

儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识 (2021 版)



扫码阅读电子版

中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组

通信作者:郝创利,Email:hcl_md@163.com;申昆玲,Email:kunlingshen1717@163.com

【摘要】 呼出气一氧化氮(eNO)目前被认为是气道Ⅱ型炎症的生物标志物,在临床上得到了广泛的应用。近来欧洲呼吸学会推荐并规范了小气道 eNO 和上气道 eNO 的测定技术,而我国尚无相关的测定技术标准与临床应用指南。为此,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组组织相关专家,参考国内外最新循证医学研究结果,制定本共识,以期临床合理使用 eNO 检测、精准诊治气道炎症性疾病提供帮助。

【关键词】 呼出气一氧化氮;儿童;共识

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210127-00114

Expert consensus on detection and clinical application of exhaled nitric oxide in children (2021 edition)

Collaboration Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Hao Chuangli, Email: hcl_md@163.com; Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

【Abstract】 Exhaled nitric oxide (eNO) is currently considered as a biomarker of type 2 inflammation and has been widely used in clinical practice. Recently the European Respiratory Society recommended and standardized the measurement of small airway eNO and upper airway eNO. However, there is no relevant technical standard and clinical application guideline in China. Therefore, The Asthma Collaboration Group, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association organized experts to refer to the latest evidence-based medicine research formulate this consensus. It provides evidence for the clinical use of eNO detection and accurate diagnosis and treatment of airway inflammatory diseases.

【Key words】 Exhaled nitric oxide; Child; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210127-00114

呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide, eNO)目前被认为是气道Ⅱ型炎症的生物标志物^[1],其不仅能反映气道炎症水平,还能预测糖皮质激素及Ⅱ型炎症相关单克隆抗体的治疗效应、评估抗炎效果、预测急性加重,并具有无创、便捷的优点。自2005年以来国内外制定了多项测定技术标准与临床应用指南^[2-3],并推荐用于儿童支气管哮喘(简称哮喘)、慢性咳嗽、婴幼儿喘息等疾病的诊疗^[4-6]。目前临床上常规检测的是呼出气流速为50 mL/s时的eNO浓度,即FeNO₅₀(fractional concentration of exhaled nitric oxide at a 50 mL/s flow rate)。本文以下内容中FeNO₅₀均简称FeNO。

随着eNO检测的广泛应用,临床上发现单一的FeNO不能全面反映整个气道炎症水平。2017年欧洲呼吸学会在完善FeNO检测的基础上,推荐并规范了小气道eNO[CaNO(concentration of nitric oxide of the alveolar or acinar region)、FeNO₂₀₀(fractional concentration of exhaled nitric oxide at a 200 mL/s flow rate)]和上气道eNO(fractional concentration of nasally exhaled nitric oxide, FnNO)的测定技术^[3],从而使得eNO检测更为全面。在我国除FeNO外,尚无CaNO、FeNO₂₀₀和FnNO的测定技术标准与临床应用的相关指南。为此,中华医学

会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组组织相关专家,参考国内外最新发表的相关共识、指南及多项研究结果,以临床问题为导向,凝练出针对FeNO、CaNO、FeNO₂₀₀和FnNO的测定技术标准及临床应用的系列问题,制定本共识,以期临床合理使用eNO检测、精准诊治气道炎症性疾病提供帮助。

问题1:气道中的一氧化氮(nitric oxide, NO)是如何产生的?

共识1 气道中的NO主要由气道上皮细胞中的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化L-精氨酸产生。

证据总结和解读 人体内的NOS分为3类:诱导型NOS(iNOS)、内皮型NOS(eNOS)及神经细胞型NOS(nNOS)。iNOS为非钙依赖性结构性表达,在一定条件诱导下才会产生,在气道NO的产生中起主要作用。当气道受外界刺激诱发Ⅱ型炎症时,可导致气道上皮细胞中iNOS表达增多,从而催化L-精氨酸产生大量NO。eNOS和nNOS为钙依赖性结构性表达,仅产生少量NO,发挥生理效应^[7]。

问题2:eNO检测中FeNO、FeNO₂₀₀、CaNO及FnNO的含义是什么?

共识2 eNO检测是测定呼出气中NO浓度的一种方

法,包括 FeNO、FeNO₂₀₀、CaNO 及 FnNO,其检测指标及含义见表 1^[3]。

表 1 呼出气一氧化氮检测指标及含义

Table 1 Terminology and clinical implications of exhaled nitric oxide

检测指标	定义及临床意义
下气道 NO FeNO	即 FeNO ₅₀ ,指口呼出气流速为 50 mL/s 时检测到的 eNO 浓度。主要反映大气道炎症
FeNO ₂₀₀	口呼出气流速为 200 mL/s 时检测到的 eNO 浓度。反映小气道炎症
CaNO	肺泡或肺腺泡区的 eNO 浓度。反映小气道炎症
上气道 NO FnNO	即 FnNO ₁₀ ,指鼻抽气流速为 10 mL/s 时检测到的 eNO 浓度,临床上习惯将 FnNO ₁₀ 简称为 FnNO。反映上气道炎症

证据总结和解读 eNO 是流速依赖型指标,低流速口呼出气时 eNO 主要来自大气道,浓度相对较高,因此 FeNO 主要反映大气道炎症,仅能代表约 25% 的小气道炎症^[3]。高流速时 eNO 主要来自小气道及肺泡,浓度相对较低,因此 FeNO₂₀₀ 反映了小气道的炎症^[8-10],但研究数据相对较少,特别是在儿童中的研究数据更少。

CaNO 反映了小气道炎症,是通过“双室模型”计算得出的数值。“双室模型”是一个肺动力学的数学模型,由加州大学 STEVE GEOGE 教授于 1998 年建立。在低、中、高 3 种不同呼吸流速下测定口呼出气 NO 浓度,然后代入模型公式,计算得出 CaNO^[3]。

鼻呼出气中的 NO 主要产生于上气道。上气道中的鼻腔、鼻窦和鼻咽部上皮细胞是人体产生 NO 的主要部位,其中鼻窦产生的 NO 远远高于鼻腔和鼻咽部。因此 FnNO 反映了鼻窦与鼻腔为主的上气道炎症^[11]。

问题 3:eNO 是如何检测的?

