

过敏性鼻炎患者鼻呼气 NO 检测与粉尘螨皮肤点刺实验相关性研究

臧云鹏 华夏 王洪江 刘稳

徐州医科大学附属医院耳鼻咽喉科 江苏徐州 221100

摘要：目的：利用粉尘螨皮肤点刺实验探索鼻呼出气 NO (FnNO) 对过敏性鼻炎的诊断及评估价值。方法：收集并分析 2022 年 7 月 -2023 年 7 月期间的门诊患者 464 人 (男性 242 人, 女性 222 人), 进行皮肤点刺实验及鼻呼出气 NO 浓度测定。结果：FnNO 于过敏性鼻炎患者的评估进行 ROC 分析, 最佳截断值为 495.5, 敏感度 39.9%, 特异性 73.2%, 约登指数为 0.13, FnNO 值与皮肤点刺反应强度呈显著正相关; 结论：FnNO 的检测结果显示与过敏性鼻炎严重程度有一定相关关系, 但是不能单纯依靠 FnNO 检测诊断过敏性鼻炎, 可以依靠 FnNO 作为检测过敏性鼻炎严重程度或过敏性鼻炎诊治效果的参考指标
关键词：过敏性鼻炎; 鼻呼气 NO 检测; 粉尘螨皮肤点刺

过敏性鼻炎是患者与变应原接触后由 IgE 所介导的鼻黏膜慢性非感染性炎症性疾病^[1]。皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 是诊断患者是否过敏的首要方法^[2], SPT 一般用于有阳性病史患者的诊断, 即疑似患者接触变应原后出现类似过敏性疾病的症状。SPT 的目的是确定人体是否存在变应原特异性 IgE (special IgE, sIgE)。SPT 广泛用于诊断 IgE 介导的速发变态反应, 为临床诊断提供有力证据。一氧化氮 (NO) 是一种不稳定且高脂溶性的自由基, 其 L-精氨酸被 NO 合成酶催化后的产物并参与多种生理过程^[3]。呼出气一氧化氮 (FnNO) 在哮喘诊断及检测的应用方面已经日渐成熟^[4], 鼻呼气 NO (FnNO) 是一种简单、无创的检测手段, 但是鼻呼气 NO 的检测结果显示对于过敏性鼻炎的诊断价值和临床意义仍没有定论。本文通过对过敏性鼻炎患者的鼻呼出气 NO (FnNO) 检测数值与过敏性鼻炎的相关检测结果进行研究, 进一步探索和研究鼻呼出气 NO (FnNO) 对过敏性鼻炎诊断和评估的临床价值。

1. 方法

1.1 研究对象

排除标准：1. 我院 2022 年 7 月 -2023 年 7 月期间的门诊患者 464 人 (男性 242 人, 女性 222 人), 年龄 10-78 岁 (平均年龄 28.4 ± 11.2 岁); 2. 出现 2 个或以上的症状: 鼻塞, 清水样鼻涕, 鼻痒感, 打喷嚏; 3. 检查: 鼻内镜下检

查见下鼻甲黏膜苍白、肿胀, 排除标准: 1. 可根据鼻内窥镜或鼻窦 CT 检查排除鼻窦炎及鼻息肉患者; 2. 近 2 周内使用激素类药物或抗组胺类药物患者; 3. 有神经功能障碍及其他不能配合进行鼻呼出气 NO 检测 (FnNO) 的患者 4. 接受 β 受体阻滞剂或 ACEI 治疗的患者; 5. 孕妇

1.2 检测方法

皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT): 采用浙江我武公司生产的粉尘螨皮肤点刺试液, 粉尘螨点刺液的蛋白浓度为 1.0mg/ml; 阳性对照的磷酸组胺浓度为 1.70mg/ml; 阴性对照组仅含甘油和生理盐水。门诊专业医务人员在操作部位选取前臂皮肤, 先用生理盐水擦拭皮肤, 干燥后在皮肤上滴阳性对照液变应原点刺液以及阴性对照液。接着, 使用点刺针垂直刺入皮肤点刺液, 约 15 分钟后观察结果, 阳性反应为皮肤点刺部位出现红晕或风团, 通过比较组胺和变应原的皮肤反应强度, 当变应原风团面积为组胺风团面积的 200% 以上时, 判定为强阳性 (++++), 100-200%: (+++), 50%-100%: (++) , 25%-50%: (+); 无反应或者风团面积 < 25%: 阴性 (-)。根据皮肤点刺试验 (SPT) 强度, - 或 +: 1 级, ++: 2 级, +++: 3 级, ++++: 4 级

