

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221358

· 临床报道 ·

鼻呼出气一氧化氮在儿童慢性鼻窦炎中的变化及临床意义

刘小兰,冯志冠,易秋维,王卫,黄璐,郑跃杰,鲍燕敏
(深圳市儿童医院 呼吸科,广东 深圳 518038)

摘 要: **目的** 探讨鼻呼出气一氧化氮(FnNO)动态变化对儿童慢性鼻窦炎(CRS)的疗效评估及潜在病因分析的临床意义。**方法** 回顾 2018—2020 年深圳市儿童医院 933 例 FnNO 的检测结果,纳入其中随访 FnNO 变化的 20 例 CRS 住院患儿,根据过敏疾病史分为 CRS 伴过敏组(10 例)和 CRS 不伴过敏组(10 例)。应用 Sunvou FnNO 测定系统,采用鼻被动呼气+静音技术检测 FnNO 水平。**结果** ①20 例患儿病程均>3 个月,20 例伴有慢性咳嗽,16 例伴有鼻塞,10 例伴有过敏史;②随访 36 个月,20 例患儿治疗前后的 FnNO 值经比较差异具有统计学意义[(150±164)ppb vs (337±280)ppb, $P<0.05$];③CRS 伴过敏组治疗后较治疗前 FnNO 明显升高,经比较差异具有统计学意义[(136±116)ppb vs (519±280)ppb, $P<0.01$];而 CRS 不伴过敏组治疗前后的 FnNO 差异无统计学意义[(164±206)ppb vs (156±120)ppb, $P>0.05$];④10 例 CRS 不伴过敏组患者中,4 例 FnNO 水平持续降低,其中 3 例患儿确诊原发性纤毛运动障碍(PCD),多次复查 FnNO 均<77 ppb;1 例确诊囊性纤维化(CF)。**结论** 儿童 CRS 存在 FnNO 水平明显降低,可能与变态反应及鼻腔阻塞相关,而规律治疗后随访 FnNO 水平可逐渐趋于正常,少部分 FnNO 水平持续降低的患儿需警惕是否合并 PCD、CF 等基础疾病。

关 键 词:慢性鼻窦炎;鼻呼出气一氧化氮;儿童;过敏;原发性纤毛运动障碍

中图分类号:R765.4

Clinical significance of changes of nasal exhaled nitric oxide in children with chronic sinusitis

LIU Xiaolan, FENG Zhiguan, YI Qiuwei, WANG Wei, HUANG Lu, ZHENG Yuejie, BAO Yanming
(Department of Respiratory Medicine, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of dynamic changes of fractional concentration of nasal exhaled nitric oxide (FnNO) in the treatment of children with chronic sinusitis (CRS). **Methods** A total of 933 children with FnNO were reviewed, who were enrolled in Shenzhen Children's Hospital from 2018 to 2020. Twenty cases were included, who were the hospitalized children with CRS followed up for FnNO changes. According to the history of allergic diseases, the patients were divided into CRS with allergy group ($n=10$) and CRS without allergy group ($n=10$). The level of FnNO was measured by the Sunvou exhaled NO measuring system and the passive exhalation and silence technique. **Results** ①The disease course of the 20 cases with chronic cough was more than 3 months, 16 cases of them with nasal congestion, and 10 cases of them with a history of allergy. ②After 36 months of follow-up, the average FnNO of 20 children with CRS was the FnNO values of 20 children before and after treatment were significantly different [(150±164) PPB vs (337±280) PPB, $P<0.05$]. ③FnNO in CRS with allergy group was significantly higher after treatment than before treatment, and the difference was statistically significant [(136±116) PPB vs (519±280) PPB, $P<0.01$]. There was no significant difference in FnNO before and after treatment in CRS without allergy group [(164±206) PPB vs (156±120) PPB, $P>0.05$]. ④The clinical data of 10 CRS patients without allergy showed that the level of FnNO continued to decrease in 4 cases of them, and in 3 cases of them diagnosed with primary ciliary dyskinesia (PCD), and FnNO<77 ppb after repeated examination. And one patient of them was diagnosed with cystic fibrosis (CF). **Conclusion** The FnNO level in children with CRS is often significantly, which may be related to allergy or nasal obstruction. FnNO level gradually tended to normal after regular treatment in children with CRS. The FnNO level continuously decreased in

基金项目:深圳市医学重点学科建设经费(szxk032)。
第一作者简介:刘小兰,女,硕士,主治医师。Email:806191698@qq.com

children with with CRS, who should be alert to whether they are complicated with basic diseases, such as PCD or CF.

