

藏族慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者伴 高 FeNO 水平的临床预测因素^{*}

欧利^{1,2} 彭苒^{1,2} 刘简² 陈磊¹

(1. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610041; 2. 三六三医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨藏族慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者呼出气一氧化氮(FeNO)水平增高的临床预测因素。方法 回顾性收集 2018 年 6 月—2023 年 2 月三六三医院收治的藏族 AECOPD 患者 FeNO 水平,及其人口学特征、生活环境、个人史、家族史、肺功能和血检指标。将患者分为高 FeNO 组($\text{FeNO} > 25\text{ppb}$)和低 FeNO 组($\text{FeNO} \leq 25\text{ppb}$),行单因素组间比较,选取差异性变量,进一步采用广义倾向性得分加权分析,评价其与 FeNO 水平的关联程度。结果 共 235 例藏族 AECOPD 患者纳入本次研究,其中高 FeNO 组 71 例(30.2%),低 FeNO 组 164 例(69.8%)。单因素分析提示,与低 FeNO 组相比,高 FeNO 组患者生物燃料的使用时间更长($P < 0.001$)、目前使用生物燃料者的占比更高($P < 0.001$),外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数更高($P = 0.040$),C 反应蛋白(CRP)水平更低($P = 0.045$),目前吸烟人数占比更低($P = 0.011$),居住海拔更低($P = 0.016$)。广义倾向性得分加权分析进一步显示,高 FeNO 组患者目前使用生物燃料者的占比更高($P < 0.001$),外周血 EOS 计数更高($P = 0.032$),身高更高($P = 0.016$),年龄更大($P = 0.037$);目前吸烟人数占比更低($P = 0.001$),居住海拔更低($P = 0.023$)。结论 本研究发现在藏族 AECOPD 患者中,使用生物燃料、外周血高 EOS 计数、较高身材、更大年龄,而非目前吸烟和居住高海拔,可能是高 FeNO 水平的临床预测因素。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;呼出气一氧化氮;嗜酸性粒细胞;藏族;广义倾向性得分加权

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 010

Clinical predictors of high FeNO level in Tibetan patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

OU Li^{1,2}, PENG Ran^{1,2}, LIU Lin², CHEN Lei¹

(1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, 363 Hospital, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical predictors of increased FeNO level in Tibetan acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients. **Methods** The Tibetan AECOPD patients admitted to 363 Hospital from June 2018 to February 2023 were included in this study. FeNO levels, demographic characteristics, living environment, personal history, family history, lung function, and blood test indexes of the patients were collected. The Tibetan AECOPD patients were divided into high FeNO group ($\text{FeNO} > 25\text{ppb}$) and low FeNO group ($\text{FeNO} \leq 25\text{ppb}$) as according to the cut-off value 25 ppb. The variables with statistical differences between the high and low FeNO groups and the variables significantly related to FeNO in previous studies were further weighted by generalized propensity scores to evaluate the degree of association with FeNO levels. **Results** A total of 235 Tibetan patients with AECOPD were included in this study, with 71 patients included in the high FeNO group (30.2%) and 164 patients included in the low FeNO group (69.8%). Compared with the patients of the low FeNO group, patients of the high FeNO group had a longer period of biomass exposure ($P < 0.001$), a higher proportion of current users of biomass ($P < 0.001$), higher levels of eosinophils ($P = 0.040$), lower CRP levels ($P = 0.045$), lower proportion of current smokers ($P = 0.011$) and living at a relative lower altitude ($P = 0.016$). The weighted (generalized) propensity scores further indicated that the Tibetan

基金项目:成都市卫健委医学科研项目(2021133)

通讯作者:陈磊,硕士生导师,E-mail:lchens@126.com

引用本文:欧利,彭苒,刘简,等.藏族慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者伴高 FeNO 水平的临床预测因素[J].西部医学,2024,36(1):52-56.

