

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.026

电子止吐仪联合盐酸帕洛诺司琼预防高致吐化疗药物所致延迟性呕吐的研究

刘 君,肖 扬[△],郭建雄,刘阳晨,魏 巍,周 娟
(江苏省泰兴市人民医院肿瘤科 225400)

[摘要] **目的** 观察电子止吐仪联合盐酸帕洛诺司琼预防高致吐化疗药物所致延迟性呕吐的疗效。**方法** 将 120 例接受高致吐化疗药物治疗的恶性肿瘤患者分组,试验组(60 例)应用电子止吐仪联合盐酸帕洛诺司琼治疗,对照组(60 例)应用盐酸帕洛诺司琼治疗。观察和记录两组患者自化疗结束 24 h 后恶心、呕吐的控制情况。**结果** 试验组和对照组在第 2~8 天恶心控制有效率分别为 90.0%和 71.7%、68.3%和 41.7%、60.0%和 36.7%、65.0%和 40.0%、80.0%和 58.3%、91.7%和 81.7%、98.3%和 96.6%。恶心控制情况第 2~6 天比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 7、8 天比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组和对照组第 2~6 天呕吐控制有效率分别为 98.3%和 88.3%、81.7%和 65.0%、75.0%和 51.7%、90.0%和 70.0%、98.3%和 88.3%,差异有统计学意义($P<0.05$);第 7、8 天呕吐的完全控制率分别为 98.3%和 86.7%、98.3%和 88.3%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 电子止吐仪联合盐酸帕洛诺司琼预防高致吐化疗药物所致延迟性呕吐优于单用盐酸帕洛诺司琼,可作为防治高致吐化疗药物所致延迟性呕吐的常规措施。

[关键词] 电子止吐仪;帕洛诺司琼;化疗;延迟性呕吐
[中图分类号] R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)08-1087-04

Clinical trial of electronic antiemetic acupuncture in combination with palonosetron in prevention of tardive vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy

Liu Jun, Xiao Yang[△], Guo Jianxiong, Liu Yangchen, Wei Wei, Zhou Juan

(Department of Oncology, the Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu 225400, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of electronic antiemetic acupuncture in combination with palonosetron in preventing tardive vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy for cancer patients. **Methods** One hundred and twenty cancer patients undergoing highly emetogenic chemotherapy were divided into observation group and control group($n=60$). The observation group was treated with electronic antiemetic acupuncture in combination with palonosetron and the control group was treated with palonosetron. The different effects against nausea and vomiting between these two groups were evaluated after 24 hours of the chemotherapy. **Results** Response rate of improvement of nausea for the observation group and control group from the 2nd day to the 8th day were 90.0% vs 71.7%, 68.3% vs 41.7%, 60.0% vs 36.7%, 65.0% vs 40.0%, 80.0% vs 58.3%, 91.7% vs 81.7%, 98.3% vs 96.6%. From the 2nd day to the 6th day there were statistical difference of the two groups($P<0.05$) in the prevention of nausea and from the 7th day to the 8th day, there was no significantly difference between the two groups($P>0.05$). Response rate of prevention of vomit for the observation group and control group from the 2nd day to the 6th day were 98.3% vs 88.3%, 81.7% vs 65.0%, 75.0% vs 51.7%, 90.0% vs 70.0%, 98.3% vs 88.3%, and there were statistical difference of the two groups($P<0.05$). The prevention of vomiting in the 7th day and 8th day of the two groups were 98.3% vs 86.7%, 98.3% vs 88.3%, there were also statistical difference($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of electronic antiemetic acupuncture in combination with palonosetron have greater effect in prevention of tardive vomiting than palonosetron caused by highly emetogenic chemotherapy. It can be used conventionally in the chemotherapy.

[Key words] electronic antiemetic acupuncture; palonosetron; chemotherapy; tardive vomiting

恶性肿瘤化疗所致的恶心、呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是化疗过程中最常见的胃肠道不良反应,严重影响肿瘤患者的治疗效果和生活质量。美国国家癌症研究所(NCI)的统计数据表明约 75%的肿瘤患者会发生急性 CINV(0~24 h),约 90%的患者会发生迟发性 CINV(25~120 h)。由于迟发性 CINV 发生时间较晚,症状相对于急性较轻,在临床治疗中往往容易忽视。但对患者的治疗和生活质量可造成长期的负面影响。随着 5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂的发展,急性呕吐的控制得到明显改善,但对延迟性呕吐的控制,除帕洛诺司琼外,控制效果均不理想,即使反复给药也难以

