

婴幼儿喘息患儿呼出气一氧化氮的变化及临床意义

温志红, 杨英杰, 王美春, 杨彩琼

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(编号:S201551)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院儿科

作者简介: 温志红(1967-), 女, 医学硕士, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 儿科呼吸性和免疫性疾病的诊治。E-mail: wenzhihongde@163.com

[摘要] **目的** 通过动态监测婴幼儿喘息患儿治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO)浓度变化, 评价 FeNO 在婴幼儿喘息性疾病中的临床作用。**方法** 根据哮喘预测指数(API)将 105 例婴幼儿喘息患儿分为哮喘预测指数阳性组(APIP 组)62 例和哮喘预测指数阴性组(APIN 组)43 例, 并设健康对照组 20 例。检测并比较 APIP 组和 APIN 组婴幼儿喘息患儿急性发作期、治疗后 1 个月、3 个月 FeNO 浓度变化趋势。**结果** APIP 组患儿在喘息发作期、治疗后 1 个月、3 个月 FeNO 值均显著高于 APIN 组(P 均 <0.05)及对照组(P 均 <0.05); 而 APIN 组患儿在喘息发作期、治疗后 1 个月高于对照组(P 均 <0.05), 治疗后 3 个月降至正常水平。APIP 组、APIN 组患儿在治疗后 1 个月、3 个月 FeNO 值均低于喘息发作期(P 均 <0.05)。**结论** FeNO 可以反映婴幼儿喘息患儿气道炎症及程度, 对婴幼儿喘息患儿抗炎药物的使用具有临床指导意义。

[关键词] 喘息; 婴幼儿; 呼出气一氧化氮; 哮喘预测指数
[中图分类号] R 725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)04-0303-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.04.02

Study on fractional exhaled nitric oxide in infants and toddlers with recurrent wheeze WEN Zhi-hong, YANG Ying-jie, WANG Mei-chun, et al. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical value of fractional exhaled nitric oxide(FeNO) in wheezy infants and toddlers with asthma predictive index positive(API-positive) or asthma predictive index negative(API-negative) by continuously monitoring the concentrations of FeNO. **Methods** A total of 105 wheezy infants and toddlers were enrolled as the experimental subjects and were divided into API-positive group and API-negative group. Twenty healthy children were collected as the control group. The levels of FeNO were determined using the off-line tidal breathing technique in the acute stage, the first month and the third month after the treatment and the levels of FeNO were compared among the three groups. **Results** The FeNO levels of the API-positive group were significantly higher than those of the API-negative group and those of the control group in the acute stage or on the first month and the third month after the treatment($P<0.05$). In the API-negative group, the FeNO levels of wheezy cases on the first month after the treatment were still significantly higher than those of the controls($P<0.05$), but the FeNO levels decreased to the normal level on the third month. In the API-positive group and the API-negative group, the FeNO levels of wheezy cases were significantly lower than those of the controls both on the first month and on the third month after the treatment($P<0.05$). **Conclusion** Continuously monitoring concentration of FeNO may be used to reflect the airway inflammation in the infants and toddlers with recurrent wheeze and FeNO may be contributed to the guideline of anti-inflammation therapy.

[Key words] Wheeze; Infants and toddlers; Fractional exhaled nitric oxide; Asthma predictive index

婴幼儿喘息性疾病在儿科很常见,但目前临床上对婴幼儿喘息患儿的干预性治疗仍处于探索阶段,治疗的时机、药物剂量调整、疗程尚未达成共识。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)被列为支气管哮喘气道炎症的无创标志物^[1]。我们动态监测婴幼儿喘息患儿 FeNO 水平,探讨 FeNO 在婴幼儿喘息性疾病的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 105 例婴幼儿喘息患儿均为 2014-11~2016-03 在我院儿科住院或门诊患者,男 71 例,女 34 例,平均年龄(19.29±8.49)月;无心脏病、支气管肺发育不良、胸廓畸形等疾病,1 月内未使用糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂。健康对照组儿童 20 例,男 14 例,女 6 例,平均年龄(18.35±6.34)月;近 4 周无呼吸道感染史且无激素、白三烯受体拮抗剂使用史;一、二级亲属无喘息史及过敏性疾病史。

