

· 论 著 ·

# 哮喘儿童呼出气一氧化氮水平的测定

胡肖伟<sup>1</sup>, 王立波<sup>2</sup>, 张灵恩<sup>2</sup>, 孙波<sup>2</sup>

(复旦大学附属儿科医院 1. 小儿呼吸病研究室; 2. 儿内科, 上海 200032)

[摘要] 目的 探讨哮喘儿童呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide, eNO)水平及其意义。方法 设定13~15 cmH<sub>2</sub>O呼出气阻力以关闭软腭,用化学发光法测定34例6~14岁哮喘儿童和36名6~13岁非呼吸道疾病儿童单次呼吸的eNO浓度,同时测定一秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)。结果 哮喘儿童的eNO浓度为(89.4±56.4)ppb,较非呼吸道疾病儿童eNO浓度(15.8±5.8)ppb显著增高(P<0.01),哮喘儿童eNO浓度与FEV<sub>1</sub>%之间无显著相关性(r=0.06, P>0.05)。结论 哮喘儿童eNO浓度高于正常,其变化与FEV<sub>1</sub>%无关。

[关键词] 一氧化氮;哮喘;儿童

[中图分类号] R562.2+5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2002)01-0008-03

## Level of Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Children

HU Xiao-Wei, WANG Li-Bo, ZHANG Ling-En, et al.

Department of Pediatrics, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the level of exhaled nitric oxide (NO) in children with asthma. **Methods** In 34 asthmatic children (aged 6~14 years) and 36 non-respiratory disease subjects, exhaled NO with 13~15 cmH<sub>2</sub>O expiratory airway pressure was measured by the chemiluminescent NO analyzer of the online method and the FEV<sub>1</sub>% was measured by a pocket spirometer at the same time. **Results** The level of exhaled NO of asthmatic children was significantly higher than that of the non-respiratory disease subjects [(89.4±56.4)ppb vs (15.8±5.8)ppb] (P<0.01). There was no significant correlation between exhaled NO and FEV<sub>1</sub>% in asthmatic children (r=0.06, P>0.05). **Conclusions** The level of exhaled NO in asthmatic children is higher than that of normal subjects.

**Key words:** Nitric oxide; Asthma; Child

支气管哮喘以气道的慢性炎症和非特异高反应性为特征,嗜酸性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞等炎症细胞的浸润和一系列细胞因子的产生在哮喘的发病机制中起重要作用。最近的研究表明,内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)水平与支气管哮喘气道慢性炎症关系密切,测定呼出气NO(exhaled nitric oxide, eNO)浓度能反映呼吸系统的内源性NO水平,此方法有可能成为一种有效地反映哮喘气道慢性炎症程度的非侵入性检测方法。本研究尝试用化学发光法测定哮喘儿童的eNO浓度,探讨内源性NO在哮喘发病机制和哮喘诊断以及病情监测方面可能的

作用。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 非呼吸道疾病儿童组 本院门诊非呼吸道疾病就诊儿童36名,其中男19名,女17名,年龄6~13岁,平均年龄9岁8个月。无个人和家族过敏特应症(过敏性鼻炎、荨麻疹等),无其他慢性呼吸道疾病,1月内无急性呼吸道感染史。

1.1.2 支气管哮喘儿童组 2000年3月~6月在

我院哮喘专科门诊就诊的支气管哮喘儿童 34 例,其中男 22 例,女 12 例,年龄 6~14 岁,平均年龄 10 岁 2 个月。病史 3 月~10 年,就诊时处于急性发作期的患儿 6 例,非急性发作期患儿 19 例,缓解期患儿 9 例。支气管哮喘的诊断标准<sup>[1]</sup>:①年龄 $\geq 3$ 岁,喘息呈反复发作(或可追溯与某种变应原或刺激因素有关);②发作时双肺闻及以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;③支气管舒张剂有明显疗效;④除外其他引起喘息、胸闷和咳嗽的疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 eNO 测定** 化学发光法一氧化氮分析仪(美国 Sievers 公司,NOA 280)检测范围: $1 \times 10^{-9} \sim 5 \times 10^{-4}$ (1 ppb~500 ppm)。参照美国胸科学会 1999 年推荐的儿童 eNO 用  $10^{-9}$  即 ppb 表示,测定标准方法进行<sup>[2]</sup>:受试者端坐安静休息 10 min 以上,用嘴吸气至总肺容量(TLC),设定呼出气阻力为 13~15 cmH<sub>2</sub>O 以关闭软腭,通过气流限速嘴使呼出气流速度恒定在 47 ml/s,呼出气平台持续时间大于 2 s。重复 3 次,2 次测定间隔时间 30 s 以上,平均变异小于 5% 则接受,取 3 次的平均值。每天测定前用 NO 浓度 < 1 ppb 的空气(用 Sievers 公司的 NO 过滤筒进行过滤)和标准 NO 浓度的定标气体(Sievers 公司)进行定标,测定时环境 NO 浓度小于 20 ppb。在测试过程中,如果环境温度变化大于 2℃ 或测定时间超过 2 h 给予重新定标。