控制^[1],同时头晕和便秘等不良反应明显。国外 Petru 等^[2]报道帕洛诺司琼预防迟发性呕吐的控制率仅 72%,即仍然有近 30%的恶性肿瘤患者不能得到有效控制,而对于接受高致吐化疗药物治疗的患者迟发性 CINV 控制率可能更低。因此,预防迟发性 CINV 具有重要临床意义。电子止吐仪是一种新型体外经皮神经电刺激性治疗仪,它可以通过发出特定频率的低频脉冲,减少胃肠组织、脑组织中 5-羟色胺 3(5-HT₃)的释放,从而防止恶心、呕吐的发生。本院于 2013 年 6 月至 2014 年 3 月完成电子止吐仪联合盐酸帕洛诺司琼预防高致吐化疗药物所致迟发性 CINV 的临床试验,现将观察结果报道如下。

作者简介:刘君(1975—),副主任医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的个体化治疗。 [△] 通讯作者, Tel:13801477088; E-mail: xiaoyangzhuren@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 需要接受含顺铂、阿霉素(≥60 mg/m²)、表阿霉素(>90 mg/m²)、环磷酰胺(>1 500 mg/m²)、异环磷酰胺(≥2 g·m⁻²·d⁻¹)等高致吐化疗药治疗的恶性肿瘤患者 120 例,年龄 19~78 岁,病种不限,按照入组先后顺序以 1:1 的比例分配到试验组(电子止吐仪+盐酸帕洛诺司琼)与对照组(盐酸帕洛诺司琼)。电子止吐仪为法罗适电子止吐仪(昆明法罗适科技有限公司),止吐药为盐酸帕洛诺司琼注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司)0.25 mg/支。

纳入标准:(1)所有病例经 CT、MRI、手术、细胞学和(或)病理组织学及其他特殊检查明确诊断;(2)预计生存期大于 3 个月;(3)能配合观察,情绪稳定,近期(1 个月内)未发生过其他重大个人或家庭事件;(4)化疗前血常规、肝肾功能正常;(5)化疗前 24 h 无恶心、呕吐,以及未使用其他止吐药物。

排除标准:(1)有明确肿瘤脑转移者及颅内高压症;(2)癫痫患者;(3)各种原因引起的消化道梗阻或其他严重合并症者[如前庭功能障碍、电解质紊乱(低钠血症、高钙血症)、尿毒症及其他用药包括阿片类药物导致的非化疗相关性恶心、呕吐];(4)孕妇及哺乳期妇女;(5)存在化疗禁忌;(6)对金属接触过敏者;(7)腕部佩戴部位皮肤破损者;(8)佩戴心脏起搏器、体内血糖仪或人工耳蜗等植入性或外用医疗器械者。

1.2 治疗方法 试验组:化疗前 30 min,盐酸帕洛诺司琼注射液 0.25 mg(5 mL),加用生理盐水稀释至 20 mL,静脉注射,时间不少于 5 min;化疗前 30 min 同时在输液对侧手腕部佩戴、使用电子止吐仪,使用至化疗结束后第 8 天,根据个人的具体情况及舒适程度自行调节档位(共 5 档),仪器背面的 2 个金属板应紧贴腕部(在桡侧腕屈肌和掌长肌之间距离远侧腕横纹大约 2~3 cm 处的腕部正中位置),使用前确保锂电池完全充电(图 1)。对照组:化疗前 30 min,盐酸帕洛诺司琼注射液

0.25 mg(5 mL),加用生理盐水稀释至 20 mL,静脉注射,时间不少于 5 min。



图 1 电子止吐仪及其佩戴方法

1.3 观察指标及疗效评价 呕吐程度,0°:无呕吐(无论有无恶心);I°:1~2 次呕吐;Ⅱ°:3~5 次呕吐,Ⅲ°:呕吐 5 次以上。有效率=(0°例数+I°例数)/总例数×100%。恶心程度分级,0 级:无变化;Ⅰ级:食欲下降但进食量无明显减少,进食习惯及食物种类物改变;Ⅱ级:进食量明显减少;Ⅲ级:几乎不能进食,需要静脉补液。有效率=(0 级例数+Ⅰ级例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析处理。计数资料采用百分比描述,两组恶心、呕吐控制率的变化采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶心、呕吐控制率 研究结果显示,试验组和对照组恶心的控制情况第 2~6 天比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 7~8 天比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。试验组和对照组第 2~6 天呕吐有效控制率比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 7~8 天呕吐的完全控制率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者对延迟性恶心控制率比较(n=60)