1.1.1 哮喘预测指数(predictive index negative, API)阳性判断标准^[1] 生后 3 年内反复喘息的儿童,1 年内喘息发作≥4 次,符合以下 1 项主要指标或 2 项次要指标,则为哮喘预测指数阳性(asthma predictive index positive, APIP)。主要指标:父母有哮喘史,医师诊断为变应性皮炎,有吸入变应原致敏依据。次要指标:食物变应原致敏依据,与上呼吸道感染无关的喘息,外周血中嗜酸性粒细胞≥4%。

1.1.2 分组 105 例喘息患儿根据 API 分为 API 阳性组(APIP 组)62 例,男 46 例,女 16 例,平均年龄(19.98±8.30)月;API 阴性组(APIN 组)43 例,男 25 例,女 18 例,平均年龄(18.27±8.74)月。

1.2 研究方法

1.2.1 FeNO 检测方法 FeNO 采用离线潮气呼气测定技术,仪器为无锡尚沃生物科技有限公司 Sunvou-D100 纳库仑一氧化氮分析仪。由受过正规培训的专业人员严格按照操作流程对入选儿童进行 FeNO 检测。根据患儿年龄选择不同型号潮气面罩,将潮气面罩通过潮气离线采样器与纳库仑呼气分析仪专用采样气袋连接好,被测儿童在睡眠、平静呼吸状态下,将面罩扣紧受试者口鼻,防止漏气,潮气呼吸 30~60 s 至采样气袋半满后,将收集好气体的气袋与仪器连接,测定离线 FeNO 水平,检测结果的单位为 ppb(parts per billion)。

1.2.2 治疗方法 APIP 组和 APIN 组患儿在急性发作期检测 FeNO,抗感染、抗炎、平喘治疗至喘息缓解,随后吸入氟替卡松气雾剂(fluticasone, FP)[商品名:辅舒酮,葛兰素史克(中国)投资有限公司生

产;125 mg/揲,1 揲/次,2 次/d]和/或联用孟鲁司特钠(商品名:顺尔宁,杭州默沙东制药有限公司生产;4 mg/次,1 次/d)。剂量调整:每月复诊,如近 1 个月内无喘息、呼吸道感染,则 FP 减量 50%;若仍存在喘息、咳嗽,则维持原剂量治疗。治疗 1 个月、3 个月再次复查 FeNO。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 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,采用重复测量数据两因素多水平方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

无论是 APIP 组还是 APIN 组,婴幼儿喘息患儿 FeNO 水平均高于对照组,且 API 阳性组 FeNO 水平高于 API 阴性组。与治疗前比较,治疗后两组患儿 FeNO 水平均呈下降趋势。API 阴性组在治疗 3 个月后 FeNO 水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组研究对象不同时段 FeNO 水平比较[($\bar{x} \pm s$), ppb]

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
APIP 组	62	32.24±15.04 ^{■△}	21.22±11.47 ^{※△}	15.61±7.66 ^{※△}
APIN 组	43	16.14±6.35 [△]	12.10±4.59 ^{※△}	9.40±2.92 [※]
对照组	20	9.45±3.19	—	—

注:对照组只测量一个时段,后两个时段按第一个时段测定值。经重复测量数据两因素多水平方差分析, $F_{\text{组间}}=91.87, F_{\text{时段}}=48.17, F_{\text{组间} \times \text{时段}}=9.603, P_{\text{组间}}=0.000, P_{\text{时段}}=0.000, P_{\text{组间} \times \text{时段}}=0.000$;组内与治疗前比较,※ $P < 0.05$;组间同一时段比较,■ $P < 0.05$;与对照组比较,△ $P < 0.05$

3 讨论

3.1 1991 年 Gustafsson^[2]首次发现人的呼气中存在一氧化氮(NO),随后的研究发现^[3~5],FeNO 与支气管哮喘患者诱导痰、支气管肺泡灌洗液的嗜酸性粒细胞水平相一致,并且与气道炎症的严重程度呈正相关性,更有学者提出 FeNO 检测可用来监测无临床症状的支气管哮喘患儿气道炎症变化。我们的研究显示,无论是 APIP 组还是 APIN 组的婴幼儿喘息患儿喘息发作期 FeNO 均高于对照组,说明婴幼儿喘息患儿喘息发作期确实存在气道炎症;而 APIP 组 FeNO 高于 APIN 组,提示 APIP 喘息患儿气道炎症更为严重。这与国外报道的反复喘息 APIP 的婴幼儿具有较高水平 FeNO 值一致^[6]。我们还发现婴幼儿喘息患儿经 ICS、白三烯受体拮抗剂抗炎治疗,喘息缓解后 FeNO 仍高于正常水平,提示婴幼儿喘息患儿喘息发作期及喘息控制后均存在气道炎症。目前 APIP 婴幼儿喘息患儿主张 ICS 规范化治疗^[1],而对于喘息发作次数未达 4 次,却有哮喘高危因素

