

# 口呼一氧化氮对评估哮喘气道炎症的价值

孙力军<sup>1</sup>, 孙玉洁<sup>2</sup>, 罗立斌<sup>3</sup>, 史冬瑶<sup>1</sup>, 史彦筠<sup>1</sup>, 田 莉<sup>1</sup>, 李志彬<sup>1</sup>

(1. 沈阳市红十字会医院呼吸科, 辽宁 沈阳 110013; 2. 沈阳市红十字会医院预防科; 3. 沈阳市环境监测中心站, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 目的 研究哮喘患者口呼一氧化氮(NO)平均体积分数的变化, 探讨其临床意义。方法 用化学发光法检测25例哮喘患者(急性发作期13例, 缓解期12例; 其中有7例为可疑职业性哮喘)、26例不吸烟健康者、24例无症状吸烟者和20例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者(其中急性加重期11例, 稳定期9例)的口呼NO平均体积分数和鼻呼NO平均体积分数。结果 哮喘患者口呼NO平均体积分数为 $(28.9 \pm 6.6) \times 10^{-9}$ , 高于不吸烟健康组 $(15.0 \pm 5.2) \times 10^{-9}$ 和无症状吸烟组 $(7.3 \pm 4.5) \times 10^{-9}$  ( $P < 0.01$ )。哮喘急性发作期和缓解期口呼NO平均体积分分数分别为:  $(29.4 \pm 5.8) \times 10^{-9}$ 和 $(28.4 \pm 7.5) \times 10^{-9}$ , 两者比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。7例可疑职业性哮喘患者口呼NO平均体积分分数亦增高, 但是与其他哮喘比较差异无显著性 $[(30.9 \pm 7.0) \times 10^{-9}, (28.1 \pm 6.4) \times 10^{-9}, P > 0.05]$ 。鼻呼NO平均体积分分数各组之间比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。结论 哮喘患者口呼NO平均体积分分数增高, 可作为哮喘气道炎症的一种检测指标。

**关键词:** 哮喘; 呼出气; 一氧化氮

中图分类号: R562.25 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)02-0084-03

## Study on NO level in exhaled air as a marker of the respiratory tract inflammation in patients with asthma

SUN Li-jun<sup>1</sup>, SUN Yu-jie<sup>2</sup>, LUO Li-bin<sup>3</sup>, SHI Dong-yao<sup>1</sup>, SHI Yan-jun<sup>1</sup>, TIAN Li<sup>1</sup>, LI Zhi-bin<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory Medicine, Shenyang Red Cross Hospital, Shenyang 110013, China; 2. Department of preventive Medicine, Shenyang Red Cross Hospital; 3. Shenyang Environmental Monitoring Central Station, Shenyang 110016, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the variety of mean NO level in exhaled air, and found out its clinical significance. **Method** Exhaled NO measurements were performed using a chemiluminescence. Ninety-five subjects were entered into this study, these subjects included 25 subjects with asthma (13 subjects were in acute exacerbation phase, 12 subjects were in remission phase), seven of them were suspected occupational asthma (4 subjects were in exacerbation phase, 3 subjects were in remission phase), 26 nonsmoking control subjects, 24 asymptomatic smokers and 20 subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (11 subject were in acute exacerbation phase, 9 subjects were in remission phase). **Result** Exhaled NO level between subjects with asthma  $(28.9 \pm 6.6) \times 10^{-9}$  and nonsmoking control subjects  $(15.0 \pm 5.2) \times 10^{-9}$  or asymptomatic smokers  $(7.3 \pm 4.5) \times 10^{-9}$  were significant different ( $P < 0.01$ ). Also, the mean oral exhaled NO level in 7 cases of suspected occupational asthma were significant increased, but no quantitative difference between the non-occupational asthma and suspected occupational asthma  $[(28.1 \pm 6.4) \times 10^{-9}, (30.9 \pm 7.0) \times 10^{-9}, P > 0.05]$ . However, there was no difference between the subgroups of asthma  $[(29.4 \pm 5.8) \times 10^{-9}, (28.4 \pm 7.5) \times 10^{-9}, P > 0.05]$ . The result also suggested that there was no difference between the subgroups of mean nasal exhaled NO level. **Conclusion** The mean oral exhaled NO level in patients with asthma increased, and it can be used as a clinical marker for monitoring the inflammation of the airway for asthmatic patients.