Keywords:Chronic sinusitis; Fractional concentration of nasal exhaled nitric oxide; Children; Allergy; Primary ciliary dyskinesia

鼻呼出气一氧化氮(fractional concentration of nasally exhaled nitric oxide, FnNO)主要来源于鼻腔鼻窦,依赖于诱导型一氧化氮合酶合成^[1],反应鼻窦与鼻腔为主的上气道炎症。FnNO 检测具有简单、安全及无创的优点,临床上在鼻炎、鼻窦炎及哮喘等呼吸道疾病中应用广泛。既往研究发现鼻黏膜炎症及变态反应可能是影响鼻腔一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度最重要的两个因素^[2]。

鼻-鼻窦炎是儿童期的常见病,慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)严重影响患儿的生活质量,与儿童慢性咳嗽相关^[3]。规范治疗及随访对儿童 CRS 的恢复至关重要,但治疗效果个体差异大。目前疗效评估的常用方法包括主观症状 VAS 评分、客观鼻内镜 Lund-Kennedy 评分及鼻窦 Lund-Mackay CT 评分,但对于儿童存在症状描述不准确、侵入性操作及辐射等因素,临床上定期随访评估的依从性欠佳^[4]。

既往许多研究证实鼻窦患者的 FnNO 水平明显降低,但儿童鼻窦炎患者 FnNO 变化的随访研究甚少^[5-6]。本文主要研究儿童 CRS 治疗前后 FnNO 变化在疗效评估及潜在病因分析中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾 2018—2020 年我院 933 例 FnNO 的检测结果,最终随访纳入 20 例 FnNO < 250 ppb 并诊断 CRS 及规律治疗的住院患儿,均符合《儿童鼻-鼻窦炎诊断和治疗建议》的诊断标准^[4]。根据过敏疾病史分为鼻窦炎伴过敏组 10 例和不伴过敏组 10 例。20 例儿童 CRS,其中男 12 例,女 8 例;中位年龄 7.5 岁,病程 3 ~ 24 个月,两组间的年龄、性别无统计学差异性。

1.2 FnNO 检测方法

应用 SunvouFnNO 测定系统,采用鼻被动呼气+静音技术检测 FnNO 水平。受试者检查前空腹大于 1 h,在温度、湿度适宜的检查室内,将一个带有中央管腔的鼻橄榄接头放置在一侧鼻孔头端,密闭接触,受试者持续吹口哨保证腭咽闭合至少 10 s,设备的一个端口采样鼻呼出气进行 NO 分析,单位以 ppb 表示^[7]。FnNO 结果判断标准参考中国儿童 FnNO 检测指标及界值范围^[8]。

1.3 治疗及随访

20 例患者均使用鼻用糖皮质激素 3 ~ 6 个月及

鼻腔冲洗治疗,9 例患者使用抗生素,10 例使用抗组胺药,8 例用白三烯受体拮抗剂。随访 36 个月,中位随访时间 9 个月,随访 FnNO 次数 2 ~ 5 次。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行独立样本 *t* 检验及配对样本 *t* 检验分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, *P* < 0.05 具有统计学意义。

2 结果

20 例儿童慢性鼻窦炎的临床特征见表 1,随访期间 5 例患者接受气道黏膜活检及超微病理检查,3 例纤毛结果异常符合原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD);5 例患者行呼吸免疫基因包检测,2 例 PCD 相关基因突变,1 例囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)基因突变。

