

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.09.022

综述

## FeNO 与儿童哮喘关系的研究进展

曾靖 综述 廖伟 审校

(第三军医大学西南医院儿科, 重庆 400038)

**[摘要]** 支气管哮喘是一种异质性疾病,以气道高反应性、气道慢性炎症为特征,常伴有可逆性气流受限。目前儿童哮喘诊断的实验室检测方法主要以肺通气功能检测为主,由于儿童的不配合性,学龄前儿童肺通气功能检测具有挑战性。肺功能检测是瞬时指标,受患儿理解能力、精神因素等影响。肺功能检测不能评估气道炎症的严重程度。近年来一种无创、简单、客观评价气道炎症指标呼出气一氧化氮(FeNO)逐渐在儿童中应用增多。该综述就FeNO的产生、实验参考值界定及其在不同年龄哮喘儿童的诊断、治疗、预测评估中的作用研究进展进行阐述。  
**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 903-908]**

**[关键词]** 哮喘; 肺功能; 呼出气一氧化氮; 儿童

### Research progress in relationship between fractional exhaled nitric oxide and asthma in children

ZENG Jing, LIAO Wei. Department of Pediatrics, Southwest Hospital of The Third Military Medical University, Chongqing 400038, China (Email: liaowei01@163.com)

**Abstract:** Bronchial asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness and chronic inflammation. It is often accompanied by reversible airflow obstruction. Current laboratory testing methods for the diagnosis of asthma in children mainly include lung ventilation function test. Due to the non-cooperation of children, it is very challenging to conduct lung ventilation function test for preschoolers. Lung function testing is an instantaneous indicator, which is influenced by the children's understanding ability and mental factors. In addition, it could not assess the severity of airway inflammation. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a noninvasive, simple, and objective indicator of airway inflammation and has gradually gained increased use in children in recent years. This review article introduces the source of FeNO, the reference value of FeNO in laboratory testing, and the progress in the application of FeNO in the diagnosis, prediction, and treatment of asthma in children of various ages.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 903-908]**

**Key words:** Asthma; Lung function; Fractional exhaled nitric oxide; Child

目前儿童支气管哮喘的诊断除了临床症状、体征,实验室主要依靠肺通气功能检测、支气管舒张试验及支气管激发试验。由于学龄前儿童、婴幼儿不能很好的配合肺通气功能检测,目前实验室没有特异性检测方法,给临床诊断带来一定挑战。同时用力肺通气功能检测、评估哮喘临床疗效的哮喘控制测试评分均不能有效的评估气道炎症。鉴于支气管哮喘是一种慢性气道炎症,经过多年的探索,已经寻找到多种评估气道炎症的

方法,如:支气管肺泡灌洗术、支气管镜下行支气管内膜活检、诱导痰液分析等,但这些检测方案操作相对复杂,在哮喘的诊治过程中不易推广。2011年国际首个《呼出气一氧化氮临床应用指南》,肯定了呼出气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作为气道炎症生物指标的临床应用价值<sup>[1]</sup>。FeNO检测在学龄前期儿童中容易完成,有便携式设备可以用于该项检测,方便临床医生采取客观数据,协助哮喘患儿气道炎症的评估,指

[收稿日期] 2016-04-11; [接受日期] 2016-06-12

[基金项目] 国家自然科学基金(81570022)。

[作者简介] 曾靖,女,硕士研究生,住院医师。

导支气管哮喘的诊疗<sup>[2-3]</sup>。本文就 FeNO 与儿童支气管哮喘关系的研究进展进行阐述。

## 1 FeNO 的来源及生理作用

可测定到的 FeNO 主要来源于下呼吸道的呼吸道上皮细胞<sup>[4]</sup>。正常情况下 L-精氨酸、O<sub>2</sub> 在一氧化氮合酶及辅助因子的共同作用下生成一氧化氮 (nitric oxide, NO), 少量的 NO 可以舒张血管平滑肌、气道; 若气道产生大量 NO, 可使气道粘膜出现充血水肿, 诱发气道出现高反应性, 使气道痉挛加重<sup>[5]</sup>。当气道发生炎症时, 细胞因子 IL-13、IL-4 可使呼吸道上皮细胞中 NO 合成酶表达增多, 从而使气道 FeNO 增多。研究证实, 哮喘患儿 FeNO 可直接反映 Th2 细胞介导的嗜酸性粒细胞炎症强弱<sup>[6-8]</sup>。因此, 动态监测 FeNO 有助于监测哮喘患儿嗜酸性粒细胞炎症水平, 有助于评估儿童哮喘的控制水平。

