

呼出气一氧化氮在儿童哮喘缓解期的应用价值

刘莎, 龚财惠[△], 符州

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科 400014)

[摘要] **目的** 探讨呼出气一氧化氮检测用于评估临床缓解期哮喘儿童病情的价值。**方法** 选取 214 例处于临床缓解期哮喘儿童,按照有无进行规范化治疗分为治疗组和对照组。同时记录 FeNO 及 PC₂₀FEV₁ 数值。**结果** 治疗组与对照组平均 FeNO 值分别为 22.63×10^{-9} ppb 和 39.67×10^{-9} ppb,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组与对照组平均 PC₂₀FEV₁ 数值分别为 (7.43 ± 6.16) 和 (6.78 ± 5.83) ,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 呈负相关性 ($r = -0.372, P < 0.01$),直线回归方程为 $Y = 35.883 - 1.074X$ (X 表示 PC₂₀FEV₁, Y 表示 FeNO)。**结论** FeNO 数值可以作为哮喘患儿非特异性气道炎症控制状况的可靠指标。呼出气一氧化氮检测与支气管激发试验联合,可显著提高临床缓解期哮喘患儿的诊断率。

[关键词] 呼出气一氧化氮;支气管哮喘;支气管激发试验;儿童;临床缓解期

[中图分类号] R256.12

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)08-1085-02

Value of exhaled nitric oxide in remission stage of asthmatic children

Liu Sha, Gong Caihui[△], Fu Zhou

(Department of Respiratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of exhaled nitric oxide evaluate the condition of children with asthma in clinical remission stage. **Methods** A total of 214 asthmatic children were divided into treatment group and control group. Tests of bronchial provocation and FeNO were performed at the same time. **Results** FeNO in treatment group was significantly lower than in control group, while the level of PC₂₀FEV₁ did not have obvious difference in two groups. The level of PC₂₀FEV₁ was negatively correlated with FeNO, regression equation was $Y = 35.883 - 1.074X$ ($X = PC_{20}FEV_1, Y = FeNO$). **Conclusion** FeNO is a reliable indicator to evaluate the control situation of non-specific inflammation in asthmatic children. Combined with bronchial provocation test, the diagnosis rate of asthma in clinical remission stage will significantly raised.

[Key words] exhaled nitric oxide; asthma; bronchial provocation test; children; clinical remission stage

哮喘是儿童时期常见的呼吸道疾病之一,其本质是慢性气道炎症,哮喘的临床症状、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。众所周知,哮喘的治疗需要一个持续、长期的过程,其临床缓解期的病情评估及用药监测非常重要。目前,临床上用于缓解期哮喘患者病情评估的客观方法主要依靠支气管激发试验,其原理基于哮喘患者的气道高反应性,而不能直接反映气道炎症。传统的能够直接反映气道炎症的检测方法有支气管肺泡灌洗、支气管内膜活检,但均属于有创性手段,很难实现在临床上广泛开展。近年来,呼出气一氧化氮(FeNO)逐渐引起了人们的重视,因为它可以安全、直接反映患者的气道炎症水平,且属于无创性检测手段,因此,可以作为评估气道炎症的无创性标志物。然而,目前 FeNO 的应用价值众说纷纭,尤其在哮喘临床缓解期的应用方面,有报道认为 FeNO 与气道高反应性呈明显负相关^[1],也有研究认为 FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 结果无相关性^[2]。作者通过对临床缓解期的哮喘儿童进行 FeNO 及支气管激发试验 2 种方法检测,以评估 FeNO 在儿童临床缓解期哮喘病情评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2013 年 5 月重庆医科大学附属儿童医院哮喘中心确诊的 214 例哮喘儿童,均处于临床缓解期。诊断标准依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[3](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 2008 年修订版)。纳入标准:(1)年龄 5~18 岁;(2)既往