的婴幼儿喘息患儿及 APIN 患儿是否需抗炎治疗以及抗炎药物剂量、疗程尚未达成共识。仅根据临床症状、肺功能制定治疗方案并没有针对气道炎症的本质,若使用能客观反映气道炎症的指标来指导抗炎治疗更为合理,并且当临床症状改善尚不明显时,也能灵敏地反映气道炎症变化情况。FeNO 作为气道炎症的标记物^[7~9],具有无创、快速、简便、重复性好等优点^[10]。因此通过 FeNO 的动态监测来反映抗炎治疗的效果是可行的。我们研究表明,APIP 婴幼儿喘息患儿经抗炎治疗后,FeNO 呈逐步下降趋势,但随访至第 3 个月 FeNO 仍高于对照组,而 APIN 患儿治疗后 1~3 个月 FeNO 即恢复正常,提示 APIP 患儿气道炎症持续时间较 APIN 患儿长,APIP 患儿抗炎治疗时间要长于 APIN 组,同时也佐证 APIP 喘息患儿需规范治疗。由此可知,FeNO 有助于指导婴幼儿喘息患儿抗炎药物剂量调整及使用时间长短。

3.2 婴幼儿喘息是一种异质性疾病,如能从喘息的婴幼儿中把可能发展为哮喘的患儿识别出来,予以有效的干预及规范化管理,有利于哮喘的早期防治。目前临床上广泛地将 API 作为 5 岁以下喘息患儿是否发展为哮喘的预测工具。API 阳性患儿 77% 在学龄期发展为哮喘,API 阴性患儿仅 3% 在学龄期发展为哮喘^[11]。但 API 不适用于评估 1 年内喘息次数 ≤ 4 次却有特应体质及哮喘家族史的婴幼儿。Singer 等^[12]通过对 391 例 3~47 个月的儿童随访研究发现,日后发展为哮喘的儿童 FeNO 水平高于未发展为哮喘的儿童,且 FeNO 每增加 5ppb,发生哮喘的风险增加 2.44 倍。本组研究显示 APIP 喘息患儿 FeNO 水平处于持续高水平状态,预示今后发展为哮喘的风险更大,与 Ricciardolo 等^[13] 研究结果一致。因此,FeNO 检测可补充 API 临床应用的不足,FeNO 与 API 二者联合共同预测喘息婴幼儿日后发生哮喘的危险的准确性需更大样本量及更长的随访时间以证实。

参考文献

- 1 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.
- 2 Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 181(2):852-857.
- 3 Woo SI, Lee JH, Kim H, et al. Utility of fractional exhaled nitric oxide (FENO) measurements in diagnosing asthma[J]. Respir Med, 2012, 106(8):1103-1109.
- 4 Xu F, Zou Z, Yan S, et al. Fractional exhaled nitric oxide in relation to asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Chinese children[J]. J Asthma, 2011, 48(10):1001-1006.
- 5 Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, et al. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management[J]. Clin Respir J, 2012, 6(4):193-207.
- 6 Castro-Rodriguez JA, Sardon O, Pérez-Yarza EG, et al. Young infants with recurrent wheezing and positive asthma predictive index have higher levels of exhaled nitric oxide[J]. J of Asthma, 2013, 50(2):162-165.
- 7 Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma[J]. Thorax, 2010, 65(12):1039-1044.
- 8 Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation; an observational study in adults with asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(9):1175-1179.
- 9 Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, et al. Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma; a randomized, placebo-controlled study[J]. Chest, 2008, 134(4):740-745.
- 10 Lim KG, Mottram C. The Use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice[J]. Chest, 2008, 233(5):1232-1242.
- 11 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1):1403-1406.
- 12 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.
- 13 Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G, et al. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management[J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(1):e1-e8.

[收稿日期 2016-10-09][本文编辑 刘京虹]