

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.004

## 一氧化氮参数在儿童支气管哮喘中的临床应用价值

韦紫倩 依力木古丽·阿卜杜克热木 吴葆菁

**【摘要】** 呼出气一氧化氮(eNO)作为嗜酸性气道炎症的标志物,在哮喘的诊疗中应用广泛。口呼出气一氧化氮(FeNO)主要反映大气道炎症水平,通过建立肺动力学模型对其进行扩展分析,可以获得一氧化氮参数,有助于更好地了解呼吸道炎症水平。该文回顾近年相关研究,就一氧化氮参数在哮喘治疗中的临床应用价值做一综述,以期对哮喘的评估和管理研究增加新的维度。

**【关键词】** 呼出气一氧化氮;一氧化氮参数;哮喘;气道炎症

**Clinical value of nitric oxide parameters in children with bronchial asthma** Wei Ziqian<sup>△</sup>, Yilimuguli Abudukeremu, Wu Baojing.<sup>△</sup> Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China  
Corresponding author, Wu Baojing, E-mail: w\_b\_jing@163.com

**【Abstract】** Exhaled nitric oxide (eNO), as a marker of eosinophilic inflammation in the airway, has been widely utilized in the diagnosis and treatment of asthma. The fractional concentration of exhaled NO (FeNO) mainly reflects the degree of airway inflammation. By establishing a pulmonary dynamic model for extended analysis, nitric oxide parameters can be obtained, which contribute to deepen the understanding of the degree of airway inflammation. In this article, recent studies were reviewed to summarize the clinical value of nitric oxide parameters in asthma, aiming to supplement a novel dimension for the evaluation and management of asthma.

**【Key words】** Exhaled nitric oxide; Nitric oxide parameter; Asthma; Airway inflammation

支气管哮喘(哮喘)是一种以慢性气道炎症、气道高反应性和可变的气流受限为特征的慢性气道疾病。呼出气一氧化氮(eNO)具有无创、简便的优点,在哮喘的辅助诊断和治疗中广泛应用。然而,单一的口呼出气一氧化氮(FeNO)主要反映中央大气道炎症水平,不能反映小气道炎症水平。FeNO主要应用于哮喘的诊治及预后评估,随着检测技术的升级,越来越多研究者关注一氧化氮(NO)参数在哮喘中的应用,为此本文就其在哮喘中的临床应用价值进行综述。

### 一、NO与哮喘

气道中的NO主要由气道上皮细胞产生。在NO合酶(NOS)的催化下,气道上皮细胞内的L-精氨酸脱氨基生成L-瓜氨酸和内源性NO。在炎症、感染等因素作用下,气道上皮细胞内的NOS合成增多,催化L-精氨酸生成的NO也增多。

NOS的同工酶有3种,即神经型NOS、诱导型NOS(iNOS)和内皮型NOS。3种酶在肺内均有分布,其中iNOS在哮喘患者NO增多中起主要作用。

哮喘的病理生理机制与多种炎症细胞及炎症因子有关。2型辅助性T淋巴细胞(Th2)因子驱动的哮喘炎症类型统称为2型炎症,在哮喘的发病机制中起主要作用。嗜酸性粒细胞(EOS)为2型炎症的主要效应细胞。当气道受到外界刺激诱发2型炎症时,可诱导气道上皮细胞内iNOS表达增多,从而催化L-精氨酸产生大量NO。在细胞中,NO可与超氧化物反应,生成亚硝酸盐(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)、硝酸盐和活性氮等产物。NO<sub>2</sub><sup>-</sup>代谢的最终产物3-硝基酪氨酸可使蛋白质发生硝化反应。研究表明,硝化反应可导致酶失活,从而引起细胞损伤。3-氨基甲酰丙酰基可通过减少肺组织蛋白质的硝化水平,减轻过敏性哮喘的气道炎症和高反应性<sup>[1]</sup>。

NO与蛋白质共价结合称为亚硝基化。NO与

基金项目:广东省援疆农村科技(特派员)项目(KTPYJ20211010)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院儿科(韦紫倩,吴葆菁);844000 喀什,喀什地区第一人民医院儿科(依力木古丽·阿卜杜克热木)

