

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201301004

· 论著 ·

上下气道一氧化氮检测在持续性变应性鼻炎患者气道炎症评价中的意义

冷改彦¹, 庞新举¹, 程友², 王秋萍²

(1. 南京大学医学院 南京军区南京总医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210002; 2. 南京军区南京总医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210002)

摘要: **目的** 通过对持续性变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者上、下气道一氧化氮含量 (nitric oxide, NO) 的检测, 为 AR 患者的临床诊断、治疗及病情的评估提供帮助。**方法** 使用 NO 检测系统对 67 例持续性 AR 患者 (其中轻度持续性 AR 患者 28 例, 中重度持续性 AR 患者 39 例) 进行上、下气道呼出 NO 含量测定, 同时选择 30 例健康成人作为对照组。并采用肺功能仪评估肺功能。**结果** ①持续性 AR 患者上气道 NO 含量 (88.4 ± 3.5) ppb, 对照组上气道 NO 含量 (84.2 ± 2.6) ppb; 持续性 AR 患者上气道 NO 含量与正常对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。②持续性 AR 患者下气道 NO 含量为 (44.2 ± 3.6) ppb, 对照组下气道 NO 含量为 (15.7 ± 5.2) ppb; 持续性 AR 患者下气道 NO 含量显著高于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P = 0.000$)。③轻度持续性 AR 患者下气道 NO 含量 (22.7 ± 9.9) ppb, 中重度持续性 AR 患者下气道 NO 含量 (59.7 ± 4.0) ppb; 中重度持续性 AR 患者下气道 NO 含量明显高于轻度 AR 患者, 差异具有统计学意义 ($P = 0.000$)。④持续性 AR 患者上、下气道呼出 NO 含量之间不存在相关性 ($P = 0.354$)。**结论** NO 检测方便、快捷, 可以及时监测持续性 AR 患者下气道炎症程度, 对于临床尚无下气道炎症临床症状、肺功能正常, 但下气道呼出 NO 升高的持续性 AR 患者, 可以将下气道 NO 作为气道炎症及病情的监测指标, 指导临床治疗。上气道 NO 检测在变应性鼻炎患者气道炎症评价中的意义有待进一步研究评价。

关键词: 持续变应性鼻炎; 上气道一氧化氮; 下气道一氧化氮; 炎症; 评价

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

文章编号: 1007-1520(2013)01-0015-05

Significance of nitric oxide detection in evaluation of airway inflammation in persistent allergic rhinitis

LENG Gai-yan, PANG Xin-ju, CHENG You, et al.

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

Abstract: **Objective** To provide assistance for the diagnosis, treatment and evaluation of illness state via detecting the level of nitric oxide (NO) in airways of patients with persistent allergic rhinitis (PAR). **Methods** NO concentrations were detected with NIOX[®] analysis system in upper and lower airways of 67 PAR patients. Of them, 28 cases were mild and 39 were moderate to severe. 30 healthy adults were chosen as control. The pulmonary function was measured with Pony FX analysis system. **Results** ① The NO concentrations of upper airway of PAR group and the control group were (88.4 ± 3.5) ppb and (84.2 ± 2.6) ppb respectively, and the difference was statistically insignificant ($P > 0.005$). ② The NO concentration of lower airway in PAR group was ($44.2 \pm$

基金项目: 呼吸疾病国家重点实验室开放课题(2007DA780154F0907)。

作者简介: 冷改彦, 女, 硕士研究生。

通讯作者: 王秋萍, Email: qpwang1016@vip.sina.com.

3.6) ppb, which was much higher than that of the control group (15.7 ± 5.2) ppb with statistically significant difference ($P = 0.000$). ③ In the PAR group, the NO concentrations of lower airway in the mild subgroup and moderate to severe subgroup were (22.7 ± 9.9) ppb and (59.7 ± 4.0) ppb respectively, and the difference was statistically significant ($P = 0.000$). ④ There was no correlation between NO concentrations of upper and lower airway in PAR group. **Conclusion** With advantage of convenient and prompt monitoring the inflammatory degree of lower airway in PAR, concentration of lower airway NO may be used as an index for the management and treatment of PAR patients who have no symptoms of lower respiratory inflammation with normal pulmonary function but with increased lower airway NO concentration. Further study is required on the significance of upper airway NO measurement in estimating airway inflammation of AR.