**1.2.2 一秒钟用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)的测定** 在 eNO 测定后进行,用 Spirotouch 便携式肺功能仪(美国 Spacelabs Burdick 公司)重复测定 3 次,取最大值,并计算一秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)用于结果分析。

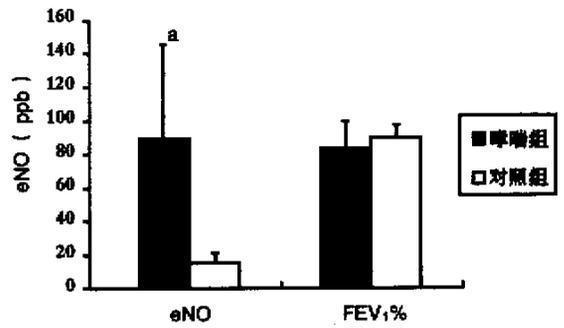
## 1.3 统计学处理

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间差别采用 Wilcoxon-Wann-Whitney 两组独立样本的秩和检验。哮喘儿童的 FEV<sub>1</sub>% 与 eNO 浓度进行直线相关分析。

## 2 结果

34 例哮喘儿童中 11 例有过敏史,3 例有哮喘家族史,脱敏治疗 6 个月以上者 6 例。

哮喘患儿 eNO 浓度在 25.0~219.0 ppb [ $(89.4 \pm 56.4)$  ppb],较对照组儿童的 6.7~25.8 ppb [ $(15.8 \pm 5.8)$  ppb] 有明显增高( $P < 0.01$ )。FEV<sub>1</sub>% 在两组间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),见图 1。



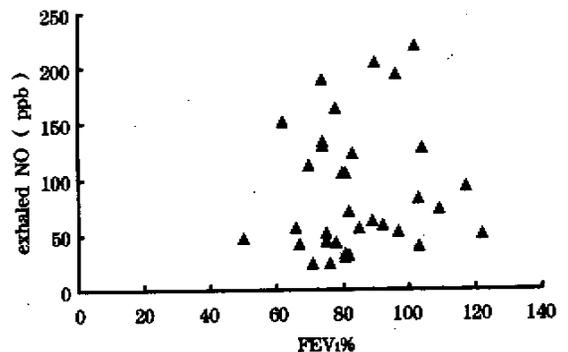
注: a 与对照组比较  $P < 0.01$

图 1 哮喘组与对照组 eNO 和 FEV<sub>1</sub>% 比较

Figure 1 Comparison of eNO content and

FEV<sub>1</sub>% between asthmatic children and the normal subjects

3 例吸入皮质激素 1 月以上的哮喘患儿,其 eNO 水平较低(25.3~43.5 ppb)。6 例检测时症状明显的哮喘患儿,其 eNO 水平只有 1 例较高达 130 ppb,其余 5 例较其他哮喘患儿并未明显增高(25.3~56.3 ppb)。哮喘儿童的 eNO 与 FEV<sub>1</sub>% 之间无显著相关性( $r = 0.06, P > 0.05$ ),见图 2。



注:  $r = 0.06, P > 0.05$

图 2 哮喘儿童 eNO 和 FEV<sub>1</sub>% 相关关系比较

Figure 2 Correlation between eNO and

FEV<sub>1</sub>% in asthmatic children

## 3 讨论

自 1991 年 Gustafsson 等<sup>[3]</sup>首先利用化学发光法(chemiluminescence)检测到人和哺乳动物的 eNO 以来,已有较多研究发现哮喘患者的 eNO 较正常健