通信作者,吴葆菁, E-mail: w\_b\_jing@163.com

半胱氨酸的硫醇亚基结合可以生成有益的 S-亚硝基硫醇 (RSNO)。RSNO 的衍生物 S-亚硝基谷胱甘肽 (GSNO) 具有支气管扩张作用。而 FeNO 可以反映 GSNO 在体内的分解代谢情况<sup>[2]</sup>。GSNO 的分解代谢与 S-亚硝基谷胱甘肽还原酶 (GSNOR) 的表达及活性有关。GSNOR 表达增加或活性升高会使 GSNO 分解加快, 在降低支气管扩张作用的同时增加支气管反应性。

## 二、NO 参数

### 1. FeNO 与 NO 参数

eNO 是流速依赖性指标。临床上 FeNO 指 FeNO<sub>50</sub>, 即口呼出气流速为 50 mL/s 时的 NO 浓度, 主要反映以气管、支气管为主的大气道 NO 动力学, 难以反映小气道和肺实质的 NO 动力学变化。单独应用 FeNO 无法评估小气道及肺实质的炎症水平, 因此需要对 FeNO 进行扩展分析<sup>[3]</sup>。FeNO 扩展分析又称 NO 参数, 其指标包括肺泡 NO 浓度 (CaNO)、气道室 NO 通量 (JawNO)、支气管壁 NO 向气道扩散的能力 (DawNO) 和支气管壁 NO 浓度 (CawNO), 见表 1。NO 参数弥补了 FeNO 的不足, 为肺部炎症的评估提供了参考依据, 也有助于了解支气管内 NO 产生、扩散的水平。

### 2. NO 参数的计算

NO 参数非直接测量所得, 为构建肺 NO 动力学模型计算得出。双室模型为最常用的肺 NO 动力学模型。双室模型将肺分为气道室和肺泡室。气道室包括第 17 级气道在内的传导性气道, 而肺泡室包括呼吸性细支气管及肺泡。DawNO 与 CaNO 汇合, 组成 JawNO。由于肺泡 NO 通量较低, 气道室 NO 主要取决于气道壁产生的 NO 及其向气道扩散的能力。

双室模型可分为非线性模型和线性模型。非线性模型又称 Högman & Meriläinen 算法 (HMA), 用于估计 JawNO、CaNO、CawNO 和 DawNO。HMA 要求在低口呼吸流速 ( $\leq 20$  mL/s)、中口呼吸流速 (100 mL/s) 和高口呼吸流速 (350 mL/s 或 400 mL/s)

条件下分别测量 2 次, 结果取平均值, 对于因有阻塞性呼气困难而无法完成高流速测量的成人或儿童, 若 FeNO<sub>50</sub> > 5 ppb, 则可接受较低流速的口呼出气测量<sup>[4]</sup>。线性模型又称 Tsoukias & George 算法, 用于估计 JawNO 和 CaNO。线性模型同样要求在低、中、高口呼出气流速条件下测量。其中, 低口呼出气流速不得低于 100 mL/s, 高口呼出气流速最高可达 350 mL/s 或 400 mL/s。每种流速下至少进行 2 次测量<sup>[4]</sup>。传统方法较为繁琐, 实际操作存在一定困难, 因此可通过简化版的线性模型, 根据 50 mL/s、200 mL/s 流速下的 FeNO<sub>50</sub> 和 FeNO<sub>200</sub> 测定结果, 计算得到 CaNO<sup>[5]</sup>。由于部分气道室 NO 会反向扩散至肺泡, 使 CaNO 升高, 故可对模型进行校正, 但校正模型仅推荐用于健康人群或不伴阻塞性通气障碍的患者。

### 3. NO 参数的参考值

目前, NO 参数尚无公认的参考值范围。2016—2019 年中国 6~18 岁的儿童与青少年 FeNO 参考值范围多中心研究推荐, 对于 12~18 岁的青少年, FeNO 值诊断界值为 16 ppb, 对于 11 岁以下的儿童, 年龄每减小 1 岁, FeNO 诊断界值就下降 1 ppb<sup>[6]</sup>。2021 年儿童 eNO 检测及临床应用专家共识推荐对于 12 岁或以下的儿童, FeNO 的诊断界值为 20 ppb, 对于 12 岁以上的儿童, FeNO 的诊断界值为 25 ppb, 且推荐儿童 CaNO 诊断界值为 5 ppb<sup>[7]</sup>。部分研究中儿童的 NO 参数参考值范围见表 2。