表 1 20 例儿童 CRS 的临床特征 (例,%)		
临床特征	例数	比例
症状		
鼻塞	16	80
咳嗽	20	100
鼻窦 CT		
鼻窦黏膜增厚	11	55
鼻窦液体填充	7	35
鼻窦口阻塞	5	25
电子鼻内镜		
中鼻道脓涕	8	40
腺样体肥大	3	15
鼻息肉	1	5
胸部 CT		
支气管扩张	5	25
肺不张	3	15
树芽征	2	10
电子支气管镜		
化脓性分泌物	5	25
白色黏性痰	3	15
塑形性支气管炎	1	5

注:CRS(慢性鼻窦炎)。下同。

20 例慢性鼻窦炎患儿治疗前 FnNO 为(150 ± 164)ppb,治疗后为(337 ± 280)ppb,比较差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。13 例鼻窦炎患儿治疗后复查 FnNO 水平趋于正常值,FnNO 趋于正常的随访中位时间为 7 个月。4 例患者的 FnNO 水平持续降低而无明显改善,3 例患者复查 FnNO 水平较治疗前降低。

随访 CRS 伴和不伴过敏组各 10 例患者治疗前后 FnNO 水平(图 1)。CRS 伴过敏组治疗后较治疗前的 FnNO 明显升高,经比较差异具有统计学意义 $[(136 \pm 116) \text{ ppb} \text{ vs } (519 \pm 280) \text{ ppb}, P < 0.01]$;而 CRS 不伴过敏组治疗前后的 FnNO 差异经比较无统计学意义 $[(164 \pm 206) \text{ ppb} \text{ vs } (156 \pm 120) \text{ ppb}, P > 0.05]$ 。

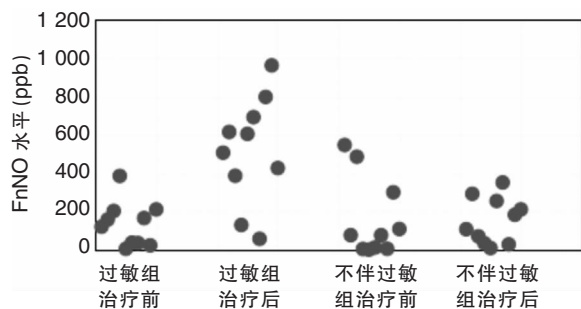


图 1 CRS 伴或不伴过敏组治疗前后 FnNO 值分布 注:Fn-NO(鼻呼出一氧化氮)。

10 例 CRS 不伴过敏组患者中,4 例 FnNO 水平持续降低,其中 3 例患儿确诊 PCD,多次复查 FnNO 均 $< 77 \text{ ppb}$;1 例确诊 CF。

3 讨论

鼻窦黏膜是呼吸道中 NO 的主要来源,FnNO 水平与鼻窦上皮黏膜损伤相关,受变应性鼻炎、鼻-鼻窦炎和鼻息肉、CF 及 PCD 等气道疾病影响^[9-14]。本组研究发现鼻 NO 在儿童 CRS 中显著降低,FnNO 平均值 150 ppb ,与既往国内外研究结论一致。国内刘承耀等^[15]的研究结果显示 88 例 CRS 患者的 FnNO 水平 449 ppb ,国外 Bommarito 等^[16]对 30 例 CRS 合并鼻息肉患者 FnNO 中位数 340 ppb ,均明显低于健康对照组,认为 FnNO 降低与鼻阻塞密切相关。鼻喷激素及鼻腔冲洗改善鼻腔通畅性及降低鼻阻力,文中入组患者经过规范治疗后 FnNO 较前显著升高,考虑 FnNO 水平与鼻腔通畅度相关,既往研究也证实鼻窦炎中的 FnNO 水平与鼻阻塞性评分和呼气性鼻阻力显著相关^[17]。

许多研究报道变应性鼻炎儿童的 FnNO 水平显著升高^[18]。变应性鼻炎患者轻中度鼻塞与正常人比较,NO 水平显著升高,但重度阻塞患者 FnNO 也可显著降低,认为鼻腔通畅程度对鼻 NO 水平有显著影响^[19]。本文中 CRS 伴过敏组患儿的 FnNO 水平较不伴过敏组显著升高,CRS 伴过敏组患儿经治

