

论著·临床研究

上下气道呼出气一氧化氮与哮喘 控制水平的相关性研究

母东勤 潘家华

(安徽医科大学附属省立医院儿科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨联合检测呼出气一氧化氮(FeNO)及鼻呼出气一氧化氮(FnNO)的临床价值及其与哮喘控制水平的关系。**方法** 选取2018年1~6月诊断为哮喘并处于慢性持续期的患儿120例为研究对象。所有患儿进行儿童哮喘控制测试(C-ACT),得分>23分为控制组,20~23分为部分控制组,≤19分为未控制组,每组各40例;同时依据哮喘患儿有无合并过敏性鼻炎分为未合并鼻炎组($n=55$)和合并鼻炎组($n=65$);同期收集健康体检儿童40例为对照组。哮喘患儿及对照组儿童均检测FeNO与FnNO水平。**结果** 不同水平控制组内FeNO值以未控制组最高,部分控制组其次,控制组最低($P<0.05$),其中未控制组及部分控制组FeNO值高于对照组($P<0.05$);未控制组与部分控制组FnNO值高于完全控制组及对照组($P<0.05$),完全控制组FnNO值高于对照组($P<0.05$)。合并鼻炎组FeNO与FnNO值均高于未合并鼻炎组($P<0.05$)。**结论** FeNO可用于来评估哮喘控制情况,与FnNO联合可评估上下气道炎症情况,为上下气道联合治疗提供依据。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 426-430]

[关键词] 哮喘; 儿童哮喘控制测试; 呼出气一氧化氮; 鼻炎; 儿童

Correlation of fractional exhaled nitric oxide in the upper and lower airways with the level of asthma control

MU Dong-Qin, PAN Jia-Hua. Department of Pediatrics, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China (Pan J-H, Email: panjiahua1960@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical value of combined measurement of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and nasal fractional exhaled nitric oxide (FnNO) and its correlation with the level of asthma control. **Methods** A total of 120 children who were diagnosed with asthma from January to June, 2018 and were in the chronic persistent stage were enrolled as subjects. The childhood asthma control test (C-ACT) was performed for all the 120 children. According to the C-ACT score, these children were divided into 4 groups: complete control group with a C-ACT score of >23, partial control group with a C-ACT score of 20-23, and uncontrolled group with a C-ACT score of ≤19 ($n=40$ each). According to the presence or absence of allergic rhinitis, they were divided into 2 groups: non-rhinitis group with 55 children and rhinitis group with 65 children. A total of 40 children who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as the control group. FeNO and FnNO levels were measured for all the 120 children. **Results** The uncontrolled group had the highest level of FeNO, followed by the partial control group and the complete control group ($P<0.05$). The uncontrolled and partial control groups had a significantly higher level of FeNO than the control group ($P<0.05$). The uncontrolled and partial control groups had a significantly higher level of FnNO than the complete control and control groups ($P<0.05$). The rhinitis group had significantly higher FeNO and FnNO levels than the non-rhinitis group ($P<0.05$). **Conclusions** FeNO can be used to assess the level of asthma control in children, and its combination with FnNO may be useful for the evaluation of the degree of inflammation in the upper and lower airways and provide a basis for the combined treatment of the upper and lower airways.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(5): 426-430]

Key words: Asthma; Childhood asthma control test; Fractional exhaled nitric oxide; Rhinitis; Child

[收稿日期] 2018-10-23; [接受日期] 2019-03-25

[作者简介] 母东勤, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 潘家华, 男, 主任医师, 教授。Email: panjiahua1960@163.com。

