doi:10.12289/j.issn.1008-0392.20261

·临床研究·

呼出气一氧化氮对激素敏感性咳嗽诊断的预测价值

成 青[1],董 冉[2],丁红梅[2],潘 静[2],邱忠民[2]

(1.上海市普陀区利群医院·海军军医大学利群临床医学院呼吸科,上海 200333;
2.同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科,上海 200065)

【摘要】目的 探讨呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)对激素敏感性咳嗽的预测诊断价值。**方法** 选择2016年1月—2017年10月在同济大学附属同济医院呼吸与危重症学科门诊就诊的194例慢性咳嗽病例,比较激素敏感性咳嗽和非激素敏感性咳嗽FeNO的差异,分析FeNO与诱导痰嗜酸粒细胞比例的相关性以及对激素敏感性咳嗽的预测诊断价值。**结果** 激素敏感性咳嗽的FeNO明显高于非激素敏感性咳嗽[(46.96±50)ppb *vs* (23±16.8)ppb,$t=2.9$,$P=0.004$],其中咳嗽变异性哮喘和嗜酸粒细胞性支气管炎的FeNO高于其它病因($F=4.5$,$P=0.002$),但咳嗽变异性哮喘、嗜酸粒细胞性支气管炎和变应性咳嗽之间FeNO并无差别($F=2.7$,$P=0.07$)。激素敏感性咳嗽FeNO与诱导痰嗜酸粒细胞比例存在正相关($r=0.291$,$P=0.002$)。ROC分析显示以≥29.5 ppb作为临界值,FeNO诊断激素敏感性咳嗽的灵敏度为55%,特异度为93%,阳性预计值55%,阴性预计值92%,ROC曲线下面积为0.824。**结论** FeNO对激素敏感性咳嗽具有一定的预测诊断价值,可以指导慢性咳嗽的激素治疗。

【关键词】慢性咳嗽;激素敏感性咳嗽;呼出气一氧化氮;嗜酸粒细胞;诱导痰
【中图分类号】R441.5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2021)01-0092-05

Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide for corticosteroid-responsive cough

CHENG Qing[1], *DONG Ran*[2], *DING Hong-mei*[2], *PAN Jing*[2], *QIU Zhong-min*[2]

(1. Dept. of Respiratory Medicine, Shanghai Liqun Hospital of Putuo District, Shanghai 200333, China; 2. Dept. of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in corticosteroid-responsive cough. **Methods** One hundred and ninety four patients with chronic cough referred to Respiratory Clinic of Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine from January 2016 to October 2017 were recruited for the retrospective study. The difference in FeNO between corticosteroid-responsive cough and non-corticosteroid-responsive cough was compared, and the correlation of FeNO with eosinophilic percentage in induced sputum was analyzed. Then, the value of FeNO in the diagnosis of corticosteroid-responsive cough was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** FeNO was significantly higher in corticosteroid-responsive cough than that in non-corticosteroid-responsive cough [(46.96±50) ppb *vs* (23±16.8) ppb, $t=2.9$, $P=0.004$]. FeNO in cough variant asthma and eosinophilic bronchitis was higher than that in the other causes ($F=4.5$, $P=0.002$). There was no significant difference in FeNO level among cough variant asthma, eosinophilic bronchitis and atopic cough ($F=2.7$, $P=0.07$). The area under ROC curve

收稿日期:2020-06-11
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670092)
作者简介:成 青(1981—),女,主治医师,硕士.E-mail:438594380@qq.com
通信作者:邱忠民.E-mail:qiuzhongmin@tongji.edu.cn

(AUC) of FeNO was 0.824 for diagnosis of corticosteroid-responsive cough; the cutoff point of FeNO was defined as ≥29.5 ppb with a sensitivity of 55%, specificity of 93%, positive predictive value of 92% and negative predictive value of 92% in diagnosis of corticosteroid-responsive cough. **Conclusion** FeNO has a certain value for the diagnosis of corticosteroid-responsive cough and can be used as an indicator of corticosteroid treatment for chronic cough.