**Key words:** Asthma; Exhaled air; Nitric oxide

一氧化氮(NO)作为一种人体内的生物信使已被重新认识和研究。许多学者认为呼出气NO是反映哮喘气道炎症反应的重要指标。虽然目前公认哮喘患者呼出气NO增高,但是已报道的数值不尽相同,其中一个因素可能是所应用的检测技术不同<sup>[1]</sup>。以往的

报道多为检测哮喘患者呼出气NO峰浓度的变化,即直接将气呼入化学发光分析仪进行检测,自然受到各种条件的限制。本研究采用的是检测呼出气NO平均体积分数的变化,是将气呼入集气袋后送往测定,相对方便、实用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

按照中华医学会呼吸系病学会《支气管哮喘防治指南》<sup>[2]</sup>的诊断和分期,选用4周内未用过激素的哮喘

收稿日期: 2003-02-14; 修回日期: 2003-02-27

基金项目: 沈阳市卫生局科研基金项目

作者简介: 孙力军 (1963-), 男, 辽宁沈阳市人, 副主任医师, 主要从事呼吸内科临床工作。

患者 25 例为哮喘组, 平均年龄  $(33 \pm 10)$  岁[其中急性发作期 13 例, 平均年龄  $(32 \pm 10)$  岁; 缓解期 12 例, 平均年龄  $(34 \pm 10)$  岁], 本组中有 7 例为可疑职业性哮喘患者(急性发作期 4 例, 缓解期 3 例, 其中粮库和挂面厂接触谷物粉尘 3 例, 卷烟厂接触烟草粉尘 1 例, 制药厂接触利福平和螺旋霉素粉尘各 1 例, 橡胶厂接触橡胶粉尘 1 例); 不吸烟健康组 26 例, 平均年龄  $(33 \pm 9)$  岁; 无症状吸烟组 24 例, 平均年龄  $(35 \pm 9)$  岁; 按照中华医学会呼吸系病学会《慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范》<sup>[3]</sup> 的诊断和分期, 选用 4 周内未用过激素的 COPD 患者 20 例为 COPD 组, 平均年龄  $(57 \pm 7)$  岁[其中急性加重期 11 例, 平均年龄  $(56 \pm 8)$  岁; 稳定期 9 例, 平均年龄  $(58 \pm 6)$  岁]。哮喘组和 COPD 组患者均为不吸烟者。

## 1. 2 方法

1. 2. 1 NO 平均体积分数测定 NO 测定采用化学发光法。按下述 2 种方法完成呼出气的收集: (1) 受试者戴鼻夹, 通过三通单向阀, 以缓慢潮式呼吸向 5 L 铝膜集气袋中呼气(口呼); (2) 通过鼻罩将鼻呼出气收集到集气袋中(鼻呼)。收集到集气袋中的气体在 2 h 内测量。集气袋通过聚四氟乙烯管以  $0.6 \text{ L/min}$  的采样速度向化学发光式氮氧化物分析仪(42CNO-NO<sub>2</sub>-NO<sub>x</sub> Analyzer Thermo Environmental Instrument Inc)中送气, 测试的结果显示在数字显示仪上, 取稳定的数值为实验数据。环境中的 NO 体积分数每次均测量, 平均体积分数  $< 6 \times 10^{-9}$ 。

1. 2. 2 肺功能测定 哮喘组和 COPD 组患者均测定 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1.0</sub>) 及 FEV<sub>1.0</sub> 在用力呼气容积 (FVC) 中的比值。

## 1. 3 统计学处理

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析, 组间显著性检验用单因素方差分析, 各组均数间的两两比较采用 Scheffe 检验, 相关性检验采用直线相关分析, 差异显著性水准取双侧  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

### 2. 1 口呼 NO 平均体积分数

哮喘组高于不吸烟健康组、无症状吸烟组和 COPD 组 ( $P < 0.01$ )。哮喘分为 2 组(急性发作期和缓解期), 2 组与不吸烟健康组、无症状吸烟组和 COPD 组比较差异均有非常显著性 ( $P < 0.01$ ), 2 组之间比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。哮喘组中 7 例可疑职业性哮喘患者口呼 NO 平均体积分数  $(30.9 \pm 7.0) \times 10^{-9}$  与不吸烟健康组、无症状吸烟组和 COPD