共识 3 eNO 测定方法主要包括了化学发光法和电化学法(也称为离子电量法,或电量法)。化学发光法被认为是 eNO 检测的金标准,但化学发光仪体积大,价格昂贵;而电化学分析仪体积小、便携、操作简便,目前广泛应用于临床检测。以下主要介绍电化学法检测 eNO 各项指标的方法。

(1)FeNO:FeNO 有在线、离线两种测试方式。在线法与离线法两种测试方式对压力和流速的要求相同,均要求呼气压力达到 5 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)从而关闭软腭,避免上气道影响。呼吸流速为 50 mL/s,保持在 ±10% 的流速范围内。在线法要求一口气呼气完成,时间至少 6 s(>12 岁,成人模式)或至少 4 s(≤12 岁,儿童模式)。离线法为多口气测定,对呼气时间不作要求,可多次呼气直至采样完成^[12]。3 岁及以上儿童如不能配合在线法测定 FeNO,可采用离线法。

(2)FeNO₂₀₀:FeNO₂₀₀ 目前仅有在线测试方式。呼吸流速为 200 mL/s,保持在 ±10% 的流速范围内,呼气时间至少 4 s(>12 岁,成人模式)或至少 2 s(≤12 岁,儿童模式)。其余均与 FeNO 在线检测相同^[12]。

(3)CaNO:CaNO 为“双室模型”计算得出值而非实

际测量值,传统的计算模型有线性和非线性 2 种。两种模型均需要在低、中、高 3 个不同流速下共进行 6 次呼气测定,然后把测定值代入公式,计算得出 CaNO^[3]。

(4)FnNO:根据 2019 年欧洲鼻科建议书推荐,0.7 L/min(即 11.7 mL/s)流速下鼻抽气 10 s 的鼻 eNO 测定重复性更好^[11],因此国内鼻 eNO 测定多采用 10 mL/s 流速的抽气法,即国内多测定 FnNO₁₀,临床上习惯将 FnNO₁₀ 简称为 FnNO。为避免下气道影响,受试者在鼻抽气采样过程中需吹响口哨以保持口呼气压力 >10 cmH₂O,从而关闭软腭^[3],口哨要保持一直吹响,期间不换气。鼻抽气时,应确保仪器抽气畅通,不可因鼻内分泌物或鼻翼等堵住抽气孔。

婴幼儿无法自主控制呼吸流速,只能通过潮气法进行 eNO 测定。因为流速不确定,所以潮气法 eNO 无法很好地区分大气道和小气道炎症,更多只能反映大气道炎症(使用吸气过滤器)甚至合并了部分上气道炎症(使用口鼻面罩)。潮气法 eNO 有在线、离线 2 种测试方式,目前没有标准化的方法。

问题 4:中国儿童 FeNO、FeNO₂₀₀、CaNO 及 FnNO 的界值/界值范围是什么?

共识 4 eNO 检测中各检测指标及界值/界值范围见表 2。

表 2 中国儿童呼出气一氧化氮检测指标及界值/界值范围

Table 2 Terminology of exhaled nitric oxide in Chinese children and its cut-off/cut-off range

检测指标	年龄	推荐界值/界值范围
FeNO	>12 岁	25 ppb
	≤12 岁	20 ppb
FeNO ₂₀₀		10 ppb
CaNO		5 ppb
FnNO	>12 岁	250~500 ppb
	6~12 岁	年龄每减小 1 岁,上下界值均降低约 12 ppb

证据总结和解读 2011 美国胸科学会(ATS)临床指南推荐儿童及成人的 FeNO 界值分别为 20 ppb 和 25 ppb^[2];因此推荐 >12 岁儿童 FeNO 界值为 25 ppb, ≤12 岁儿童为 20 ppb。国内有一项研究指出,对 12~18 岁儿童,推荐采用 16 ppb 作为界值,对 12 岁以下儿童,年龄每减小 1 岁,FeNO 界值降低 1 ppb^[13],该界值与 ATS 指南推荐有一定差异,仍需更多研究进一步证实。

目前 FeNO₂₀₀ 和 CaNO 尚无公认的界值,国外研究显示 FeNO₂₀₀ 和 CaNO 的正常值中最高值分别为 10.7 ppb、4.5 ppb^[10,14]。结合不同研究中 FeNO₂₀₀ 和 CaNO 的正常值,推荐 FeNO₂₀₀ 的界值为 10 ppb,CaNO 的界值为 5 ppb。

目前 FnNO 亦无公认的界值范围,国外有一项健康儿童 FnNO 正常值研究指出 6~17 岁儿童 FnNO 正常值范围为(449 ± 115) ppb,6~12 岁儿童的 FnNO 界值与年龄呈正相关,年龄每减小 1 岁,FnNO 界值降低 11.5 ppb^[15];另有多项涉及健康儿童 FnNO 水平的研究

显示 FeNO 均值范围为 181 ~ 526 ppb^[16-18], 因此推荐 > 12 岁儿童 FeNO 界值范围为 250 ~ 500 ppb, 6 ~ 12 岁儿童年龄每减小 1 岁, FeNO 上下界值约降低 12 ppb。

问题 5: FeNO 是否有助于判断哮喘的气道炎症类型?

