论著·临床研究

哮喘儿童连续性监测呼出气一氧化氮水平的临床意义

鲍燕敏　刘灿霞　郑跃杰　刘萍　王莉

（深圳市儿童医院呼吸科，广东 深圳　518026）

［摘　要］ **目的**　探讨哮喘儿童呼出气一氧化氮水平（FeNO）的变化特点及临床意义。**方法**　20 例在哮喘专科就诊的的轻－中度哮喘患儿，分别在治疗后 8 周、16 周、24 周、32 周、40 周进行随访。随访时记录哮喘症状，检测肺功能及 FeNO。**结果**　治疗 8 周后 FeNO 均值迅速下降，后逐渐缓慢下降。与治疗前比较，治疗 8 周、16 周、24 周、32 周及 40 周后的 FeNO 均值显著降低，差异有统计学意义（$P<0.01$）。急性发作时 FeNO 水平较发作前明显增高，待病情缓解后 FeNO 水平随之快速下降。相关性分析显示 FeNO 与第 1 秒用力呼气容积（FEV1）呈负相关（$r=-0.193$，$P<0.05$）。受试者工作曲线提示当 FeNO 为 35.5 ppb 时，FeNO 预测哮喘未控制的敏感性为 87.9%，特异性是 80%；FeNO 为 20.5 ppb 时，敏感性为 97%，特异性为 27.1%。**结论**　动态监测 FeNO 可以用于判断哮喘儿童气道炎症的控制水平；当 FeNO 值小于 20.5 ppb 时气道炎症可能控制良好，而当大于 35.5 ppb 时气道炎症很有可能处于未控制状态；FeNO 的急性增高提示患儿有急性发作的可能。　［中国当代儿科杂志，2012，14（11）：815－818］

［关　键　词］ 呼出气一氧化氮；气道炎症；哮喘；儿童

［中图分类号］ R562.2⁺5　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1008－8830（2012）11－0815－04

Clinical value of continuous monitoring of fraction of exhaled nitric oxide in childhood asthma

BAO Yan-Min, LIU Can-Xia, ZHENG Yue-Jie, LIU Ping, WANG Li. Department of Pneumology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, *China* (*Email: baoyanming*1978@163.*com*)

Abstract: Objective　To investigate changes in the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) in childhood asthma, and to evaluate the clinical value of continuous monitoring of FeNO. **Methods**　Twenty children with mild to moderate asthma were enrolled from the special outpatient clinic for asthma. Follow-up was performed at 8, 16, 24, 32 and 40 weeks after treatment. At each follow-up, asthmatic symptoms were recorded, pulmonary function was evaluated and FeNO was measured. **Results**　The mean FeNO decreased rapidly 8 weeks after treatment and slowly afterwards. It decreased significantly 8, 16, 24 and 40 weeks after treatment ($P<0.01$). It increased significantly during acute attacks of asthma and decreased rapidly during periods of remission. There was significant negative correlation between FeNO and forced expiratory volume in one second ($r=-0.193$, $P<0.05$). The receiver operating characteristic curve of FeNO showed that FeNO had a sensitivity of 87.9% and a specificity of 80% for uncontrolled asthma when FeNO was 35.5 ppb, and that it had a sensitivity of 97% and a specificity of 27.1% when FeNO was 20.5 ppb. **Conclusions**　Continuous monitoring of FeNO can be used to evaluate the control level of airway inflammation in childhood asthma. When FeNO is less than 20.5 ppb, airway inflammation may be well controlled. When FeNO is more than 35.5 ppb, airway inflammation may be out of control. A sharp increase in FeNO suggests the possibility of acute asthma attack in children.

［**Chin J Contemp Pediatr**, **2012**, **14**(**11**):**815－818**］

Key words: Exhaled nitric oxide; Airway inflammation; Asthma; Child

支气管哮喘的本质是气道慢性炎症。评估气道炎症程度，对判断哮喘病情、指导治疗以及判断预后具有重要意义。呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）作为气道炎症标志物，可以反映气道炎症程度，且检查为无创性，可重复性好。美国胸科学会/欧洲呼吸学会（ATS/ERS）已将 FeNO 的测定标准化和规范化，并推荐为哮喘气道炎症监测指标，并将 FeNO 正常值定为 20 ppb[1]。目前关于

［收稿日期］2012－04－28；［修回日期］2012－06－18
［基金项目］深圳市科技计划项目（医疗卫生类）（200903094）。
［作者简介］鲍燕敏，女，硕士，主治医师。