组比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ), 但是与其他哮喘组比较差异无显著性 [ $(28.1 \pm 6.4) \times 10^{-9}$ ] ( $P > 0.05$ )。COPD 组与不吸烟健康组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。无症状吸烟组低于其他各组 ( $P < 0.01$ )。哮喘组和 COPD 组口呼 NO 平均体积分数与 FEV<sub>1.0</sub> (总预计值的百分比) 和 FEV<sub>1.0</sub>/FVC (%) 无相关 ( $P > 0.05$ )。

### 2. 2 鼻呼 NO 平均体积分数

各组之间比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

1. 鼻呼 NO 平均体积分数与口呼 NO 平均体积分数相关 ( $r = 0.236$ ,  $P < 0.05$ )。

表 1 口呼 NO 和鼻呼 NO 平均体积分数  
各组结果比较 ( $\times 10^{-9}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	口呼 NO 平均体积分数	鼻呼 NO 平均体积分数
不吸烟健康组	26	$15.0 \pm 5.2$	$45.8 \pm 11.6$
无症状吸烟组	24	$7.3 \pm 4.5^{\Delta}$	$40.1 \pm 10.3$
哮喘组	25	$28.9 \pm 6.6^*$	$45.8 \pm 11.3$
急性发作期	13	$29.4 \pm 5.8^*$	$42.3 \pm 12.5$
缓解期	12	$28.4 \pm 7.5^*$	$49.5 \pm 9.0$
COPD 组	20	$15.7 \pm 6.9$	$43.7 \pm 12.1$
急性加重期	11	$16.1 \pm 6.9$	$45.2 \pm 15.5$
稳定期	9	$15.2 \pm 7.3$	$41.8 \pm 6.3$

\* 与不吸烟健康组、无症状吸烟组和 COPD 组比较  $P < 0.01$ ;

$\Delta$  与不吸烟健康组比较  $P < 0.01$

## 3 讨论

哮喘是一种常见病和多发病, 其病理基础是气道炎症, 对哮喘气道炎症的监测是防治哮喘的关键。支气管粘膜活检、刷检及支气管灌洗液中炎症细胞分析是认识和了解气道炎症的直接方法, 但是其操作复杂, 有一定危险性, 患者不易接受, 且不宜反复检查, 难以常规开展。因此, 采用其他非创伤性的方法研究和监测气道炎症成为当前研究的热点。近年来, 对呼出气体的成分分析已进行了研究, 包括呼出气中 NO、一氧化碳 (CO) 和戊烷的检测。其中, 呼出气 NO 体积分数在哮喘和其他气道炎症患者中的相应变化已被肯定<sup>[1,4]</sup>。

NO 是人体内重要的内源性调节分子之一。NO 起着信使的作用, 通过激活鸟苷酸环化酶 (使 GTP 转化成 cGMP) 引起一系列生理反应。NO 在生物组织中活性很高, 但是直接检测非常困难, 一般只能进行间接检测, 即检测 L-瓜氨酸 (L-精氨酸产生 NO 而同时产生) 或检测硝酸盐/亚硝酸盐; 气态的 NO 在体积分数较低时相当稳定, 并有规律地扩散至邻近的细胞, 当产生 NO 的组织或器官与空腔相连时, 通过测

定空腔内气体中的 NO 体积分数而反映其在该组织或器官的含量。有人认为健康状态下, NO 主要源于上呼吸道的粘膜组织, 而在运动、感染等因素刺激下, 气道内生成的 NO 量会发生改变<sup>[5,6]</sup>。

本次研究用集气袋收集 12 个志愿者口呼气, 分别于 0 h 和 2 h 检测 NO 平均体积分数。2 h NO 平均体积分数有少量减少, 但差异无显著意义 [ (14.6 ± 5.2) × 10<sup>-9</sup>, (13.5 ± 4.8) × 10<sup>-9</sup>, P > 0.05]。上述结论与以往的报道一致<sup>[1]</sup>。