Key words: Rhinitis, allergic, persistent; Upper airway nitric oxide; Lower airway nitric oxide; Inflammation; Estimate

上下气道炎症程度评价、疗效追踪等均需要准确可靠的评估方法。近年来,随着“炎症检测术”概念的提出,无创气道炎症检测技术日益受到广泛重视。NO 作为重要的气道炎症反应标志物之一,因其具有无创、重复性好、方便快捷等优点,近年来得到医学界的广泛关注。本研究通过检测持续变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者上、下气道 NO 含量,分析不同严重程度 AR 患者上、下气道 NO 含量的差异,了解其在过敏性鼻炎患者上下气道炎症评价中的意义,以期了解上、下气道 NO 检测的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据中华医学会耳鼻咽喉科学分会制定的 2004 年兰州会议 AR 诊断标准,选取 2011 年 6 月~9 月在南京军区南京总医院耳鼻咽喉科门诊就诊的 92 例 AR 患者,其中间歇性 AR 患者 11 例,持续性 AR 患者 81 例。81 例持续性 AR 患者中,伴有鼻息肉者 4 例,伴有哮喘者 3 例,伴有鼻中隔明显偏曲者 2 例,最近 1 个月内有使用鼻喷激素者 5 例。根据如下的纳入、排除标准,最后符合入组条件的持续性 AR 患者为 67 例(其中轻度持续性 AR 患者 28 例,中重度持续性 AR 患者 39 例),男 29 例,女 38 例,年龄 19 ~ 63 岁,平均年龄为 (32.0 ± 9.6) 岁;同期选取健康对照组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 19 ~ 54 岁,平均年龄为 (29.3 ± 6.4) 岁。纳入标准:①就诊时患者表现为鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏其中症状的 2 种或 2 种以上。②皮肤点刺试验阳性,过敏原为屋尘

螨、粉尘螨、热带螨、德国小蠊、蟑螂、花粉等(其中仅螨过敏者 46 例,螨伴有德国小蠊过敏者 32 例,螨伴有蟑螂过敏者 29 例,67 例患者均伴有不同程度的 2 种及 2 种以上过敏原阳性)。排除标准:①合并鼻息肉、鼻窦炎或哮喘等其他上下气道炎性疾病者。②鼻腔手术史、鼻腔解剖结构明显异常者。③心肺功能异常者。④最近 1 个月内有吸烟、呼吸道感染、全身及局部使用糖皮质激素药物史者。

1.2 实验方法

采用可移动式耐尔斯(NIOX[®] MINO Aero-crine AB, Solna, Sweden) NO 检测系统。上气道 NO 含量检测方法:受试者坐位,将橄榄形鼻探头置于一侧前鼻孔(设定呼吸流速为 5 ml/s),同时嘱受试者用另外一侧鼻孔呼吸,直至到规定的检测时间。通过取样管连续抽吸鼻腔 NO 气体,连续检测 3 次,取平均值。单位是 ppb (parts per billion, $1 \text{ ppb} = 1 \mu\text{l}/\text{m}^3 = 10^{-9}$)。下气道 NO 含量检测方法:受试者坐位,不夹鼻夹,呼气到残气位后咬住滤口器,吸气,使无 NO 的空气气体进入肺部,并达到肺总量位,然后持续地以 5 ml/s 的流速呼气,直到仪器显示时间到达末尾为止。指导受试者在整个呼气过程中尽量将检测指标保持在绿色区域内。持续检测 3 次,取平均值。单位是 ppb。

1.3 统计学分析

使用 SPSS16.0 软件对数据进行统计学处理。对计量资料进行单样本正态性检验,发现上、下气道 NO 含量等计量资料均为正态分布。计量资料上、下气道 NO 含量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对不同程度的持续性 AR 患者与健康对照组之间的上、下气道 NO 含量进行比较,用独立两样本比较的 t 检验。对持续性 AR 患者上、下气

道 NO 含量的相关性用 spearman 两参数相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 上气道 NO 含量

67 例持续性 AR 患者上气道呼出 NO 含量为 (88.4 ± 3.5) ppb, 其中男性患者为 (89.1 ± 3.6) ppb, 女性患者为 (87.3 ± 3.5) ppb。男女相比差别无统计学意义 ($P = 0.868$)。30 例健康对照组上气道呼出 NO 含量为 (84.2 ± 2.6) ppb。持续性 AR 患者与健康对照组上气道 NO 含量比较差异无统计学意义 ($P = 0.507$)。