共识 5 FeNO 可反映哮喘患儿气道的 II 型炎症。

证据总结和解读 哮喘的主要病理特征为慢性气道炎症, 其中辅助性 T 淋巴细胞 2 型 (Th2) 介导的 II 型炎症起主导作用。各类致病因子刺激 Th2 细胞分泌产生白细胞介素 (IL)-4、IL-5 和 IL-13 等 II 型细胞因子, 最终均会上调 iNOS, 产生大量 NO, 使得 FeNO 浓度升高^[19]。因此哮喘患儿 FeNO 水平增高, 提示存在 II 型炎症。临床可根据 FeNO 水平判断哮喘患儿是否存在 II 型炎症, 见表 3^[20]。

表 3 FeNO 水平与哮喘患儿 II 型炎症的关系

Table 3 Relationship between FeNO level and type 2 inflammation in children with asthma

FeNO(ppb)		判断 II 型炎症
>12 岁儿童	≤12 岁儿童	
>50	>35	很可能
25~50	20~35	可能, 结合临床综合判断
<25	<20	可能性小

问题 6: 在哮喘诊治过程中, FeNO 检测能否替代肺功能检查?

共识 6 FeNO 反映的是下气道 II 型炎症状态, 肺功能反映的是人体呼吸系统功能状态、呼吸生理、病理, FeNO 不能替代肺功能检查, 两者可以同时检测。

证据总结和解读 当人体气道受到外界致病因子刺激后, 可产生一系列炎症细胞因子, 诱发气道炎症, 进而引起气道功能改变, 因此气道炎症与气道功能密不可分。有研究指出 FeNO 水平与气道可逆性存在显著正相关^[21], 且对支气管激发试验有一定预测作用^[22]。但 FeNO 检测与肺功能检查并不等同, FeNO 检测亦不能替代肺功能检查。2020 年全球哮喘防治倡议 (GINA) 指出肺功能检查是诊断哮喘的主要依据之一, 肺功能检查可评估气道高反应性及气道可逆性, 评估哮喘严重程度及治疗效果, 但肺功能检查对哮喘病理类型的判断及药物的选择并无指导作用^[1]。目前哮喘进入精准医疗时代, 需要精准管理及靶向治疗^[23]。FeNO 可评估气道炎症类型, 判断糖皮质激素治疗效应, 指导哮喘治疗方案调整, 为哮喘的精准管理和靶向治疗提供了依据。因此, 在哮喘诊治过程中, 肺功能检查和 FeNO 检测均可发挥重要作用, 两者可以同时检测。对肺功能正常患儿检测 FeNO 的意义更大。

问题 7: FeNO 与儿童哮喘分期、控制水平及急性发作是否存在相关性?

共识 7 大部分哮喘患儿 FeNO 水平急性发作期 > 慢性持续期 > 临床缓解期。哮喘控制水平可通过哮喘控制测试 (ACT)/ 儿童哮喘控制测试 (C-ACT) 评分进行评

估, FeNO 与 ACT/C-ACT 存在显著负相关。FeNO 可预测哮喘急性发作。

证据总结和解读 哮喘按照临床表现, 可分为急性发作期、慢性持续期及临床缓解期, 研究发现哮喘患儿 FeNO 水平急性发作期 > 慢性持续期 > 临床缓解期^[24-25], 另有多项研究发现哮喘未治疗组 FeNO 水平显著高于哮喘治疗组^[26-27], 因此, 大部分哮喘患儿在急性发作期 FeNO 水平最高, 规范治疗后 FeNO 值显著下降。临床诊疗中发现少数危重症哮喘患儿 FeNO 水平不升高, 治疗后反而升高, 可能与患儿急性发作时气道阻塞明显, NO 呼出减少有关, 但尚需相关研究进一步证实。

根据哮喘的控制水平, 可分为完全控制、部分控制和未控制, 研究发现哮喘患儿的 FeNO 水平未控制 > 部分控制 > 完全控制^[28]。FeNO 水平与 ACT/C-ACT 评分呈显著负相关, FeNO < 20 ppb 的哮喘患儿 ACT/C-ACT 评分显著高于 FeNO ≥ 20 ppb 者^[29]。

12 岁以上儿童 FeNO > 50 ppb (≤ 12 岁儿童 FeNO > 35 ppb) 或 FeNO 较基线升高 > 40%, 提示存在哮喘急性发作风险^[2]。

问题 8: FeNO 检测在哮喘药物选择及调整上的价值是什么?