时间	试验组						对照组						χ^2	P
	0 级	Ⅰ 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级	CR(%)	RR(%)	0 级	Ⅰ 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级	CR(%)	RR(%)		
d2	3	51	6	0	5.0	90.0	2	41	17	0	3.3	71.7	6.508	0.011
d3	0	41	14	5	0.0	68.3	0	25	30	5	0.0	41.7	8.620	0.003
d4	0	36	17	7	0.0	60.0	0	22	29	9	0.0	36.7	6.541	0.011
d5	0	39	18	3	0.0	65.0	0	24	30	6	0.0	40.0	7.519	0.006
d6	0	48	12	0	0.0	80.0	0	35	24	1	0.0	58.3	6.604	0.010
d7	0	55	5	0	0.0	91.7	0	49	11	0	0.0	81.7	2.596	0.107
d8	21	38	1	0	35.0	98.3	2	56	2	0	3.3	96.6	0.342	0.559

表 2 两组患者对延迟性呕吐控制率比较(n=60)

时间	试验组						对照组						χ^2	P
	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	CR(%)	RR(%)	0°	Ⅰ°	Ⅱ°	Ⅲ°	CR(%)	RR(%)		
d2	53	6	1	0	88.3	98.3	49	4	7	0	81.6	88.3	4.821	0.028
d3	27	22	9	2	45.0	81.7	20	19	18	3	33.3	65.0	4.261	0.039
d4	16	29	10	5	26.7	75.0	15	16	22	7	25.0	51.7	7.033	0.008
d5	30	24	5	1	50.0	90.0	30	12	14	4	50.0	70.0	7.500	0.006
d6	52	7	1	0	86.7	98.3	46	7	7	0	76.7	88.3	4.821	0.028
d7	59	1	0	0	98.3	100.0	52	8	0	0	86.7	100.0	5.886	0.015*
d8	59	1	0	0	98.3	100.0	53	7	0	0	88.3	100.0	4.821	0.028*

*:为呕吐完全控制率差异。

2.2 不良反应 本研究中一些患者出现了止吐药相关不良反应,但反应程度较轻,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),且同时使用了抗肿瘤药、地塞米松、抑酸药、保肝药等,患者及观察者难以判断相关不良反应是否与电子止吐仪、止吐药物相关。所有患者均未出现严重不良反应,也无因不良反应而终止治疗者,提示电子止吐仪、盐酸帕洛诺司琼安全性较好。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较($n=60$)				
不良反应	试验组	对照组	χ^2	P
便秘	8	9	0.069	0.793
疲劳	18	20	0.154	0.695
头痛	3	2	0.209	0.648
头昏	6	7	0.086	0.769
眩晕	2	1	0.342	0.559
腹泻	1	2	0.342	0.559

3 讨 论

CINV 可以分为急性、延迟性和预期性 3 类^[3],其中延迟性恶心、呕吐是指在给予化疗药物 24 h 后出现的恶心、呕吐。美国 NCI 的统计数据表明约有 90% 的患者会发生延迟性 CINV(25~120 h),其中,40%~50% 发生于化疗后 24~48 h^[4],有时可持续 5~7 d,而高致吐药物导致的延迟性恶心、呕吐往往程度重,持续时间长,对患者营养状况及生活质量影响较大。根据 2014 年美国国家综合癌症网络止吐治疗指南,高致吐药物包括卡氮芥($>250/\text{m}^2$)、顺铂、阿霉素($\geq 60\text{ mg}/\text{m}^2$)、达卡巴嗪、环磷酰胺($>1\,500\text{ mg}/\text{m}^2$)、表阿霉素($>90\text{ mg}/\text{m}^2$)、异环磷酰胺($\geq 2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)、链脲菌素等药物。化疗药导致呕吐的机制目前尚未完全阐明,但已明确指出了 5-HT 在 CINV 中的重要作用^[5],化疗药物及其代谢产物刺激消化道黏膜,引起黏膜嗜铬细胞释放 5-HT₃,并作用于小肠的 5-HT₃ 受体,经迷走神经传至化学感受触发带(CTZ),再激活呕吐中枢引起呕吐;另外,代谢产物还可经血流刺激位于延髓网状组织和 CTZ 内的受体,如多巴胺受体、血清素受体,特别是 5-HT₃ 受体而引起呕吐,延迟性呕吐则可能与中枢 5-HT₃ 受体或肠嗜铬细胞再补充的 5-HT₃ 储备有关。而 5-HT₃ 受体拮抗剂主要通过阻断消化道黏膜内传入迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体,从而对 CINV 有明显的控制作用^[6]。