【**Key words**】 chronic cough; corticosteroid-responsive cough; fractional exhaled nitric oxide; eosinophils; induced sputum

慢性咳嗽患者众多,常见病因包括咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)、嗜酸粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB)、变应性咳嗽(atopic cough, AC)和胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux-related cough, GERC)[1],其他病因包括药物性咳嗽和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等,仅少部分病因不明[2]。其中 CVA、EB 和 AC 对糖皮质激素敏感,接受激素治疗效果好,统称为激素敏感性咳嗽(corticosteroid-responsive cough, CRC)[3]。

呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测是气道炎症无创检测新技术,在哮喘辅助诊断、疗效评价和指导抗炎药物应用方面积累了较多的经验,并取得了良好的效果,在国内外哮喘诊治指南中得到推荐,测量操作也已经规范化[4]。FeNO 检测对包括 CVA 和 EB 等在内的 CRC 也有一定的预测诊断价值,可在一定程度上提高慢性咳嗽患者经验性激素治疗的成功率,但尚需积累更多的临床经验。本文通过回顾性比较研究,进一步探讨了 FeNO 检测在 CRC 的诊断价值,为将来的临床推广应用奠定基础。

1　资料和方法

1.1　研究对象

2016 年 1 月—2017 年 10 月年在同济大学附属同济医院呼吸与危重症学科门诊就诊的慢性咳嗽病例进入回顾性研究。纳入标准:(1) 年龄在 16~80 岁之间;(2) 咳嗽病程>8 周;(3) 无喘息、发热、咯血等症状;(4) 体检肺部无啰音;(5) X 线胸片或胸部 CT 无明显异常;(6) 肺通气功能第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)≥70%,FEV1>预计值的 80%;(7) 接受过 FeNO 检测并有完整随访资料。排除标准:(1) 伴有肿瘤和心肌梗死等其他基础疾病;(2) 慢性咳嗽由 2 个或以上的多病因引起;(3) 吸烟患者或戒烟<2 年的患者。

1.2　研究方法

收集所有患者的病例资料。慢性咳嗽患者的诊治均遵循本科参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组颁布的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》[1]而建立的慢性咳嗽病因诊断流程,再填写一般信息并用咳嗽症状积分[5]评估咳嗽严重程度后,视病情接受肺功能、组胺支气管激发试验、诱导痰细胞分析和多通道食管阻抗-pH 监测检查,在此基础上提出初步的临床诊断,结合病因针对性治疗的效果确立或排除诊断[6]。病因诊断标准[1,6]如下。

CVA:(1) 慢性咳嗽;(2) 组胺支气管激发试验阳性(PD_{20}FEV1<7.8 μmol),或支气管舒张试验阳性;(3) 吸入布地奈德/福莫特罗 160 μg,每天 2 次治疗有效。

EB:(1) 慢性咳嗽;(2) 肺通气功能正常,组胺支气管激发试验阴性(PD_{20}FEV1≥7.8 μmol);(3) 诱导痰嗜酸粒细胞比例≥2.5%;(4) 吸入布地奈德 200 μg,每天 2 次治疗有效。

AC:(1) 慢性咳嗽;(2) 肺通气功能正常,组胺支气管激发试验阴性(PD_{20}FEV1≥7.8 μmol);(3) 诱导痰细胞学检查嗜酸粒细胞比例<2.5%;(4) 具有下列指征之一(有过敏性疾病史或过敏物质接触史;变应原皮试阳性;血清总 IgE 或特异性 IgE 增高);(5) 吸入布地奈德 200 μg,每天 2 次治疗有效。

UACS:(1) 慢性咳嗽,可伴鼻后滴流、鼻塞和清喉等表现;(2) 有变应性鼻炎、慢性非变应性鼻炎、慢性鼻窦炎病史,或副鼻窦 CT 可见鼻窦黏膜模糊、增厚或窦腔液平等典型鼻窦炎改变;(3) 体检见咽后壁黏膜充血、水肿和淋巴滤泡增生并呈卵石样外观,或见黏液附着;(4) 针对鼻部疾病治疗以及使用抗组胺药/减充血剂治疗有效。

GERC:(1) 慢性咳嗽,伴或不伴有反酸、烧心和胸痛等典型反流症状;(2) 食管阻抗-pH 监测示 Demeester 积分≥12.70,和(或)症状相关概率

(symptom association probability, SAP) ≥ 80%; (3) 抗反流治疗有效。针对上述病因治疗后咳嗽消失或者咳嗽症状积分减少≥50%视为治疗有效,病因诊断确立,否则排除病因诊断。