共识 8 FeNO 水平可预测哮喘患儿对糖皮质激素的治疗效应, 评估糖皮质激素治疗的有效性。临床可根据 FeNO 动态监测结果调整用药。

证据总结和解读 FeNO 可用于预测糖皮质激素的治疗效应^[6, 20] (表 4), 因此, FeNO 水平可作为哮喘药物选择的依据之一, 高水平的 FeNO 值提示糖皮质激素治疗有效, 首选糖皮质激素进行治疗。

表 4 FeNO 预测哮喘患儿对糖皮质激素治疗效应

Table 4 FeNO predicts the therapeutic effect of glucocorticoid in children with asthma

FeNO(ppb)		对糖皮质激素治疗效应
>12 岁儿童	≤12 岁儿童	
>50	>35	大多治疗效应良好
25~50	20~35	治疗效应需结合临床综合判断
<25	<20	可能治疗效应不佳

如糖皮质激素治疗有效, 监测 FeNO 水平可显著下降^[6] (表 5), 因此 FeNO 可评估糖皮质激素治疗的有效性。

表 5 FeNO 判断糖皮质激素治疗的有效性

Table 5 FeNO assessing the effectiveness of inhaled corticosteroid

FeNO 水平基线	较基线改变	治疗有效性
12 岁以上儿童 >50 ppb (≤12 岁儿童 >35 ppb)	较基线下降 >20%	治疗有效
12 岁以上儿童 ≤50 ppb (≤12 岁儿童 ≤35 ppb)	较基线下降 >10 ppb	治疗有效

如监测 FeNO 提示抗炎治疗有效, 且 FeNO 水平 < 20 ppb, 考虑炎症控制良好, 同时结合临床症状及肺功能等检查, 可以考虑吸入型糖皮质激素 (ICS) 减量或停药; 如抗炎治疗有效, 但 FeNO ≥ 20 ppb, 考虑炎症尚未得

到良好控制,需继续目前 ICS 剂量;如监测 FeNO 提示抗炎治疗效果不佳,FeNO 水平持续高于 35 ppb,考虑气道炎症持续存在或炎症未控制^[2]。此时需积极寻找原因,患儿依从性差、ICS 吸入方法错误、持续接触过敏原、存在上气道炎症等均是可能原因,需根据实际情况指导患儿用药或调整治疗方案。

问题 9: 定期检测 FeNO 是否能提高哮喘的控制水平?

共识 9 哮喘治疗在指南指导的基础上,结合 FeNO 水平监测,能更好地降低哮喘急性发作的风险,提高哮喘控制水平。

证据总结和解读 哮喘控制水平的评估主要是基于临床指南,根据症状、肺功能和急性发作次数来进行评估^[1]。有研究显示,在指南指导治疗的基础上,定期进行 FeNO 检测,哮喘患儿急性发作的概率显著降低^[30]。FeNO 是目前哮喘相关检测指标中较为敏感的指标,在 ICS 治疗 1 周后 FeNO 可显著下降^[31],因此建议根据患儿情况每 1~3 个月检测 1 次,如果临床需要可以增加检测频次。

问题 10: FeNO 能否协助慢性咳嗽病因鉴别及治疗?

共识 10 慢性咳嗽中,FeNO 可鉴别激素敏感性咳嗽(CRC)和非激素敏感性咳嗽(NCRC)。CRC 的 FeNO 水平显著高于 NCRC。FeNO 的测定可判断慢性咳嗽患儿糖皮质激素的治疗效应,并评估治疗有效性。

证据总结和解读 儿童慢性咳嗽中,CRC 指对糖皮质激素治疗敏感的一类咳嗽,包括咳嗽变异性哮喘(CVA)、嗜酸性粒细胞性支气管炎(EB)、变异性咳嗽(AC)。NCRC 指对糖皮质激素治疗不敏感的一类咳嗽,包括上气道咳嗽综合征(UACS)、感染后咳嗽(PIC)、胃食道反流性咳嗽(GERC)等。CRC 的 FeNO 水平显著高于 NCRC。高水平 FeNO(≥ 31.5 ppb)提示 CRC 可能性大,低水平 FeNO(< 22.5 ppb)提示 CRC 可能性小^[32]。2018 年韩国慢性咳嗽指南推荐 FeNO 作为 CRC 的首选检测,用于指导糖皮质激素的治疗^[33]。FeNO 是诊断儿童 CVA 的敏感特异指标^[34],特别对于无法配合肺功能检查的 CVA 患儿,可测定 FeNO 协助诊断。我国目前尚无公认的诊断儿童 CVA 的 FeNO 界值,推荐参考哮喘的诊断界值。

问题 11: 哮喘患儿如果出现 FeNO 水平与临床表现不符时,应如何考虑?

共识 11 临床上有症状,但 FeNO 正常,通常应考虑患儿是否为嗜酸性气道炎症,或是否为小气道炎症;临床上无症状,但 FeNO 增高,最常见原因为患儿合并上气道炎症。此外,当 FeNO 水平与临床表现不符时,还应综合考虑影响 FeNO 的其他因素,如环境因素、饮食因素、药物因素及感染因素等。

证据总结和解读 哮喘的主要病理特征为慢性气道炎症,包括大气道炎症和小气道炎症。2 项针对哮喘患儿的研究发现,有 13.5%~15.0% 为单纯的小气道炎症^[14,35],而 FeNO 只能反映约 25% 的小气道,因此临床有哮喘症状,而 FeNO 正常时,需进一步测定 CaNO 或 FeNO₂₀₀,排除是否存在单纯的小气道炎症。此外,哮喘气道炎症类型除嗜酸性粒细胞性外,还有嗜中性粒细胞性,寡细胞性及混合性,当患儿为非嗜酸性粒细胞性哮喘时,FeNO 值亦正常。

哮喘患者中有 60%~78% 合并过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)^[36]。AR 时 FeNO 可增高^[37],因此哮喘患儿合并 AR 且控制不佳时,虽无哮喘症状,亦可能出现 FeNO 增高。

问题 12: CaNO 测定对哮喘治疗方案制定和调整是否有指导意义?