### 4. NO 参数的影响因素

研究显示, 20 岁以下、20~49 岁与  $\geq 50$  岁组间 NO 参数存在差异, 但缺乏对 20 岁以下不同年龄段的分析, 且仅在 20~49 岁人群中观察到了 NO 参数的性别差异<sup>[10]</sup>。年龄可能对 NO 参数产生影响, 但在儿童中的影响尚不明确。此外, 身高对 NO 参数的影响存在争议<sup>[9]</sup>。Eckel 等<sup>[12]</sup>的研究纳入了 1 635 名儿童, 探讨交通相关空气污染暴露对近端及远端气道炎症的影响, 发现室内 NO 浓度与 CaNO 升高有关, 且室内 NO 每升高 10 ppb, CaNO 升高 0.10 ppb (95% CI 0.04~0.16), 相当于升高 7.1%,

表 1 eNO 参数指标

指 标	说明	临床意义
CaNO	计算所得的肺泡区 NO 浓度	小气道或肺实质的炎症
CawNO	计算所得的支气管室气道壁 NO 浓度	气道壁 NO 产生的生理过程
DawNO	计算所得的 NO 从支气管壁到支气管腔的扩散速率、转移因子和电导	气道中 NO 扩散的生理过程
JawNO	计算所得的从支气管壁到支气管腔中的 NO 通量	大气道炎症

表2 不同分组儿童的 eNO 及 NO 参数水平 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	FeNO <sub>50</sub> /ppb	CaNO/ppb	JawNO/ (pL/s)	CawNO/ (ppb)	DawNO/ (mL/s)	参考文献
健康对照组	11.5 (1.6, 27.3) <sup>c</sup>	2.2 (0.1, 4.5) <sup>c</sup>	516 (98.3, 1 470) <sup>c</sup>	—	—	[8]
	10.35 (3.3, 29) <sup>c</sup>	1.63 (0.44, 3) <sup>c</sup>	480 (196, 1 913) <sup>c</sup>	—	—	[9]
	11 (8, 16) <sup>a</sup>	2.12 (1.78, 2.39) <sup>a</sup>	0.43 (0.28, 0.66) <sup>a</sup>	76 (48, 130) <sup>a</sup>	6.5 (4.0, 10.9) <sup>a</sup>	[10]
	10 (7, 15) <sup>b</sup>	1.98 (1.25, 2.33) <sup>b</sup>	0.37 (0.23, 0.66) <sup>b</sup>	54 (30, 84) <sup>b</sup>	8.7 (5.5, 17, 4) <sup>b</sup>	[10]
	9 (6, 15) <sup>c</sup>	0.8 (0.3, 1.7) <sup>c</sup>	588 (369, 1 035) <sup>c</sup>	25 (15, 51) <sup>c</sup>	28 (15, 43) <sup>c</sup>	[11]
过敏组	21.8 (8.7, 69) <sup>c</sup>	1.21 (0.03, 2.85) <sup>c</sup>	1 225 (486, 4 119) <sup>c</sup>	—	—	[9]
哮喘组	35.4 (3.5, 234) <sup>c</sup>	2.7 (0.1, 24) <sup>c</sup>	1 703 (120, 11 805) <sup>c</sup>	—	—	[8]
	28.1 (4.3, 190) <sup>c</sup>	2.22 (0.44, 6.63) <sup>c</sup>	1 230 (204, 9 236) <sup>c</sup>	—	—	[9]
	18 (10, 34) <sup>c</sup>	1.1 (0.3, 2.4) <sup>c</sup>	1 099 (627, 2 242) <sup>c</sup>	55 (25, 107) <sup>c</sup>	26 (13, 40) <sup>c</sup>	[11]

