

论著 · 临床研究

呼出气一氧化氮检测在幼儿支气管哮喘中的应用分析

安淑华 田文秋 李金英

(河北省儿童医院呼吸内科, 河北 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 分析各期支气管哮喘 (AS) 幼儿的呼出气一氧化氮 (FeNO) 浓度变化, 探讨 FeNO 浓度与 AS 分期的相关性。**方法** 选取 2014 年 4~6 月初次诊断为 AS 且处于急性发作期的 1~3 岁患儿 58 例为研究对象, 依据治疗后病情转归情况分为慢性持续期 ($n=34$) 及临床缓解期 ($n=24$), 以同龄健康儿童 30 例为对照, 对所有儿童行 FeNO 浓度、肺功能等检测。分析 FeNO 浓度与 AS 分期的相关性。利用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 FeNO 诊断 AS 的最佳诊断截点。**结果** 各期 AS 患儿 FeNO 浓度均高于对照组儿童 ($P<0.05$)。急性发作期患儿 FeNO 浓度高于慢性持续期和临床缓解期, 且慢性持续期患儿 FeNO 浓度高于临床缓解期 (均 $P<0.05$)。AS 患儿 FeNO 浓度水平与 AS 分期相关 ($r=-0.382$, $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示 FeNO 诊断 AS 的最佳诊断截点为 22.75 ppb, 敏感度达 0.933, 但特异度仅为 0.388。**结论** AS 幼儿 FeNO 浓度水平与 AS 分期相关; FeNO 浓度 >22.75 ppb 可作诊断幼儿 AS 的界值。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 134-137]

[关键词] 哮喘; 呼出气一氧化氮; 幼儿

Utility of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma

AN Shu-Hua, TIAN Wen-Qiu, LI Jin-Ying. Department of Respiratory Medicine, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China (Email: mxyz2000@21cn.com)

Abstract: Objective To study the utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in young children at different stages of asthma. **Methods** Fifty-eight children with newly diagnosed asthma (aged 1-3 years) at the acute exacerbation stage between April and June, 2014 were recruited. After 3 months' treatment, the children switched into the chronic persistent stage ($n=34$) or remission stage ($n=24$). Thirty aged-matched healthy children served as controls. FeNO levels and lung function were measured for all subjects. The best cut-off value of FeNO for the diagnosis of asthma was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The FeNO levels in children with asthma at various stages were higher than controls ($P<0.05$). The FeNO levels in the acute exacerbation stage were highest, followed by the chronic persistent stage ($P<0.05$). FeNO level was correlated to the stages of asthma ($r=-0.382$, $P<0.001$). The cut-off value of FeNO for the diagnosis of asthma was 22.75 ppb by ROC curve, with the sensitivity of 0.933 and the specificity of 0.388. **Conclusions** The children with asthma at different stages have different FeNO levels. Measurement of FeNO is useful in the diagnosis of asthma in young children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(2): 134-137]

Key words: Asthma; Fraction exhaled nitric oxide; Child

支气管哮喘 (asthma, AS) 是多种细胞及细胞组分共同参与的气道慢性炎症。Gustafsson 等^[1]于 1991 年首次报道从正常人和动物呼出气中检测出一氧化氮, 自此呼出气一氧化氮 (fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) 的应用及报道逐渐增多, 尤其在 AS 的诊断及治疗中应用广泛。近 20 多年

的研究发现, FeNO 浓度测定在诊断和监测儿童 AS 中具有重要作用。AS 的慢性气道炎症主要是由嗜酸性粒细胞浸润所致, 这种持续气道炎症刺激导致气道上皮细胞内的一氧化氮合酶水平升高, 从而使 FeNO 浓度增加^[2]。本研究通过对 1~3 岁 AS 患儿不同分期 FeNO 浓度进行检测, 分析 FeNO