共识 12 CaNO 与哮喘控制水平有关,CaNO 增高伴哮喘控制不佳建议选择超细颗粒 ICS 或常规 ICS 联合孟鲁司特治疗,必要时可考虑使用全身糖皮质激素治疗。

证据总结和解读 CaNO 反映哮喘的小气道炎症。2010 年和 2015 年,美国和西班牙研究发现哮喘患儿中分别有 25.7% 和 17.38% 存在 CaNO 升高,CaNO 水平与哮喘患儿 ACT 评分呈显著负相关,且 CaNO 升高的患儿急性发作次数多于 CaNO 正常者^[14,35];另有研究显示,哮喘患儿治疗后 CaNO > 5 ppb 是哮喘控制不佳的危险因素^[38],因此,CaNO 与哮喘控制水平相关。

超细颗粒 ICS 较常规 ICS 能更有效地沉积在小气道,从而降低 CaNO 值^[39]。全身糖皮质激素也可以降低 CaNO 值^[39,40]。单独使用常规 ICS 治疗或孟鲁司特治疗对 CaNO 值影响不大,但联合治疗可降低 CaNO 值^[41]。

问题 13: AR 患儿 FnNO 水平是否一定会升高?

共识 13 AR 患儿 FnNO 升高,鼻激素和/或抗组胺药物治疗后,FnNO 显著降低。部分 AR 患儿 FnNO 值在正常值范围或低于正常值,治疗后 FnNO 值反而升高。

证据总结和解读 AR 属于 II 型炎症,FnNO 水平与鼻嗜酸性粒细胞比例呈正相关^[42]。自 2017 年国内就有指南推荐 FnNO 用于上气道炎症的评估^[43-44]。AR 患儿 FnNO 值显著高于健康儿童,且升高的水平和 AR 的严重程度有关^[45]。对未经正规治疗的 AR 患儿,FnNO 与鼻症状评分呈负相关^[45]。使用鼻激素治疗后,FnNO 值会显著降低^[45]。

部分 AR 患儿的 FnNO 值在正常值范围或低于正常值,在治疗后 FnNO 值反而升高,但不高于正常值。这可能是由于鼻黏膜肿胀、鼻分泌物增加引起了鼻腔堵塞,使得鼻窦 NO 释出减少,FnNO 值下降^[46]。治疗后鼻窦口开放,NO 释出增多,使 FnNO 值升高。

问题 14: eNO 可否作为婴幼儿期预测学龄期发生哮喘的指标?

共识 14 eNO 可作为婴幼儿在学龄期发生哮喘的预测指标。

证据总结和解读 儿童哮喘多起始于婴幼儿,但婴幼儿哮喘缺乏特异性检测方法。临床上常用哮喘预测指数 (asthma prediction index, API) 预测婴幼儿在学龄期发生哮喘的风险。研究表明 API 阳性的婴幼儿 eNO 显著高于 API 阴性者^[47];且有研究指出反复喘息和咳嗽的婴幼儿,感染后如 eNO 持续增高 4 周以上,在学龄期发生哮喘的风险增高^[48],因此 eNO 可作为婴幼儿在学龄期发生哮喘的预测指标。

问题 15: 哮喘患儿哪些情况下应同时检测 FeNO 与 FnNO?

共识 15 建议哮喘患儿合并鼻炎/鼻窦炎时同时进行 FeNO 与 FnNO 检测。

证据总结和解读 2008 年世界卫生组织制定的变应性鼻炎及其对哮喘的影响 (ARIA) 及 2013 年的修订版均指出,临床医师发现患儿存在 AR 或哮喘相关症状时,应对上下气道同时进行检查评估和诊断。

哮喘患者中有 60% ~ 78% 合并 AR,患病率是正常人群的 4 ~ 6 倍,而 AR 患者中 20% ~ 38% 合并哮喘^[36]。对哮喘患儿的研究发现,哮喘未控制与部分控制的患儿 FnNO 值高于完全控制患儿及健康儿童,表明哮喘控制不佳的儿童通常合并了上气道炎症,对哮喘的控制产生影响^[28]。

哮喘合并鼻窦炎患者在使用 ICS 治疗后,仍有 35.4% 的患者未得到控制,其 FeNO 值高于哮喘控制者和健康人,同时其 FnNO 值低于哮喘控制者和健康人,提示存在鼻窦炎控制不佳,因此鼻窦炎的控制情况可影响哮喘的控制水平^[49]。

由此可见,鼻炎/鼻窦炎等上气道炎症的存在会影响哮喘的控制水平,当同时存在上下气道炎症时,应该针对上下气道的炎症同时进行治疗。通过上下气道 NO 的联合测定,可以对哮喘合并鼻炎/鼻窦炎患儿进行及时的评估,提高诊疗水平。

问题 16: 除 II 型炎症外, eNO 在其他呼吸道疾病中是否会有变化?