## 2 FeNO 在儿童中的参考值界定

目前, 不同种族人群、不同性别、不同年龄的儿童 FeNO 正常参考值、诊断哮喘的临界值尚无统一论。安淑华等<sup>[9]</sup>对河北省哮喘患儿研究发现, FeNO 诊断幼儿支气管哮喘的界值为 22.75 ppb, 当以 22.75 ppb 为界值时, 其敏感度为 93.3%, 但特异度仅为 38.8%。曹兴丽等<sup>[10]</sup>在徐州地区哮喘儿童中研究发现, FeNO 用来诊断儿童咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA), 当以 22 ppb 为界限, 其敏感度为 95.06%, 特异度为 66.96%。以 36 ppb 为界值时, 诊断 CVA 的敏感度为 83.95%, 特异度为 97.14%。有学者对苏州 CVA 患儿的研究发现, 以 25.5 ppb 为界值, 诊断 CVA 的敏感度为 84.0%, 特异度为 94.3%<sup>[11]</sup>。王天玥等<sup>[12]</sup>对沈阳哮喘儿童的研究显示, FeNO 诊断支气管哮喘的界值为 19.5 ppb, 其敏感度为 83.3%, 特异度为 86.7%; 而诊断 CVA 的最佳阈值为 15.5 ppb, 其敏感度为 67.5%, 特异度为 78.0%。该研究认为, FeNO 可作为哮喘和 CVA 的鉴别诊断工具。陈澄等<sup>[13]</sup>研究后发现 FeNO 可用于鉴别典型哮喘和 CVA; 诊断典型的哮喘, 最佳界值为 40 ppb, 敏感度为 78.5%, 特异度为 92.4%; 诊断 CVA 的

最佳界值为 33 ppb, 敏感度为 82.5%, 特异度为 72.8%。由此可见, FeNO 可用于儿童支气管哮喘和 CVA 的鉴别, 但该结论仍需大样本研究进一步验证。另外, 国外学者 Cordeiro 等<sup>[14]</sup>在对荷兰过敏体质儿童的研究中发现, FeNO 达到 27 ppb, 对诊断哮喘的敏感性和特异性、阳性预测值分别为 78%, 92% 和 86%。Kotaniemi-Syrjänen 等<sup>[15]</sup>对部分芬兰的婴儿进行队列研究发现, 婴儿患有慢性气道炎症时, FeNO 的界值为 27 ppb。因此, 不同地区、不同人群其 FeNO 值不同。目前我国大多数医疗机构均采用美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会推荐的 FeNO 指标, FeNO 小于 20 ppb 时, 提示哮喘患儿为非嗜酸性粒细胞炎症, 对激素治疗无效; FeNO 大于 35 ppb 时, 提示哮喘患儿可能存在嗜酸性粒细胞炎症, 对激素治疗有效; FeNO 测定值为 20 ppb~35 ppb 时, 需动态监测, 指导个体化治疗<sup>[16]</sup>。

## 3 FeNO 的影响因素

刘媛媛等<sup>[17]</sup>研究发现苏州地区 6~14 岁儿童 FeNO 正常参考值为 5 ppb~28 ppb, FeNO 与性别、体重、身体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、第 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量 (Forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV1/FVC) 无显著相关性, FeNO 与身高呈正相关。国外有研究发现, 身高、年龄、性别、特异反应性、鼻腔炎症、呼吸道感染、咖啡因或酒精、口服糖皮质激素, 包括被动吸烟、体育锻炼等均可能影响 FeNO<sup>[18-19]</sup>。Cibella 等<sup>[20]</sup>研究表明, 肥胖和 FeNO 水平的升高没有相关性。另有国外学者对 1~5 岁儿童的研究认为, FeNO 不受性别、年龄、身高、体重影响<sup>[21]</sup>。一项对 4~26 个月婴幼儿的研究发现, 如果母亲有哮喘病史, 婴幼儿的 FeNO 检测值水平较高<sup>[15]</sup>。因此目前对于 FeNO 的影响因素尚无统一论, 需要进一步研究。

