

学意义($P < 0.05$)。本课题研究组新生儿窒息率(9.0%)与陈彩珍^[11]发现服用米非司酮紧急避孕药失败后新生儿窒息率(8.0%)接近。因此,从本课题观察结果来看,口服米非司酮后继续妊娠者胎儿畸形率、新生儿畸形率不高,但自然流产率、新生儿窒息率高于正常人群,要积极预防。

优生优育是我国一项基本国策,是事关全民族未来的大事。服用紧急避孕药失败后自然流产率、新生儿窒息率高于正常人群。为此要加强与孕妇沟通,尊重妇女本人意愿,终止妊娠或继续妊娠。如果继续妊娠尽早到保健机构做好产前保健,采取各种疾病筛查方法,及时诊断,进行综合干预治疗。

参考文献

1 Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcome [J]. Lancet, 2002, 359(9303):341-345.
2 United Nation. Program of action adopted at The International Conference on Population and Development[R]. Cario, S 1994;5-13.

3 潘亚娜,武雄飞.育龄妇女紧急避孕知识掌握及应用情况调查分析[J].中国临床新医学,2013,6(2):158-160.
4 乐杰,主编.妇产科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:365-366.
5 夏亚娣.浅谈紧急避孕药在乡村的认识误区[J].中国实用医药杂志,2011,6(21):179-181.
6 刘华玲.小剂量米非司酮左炔诺孕酮在紧急避孕中的临床观察[J].中国药物与临床,2012,12(6):792-793.
7 解春侠,陈先莲.米非司酮配伍米索前列醇终止早期高危妊娠[J].重庆医学,2010,39(13):1774.
8 张晏,乔根梅,朱蓬弟,等.三种不同剂量米非司酮用于紧急避孕的临床观察[J].中国计划生育学杂志,1998,6(8):343-345.
9 葛秦生,主编.临床生殖内分泌学[M].北京:科学技术文献出版社,2001:585-588.
10 Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice [J]. BMJ, 1997, 315(7099):32-34.
11 陈彩珍.服用紧急避孕药失败后对胎儿影响的临床分析[J].吉林医学,2011,32(27):5728-5729.

[收稿日期 2015-12-29][本文编辑 蓝斯琪]

课题研究·论著

哮喘儿童呼出气一氧化氮检测的临床应用

谢庆玲, 张迪雯, 王美春, 谭颖, 唐晓燕, 杨苏萍, 温志红, 甄宏

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(编号:S201315-06); 广西卫计委科研课题(编号:Z2013330)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院儿科

作者简介: 谢庆玲(1961-),女,大学本科,医学学士,主任医师,研究生导师,研究方向:儿童呼吸系统疾病的诊治。E-mail: qinglingxie@aliyun.com

【摘要】目的 通过监测哮喘儿童急性发作期与慢性持续期呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平变化,了解其在儿童哮喘病情严重程度评估及治疗过程中的指导作用,探讨儿童哮喘在疾病不同时期 FeNO 水平与气道炎症之间的关联性。**方法** 选取 87 例儿科门诊的 5~12 岁哮喘儿童,其中轻度哮喘组 45 例(男性 28 例,女性 17 例);中-重度哮喘组 42 例(男性 25 例,女性 17 例)。使用无锡尚沃生物科技有限公司生产的 SV-eNO-01 纳库仑一氧化氮检测器, Sunvou-D100 纳库仑呼气分析仪,分别于急性发作期及经治疗 4 周后的哮喘儿童进行 FeNO 水平检测,同步完成哮喘控制测试(ACT)评分。**结果** (1)哮喘儿童治疗前 FeNO 平均水平为 (43.52 ± 27.52) ppb,明显高于治疗后的 (19.33 ± 13.98) ppb 和健康对照组的 (7.89 ± 3.06) ppb,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗 4 周后哮喘儿童的 FeNO 平均水平仍高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)轻度哮喘组治疗前 FeNO 平均水平为 (28.49 ± 14.99) ppb,高于健康对照组($P < 0.01$);中-重度哮喘组治疗前 FeNO 平均水平为 (59.97 ± 29.37) ppb,明显高于轻度哮喘组和健康对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。(3)治疗后,轻度哮喘组 FeNO 平均水平为 (13.77 ± 7.19) ppb,与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。而中-重度哮喘组治疗后 FeNO 平均水平为 (27.84 ± 16.98) ppb,虽然下降但仍高于健康对照组($P < 0.01$)。(4)哮喘儿童 FeNO 平均水平变化与 ACT 评分呈负相关性, $r_{\text{急性发作期}} = -0.706$, $r_{\text{慢性持续期}} = -0.566$, P 均 $= 0.000$ 。**结论** 儿童哮喘急性发作期 FeNO 水平增高,以