2.2 下气道 NO 含量

本组 67 例持续性 AR 患者下气道 NO 含量为 (44.2 ± 3.6) ppb。其中男性患者为 (53.3 ± 4.3) ppb, 女性患者为 (36.1 ± 1.9) ppb。男女相比差别具有统计学意义 ($P = 0.040$)。30 例健康对照组下气道呼出 NO 含量为 (15.7 ± 5.2) ppb。持续性 AR 患者与健康对照组下气道 NO 含量相比, 差异具有统计学意义 ($P = 0.000$)。

对轻度、中重度持续性 AR 患者上、下气道 NO 含量的关系进行相关性分析, 发现其上、下气道 NO 含量之间不存在相关性 (P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1 不同程度 AR 患者及健康对照组间的上、下气道 NO 含量比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ppb]

分组	例数	上气道 NO 含量	下气道 NO 含量	r	P
持续变应性鼻炎	67	88.4 ± 3.5	44.2 ± 3.6	0.115	0.354
轻度	28	76.5 ± 3.0	22.7 ± 9.9	-0.099	0.6155
中重度	39	97.0 ± 3.7	59.7 ± 4.0	-0.168	0.306
健康对照组	30	84.2 ± 2.6	15.7 ± 5.2	0.325	0.080

注: $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

3 讨论

变应性鼻炎是最常见的呼吸道慢性疾病之一, 目前已成为一个全球性健康问题, 影响到 10% ~ 20% 的人群。AR 虽然不危及生命, 但可不同程度影响患者生活质量, 并可能导致其他相关疾病如鼻息肉^[1]、鼻窦炎、哮喘、支气管炎等。它是耳鼻咽喉头颈外科中最常见的疾病之一。临床评估 AR 主要分为患者主观评估和客观检测两部分, 其中, 对炎症反应程度的评估对临床诊治具有重要意义^[2]。近年来, NO 作为呼吸系统炎症反应的标志物引起重视^[3]。NO 是无色高脂溶性的小分子气体, 性质活泼不稳定, 半衰期为 10 s。在人体内以 L-精氨酸为底物, 在 NO 合酶的催化作用下合成 NO。现已发现人体内存在 3 种类型 NO 合酶^[4], I 型主要分布在脑和神经细胞内, 称为脑型或是神经型 NO 合酶; II 型主要分布在巨噬细胞和炎症反应区周围上皮细胞内, 在细胞激活后表达, 称为诱导型 NO 合酶; III 型存在于血管内皮细胞膜上, 称为内皮型 NO 合酶。神

经型和内皮型 NO 合酶是钙依赖性或是钙调蛋白依赖性酶类, 不受内环境影响而持续少量表达, 激素对其含量水平无明显影响。诱导型 NO 合酶是非钙依赖性酶类, 主要在转录水平影响 NO 含量。内毒素和促炎性反应细胞因子可通过核因子 KB 刺激基因转录, 进而诱导诱导型 NO 合酶表达, 产生大量 NO。激素可以抑制诱导型 NO 合酶的诱导作用。NO 在呼吸系统主要参与免疫防御、气道张力、黏膜血流、纤毛运动和腺体分泌的调节。鼻部炎症诊疗过程中的重要环节之一是对炎症进行准确、快速、无创的客观评估。目前, NO 作为反映下呼吸道炎症反应程度的标志物, 已在医学界取得一定共识, 在哮喘等下呼吸道炎性疾病的诊断及治疗监测过程中的作用也越来越受到重视。而其在鼻部炎症诊断及治疗中的临床应用价值尚未阐明。

目前, 对上气道 NO 含量尚无统一的检测标准及仪器, 且由于受试人群的年龄、种族, 样本量的局限性, 国内外关于鼻 NO 与 AR 的报道结论不一。有学者^[5]采用同一种 NO 检测仪器对同一批健康受试者进行 6 种不同方法的