其中 CVA、EB 和 AC 归为 CRC 组,UACS 和 GERC 归为 CRC 组。在病因针对性治疗前所有患者接受 FeNO 检测,按照病因分组分析 FeNO 对 CRC 的预测诊断价值。

1.3 观察指标

采用瑞典斯卡西亚公司的 NIOX VERO12 - 1000 型呼出气一氧化氮分析仪检测患者的 FeNO 水平,并严格按照产品说明书的使用方法和制定的规范[9]进行操作。检查当天嘱患者不饮酒、咖啡,禁烟,不进食高硝酸盐食物或服用支气管扩张剂、自三烯受体拮抗剂等药物,不在检查当日之前安排肺功能、支气管激发试验及诱导痰检查。检查前静息 30 min。患者取坐位,首先深呼气排除气道死腔中的空气,然后口含一次性细菌过滤器及一氧化氮滤器,在呼出气一氧化氮测定仪上深吸气,紧含过滤器保持恒定压力深呼气,确保受试者软腭闭合,避免检测中鼻部 NO 干扰,以呼气流速在 50 mL/s 均匀呼气并持续 10 s,自动采集 3 s 平台期有效气体进行分析,仪器自动检测 FeNO 水平,并出具报告。

1.4 统计学处理

统计分析采用 SPSS 19.0 软件进行。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较两组数据之间 FeNO 差别用 t 检验,两组以上组间 FeNO 差别比较采用单因素方差分析,随后的两两比较采用 q 检验。ROC 分析 FeNO 诊断不同病因咳嗽的灵敏度和特异度,Pearson 分析 FeNO 与诱导痰嗜酸粒细胞比例之间的相关性,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 激素敏感性与非敏感性咳嗽 FeNO 的比较

研究期间纳入慢性咳嗽患者 194 例,其中 CRC116 例(59.8%),包括 CVA47 例(24.2%)、EB50 例(25.8%)、AC19 例(9.8%);非 CRC78 例(40.2%),包括 UACS16 例(3.1%)和 GERC52 例(32.0%)。CRC 患者的 FeNO 明显高于非 CRC 患者,差异有统计学意义($t=2.9$,$P=0.004$)。CRC 患者诱导痰的嗜酸粒细胞比例也高于非 CRC 患者($t=3.9$,$P<0.000$),但性别分布、年龄、咳嗽病程、咳嗽症状积分和肺通气功能两者没有差别,见表 1。

表 1　激素敏感性咳嗽患者与非激素敏感性咳嗽患者的比较
Tab.1　Comparison of patients with corticosteroid-responsive cough and patients with non-corticosteroid-responsive cough

[$\bar{x}\pm s$, P_{50}(P_{25}, P_{75})]

指标	激素敏感型	非激素敏感型	P
男/女	38/78	34/44	0.493
年龄/岁	46.3±16.9	44.4±16.4	0.592
咳嗽病程/月	6.5(5,8)	6.3(4,7)	0.715
日间咳嗽症状积分	3(3,3)	3(2,4)	0.683
夜间咳嗽症状积分	2(1,2)	2(1,2)	0.652
FEV1/pred(%)	96.5±13.7	101.1±12.1	0.490
FVC/pred(%)	110±94.9	103.5±15.1	0.365
FEV1/FVC(%)	81.1±9.3	82.3±7.9	0.328
FeNO/ppb	39.9±49	23±16.8	0.004
诱导痰 Eos(%)	2.31±2.8	1.0±1.0	0.000

Eos:嗜酸性粒细胞;咳嗽病程和咳嗽症状积分以 P_{50}(P_{25}, P_{75})表示

2.2 FeNO 与诱导痰嗜酸粒细胞比例的相关性

所有慢性咳嗽患者和 CRC 患者的 FeNO 与诱导痰嗜酸粒细胞比例均存在显著的正相关,但相关系数 r 很小,见图 1。不过,CVA 和 EB 患者 FeNO 与诱导痰嗜酸粒细胞比例在存在显著的正相关的同时,相关系数 r 也较大,其中又以 CVA 的相关系数 r 大于 EB,见图 2。