[收稿日期] 2014-07-21; [接受日期] 2014-09-04

[基金项目] 河北省医学适用技术跟踪项目 (GL2011-11)。

[作者简介] 安淑华, 女, 博士, 主任医师。

水平与 AS 分期的相关性, 并探讨 FeNO 诊断 AS 的最佳截点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 4~6 月就诊于河北省儿童医院呼吸一科并首次诊断为 AS 的 1~3 岁患儿 58 例为研究对象, 其中男 40 例, 女 18 例, 平均年龄 1.72 ± 0.15 岁。儿童 AS 诊断符合 2008 年中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[3]。AS 患儿就诊时均处于急性发作期, 且就诊前未行糖皮质激素治疗。所有患儿经急性期相应治疗后行 AS 规范化治疗, 随访 3 个月, 其中 34 例转归为慢性持续期, 即在相当长的时间内, 总是不同频度和 / 或不同程度地出现喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状^[4], 其中男 26 例, 女 8 例, 平均年龄 1.83 ± 0.12 岁; 24 例转归为临床缓解期, 即经治疗或未经治疗症状、体征消失, 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 或最大呼气流速 (PEF) $\geq 80\%$ 预计值, 并维持 4 周以上^[4], 其中男 16 例, 女 8 例, 平均年龄 2.63 ± 0.21 岁。另选取于保健科体检的 1~3 岁幼儿 30 例为对照组, 其中男 20 例, 女 10 例, 平均年龄 2.50 ± 0.41 岁, 该组儿童无临床症状, 无过敏性疾病史, 无喘息史, 近 4 周无呼吸道感染史且未使用激素, 无基础疾病及慢性疾病。各期 AS 患儿和对照组儿童性别、年龄比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 FeNO 测定方法

2005 年美国胸科学会 (ATS) 和欧洲呼吸学会 (ERS) 规范了测定 FeNO 的推荐标准^[5]。年龄小的儿童不能掌握在线单次呼气测定技术, 由此衍生出另外两种测定技术: 即在线潮气呼气测定及离线潮气呼气测定^[5]。本研究采用无锡尚沃生物科技有限公司生产的 Sunvou-D100 纳库仑一氧化氮分析仪, 选用离线潮气呼气测定技术。根据患儿年龄选择不同型号潮气面罩, 将潮气面罩通过潮气采样器与气体采样袋连接好, 患儿需在自然睡眠或水合氯醛镇静催眠, 平静呼吸状态下, 将面罩扣紧受试者口鼻, 防止漏气, 潮气呼吸 30~60 s 至气袋半满后, 将收集好气体的气袋密封, 通过干燥盒与仪器连接, 测定离线一氧化氮水平 (sNO),

100 s 后机器自动读取数值, 测试结果单位以 ppb (十亿分之一单位, part per billion) 表示。每天在对患儿进行测定前需将仪器清空一次。

1.3 肺功能测定方法

采用德国 JAEGER 公司生产的 Master Screen 肺功能仪 (分辨率 >0.1 mL, 流速敏感度 >0.5 mL, 死腔容量 2 mL), 由经正规培训的专人操作, 使用前对环境及容量校正。常规记录被测儿童性别、出生年月、身高和体重。检测前松解被测儿童领口及紧身衣物, 清除鼻咽分泌物, 待其自然入睡或用 10% 水合氯醛 (30~40 mg/kg) 口服镇静, 安静睡眠后行潮气呼吸肺功能测定。置被测儿童于仰卧位, 打开气道, 将面罩罩住口鼻腔, 防止漏气。每人均连续测试 5 次, 每次至少记录 20 次左右的潮气呼吸。测试完成后电脑自动记录潮气呼吸流速容量环 (TBFV) 各项数值并取其平均值^[6]。测定肺功能主要用于辅助诊断 AS 及为判定临床分期提供参考。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验; 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析 FeNO 诊断 AS 的最佳诊断截点; FeNO 与哮喘分期的相关性分析采用 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童 FeNO 水平检测结果

各期 AS 患儿和对照组儿童 FeNO 浓度比较差异有统计学意义 ($H=30.87$, $P < 0.001$)。58 例急性发作期 AS 患儿 FeNO 浓度为 23.30 (12.61, 37.70) ppb, 高于慢性持续期 [21.35 (17.71, 25.63) ppb]、临床缓解期 [14.31 (11.10, 17.00) ppb] 患儿和对照组儿童 [13.70 (10.90, 17.52) ppb] (均 $P < 0.05$)。其中慢性持续期和临床缓解期患儿 FeNO 浓度均高于对照组, 且慢性持续期患儿 FeNO 浓度高于临床缓解期患儿 (均 $P < 0.05$)。

2.2 相关性分析结果

Spearman 线性相关分析显示 AS 患儿 FeNO 浓

度与 AS 分期相关 ($r=-0.382$, $P<0.001$)。

2.3 ROC 曲线分析

急性期 AS 患儿与健康儿童 FeNO 浓度进行比较, 差异有统计学意义 ($Z=-3.575$, $P<0.001$)。进一步行 ROC 曲线分析得曲线下面积 (AUC) 为 0.712, 标准误为 0.048, 当 FeNO 浓度 >22.75 ppb 时, 为诊断 AS 的最佳截点, 灵敏度达 0.933, 但特异度仅为 0.388。见图 1。