我国哮喘儿童 FeNO 动态变化特点的研究报道不多见。刘灿霞等[2]曾以 FeNO 小于 20 ppb 为正常值来指导儿童哮喘治疗过程中吸入性糖皮质激素的使用。但国外的 FeNO 正常值标准是否适用于我国儿童,是否能以此标准来指导临床治疗尚不清楚。本研究旨在分析不同控制水平下哮喘儿童 FeNO 的变化特点及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

20 名哮喘患儿均来自深圳市儿童医院哮喘专科门诊,年龄 5 ~ 12 岁,平均 8.5 ± 2.0 岁,其中男 13 例,女 7 例。所有患儿均为轻 - 中度哮喘,其中轻度持续 8 例,中度持续 12 例。入组后 10 例患儿单纯使用吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)治疗(布地奈德或氟替卡松),4 例患儿接受 ICS 吸入(布地奈德或氟替卡松) + 白三烯受体拮抗剂(顺尔宁)治疗,6 例患儿接受 ICS 吸入 + 长效 β_2 受体激动剂(氟替卡松 + 沙美特罗)治疗。其纳入标准如下:(1)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];(2)皮肤点刺试验或体外过敏原检测至少有 1 种阳性;(3)患儿均为初始治疗。其排除标准如下:(1)研究开始前 4 周内使用静脉或口服激素;(2)研究开始前 4 周有急性上呼吸道或下呼吸道感染史;(3)合并有其他慢性肺部疾病史;(4)无法配合完成儿童肺功能及 FeNO 的检测。

1.2 方法

1.2.1 *哮喘患儿的病情评估* 所有患儿每 8 周复诊一次,共随防 40 周,每次就诊时均记录哮喘症状、短效 β_2 受体激动剂使用次数(除外运动前的预防性服药)、肺功能结果、FeNO 值。根据患儿的日间症状、夜间症状、短效 β_2 受体激动剂使用次数、活动受限、肺功能测定及急性发作次数,将患儿的病情控制分为控制、部分控制和未控制。

1.2.2 *肺功能检查* 采用德国耶格公司生产的 Master Scope 型肺功能测试仪,严格按照操作指南,全部检查由同一位经过专业训练的呼吸科技师完成。分别选用第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume, FEV1)及 50% 用力肺活量时最大呼气流速(maximal expiratory flow, MEF50)占预计值的百分比用于统计学分析。

1.2.3 *FeNO 检测* 采用比利时麦迪公司生产的 HYPair F 型 Exhaled NO 分析仪,根据美国胸科学会/欧洲呼吸学会推荐的 FeNO 标准化检测程序进行,全部检查由同一位经过专业训练的呼吸科技师完成。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间 FeNO 均值的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验。肺功能和 FeNO 值之间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。$P < 0.05$ 为有统计学意义。受试者工作曲线(receiver-operator characteristic curve, ROC)用于寻找判断哮喘患儿气道炎症水平的FeNO临界值。

2 结果

2.1 一般情况

随防 40 周后 19 例患儿哮喘达到控制水平,仅 1 例为部分控制。治疗过程中共有 9 人次出现了哮喘急性发作,需口服或接受静脉激素治疗。

2.2 随防过程中 FeNO 的动态变化

治疗 8 周后 FeNO 均值迅速下降,后逐渐缓慢下降。与治疗前比较,8 周、16 周、24 周、32 周、40 周的 FeNO 均值均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 40 周相比,8 周、16 周、24 周、32 周的 FeNO 均值变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前 20 例患儿的 FeNO 值均 >35 ppb;40 周时有 9 例患儿 FeNO 值在 20 ~ 35 ppb 之间,8 例患儿的 FeNO 值 <20 ppb,仍有 3 例 FeNO 值 >35 ppb。见表 1。

表 1 治疗后 FeNO 的变化

	FeNO(ppb) ($\bar{x} \pm s$)	>35 ppb 的例数	20 ~ 35 ppb 的例数	<20 ppb 的例数
治疗前	76 ± 50	20	0	0
8 周	42 ± 21[a]	9	7	4
16 周	34 ± 23[a]	4	10	6
24 周	39 ± 28[a]	6	11	3
32 周	31 ± 15[a]	4	13	3
40 周	26 ± 9[a]	3	9	8

a:与治疗前比较,$P < 0.01$

2.3 FeNO 值与 FEV1、MEF50 的关系

将 FeNO 值与其 FEV1、MEF50 占预计值的百分比进行相关性分析,其结果显示:FeNO 与 FEV1 呈负相关($r = -0.193$, $P < 0.05$),与 MEF50 无明显相关性($r = -0.131$, $P > 0.05$)。