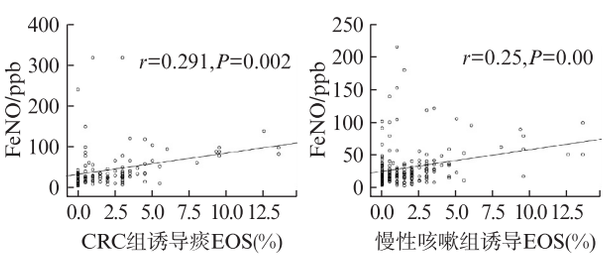


图 1　CRC 患者(左)和所有慢性咳嗽患者(右)的 FeNO 与诱导痰 Eos%的相关性
Fig.1　Correlation between FeNO and Eos% in induced sputum in CRC patients(left) and all chronic cough patients(right)

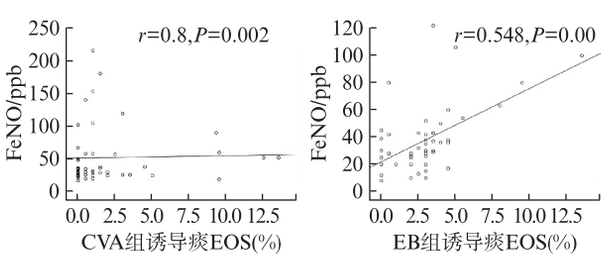


图 2　CVA 患者(左)和 EB 患者(右) FeNO 与诱导痰 Eos%的相关性
Fig.2　Correlation between FeNO and Eos% in induced sputum in patients with CVA(left) and EB(right)

2.3　FeNO 对激素敏感性咳嗽的诊断预测分析

以最大 Youden 指数相对应的 FeNO 作为最佳截值，FeNO 预测诊断的灵敏度从高到低依次为 CVA、CRC 和 EB；特异度以 EB 最高，其次为 CVA 和 CRC，CVA+EB 最低；阳性预计值以 CVA+EB 最大，阴性预计值则以 CRC 最高，见表 2。

表 2　FeNO 在 CVA、EB 和 CRC 中的预测诊断价值比较
Tab.2　Comparison of the predictive value of FeNO in CVA, EB and CRC

病种	截值	灵敏度（%）	特异度（%）	阳性预计值（%）	阴性预计值（%）
CVA	≥30.5 ppb	64	85	43	64
EB	≥23.5 ppb	39	88	78	58
CVA+EB	≥22.5 ppb	83.5	79.4	95	48
CRC	≥29.5 ppb	55	93	55	92

3　讨　　论

本研究发现，CRC 占慢性咳嗽的大部分，FeNO 水平明显高于非 CRC 患者，其中 CVA 和 EB 患者的 FeNO 水平明显增高。所有慢性咳嗽患者 FeNO 与诱导痰嗜酸粒细胞比例呈正相关。因此，FeNO 监测可能有助于 CRC 的识别和评估。

单中心大病例研究报告显示慢性咳嗽的常见病因依次为 CVA、UACS、EB、GERC 和感染后咳嗽[6]，全国多中心慢性咳嗽病因调查也表明常见病因为 CVA、UACS、EB、AC 和 GERC[7]。CRC 在慢性咳嗽病因构成中的地位也经历了动态变化，并随时间而改变。早期 Irwen 等[8-9]的研究显示 CRC 占慢性咳嗽的 24%～43%，病因仅为哮喘和 CVA。随着诱导痰技术在临床的应用和 EB 的识别，发现 EB 也是慢性咳嗽的重要病因[10]。Brightling 等[11]的研究显示 EB 可占慢性咳嗽的 13%，CRC 则占慢性咳嗽的 31%。AC 概念的提出明显增加了 CRC 的诊断频率，CRC 在慢性咳嗽病因中的比例甚至可高达 71%[12]。本组病例中 CRC 为慢性咳嗽的 59.8%，占慢性咳嗽的大多数，和以前的报道相一致，进一步表明 CRC 在慢性咳嗽的临床诊治中是应该优先考虑的。