共识 16 除 II 型炎症外,其他的病理状态下也会出现 eNO 水平的改变。如支气管扩张症患者的 CaNO、FeNO₂₀₀ 可出现升高;原发性纤毛运动障碍 (PCD)、囊性纤维化 (CF) 患者的 FnNO 可出现下降。呼吸道感染后因病原不同 eNO 可升高或下降。

证据总结和解读 (1) 支气管扩张症: 稳定期和急性发作期支气管扩张症患者的 FeNO 与健康对照无显著差

异,而 CaNO 和 FeNO₂₀₀ 显著增高^[50]。

(2) PCD: PCD 患者 FnNO 会下降。一方面 PCD 患者气道上皮 NO 合成减少,另一方面纤毛运动障碍阻挡了 NO 从鼻黏膜向鼻呼气流的扩散,从而降低了鼻呼气 NO 浓度。多项指南及共识均推荐 FnNO 检测用于 PCD 的诊断^[51]。对 5 ~ 17 岁儿童,FnNO 界值为 127 ppb 时,排除 CF 的情况,对 PCD 诊断的敏感性和特异性分别为 98% 和 99%^[52]。当 FnNO 值低于 77 ppb,提示极大可能为 PCD^[11]。

(3) CF: CF 患者 FnNO 下降。CF 患者存在呼吸道黏液分泌异常,从而影响 NO 的产生和运输,使得 FnNO 下降。根据 2019 年欧洲鼻科建议书,CF 患者的 FnNO 值通常在 70 ~ 300 ppb 之间,如果合并有鼻息肉,CF 患者的 FnNO 值会更低^[11]。

(4) 呼吸道感染: 研究表明甲型 H1N1 流感病毒、鼻病毒感染后 FeNO 可出现升高^[53-54],呼吸道合胞病毒、肺炎支原体感染后 FeNO 可出现下降^[55-56],结核杆菌感染后 FeNO₂₀₀ 可出现升高^[57]。

问题 17: eNO 检测的影响因素及质控标准有哪些?

共识 17 eNO 检测的是气道内的 NO,在临床检测过程中,环境、饮食、药物等因素会影响检测结果的准确性,因此要精准检测 eNO,必须做好质量控制。电化学法 eNO 检测时的各种影响因素及质控标准见表 6。

表 6 呼出气一氧化氮检测影响因素及质控标准

Table 6 Influencing factors and quality control standard of exhaled nitric oxide

影响因素	检测结果变化	质量控制
环境因素	阳光直射、紫外线灯照射可使 eNO 检测结果偏低;接触酒精类消毒剂、洗手液等化学品会使 eNO 检测结果偏低	避免阳光直射及紫外灯照射;避免接触酒精类消毒剂、洗手液等化学品
饮食	摄入富含硝酸盐的食物,如菠菜、莴苣、西兰花、水萝卜,特别是腌烤制品,使 FeNO 升高 ^[2,12] ;摄入酒精、咖啡、糖(果糖)和脂类食物使 FeNO 降低 ^[58]	测试前 3 h 禁食,1 h 禁止饮酒、喝咖啡等 ^[12]
吸烟	长期吸烟或被动吸烟使 FeNO 降低 ^[58-59] ;短期主动或被动吸烟使 FeNO 升高或降低,研究结果不一致 ^[58]	测试前 1 h 禁止主动或被动吸烟,并记录长期主动或被动吸烟史
药物	糖皮质激素、II 型炎症相关单克隆抗体、NO 合酶抑制剂、白三烯受体拮抗剂、抗组胺药、支气管收缩剂使 FeNO 降低; NO 供体类药物,如硝酸甘油或 L-精氨酸,支气管舒张剂使 FeNO 升高 ^[12,58]	测试前记录受试者的用药情况
运动及肺量计检查	运动使 FeNO 降低;肺量计检查会使 FeNO 瞬间降低 ^[12]	测试前 1 h 禁止剧烈运动,FeNO 测试应在肺功能检查前进行
昼夜因素	哮喘控制不佳者呈明显昼夜波动 ^[60]	哮喘患儿尽可能在同一时间段测试

总结和展望

eNO 测定技术飞速发展,目前临床上已经开展的检测指标有 FeNO、FeNO₂₀₀、CaNO 和 FnNO。每个年龄段儿童均可进行 eNO 检测,对临床的诊疗有很大帮助,然而仍有部分问题需进一步研究解决,如 eNO 检测的频率,

潮气法 eNO 的界值, FeNO 和 CaNO 在哮喘各期的界值, FeNO₂₀₀ 的临床价值等。未来, 仍需更多更全面的研究来完善 eNO 检测, 以期临床诊疗提供更好的指导和帮助。

参与本共识制订的专家名单: 申昆玲 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心); 郝创利 (苏州大学附属儿童医院); 陈爱欢 (广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院); 刘传合 (首都儿科研究所附属儿童医院); 尚云晓 (中国医科大学附属盛京医院); 向莉 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心); 孙新 (空军军医大学西京医院)

参与本共识审定的专家名单 (按姓氏拼音排序): 艾涛 (成都市妇女儿童中心医院); 成焕吉 (吉林大学第一医院); 陈强 (江西省儿童医院); 陈艳萍 (湖南省儿童医院); 陈星 (山东第一医科大学附属省立医院); 符州 (国家儿童健康与疾病临床研究中心, 重庆医科大学附属儿童医院); 洪建国 (上海交通大学附属第一人民医院); 姜毅 (武汉大学人民医院); 刘长山 (天津医科大学第二医院); 唐兰芳 (浙江省儿童医院); 徐保平 (国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心); 叶乐平 (北京大学第一医院); 张皓 (上海儿童医学中心); 张琪 (北京中日友好医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. [2020-09-01]. <https://www.ginasthma.org>.

[2] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (5): 602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.

[3] Horváth 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. DOI: 10.1183/13993003.00965-2016.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《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 (2016 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.

The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016) [J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54 (3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 (2013 年修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (3): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.03.005.

Chronic Cough Collaboration Group, The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of chronic cough in children (revised in 2013) [J]. *Chin J Pediatr*, 2014, 52 (3): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.03.005.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能及气道非创伤性炎症指标系列指南 (七): 呼出气体一氧化氮监测 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32 (21): 1622-1627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.21.006.