随着 5-HT 拮抗剂的发展,急性呕吐的控制得到明显改善,且昂丹司琼、雷莫司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼等对于 CINV 的疗效相当,并可替换使用^[7]。但对延迟性呕吐的控制,除帕洛诺司琼外,控制效果均不理想^[8]。目前,多数学者推荐以甲氧氯普胺(胃复安)或 5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松预防延迟性呕吐。但甲氧氯普胺在剂量较大时或某些易感患者可能引起锥体外系症状、幻觉,而大剂量应用激素容易导致骨质丢失、糖耐量减退和糖尿病加重、免疫抑制等其他不良反应也令人担忧,且对于氟米松预防化疗所致延迟性呕吐的临床价值,甚至有学者认为,其引起的失眠等一系列不良反应对患者造成的损害甚于预防延迟性呕吐给患者带来的益处^[9]。盐酸帕洛诺司琼是新型的长效 5-HT₃ 受体拮抗剂,属第 2 代高选择性药物,与其他 5-HT₃ 药物比较,其亲和力大 100 倍,半衰期约 40 h^[10]。国内外已有多项多中心临床研究证明了该药具有较强的、持久的止吐作用^[11],还可有效防治延迟性呕

吐^[12]。但是,帕洛诺司琼对比托烷司琼仅在预防中度致吐化疗药物所致延迟反应方面表现出很大的优势^[13],而在控制高致吐化疗药物延迟性反应方面,作用仍然有限。因此,高致吐 CINV 仍是临床上面临的难题之一。

电子止吐仪是一种新型体外经皮神经电刺激性治疗仪,它是一种外观类似手表的电脉冲发生器,使用时佩戴在手腕部,仪器背面的 2 个金属板应紧贴腕部在桡侧腕屈肌和掌长肌之间距离远侧腕横纹大约 2~3 cm 处的腕部正中位置,它可以通过发出特定频率的低频脉冲并通过腕部的正中神经到达大脑皮层的高级中枢,它们会调节来自各种生物和物理通道的导致神经性呕吐的信号,同时也会调节往返于胃部的迷走神经信号,阻止或者延缓大脑向胃部传输呕吐信号并减缓胃部异常蠕动的频率。电子止吐仪能够明显减少胃肠组织、脑组织中 5-HT₃ 的释放,同时明显下调 5-HT₃ 受体,从而通过外周和中枢 2 个途径抑制呕吐中枢的兴奋性;此外,仪器还能降低血、胃及脑组织中 SP 物质同时阻断 NK1 受体,可以从配体和受体 2 个方面降低对呕吐中枢的兴奋性,从而防止恶心、呕吐的发生^[14]。传统医学认为,内关穴位于前臂掌侧,腕横纹上 2 寸,掌长肌肌腱与桡侧腕屈肌肌腱之间,为手厥阴之络穴,又为八脉交会穴之一,对多种疾病引起的呕吐均有良效。此外,内关穴还具有镇静安神作用,可以通过减轻患者的紧张、焦虑情绪,起到缓解化疗所致恶心与呕吐的作用。通过止吐仪适当频率刺激内关穴使上、中、下三焦气体通畅,胃气下降,达到治疗恶心、呕吐的作用^[15]。刺激的同时患者配合缓慢深呼吸还可以起到转移注意力、缓解患者焦虑情绪的功效。

本研究结果显示,高致吐药物 CINV 反应控制有效率试验组第 2~6 天均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);延迟性呕吐反应完全控制率第 7~8 天试验组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明电子止吐仪与帕洛诺司琼联合使用控制高致吐药物 CINV 等胃肠道反应,要明显优于单独使用帕洛诺司琼。其缘由可能与二者的作用机理有关,盐酸帕洛诺司琼是新一代 5-HT₃ 受体拮抗剂,通过与 5-HT₃ 受体结合发挥作用,而电子止吐仪通过特定频率的低频脉冲刺激高级中枢,并减少胃肠组织、脑组织中 5-HT₃ 的释放,从而通过外周和中枢 2 个途径抑制呕吐中枢的兴奋性,二者之间存在协同作用,明显增强了止吐效果。而在不良反应方面,本研究结果显示,在使用盐酸帕洛诺司琼的同时佩戴电子止吐仪,不良反应与单用盐酸帕洛诺司琼相似,最常见的为便秘、头痛、乏力和腹胀等,多为 I°~II°,未见 III°以上不良反应,而且不良反应经对症处理后均可缓解,部分患者未行治疗也可自行缓解。

参考文献

[1] Gling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptam ine-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.

[2] Petru E, Andel J, Angleitner-Boubenizek L, et al. Early Austrian multicenter experience with palonosctron as antiemetetic treatment for patients undergoing highly or moderately emetogenic chemotherapy[J]. Wien Med Wochenschr, 2008, 158(5/6): 169-173.

[3] Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards the antie-

- 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 Vegt 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 $\mu\text{g/L}$ 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)