慢性咳嗽的常见病因按累及的部位可以分为局限在肺内的 CVA 和 EB 以及涉及到肺外的 AC、UACS 和 GERC，其发病机制有所差异，体现在气道炎症的性质不同。炎症不仅可以直接刺激咳嗽感受器，还可降低咳嗽感受器感受刺激产生神经冲动的阈值，对正常不引起咳嗽的较弱刺激发生反应或对一般咳嗽刺激产生过强反应[13]。Oh 等[14]比较了 117 例不同病因慢性咳嗽患者的 FeNO 水平，由 CVA 和 EB 组成的 28 例 CRC 患者的 FeNO 值高于 82 例非 CRC 患者。Sato 等[15]比较了 30 例典型哮喘、包括 CVA 和 EB 在内的 26 例 CRC 和 15 例非 CRC 的 FeNO 水平，发现 CRC 的 FeNO 明显高于非 CRC 患者，总之，绝大多数的临床研究显示主要由 CVA 和 EB 组成的 CRC 较之非 CRC 患者的 FeNO 明显增高，可能反映了嗜酸粒细胞气道炎症的特征和本质。本文由 CVA、EB 和 AC 共同构成的 CRC 患者与非 CRC 患者之间 FeNO 存在明显差别，表现为 CRC 患者 FeNO 显著升高的结果也进一步支持这一点。

FeNO 在 CRC 的不同病因中可能也是有区别的。现在基本肯定 AC 患者的 FeNO 和非 CRC 患者无明显差别，并低于 CVA 和 EB 患者。但 CVA 和 EB 之间的 FeNO 是否有差别则报道不一致。早期 Oh 等的小病例临床研究观察到 CVA 和 EB 患者的 FeNO 尽管高于其他慢性咳嗽患者，但 CVA 和 EB 之间的 FeNO 水平并无区别[14]。相反，Sato 等[15]的观察提示慢性咳嗽不同病因 FeNO 的水平从高到低依次为典型哮喘>CVA>EB>其他病因。国内张永明等[16]的临床观察也证实 CVA 的 FeNO 要高于 EB，两者均高于其他慢性咳嗽病因。本研究的结果则显示虽然 CVA 和 EB 的 FeNO 高于其他慢性咳嗽病因，但 CVA、EB 和 AC 之间并无差别，这可能与纳入病例不同以及研究的类型有关。本研究在一定程度上也说明 CVA 和 EB 等 CRC 的共同特征中嗜酸粒细胞气道炎症可能是相似的，还有待于将来进一步的研究来阐明。

FeNO 的主要来源为气道上皮细胞，受炎症刺激，气道上皮细胞内诱导型一氧化氮合成酶表达明显增多，催化细胞内精氨酸形成一氧化氮和瓜氨酸，导致产生的 FeNO 增多。由于白细胞介素-4 和白细胞介素-13 等细胞因子是诱导型一氧化氮合酶的强力诱导剂，而这些细胞因子又与对激素治疗敏感的典型哮喘、CVA 和 EB 等嗜酸性粒细胞气道炎症的发生密切相关，故 FeNO 虽然并非来源于嗜酸粒细胞，但增高的 FeNO 预示着下气道的嗜酸粒细胞气道炎症，可以部分替代诱导痰细胞分析对嗜酸粒细胞数量或比例增高的检测[17]。虽然 FeNO 与嗜酸粒细胞气道炎症之间的相关关系已经众所周知，但很少有直接证据表明嗜酸粒细胞性气道炎症通过增加诱导型一氧化氮合成酶的表达或活性来提高 FeNO[18]。在慢性咳嗽方面，Berry 等[19]在 566 个哮

喘患者中的显示FeNO与诱导痰中的嗜酸粒细胞比例存在明显的正相关,相关系数r为0.52,本文研究结果显示,所有慢性咳嗽患者和CRC患者的FeNO与诱导痰嗜酸粒细胞比例虽有显著正相关,但相关系数r很小,而CVA和EB的相关系数r较大,又以CVA的相关系数r大于EB,提示FeNO测量虽能折射气道嗜酸粒细胞气道炎症的本质,但无法完全替代诱导痰细胞分析对嗜酸粒细胞比例的观察。当FeNO<29.5 ppb,仍需进一步查诱导痰或肺功能及支气管激发试验等,进一步筛选CRC。

鉴于FeNO与气道嗜酸粒细胞气道炎症的相关关系,国内外有关FeNO的临床应用指南均推荐将FeNO的监测作为哮喘患者使用糖皮质激素的预测指标。认为FeNO明显增高,尤其>50 ppb者使用糖皮质激素治疗有助于哮喘症状的控制,改善患者的生活质量[4,20]。借助FeNO水平客观指导激素的吸入,可能有利于哮喘更好的管理和控制[21]。

本研究FeNO用于预测CRC或CRC内各疾病的FeNO临界值多在30 ppb左右,其灵敏度和阳性预计值较低,而特异度和阴性预计值较高,提示慢性咳嗽患者如FeNO测量得到高值,CRC的可能性较大,激素治疗得到良好疗效的机会好。但FeNO阴性不能排除CRC尤其是AC的可能,需要结合其他检查或临床数据进行判断。

【参考文献】

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.

