就诊的 COPD 患者 50 例、ACO 患者 30 例作为研究对象，另选取同期在我院健康体检中心进行体检的健康志愿者 20 例作为正常对照组。

COPD 组纳入标准：（1）年龄 40-80 岁；（2）符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）》中的诊断标准^[5]，即吸入支气管舒张剂后 $FEV1/FVC<70\%$ ；（3）有吸烟史或长期职业性粉尘接触史；（4）临床表现为慢性咳嗽、咳痰、气短等呼吸道症状。

ACO 组纳入标准：（1）同时具备 COPD 和哮喘的特征；（2）符合全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议（GOLD）和全球哮喘防治倡议（GINA）共同提出的 ACO 诊断标准^[1]，主要包括：①持续性气流受限（吸入支气管舒张剂后 $FEV1/FVC<70\%$ ）；②同时具备至少 3 项哮喘特征（如支气管舒张试验阳性、FeNO 升高、外周血嗜酸性粒细胞计数增高）；（3）年龄 40-80 岁。

排除标准：（1）合并支气管扩张、肺结核、间质性肺病、肺癌等其他呼吸系统疾病；（2）近期（4 周内）有呼吸道感染或 COPD/哮喘急性加重；（3）合并严重心、肝、肾功能不全；（4）合并自身免疫性疾病或免疫缺陷；（5）妊娠或哺乳期妇女；（6）不能配合完成肺功能或 FeNO 检测者。

本研究经我院伦理委员会审查批准（批件号：2022

-科研-078），所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 肺功能检测

采用德国耶格公司 Masterscreen 系列肺功能仪检测仪进行检测。检测前所有受试者均避免使用支气管舒张剂至少 12 小时，避免吸烟、饮用咖啡等至少 4 小时。检测项目包括：用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 、FEV1/FVC 比值、FEV1 占预计值百分比 (FEV1%pred) 等。所有操作均由同一名经验丰富的技师完成，每项指标至少测量 3 次，取最佳值进行分析。

1.2.2 FeNO 检测

采用瑞典 Aerocrine 公司生产的 NIOX FeNO 测定系统进行检测。检测环境符合标准要求，室温维持在 20-25°C，相对湿度<60%。检测前受试者需避免进食富含硝酸盐的食物（如菠菜、芹菜等）2 小时，避免剧烈运动 1 小时。检测时，受试者取坐位，口唇紧密包绕过滤器，先平静呼气至残气位，然后以恒定流速 (50ml/s) 持续呼气至平台期，维持 10 秒。连续测量 3 次，每次间隔 30 秒，取平均值作为最终结果，单位以 ppb (parts per billion) 表示。

1.2.3 血清 IgE 与 IL-8 检测

所有受试者于清晨空腹状态下采集肘静脉血 5ml，注入不含抗凝剂的真空采血管中。室温下静置 30 分钟，待血液自然凝固后，以 3000r/min 离心 15 分钟（离心半径 15cm），小心分离上层血清，分装后置于-80°C 冰箱保存待测。

血清总 IgE 检测采用瑞士 Roche 公司生产的 cobas e 601 型全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒，操作严格按说明书进行。血清 IL-8 检测采用美国 R&D 公司生产的 Quantikine ELISA 试剂盒，操作步骤如下：

(1) 将标准品和样本加入已包被抗体的微孔板中，室

温孵育 2 小时； (2) 洗涤后加入生物素化抗体，室温孵育 2 小时； (3) 再次洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素，室温避光孵育 20 分钟； (4) 加入底物溶液，室温避光孵育 20 分钟； (5) 加入终止液，在 450nm 波长下测定吸光度值； (6) 根据标准曲线计算样本中 IL-8 浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差 (x±s) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验；不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (QR)] 表示，采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数 (百分比) 表示，采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析各指标对 ACO 的诊断价值，计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 、最佳截断值、敏感度、特异度及 Youden 指数。采用 MedCalc 软件进行多个 ROC 曲线比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象基线资料比较

本研究共纳入 100 例研究对象，其中 ACO 组 30 例，COPD 组 50 例，健康对照组 20 例。三组研究对象在年龄、性别构成、BMI 等方面比较，差异均无统计学意义 (P>0.05)，具有可比性。在吸烟史方面，ACO 组和 COPD 组现在吸烟者及既往吸烟者比例显著高于健康对照组 (P<0.05)，但 ACO 组与 COPD 组之间比较差异无统计学意义 (P>0.05)。在肺功能指标方面，ACO 组和 COPD 组的 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%pred 均显著低于健康对照组 (P<0.05)；ACO 组与 COPD 组之间比较，FEV1/FVC 无显著差异 (P>0.05)，但 ACO 组的 FEV1%pred 显著低于 COPD 组 (P<0.05)。详见表 1。