Pulmonary Function Group, Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Series Guidelines for Pediatric Pulmonary Function and Non-Invasive Airway Inflammation Marker (Part VII): Fractional Exhaled Nitric Oxide Monitoring [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2017, 32 (21): 1622-1627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.21.006.

[7] Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls [J]. *Cell*, 1994, 78 (6): 915-918. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90266-6.

[8] Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma [J]. *Chest*, 2003, 123 (3): 751-756. DOI: 10.1378/chest.123.3.751.

[9] Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. Exhaled nitric oxide as a diag-

nostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (12): 1597-1601. DOI: 10.1164/rccm.2201081.

[10] Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (3): 332-337. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107017.

[11] Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology [J]. *Rhinology*, 2019, 57 (Suppl S28): 1-41. DOI: 10.4193/Rhin19.410.

[12] American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST.

[13] 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 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (21): 1618-1623. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200718-01205.

Zhang H, Jiang WH, Ma CY, et al. A multi-center study on the normal range of exhaled nitric oxide in 6-18-year-old children in China [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35 (21): 1618-1623. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200718-01205.

[14] Corcuera-Elosegui P, Sardón-Prado O, Aldasoro-Ruiz A, et al. Inflammatory patterns in asthmatic children based on alveolar nitric oxide determination [J]. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51 (6): 279-284. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.07.005.

[15] Struben VM, Wieringa MH, Mantingh CJ, et al. Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (3): 453-457. DOI: 10.1183/09031936.05.00015205.

[16] Mateos-Corral D, Coombs R, Grasemann H, et al. Diagnostic value of nasal nitric oxide measured with non-velum closure techniques for children with primary ciliary dyskinesia [J]. *J Pediatr*, 2011, 159 (3): 420-424. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.007.

[17] Edwards EA, Douglas C, Broome S, et al. Nitric oxide levels and ciliary beat frequency in indigenous New Zealand children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 39 (3): 238-246. DOI: 10.1002/ppul.20155.

[18] Csoma Z, Bush A, Wilson NM, et al. Nitric oxide metabolites are not reduced in exhaled breath condensate of patients with primary ciliary dyskinesia [J]. *Chest*, 2003, 124 (2): 633-638. DOI: 10.1378/chest.124.2.633.

[19] Muraro A, Lemanske RJ, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (5): 1347-1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.

[20] 中国医师协会呼吸医师分会. 无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (5): 329-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.004.

Chinese Association of Chest Physician. Chinese expert consensus on the clinical application of noninvasive airway inflammation in the evaluation of bronchial asthma [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (5): 329-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.004.

[21] 刘欣, 尚云晓, 冯雍, 等. 5~14 岁哮喘患儿呼出气一氧化氮检测与气道可逆性相关性研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (3): 224-228. DOI: 10.19538/j.ek2018030613.

Liu X, Shang YX, Feng Y, et al. Correlation between fraction of exhaled nitric oxide and airway reversibility in asthmatic children aged 5 to 14 [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2018, 33 (3): 224-228. DOI: 10.19538/j.ek2018030613.

[22] 刘思, 冯雍, 尚云晓. 呼出气一氧化氮水平预测哮喘患儿气道高反应性临床价值研究 [J]. *国际儿科学杂志*, 2015, 42 (6): 685-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2015.06.023.

Liu S, Feng Y, Shang YX. Clinical value of fractional exhaled nitric oxide level in predicting bronchial hyperreactivity in asthmatic children [J]. *Int J Pediatr*, 2015, 42 (6): 685-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2015.06.023.

[23] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases [J]. *Lancet*, 2018, 391 (1118): 350-400. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.

[24] 丁静, 赵德育, 吴美思. 支气管哮喘患儿呼出气一氧化氮的变化及其与肺功能的相关性 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (22): 1729-1731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.22.013.

