

· 临床经验 ·

哮喘患儿治疗前后呼出气及血清一氧化氮含量的变化及临床意义

阮桂英¹ 汪祝萍¹ 杨小华¹ 应根权²

(1. 台州市立医院儿科, 浙江 台州 318000; 2. 广州市儿童医院, 广东 广州 520120)

[中图分类号] R562.2⁺5 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)10-0827-02

支气管哮喘(简称哮喘)是以气道的慢性炎症和非特异高反应性为特征,导致反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷、咳嗽等临床症状,支气管镜下支气管灌洗液和支气管内膜活检的方法是检测评估气道炎症的金标准,但其有创性和较高的花费使其很难成为常用的检查方法,且这些有创性检测方法在儿童操作更加困难。最近的研究表明,内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)与哮喘气道慢性炎症关系密切,已有研究表明哮喘儿童血清 NO 含量在发病和治疗过程中发生一系列变化^[1],而研究表明呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide, eNO)与气道炎症、气道高反应性具有显著相关性,且 eNO 检测简便、快捷、安全^[2]。本研究观察了哮喘儿童血清 NO 和 eNO 在治疗前后的变化,以探讨 eNO 在哮喘诊断、治疗中的意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

哮喘组 38 人,为 2007 年 2 月至 2009 年 5 月在我院就诊的重度哮喘儿童,均符合我国儿童哮喘的诊断标准^[3],其中男 21 例,女 17 例,年龄 5~13 岁,平均年龄 9 岁 8 个月,全部病例均为初次就诊,以往未曾使用糖皮质激素治疗(包括口服和吸入)及其他免疫治疗,有典型的哮喘急性发作症状和体征。

对照组 35 人,男 20 人,女 15 人,为本院健康检验中心体检正常儿童,年龄 5~12 岁,平均年龄 9 岁 4 个月,均无哮喘发作史和哮喘家族史,肝、肾功能试验正常。哮喘组与对照组年龄及性别差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

哮喘组患儿急性发作期予吸入布地奈得雾化液

及短效 β 受体激动剂,同时使用全身激素和口服顺尔宁(默沙东制药有限公司)5 mg/d,症状控制后予吸入布地奈得气雾剂维持治疗,门诊定期复诊,每月与专科医护人员保持通讯联系,了解治疗情况,指导患儿用药,并如实登记。

1.3 检测方法

1.3.1 血清 NO 含量检测 哮喘组急性发作入院时(发作期)第 1 次采血检验,经治疗哮喘得到有效控制后 3 个月(缓解期)第 2 次采血检验并与对照组儿童结果比较。按常规静脉采血 3 mL,分离血清, -20℃ 冰箱保存待检。测定前置 37℃ 复融, 3 000 rp/min 离心,取上清液检测。对照组按同样方法采血检测。NO 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,测定方法为硝酸还原酶化学比色法,测定仪器为 721 型分光光度计,操作步骤由专人严格按照说明书要求进行。

1.3.2 eNO 浓度检测 参照美国胸科学会 1999 年推荐的儿童 eNO 测定标准方法进行^[4]:受试者端坐安静休息 10 min 以上,用嘴吸气至总肺容量,设定呼出气阻力为 12~16 cm H₂O 以关闭软腭,通过气流限速嘴使呼出气流速恒定在 45 mL/s,呼出气平台持续时间大于 2 s。重复 3 次,两次测定间隔时间 30 s 以上,平均变异小于 5% 则接受,取 3 次的平均值。测定仪器为便捷式一氧化氮分析仪(瑞典 Niox 公司),检测范围:5~300 ppb。每天测定前用 NO 浓度 <1 ppb 的空气和标准 NO 浓度的定标气体进行定标,测定时环境 NO 浓度小于 20 ppb。哮喘组在发作期和缓解期各进行 eNO 测定 1 次,对照组进行 eNO 测定 1 次。

1.4 统计学分析

所测数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 SPSS

[收稿日期] 2010-02-06; [修回日期] 2010-04-02
[作者简介] 阮桂英,女,本科,副主任医师。

13.0 进行统计学分析,两组间差异采用 Wilcoxon 两组独立样本的秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