鼻呼出气 NO 浓度测定: 采用电化学分析仪 -Sunvou-CA2122® (尚沃医疗, 中国), 依次进行鼻呼出气和口呼出气 NO 浓度测定。测试步骤: 受试者先坐位平静呼吸。接

着，操作者讲解呼气要求并更换新鼻呼头，保证接口紧密防漏气。若鼻塞，需清洁或洗鼻，通畅后测试。安静时，受试者堵一侧鼻孔，口深吸后用力闭软腭，仪器以 10 ml/s 恒速抽气 10 秒。测试中换气致口哨中断则立即终止，恢复静息后重测。采样结束由分析仪分析，过程中呼气管连过滤器，结束自动生成报告

1.3 数据分析

采用 SPSS 23.0 软件包对数据进行统计学分析，计算敏感度及特异度，以 (1 - 特异

度) 为横坐标，敏感度为纵坐标，绘制 ROC 曲线。不同皮肤点刺强度组别之间 FnNO 浓度的比较使用单因素方差分析，事后两两比较使用 Bonferroni 检验，FnNO 浓度与皮肤点刺实验结果比较用直线相关分析， $P < 0.05$ 判断为差异有统计学意义

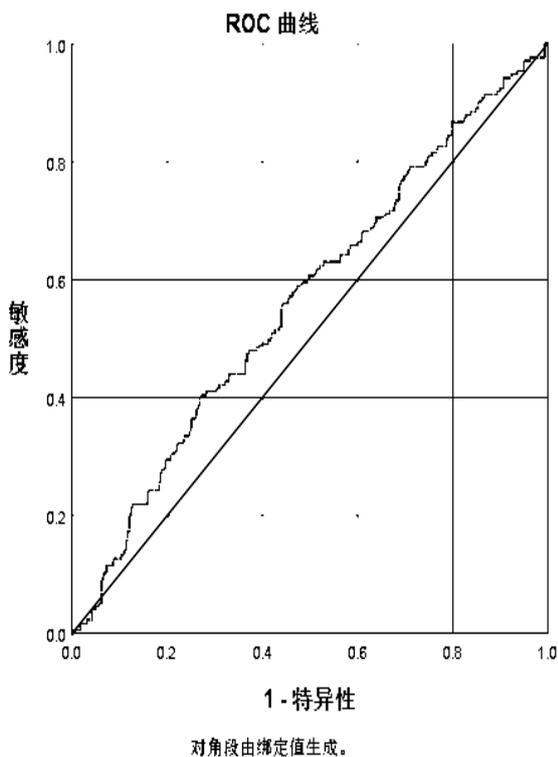


图 1 FnNO 对患者过敏性鼻炎评估的 ROC 曲线

表 1 FnNO 对过敏性鼻炎患者的诊断价值

项目	最佳截断值	诊断灵敏度 /%	诊断特异度 /%	约登指数
FnNO 值	495.50	39.90	73.20	0.13

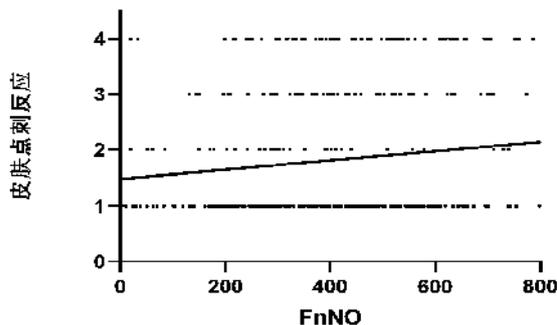


图 2 皮肤点刺反应强度与 FnNO 值的相关关系

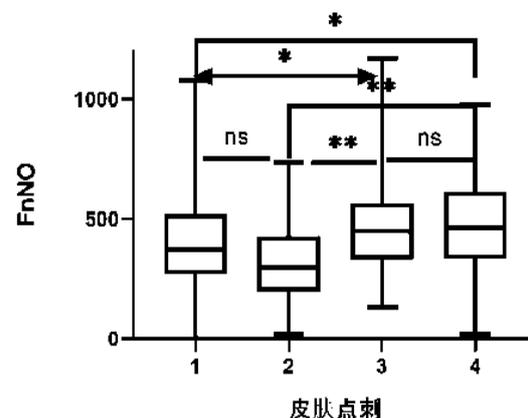


图 3 皮肤点刺反应强度不同组之间的 FnNO 值比较

2. 结果

(1) ROC 曲线: 将皮肤点刺实验 ++ 及以上为阳性 (1), ++ 以下为阴性 (0), 利用 FnNO 对于患者的治疗效果推断将治疗效果中的显效、将皮肤点刺实验 ++ 及以上为阳性 (1), ++ 以下为阴性 (-), 用 FnNO 对于过敏性鼻炎患者的评估进行 ROC 分析 (图 1), 最佳截断值为 495.5, 敏感度 39.9%, 特异性 73.2%, 约登指数为 0.13 (表 1)

(2) FnNO 值与皮肤点刺反应强度呈显著正相关 FnNO 值与皮肤点刺反应强度呈显著正相关 (图 2) ($P < 0.05$)

(3) 皮肤点刺组 1 的 FnNO 值与皮肤点刺组 3、组 4 有显著差异 ($P < 0.05$), 皮肤点刺组 2 的 FnNO 值与皮肤点刺组 3、组 4 有显著差异 ($P < 0.01$), 皮肤点刺组 1 的 FnNO 值与皮肤点刺组 2 无显著差异, 皮肤点刺组 3 的 FnNO 值与皮肤点刺组 4 无显著差异。