## 4 FeNO 在儿童支气管哮喘诊断中的价值

### 4.1 FeNO 与哮喘炎症分型的关系

哮喘防治指南 (GINA) 提出“表型”的概念, 而不同的表型分类有助于哮喘的治疗及哮喘预后的判断<sup>[22]</sup>。国外学者 Wenzel<sup>[23]</sup>按气道炎症类型把

支气管哮喘表型分为三种：①嗜酸性粒细胞型②中性粒细胞型③寡细胞型。Simpson等<sup>[24]</sup>将哮喘按炎症表型分成4型：嗜酸粒细胞性哮喘、中性粒细胞性哮喘、少粒细胞性哮喘以及混合粒细胞性哮喘。儿童支气管哮喘多以嗜酸性粒细胞增高为主。研究证明，FeNO与嗜酸性粒细胞介导的炎症相关<sup>[16]</sup>。刘娜等<sup>[25]</sup>研究发现外周血中嗜酸性粒细胞与FeNO呈正相关，说明FeNO与嗜酸性粒细胞介导的炎症相关。同时，最新版（2016版）GINA指出FeNO水平与儿童过敏状态关系密切；FeNO是诊断儿童哮喘的非特异性指标<sup>[26]</sup>。

#### 4.2 FeNO在学龄期儿童支气管哮喘诊断中的价值

对于学龄期儿童哮喘的诊断，肺通气功能检测是主要的实验方法，其中1秒钟用力呼气容积占预计值百分比（The percentages of the expected value of forced expiratory volume in one second, FEV1%）是反映大气道阻塞的主要指标，临床上常以FEV1%来反映哮喘发作的严重程度，但肺通气功能检查不能直接反映气道炎症情况。江爱萍<sup>[27]</sup>研究发现，FeNO浓度测定可用于辨识哮喘（其中包括CVA）与有慢性咳嗽的非哮喘，也可用于儿童哮喘和CVA的诊断。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，与用力肺通气功能之间的关系同样没有定论。丁静等<sup>[28]</sup>研究发现，哮喘患儿急性发作期，FeNO与FEV1%呈负相关；慢性持续期、缓解期FeNO与FEV1%之间无相关性。国外研究显示，FeNO与FEV1或者FEV1/FVC%无相关性<sup>[2-29]</sup>；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水平与其肺通气功能之间不存在相关性<sup>[2]</sup>。高虹等<sup>[32]</sup>研究显示，发作期组FeNO与FEV1之间存在负相关，缓解期组及对照组的FeNO与FEV1之间无相关性。刘莎等<sup>[33]</sup>研究发现FeNO与使FEV1降低20%所需激发药物浓度（Drug concentration needed for FEV1 reduced by 20%, PC20FEV1）呈负相关，说明肺通气功能越差，提示气道炎症越重。因此，不同程度哮喘发作的患儿，其FeNO与肺通气功能之间的相关性也可能不同。

#### 4.3 FeNO在学龄前期儿童支气管哮喘诊断中的价值

目前，婴幼儿哮喘的诊断尚无金标准，主要

以症状、体征以及诊断性治疗为依据。关于反复喘息婴幼儿于学龄期是否仍有反复喘息、是否患有支气管哮喘，目前尚无精准的评估预测手段。迄今为止，临床上公认的婴幼儿哮喘发生风险的评估指标是哮喘预测指数（Asthma predictive index, API）。一项对52例5~36月龄婴幼儿的研究证实，API阳性婴幼儿的FeNO水平明显高于API阴性的婴幼儿<sup>[34]</sup>。Singer等<sup>[35]</sup>研究显示，对于反复咳嗽、喘息的学龄前儿童FeNO水平越高，学龄期患支气管哮喘风险越大。该研究还发现，FeNO可参与组成新的哮喘预测指数。同样有研究认为，喘息婴儿若FeNO水平高，则下一年出现喘息的可能性大<sup>[36]</sup>。由此可见，FeNO在婴幼儿哮喘的评估中有一定价值。研究发现，婴儿FeNO与潮气呼吸肺功能呈负相关<sup>[37]</sup>。另有研究显示，对于喘息的学龄前儿童，FeNO测定较脉冲震荡肺功能检测、潮气呼吸肺功能检测更敏感<sup>[38]</sup>。但脉冲振荡肺功能、潮气呼吸肺功能与FeNO、哮喘预测指数之间的关系目前尚无明确定论，需要进一步探寻。