中-重度急性发作尤其明显,哮喘规范治疗后 FeNO 水平下降,其对哮喘临床诊断和治疗方案制定有实用意义。

【关键词】 呼出气一氧化氮; 哮喘; 诊断; 治疗; 儿童

【中图分类号】 R 725.6 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2016)09-0784-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.09.08

Clinical practice of the parameters of fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children XIE Qing-ling, ZHANG Di-wen, WANG Mei-chun, et al. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the guiding role on the assessment of asthmatic status and the guidance of treatment by measuring the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels in children with asthma. **Methods** A total of 87 asthmatic children aged 5 ~ 12 years from pediatric outpatient were studied, including 45 cases of mild asthmatic exacerbation group and 42 cases of moderate-severe exacerbation group. The FeNO levels of the children with asthma were measured by using SV-eNO-01 Nano Coulomb Nitric Oxide Detector and Sunvou-D100 Nano Coulomb expiration Analyzer respectively in acute asthmatic exacerbation and after the treatment for four weeks, and the questionnaire of asthma control test (ACT) was completed at the same time. **Results** (1) The FeNO levels of asthmatic children (43.52 ± 27.52) ppb were significantly higher before the treatment than those after the treatment (19.33 ± 13.98) ppb and those of the control group (7.89 ± 3.06) ppb ($P < 0.01$). The levels of FeNO of asthmatic children after four weeks' treatment were still significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). (2) The levels of FeNO in the mild asthmatic exacerbation group (28.49 ± 14.99) ppb were significantly higher than those in the control group before the treatment ($P < 0.01$), and the levels of FeNO in the moderate-severe exacerbation group (59.97 ± 29.37) ppb were significantly higher than those in the mild exacerbation group and the control group before the treatment ($P < 0.01$). (3) There were no significant differences in FeNO levels between the mild asthmatic exacerbation group (13.77 ± 7.19) ppb and the control group after the treatment ($P > 0.05$), however, the FeNO levels in the moderate-severe exacerbation group (27.84 ± 16.98) ppb were significantly lower than those before the treatment but significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). (4) The variation of FeNO levels in the asthmatic children was positively correlated with ACT scores before ($r = -0.706$) and after the treatment ($r = -0.566$), $P = 0.000$. **Conclusion** FeNO levels are strongly related to the clinical features of childhood asthma. FeNO levels increase with the exacerbation of asthma and decrease after the standardized treatment.

【Key words】 Fractional exhaled nitric oxide; Asthma; Diagnosis; Treatment; Children

哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病,以慢性气道炎症和气道高反应性为特征。哮喘诊断主要依据病史、临床表现、肺功能检测、变应原检测、气道反应性检测等非特异性检查,目前仍缺乏准确客观的检测指标,较多依据临床经验判断,有一定的主观性,且不同医生诊断水平各异,有出现漏诊或误诊的情况。近年来,国外研究结果显示呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)可以有效反映气道炎症,并已逐渐广泛应用于临床,作为诊断哮喘的重要手段之一,同时可以作为哮喘患者治疗药物减量和停药以及预后监测的指标^[1]。本研究对哮喘儿童在急性发作期和慢性持续期进行 FeNO 水平检测,了解其与哮喘病情和严重程度的关系,探讨其在指导哮喘患儿治疗中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015-01 ~ 2015-12 就诊于广西壮族自治区人民医院儿科门诊的 5 ~ 12 岁哮喘儿