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 010

AECOPD patients of high FeNO level had higher peripheral blood EOS counts ($P=0.032$), higher stature ($P=0.016$), older age ($P=0.037$), higher proportion of current users of biomass ($P<0.001$), lower proportion of current smokers ($P=0.011$) and living at a relative lower altitude ($P=0.016$). **Conclusion** This study found that in Tibetan AECOPD patients, biomass exposure, increased blood EOS cell count, older age, taller population, but not current smoking and higher living altitude, may be considered as clinical predictors of high FeNO levels.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Fractional exhaled nitric oxide; Eosinophils; Tibetan; Generalized propensity score weighting

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)以持续性呼吸道症状和气流受限为主要临床特点,且发病率和死亡率高^[1]。近期研究发现,部分 COPD 患者表现为嗜酸性气道炎症^[2-3],其特征是痰或血液中的嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)及白细胞介素 5(IL-5)升高,提示嗜酸性粒细胞增多可能是 COPD 的一种独特表型。呼出气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)与 EOS 计数之间存在显著正相关关系^[4]。FeNO 长期以来一直被认为是嗜酸性气道炎症的替代标志物,美国胸科协会(American thoracic society, ATS)强烈推荐将 FeNO 作为嗜酸性粒细胞气道炎症的检测指标^[5]。一篇 Meta 分析显示,与健康对照组相比, COPD 患者的 FeNO 水平升高^[6]。此外, FeNO 可以帮助区分 COPD 表型以及判断急性加重风险^[7-8],同时,伴 FeNO 升高的 COPD 患者对吸入性糖皮质激素(Inhaled corticosteroid, ICS)的治疗反应较好^[9]。FeNO 测定值受多种因素影响,导致不同研究中敏感度和特异度存在明显差异。有研究表明,除年龄、身高、BMI、性别等个人因素外, FeNO 还受药物、种族、地区、食物、生活环境、感染、海拔、特异性状态等多种因素影响^[10-12]。然而,这些因素的独立关联仍然存在较大争议,由于方法不一致、人群不同和样本量不足,在许多针对成人和儿童人群的研究中,不同种族和族裔群体的标准 FeNO 值的确定受到了挑战,判断 FeNO 水平高低的界限值并未统一,导致研究结果也不一致^[13]。目前关于影响 FeNO 水平的相关因素的研究中,样本人群为 COPD 患者的研究相对较少^[14-15]。且由于遗传基因不同,不同族群 COPD 患者的 FeNO 水平存在显著差异^[16]。目前国内大多研究集中于汉族,缺乏少数民族的研究。因此,本次研究旨在通过整理分析藏族慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者的 FeNO 水平以及人口学特征、生活环境、个人史、家族史、肺功能和血检指标等,探讨患者 FeNO 水平增高的临床预测因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究共计纳入 2018 年 6 月—2023

年 2 月三六三医院收治的 235 例四川地区藏族 AECOPD 患者。纳入标准:①年龄大于 40 岁,藏族。②符合 COPD 诊断标准[必要条件:吸入支气管扩张剂后,一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in 1 second, FEV1)与用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)比值小于 70%],同时符合急性加重的判断标准(参考 GOLD 2023)。③至少提供一次血常规、C-反应蛋白(CRP)、血沉、生化、FeNO、肺功能检测结果,且临床资料完整。排除标准:①合并其它呼吸系统疾病者,如支气管哮喘、肺结核、肺炎、嗜酸性粒细胞支气管炎、过敏性鼻炎、过敏性咽喉炎等。②合并有其他过敏性疾病,如过敏性皮炎、过敏性紫癜、过敏性休克等。③病情严重不能完成肺功能检查。④近三个月有外科手术病史。⑤存在精神/行为障碍或正在服用抗精神病药物。⑥酗酒或毒品使用者。⑦妊娠期或哺乳期妇女。该研究方案已通过医院伦理委员会审核[伦理号(2022)科研伦审第(27)号]。