[2] 余莉,陈强,邱忠民.难治性咳嗽的诊治[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):383-386.

[3] 赖克方,刘宝娟.激素敏感性咳嗽的临床特征与治疗[J].中国临床医生,2014,42(7):8-10.

[4] 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.

[5] HSU J Y, STONE R A, LOGAN-SINCLAIR R B, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder [J]. Eur Respir J, 1994,7(7): 1246-1253.

[6] 余莉,魏为利,吕寒静,等.慢性咳嗽病因变迁的回顾性分析[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6): 414-417.

[7] LAI K F, CHEN R C, LIN J T, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China [J]. Chest, 2013,143(3): 613-620.

[8] IRWIN R S, CORRAO W M, PRATTER M R. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy[J]. Am Rev Respir Dis, 1981,123(4 Pt 1): 413-417.

[9] IRWIN R S, CURLEY F J, FRENCH C L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy[J]. Am Rev Respir Dis, 1990,141(3): 640-647.

[10] GIBSON P G, DOLOVICH J, DENBURG J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma [J]. Lancet, 1989,1(8651): 1346-1348.

[11] BRIGHTLING C E, WARD R, GOH K L, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999,160(2): 406-410.

[12] FUJIMURA M, ABO M, OGAWA H, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan[J]. Respirology, 2005,10(2): 201-207.

[13] 王岚,余莉,邱志宏,等.上气道咳嗽综合征的咳嗽敏感性改变及其意义[J].同济大学学报(医学版),2012,33(3): 81-84.

[14] OH M J, LEE J Y, LEE B J, et al. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough[J]. Chest, 2008,134(5): 990-995.

[15] SATO S, SAITO J, SATO Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough [J]. Respir Med, 2008, 102(10): 1452-1459.

[16] 张永明,林江涛.呼出气一氧化氮测定在慢性咳嗽诊治中的应用价值初探[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(7): 504-508.

[17] REDDEL H K, TAYLOR D R, BATEMAN E D, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009,180(1): 59-99.

(下转第102页)

[J]. Hypertens Res, 2013,36(1): 43-49.
[21] SÁNCHEZ-LOZADA L G, TAPIA E, SANTAMARÍA J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats[J]. Kidney Int, 2005,67(1): 237-247.
[22] SÁNCHEZ-LOZADA L G, LANASPA M A, CRISTÓBAL-GARCÍA M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations[J]. Nephron Exp Nephrol, 2012,121(3-4): e71-e78.
[23] JIN M, YANG F, YANG I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012,17: 656-669.
[24] LI P, ZHANG L, ZHANG M, et al. Uric acid enhances PKC-dependentENOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. Int J Mol Med, 2016,37(4): 989-997.
[25] NAKAGAWA T, TANABE K, CROKER B P, et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011,7(1): 36-44.
[26] BERGENSTAL R M, KLONOFF D C, GARG S K, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia[J]. N Engl J Med, 2013,369(3): 224-232.
[27] GUERCI B, FLORIOT M, BÖHME P, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs[J]. Diabetes Care, 2003,26(3): 582-589.
[28] 张若兰.糖尿病患者尿白蛋白排泄率/肌酐比值与大血管损害的相关性研究[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,(2): 42-44.
[29] PACIFICO L, CANTISANI V, ANANIA C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children[J]. Eur J Endocrinol, 2009,160(1): 45-52.

(上接第96页)

[18] PAOLIELLO-PASCHOALATO A B, OLIVEIRA S H, CUNHA F Q. Interleukin 4 induces the expression of inducible nitric oxide synthase in eosinophils[J]. Cytokine, 2005,30(3): 116-124.
[19] BERRY M A, SHAW D E, GREEN R H, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2005,35(9): 1175-1179.
[20] 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.
[21] 杨蓉,谷丽,崔赛男,等.肺功能检查与FeNO检测在儿童支气管哮喘规范化管理中的应用[J].同济大学学报(医学版),2015,36(3): 83-86.