

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.013

论著·临床研究

呼出气一氧化氮检测在缓解期 儿童哮喘合并鼻炎中的价值

刘莎 龚财惠 符州

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨呼出气一氧化氮(FeNO)检测用于评估缓解期哮喘合并缓解期过敏性鼻炎患儿病情的价值。**方法** 选取214例处于临床缓解期哮喘儿童,按照有无合并过敏性鼻炎及有无进行规范化治疗分为哮喘治疗组、哮喘合并鼻炎治疗组、哮喘未治疗组及哮喘合并鼻炎未治疗组。同时记录FeNO及引起FEV₁下降20%时的激发剂累计浓度(PC₂₀FEV₁)数值。**结果** 哮喘未治疗组PC₂₀FEV₁数值高于哮喘合并鼻炎未治疗组,差异有统计学意义;两组FeNO差异无统计学意义。哮喘治疗组与哮喘合并鼻炎治疗组FeNO及PC₂₀FEV₁数值差异均无统计学意义。哮喘合并鼻炎治疗组PC₂₀FEV₁数值明显高于未治疗组,FeNO数值明显低于未治疗组。哮喘治疗组仅FeNO数值明显低于未治疗组,二者PC₂₀FEV₁数值差异无统计学意义。**结论** 对怀疑合并有临床缓解期过敏性鼻炎的哮喘患儿进行病情评估时,FeNO检测具有重要的价值。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 161-164]

[关键词] 呼出气一氧化氮; 支气管哮喘; 过敏性鼻炎; 临床缓解期; 儿童

Significance of exhaled nitric oxide measurement in remitting childhood asthma with concurrent remitting rhinitis

LIU Sha, GONG Cai-Hui, FU Zhou. Department of Respiration, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Gong C-C, Email: lsls2628@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the value of exhaled nitric oxide in the severity evaluation of asthmatic children with remitting rhinitis. **Methods** A total of 214 asthmatic children were randomly allocated to a untreated control and a conventional treatment group. Patients in each of the two subclasses were classified as asthma with concurrent rhinitis and asthma without concurrent rhinitis. Values of the 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (PC₂₀FEV₁) and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) were measured. **Results** The PC₂₀FEV₁ level was significantly higher in untreated asthma patients without rhinitis than in those with concurrent rhinitis ($P < 0.05$), while FeNO was not significantly different between these two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in both FeNO and PC₂₀FEV₁ between treated asthma patients with and without concurrent rhinitis ($P > 0.05$). PC₂₀FEV₁ was significantly increased ($P < 0.05$) but FeNO was significantly decreased ($P < 0.05$) in asthma patients with concurrent rhinitis after conventional treatment. In asthmatic children without concurrent rhinitis, treatment significantly decreased the level of FeNO ($P < 0.05$) but had not effect on PC₂₀FEV₁ ($P > 0.05$). **Conclusions** Exhaled nitric oxide measurement may be useful in the severity evaluation of asthmatic children with remitting rhinitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 161-164]

Key words: Exhaled nitric oxide; Asthma; Rhinitis; Clinical remission stage; Child

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童时期常见的呼吸道疾病之一,其临床症状、严重程度、发作频率、治疗效果及转归均与气道炎症有着密切的

关系。近些年来作为评估气道炎症的无创性标志物—呼出气一氧化氮(FeNO)在临床工作中越来越受到重视,其可以无创、安全地直接反映气道

[收稿日期] 2013-05-16; [接受日期] 2013-11-17

[作者简介] 刘莎,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 龚财惠,女,副主任护师。

炎症水平,对于处于临床缓解期的哮喘患儿病情监测有着重要的意义^[1]。而由于受到过敏性体质的影响,临床上大部分哮喘患儿同时合并过敏性鼻炎,已有研究证明,急性变应原暴露可能会影响 FeNO 水平,故在进行 FeNO 测定时,对可疑受试者需考虑过敏性鼻炎的可能^[2-3]。那么处于临床缓解期的过敏性鼻炎,是否会影响 FeNO 的水平?目前尚未见该方面的研究报道。为此本研究对临床缓解期的哮喘及哮喘合并鼻炎患儿进行 FeNO 检测,并与目前公认的临床缓解期哮喘评估的“金标准”一支气管激发试验检测结果相比较,以评估 FeNO 检测在临床缓解期哮喘合并鼻炎儿童病情评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