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA), 简称哮喘, 是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病, 发病率逐年增高^[1]。最新《全球哮喘防治倡议》(Global Initiative for Asthma, GINA) 强调指出^[2], 哮喘是以慢性气道炎症为特征的异质性疾病, 慢性炎症和异质性的持续存在, 会导致哮喘的急性发作, 严重时可能会致命。因此, 对哮喘的病情评估至关重要, 目前针对儿童哮喘缓解期的病情评估主要依据 2016 年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中的哮喘控制水平分级判断标准^[3]及 GINA 指南^[2]推荐的 c-ACT 评分, 二者存在主观性、刻意性。基于哮喘的本质是慢性气道炎症, 因此寻求客观的炎症指标评估病情较为重要。目前临床上评估气道炎症主要包括诱导痰嗜酸性粒细胞计数, 支气管镜内膜活检、支气管肺泡灌洗、呼出气冷凝物和呼出气一氧化氮 (FeNO)。FeNO 测定早在十几年前就被提出, 临床上多单独检测 FeNO 用于评估哮喘的控制情况, 但鼻腔和鼻窦存在炎症时, 也会影响气道 NO 的产生, 因此需要鉴别上气道炎症是否影响 FeNO 及鼻呼出气一氧化氮 (FnNO) 水平, 是否与哮喘控制水平相关。最近几年的 GINA 指南指出, 仅 FeNO 一项测定不足以帮助哮喘诊疗。2017 年《肺部疾病呼气标志物技术标准》^[4]推荐气道 NO 呼气联合检测 (FeNO+FnNO), 用于鼻炎、哮喘及鼻炎合并哮喘的诊治。国内外均有文献报道 FeNO 对哮喘的病情评估具有临床价值^[5-6], 但是将 FeNO 与 FnNO 联合用于哮喘的评估鲜有报道, 因此, 本课题观察 FeNO 与 FnNO 联合检测与哮喘控制水平的关系, 探讨有无临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1~6 月于安徽省立医院就诊并诊断为哮喘的患儿为研究对象。入选标准: 按照 GINA 标准^[2]诊断为哮喘并已接受标准方案治疗 3 个月以上的慢性持续期患儿, 同时按照 2010 年《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[7]中的诊断标准分为合并鼻炎组和未合并鼻炎组, 若合并过敏性鼻炎, 需同时按过敏性鼻炎标准方案治疗。排除标准: (1) 患儿及家长有器质性精神疾病; (2) 合并

器质性病变, 如支气管肺发育不良、脊柱畸形、原发性纤毛运动障碍、慢性鼻-鼻窦炎、弥漫性泛细支气管炎等; (3) 不宜做 FeNO 及 FnNO 测定的患儿 (如肺大疱、气胸、鼻窦口不通等)。根据 c-ACT 评分设立对照组、部分控制组和未控制组, 每组按纳入、排除标准各入选 40 例患儿, 共计 120 例哮喘患儿纳入本研究, 其中男 74 例, 女 46 例, 年龄 4~11 岁。另选取 40 例健康体检儿童为对照组, 其中男 24 例, 女 16 例, 年龄 4~11 岁; 排除近 2 周有发热、呼吸道感染、喘息病史, 以及有易过敏体质、过敏性疾病家族史及合并过敏性鼻炎发作期的儿童。

1.2 C-ACT 评估

C-ACT 是 GINA 指南推荐的评估哮喘儿童近 4 周哮喘控制情况的问卷量表。该测试问卷包括 7 个问题, 满分 27 分, 1~4 题由患儿单独完成, 如果患儿需要帮助, 家长可以帮助患儿阅读或理解问题, 但要让患儿自己选择答案; 5~7 题由家长完成, 但注意不要受患儿答案影响。最后由医生将各项得分累加算出总分并进行分析, 得分 >23 分为控制组, 20~23 分为部分控制组, ≤ 19 分为未控制组。