Ding J, Zhao DY, Wu MS. The correlation between the changes of ex-

- haled nitric oxide and lung function in asthmatic children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30 (22): 1729-1731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.22.013.
- [25] 安淑华, 田文秋, 李金英. 呼出气一氧化氮检测在幼儿支气管哮喘中的应用分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17 (2): 134-137. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.02.005.
- An SH, Tian WQ, Li JY. Utility of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2015, 17 (2): 134-137. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.02.005.
- [26] 沙莉, 曹玲, 马煜, 等. 呼出气一氧化氮监测评估儿童哮喘病情临床价值研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26 (4): 264-268. Sha L, Cao L, Ma Y, et al. Primary investigation of fractional concentration of exhaled nitric oxide in asthmatic children [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2011, 26 (4): 264-268.
- [27] 鲍燕敏, 刘灿霞, 郑跃杰, 等. 哮喘儿童连续性监测呼出气一氧化氮水平的临床意义 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14 (11): 815-818. Bao YM, Liu CX, Zheng YJ, et al. Clinical value of continuous monitoring of fraction of exhaled nitric oxide in childhood asthma [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2012, 14 (11): 815-818.
- [28] 母东勤, 潘家华. 上下气道呼出气一氧化氮与哮喘控制水平的相关性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21 (5): 426-430. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.005.
- Mu DQ, Pan JH. Correlation of fractional exhaled nitric oxide in the upper and lower airways with the level of asthma control [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2019, 21 (5): 426-430. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.005.
- [29] Soto-Ramos M, Castro-Rodríguez JA, Hinojos-Gallardo LC, et al. Fractional exhaled nitric oxide has a good correlation with asthma control and lung function in latino children with asthma [J]. *J Asthma*, 2013, 50 (6): 590-594. DOI: 10.3109/02770903.2013.792349.
- [30] Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11 (11): CD011439. DOI: 10.1002/14651858.
- [31] Okonkwo CS, Davis BE, Blais CM, et al. Short-term effect of once-daily fluticasone furoate on methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics [J]. *Respir Med*, 2019, 156: 53-57. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.007.
- [32] Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough [J]. *Chest*, 2016, 149 (4): 1042-1051. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.006.
- [33] Song DJ, Song WJ, Kwon JW, et al. KAAACI Evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10 (6): 591-613. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.6.591.
- [34] 朱海艳, 于兴梅, 郝创利, 等. 呼出气一氧化氮测定对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (5): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.008. Zhu HY, Yu XM, Hao CL, et al. The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma in children [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (5): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.05.008.
- [35] Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, et al. Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories [J]. *Respir Res*, 2010, 11 (1): 47. DOI: 10.1186/1465-9921-11-47.
- [36] Grossman J. One airway, one disease [J]. *Chest*, 1997, 111 (2 Suppl): 11S-16S. DOI: 10.1378/chest.111.2_supplement.11s.
- [37] 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. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.033.
- [38] Ngo-Minh X, Tang-Thi-Thao T, Doan-Thi-Quynh N, et al. Study of the role of exhaled nitric oxide (NO) in predicting controlled or uncontrolled asthma in asthmatic children [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2020, 15 (1): 656. DOI: 10.4081/mrm.2020.656.
- [39] Lehtimäki L, Karvonen T, Högman M. Clinical values of nitric oxide parameters from the respiratory system [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27 (42): 7189-7199. DOI: 10.2174/0929867327666200603141847.
- [40] Gelb AF, George SC, Silkoff PE, et al. Central and peripheral airway/alveolar sites of exhaled nitric oxide in acute asthma [J]. *Thorax*, 2010, 65 (7): 619-625. DOI: 10.1136/thx.2009.132696.
- [41] Högman M, Meriläinen P. Extended NO analysis in asthma [J]. *J Breath Res*, 2007, 1 (2): 024001. DOI: 10.1088/1752-7155/1/2/024001.
- [42] Hanazawa T, Antuni JD, Kharitonov S, et al. Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105 (1 Pt 1): 58-64. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90178-7.
- [43] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 上-下气道慢性炎症性疾病联合诊疗与管理专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (26): 2001-2022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.26.001. The Subspecialty Group of Asthmatology Diseases, The Society of Respiratory, Chinese Medical Association. Expert consensus on joint diagnosis, treatment and management of upper and lower airway chronic inflammatory diseases [J]. *Natl Med J China*, 2017, 97 (26): 2001-2022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.26.001.
- [44] Cheng L, Chen JJ, Fu QL, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10 (4): 300-353. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.300.
- [45] Wang PP, Wang GX, Ge WT, et al. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017, 13: 20. DOI: 10.1186/s13223-017-0191-z.
- [46] Suojalehto H, Vehmas T, Lindström I, et al. Nasal nitric oxide is dependent on sinus obstruction in allergic rhinitis [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124 (6): E213-218. DOI: 10.1002/lary.24590.
- [47] 刘丹, 魏兵, 马明, 等. 复发性喘息婴幼儿呼出气一氧化氮的诊断价值研究 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46 (8): 600-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.08.014. Liu D, Wei B, Ma M, et al. Diagnostic value study of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in infants with recurrent wheezing [J]. *Int J Pediatr*, 2019, 46 (8): 600-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.08.014.
- [48] Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma [J]. *Allergy*, 2013, 68 (4): 531-538. DOI: 10.1111/all.12127.
- [49] Heffler E, Pizzimenti S, Badiu I, et al. Nasal nitric oxide is a marker of poor asthma control [J]. *J Breath Res*, 2013, 7 (2): 026009. DOI: 10.1088/1752-7155/7/2/026009.
- [50] Shoemark A, Devaraj A, Meister M, et al. Elevated peripheral airway nitric oxide in bronchiectasis reflects disease severity [J]. *Respir Med*, 2011, 105 (6): 885-891. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.015.
- [51] 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. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- [52] Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia; PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51 (2): 115-132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
- [53] Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, et al. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza [J]. *Chest*, 1998, 114 (2): 452-456. DOI: 10.1378/chest.114.2.452.
- [54] Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, et al. Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48 (2): 138-146. DOI: 10.1111/cea.13062.
- [55] Gadish T, Soferman R, Merimovitch T, et al. Exhaled nitric oxide in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010, 164 (8): 727-731. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.128.
- [56] 黄凤, 季伟, 严永东, 等. 部分呼出气一氧化氮检测在肺炎支原体肺炎中的意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (4): 258-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.04.006. Huang F, Ji W, Yan YD, et al. Value of fraction exhaled nitric oxide detection in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30 (4): 258-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.04.006.
- [57] Wang CH, Liu CY, Lin HC, et al. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages [J]. *Eur Respir J*, 1998, 11 (4): 809-815. DOI: 10.1183/09031936.98.11040809.
- [58] Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M, et al. An official JRS statement; the principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice [J]. *Respir Investig*, 2021, 59 (1): 34-52. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.05.006.
- [59] Bjermer L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases [J]. *Respir Med*, 2014, 108 (6): 830-841. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.005.
- [60] Saito J, Gibeon D, Macedo P, et al. Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (2): 474-484. DOI: 10.1183/09031936.00048513.

(收稿日期: 2021-01-27)

(本文编辑: 李建华)