2.4 FeNO 值的 ROC 曲线

根据哮喘控制水平与 FeNO 值的相关性绘制

ROC 曲线,结果见图 1。当 FeNO 为 20.5 ppb 时,预测哮喘未控制的敏感性为 97%,特异性为 27.1%;FeNO 水平为 35.5 ppb 时,敏感性为 87.9%,特异性为 80%;ROC 曲线的曲线下面积是 0.882,95% 的可信区间是 0.814 ~ 0.950。

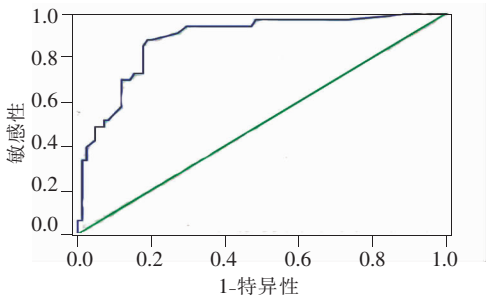

图 1　FeNO 预测哮喘控制水平的 ROC 曲线

2.5　哮喘急性发作时 FeNO 值的前后变化

治疗过程中共有 9 人次出现了哮喘急性发作,需口服或接受静脉激素治疗。急性发作时 FeNO 水平较发作前明显增高($P<0.01$),待病情缓解后 FeNO 水平随之快速下降,与发作前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 3　哮喘急性发作前后 FeNO 值的变化　($n=9;\bar{x}\pm s$)

	FeNO(ppb)
发作前	26 ± 10
发作时	51 ± 12[a]
发作后	29 ± 5
F 值	19.57
P 值	<0.001

a:与发作前比较,$P<0.01$

3　讨论

FeNO 是评价气道过敏性炎症反应的重要指标,近年来其对哮喘病人的病情评估和指导治疗的价值已经得到越来越多的认可。FeNO 浓度具有流速依赖性,当呼气流速较低时,测定的 FeNO 主要来源于支气管;当呼气流速较高时,测得的 FeNO 主要来源于肺泡[4]。肺泡源性的 NO 浓度同气道反应性相关,反映了外周气道的炎症[5]。目前美国胸科学会/欧洲呼吸学会制定的 FeNO 测定指南中规定的测定流速为 50 mL/s。该流速下的 FeNO 水平被认为主要反映了支气管来源的 FeNO 浓度[6]。本研究中治疗前患儿的 FeNO 均值为 76 ± 50 ppb,治疗 8 周后 FeNO 均值快速下降至 42 ± 21 ppb,而后逐渐缓慢下降,至 40 周时降至 26 ± 9 ppb。国外的研究也报道了类似的结果:哮喘患儿的 FeNO 水平在吸入 ICS 后 4 ~ 6 周内明显下降,而后缓慢下降直至进入平台期[7-8]。另外,本研究中 FeNO 值与 FEV1、MEF50 关系的相关性分析也显示,FeNO 与 FEV1 之间存在着负相关,而与 MEF50 无明显相关性。这也从另一侧面反映了在流速为 50 mL/s 时测定的 FeNO 水平主要反映了大气道来源的 FeNO 浓度。由此可见,ICS 治疗初期的 FeNO 快速下降可能主要是由于大气道炎症得到快速控制后支气管源性的 FeNO 水平迅速降低;而后由于哮喘患儿的小气道炎症的恢复缓慢,FeNO 水平随之也缓慢下降。因此,如果采用不同呼气流速测定 FeNO,那么不同流速间 FeNO 结果的差异可以更直观地反映大小气道炎症的控制水平,这对于儿童哮喘的合理治疗是非常有意义的。