注: 一为数据缺如; <sup>a</sup> 女性, <sup>b</sup> 男性, <sup>c</sup> 不区分性别。

JawNO 升高 4.0% (95% CI 2.8~11.3), DawNO 降低 0.2% (95% CI 4.8~4.6)。

### 三、NO 参数与哮喘诊疗的关系

#### 1. NO 参数与哮喘诊断

对于 6 岁以下儿童, 哮喘诊断存在困难。哮喘预测指数 (API) 与哮喘预测评分 (APS) 对儿童哮喘有预测价值。有研究表明, 在 6 岁以下儿童中, APS 的预测价值大于 API<sup>[13]</sup>。目前, 欧洲呼吸协会推荐将 FeNO 检测用于 5~16 岁儿童哮喘的诊断, 其中 FeNO>25 ppb 为哮喘的诊断依据, 但 FeNO<25 ppb 不能排除哮喘<sup>[14]</sup>。由于 FeNO 影响因素较多, 国内诊疗指南尚未将 FeNO 作为儿童哮喘诊断的标准。一项纳入了 8 项研究、2 933 例研究对象的荟萃分析指出, FeNO 在儿童哮喘诊断的灵敏度、特异度、诊断优势比和 ROC 曲线下面积分别为 0.76 (95% CI 0.64~0.89)、0.81 (95% CI 0.66~0.90)、16.52 (95% CI 7.64~35.71) 和 0.87 (95% CI 0.84~0.90), 提示 FeNO 对儿童哮喘有中等诊断效能<sup>[15]</sup>。

近年的多项研究证实, 联合 FeNO 及肺功能各项指标有助于提高哮喘的诊断效能。对于儿童典型哮喘, 用力呼出 25%~75% 肺活量的呼气流速 (FEF<sub>25%-75%</sub>) 预测值联合 FeNO 诊断的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.907 (95% CI 0.86~0.93), 高于两项指标单独诊断的效能<sup>[16]</sup>。而 FeNO 联合 CaNO 以及 FeNO 或 CaNO 联合肺功能的诊断效能均高于 FeNO、CaNO 单独检测<sup>[17-18]</sup>。对于儿童非典型哮喘, 胸闷变异性哮喘 (CTVA) 患儿的 FeNO 水平比与健康儿童升高, 同时通气功能 FEV<sub>1</sub>/FVC、最大呼

气流量及小气道功能指标降低; 与非急性发作期的典型哮喘患儿相比, 肺通气功能相近, 但 CTVA 患儿的 FeNO 水平及气道高反应性的程度均下降<sup>[19]</sup>。另有研究显示, 在 CTVA 患儿中单独应用 FEV<sub>1</sub> 和 FeNO 诊断哮喘具有相似的 AUC, 分别为 0.79 与 0.78, 但 FEV<sub>1</sub> 和 FeNO 联合诊断的 AUC 较高, 为 0.86 (95% CI 0.78~0.93)<sup>[20]</sup>。

#### 2. NO 参数与哮喘的评估

FeNO 测定可用于哮喘的评估, 主要用于评估气道炎症水平及预测哮喘急性发作。CaNO 在哮喘控制水平的评估中也可发挥类似的作用。有研究表明, CaNO 升高提示较差的哮喘控制水平与较高的发作风险<sup>[89]</sup>。在成人哮喘患者中, 频繁与非频繁发作的哮喘患者的 FeNO、CaNO 与 JawNO 相近, 但 CaNO 在近 1 个月内有急性发作的哮喘患者中升高, 提示 CaNO 在短期预测哮喘急性发作的方面可能有一定作用<sup>[21]</sup>。《儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识 (2021 版)》已将 CaNO 作为哮喘的评估指标<sup>[7]</sup>。

然而, JawNO 与 FeNO 相关, 而 JawNO 与 CaNO 不相关, 因近端炎症水平与远端炎症水平不相关<sup>[8]</sup>。进行 FeNO 检测的同时完善 NO 扩展分析可得到更全面的气道炎症水平信息, 更好地评估哮喘控制水平, 而纳入 NO 参数也可以为哮喘评估提供新的分类方法。王健等<sup>[22]</sup>研究显示, CVA 患儿的哮喘控制测试评分在 FeNO 升高 +CaNO 升高组最低, 而 FeNO 正常 +CaNO 升高组的评分低于 FeNO 升高 +CaNO 正常组和 FeNO 正常 +CaNO 正常组。不同的炎症指标揭示不同方面的炎症水平, 联合应用血 EOS、FeNO、NO 参数等各项指标

评估哮喘控制水平,可以得到更加全面的炎症信息。一项研究结合 FeNO 与血 EOS 水平推导出了 12 岁以上哮喘人群哮喘发作风险量表,且结果表明通过该量表预测的哮喘发作风险与衍生试验对照组患者中观察到的哮喘发作概率相当<sup>[23]</sup>。另外, CaNO 在难治性哮喘患儿中升高,因此 CaNO 升高也可以鉴别难治性哮喘与重症哮喘。在儿童哮喘患者中, Sprio 等<sup>[21]</sup>的研究指出,近 1 个月内检出 CaNO>6 ppb 时,患儿更容易出现哮喘反复发作。