1.2 分组与方法 本研究为一项回顾性研究,收集患者的相关数据包括人口学特征(性别、年龄、身高、体重、职业、民族)、个人史、疾病史、家族史、急性加重病史、生物燃料使用情况、居住海拔、FeNO、肺功能和血检指标(血常规、生化、CRP)。FeNO 检测仪为中国的 SUNVOU-CA2122,所有患者均使用同一台仪器。根据《呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识》推荐^[17],以 25 ppb 为界限值将藏族 AECOPD 组患者分为高 FeNO 水平组($\text{FeNO}>25$ ppb)和低水平组($\text{FeNO}\leq 25$ ppb),对研究对象的相关数据进行组间差异对比。

1.3 统计学分析 本研究采用 R (Version 4.1.1; R Core Team, 2021) 进行统计学分析,对于连续型变量,服从正态分布时以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不服从正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,而分类变量则用频数及百分比表示。然后,使用两独立样本的 t 检验、卡方检验以及秩和检验比较高 FeNO 组和低 FeNO 组患者基线分布。将高低 FeNO 组之间有统计学差异的变量,以及既往研究中与 FeNO 显著相关的变量进一步行广义倾向性得分加权分析,从而评价研究因素与 FeNO 水平的关联程度,即在计算得出倾向性评分的基础

上,将倾向性得分进行逆概率加权,从而对协变量均衡性差的个体分配更低的权重,而协变量均衡性较高的个体分配更多的权重,逆概率加权的过程体现在 Logistic 回归模型建模过程中赋予的每个数据的权重。广义倾向性得分加权分析方法相比传统逻辑回归的优势在于它将多个混杂因素的影响用一个综合的倾向性评分来表示,从而减少自变量个数,可以达到控制混杂因素的目的。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 藏族 AECOPD 患者中高 FeNO 组和低 FeNO 组的临床特征比较 结果显示,目前使用生物燃料、居住海拔、目前吸烟、外周血 EOS 计数、CRP 的差异具有统计学意义($P<0.05$)。其中高 FeNO 组患者目前使用生物燃料者占比更高,外周血 EOS 计数更高,但 CRP 水平更低,目前吸烟人数占比更低,居住海拔更低。见表 1。

表 1 藏族 AECOPD 患者高 FeNO 与低 FeNO 组患者的临床特征比较[$n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of clinical features of patients with high FeNO and low FeNO in Tibetan patients with AECOPD

变量	低 FeNO 组 (N=164)	高 FeNO 组 (N=71)	$t/Z/\chi^2$	P
性别			0.956	0.328
男	112(68.3)	53(74.6)		
女	52(31.7)	18(25.4)		
目前使用生物燃料	38(23.2)	47(66.2)	39.731	<0.001
年龄(岁)	64.88±11.79	62.63±11.72	1.342	0.181
身高(m)	1.64±0.10	1.66±0.08	-1.541	0.125
体重(kg)	64.39±13.40	64.96±13.08	-0.304	0.761
BMI(kg/m ²)	23.83±4.82	23.37±3.98	0.702	0.483
海拔(m)	3122.96±709.58	2840.79±851.46	2.448	0.016
目前吸烟	46(28.0)	9(12.7)	6.531	0.011
FEV1/FVC(%)	59.54±10.08	57.88±10.56	1.140	0.255
Gold 分级			2.506	0.474
1	18(11.0)	9(12.7)		
2	94(57.3)	33(46.5)		
3	41(25.0)	22(31.0)		
4	11(6.7)	7(9.9)		
HB(10 ⁹ /L)	154.49±30.31	154.04±33.85	0.099	0.921
PLT(10 ⁹ /L)	196.63±84.22	197.10±83.44	-0.038	0.969
WBC(10 ⁹ /L)	5.81(4.73,7.69)	6.57(5.47,8.50)	-1.846	0.065
EOS(10 ⁹ /L)	0.10(0.03,0.19)	0.11(0.05,0.39)	-2.050	0.040
CRP(mg/L)	10.95(4.10,31.36)	6.58(2.33,21.21)	2.006	0.045
TC(mmol/L)	3.96(3.30,4.67)	3.78(3.38,4.60)	0.589	0.556
TG(mmol/L)	0.91(0.71,1.34)	0.85(0.69,1.17)	1.237	0.216
HDL(mmol/L)	1.03(0.83,1.23)	1.10(0.86,1.32)	-1.316	0.188
LDL(mmol/L)	2.27(1.77,2.95)	2.07(1.61,2.79)	1.467	0.142