已明确诊断为支气管哮喘,检测当日无任何症状、体征;(3)肺功能检查结果显示 FEV₁ 及 PEF_{50%} ≥ 80% 预计值,并保持 4 周以上;(4)配合能力好,能按照要求完成支气管激发试验及呼出气一氧化氮的检测。排除标准:(1)4 周内口服或输入糖皮质激素或者有过过敏性鼻炎发作;(2)2 周以内曾患上呼吸道感染;(3)检查前 6 h 内曾使用速效支气管舒张剂;(4)检测当天曾服用抗过敏药物;(5)检查前 2 h 内曾饮用咖啡、浓茶、可乐等刺激性饮料,食用菠菜、茼蒿、动物内脏等富含氮的食物或者有剧烈运动。共有 214 例受试者纳入研究,其中,男 140 例,女 74 例;小于 12 岁 187 例,大于 12 岁 27 例。214 例受试者平均 FeNO 值为 $(28.12 \pm 19.53) \times 10^{-9}$,其中,男为 $(28.05 \pm 18.44) \times 10^{-9}$,女为 $(28.26 \pm 21.59) \times 10^{-9}$,男女比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。依据是否使用吸入性 ICS 分为治疗组和对照组,纳入治疗组的患儿要求为严格按照 GINA 要求规范性使用 ICS 治疗,并只使用 ICS 治疗,未使用其他哮喘相关药物,治疗周期要求在 6 个月以上。治疗组平均 FeNO 值为 $(22.63 \pm 12.00) \times 10^{-9}$,对照组平均 FeNO 值为 $(39.67 \pm 26.28) \times 10^{-9}$,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组平均 PC₂₀FEV₁ 数值为 (97.43 ± 6.16) ,对照组平均 PC₂₀FEV₁ 数值为 (6.78 ± 5.83) ,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 FeNO 检测 检测设备选取 NIOX FeNO 测定系统(化

学发光法台式机),瑞典 Aerocrine 公司生产。检测方法严格按照测试指南^[4]的要求,检测者首先在排出肺内残余气体后,深吸吸入不含一氧化氮(NO)的气体达肺总量,然后缓慢匀速呼出肺内气体,呼气流速基于 FeNO 的流速依赖性要求维持在 50 mL/s,呼气时间为 6~10 s。每例患儿检测 2 次以上,取 2 个相近数值计算平均值作为检测结果。

表 1 治疗组与对照组一般临床特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女	年龄(岁)	FeNO (ppb)	PC ₂₀ FEV ₁ (mg/mL)
治疗组	145	97/48	8.47±2.66	22.63±12.00▲	7.43±6.16
对照组	69	43/26	8.97±2.93	39.67±26.28	6.78±5.83

▲: $P < 0.01$, 与对照组比较。

1.2.2 支气管激发试验检测 肺功能测定设备选取 Master-Screen Pediatric 肺功能测定系统,德国 Jaeger 公司生产。激发剂选择乙酰甲胆碱,10 个激发浓度,分别为 0.03、0.06、0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、16 mg/mL,激发剂摄入的方法采用潮气呼吸法,每次摄入时间为 2 min,休息 60 s 后进行肺功能检测,若无阳性结果出现,则在间隔 5 min 后摄入下一浓度激发剂,若出现阳性结果,则停止试验。支气管激发试验阳性的判断标准为 FEV₁ 下降大于或等于 20%。记录引起 FEV₁ 下降 20% 时摄入激发剂的累计浓度(PC₂₀FEV₁)做为定量指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行资料分析处理。数值变量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各种数值变量资料的比较采用 Independent-Sample *t*-Test 法分析。FeNO 与年龄的相关性用非参数 Spearman 两参数相关性分析。FeNO 与激发试验 PC₂₀FEV₁ 比较采用直线相关性分析。所有比较均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FeNO 与年龄的相关性 对 214 例受试者 FeNO 与年龄进行非参数 Spearman 两参数相关性分析,FeNO 与年龄呈正相关($r=0.299, P < 0.01$)。