童共 87 例为哮喘儿童组,均符合哮喘诊断标准^[2]。所有对象入选时为初次确诊哮喘或哮喘诊断后未规范化治疗的患儿,处于急性发作期。参照“哮喘急性发作严重程度分级”^[2]标准将急性发作期哮喘儿童分为轻度哮喘组 45 例和中-重度哮喘组 42 例。轻度哮喘组男性 28 例,女性 17 例,平均年龄(8.04 ± 1.97)岁;中-重度哮喘组男性 25 例,女性 17 例,平均年龄(8.41 ± 2.24)岁。排除哮喘儿童合并心肺功能不全、急性肺损伤或重症肺炎,1 周内上有呼吸道感染病史者。健康对照组选取同期年龄、性别和身高体重均相似的门诊体检健康儿童 35 名,其中男性 23 名,女性 12 名,平均年龄(8.06 ± 2.45)岁,无影响 FeNO 检测值的疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 哮喘控制测试 (ACT) 评分^[3] 在环境安静独立空间内由专业人员一对一用统一的指导语对所有哮喘儿童于入组时即开始哮喘治疗前及规范治疗

4 周后分别进行 ACT 评分。根据结果,最终总分 25 分为完全控制,20~24 分为基本控制,低于 20 分为未控制。

1.2.2 FeNO 检查 采用无锡尚沃生物科技有限公司生产的 SV-eNO-01 纳库仑一氧化氮检测器,Sunvou-D100 纳库仑呼气分析仪。参照美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)推荐的 FeNO 标准化测定指南^[4],嘱受试儿童于检测前 6 h 内禁止使用短效支气管舒张剂,检测前 3 h 禁止进食富含氮或精氨酸的食物,如韭菜、葱蒜、芹菜、莴笋、菠菜、动物内脏、熏肉、咖啡等,检测前 1 h 禁止剧烈运动^[5];训练受试者能够正确完成规定动作后进行测定;测定时要求受试者取站立位或坐位,吸入无一氧化氮气体达到肺总量,后以 50 ml/s 的气流速度呼出^[6],至呼出气达稳定的平台期后维持 10 s 以上,系统即可测出相应的 FeNO 检测值。测定结果采用单位 ppb (parts per billion, 百亿分之单位)表示^[7]。

1.3 治疗方法

1.3.1 中-重度哮喘组急性发作的处理 三联雾化吸入(沙丁胺醇+异丙托溴胺+布地奈德),1 h 内 5~20 min 雾化 1 次共 2 次,评估病情有改善,继续观察 1 h 后给予发作后处理医嘱并列为研究对象。

1.3.2 中-重度哮喘组急性发作处理后及轻度哮喘组的治疗方案 (1)沙美特罗替卡松粉吸入剂(规格为 50 μg/100 μg 共 60 泡),每次吸入 1 泡,每天吸入 2 次,每 30 d 疗程复诊 1 次;(2)吸入沙丁胺醇气雾剂(规格为 100 μg/揞),每次吸入 1 揞,每天吸入 2 次,疗程 7 d;(3)15 例视情况联合给予口服糖皮质激素醋酸泼尼松每天 5~10 mg,疗程 3 d;(4)35 例应用孟鲁司特钠,每次口服 4~5 mg,每天睡前服用 1 次,疗程 5~10 d;(5)抗病毒药,25 例给予利巴韦林口服治疗 3~5 d;(6)14 例合并细菌感染患儿给予阿莫西林口服治疗;(7)若有咳嗽咳痰症状给予止咳化痰等对症处理。