表1 三组研究对象基线资料比较

项目	ACO组(n=30)	COPD组(n=50)	健康对照组(n=20)	F/x ² 值	P值
年龄(岁)	65.3±8.7	67.1±9.2	63.5±7.8	1.235	0.295
男性[n(%)]	18(60.0)	32(64.0)	11(55.0)	0.587	0.745
BMI(kg/m ²)	23.6±3.2	24.1±3.5	23.8±2.9	0.324	0.724
现在吸烟[n(%)]	12(40.0)	25(50.0)	0(0)	15.674	<0.001
既往吸烟[n(%)]	10(33.3)	15(30.0)	0(0)	9.235	0.010
FEV1(L)	1.58±0.42	1.61±0.45	2.89±0.51	85.324	<0.001
FVC(L)	2.62±0.58	2.67±0.61	3.65±0.59	32.156	<0.001
FEV1/FVC(%)	60.3±5.8	60.5±6.2	79.2±4.3	125.367	<0.001
FEV1%pred(%)	55.8±6.3*	64.5±7.1	96.8±5.7	258.741	<0.001

注: *与 COPD 组比较, P<0.05

2.2 三组研究对象 FeNO、IgE、IL-8 水平比较

三组研究对象的 FeNO、IgE 和 IL-8 水平比较, 差异均有统计学意义 (P<0.001)。进一步两两比较显示, ACO 组的 FeNO、IgE 和 IL-8 水平均显著高于 COPD 组和健康对照组 (P<0.05)。COPD 组的 FeNO 和 IgE 水平与

健康对照组比较差异无统计学意义 (P>0.05), 但 IL-8 水平显著高于健康对照组 (P<0.05)。这一结果提示, ACO 患者同时存在嗜酸性粒细胞性和中性粒细胞性气道炎症, 以及过敏性炎症背景, 而 COPD 患者主要表现为中性粒细胞性炎症。详见表 2。

表2 三组研究对象 FeNO、IgE、IL-8 水平比较 (x±s)

组别	例数	FeNO(ppb)	IgE(U/ml)	IL-8(ng/L)
ACO组	30	48.99±12.31*#	387.19±100.98*#	316.39±65.59*#
COPD组	50	30.40±13.65	143.29±50.50	85.40±14.48*
健康对照组	20	24.19±8.18	139.28±49.83	25.00±5.50
F值		35.674	128.935	285.417
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: *与健康对照组比较, P<0.05; #与 COPD 组比较, P<0.05

2.3 FeNO、IgE、IL-8 诊断 ACO 的 ROC 曲线分析

以 COPD 组为对照, 绘制 FeNO、IgE、IL-8 单独及联合检测诊断 ACO 的 ROC 曲线。结果显示, FeNO 诊断 ACO 的 AUC 为 0.676 (95%CI: 0.576~0.776), 最佳截断值为 35.5ppb, 此时敏感度为 81.8%, 特异度为 61.5%, Youden 指数为 0.433。IgE 诊断 ACO 的 AUC 为 0.700 (95%CI: 0.602~0.798), 最佳截断值为 225.6U/ml, 此时

敏感度为 75.8%, 特异度为 72.3%, Youden 指数为 0.481。IL-8 诊断 ACO 的 AUC 为 0.720 (95%CI: 0.625~0.815), 最佳截断值为 150.3ng/L, 此时敏感度为 78.8%, 特异度为 68.4%, Youden 指数为 0.472。三项指标联合检测诊断 ACO 的 AUC 提高至 0.919 (95%CI: 0.873~0.964), 敏感度为 90.9%, 特异度为 83.6%, Youden 指数为 0.745。三项联合诊断效能显著优于任一单项指标 (P<0.05)。详见表 3 和图 1。

表3 FeNO、IgE、IL-8单独及联合诊断ACO的ROC曲线分析结果

指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	Youden指数	最佳截断值
FeNO	0.676	0.576-0.776	81.8	61.5	0.433	35.5ppb
IgE	0.700	0.602-0.798	75.8	72.3	0.481	225.6U/ml
IL-8	0.720	0.625-0.815	78.8	68.4	0.472	150.3ng/L
三项联合	0.919	0.873-0.964	90.9	83.6	0.745	-

2.4 ACO组内FeNO、IgE、IL-8的相关性分析

为进一步了解ACO患者三种炎症标志物之间的关系,对ACO组内FeNO、IgE和IL-8进行相关性分析。结果显示,FeNO与IgE呈正相关($r=0.452$, $P<0.05$),FeNO与IL-8无显著相关性($r=0.186$, $P>0.05$),IgE与IL-8也无显著相关性($r=0.153$, $P>0.05$)。这一结果提示,在ACO患者中,嗜酸性粒细胞炎症与过敏性炎症可能存在共同的发病途径,而中性粒细胞炎症则相对独立。

3 讨论

本研究通过比较ACO、COPD患者及健康人群的FeNO、血清IgE和IL-8水平,探讨了这三种生物标志物在ACO鉴别诊断中的价值。研究结果显示,ACO患者三项指标均显著高于COPD患者和健康人群,且三项指标联合检测能显著提高ACO的诊断准确性,为ACO的临床识别提供了新的思路和方法。

