不同控制水平的哮喘患儿呼出气一氧化氮浓度水平及其临床意义

向莉¹ 付亚南¹ 李珍¹ 任亦欣¹ 饶小春²

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院/北京市儿科研究所呼吸功能室, 北京 100045;
2. 首都医科大学附属北京儿童医院/北京市儿科研究所纤维支气管镜室, 北京 100045)

[摘要] 目的 研究呼出气一氧化氮浓度(fractional nitric oxide concentration in exhaled breath, FeNO)测定技术在辅助评价儿童哮喘控制水平方面的应用价值。方法 将226例哮喘患儿分为哮喘控制组($n=86$)、部分控制组($n=63$)和未控制组($n=77$), 90例健康儿童为对照组。采用瑞典尼尔斯(NIOX)呼出一氧化氮测定仪测定哮喘患儿和健康对照儿童FeNO浓度。结果 对照组儿童FeNO浓度为 14 ± 6 ppb, 控制组为 29 ± 26 ppb, 部分控制组为 32 ± 30 ppb, 未控制组为 40 ± 32 ppb, 3组哮喘患儿的FeNO浓度均高于对照组($P < 0.05$); 哮喘未控制组患儿FeNO浓度高于控制组($P < 0.05$); 哮喘部分控制组FeNO浓度与未控制和控制组之间差异无统计学意义。结论 哮喘患儿FeNO水平显著高于健康儿童, 且与哮喘控制程度相关。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 29-32]

[关键词] 哮喘; 控制水平; 呼出气一氧化氮; 儿童

Value of fractional nitric oxide concentration in exhaled breath in assessing level of asthma control in children

XIANG Li, FU YA-Nan, LI Zhen, REN Yi-Xin, RAO Xiao-Chun. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Email: drxiangli@163.com)

Abstract: Objective To investigate the value of fractional nitric oxide concentration in exhaled breath (FeNO) in assessing the level of asthma control in children. **Methods** A total of 226 asthmatic children were divided into controlled asthma ($n=86$), partially controlled asthma ($n=63$), and uncontrolled asthma groups ($n=77$). Ninety healthy children were enrolled as controls. FeNO was measured for both asthmatic and healthy children using the Swedish-designed NIOX system. **Results** The control group had an FeNO of 14 ± 6 ppb, the controlled asthma group had an FeNO of 29 ± 26 ppb, the partially controlled asthma group had an FeNO of 32 ± 30 ppb, and the uncontrolled asthma group had an FeNO of 40 ± 32 ppb. The three asthma groups showed significantly higher FeNO than the control group ($P < 0.05$). The uncontrolled asthma group showed significantly higher FeNO than the controlled asthma group ($P < 0.05$), but there were no significant differences in FeNO between the partially controlled and uncontrolled asthma groups and between the partially controlled and controlled asthma groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Asthmatic children have significantly higher FeNO than healthy children, and FeNO is correlated with the level of asthma control. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(1): 29-32]

Key words: Asthma; Level of asthma control; Fractional nitric oxide concentration in exhaled breath; Child

呼出气一氧化氮浓度(fractional nitric oxide concentration in exhaled breath, FeNO)分析是一项简单、安全、无创的定量反应气道炎症的技术, 临床应用逐渐广泛。国外近20年基础和临床应用研究结果证实FeNO对于确定嗜酸性粒细胞性气道炎症、预期气道疾病对皮质激素治疗的反应性、判断患者对皮质激素治疗依从性方面有着重要的应用价

值^[1]。2011年更新的全球哮喘防治倡议和2008年修订的我国儿童支气管哮喘诊断与防治指南指出, 定期评估哮喘儿童在接受控制治疗进程中其病情的控制水平, 是决定对控制治疗方案进行升级或降级调整的标尺^[2-3]。为了初步了解FeNO测定技术在辅助评价哮喘控制水平方面的作用, 以及FeNO水平在接受控制治疗后的哮喘儿童中的分布情况, 本

[收稿日期]2012-07-17; [修回日期]2012-10-18

[基金项目]北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(批准号:2011-3-053)。

[作者简介]向莉, 女, 博士, 副教授, 副研究员。

研究对不同控制水平的哮喘儿童进行 FeNO 测定, 分析其与健康儿童之间的差异, 并分析哮喘患儿的 FeNO 水平与其肺功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 11 月至 2011 年 6 月进行 FeNO 测定的哮喘患儿 226 例, 年龄最小 6 岁, 最大 14 岁, 平均年龄 9.3 ± 2.7 岁, 男 155 例, 女 71 例。根据儿童哮喘控制水平分级标准^[3] 将 226 例患儿分为哮喘未控制组、部分控制组和控制组, 3 组例数分别为 77 例、63 例和 86 例。另选择 6 ~ 14 岁健康儿童 90 例, 其中男 41 例, 女 49 例, 最小 6 岁, 最大 14 岁, 平均年龄 8.8 ± 1.9 岁, 该组儿童无感染和过敏性疾病, 吸入性变应原筛查测定 (Phadiatop) 和混合霉菌过敏原测定结果为阴性。3 组不同控制水平哮喘患儿的吸入性变应原筛查测定和混合霉菌过敏原测定, 95% 的患儿呈阳性。