(4) FnNO 与性别、年龄无显著相关 ($P < 0.05$)

3. 讨论

皮肤点刺实验是一种体内实验法，通过皮下注入变应原判断患者是否能对其产生反应素，具有较高的灵敏度与特异度，标准皮肤点刺试验阳性反应强度与支气管高反应风险及严重性具有相关性^[5]。FnNO 主要来源于鼻窦和鼻腔内一氧化氮合成酶合成，在一定程度上反应鼻窦和鼻腔的慢性炎症水平，不同范围的 FnNO 水平具有不同临床意义，目前认为 FnNO 正常值为 250~500ppb，FnNO>500 ppb 提示鼻窦口开放的过敏性鼻炎或鼻窦炎；FnNO<250 ppb 提示鼻窦口堵塞的鼻炎或鼻窦炎^[6]。FnNO 检测结果的会收到多种因素的影响，比如鼻窦口的开放或堵塞会影响 NO 的气体传输，当鼻窦黏膜炎症水肿、鼻窦口堵塞时，FnNO 的检测值会显著降低^[7]，而过敏性鼻炎是指个体暴露于变应原后，主要以 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病，可导致鼻腔黏膜快速肿胀并堵塞鼻窦口，从而影响 FnNO 的检测结果。

本研究结果揭示了 FnNO 检测对过敏性鼻炎患者的评估效果，其中最佳截断值为 495.5，敏感度 39.9%，特异性 73.2%（表 1），这些结果说明 FnNO 对过敏性鼻炎的诊断敏感性和特异性均较低，无法对其诊断起到决定性的作用，但是本次结果可能受到鼻腔、鼻窦的解剖因素及鼻腔的生理性因素的影响，而且鼻塞是过敏性鼻炎的主症之一，鼻塞或者鼻黏膜水肿会阻塞鼻窦口，会引起 NO 从鼻窦到鼻腔的流通受阻，从而出现 FnNO 不升反降的结果。曾有研究将 35 例过敏性鼻炎患者与 34 名健康对照者进行 FnNO 与 FeNO 比较，结果显示过敏性鼻炎患者 FnNO 的浓度明显高于正常人，且持续性过敏性鼻炎患者的 FnNO 显著低于间歇性过敏性鼻炎患者^[8]。另一项研究对 18 例桦树花粉过敏的过敏性鼻炎患者进行 FnNO 与 FeNO 的检测，结果显示过敏性鼻炎患者 FnNO 水平与健康人相比，并没显著增加^[9]。Lundberg 等^[8]的研究显示在上颌窦穿孔后会检测到非常高浓度的 NO 的连续合成^[10]，与组织或血液中产生的 NO 相比，气道中产生的 NO 更稳定，人们可以能够直接测量气道中呼出的 NO^[11]。这也是本实验的局限性，在今后研究中，要继续注意控制一些因素对 FnNO 检测的影响，比如利用鼻窦 CT 扫描观察鼻窦口的引流情况等，尽力将可以影响 FnNO 检测结果的因素有效控制，进一步验证 FnNO 与变应性鼻炎的相关关系。