鼻 NO 检测(呼气流速为 50 ml/s),研究发现,平静呼吸时检测鼻 NO 含量最低(364 ± 27) ppb,屏气法检测鼻 NO 含量最高(671 ± 66) ppb。由于本实验采用的检测仪器及检测方法与上述研究不同,故所得试验数据与上述研究没有可比性。Palm 等^[6]报道 AR 患者鼻 NO 含量无明显升高,Maniscalco 等^[7]的研究也显示鼻 NO 含量与正常对照组相比,差异无统计学意义。与本组试验结果相一致。Struben 等^[8]研究发现口服抗组胺及抗白三烯药物虽能明显缓解 AR 患者鼻塞、流涕等临床表现,但其上气道 NO 含量无明显变化。这就提示 AR 患者的鼻部症状与上气道 NO 含量之间无正相关。然而有研究报道^[9],季节性 AR 患者上气道 NO 含量显著高于对照组。本实验结果显示持续性 AR 患者上气道 NO 含量与健康对照组相比,无明显升高,可能原因有:①与这类患者鼻塞程度较重有关,进而影响了鼻腔内 NO 的扩散;②与过敏原种类有关,Moody 等^[10]研究发现,在常见的 8 种过敏原(尘螨、德国小蠊、蟑螂、葎草、花粉、狗毛、羽毛、车前草)中,仅有尘螨过敏者鼻 NO 含量升高;其三,本实验样本量小,同时该实验数据还表明,中重度持续性 AR 患者上气道 NO 含量高于轻度 AR 患者,具体原因尚待进一步探讨。

本研究结果显示持续性 AR 患者下气道呼出 NO 含量显著高于对照组参考值,与 Gratziou 等^[11]和 Lopuhaa 等^[12]在 AR 患者中的测量结果一致。这表明 AR 患者可存在没有临床症状的下气道慢性炎症。且本实验结果还显示中重度持续性 AR 患者的下气道 NO 含量显著高于轻度持续性 AR 患者,差异具有统计学意义($P = 0.000$),这提示 AR 患者的严重程度越高,其并发下气道慢性炎症的可能性越大,且程度也越严重。Olin 等^[13]也报道对于已确诊的 AR 患者,其下气道 NO 含量持续升高,预示着小气道炎症已存在,它将是发展为哮喘的危险因子。此外,该研究结果还显示男性持续性 AR 患者下气道 NO 含量高于女性,差异具有统计学意义($P = 0.040$)。这可能是由于男性 AR 患者体表面积大于女性患者,与 Olin 等^[14]进行的大样本研究结果相一致。

ATS 于 2011 年发布《FENO (Exhaled of Nitric Oxide, FENO) 临床应用指南》^[15],阐述了

FENO 可用以评估患者在接触过敏原后的过敏状态以及用于监测气道炎症、评估激素疗效、调整激素用量的作用。目前,国内外关于下气道 NO 检测主要应用于哮喘的临床诊断、疗效评估等。哮喘患者下气道呼出 NO 含量明显高于健康对照组^[16],该研究还指出 FENO 值的升高可作为哮喘患儿存在非特异性气道炎症的可靠指标,可预示病情控制情况。对于临床上无哮喘发作症状、肺功能正常,但气道炎症仍然存在的哮喘患儿,需要将下气道 NO 作为气道炎症及病情的监测指标,会取得更好的治疗和管理效果。

本研究显示,上、下气道 NO 含量检测快速无创,NO 含量检测是可靠地反映上呼吸道炎症反应程度的标志物之一,但 NO 含量检测在反应上气道炎症程度中的意义仍有待进一步深入研究。加强多中心、大样本的研究,对其临床应用价值可有更全面的认识,为进一步提高鼻及小气道炎症的诊疗水平提供重要的数据支持。

参考文献:

- [1] 吴敏曼,孙虹,李和清. 过敏性鼻炎对鼻息肉术后疗效的影响及其机制探讨[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2005,11(4):225-228.
- [2] 关鸿志,吴德云,郭玉璞. 侵袭性真菌性鼻窦炎的神经系统损害[J]. 中华神经科杂志,2002,35(6):342-344.
- [3] 周卫东,唐建英. 慢性鼻窦炎病人血清一氧化氮的测定[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2004,10(2):120-121.
- [4] Thomas L Poulos, CS Raman, Huiying. NO news is good news [J]. Science,1998,6(3):255-258.
- [5] de Winter-de Groot KM, Van der Ent CK. Measurement of nasal nitric oxide: evaluation of six different sampling methods [J]. Eur J Clin Invest, 2009,39(1):72-77.
- [6] Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of l-NAME [J]. Allergy, 2003,58(7):885-892.
- [7] Maniscalco M, Sofia M, Carratu L, et al. Effect of nitric oxide inhibition on nasal airway resistance after nasal allergen challenge in allergic rhinitis [J]. Eur J Clin Invest, 2001,31(5):462-466.
- [8] Struben VM, Wieringa MH, Feenstral L, et al. Nasal nitric oxide and nasal allergy [J]. Allergy, 2006,61(6):665-670.

(下转第 23 页)