2.2 FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 的相关性 FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 呈负相关性($r = -0.372, P < 0.01$),直线回归方程为 $Y = 35.883 - 1.074X$ (X 表示 PC₂₀FEV₁, Y 表示 FeNO),结果见图 1。

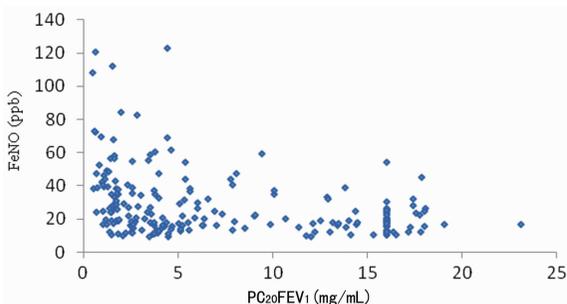


图 1 FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 回归分析

3 讨论

哮喘患者气道上皮细胞、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,从而导致 FeNO 浓度的升高^[5]。FeNO 浓度的高低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^[6],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。

本文对 214 例处于临床缓解期的哮喘患儿进行了 FeNO 检测,发现其平均 FeNO 值为 28.12×10^{-9} ,显著高于国内多家医院参与研究所得出的中国 6~14 岁儿童的 FeNO 正常平均值 12×10^{-9} ^[7]。说明即使处于临床缓解期,哮喘患儿的 FeNO 水平依然较高,反映出患儿的气道炎症水平仍然未得到完全控制。

本研究对 140 例男性患儿和 74 例女性患儿的 FeNO 数值分别进行了统计,结果显示男童 FeNO 平均值为 28.05×10^{-9} ,女童为 28.26×10^{-9} ,男女比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与中国人 FeNO 正常值全国多中心研究结果相符合^[7]。

作者同时对严格按照 GINA 方案规范性使用 ICS 的患儿与未使用 ICS 的患儿进行了 FeNO 数值的比较,发现使用 ICS 后患儿的 FeNO 水平显著低于未使用 ICS 的患儿,而两组患儿的临床表现并无明显差异,PC₂₀FEV₁ 水平比较未发现明显差异。当对哮喘患者进行用药检测及管理监测时,FeNO 的作用可能更优于支气管激发试验。另外,对哮喘患者而言,在治疗过程中进行 FeNO 数值的监测,不仅可以观察该患者气道炎症的严重程度的变化,另一方面也间接暗示,如果在规范化治疗基础上仍未能取得良好控制的患者,则考虑是否存在依从性差等情况。传统的哮喘管理指南强调依靠症状评分和肺功能的监测来判断哮喘患者病情,并据此作为剂量调整的指标。近年来多名学者认为,在传统指南的基础上,同时监测 FeNO 值,结合症状和肺功能来调整吸入激素的治疗量,可使患者吸入激素的剂量明显减少,病情得到更好的控制^[8-9]。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。

支气管激发试验和舒张试验是目前临床上诊断支气管哮喘的主要手段。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,其原理基于哮喘患者的气道高反应性。但由于影响气道高反应性的因素较多,且激发试验操作复杂,存在费时、费力等缺点,且检测有可能诱发支气管痉挛,因此,限制了其临床应用。作者在临床工作中还发现,相当大比例的一部分大年龄段儿童(8 岁以上)对乙酰甲胆碱敏感度下降,致使激发试验阳性率下降。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”,但是支气管激发试验在协助哮喘诊断方面的价值已经得到广泛的认可,且已经临床上应用多年,因此,本研究在国内大多数研究一样,也选用激发试验作为哮喘诊断的“金标准”,以作为 FeNO 诊断价值的参照。有研究发现 FeNO 在诊断哮喘时的特异性与支气管激发试验相近,但作为一种生物标记物对于支气管哮喘的鉴别意义优于支气管激发试验^[10]。本研究对 FeNO 与 PC₂₀FEV₁ 的相关性进行了分析,发现二者之间呈负相关。PC₂₀FEV₁ 越低,代表气道反应性越高,从某种意义上提示气道炎症越严重。二者的相关性说明 FeNO 是反映气道炎症的敏感指标。但是在 214 例患者中,也发现有 34 例患者激发试验阳性(PC₂₀FEV₁ < 4 mg/mL),FeNO 数值却不高($< 24 \times 10^{-9}$)。分析认为 FeNO 水平升高主要见于嗜酸性粒细胞性气道炎症,而支气管哮喘的气道炎症可能是嗜酸性粒细胞为主或中性粒细胞为主,那么,中性粒细胞型支气管哮喘患者则会出现 FeNO 水平正常的情况。故将 FeNO 和支气管激发试验联合起来,可以相互弥补不足,提高支气管哮喘的诊断率。Smith 等^[11]曾研究了 47 例疑似支气管哮喘的患者,比较了多种检测方法在支气管哮喘诊断中的特异度和灵敏度。结果显示,呼出气一氧化(下转第 1090 页)