随着研究的深入,NO 参数在哮喘儿童运动性支气管收缩(EIB)的评估方面的应用也受到关注。有研究表明,伴 EIB 哮喘患者的 CaNO、CaNO 校正值和尿腺苷水平高于不伴 EIB 哮喘患者,而两组的基线肺活量测定、FeNO、JawNO、JawNO 校正值、尿 8-羟基-2'-脱氧鸟苷和血液 EOS 计数相似<sup>[24]</sup>。同时,在轻中度反复喘息的哮喘患儿中,CaNO 既与哮喘加重相关,又与运动性支气管收缩相关<sup>[25]</sup>。

### 3. NO 参数与激素敏感性

FeNO 可预测哮喘患者激素治疗的敏感性,NO 参数作为 FeNO 扩展分析的结果,在预测激素敏感性方面也可发挥作用。有研究表明,CaNO 水平可以预测吸入性激素(ICS)治疗初始哮喘患者的肺功能变化,而持续高水平的 CaNO 可能与激素治疗敏感性差有关<sup>[26]</sup>。但 NO 参数对激素治疗敏感性的预测作用可能受哮喘患者 FeNO 的基线水平和严重程度影响。在治疗前表现为低 FeNO 的患者中,CaNO 可成为 ICS+ 长效  $\beta_2$  受体激动剂(LABA)治疗获益的预测因子。王健等<sup>[27]</sup>发现咳嗽变异性哮喘(CVA)患儿经过 ICS 治疗后,FeNO 正常+CaNO 升高组和 FeNO 升高+CaNO 升高组的咳嗽缓解时间更长,提示 FeNO 联合 CaNO 或可用于预测 CVA 患儿的 ICS 疗效。随着研究的深入,CaNO 以外的 NO 参数也受到关注。有研究者提出,对于哮喘患儿,CawNO 可能是比 JawNO 或 FeNO<sub>50</sub> 更特异的气道炎症和治疗反应标志物,而 DawNO 似乎不受 ICS 影响<sup>[28]</sup>。此外,对于中等水平 FeNO 的哮喘患儿,有学者建议将 CawNO 作为调整 ICS 治疗的参考依据<sup>[29]</sup>。另外,一项多中心、平行、随机、控制变量的 III 期临床研究显示,在以症状为导向的哮喘治疗中额外增加 FeNO 检测并不能减少哮喘易恶化的儿童哮喘急性发作的可能,哮喘的症状仍然是指导治疗决策的唯一工具<sup>[30]</sup>。这提示 FeNO 及 NO 参数或有助于预测或评估激素治疗敏感性,

但对于哮喘治疗方案的调整仍依赖于症状。

因此,对于中低基线 FeNO 水平的哮喘患儿,NO 参数有助于预测激素敏感性;但对重度哮喘或哮喘加重患儿,NO 无法很好地评估激素治疗的敏感性。

### 四、总结与展望

FeNO 在哮喘中的应用已经得到认可,越来越多研究着眼于由 FeNO 扩展分析而来的 NO 参数。NO 参数能为气道炎症水平评估提供更详细的证据,在哮喘的诊断、评估和激素敏感性预测方面具有应用前景。由于 FeNO 检测、NO 参数存在较多影响因素,联合 FeNO、NO 参数、肺功能和各项血液检查指标,能对哮喘患者进行全面诊断和评估。另外,在一些特异性哮喘患者如合并 EIB 者中,NO 参数有望弥补 FeNO 的不足,成为可靠的检测指标。未来研究应着重于确定国内 NO 参数的参考值范围,以及探讨 NO 参数的各项指标在哮喘控制水平评估及激素治疗敏感性预测的具体价值。

### 参 考 文 献

- [1] Assayag M, Goldstein S, Samuni A, et al. The nitroxide/antioxidant 3-carbamoyl proxyl attenuates disease severity in murine models of severe asthma. *Free Radic Biol Med*, 2021, 177: 181-188.
- [2] Pophal M, Grimmert Z W, Chu C, et al. Airway thiol-NO adducts as determinants of exhaled NO. *Antioxidants*, 2021, 10(10): 1527.
- [3] Lehtimäki L, Karvonen T, Högman M. Clinical values of nitric oxide parameters from the respiratory system. *Curr Med Chem*, 2020, 27(42): 7189-7199.
- [4] Horváth I, Barnes P J, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 1600965.
- [5] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟.呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识. *中华医学杂志*, 2021, 101(38): 3092-3114.
- [6] 张皓,江文辉,马春艳,等.中国 6~18 岁学龄儿童与青少年呼出气一氧化氮正常值的多中心研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(21): 1618-1623.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组.儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版). *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 417-423.
- [8] Corcuera-Elosegui P, Sardón-Prado O, Aldasoro-Ruiz A, et al. Inflammatory patterns in asthmatic children based on alveolar nitric oxide determination. *Arch De Bronconeumología Engl Ed*, 2015, 51(6): 279-284.