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布、方差齐的计量资料,两样本均数比较采用 *t* 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验,两变量间关系采用 Pearson 相关分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘儿童治疗前后 FeNO 检测值的变化比较 87 例哮喘儿童治疗前 FeNO 水平明显高于治疗 4 周后和健康对照组,差异有统计学意义(*P* 均<0.01)。

治疗 4 周后哮喘儿童的 FeNO 水平仍高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。见表 1。

表 1 哮喘儿童治疗前后 FeNO 检测值的变化比较($\bar{x} \pm s$),ppb]

组 别	例数	FeNO
哮喘组治疗前	87	43.52 ± 27.52
哮喘组治疗后	87	19.33 ± 13.98 *
健康对照组	35	7.89 ± 3.06
<i>F</i>	—	42.800
<i>P</i>	—	0.000

注:治疗后与治疗前比较,**P*<0.05

2.2 三组哮喘儿童治疗前后 FeNO 检测值的变化比较 哮喘儿童治疗前,轻度哮喘组 FeNO 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01);中-重度哮喘组 FeNO 水平明显高于轻度哮喘组和健康对照组,差异有统计学意义(*P* 均<0.01)。治疗后,轻度哮喘组 FeNO 水平明显下降,与健康对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);而中-重度哮喘组治疗后 FeNO 水平尽管明显低于治疗前,但仍高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。见表 2。

表 2 三组哮喘儿童治疗前后 FeNO 检测值的变化比较($\bar{x} \pm s$),ppb]

组 别	例数	治疗前	治疗后
中-重度哮喘组	42	59.97 ± 29.37	27.84 ± 16.98 *
轻度哮喘组	45	28.49 ± 14.99	13.77 ± 7.19 *
健康对照组	35	7.89 ± 3.06	7.89 ± 3.06
<i>F</i>	—	62.966	27.113
<i>P</i>	—	0.000	0.000

注:与组内治疗前比较,**P*<0.05

2.3 哮喘儿童 FeNO 水平变化与 ACT 评分相关性分析 哮喘儿童治疗前急性发作期 ACT 评分完全控制 7 例(8.0%),基本控制 57 例(65.5%),未控制 23 例(26.4%),ACT 评分值为(16.20 ± 3.70)分;治疗后慢性持续期 ACT 评分完全控制 32 例(36.8%),基本控制 51 例(58.6%),未控制 4 例(4.6%),ACT 评分值为(22.15 ± 2.33)分,治疗前后 ACT 评分值比较差异有统计学意义(*t*=0.929,*P*<0.05)。根据 Pearson 相关性分析显示,哮喘儿童在急性发作期 FeNO 水平变化与 ACT 评分呈负相关性(*r*=−0.706,*P*=0.000);慢性持续期 FeNO 水平变化与 ACT 评分呈负相关性(*r*=−0.566,*P*=0.000)。

3 讨论

3.1 哮喘是由多种炎症细胞(嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、巨噬细胞、中性细胞等)、气道结构细胞和细

胞组分参与的气道慢性炎症性疾病^[2]。哮喘患儿不同疾病时期的临床表现并不能确切反映气道内炎症的严重程度,多数患儿在哮喘的临床缓解期无明显临床症状,但其气道炎症和高反应性长期存在^[8,9],即气道炎症控制程度并不与临床症状呈正相关。可见,哮喘控制良好的本质需要依赖于气道炎症的存在以及严重程度的评估。