注:BMI. 身体质量指数;WBC. 白细胞;PLT. 血小板;HB. 血红蛋白;TG. 甘油三脂;TC. 总胆固醇;HDL. 高密度脂蛋白;LDL. 低密度脂蛋白;FVC. 用力肺活量;FEV1. 一秒用力呼气容积;Gold. 世界卫生组织慢性阻塞性肺疾病全球倡议。

2.2 高 FeNO 水平与相关因素的广义倾向性得分加权分析 基于广义倾向性得分加权分析法,本研究依次将“目前使用生物燃料者占比、EOS 计数、CRP 水平、目前吸烟人数占比、居住海拔、年龄、性别、身高”作为研究因素,其余作为协变量,分别计算标准化差值(d), $d<0.1$ 认为均衡性可被接受,结果显示,EOS 计数、海拔、年龄、身高、CRP 水平、不同吸烟状态、不同生物燃料使用的占比的协变量间分布均衡^[18],而不同性别的协变量间未达到均衡状态。随后,基于广义倾向性得分加权的 Logistic 回归分析显示,与低 FeNO 组患者相比,高 FeNO 组患者的 EOS 计数更高,

目前吸烟人数占比更低,居住海拔更低,年龄更大,身高更高,目前使用生物燃料者占比更高。但是,性别($P=0.112$)、CRP($P=0.248$)与高 FeNO 水平无关联。由于性别因素的协变量未达到均衡状态,故性别与高 FeNO 水平的关联可能受到混杂效应的干扰。见表 2。

3 讨论

本研究探讨了藏族 AECOPD 患者 FeNO 水平增高的临床预测因素,结果发现,外周血高 EOS 计数和使用生物燃料可能是预测藏族 AECOPD 患者 FeNO 水平的独立因素。多项研究表明,在 COPD 患者中,

表 2 研究因素与高 FeNO 状态的加权 Logistic 回归模型
Table 2 Weighted logistic regression model for the study factors and high FeNO status

变量	<i>d</i>	B	SE	Z	<i>P</i>	OR(95%CI)
EOS	0.034	1.482	0.69	2.146	0.032	4.400(1.137,17.023)
目前吸烟	0.008	-1.729	0.515	-3.356	0.001	0.177(0.065,0.487)
海拔(km)	0.016	-0.411	0.182	-2.256	0.024	0.663(0.464,0.947)
年龄	0.045	0.026	0.012	2.091	0.037	1.026(1.002,1.052)
身高(cm)	0.100	0.033	0.016	2.069	0.039	1.034(1.002,1.067)
性别(女性)	0.120	-0.337	0.212	-1.588	0.112	0.714(0.471,1.082)
目前使用生物燃料	0.053	1.717	0.23	7.472	<0.001	5.566(3.548,8.732)
CRP	0.009	-0.005	0.004	-1.155	0.248	0.995(0.987,1.003)

注:*d*, 标准化差值;B, 回归系数;SE, 标准误;Z, 标准得分;OR, 优势比;95%CI, 95%置信区间;EOS, 嗜酸性粒细胞;CRP, C 反应蛋白。