另外，本研究还发现 FnNO 值与皮肤点刺反应强度呈正相关关系（图 2），皮肤点刺反应强度不同组之间的 FnNO

值有显著差异（图 3），临床认为 SPT 的反应强度与患者过敏的程度成正比。Moody 等^[12]研究发现 FnNO 值仅与屋尘螨相关，其阳性受试者的风团直径与 FnNO 呈正相关，与本实验结果一致，原因可能是气道中 NO 值与气道炎症的程度有关气道炎症的形成导致 NO 的释放增加。过敏性鼻炎患者 FnNO 水平增高可能提示鼻腔中的嗜酸粒细胞增加，有研究发现^[13]过敏性鼻炎患者在使用鼻用糖皮质激素等药物的规范化治疗后，FnNO 浓度下降甚至为正常水平，鼻部炎症较前好转，提示 FnNO 可能与过敏性鼻炎的严重程度有相关关系，说明 FnNO 值对评估过敏性鼻炎治疗的疗效或其严重程度的评价有一定的临床意义。

FnNO 检测是目前一种快速、安全、且无创的上呼吸道炎症水平的检测手段，患者对此项检测的依从性良好，本研究发现 FnNO 的检测结果与过敏性鼻炎严重程度有明显的相关关系，可以反应过敏性鼻炎的严重程度或者对过敏性鼻炎治疗的疗效作出一定程度的评估提供参考价值，但是目前仍不能单纯依靠 FnNO 检测结果来诊断过敏性鼻炎。

参考文献：

- [1]Zhang YZ, L Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China. %J Allergy, asthma. immunology research[J]. 2019(No.2):156-69.
- [2]王向东,张罗.气传变应原皮肤点刺试验临床操作指南.中华耳鼻咽喉头颈外科杂志[J]. 2012(第7期):611-3.
- [3]刘俊荣,苏松,李雨含,乔红梅.口鼻呼出气一氧化氮在鼻窦炎诊治中的应用.国际耳鼻咽喉头颈外科杂志[J]. 2023(第2期):92-6.
- [4]CG I, AC O, AL P, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine[J]. 2011(No.5):602-15.
- [5]尤少华,李玉茹,刘扬,籍灵超,白银,张静,贾婧杰,贾红霞,胡红,王洪田.吸入性变应原皮肤点刺试验与血清特异性 IgE 抗体检测的比较研究.中国现代医学杂志[J]. 2014(第4期):42-5.
- [6]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[J]. 2021(第38期):3092-114.
- [7]农英,林江涛.呼出气一氧化氮检测技术在慢性气

道疾病诊治管理中的应用：现状与展望 中华医学杂志 [J]. 2022(第34期):2643-6.

[8]KJ L, SH C, SH L, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. . Clinical And Experimental Otorhinolaryngology[J]. 2012(No.4):228-33.

[9]Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME. Allergy[J]. 2003(No.9):885-92.

[10]Lundberg1 JON, T. Farkas-Szallasi1, Weitzberg3 E, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses Nature Medicine[J]. 1995(No.4):370-3.

[11]S SD-QD-Q, T TH-HH-H, HT H-TT-M-TT-M-T, et al. Study of Exhaled Nitric Oxide in Subjects with Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study in Vietnam. . Pulmonary medicine[J]. 2016.

[12]Moody A, Fergusson W, Wells A, et al. Increased nitric

oxide production in the respiratory tract in asymptomatic pacific islanders: an association with skin prick reactivity to house dust mite. . The Journal of allergy and clinical immunology[J]. 2000(No.5):895-9.

[13]Wang P-p, Wang G-x, Ge W-t, et al. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment Allergy, Asthma & Clinical Immunology[J]. 2017(No.1):1-7.

作者简介：

臧云鹏(1986—)，男，汉族，山东省莱西市，博士学位，单徐州医科大学附属医院，副主任医师，嗅觉研究及鼻内镜技术。

基金项目：

课题资助：徐州市重点研发计划项目(社会发展)-医药卫生面上(KC22240)。