metic prophylaxis and treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(2):199-205.

- [4] Dranitsaris G, Leung P, Ciotti R, et al. A multinational study to measure the value that patients with cancer place on improved emesis control following cisplatin chemotherapy[J]. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(9):955-967.
- [5] Richard JG. New agents, new treatment and antiemetic therapy[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(Suppl 4):S119-124.
- [6] Rabasseda X. Ramosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist for the control of nausea and vomiting[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38(2):75-89.
- [7] Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15(9):1023-1033.
- [8] Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1289-1294.
- [9] Vardy J, Chiew KS, Galica J, et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(7):1011-1015.
- [10] Ingersoll GL, Wasilewski A, Hailer M, et al. Effect of

concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2010, 37(2):213-221.

- [11] 陈映霞, 秦叔逵, 程颖, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(3):161-165.
- [12] Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(10):1570-1577.
- [13] 朱庆尧, 王涛, 李跃华, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗所致胃肠道反应的临床疗效[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 21(4):379-381.
- [14] Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754, 030 Antiemetic Trials Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(3):190-195.
- [15] Dundee JW, Yang J. Prolongation of the antiemetic action of P6 acupuncture by acupressure in patients having cancer chemotherapy[J]. *J R Soc Med*, 1990, 83(6):360-362.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-15)

(上接第 1086 页)

氮诊断支气管哮喘的敏感度为 88%, 选用 FeNO 临界值为 33 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时, 与支气管激发试验联合测定可提高支气管哮喘的诊断率, 其敏感度和特异度分别提高为 94% 和 93%。

本研究表明, FeNO 数值的升高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。尽管该检测手段有较好的灵敏度及特异度, 但由于其只针对嗜酸性粒细胞性气道炎症, 故不宜单独作为诊断哮喘的指标, 与支气管激发试验联合测定, 可显著提高支气管哮喘的诊断率。而在哮喘规范化治疗的过程中, 引入 FeNO 作为气道炎症及病情的监测指标, 会取得更好的治疗和管理效果。

参考文献

- [1] Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity[J]. *J Asthma*, 2010, 47(10):1142-1147.
- [2] Giudice MM, Brunese FP, Piacetini GL, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children[J]. *J Asthma*, 2004, 41(7):759-765.
- [3] 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.
- [4] 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.

- [5] Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma[J]. *Lancet*, 1993, 342(8886-8887):1510-1513.
- [6] Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation[J]. *Immunol Today*, 1995, 16(3):128-130.
- [7] 广州呼吸疾病研究所, 首都医科大学附属北京儿童医院, 卫生部中日友好医院, 等. 中国人呼出气一氧化氮 (FeNO) 正常值全国多中心研究[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(3):341-345.
- [8] Pijnenbrug MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(7):831-836.
- [9] 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.
- [10] Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(1):70-76.
- [11] Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosis asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurement and conventional tests[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(4):473-478.

(收稿日期:2014-10-22 修回日期:2014-12-17)