依据中华医学会儿科分会呼吸学组《中华儿科杂志》编辑委员会 2008 年修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》诊断标准^[4],选取 2012 年 12 月至 2013 年 5 月于我院哮喘中心确诊的 214 例处于临床缓解期哮喘儿童。

纳入标准:(1)年龄在 5~18 岁之间,性别不限;(2)既往明确诊断为支气管哮喘,目前症状、体征消失,肺功能检测一秒用力呼气容积 (FEV₁) 及最大呼气流速峰值 (PEF) $\geq 80\%$ 预计值,并维持 4 周以上;(3)依从性好,能配合进行 FeNO 及支气管激发试验的检测。

排除标准:(1)4 周内全身使用糖皮质激素或者有过过敏性鼻炎发作;(2)2 周内上有上呼吸道感染史;(3)检查前 6 h 内使用短效支气管舒张剂;(4)当天服用抗过敏药物;(5)检查前 2 h 内饮用咖啡、浓茶、可乐等刺激性饮料,食用菠菜、莴苣、动物内脏等富含氮的食物或者有剧烈运动。

纳入 214 例患儿中,男 140 例,女 74 例;<12 岁 187 例, ≥ 12 岁 27 例。依据是否使用吸入性糖皮质激素 (ICS),214 例患儿分为治疗组和非治疗组,治疗组患儿严格按照 GINA 要求规范性使用 ICS 治疗,治疗周期在 6 个月以上,未使用其他哮喘相关药物。依据两组患儿是否合并过敏性鼻炎,进一步分为未合并过敏性鼻炎的哮喘治疗组 (AS 治疗组)、合并过敏性鼻炎的哮喘治疗

组 (AR+AS 治疗组)、哮喘未治疗组 (AS 未治疗组)、合并过敏性鼻炎的哮喘未治疗组 (AR+AS 未治疗组)。各组患儿的年龄、性别分布差异均无统计学意义,见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 FeNO 检测 采用瑞典 Aerocrine 公司生产的 NIOX FeNO 测定系统 (化学发光法台式机) 进行 FeNO 检测。严格按照测试指南^[5] 的要求,测试对象吸入不含 NO 的气体达肺总量,然后匀速呼出肺内气体,呼气时维持流速为 50 mL/s (基于 FeNO 的流速依赖性),时间为 6~10 s。每一位患儿检测两次以上,取两个相近数值计算平均值作为检测结果。

1.2.2 肺功能检测 肺功能检测采用德国 Jaeger 公司生产的 MasterScreen Pediatric 肺功能测定系统。以乙酰甲胆碱为激发剂,浓度依次为 0.03、0.06、0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、16 mg/mL,采用潮气呼吸法吸入激发剂,使用射流雾化机和雾化杯,用鼻夹夹住受试者鼻子,指导受试者口含雾化杯的接口器,平静放松呼吸。调整雾化气流为 7~8 L/min,雾化时间为 2 min,60 s 后测定肺功能,间隔 5 min 后吸入下一浓度。当 FEV₁ 下降 $\geq 20\%$ 时停止试验,为激发试验阳性。以引起 FEV₁ 下降 20% 时的激发剂累计浓度 (PC₂₀FEV₁) 为定量指标。如吸入 16 mg/mL 激发剂后 FEV₁ 下降仍未达到 20%,即 PC₂₀FEV₁ ≥ 32 mg/mL 时,则为激发试验阴性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行资料分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法;计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