3.2 FeNO 是近年来发现的由体内多种细胞产生的可以有效反映气道炎症的炎性标志物^[10]。一氧化氮是底物在一氧化氮合酶催化作用下形成。人体内主要存在三种一氧化氮合酶的同工酶:神经性一氧化氮合酶(nNOS)、内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)^[11],前二者为结构型同工酶,存在血小板、神经细胞和内皮细胞中,依赖钙离子和钙调蛋白调节激活,不受内毒素与细胞因子诱导,故作用极其迅速短暂,正常情况下诱导合成发挥细胞信息传递作用的生理量一氧化氮。活性相对较高 iNOS 主要存在于气道上皮细胞中,与微生物感染密切相关,不受钙离子浓度影响,主要存在于免疫细胞、巨噬细胞及中性粒细胞中,通常情况下机体组织几乎不表达,当细胞受到炎症等刺激后发动特异性表达,作用缓慢而持久,催化形成一氧化氮水平的能力显著,尤其在哮喘患者中高度表达,可以持久诱导合成大量的一氧化氮。干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 等体内多种因子对其表达有明显上调作用,体内各种激素则抑制其表达。研究资料显示 FeNO 与气道炎症、气道高反应性具有显著相关性。Warke 等^[12]对哮喘患者支气管肺泡灌洗,同时行 FeNO 检测,灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数与 FeNO 呈正相关,气道嗜酸性粒细胞炎症的特异度和敏感度分别为 81% 和 80%。本研究结果显示,在哮喘患儿急性发作期,中-重度哮喘组 FeNO 高于轻度哮喘组和健康对照组,轻度哮喘组也高于健康对照组,提示哮喘患儿急性发作期 FeNO 水平异常增高,其增高的幅度与发作严重程度相关联。在哮喘急性发作期,iNOS 在支气管壁表达,其表达程度与哮喘急性发作期严重程度呈正相关,尤其是在重度发作的哮喘患儿的呼吸道,iNOS 高度表达,并诱导合成大量一氧化氮,FeNO 反映气道炎症严重程度,提示气道存在嗜酸性粒细胞炎症。本组资料哮喘急性发作儿童吸入激素规范化治疗后,喘息症状减轻或消失,轻度哮喘组 FeNO 水平下降正常,而中-重度哮喘组 FeNO 水平仍高于轻度哮喘组和健康对照

组,FeNO 水平的下降情况与急性发作时的严重程度有一定的关联,尽管其临床症状得到缓解,FeNO 水平还处于异常增高的表达状态,气道炎症存在,需要持续药物治疗。对于部分哮喘患儿及家属对哮喘规范化治疗的依从性欠佳,在患儿临床症状逐渐减弱消失后自行停药。应用 FeNO 监测值正确地评估哮喘患儿的病情,联合临床发作程度将较好地判断气道炎症严重程度并作为哮喘治疗方案调整的重要依据。

参考文献

- 1 Wang W, Huang KW, Wu BM, et al. Correlation of eosinophil counts in induced sputum and fractional concentration of exhaled nitric oxide and lung functions in patients with mild to moderate asthma [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(17): 3157-3160.
- 2 中华医学会儿科学会呼吸学组,《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.
- 3 Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 59-65.
- 4 Society AT, Society ER. 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 Xia Q, Pan P, Wang Z, et al. Fractional exhaled nitric oxide in bronchial inflammatory lung diseases [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 39(4): 365-370.
- 6 Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review [J]. Chest, 2010, 138(3): 682-692.
- 7 Heijkenskjöld-Rentzhog C, Nordvall L, Janson C, et al. Alveolar and exhaled NO in relation to asthma characteristics—effects of correction for axial diffusion [J]. Allergy, 2014, 69(8): 1102-1111.
- 8 Bush A, Fleming L. Is asthma overdiagnosed? [J]. Arch Dis Child, 2016, 101(8): 688-689.
- 9 陈泓伶,谢庆玲,贺海兰,等. 哮喘儿童肺通气功能检测的临床分析[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(4): 305-310.
- 10 Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(3 Pt 1): 996-1001.
- 11 Delclaux C, Zerah-Lancener F, Mahut B, et al. Alveolar nitric oxide and effect of deep inspiration during methacholine challenge [J]. Chest, 2005, 127(5): 1696-1702.
- 12 Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma [J]. Thorax, 2002, 57(5): 383-387.