1.2 FeNO 测定方法

采用瑞典 Aerocrine 公司的耐尔斯 (NIOX) 呼出一氧化氮测定仪, 参照美国胸科学会/欧洲呼吸学会 2005 年在线测定 FeNO 的推荐标准^[4] 检测哮喘患儿和健康儿童的 FeNO 水平。受试者端坐安静休息 10 min 以上, 先将肺内气体尽量呼出后, 用口含紧过滤器, 快速吸气至最大量, 立刻以均匀的气流慢慢呼气, 维持 10 s 左右, 确保咽喉闭合以免口腔 NO 污染。通过计算机反馈, 受试者调整压力及呼气流速, 保持平均呼气流 50 mL/s。在系统动画界面提示下, 保证稳定在呼气流速限定的上下限范围内, 呼出气稳定流速的平台持续时间至少 3 s。系统自动完成测定和分析计算, 测定结果以 ppb (十亿分之一单位, Parts Per Billion) 表示。重复测定, 记录 3 次有效值的均值。参照美国胸科学会 2011 年 FeNO 临床应用指南标准^[1] 将儿童 FeNO 测值低、中、高水平的界值分别定义为 <20 ppb, 20 ~ 35 ppb 和 >35 ppb。

1.3 肺功能测定方法

哮喘和健康儿童肺通气功能测定采用德国 JAEGER 公司生产的 MasterScreen 型肺功能仪, 应用最大呼气流量 - 容积曲线方法测定第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV₁) 占预计值的百分比 (FEV₁%)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV₁/FVC%)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 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, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验法; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用卡方检验。FeNO 与肺功能的相关性采用 Spearman 相关分析法。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童肺功能的比较

各哮喘组患儿的 FEV₁%、FEV₁/FVC% 与对照组儿童比较减低, 差异具有统计学意义 (P < 0.01); 哮喘未控制组患儿的 FEV₁% 显著低于部分控制组 (P < 0.05), 其 FEV₁/FVC% 显著低于控制组及部分控制组 (P < 0.01)。见表 1。

表 1 各组儿童肺功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC%
对照	90	109 ± 14	106 ± 7
哮喘控制	86	100 ± 13 ^a	98 ± 8 ^a
哮喘部分控制	63	103 ± 14 ^a	99 ± 8 ^a
哮喘未控制	77	97 ± 19 ^{a,b}	94 ± 7 ^{a,c}
F 值		24.104	75.657
P 值		<0.001	<0.001

a: 与对照组比较, P < 0.01; b: 与部分控制组比较, P < 0.05; c: 与控制组及部分控制组比较, P < 0.01

2.2 各组儿童 FeNO 浓度的比较

各哮喘组患儿的 FeNO 浓度均高于对照组儿童, 差异均具有统计学意义 (P < 0.01); 哮喘未控制组患儿 FeNO 浓度显著高于控制组患儿 (P < 0.05); 哮喘部分控制组患儿 FeNO 浓度介于未控制组和控制组之间, 与未控制组和控制组比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 各组 FeNO 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$; ppb)

组别	例数	FeNO 浓度
对照	90	14 ± 6
哮喘控制	86	29 ± 26 ^a
哮喘部分控制	63	32 ± 30 ^a
哮喘未控制	77	40 ± 32 ^{a,b}
F 值		63
P 值		<0.001

a: 与对照组比较, P < 0.01; b: 与控制组比较, P < 0.05

2.3 哮喘患儿 FeNO 浓度的分布情况

哮喘控制组和部分控制组 FeNO 浓度位于低水平范围者比例较高, 分别为 38%、44%, 哮喘未控制组 FeNO 浓度位于高水平范围者比例较高, 占 44%。

经卡方检验后显示不同控制水平的哮喘患儿间 FeNO 浓度分布差异无统计学意义。见表 3。

表 3 不同控制水平的哮喘患儿 FeNO 浓度的分布
[例(%)]

组别	例数	FeNO <20 ppb	FeNO 20 ~ 35 ppb	FeNO >35 ppb
哮喘控制	86	33 (38)	29 (34)	24 (28)
哮喘部分控制	63	28 (44)	18 (29)	17 (27)
哮喘未控制	77	24 (31)	19 (25)	34 (44)
χ^2 值		7.040		
P 值		0.134		