AS 治疗组 FeNO 明显低于 AS 未治疗组及 AS+AR 未治疗组;PC₂₀FEV₁ 与 AS 未治疗组及 AS+AR 未治疗组比较差异无统计学意义。AS+AR 治疗组 FeNO 明显低于 AS 未治疗组和 AS+AR 未治疗组;PC₂₀FEV₁ 明显高于 AS+AR 未治疗组,与 AS 未治疗组比较差异无统计学意义。AS 未治疗组与 AS+AR 未治疗组比较,PC₂₀FEV₁ 明显升高,而 FeNO 无明显差别。见表 1。

表 1 各组患儿 FeNO 及 PC₂₀FEV₁ 比较 ($\bar{x} \pm s$, 例)

组别	例数	男 / 女	年龄 (岁)	FeNO(ppb)	PC ₂₀ FEV ₁ (mg/mL)
AS 未治疗组	56	37/19	9.0 ± 2.9	39 ± 26	7 ± 6
AS+AR 未治疗组	13	6/7	8.2 ± 2.9	42 ± 30	6 ± 4 ^a
AS 治疗组	73	45/28	8.5 ± 2.7	22 ± 13 ^{a,b}	7 ± 6
AS+AR 治疗组	72	52/20	8.4 ± 2.9	24 ± 11 ^{a,b}	8 ± 6 ^b
<i>F</i> (χ^2) 值		(1.4)	0.5	14.3	3.3
<i>P</i> 值		0.26	0.65	<0.001	0.02

注: a 为与 AS 未治疗组比较, $P < 0.05$; b 为与 AS+AR 未治疗组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

哮喘患者 FeNO 浓度明显升高, 是由于气道上皮细胞、巨噬细胞、肥大细胞和淋巴细胞中诱生型左旋精氨酸经 NO 合酶 (iNOS) 增加所致^[6]。FeNO 浓度与哮喘严重程度和发作与否有关, 肾上腺皮质激素等抗炎药物的治疗可以降低哮喘患者 FeNO 水平^[7], 故 FeNO 作为气道炎症的标志物, 与患者临床病情及治疗关系密切。

支气管激发试验和舒张试验是目前临床上诊断哮喘的主要手段。对于处于临床缓解期的哮喘患者, 则主要依靠支气管激发试验, 但其只能间接反映气道炎症水平, 且存在操作复杂、费时费力等缺点, 还有诱发支气管痉挛的风险, 限制了其临床应用。哮喘是一种复杂的临床综合征, 很难说哪一个指标是诊断哮喘的“金标准”, 但是由于支气管激发试验在临床上应用多年, 其对哮喘的诊断价值已得到公认, 因此本研究 and 国内外大多数研究一样, 也选用激发试验作为诊断哮喘的“金标准”以作为 FeNO 诊断价值的参照。

本研究结果显示未合并过敏性鼻炎的哮喘患儿治疗组与非治疗组仅 FeNO 数值有显著差别, PC₂₀FEV₁ 数值则无明显差别。国外有研究对缓解期哮喘患者进行气道黏膜活检, 发现其中嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞和 IL-5 等均显著高于对照组, 证实了缓解期哮喘气道炎症的存在^[8]。殷菊等^[9]研究发现临床缓解时间 ≤ 12 个月与缓解时间 > 12 个月的哮喘患儿支气管激发试验阳性率差异无统计学意义。说明治疗达到一定阶段以后支气管激发试验的检测结果会出现平台期, 变化不明显。本研究结果显示 AS 治疗组 FeNO 明显低于 AS 未治疗组, 但是两组 PC₂₀FEV₁ 差异无统计学意义, 提示在缓解期继续规范化治疗 6 个月以上后气道炎症有明显的改善, 而气道反应性则未

出现明显的降低, 说明气道炎症改善的敏感度要高于气道反应性。故对未合并过敏性鼻炎的缓解期哮喘患儿进行病情评估时, FeNO 更加敏感。近年来多名学者认为, 通过监测 FeNO 值对比使用症状和肺功能为参考指标来调整吸入激素的治疗量, 前者可使患者吸入激素的剂量减少, 病情得到更好的控制^[10]。因此, 在哮喘治疗和管理过程中, 引入 FeNO 作为气道炎症及病情的监测指标, 可以使哮喘患者得到更理想的管理和临床控制。