1.3 FeNO 及 FnNO 测定

测定仪采用无锡尚沃生物有限公司生产的纳库仑一氧化氮分析仪, 产品型号为 SU-02E, 采用 FeNO+FnNO 连测。所有受试者参加检测前 1 h 无吸烟或被动吸烟、未饮食、未做剧烈运动、未参加肺功能检查。检测前 3 h 未进食韭菜、葱蒜、芥蓝、甜菜根、卷心菜、芹菜、莴笋、萝卜等蔬菜及烟熏制的鱼、肉类食品 (富含氮或精氨酸的食物)。按照测试指南^[4]的要求进行 FeNO 及 FnNO 测定: (1) FeNO 测定: 测试对象利用过滤器吸入无 NO 的气体达肺总量, 然后呼出肺内气体, 呼气时维持呼气流速在 50 mL/s, 使呼出气到达一个稳定的平台期超过 3 s, 完毕后仪器自动显示测量数值和分析的曲线。(2) FnNO 测定: 测试前检查测试对象鼻腔, 清洗鼻腔, 保证鼻腔通畅, 利用鼻呼头堵住一侧鼻孔, 并连接导管抽吸鼻腔内气体, 流速维持在 5 mL/s, 利用电化学感受器连续分析鼻腔气体, 测试过程中采用“吹笛样呼气法”保证测试对象软腭封闭, 哨声响后开始采集鼻腔气体达 6 s 以上, 且哨声响量、连续无间断。整个过程由专人指导实施, 以减少误差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

哮喘未控制组、部分控制组、控制组及对照组性别、年龄、身高、体重等一般情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表1); 未合并鼻炎组与合并鼻炎组性别、年龄、身高、体重、C-ACT 评分等一般情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表2)。

2.2 FeNO 与 FnNO 值

不同控制水平哮喘患儿 FeNO 值及 FnNO 值比

较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。FeNO 值在未控制组最高, 部分控制组其次, 完全控制组最低 ($P < 0.05$), 其中未控制组及部分控制组 FeNO 值高于对照组 ($P < 0.05$), 完全控制组 FeNO 值与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 未控制组与部分控制组 FnNO 值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但高于完全控制组及对照组 ($P < 0.05$), 完全控制组 FnNO 值高于对照组 ($P < 0.05$) (表3)。合并鼻炎组 FeNO 与 FnNO 值均高于未合并鼻炎组 ($P < 0.05$) (表4)。

表1 不同控制水平哮喘患儿一般情况比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
对照组	40	24/16	7.2 \pm 0.7	126 \pm 6	28 \pm 5
控制组	40	26/14	6.6 \pm 1.6	123 \pm 10	27 \pm 7
部分控制组	40	27/13	7.2 \pm 2.0	127 \pm 13	28 \pm 10
未控制组	40	21/19	7.3 \pm 2.2	129 \pm 13	28 \pm 7
$F(\chi^2)$ 值		(2.212)	1.463	1.938	0.285
P 值		0.530	0.227	0.126	0.836

表2 未合并鼻炎组与合并鼻炎组患儿一般情况比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	C-ACT 评分 ($\bar{x} \pm s$)
未合并鼻炎组	55	30/25	6.8 \pm 2.0	124 \pm 13	26 \pm 8	20 \pm 5
合并鼻炎组	65	44/21	7.2 \pm 1.9	129 \pm 12	29 \pm 9	21 \pm 4
$t(\chi^2)$ 值		(2.178)	1.143	1.961	1.903	0.340
P 值		0.140	0.934	0.641	0.240	0.274

表3 不同控制水平哮喘患儿 FeNO 及 FnNO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ppb)

组别	例数	FeNO	FnNO
对照组	40	10 \pm 4	444 \pm 128
完全控制组	40	14 \pm 4	605 \pm 272 ^a
部分控制组	40	26 \pm 11 ^{a,b}	665 \pm 448 ^{a,b}
未控制组	40	35 \pm 19 ^{a,b,c}	666 \pm 427 ^{a,b}
F 值		40.236	7.450
P 值		<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与完全控制组比较, $P < 0.05$; c 示与部分控制组比较 $P < 0.05$ 。1 ppb = 1×10^{-9} mol/L。