#### 5 FeNO在儿童支气管哮喘疗效评估中的应用

目前哮喘患儿的控制水平主要通过哮喘控制测试（Asthma control test, ACT）来判断，但ACT主要是对症状和气流受限程度的临床评价，不能反映气道炎症。研究显示，哮喘儿童FeNO水平与ACT评分呈负相关，患儿哮喘控制越好，FeNO水平越低<sup>[39]</sup>。向丽等<sup>[40]</sup>研究显示，哮喘未控制组患儿的FeNO浓度显著高于控制组患儿。意大利学者对64个哮喘患儿进行了为期1年的随访，研究发现，与常规手段监测组相比，FeNO监测组患儿药物治疗后哮喘的严重度评分及发作频率较低<sup>[41]</sup>。研究显示，对于长程控制治疗的哮喘患儿在初次评估和第3个月随访时，稳定组患儿的FeNO明显高于不稳定组，提示FeNO的持续监测有助于早期了解哮喘患儿对治疗的反应性<sup>[42]</sup>。

#### 5.1 FeNO在嗜酸性粒细胞哮喘预后判断中的价值

FeNO作为气道炎症反应（尤其是嗜酸性粒细胞介导的气道炎症）的评估指标，可协助判断支气管哮喘表型，指导治疗。研究显示，FeNO敏感

性较外周血嗜酸性粒细胞及分泌型免疫球蛋白E (sIgE) 更高, 可用于协助鉴别普通感染、过敏性鼻炎<sup>[43]</sup>。研究发现, 对于过敏、遗传性过敏的哮喘儿童, FeNO水平比非过敏性哮喘的儿童高<sup>[44]</sup>。而且特应质与FeNO存在正相关; 对于合并过敏性鼻炎的哮喘患儿, FeNO可作为治疗缓解期评估非特异性气道炎症控制水平的可靠指标<sup>[33]</sup>。

## 5.2 FeNO在指导儿童支气管哮喘药物治疗中价值

研究证实, 支气管哮喘儿童FeNO水平与激素治疗疗效之间存在明显相关性<sup>[45]</sup>。研究认为, 患儿有非特异性的呼吸道症状, 且FeNO>50 ppb, 短期吸入糖皮质激素治疗, 疗效较好<sup>[16]</sup>。Lanz等<sup>[46]</sup>发现用布地奈德治疗2周后, 哮喘患儿FeNO水平降低、FEV1升高, 停止使用布地奈德后, FeNO水平增加而FEV1没有明显变化, 由此说明, 评估激素治疗哮喘的疗效, FeNO较FEV1更敏感。张东伟等<sup>[47]</sup>研究证实, 吸入糖皮质激素(Inhaled corticosteroids, ICS)可显著降低致敏哮喘儿童FeNO水平。根据FeNO水平, 调节ICS等药物剂量, 随访发现, 激素等药物在支气管哮喘患儿中的疗效无明显提高, 这与Petsky等<sup>[48]</sup>所做的meta分析结果相似。因此, 目前不推荐单独使用FeNO监测来决定ICS的使用以及剂量的改变<sup>[26]</sup>; 推荐联合肺功能及多种生物标记共同使用、指导用药<sup>[50]</sup>。

张玉梅等<sup>[50]</sup>研究发现, 予孟鲁司特钠治疗后哮喘患儿的FeNO水平降低。国外随机双盲对照试验显示, 轻度持续性喘息患儿接受4周白三烯受体拮抗剂治疗后, FeNO降低>60%<sup>[51]</sup>。Peirsman等<sup>[52]</sup>针对5~14岁有过敏因素并使用ICS和白三烯受体拮抗剂治疗的哮喘患儿进行了为期52周的监测, 研究发现, 与传统方法监测组(包括监测临床症状、急救药使用次数、FEV1等)相比, FeNO监测组患儿哮喘发作次数减少。提示FeNO可用于哮喘患儿接受白三烯受体拮抗剂治疗后疗效的监测。

Silvestri等<sup>[53]</sup>研究认为, 支气管哮喘儿童吸入 $\beta_2$ 受体激动剂后, FeNO水平无明显变化。同样, Colon-Semidey等<sup>[54]</sup>对病情相对稳定的5~16岁哮喘患儿进行研究, 发现 $\beta_2$ 受体激动剂对FeNO水平无明显影响。另外有研究发现, 未使用激素治疗的支气管哮喘成年患者吸入沙丁胺醇后, FeNO水平增高<sup>[55]</sup>, 但该结论是否适用于哮喘患儿, 尚