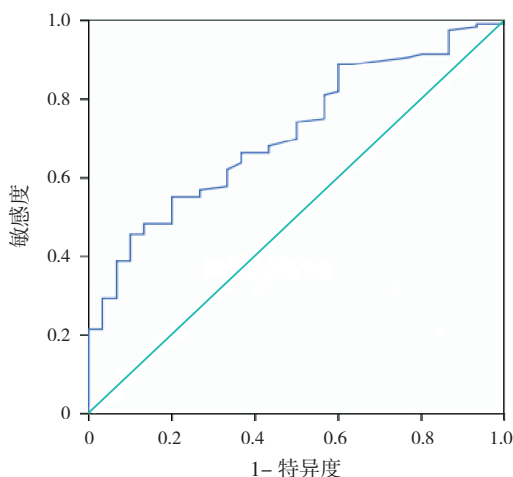


图1 FeNO 诊断 AS 的 ROC 曲线

3 讨论

研究表明 FeNO 可作为嗜酸性气道炎症的生物标记物, 且能反映炎症对激素的敏感性^[7]。本研究中所测得的 AS 急性期患儿 FeNO 值较其他组高, 其中 1 例急性期患儿 FeNO 浓度高达 82.32 ppb, 随着 AS 规范化治疗, 包括吸入性糖皮质激素 (ICS) 及非特异性抗炎等药物的应用, FeNO 浓度由急性期的 23.30 ppb 降至慢性持续期的 21.35 ppb 及临床缓解期的 14.31 ppb, 即随着气道炎症的减轻, FeNO 浓度降低, 从而提示 FeNO 浓度测定可辅助评价 AS 气道炎症控制程度, 与向莉等^[8]曾报道 FeNO 值与 AS 的控制水平相关一致。但本研究中仍有 46.6% 的急性期 AS 患儿 FeNO 浓度 <20 ppb, 考虑可能与急性期 AS 患儿为非嗜酸细胞性哮喘 (NEA) 有关, 国外学者将哮喘分为嗜酸细胞性哮喘 (EA) 及 NEA 两个亚型^[9], 支气管黏膜活检、支气管肺泡灌洗液嗜酸性细胞计数及诱导痰嗜酸性细胞计数能帮助鉴别嗜酸性炎症及非嗜酸性炎症, 相比而言, FeNO 测定作为一种简

单、理想而有效的评估气道嗜酸性炎症的无创检查方法, 逐渐被国际呼吸学界普遍应用。FeNO 浓度测定与临床相结合在一定程度上可以帮助鉴别 AS 的表型^[9-10]。

ATS 和 ERS 根据 FeNO 值将儿童嗜酸粒细胞气道炎症水平分为 3 级^[5,7,10]: <20 ppb 为低水平, 20~35 ppb 为中水平, >35 ppb 为高水平。本研究中所测得 AS 急性期患儿 FeNO 浓度极少能达到上述高水平, 分析原因可能有: (1) 种族不同, 有研究已证实种族会影响 FeNO 水平^[11], 相关文献关于种族对人群 FeNO 水平影响的报道各有争议, Kovesi 等^[12]曾对加拿大健康儿童大样本调查, 亚裔儿童 FeNO 值中位数 (22.8 ppb) 高于白人儿童 (12.7 ppb)。Zhang 等^[13]报道 300 例北方 6~14 岁健康儿童的 FeNO 值中位数 (11 ppb) 较 Buchvald 等^[14]报道的欧洲及美国 405 例 4~17 岁健康儿童的 FeNO 值中位数 (9.7 ppb) 要高。而本研究中所测得健康幼儿 FeNO 值的中位数为 13.70 ppb, 我国 1~3 岁健康幼儿 FeNO 正常值有待大样本多中心研究。(2) 年龄不同, 本文研究对象为 1~3 岁幼儿, FeNO 值随着年龄增大而升高, 年龄为 FeNO 的独立影响因素, 可能与自身的发育成熟, 肺容积及气道表面积增加^[15], 气道面积依赖的呼吸道 NO 弥散增加有关^[16], ATS 将健康儿童 FeNO 值定为 <20 ppb, 其测定技术选用的为在线单次呼气技术, 能掌握该技术的儿童均应大于 6 岁, 得出的 FeNO 平均水平应高于 1~3 岁幼儿。