表4 未合并鼻炎组与合并鼻炎组患儿 FeNO 及 FnNO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ppb)

组别	例数	FeNO	FnNO
未合并鼻炎组	55	22 \pm 11	477 \pm 209
合并鼻炎组	65	28 \pm 18	788 \pm 420
t 值		1.997	4.982
P 值		0.010	0.001

注: 1 ppb = 1×10^{-9} mol/L。

3 讨论

NO是机体产生的一种内源性生物调节分子,不仅能维持正常的生理活动,还参与复杂的病理生理过程。气道内NO主要由鼻和支气管上皮细胞及炎症细胞在诱导型一氧化氮合酶(iNOS)参与下产生,可作为反映气道炎症的无创性指标。FeNO的正常值与种族、年龄、性别、身高等诸多因素相关^[8-9]。Th2引发的炎症伴随呼出气NO的增高,嗜酸性粒细胞、肥大细胞、IgE、白介素等炎症因子可刺激气道上皮细胞产生NO,在哮喘患儿中升高,且过敏因素越多FeNO可能越高^[10]。2017年柳叶刀共识肯定了FeNO与糖皮质激素、抗白介素13、抗白介素4及抗IgE治疗反应的相关性^[11]。另有研究发现,高FeNO水平和气道高反应性明显相关^[12],推荐以31ppb作为切点,预测患者在接下来1年内发生哮喘恶化的可能性高^[13]。不仅如此,研究表明检测FeNO还易于早期发现ICS依从性差的患者,明确自己处于高水平FeNO的患者,配合依从性明显改善^[14]。本研究发现,FeNO值在不同的哮喘控制水平上存在差异,未控制组值最高,部分控制组其次,控制组最低,FeNO值能帮助判断哮喘控制情况,可作为监测病情的客观指标,与国内外相关研究结果相似^[5-6]。同时,高水平的FeNO能够提示哮喘儿童下呼吸道处于较高的炎症水平,可能诱发哮喘急性发作,建议干预治疗及避免接触变应原,以减少或者避免哮喘急性发作。

鼻腔和鼻窦也被认为是NO重要的来源,过敏性鼻炎患者鼻腔中NO水平升高^[15]。相反,在一些气道疾病,如原发性纤毛运动障碍^[16]、慢性鼻-鼻窦炎^[17]和弥漫性泛细支气管炎^[18],鼻腔NO水平下降。在本次研究中,哮喘患儿的FnNO值明显高于对照组儿童,而且不同的控制水平FnNO值存在一定的差异性,未控制组、部分控制组FnNO值均高于控制组,且差异具有统计学意义;未控制组与部分控制组FnNO值比较,差异无统计学意义。据此,我们发现哮喘患儿FnNO值高于对照组儿童,且控制水平越差,FnNO值越高。FnNO所代表的上气道炎症与哮喘控制水平有关,高水平的FnNO值提示哮喘控制不佳,建议持续性哮喘患者应评估其上气道炎症,明确有无鼻炎等上气道疾病,