需进一步验证。

美国胸科协会(ATC)的指南建议, 若FeNO水平降低20%, 提示抗炎治疗有效<sup>[16]</sup>。对于部分控制或未控制患儿, 其FeNO处于高水平, 提示以增加ICS剂量的方案为首选<sup>[16,26]</sup>。对于FeNO处于低水平的部分控制或未控制患儿, 其治疗方案可能应为联合白三烯调节剂和(或)长效 $\beta_2$ 受体激动剂等<sup>[16,26]</sup>。对于肺通气功能正常, 但FeNO水平仍高的支气管哮喘患儿, 在降阶梯的治疗过程中, 激素的调整需谨慎<sup>[16,26]</sup>。

综上, FeNO是一种气道炎症的生物检测指标, 目前多数实验室以美国胸科学会/欧洲呼吸学会推荐的数值为参考值, 但对于不同种族、地域、年龄、性别的人群, 该指标是否存在差异, 还需要大样本、多中心的研究才能得出结论。FeNO可弥补肺通气功能检测不适用于学龄前儿童以及不能反映气道炎症状态的缺陷, 有助于支气管哮喘的预测、评估控制水平、指导治疗。在不同地区、不同性别、不同年龄儿童以及不同哮喘分期, FeNO与肺功能指标之间的关系仍需要大量实验进一步研究。

## [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Hanson JR, De Lurgio SA, Williams DD, et al. Office-based exhaled nitric oxide measurement in children 4 years of age and older[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(5): 358-363.
- [3] Kalliola S, Malmberg P, Rito T, et al. Can we use portable nitric oxide analyzer in young children?[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(7): 627-631.
- [4] 赵丽敏, 马利军. 呼出气一氧化氮检测及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(5): 422-423.
- [5] Vital AL, Gonçalo M, Cruz MT, et al. Dexamethasone prevents granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced nuclear factor-kappaB activation, inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in a skin dendritic cell line[J]. Mediators Inflamm, 2003, 12(2): 71-78.
- [6] Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice[J]. Allergy Asthma Proc, 2013, 34(3): 210-219.
- [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] Sivan Y, Gadish T, Fireman E, et al. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children[J]. J Pediatr, 2009, 155(2): 211-216.