(3) 测试方法不同, FeNO 浓度与呼气流速相关, ATS 规范的在线单次呼气测定技术作为操作的金标准, 呼气流速达到 50 mL/s, 由于该操作标准在幼儿中的应用受到限制, 由此衍生出另外两种测定技术, 即潮气在线呼气测定技术和潮气离线呼气测定技术, 本研究采用的离线潮气呼气技术, 不同测试方法所测得的 FeNO 不同。(4) 测试的仪器不同, 所测得的 FeNO 值有差别, 在进行研究时, 尽量使用同一种仪器, 减少误差^[17]。

目前国内外关于幼儿 FeNO 值的报道较少, 尚缺乏大样本的幼儿正常值, 其用于幼儿 AS 诊断的研发尚需更多循证依据^[18-19], 本研究中 1~3 岁健康幼儿 FeNO 浓度中位数为 13.70 ppb, AS 患儿中位数为 23.30 ppb, ROC 曲线分析得出 FeNO 值诊断 AS 的最佳截点为 22.75 ppb。本研究的不足在

于样本量小,因此需进一步开展大样本多中心研究以确定健康幼儿 FeNO 正常值及 AS 的诊断界值。

影响 FeNO 的因素很多,相关文献有报道性别、年龄、种族等均会影响儿童 FeNO 的水平^[5,10,20],而本研究中将年龄选定在 1~3 岁,减少年龄的影响,得出男女 FeNO 值差异无统计学意义,与 Hylke 等^[21]、姜春平等^[22]结论一致。

总之,AS 患儿的 FeNO 浓度较同龄健康儿童高,本文结论 1~3 岁 AS 患儿 FeNO 浓度高于同龄健康儿童与国内外报道一致。AS 患儿 FeNO 值与 AS 分期有关,气道炎症控制良好则相对应的 FeNO 值低。FeNO 测定在 AS 的诊断及监测中有重要作用。我国 1~3 岁健康幼儿 FeNO 正常值及协助诊断 AS 的 FeNO 界值有待进一步大样本多中心研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans[J]. *Biochem Biophys Respir Commun*, 1991, 181(2): 852-857.
- [2] Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, et al. Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation[J]. *Arch Bronconeumol*, 2008, 44(1): 41-51.
- [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] 李昌崇. 支气管哮喘[M]// 沈晓明, 王卫平. 儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 266-272.
- [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 nitric oxide, 2005[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912-930.
- [6] 李金英, 安淑华, 高文杰, 等. 潮气呼吸肺功能动态监测在毛细支气管炎治疗中的作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(23): 2515-2516.
- [7] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, 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.
- [8] 向莉, 付亚南, 李珍, 等. 不同控制水平的哮喘患儿呼出气一氧化氮浓度水平及临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(1): 29-32.
- [9] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms[J]. *Thorax*, 2005, 57(7): 643-648.
- [10] Kelekci S, Sen V, Yolbas I, et al. FeNO levels in children with asthma and other diseases of the lung[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(22): 3078-3082.
- [11] Sonnappa S, Bastardo CW, Stafler P, et al. Ethnic differences in fraction of exhaled nitric oxide and lung function in healthy young children[J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1325-1331.
- [12] Kovesi T, Kuika R, Dales R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9 to 12-year-old children[J]. *Chest*, 2008, 133(1): 169-175.
- [13] Zhang H, Shu L, Cai X, et al. Gender and age affect the levels of exhaled nitric oxide in healthy children[J]. *Exp Ter Med*, 2013, 5(4): 1174-1178.
- [14] Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1130-1136.
- [15] Liu HC, Hsu JY, Cheng YW, et al. Exhaled nitric oxide in a Taiwanese population: age and lung function as predicting factors[J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(10): 772-777.
- [16] Latzin P, Beck J, Griesse M. Exhaled nitric oxide in healthy children: variability and a lack of correlation with atopy[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002, 13(1): 37-46.
- [17] 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.
- [18] Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never smokers[J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1852-1856.
- [19] Taylor DPI, Mandhane P, Greene JM, et al. Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex[J]. *Respir Res*, 2007, 8: 82.
- [20] Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, et al. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management[J]. *Clin Respir J*, 2012, 6(4): 193-207.
- [21] Hylke H, Marianne L, Franka H, et al. Reference value of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(3): 291-295.
- [22] 姜春平, 李志鹏, 金亚, 等. 473 名 7-13 岁儿童呼出气一氧化氮检测分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(6): 443-445.

(本文编辑: 万静)