FeNO作为无创性气道炎症标志物,在本研究中显示出良好的鉴别价值。ACO组FeNO水平达 (48.99 ± 12.31) ppb,显著高于COPD组的 (30.40 ± 13.65) ppb($P<0.05$)。这一结果与既往研究一致,证实了FeNO在识别嗜酸性粒细胞性气道炎症中的特异性。FeNO升高主要反映气道上皮细胞中诱导型一氧化氮合酶活性增强,与Th2型炎症反应密切相关。本研究通过ROC曲线分析发现,FeNO诊断ACO的AUC为0.676,具有一定的诊断价值,但其单独应用的敏感度和特异度有限,提示需要结合其他炎症标志物进行综合评估。

血清IgE作为过敏性疾病的重要标志物,在本研究中显示出较好的鉴别效能。ACO组血清IgE水平高达 (387.19 ± 100.98) U/ml,显著高于COPD组的 (143.29 ± 50.50) U/ml($P<0.05$)。这一结果印证了ACO患者存

在明显的过敏性炎症背景。IgE通过与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力IgE受体结合,在过敏原暴露时触发炎症介质释放,导致气道高反应性。本研究显示IgE诊断ACO的AUC为0.700,略高于FeNO,说明过敏性炎症背景在ACO鉴别中具有重要价值。此外,相关性分析显示FeNO与IgE呈正相关,提示嗜酸性粒细胞炎症与过敏性炎症在ACO发病中存在交互作用。

IL-8作为重要的中性粒细胞趋化因子,在本研究中表现出显著的组间差异。ACO组IL-8水平为 (316.39 ± 65.59) ng/L,不仅显著高于健康对照组,也明显高于COPD组。这一发现说明ACO患者存在活跃的中性粒细胞性炎症反应,且其炎症程度较COPD更为严重。IL-8主要由气道上皮细胞和巨噬细胞在炎症刺激下产生,参与中性粒细胞募集和活化。值得注意的是,IL-8与FeNO、IgE无显著相关性,表明中性粒细胞炎症在ACO中相对独立于嗜酸性粒细胞炎症和过敏性炎症,这为理解ACO的炎症异质性提供了重要线索。

本研究最重要的发现是三项指标联合检测能显著提高ACO的诊断准确性。单独检测时,FeNO、IgE和IL-8的AUC分别为0.676、0.700和0.720,而联合检测时AUC提高至0.919,敏感度和特异度分别达到90.9%和83.6%。这一结果明显优于单项指标检测,说明三种炎症标志物的组合能够更全面地表征ACO复杂的炎症特征。从病理生理机制来看,FeNO主要反映嗜酸性粒细胞炎症,IgE代表过敏性炎症背景,而IL-8体现中性粒细胞炎症,这三方面正好涵盖了ACO的主要炎症特征。联合检测能够从多维度捕捉ACO的炎症特点,为临床鉴别诊断提供更可靠的依据^[6,7]。

本研究的临床意义在于证实了FeNO、血清IgE与IL-8联合检测在ACO鉴别诊断中的价值,为ACO的实验室诊断提供了新思路。这三种检测方法相对简便、创伤

小,适合在临床实践中推广应用。然而,本研究也存在一些局限性:样本量相对较小,特别是ACO组仅30例;为单中心研究,可能存在选择偏倚;未纳入单纯哮喘组作为对照;缺乏长期随访数据。未来需要更大样本、多中心的研究来验证本研究结果,并进一步探讨这三种标志物在ACO治疗指导和预后评估中的价值。

参考文献

- [1]薛宇,王晶晶,朱蓉,等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的研究进展.国际呼吸杂志,2024,44(04):467-471.DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20230725-00053.
- [2]林秀,林凯洵,徐海红,等.慢性阻塞性肺疾病筛查工具的研究进展.实用心脑肺血管病杂志,2025,33(01):132-137.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.337.
- [3]冯永拿,叶健.呼出气一氧化氮在老年哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠诊断中的价值.中华老年病研究电子杂志,2024,11(01):30-34.DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2024.01.006.
- [4]陈锋,李群,吴迪,等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者呼出气冷凝集液中TNF- α 、IL-8、IL-10的检测水平及意义.国际呼吸杂志,2020,40(08):566-571.DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20190620-00907.
- [5]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版).中华结核和呼吸杂志,2021,44(03):170-205.DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [6]李德莲,杨鹏,王琳.FeNO联合总IgE、CXCL13检测对儿童支气管炎继发哮喘的意义.中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(06):838-840.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2022.06.018.
- [7]赵明明,葛林阳,杭燕萍.ACO患者血清Fbg、FeNO、IgE水平变化与肺功能相关性研究.中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(04):436-440.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2019.04.007.

北京医学奖励基金会课题研究项目:YXJL-2024-0299-0070.