多个研究证实健康儿童的 FeNO 水平与年龄、种族相关。Wong 等[9]研究发现香港学龄黄种儿童的 FeNO 水平明显高于居住于香港的白种同龄儿童。英国学者的研究也发现白种学龄前儿童的 FeNO 水平低于南亚学龄前儿童[10]。刘灿霞等[2]在儿童哮喘的治疗过程中应用 FeNO 值(以小于 20 ppb 为正常值)来指导吸入糖皮质激素的剂量调整。该研究结果显示:与目前通用的根据控制水平分级来指导治疗的方法相比,在急性发作次数、短效 β_2 受体激动剂的使用天数、肺功能改善程度方面并无明显优势,而且其累积使用糖皮质激素剂量高于对照组。因此,国外的 FeNO 正常值标准是否适用于我国儿童尚不清楚。本研究中用于判断哮喘控制水平的 ROC 曲线分析显示:当 FeNO 为 20.5 ppb 时,FeNO 预测哮喘未控制的敏感性为 97%,特异性仅为 27.1%;FeNO 水平为 35.5 ppb 时,敏感性为 87.9%,特异性为 80%。而 2011 版美国胸科学会/欧洲呼吸学会根据 FeNO 值将儿童嗜酸性粒细胞气道炎症水平分为 3 级:<20 ppb 为炎症可能性小或炎症控制良好,ICS 可以减量或停药;20 ~ 35 ppb 为气道是否存在炎症需结合临床或炎症部分控制,需继续目前 ICS 剂量或结合临床谨慎考虑;>35 ppb 为气道炎症持续存在或炎症未控制,ICS 抵抗或 ICS 剂量不足[7,11]。但如果单一使用 20 ppb 来界定气道炎症控制水平,那么则有可能增加了 ICS 的使用量。因此,如何合理地使用 FeNO 值来指导儿童哮喘的治疗仍需更多的临床研究来进一步探索。

本研究的结果还显示,当哮喘急性发作时 FeNO 水平快速增高,而当哮喘发作缓解后 FeNO 水平随之逐渐下降至发作前水平。这说明 FeNO 不但可以反映气道炎症水平,而且连续动态监测 FeNO 可以用于判断患儿是否会发生哮喘急性发作或复发。

2011 年的美国 FeNO 指南中指出:当 FeNO 水平与上次测量值相比增加超过 20% 时(上次 FeNO 值大于 50 ppb),或数值增加 10 ppb(上次 FeNO 值小于 50 ppb)可能预示着哮喘可能急性发作。因此,该指南建议:应该像日常监测呼气峰流速一样,连续、动态测定 FeNO 水平,以建立个体化的 FeNO 水平基线用于预测哮喘急性发作或复发的可能性[11]。

值得注意的是,本研究中治疗 40 周时仍有 3 例患儿虽已达到临床控制,但其 FeNO 水平仍在 35 ppb以上。美国 2011 年的 FeNO 指南分析可能原因如下:(1)持续的高浓度的气源性过敏原暴露,该类患者可能存在高气道反应性,临床需谨慎对待;(2)对于哮喘症状控制良好的患者,高水平的 FeNO 可能来源于对皮质激素不敏感的结构性 NO 合成酶[11]。因此,对于 FeNO 水平持续增高现象的临床意义仍需进一步研究探讨。

综上所述,动态、连续监测 FeNO 水平可以个体化地反映哮喘儿童气道炎症的控制水平。当 FeNO 值小于 20.5 ppb 时气道炎症可能控制良好,而当大于 35.5 ppb 时气道炎症很有可能处于未控制状态;FeNO 的急性增高提示患儿有急性发作或复发的可能。由于本研究的样本数量少,研究周期相对较短,因此,该结论仍需进一步行大样本、多地区的研究来进一步确证。

[参 考 文 献]

[1] American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratorv nitric oxide and nasal nitric oxide[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8): 912-930.

[2] 刘灿霞,鲍燕敏,王莉,刘萍,郑跃杰. 呼出气一氧化氮监测对儿童哮喘治疗指导作用的前瞻性研究[J]. 中国实用儿科杂志,2011(26):596-598.

[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] Pietropaoli AP, Perillo IB, Torres A, Perkins PT, Frasier LM, Utell MJ, et al. Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans[J]. J Appl Physiol, 1999, 87(4): 1532-1542.

[5] Delclaux C, Zerah-Lancner F, Mahut B, Ribeil S, Dubois A, Larger C, et al. Alveolar nitric oxide and effect of deep inspiration during methacholine challenge[J]. Chest, 2005, 127(5): 1696-1702.

[6] Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review[J]. Chest, 2010(138): 682-692.

[7] Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saravia-Romanholo BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation cocmpared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(2): 134-141.

[8] Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma[J]. Thorax, 1999, 54(2): 108-114.

[9] Wong GW, Liu EK, Leung TF, Yung E, Ko FW, Hui DS, et al. High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese school children [J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(7): 889-893.

[10] Sonnappa S, Bastardo CW, Stafler P, Bush A, Aurora P, Stocks J. Ethnic differences in fraction of exhaled nitric oxide and lung function in healthy young children [J]. Chest, 2011, 140(5): 1325-1331.

[11] Dweik RA, Boggs PB, Erzaram SC, Irvin CC, Leigh MW, Lundberg J, 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.

(本文编辑:邓芳明)