康人明显升高,本研究也显示,哮喘儿童 eNO 浓度显著高于非呼吸道疾病患儿。eNO 由呼吸道中多种细胞内的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化生成,NOS 可分为结构型(constitutive NOS, cNOS)和诱导型(inducible NOS, iNOS)两大类。气道中高水平的内源性 NO 在哮喘的发病机制中的作用仍然不甚清楚,多数学者认为巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等多种炎性细胞在气道中的浸润而产生大量前炎症介质,激活巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞和气道上皮细胞内的 iNOS,使其转录水平大大提高,从而产生大量 NO。故 eNO 的水平可以反映哮喘气道的慢性炎症程度<sup>[4]</sup>。

FEV<sub>1</sub>% 是目前临床评价哮喘病情和分期最常用的客观指标<sup>[1]</sup>,主要反映小气道的通气功能,也被用来反映哮喘发作的严重程度。本研究表明,哮喘患儿 eNO 和 FEV<sub>1</sub>% 之间无明显相关性。eNO 主要反映气道的炎症情况,FEV<sub>1</sub>% 则主要反映小气道痉挛的程度,气道炎症的严重程度并不一定和发作的严重程度平行。在 6 例症状明显的发作患儿,只有 1 例 eNO 水平较高(130 ppb),其余病例 eNO 水平在哮喘组仅属中低水平,与先前 Nelson 等<sup>[5]</sup>报道哮喘患儿病情恶化时 eNO 水平较高的结果并不一致。Nelson 等得出此结果的哮喘病例数只有 7 例,其说服力似乎不足。最近有人发现,当气道明显阻塞时,eNO 浓度会下降,所以哮喘发作较严重时,eNO 并不一定明显升高<sup>[6]</sup>。

本研究结果与向莉等<sup>[7]</sup>的研究相比,其哮喘组 eNO 水平(39 ± 2) ppb]比本研究低,其原因可能有:①测定季节不同,本研究在 3~6 月进行,为哮喘易发季节,致敏原多,气道炎症可能较重。向莉等的研究在 7~9 月,正值夏季,哮喘相对稳定,气道炎症可能要轻一些。Baraldi 等<sup>[8]</sup>也发现,对花粉过敏的哮喘患儿,在花粉较多的春季,其 eNO 水平较其他季节高。②测定方法不同,向莉等的研究用集气袋收集呼出气后进行测定,较容易受环境气体的影响,也不易排除鼻部 NO 的污染。

影响 eNO 测定的因素非常多,鼻部 NO 的浓度比下呼吸道高得多,排除鼻部 NO 的污染,对下呼吸

道 NO 的测定非常重要,目前多推荐在呼气时给予 5~20 cmH<sub>2</sub>O 的阻力来关闭软腭。本研究所测定的非哮喘患儿的 eNO 水平较早期的研究低,可能与较好地排除鼻部 NO 污染有关。但此方法需要一定的控制力和技巧,7 岁以下儿童大多不能掌握,部分 9 岁的儿童也不能很好掌握,所以对于学龄前儿童 eNO 的测定方法需作进一步探讨。

eNO 的测定具有无创、灵敏、快速的特点,随着内源性 NO 与哮喘之间的关系进一步阐明,这项技术有望用来监测哮喘患儿气道炎症程度的变化,我们欲进一步观察哮喘患儿在发作期和缓解期 eNO 的变化,以及不同的治疗方法(如皮质激素吸入、脱敏疗法)对哮喘患儿 eNO 的影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747-751.
- [2] American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 2104-2117.
- [3] 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 Res Commun, 1991, 181(2): 852-857.
- [4] Kharationov SA, Yates DH. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 454-457.
- [5] Nelson BV, Sears S, Woods J, et al. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma[J]. J Pediatr, 1997, 130(3): 423-427.
- [6] de Gouw HW, Hendriks J, Woltman AM, et al. Exhaled nitric oxide(NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(1): 315-319.
- [7] 向莉,刘世英,江载芳. 哮喘患儿呼出气一氧化氮的变化[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 356-358.
- [8] Baraldi E, Carra S, Dario C, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(1): 262-266.

(本文编辑 刘丽旭)