

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) 和支气管哮喘是临床上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) 参与过敏反应反应, 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 $FEV_1/FVC<70\%$; (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^[11], 主要包括: ①持续性气流受限 (吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<70\%$); 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等); (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℃, 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℃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 ($\bar{x} \pm s$) 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/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	65.3 \pm 8.7	67.1 \pm 9.2	63.5 \pm 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 \pm 3.2	24.1 \pm 3.5	23.8 \pm 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 \pm 0.42	1.61 \pm 0.45	2.89 \pm 0.51	85.324	<0.001
FVC(L)	2.62 \pm 0.58	2.67 \pm 0.61	3.65 \pm 0.59	32.156	<0.001
FEV1/FVC(%)	60.3 \pm 5.8	60.5 \pm 6.2	79.2 \pm 4.3	125.367	<0.001
FEV1%pred(%)	55.8 \pm 6.3*	64.5 \pm 7.1	96.8 \pm 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（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数	FeNO(ppb)	IgE(U/ml)	IL-8(ng/L)
ACO 组	30	48.99 \pm 12.31*#	387.19 \pm 100.98*#	316.39 \pm 65.59*#
COPD 组	50	30.40 \pm 13.65	143.29 \pm 50.50	85.40 \pm 14.48*
健康对照组	20	24.19 \pm 8.18	139.28 \pm 49.83	25.00 \pm 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.