FeNO 与外周血 EOS 计数呈正相关^[4,13], 本研究提示, FeNO 与外周血 EOS 计数的正向关联同样存在于藏族 AECOPD 患者中。另外, 在藏区, 生物燃料的使用非常广泛, 特别是在农牧区, 主要以牲畜粪便及薪为生活燃料。国内外有研究发现接触生物燃料引起的 COPD 患者痰液和支气管肺泡灌洗液中 EOS 的数量明显增加, 导致 AECOPD 更易表现为嗜酸性气道炎症^[19-20], 提示生物燃料可能导致嗜酸性 COPD 的发生, 而 FeNO 可反应嗜酸性气道炎症水平。

同样作为 COPD 暴露因素, 香烟烟雾对 COPD 患者的危害性已毋庸置疑, 大多数研究表明吸烟可以降低 FeNO 水平, 而戒烟后 FeNO 水平会升高, 香烟烟雾的这种影响似乎是快速的, 并且与剂量有关。本研究发现低 FeNO 组目前吸烟的患者占比更高, 然而吸烟降低 FeNO 水平的机制目前尚未明确, 可能是香烟烟雾中高浓度的氮氧化物通过负反馈机制下调一氧化氮合酶(NOS), 导致呼出气一氧化氮(Exhaled Nitric Oxide, eNO)的减少, 此外高浓度的超氧化物会与 NO 迅速反应生成活性氮, NO 合成的抑制和 NO 消除的加速均有可能降低 FeNO 含量。

与汉族人群不同的是, 藏族人群多长期生活在高海拔地区, 既往研究鲜有探讨海拔对 FeNO 的影响。在最早针对西藏人的研究中, 环境(尤其是高海拔地区)显示出对 FeNO 水平的显著影响^[21], 基于此, Ren 等^[22]将健康受试者居住海拔分为以下等级: 1 级(3 678~3 800 m)、2 级(3 800~4 200 m)和 3 级(>4 200 m), 发现 FeNO 值随着海拔升高而降低。开展的一项前瞻性研究报道, 在高海拔地区长时间停留会导致 NO 的消除增加, 但并未阐明消除机制, 其推测可能是缺氧状态下呼吸道中合成的 NO 会扩散到肺血管系统中, 发挥血液动力学效应^[23]。本研究发现高海拔居住的 AECOPD 人群 FeNO 水平更低。而在藏族 AECOPD 人群中是否存在相同的机制, 需要更多的科学研究。

另外, 本研究中单因素分析未发现年龄、性别、身

高与 FeNO 高低水平有关, 而既往的研究指出这些因素与 FeNO 可能显著相关^[24], 但多为单因素结果, 缺乏多因素研究设计, 因此, 本研究采用广义倾向性得分加权分析, 进一步控制混杂因素进行探讨。结果表明, FeNO 随着患者年龄的增长而升高, 国内外多项研究也得到了类似的结果^[25-26], 在 AECOPD 人群中也验证了此结论^[15]。这可能是因为老年人肺内 NO 的扩散能力降低, 导致支气管 NO 在肺泡内的吸收减少^[27]。本研究还得出患者身材较高与高 FeNO 水平显著相关, 而性别与 FeNO 无明显相关。与本研究结果相似的是, 在一项成人人群大样本研究中也发现身高而非性别与 FeNO 显著相关^[28]。然而, Dressel 等^[24]认为, 在成年人中, 性别和身高均与 FeNO 相关。因此, 性别与 FeNO 的关系尚不明确, 而身高与 FeNO 相关的机制仍然不明, 有人推测身高的差异会影响肺容量, 而 NO 气道弥散能力在理论上取决于气道粘膜表面积, 所以身高越高, 产生一氧化氮的总气道粘膜表面积增加, 肺容积增加, 从而产生更多的 NO^[10]。

4 结论

本研究发现在藏族 AECOPD 患者中, 使用生物燃料, 外周血 EOS 计数增高、更大年龄、较高身高, 而非目前吸烟和居住高海拔, 可能是高 FeNO 水平的临床预测因素。