2.4 哮喘患儿 FeNO 测定值与肺功能参数 FEV₁% 相关性

Spearman 线性相关分析显示哮喘患儿 FeNO 测定值与肺功能参数 FEV₁% 之间无相关关系 ($r = -0.07, P = 0.321$)。

3 讨论

气道内产生 NO 主要来源于气道上皮细胞,在哮喘慢性气道炎症持续存在的条件下,上皮细胞来源的诱导性一氧化氮合成酶 (NOS) 活性增高,使得呼出气中监测到的 NO 水平明显增高^[6]。1993 年国外研究者 Alving 等^[7]最早报道了哮喘患者 FeNO 显著高于正常健康对照组 2~3 倍之后,系列临床应用研究结果报道逐年增多,FeNO 被视为反映气道炎症水平的气体介质。通过分析其过度增高的 NO 水平可以了解患者气道炎症程度。本研究结果亦显示不同控制水平的哮喘患儿的 FeNO 水平均高于对照组,说明哮喘患儿持续存在的气道炎症,导致其 FeNO 水平高于健康对照,提示 FeNO 浓度测定可以成为哮喘诊断的参考指标。

我国儿童哮喘防治指南和全球哮喘防治倡议均指出,对应用控制治疗方案的哮喘患者进行定期评价,确定哮喘控制水平并及时调整治疗方案,是进行长期管理获得哮喘良好控制的主导策略。评估哮喘控制水平包括对过去 2~4 周内进行如下 6 项指标评价:患儿日间哮喘症状、夜间哮喘症状和憋醒情况、应急缓解药的使用频度、活动受限情况、肺功能测定结果和病情急性加重需要全身激素治疗的频度,评估结果为控制、部分控制和未控制共 3 个级别。可见哮喘控制水平评估主要是基于对症状和气流受限程度的临床评价,尚不能提供直接反映气道慢性炎症的生物学标志。FeNO 直接反映了哮喘的

气道炎症,更加准确地评价炎症控制程度和治疗反应。本研究结果表明 3 组不同控制水平哮喘患儿的 FeNO 水平均高于健康对照,哮喘未控制组患儿 FeNO 水平显著高于控制组患儿的 FeNO 水平,说明哮喘患儿 FeNO 浓度和哮喘控制水平评估具有一定程度的一致性,FeNO 水平随着哮喘症状的严重而增高。提示 FeNO 联合哮喘控制水平评估更有利于哮喘的诊治^[8]。

IgE 介导的过敏反应是形成哮喘的主要原因之一,2005 年对北京地区 527 例 3~14 岁哮喘患儿调查显示有 77.8% 的患儿存在吸入性过敏原致敏^[9]。有研究显示过敏性哮喘患者的 FeNO 水平高于非致敏哮喘患者的 FeNO 水平^[10]。2011 年一项对 188 例哮喘患儿研究显示尘螨过敏可使哮喘儿童 FeNO 水平升高,应用 FeNO 测定来指导哮喘患儿的诊断与治疗时需考虑到患儿的过敏状态^[11]。本研究结果亦发现所有哮喘患儿的 FeNO 水平均高于健康对照,即使临床评估为哮喘控制患儿的 FeNO 水平也显著高于正常儿童的 FeNO 水平。由于特异性将显著影响 FeNO 水平,本研究所纳入的哮喘患儿,高达 95% 的患儿具有过敏原致敏的特异性背景。因此与正常儿童比较而言,可能是导致高 FeNO 水平的重要原因之一。

哮喘未控制患儿表现显著增高的 FeNO 水平,目前国内尚未报道大样本量的儿童 FeNO 正常值,但在局部地区报道的健康儿童 FeNO 平均参考值约在 16~23 ppb 范围^[12-13],可见健康儿童 FeNO 参考值与近期美国胸科学会发布的 FeNO 临床应用指南儿童 FeNO 20 ppb 以下为低水平范围基本相似,因此本研究暂时参照以 20 ppb 以下为低水平、35 ppb 以上为高水平范围的标准,未控制患儿的 FeNO 在高水平范围者达 34 例 (44%),而控制组和部分控制组患儿 FeNO 高于 35 ppb 的病例数分别为 24 例 (28%) 和 17 例 (27%)。这对哮喘患儿治疗方案的调整具有一定的指导作用,在未控制组患儿中,有更多的患儿 FeNO 浓度位于高水平,提示需要分析其可能的原因:有无吸入性皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 依从性不良、吸入方法错误,这也是对于未控制的患儿首先要排除的原因,对于此类患儿,在纠正依从性和吸入技术后的临床随访和 FeNO 持续分析可能尤为重要。对于未控制或部分控制的患儿,有较高比例的患儿其 FeNO 处于高水平范围,提示以增加 ICS 剂量为主导的升级治疗方案可能作为首选。对于 FeNO 处于低水平的未控制或部分控制患儿,其治疗方案的调整可能需要考虑除了增加