本研究结果显示, 哮喘口呼 NO 平均体积分数增高, 对于哮喘缓解期患者, 虽然其临床症状和肺功能已有改善, 但是口呼 NO 平均体积分数仍高, 提示口呼 NO 平均体积分数作为一种非侵袭性的检查用于哮喘监测的潜在可能性。引起职业性哮喘的已知化学性致喘物质, 可引起气道损伤和气道炎症, 表明急性气道炎症可能是职业性哮喘的发病机制。曾有报道<sup>[7,8]</sup>, 特异性吸入激发试验 (SBPT) 可使可疑职业性哮喘患者呼出气 NO 体积分数增高。本研究显示可疑职业性哮喘患者和其他哮喘患者一样, 口呼 NO 平均体积分数增高, 无论是有或无职业性哮喘物接触史, 口呼 NO 平均体积分数在评价哮喘气道炎症方面均有良好的参考意义, 应进一步深入观察研究。而鼻

呼 NO 平均体积分数各组之间差异无显著性, 临床应用前景不如口呼 NO 平均体积分数。

#### 参考文献:

- [1] Robbins RA, Floreani AA, Von Essen SG, et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153: 1631-1635.
- [2] 中华医学会呼吸系病学会. 支气管哮喘防治指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 261-267.
- [3] 中华医学会呼吸系病学会. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 诊治规范 (草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 199-203.
- [4] Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients [J]. Lancet, 1994, 343: 133-135.
- [5] Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics [J]. Eur Respir J, 1993, 6: 1368-1370.
- [6] Bauer J A, Wald JA, Doran S, et al. Endogenous nitric oxide in expired air: effects of acute exercise in humans [J]. Life Sciences, 1994, 55 (24): 1903-1909.
- [7] Allmers H, Chen Z, Babanova L, et al. Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4, 4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges] [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2000, 73 (3): 181-186.
- [8] Piipari R, Piirila P, Keskinen H, et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma [J]. Eur Respir J, 2002, 20 (6): 1532-1537.

(上接第 83 页)

#### 参考文献:

- [1] Wedee R P. Occupational lead nephropath [J]. Am J Med, 1975, 59: 630.
- [2] Lilis R. Kidney function and lead: Relationship in several occupational groups with different levels of exposure [J]. Am J Med, 1980 (1): 405.
- [3] 夏元洵. 化学物质毒性全书 [M]. 上海: 上海科技文献出版社, 1991. 123-129.
- [4] Curtis D Klaassen, Mary O Amdur, John Doull. Casarett and Doull's Toxicology [M]. Third edition. New York: Macmillan Publishing Company, 1986. 598-605.
- [5] Rosenstock L, Cullen MR. Clinical Occupational Medicine [M]. Philadelphia W. b Saunders Company, 1986. 80-90.
- [6] Buche J P. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead. Cadmium and mercury vapour [J]. J Occup Med, 1980, 22: 741-750.
- [7] 陈敏珍, 尹相根, 曹和坪等. 铅冶炼工人尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白的改变 [J]. 中国工业医学杂志, 1994, 7 (2): 84-85.
- [8] 韩青, 邱阳, 曹华军, 等. NAG 及 mALB 在肾病早期诊断中的应用 [J]. 大连医科大学学报, 2002, 24 (2): 77-78.
- [9] Meyer B R, Fischbein A, Rosenman K, et al. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals [J]. American Journal of Medicine, 1984, 76: 989-998.
- [10] Chia K S, Ong C N, Ong H Y, et al. Renal tubular function of workers exposed to low levels of Cadmium [J]. British Journal of Industrial Medicine, 1989, 46: 165-170.
- [11] 安云飞 等. 铅中毒肾损害检测的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1990, 8: 209.
- [12] HC Schardijn. β<sub>2</sub>-Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function [J]. Kidney International, 1987, 32 (5): 635-641.
- [13] 梅长林, 徐洪实. 血、尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白测定的临床意义及其评价 [J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19 (4): 200-202.
- [14] 程之田, 贾兆通, 张学才. 血清 β<sub>2</sub>-微球蛋白放射免疫分析在肾脏疾病的临床应用 [J]. 综合临床医学, 1998, 14 (2): 188.
- [15] Bernard A M, Roels H, Cardenas A, et al. Assessment of urinary protein and transferrin as early markers of Cadmium nephrotoxicity [J]. British Journal of Industrial Medicine, 1990, 47: 559-565.
- [16] Ng T P, Ong S G, Lam W K, et al. Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1990, 62: 43-46.
- [17] 毛建华, 黄永坤, 程时珏, 等. 尿视黄醇结合蛋白检测对肾小管功能的评估 [J]. 昆明医学院学报, 1996, 17 (3): 51-53.