- [9] Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 (3): 260-267.
- [10] Högman M, Thornadsson A, Liv P, et al. Effects of growth and aging on the reference values of pulmonary nitric oxide dynamics in healthy subjects. *J Breath Res*, 2017, 11 (4): 047103.
- [11] Kim Y H, Sol I S, Yoon S H, et al. Association of extended nitric oxide parameters with bronchial hyperresponsiveness and bronchodilator response in children with asthma. *J Breath Res*, 2017, 11 (4): 046003.
- [12] Eckel S P, Zhang Z, Habre R, et al. Traffic-related air pollution and alveolar nitric oxide in southern California children. *Eur Respir J*, 2016, 47 (5): 1348-1356.
- [13] 谢艾岑, 史文倩, 梁蓉蓉, 等. 哮喘预测指数与哮喘预测评分对儿童哮喘的预测价值分析. *新医学*, 2021, 52 (10): 782-786.
- [14] Gaillard E A, Kuehni C E, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*, 2021, 58 (5): 2004173.
- [15] Tang S, Xie Y, Yuan C, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the diagnosis of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2019, 56 (2): 129-138.
- [16] Eom S Y, Lee J K, Lee Y J, et al. Combining spirometry and fractional exhaled nitric oxide improves diagnostic accuracy for childhood asthma. *Clin Respir J*, 2020, 14 (1): 21-28.
- [17] 范龙梅, 汪建新. CaNO、FeNO 联合肺功能在支气管哮喘诊断中的应用价值. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (6): 665-668, 710.
- [18] 许重英, 李秀. CaNO 联合 FeNO 在支气管哮喘诊断中的价值研究. *临床肺科杂志*, 2021, 26 (7): 1022-1025.
- [19] 宋欣, 李硕, 朱雯靓, 等. 儿童胸闷变异性哮喘肺功能改变的特征. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14 (1): 27-32.
- [20] Feng Y, Zhang S, Shang Y, et al. The use of exercise challenge testing and fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of chest tightness variant asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183 (7): 762-769.
- [21] Sprio A E, Bertolini F, Fucà R, et al. Alveolar nitric oxide and peripheral oxygen saturation in frequent exacerbators with asthma: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183 (1): 105-115.
- [22] 王健, 严争, 林福忠, 等. 评估 FeNO 和 CaNO 对 6~12 岁咳嗽变异性哮喘 (CVA) 儿童的临床价值. *中外医疗*, 2021, 40 (5): 28-31.
- [23] Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax*, 2022, 77 (2): 199-202.
- [24] Barreto M, Capi M, Lionetto L, et al. Urinary and exhaled biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction in atopic asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54 (9): 1447-1456.
- [25] Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen A S, et al. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121 (4): 451-457.
- [26] Fukumitsu K, Nishiyama H, Kanemitsu Y, et al. Pretreatment alveolar nitric oxide levels predict improvement of pulmonary function 1 year following anti-asthma treatments in patients with inhaled corticosteroid-Naïve asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183 (5): 479-489.
- [27] 王健, 严争, 林福忠, 等. 评估探讨评估呼出气一氧化氮和肺泡气一氧化氮测定在 6~12 岁咳嗽变异性哮喘儿童以吸入型糖皮质激素治疗中的应用价值. *中医临床研究*, 2022, 14 (4): 123-126.
- [28] 许重英, 钟明媚, 李秀. 肺泡气一氧化氮在初始治疗前低 FeNO 哮喘患者治疗中的价值. *检验医学与临床*, 2021, 18 (9): 1274-1277.
- [29] Karvonen T, Sepponen-Lavikko A, Holm K, et al. Onset of action of inhaled glucocorticoids on bronchial and alveolar nitric oxide output. *J Breath Res*, 2021, 15 (1): 016008.
- [30] Turner S, Cotton S, Wood J, et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (6): 584-592.

(收稿日期: 2022-09-09)

(本文编辑: 林燕薇)