疗后 FnNO 水平逐渐趋于正常,提示 FnNO 与过敏因素有关。Wen 等^[20]研究多变量分析中,IgE 和急性上颌窦炎是影响常年变应性鼻炎儿童 FnNO 水平的重要因素,治疗后病变侧 FnNO 水平可发生逆转。国内刘承耀等的研究表明鼻用布地奈德鼻喷雾剂治疗 2~4 周后,变应性鼻炎患者表现为鼻 NO 水平持续向健康对照组接近,同时,患者的鼻部症状评分及生活质量评分明显改善^[21]。因此,临床上动态复查 FnNO 可作为评估 CRS 疗效及过敏状态的一种无创的辅助方法。

本文研究结果显示 CRS 不伴过敏组患者在治疗前后的 FnNO 水平无显著差异性。寻找 FnNO 持续降低的潜在病因发现该组鼻窦炎患儿均合并下气道疾病。早有研究提出鼻窦支气管综合征概念,包括鼻窦炎合并迁延性细菌性支气管炎及支气管扩张等^[22-23],此类患者气道纤毛清除能力削弱可能与 NO 生成减少有关^[24]。鼻窦支气管综合征具有中性粒细胞炎症为主的临床特征,这也解释了研究中不伴过敏组患儿鼻用激素治疗前后 FnNO 水平差异无统计学意义的原因,并指导临床调整治疗。本文研究结果提示当临床上遇到 CRS 患者经充分治疗后多次复查 FnNO 仍持续降低时,需警惕合并下气道及全身疾病可能。

研究中 4 例患者的 FnNO 水平持续低水平状态,其中 3 例患儿确诊 PCD,FnNO 均持续降低($< 77 \text{ ppb}$)。1 例患者确诊 CF,其两次 FnNO 水平 77 ppb 而均 $< 250 \text{ ppb}$ 。众多研究也发现 PCD 患儿 FnNO 显著降低,且在 Collins 等^[25-26]的多中心研究首次报道将 77 ppb 作为诊断 PCD 的界值,灵敏度和特异度分别为 97% 和 91%,中位 FnNO 在 PCD 组为 19.7 ppb 。欧洲呼吸学会及我国 PCD 的诊断及治疗指南中均推荐将 FnNO 检测作为 PCD 筛查检测的第一步^[27-28]。国外研究发现 CF 患者 FnNO 亦显著降低,但 Guney 等^[12]研究 46 例 PCD、44 例 CF 及 200 例对照组发现 PCD 的 FnNO 水平降低与 CF 及对照组有显著统计学差异。Marthin 等^[14]研究也提出 FnNO 检测对 CF 和 PCD 具有鉴别作用。FnNO 水平检测受环境、饮食、运动等多种因素影响。因此,持续多次随访 FnNO 水平变化对 PCD、CF 等疾病的早期诊断有重要意义。

综上所述,慢性鼻窦炎患者 FnNO 明显降低,FnNO 水平与患者鼻窦口通畅、过敏史及合并下气道基础疾病等因素相关。临床中发现 FnNO 显著减低且经规范治疗后仍持续不升的患儿需警惕是否合并 PCD、CF 等基础疾病。动态随访儿童 FnNO 变化

对 CRS 的疗效评估具有一定的临床参考意义。然而本研究样本数较少,研究结果跟各地区临床实际情况可能存在差异,仍需更多大样本多中心前瞻性的相关研究。

参考文献:

- [1] Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses[J]. Nat Med,1995, 1(4):370-373.
- [2] Liu C, Zheng M, He F, et al. Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Am J Rhinol Allergy,2017, 31(6): 389-394.
- [3] 卢智慧. 儿童慢性鼻窦炎 151 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(17):800-801.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
- [5] Dabholkar YG, Saberwal AA, Velankar HK, et al. Correlation of nasal nitric oxide measurement with computed tomography findings in chronic rhinosinusitis [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 66(1):92-96.
- [6] Jeong JH, Yoo HS, Lee SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis with polyps[J]. Am J Rhinol Allergy,2014, 28(1):e1116.
- [7] Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European respiratory society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease[J]. Eur Respir J, 2017,49(4):1600965.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼呼气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(6):417-423.
- [9] 刘承耀,王向东,司马宇彤,等. 慢性鼻窦炎患者鼻一氧化氮/一氧化氮合酶表达水平与黏膜损伤水平的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2021,28(10):608-612.
- [10] Lee KJ, Cho SH, Lee SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2012, 5(4): 228-233.
- [11] Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, et al. Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. Allergol Int, 2019, 68(2): 225-232.
- [12] Guney E, Emiralioglu N, Cinel G, et al. Nasal nitric oxide levels in primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis and healthy children [J]. Turk J Pediatr, 2019, 61(1): 20-25.
- [13] Rademacher J, Buck A, Schwert N, et al. Nasal nitric oxide measurement and a modified PICADAR score for the screening of primary ciliary dyskinesia in adults with bronchiectasis[J]. Pneumologie, 2017, 71(8): 543-548.
- [14] Marthin JK, Nielsen KG. Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement-a promising targeted case-finding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57262.
- [15] 刘承耀,王向东,李琴,等. 鼻一氧化氮在慢性鼻-鼻窦炎伴或不伴鼻息肉诊断中的应用研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019,26(6):315-320.
- [16] Bommarito L, Guida G, Heffler E, et al. Nasal nitric oxide concentration in suspected chronic rhinosinusitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(4): 358-362.
- [17] Ren L, Zhang W, Zhang Y, et al. Nasal nitric oxide is correlated with nasal patency and nasal symptoms[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(3):367-380.
- [18] Giulia B, Valentina DV, Rosalba DN, et al. The role of nasal nitric oxide and anterior active rhinomanometry in the diagnosis of allergic rhinitis and asthma: A message for pediatric clinical practice [J]. J Asthma Allergy, 2021,14: 265-274.
- [19] Hou J, Lou H, Wang Y, et al. Nasal ventilation is an important factor in evaluating the diagnostic value of nasal nitric oxide in allergic rhinitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(6): 686-694.
- [20] Wen YS, Lin CY, Yang KD, et al. Nasal nitric oxide is a useful biomarker for acute unilateral maxillary sinusitis in pediatric allergic rhinitis: A prospective observational cohort study [J]. World Allergy Organ J,2019,12(4):100027.
- [21] 刘承耀,王向东,郑铭,等. 鼻用糖皮质激素对变应性鼻炎和非变应性鼻炎患者鼻呼吸道一氧化氮浓度的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,25(6):309-313.
- [22] 张正霞,杨运刚,蔡晓红,等. 小儿副鼻窦支气管炎临床诊断探讨[J]. 中华儿科杂志,2002,40(9):525-529.
- [23] 刘秀云. 儿童迁延性细菌性支气管炎的病因及鉴别诊断[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(10):731-734.
- [24] Liu D, Huang Z, Huang Y, et al. Measurement of nasal and fractional exhaled nitric oxide in children with upper airway inflammatory disease: Preliminary results[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015,79(12):2308-2311.
- [25] Collins SA, Gove K, Walker W, et al. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1589-1599.
- [26] Zysman-Colman ZN, Kaspy K, Alizadehfar, et al. Nasal nitric oxide in primary immunodeficiency and primary ciliary dyskinesia: Helping to distinguish between clinically similar diseases [J]. J Clin Immunol, 2019, 39(2): 216-224.
- [27] Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia[J]. Eur Respir J,2017,49(1):1601090.
- [28] 徐保平,蔡栩栩,朱春梅,等. 儿童原发性纤毛运动障碍诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(2):94-99.

(收稿日期:2021-10-14)

本文引用格式:刘小兰,冯志冠,易秋维,等. 鼻呼呼气一氧化氮在儿童慢性鼻窦炎中的变化及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(5):84-87. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221358

Cite this article as: LIU Xiaolan, FENG Zhiguan, YI Qiwei, et al. Clinical significance of changes of nasal exhaled nitric oxide in children with chronic sinusitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(5):84-87. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202221358