- [9] 安淑华, 田文秋, 李金英. 呼出气一氧化氮检测在幼儿支气管哮喘中的应用分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 134-137.
- [10] 曹兴丽, 武怡. 呼出气一氧化氮在儿童咳嗽变异性哮喘诊断中的价值[J]. 徐州医学院学报, 2015, 35(5): 328-330.
- [11] 朱海艳, 于兴梅, 郝创利, 等. 呼出气一氧化氮测定对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 352-355.
- [12] 王天玥, 尚云晓, 张晗. 呼出气一氧化氮浓度测定在儿童支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 800-805.
- [13] 陈澄, 张秀琴, 沈续瑞, 等. 呼出气一氧化氮鉴别典型哮喘及咳嗽变异性哮喘价值初探[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(20): 1541-1544.
- [14] Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, et al. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population[J]. Allergy Asthma Proc, 2011, 32(2): 119-126.
- [15] Kotaniemi-Syrjänen A, Malmberg LP, Malmström K, et al. Factors associated with elevated exhaled nitric oxide fraction in infants with recurrent respiratory symptoms[J]. Eur Respir J, 2013, 41(1): 189-194.
- [16] 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.
- [17] 刘媛媛, 陆燕红, 郝创利. 以225名健康儿童建立呼出气一氧化氮正常值[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(2): 132-135.
- [18] Linn WS, Rappaport EB, Eckel SP, et al. Multiple-flow exhaled nitric oxide, allergy, and asthma in a population of older children[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(9): 885-896.
- [19] Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, et al. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis[J]. Paediatr Respir Rev, 2012, 13(3): 178-183.
- [20] Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. A cross-sectional study assessing the relationship between BMI, asthma, atopy, and eNO among schoolchildren[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(4): 330-336.
- [21] van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(3): 291-295.
- [22] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma(GINA)2015[DB/OL]. [2016-01-03]. <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
- [23] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 804-813.
- [24] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum[J]. Respirology, 2006, 11(1): 54-61.
- [25] 刘娜, 赵德育, 吴美思, 等. 呼出气一氧化氮测定对儿童支气管哮喘的诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版): 自然科学版, 2011, 31(4): 553-556.
- [26] 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(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [27] 江爱萍. 呼出气一氧化氮测定在儿童呼吸道疾病诊断中的应用[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(8): 23-24.
- [28] 丁静, 赵德育, 吴美思. 支气管哮喘患儿呼出气一氧化氮的变化及其与肺功能的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(22): 1729-1731.
- [29] Sachs-Olsen C, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21(1 Pt 2): e213-e221.
- [30] Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, 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.
- [31] Sardón-Prado O, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, et al. Association among lung function, exhaled nitric oxide, and the CAN questionnaire to assess asthma control in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(5): 434-439.
- [32] 高虹, 刘艳琳, 陈桑, 等. 哮喘儿童呼出气一氧化氮与肺通气功能、激发试验、哮喘控制测试评分相关性研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2014, 6(2): 119-121.
- [33] 刘莎, 龚财惠, 符州. 呼出气一氧化氮在儿童哮喘缓解期的应用价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1085-1090.
- [34] Balinotti JE, Colom A, Kofman C, et al. Association between the Asthma Predictive Index and levels of exhaled nitric oxide in infants and toddlers with recurrent wheezing[J]. Arch Argent Pediatr, 2013, 111(3): 191-195.
- [35] Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma[J]. Allergy, 2013, 68(4): 531-538.
- [36] Gabriele C, Jaddoe VW, van Mastrigt E, et al. Exhaled nitric oxide and the risk of wheezing in infancy: the Generation R Study[J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 567-572.
- [37] Schmalisch G, Wilitzki S, Fischer HS, et al. Effect of intubation and mechanical ventilation on exhaled nitric oxide in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia measured at a median postmenstrual age of 49 weeks[J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 389.
- [38] Lee JW, Shim JY, Kwon JW, et al. Exhaled nitric oxide as a better diagnostic indicator for evaluating wheeze and airway hyperresponsiveness in preschool children[J]. J Asthma, 2015, 52(10): 1054-1059.
- [39] 侯萍, 单丽沈, 蔡栩栩, 等. 哮喘儿童呼出气一氧化氮与肺通气功能及哮喘控制测试相关性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(9): 708-712.
- [40] 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其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 29-32.
- [41] Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, et al. FeNO as a Marker of Airways Inflammation: The Possible Implications in Childhood Asthma Management[J]. J Allergy (Cairo), 2010, 2010: pii: 691425.
- [42] 刘晓颖, 王静, 王群, 等. 哮喘患儿对长程控制治疗反应性的差异及其相关因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(7): 692-697.
- [43] 曾彩霞, 孙中厚, 安百梅, 等. 呼出气一氧化氮浓度在婴幼儿喘息性疾病中的意义[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(8): 1127-1130.

- [44] Elmasri M, Romero KM, Gilman RH, et al. Longitudinal assessment of high versus low levels of fractional exhaled nitric oxide among children with asthma and atopy[J]. *Lung*, 2014, 192(2): 305-312.
- [45] Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(6): 1015-1019.
- [46] Lanz MJ, Bautista AP, Peyrou NM, et al. Exhaled nitric oxide in young, symptomatic patients with atopic asthma receiving nebulized budesonide therapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(5): 400-401.
- [47] 张东伟, 张光莉, 李俊奇, 等. 特异质与慢性持续期哮喘儿童呼出气一氧化氮相关性研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(2): 109-112.
- [48] Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils)[J]. *Thorax*, 2012, 67(3): 199-208.
- [49] Pijnenburg MW, Szeffler S. Personalized medicine in children with asthma[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2015, 16(2): 101-107.
- [50] 张玉梅, 潘太娟. 孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘 FEF25%~75% / FVC 及 FeNO 的影响 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(20): 1-2.
- [51] Montuschi P, Mondino C, Koch P, et al. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma[J]. *Chest*, 2007, 132(6): 1876-1881.
- [52] Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(7): 624-631.
- [53] Silvestri M, Sabatini F, Sale R, et al. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 35(5): 358-363.
- [54] Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, et al. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 30(5): 385-392.
- [55] Zhao H, Li R, Lv Y, et al. Albuterol inhalation increases FeNO level in steroid-naive asthmatics but not COPD patients with reversibility[J]. *Clin Respir J*, 2015.

( 本文编辑: 王庆红 )