【参考文献】

[1] KO F W, CHAN K P, HUI D S, *et al.* Acute exacerbation of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(7): 1152-1165.
[2] SEGAL L N, MARTINEZ F J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 1961-1971.
[3] WU Y K, SU W L, HUANG C Y, *et al.* Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47): e11922.
[4] 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.
- [5] MATSUNAGA K, KUWAHARA I, HANAOKA M, *et al.* An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(1): 34-52.
- [6] LU Z, HUANG W, WANG L, *et al.* Exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2695-2705.
- [7] LOGOTHETI H, POURZITAKI C, TSAOUSI G, *et al.* The role of exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing laparotomy surgery - The noxious study [J]. *Nitric Oxide*, 2016, 61: 62-68.
- [8] LÁZÁR Z, KELEMEN Á, GÁLFFY G, *et al.* Central and peripheral airway nitric oxide in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Breath Res*, 2018, 12(3): 036017.
- [9] LIM C S, RANI F A, TAN L E. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(1): 218-226.
- [10] OLIVIERI M, TALAMINI G, CORRADI M, *et al.* Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 94.
- [11] WANG D, WANG Y, LIANG H, *et al.* Race and ethnicity have significant influence on fractional exhaled nitric oxide [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(3): 272-277. e1.
- [12] KIM S H, KIM T H, SOHN J W, *et al.* Reference values and determinants of exhaled nitric oxide in healthy Korean adults [J]. *J Asthma*, 2010, 47(5): 563-567.
- [13] 郝琳. 呼出气一氧化氮与 AECOPD 临床指标的相关性分析 [J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2022, 34(6): 649-653.
- [14] 李智慧. 呼出气一氧化氮与慢性阻塞性肺疾病病情评估相关性研究 [D]. 昆明医科大学, 2020.
- [15] 潘均钧, 曾玉琴, 向明钧, 等. 慢性阻塞性肺疾病呼出气一氧化氮水平及其影响因素 [J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(7): 965-969.
- [16] GIM J, AN J, SUNG J, *et al.* A Between Ethnicities Comparison of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetic Risk [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 329.
- [17] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(38): 3092-3114.
- [18] AUSTIN P C. Assessing covariate balance when using the generalized propensity score with quantitative or continuous exposures [J]. *Stat Methods Med Res*, 2019, 28(5): 1365-1377.
- [19] GONZÁLEZ-GARCÍA M, MALDONADO GOMEZ D, TORRES-DUQUE C A, *et al.* Tomographic and functional findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease [J]. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(2): 147-154.
- [20] 沈沛辰, 王一喆, 胡雪君. 烟草及生物燃料暴露对慢性阻塞性肺疾病表型的影响 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(3): 373-376.
- [21] BEALL C M, LASKOWSKI D, STROHL K P, *et al.* Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers [J]. *Nature*, 2001, 414(6862): 411-412.
- [22] REN X, WANG H, HONG H, *et al.* Fractional exhaled nitric oxide in healthy Tibetans at high altitude [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2565-2570.
- [23] LIU X, ZHANG H, WANG Y, *et al.* Fractional Exhaled Nitric Oxide is Associated with the Severity of Stable COPD [J]. *Copd*, 2020, 17(2): 121-127.
- [24] DRESSEL H, DE LA MOTTE D, REICHERT J, *et al.* Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height [J]. *Respir Med*, 2008, 102(7): 962-969.
- [25] BJERMER L, ALVING K, DIAMANT Z, *et al.* Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases [J]. *Respir Med*, 2014, 108(6): 830-841.
- [26] GELB A F, BARNES P J, GEORGE S C, *et al.* Review of exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Breath Res*, 2012, 6(4): 047101.
- [27] JACINTO T, ALVING K, CORREIA R, *et al.* Setting reference values for exhaled nitric oxide: a systematic review [J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(2): 113-120.
- [28] OLIN A C, ANDELID K, VIKGREN J, *et al.* Single breath N₂-test and exhaled nitric oxide in men [J]. *Respir Med*, 2006, 100(6): 1013-1019.

(收稿日期: 2023-02-05; 修回日期: 2023-07-13; 编辑: 张翰林)