哮喘组在发作期血清 NO 含量明显高于对照组 ($u=2.46, P<0.01$),治疗 3 个月进入缓解期后,患儿血清 NO 含量和对照组比较差异无统计学意义 ($u=1.32, P>0.05$)。哮喘组在发作期 eNO 含量明显高于对照组 ($u=2.41, P<0.01$),治疗 3 个月进入缓解期后,哮喘组 eNO 含量和对照组比较差异无统计学意义 ($u=1.38, P>0.05$)。见表 1。

表 1 哮喘组治疗前后和对照组血清 NO 含量和 eNO 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 NO 含量($\mu\text{mol/L}$)	eNO 浓度(ppb)
对照组	35	43 $\pm$ 10	18 $\pm$ 6
哮喘组			
发作期	38	104 $\pm$ 31 ^a	61 $\pm$ 19 ^a
缓解期	38	49 $\pm$ 11	19 $\pm$ 5

a: 与对照组比较, $P<0.01$

3 讨论

哮喘的发作是由于炎性细胞及某些结构性细胞释放的多种细胞因子和趋化因子组成的复杂网络,在内、外界因素的作用下,发生调控异常,导致炎症-上皮细胞损伤-气道重塑-炎症加重的恶性循环,涉及多种炎性介质和细胞因子,寻找合适的哮喘标志因子和气道炎性标志物的测定是当前支气管哮喘气道炎症研究新的热点课题。NO 由气道上皮细胞和血管内皮细胞产生,是一种具有复杂生物学效应的活性物质,由 L-精氨酸在 NO 合成酶(NOS)的作用下生成,具有松弛血管平滑肌,防止血小板凝集,神经传导,参与炎症及防御反应的作用。

从本研究结果来看,哮喘组在急性发作期血清 NO 水平明显升高,而在缓解期血清 NO 水平下降,与对照组比较差异无统计学意义,这和王芳^[1]、胡肖伟等^[5]的研究一致;而 eNO 水平和血清 NO 表现了一致的变化趋势,在发作期明显升高,在缓解期下降至对照组水平。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

为呼吸道疾病时,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,通过氧化生成羟自由基引起气道炎症,使气道反应性增加^[6]。高浓度的 NO 使血管通渗性增加,黏膜充血,上皮细胞脱落,加重气道炎症。另外,由 NO 所致的 cGMP 增加,可使肥大细胞脱颗粒,释放大量炎症介质加重哮喘发作。NO 这种导致气道扩张和气道炎症的双重作用,可能是哮喘反复迁延不愈的原因之一。

影响 eNO 因素有呼气量、软腭闭合和无效腔气体,故一次呼吸呼气的 eNO 测定,应用阻力呼气法(设定呼出气阻力为 12~16 cmH₂O)以除去鼻部污染的影响,或用容器收集并去除无效腔。成人及儿童 eNO 测量技术借鉴美国胸科协会的标准,受试患儿吸入无 NO 气体至肺总容量,并以 45 mL/s 的恒定气流呼气,使呼气升至一个稳定的平台期,得到测量结果。需要说明的是,测定需重复 3 次,且测量 3 次的结果要基本达到相同。对不能保持恒定气流的患儿可采用离线检测标准^[4]。本研究中患儿年龄 ≥ 5 岁,均能较好地配合完成 eNO 的测定。

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,这项技术有希望用来监测哮喘患儿气道炎症程度的变化,有可能用于哮喘患儿的气道炎症监测,并在药物减量和疗效评估过程中发挥作用。

[参 考 文 献]

[1] 王芳. 重度哮喘患儿血清一氧化氮水平测定及意义[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(1): 40-41.

[2] 马煜, 刘传合, 黄永坚. 呼出气体中的一氧化氮检测与哮喘[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(6): 421-422.

[3] 中华医学会儿科学会呼吸道组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 100-106.

[4] 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 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 2104-2117.

[5] 胡肖伟, 王立波, 张灵恩, 孙波. 哮喘儿童呼出气一氧化氮水平测定[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(1): 8-10.

[6] Katsara M, Donnelly D, Iqbal S, Elliott T, Everad ML. Relationship between exhaled nitric oxide levels and compliance with inhaled corticosteroids in asthmatic children[J]. Respir Med, 2006, 100(9): 1512-1517.

(本文编辑: 邓芳明)