同时本研究对合并过敏性鼻炎的哮喘患儿治疗组与非治疗组进行比较, 发现 FeNO 数值及 PC₂₀FEV₁ 数值均出现明显差别, 说明合并鼻炎会导致哮喘患儿气道反应性的明显升高, 因此在对哮喘患儿进行病情评估的时候需考虑到过敏性鼻炎的影响。

过敏性鼻炎与支气管哮喘息息相关这一现象已得到广泛的认同, 由于受到过敏性体质的影响, 临床上有一大部分哮喘患儿同时合并过敏性鼻炎。目前也有多项研究认为特应质与 FeNO 存在正相关。Malmberg 等^[11]报道 FeNO 升高与特应质相关 ($OR=9.0, P < 0.001$), 其中与变应性鼻炎、特应性皮炎显著相关。国外亦有多项研究证实, 鼻炎、结膜炎、花粉症等, 甚至暴露于过敏原后患者的 FeNO 值均会升高^[12-14]。故在进行 FeNO 测定时, 对受试者需考虑有无过敏性鼻炎的可能。那么处于临床缓解期的鼻炎对哮喘患儿的病情评估是否会有影响? 为此本研究对未经过规范化治疗的哮喘患儿与合并过敏性鼻炎的哮喘患儿进行比较, 结果显示未合并鼻炎的哮喘组 PC₂₀FEV₁ 数值高于哮喘合并鼻炎组, FeNO 数值差别无统计学意义, 均处于较高水平。说明临床缓解期的鼻炎能够提高患儿的气道敏感度, 而对气道炎症水平的影响较为微弱, 不足以引起 FeNO 数值的显著性变化。因此本研究的结果提示对怀疑有处于临床缓解期

鼻炎的哮喘患儿进行病情评估时, FeNO 检测方法优于支气管激发试验。

综上所述, 研究表明, FeNO 可作为临床缓解期哮喘患儿非特异性气道炎症控制水平的可靠指标。在对哮喘患儿进行病情评估的时候需考虑到过敏性鼻炎的影响。另对怀疑合并有处于临床缓解期过敏性鼻炎的哮喘患儿进行病情评估时, FeNO 检测方法优于支气管激发试验。

[参 考 文 献]

- [1] Zietkowiak Z, Bodzenta LA, Tomasiak MM. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(4): 239-246.
- [2] Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, et al. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyper responsiveness[J]. *Eur Respir J*, 1999, 13(2): 301-306.
- [3] Khalili B, Boggs PB, Shi R, et al. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101(2): 124-129
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [5] American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal oxide, 2005[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912-930.
- [6] Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma[J]. *Lancet*, 1993, 342(8886-8887): 1510-1513.
- [7] Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation [J]. *Immunol Today*, 1995, 16(3): 128-130.
- [8] Van den Toorn LM, Overbeek S E, de Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(11): 2107-2113.
- [9] 殷菊, 申昆玲, 刘世英, 等. 缓解期哮喘患儿的支气管反应性与小气道功能的关系 [J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(2): 87-89.
- [10] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to guide treatment in chronic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(21): 2163-2173.
- [11] Malmberg LP, Petays T, Haahntela T, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values[J]. *Pediatric Pulmonol*, 2006, 41(7): 635-642.
- [12] Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, et al. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(2): 313-320.
- [13] Duong M, Gauvreau G, Watson R, et al. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and alone when given directly after allergen challenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2): 322-327.
- [14] Prieto L, Gutierrez V, Torres V, et al. Effect of salmeterol on seasonal changes in airway responsiveness and exhaled nitric oxide in pollen-sensitive asthmatic subjects[J]. *Chest*, 2002, 122(3): 798-805.

(本文编辑: 王庆红)