ICS 剂量之外其他的升级治疗方式,包括联合长效 β 受体激动剂或者白三烯调节剂的治疗。对于那些仍持续处于高水平 FeNO 的控制患儿,在降级治疗方案的调整时则需要谨慎^[1,3,14]。

肺功能检查可以评估哮喘严重程度,它反映气道的阻塞程度,但不能直接反映气道炎症情况。FeNO 反映哮喘气道炎症,但是否与哮喘病情严重度相关尚不确定。通过分析 FeNO 与肺功能的相关性本意试图了解 FeNO 对哮喘严重程度评估的指导意义。但一项针对 6~17 岁的轻到中度持续性哮喘患儿的研究发现 FeNO 水平与其肺功能之间不存在相关性^[15],2002 年上海一项研究表明哮喘儿童 FeNO 水平的变化与 FEV₁% 无关^[12]。本研究中哮喘患儿 FeNO 测定值与肺功能参数 FEV₁% 相关性分析亦表明二者无相关关系。值得注意的是本研究所纳入的哮喘未控制患儿 FEV₁% 绝大多数虽已达正常范围,而其他控制评估指标异常,提示对于肺功能正常的未控制哮喘患儿,FeNO 分析反而能印证对哮喘控制水平进行临床评估的准确度。

除了在哮喘的诊断和监测中,FeNO 的应用研究较多之外,一些慢性呼吸道感染性疾病中,FeNO 应用也有报道,但 FeNO 大多表现低于健康对照人群。Foley 等^[16]的研究表明在稳定期支气管扩张患者,气道 NO 显著低于正常对照组。原发性纤毛功能障碍(PCD)是遗传造成患者缺乏活动性纤毛,支气管诱导性 NOS 活性降低,患者 FeNO 显著低于正常人。Shoemark 等^[17]的研究结果显示,与健康对照组相比,PCD 患者支气管 NO 显著降低,而肺泡 NO 无明显改变,提示 FeNO 的降低主要由于支气管 NO 的降低。

综上所述,哮喘患儿的 FeNO 水平显著高于健康儿童的 FeNO 水平,尤其哮喘未控制患儿表现显著增高的 FeNO 水平。这提示临床工作中监测患儿 FeNO 水平有利于哮喘的诊断和治疗,根据哮喘症状严重程度和 FeNO 水平调整治疗方案。

[参 考 文 献]

[1] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, 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.
[2] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. Updated 2011. URL: <http://www.ginasthma.org>.
[3] 中华医学会儿科分会呼吸学组,《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(2008年修订)[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 nitric oxide, 2005[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912-930.
[5] 向莉,李珍,任亦欣. 体内和体外特异性变应原测定在过敏性哮喘诊断中的联合应用[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(21):1465-1467.
[6] Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Exhaled nitric oxide in children; a noninvasive marker of airway inflammation[J]. *Arch Bronconeumol*, 2008, 44(1): 41-51.
[7] Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics[J]. *Eur Respir J*, 1993, 6(9): 1368-1370.
[8] Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurements are most closely associated with allergic sensitization in school-age children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(5): 949-953.
[9] 向莉,申昆玲,张亚梅,贺建新,张杰,任亦欣,等. 3-14岁哮喘和变应性鼻炎患儿吸入性致敏原分布特征比较[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(8):581-583.
[10] Franklin PJ, Turner SW, Le Souëf PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma; complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children[J]. *Thorax*, 2003, 58(12): 1048-1052.
[11] 王植嘉,尚云晓,单丽沈,张晗,侯萍,刘芬. 哮喘儿童尘螨过敏对呼出气一氧化氮水平的影响[J]. *国际儿科学杂志*, 2011, 38(5):528-529.
[12] 胡肖伟,王立波,张灵恩,孙波. 哮喘儿童呼出气一氧化氮水平的测定[J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4(1):73-75.
[13] 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(6):356-358.
[14] Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, Cingolani A, Spagnuolo C, Rapino D, et al. FeNO as a marker of airways inflammation; the possible implications in childhood asthma management[J]. *J Allergy (Cairo)*, 2010. Epub 2010 May 18.
[15] Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(5): 469-475.
[16] Foley SC, Hopkins NO, Fitzgerald MX, Donnelly SC, McLoughlin P. Airway nitric oxide output is reduced in bronchiectasis[J]. *Respir Med*, 2007, 101(7): 1549-1555.
[17] Shoemark A, Wilson R. Bronchial and peripheral airway nitric oxide in primary ciliary dyskinesia and bronchiectasis[J]. *Respir Med*, 2009, 103(5): 700-706.

(本文编辑:邓芳明)