并及时干预。

上气道疾病与哮喘密切相关,持续性上气道疾病患者应进行哮喘评估。尤其是长期AR患者,应评估气道高反应性、肺通气功能、皮肤过敏原试验、总IgE水平及上下气道NO水平等。有研究表明,过敏性鼻炎和哮喘患者的哮喘控制水平是相关的,过敏性鼻炎越重,哮喘控制水平越低^[19-20]。临床上,哮喘合并鼻炎患儿具有较高的患病率,二者病理生理过程都是以嗜酸性粒细胞增多、肥大细胞脱颗粒及Th2细胞相关细胞因子产生增加为特征,即同一气道理论^[21]。有研究发现上气道疾病与气道高反应之间存在关系,并且与FeNO水平相关,这种关联表明上气道和下气道都存在嗜酸性炎症,并支持同一气道理论^[12]。我国钟南山院士也提出哮喘和鼻炎属同一气道,同一疾病,治疗也相互影响。一项Meta分析显示我国有三分之一的过敏性鼻炎患儿伴发哮喘,超过一半的哮喘患儿伴发过敏性鼻炎^[22],国外也有调查显示大多数哮喘患者并发过敏性鼻炎,高达40%的过敏性鼻炎患者有哮喘^[23]。本次调查入组的120例哮喘患儿,其中合并鼻炎者65例,与我国调查结果相近。基于同一气道理论,本研究根据有无合并鼻炎进行分组,比较哮喘合并鼻炎组与未合并鼻炎组c-ACT评分、FeNO和FnNO值,以期发现鼻炎与哮喘控制水平的关系,结果显示两组c-ACT评分比较并未见到明显差异性,可能与鼻炎处于非发作期、调查时间短有关。但是,合并鼻炎组FeNO和FnNO值均显著高于未合并鼻炎组,差异具有统计学意义,可以看到合并鼻炎组患儿以NO为代表的上下气道炎症水平均高于未合并鼻炎组,前者更有可能诱发哮喘的急性发作。结果的产生可能与上气道产生的NO进入下气道有关,或者FeNO和FnNO存在一定的相关性。

通过本研究发现,FeNO+FnNO联合检测,可以更好地评估哮喘的病情,对发现影响哮喘治疗效果的上气道疾病有临床价值,及时的检测能帮助临床医生评估上下气道炎症的程度,指导治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.

- [2] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2016). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>.
- [3] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-180.
- [4] Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1600965.
- [5] 侯萍, 单丽沈, 蔡栩栩, 等. 哮喘儿童呼气一氧化氮与肺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): 707-712.
- [6] 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.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年, 重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7-8.
- [8] 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.
- [9] 广州呼吸疾病研究所, 首都医科大学附属北京儿童医院, 卫生部中日友好医院, 等. 中国人呼呼气一氧化氮 (FeNO) 正常值全国多中心研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 341-345.
- [10] Jang WN, Park IS, Choi CH, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2013, 5(3): 155-161.
- [11] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases[J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 350-400.
- [12] Lluncor M, Barranco P, Amaya ED, et al. Relationship between upper airway diseases, exhaled nitric oxide, and bronchial hyperresponsiveness to methacholine[J]. *J Asthma*, 2018. doi: 10.1080/02770903.2018.1429465. [Epub ahead of print]
- [13] Visitsunthorn N, Mahawichit N, Maneechotesuwan K. Association between levels of fractional exhaled nitric oxide and asthma exacerbations in Thai children[J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 71-77.
- [14] Price D, Ryan D, Burden A, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3(1): 37.
- [15] Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME[J]. *Allergy*, 2015, 58(9): 885-892.
- [16] Alsaadi MM, Habib SS, Al Muqhem BA, et al. Significance of fractional exhaled nitric oxide measurements in detecting primary ciliary dyskinesia in Saudi children[J]. *Saudi Med J*, 2013, 34(1): 24-28.
- [17] Kambara R, Minami T, Akazawa H, et al. Lower airway inflammation in eosinophilic chronic rhinosinusitis as determined by exhaled nitric oxide[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 173(4): 225-232.
- [18] Nakano H, Ide H, Imada M, et al. Reduced nasal nitric oxide in diffuse panbronchiolitis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(6): 2218-2220.
- [19] Oka A, Hirano T, Yamaji Y, et al. Determinants of incomplete asthma control in patients with allergic rhinitis and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(1): 160-164.
- [20] Oka A, Matsunaga K, Kamei T, et al. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(2): 172-178.
- [21] Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine[J]. *Allergol Int*, 2016, 65(3): 243-252.
- [22] Kou W, Li X, Yao H, et al. Meta-analysis of the comorbidity rate of allergic rhinitis and asthma in Chinese children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 107: 131-134.
- [23] Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5): 1049-1062.

(本文编辑: 万静)