

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.06.0683

• 短篇论著 •

## 呼出气一氧化氮在指导支气管哮喘慢性持续期阶梯治疗中的应用

王晓如<sup>1</sup>, 吴玲<sup>1</sup>, 张治<sup>1</sup>, 孔庆华<sup>1</sup>, 祁辉<sup>1</sup>, 雷撼<sup>2\*</sup>

1. 上海市徐汇区大华医院呼吸内科, 上海 200237

2. 同济大学附属东方医院呼吸内科, 上海 200120

**[摘要]** **目的** 观察呼出气一氧化氮 (FeNO) 动态变化在指导支气管哮喘慢性持续期阶梯治疗中的应用效果。**方法** 以 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在上海市徐汇区大华医院就诊的慢性持续性支气管哮喘患者为研究对象, 随机分为研究组和对照组。两组患者均按 2014 年《全球哮喘防治倡议》(GINA 2014) 进行标准化治疗。所有患者每 3 个月进行病情评估, 对照组按 GINA 2014 推荐的方案调整治疗, 研究组患者在病情评估时检测 FeNO 并在 GINA 2014 推荐方案的基础上参考 FeNO 结果调整治疗。随访 1 年, 比较两组患者的完全控制率、降阶梯治疗失败率、支气管哮喘控制问卷 (ACQ) 评分、肺功能。**结果** 共 207 例患者完成研究, 对照组 103 例, 研究组 104 例。研究组和对照组患者病情均得到有效控制, 两组临床完全控制率、ACQ 评分、肺功能差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 但研究组降阶梯治疗失败率低于对照组 [7.28% (11/151) vs 13.66% (25/183),  $P < 0.05$ ], 第 4~6 个月、第 7~9 个月、第 10~12 个月控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量均少于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 在病情评估的基础上通过动态监测 FeNO 可有效指导慢性持续性支气管哮喘的阶梯治疗, 降低治疗失败率, 减少控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量。

**[关键词]** 哮喘; 呼出气一氧化氮; 阶梯治疗; 肺功能

**[中图分类号]** R 562.25

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2019)06-0683-05

### Application of fractional exhaled nitric oxide in stepped treatment of chronic persistent asthma

WANG Xiao-ru<sup>1</sup>, WU Ling<sup>1</sup>, ZHANG Zhi<sup>1</sup>, KONG Qing-hua<sup>1</sup>, QI Hui<sup>1</sup>, LEI Han<sup>2\*</sup>

1. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai 200237, China

2. Department of Respiratory Medicine, Eastern Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the feasibility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) dynamic changes in guiding stepped treatment of patients with chronic persistent asthma. **Methods** From Jan. 2016 to Dec. 2017, chronic persistent asthma patients, who were admitted to Shanghai Dahua Hospital of Xuhui District, were enrolled and randomly divided into study and control groups. All patients were given standardized treatment according to Global Initiative for Asthma in 2014 (GINA 2014) and evaluated every 3 months to adjust their medications. The control group was adjusted according to the recommended protocol from GINA 2014, while the study group was adjusted according to the results of FeNO on the basis of the recommended protocol from GINA 2014. All patients were followed for 1 year. The complete control rate, failure rate of de-escalation treatment, Asthma Control Questionnaire (ACQ) score and lung function were compared between the two groups. **Results** A total of 207 patients were enrolled in this study, including 103 cases in the control group and 104 cases in the study group. The condition of the patients was effectively controlled in both study and control groups. There were no significant differences in total control rate, ACQ score or lung function between the two groups (all  $P > 0.05$ ), while the failure rate of de-escalation therapy was significantly lower in the study group than that in the control group (7.28% [11/151] vs 13.66% [25/183],  $P < 0.05$ ). In addition, the doses of controlled drugs and short-acting on-demand remission drugs in 4-6 months, 7-9 months and 10-12 months were significantly less in the study group than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of chronic persistent asthma, the dynamic monitoring of FeNO can effectively guide the medication, decrease the failure rate of treatment, and reduce the doses of controlled drugs and short-acting on-demand remission drugs.

**[Key words]** asthma; fractional exhaled nitric oxide; stepped treatment; lung function

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(6): 683-687]

**[收稿日期]** 2018-10-23

**[接受日期]** 2018-12-24

**[作者简介]** 王晓如, 硕士, 主任医师. E-mail: wangxiaoru2009@yeah.net

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-38804518, E-mail: leihan@sina.com

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病,其本质是慢性气道炎症<sup>[1-2]</sup>。目前对支气管哮喘患者进行长期管理的依据是2014年《全球哮喘防治倡议》(Global Initiative for Asthma in 2014,GINA 2014)<sup>[3]</sup>,其主要基于临床症状和肺功能评估患者病情的控制程度,并未包括患者慢性气道炎症的严重程度。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是一种可直接、无创检测的、反映气道炎症严重程度的指标<sup>[4]</sup>。有研究发现连续测定 FeNO 对支气管哮喘的诊断和预后具有重要价值<sup>[5-6]</sup>,但气道炎症状态在支气管哮喘诊断和治疗中的作用并未得到足够的重视,目前尚缺乏根据 FeNO 调整支气管哮喘阶梯治疗方案的研究。本研究在病情评估的基础上,通过监测 FeNO 的动态变化指导慢性持续性支气管哮喘患者的阶梯治疗,探讨其可行性,为支气管哮喘患者在基层医院接受规范化管理和治疗、进一步提高症状的完全控制率提供依据。

## 1 资料和方法

1.1 病例选择 以2016年1月至2017年12月在上海市徐汇区大华医院就诊的支气管哮喘患者为研究对象。纳入标准:(1)符合GINA 2014<sup>[3]</sup>中支气管哮喘的诊断标准;(2)根据临床表现,支气管哮喘处于慢性持续期;(3)支气管哮喘严重程度属于轻度持续及以上;(4)入组前3个月内未接受吸入或口服糖皮质激素治疗;(5)患者年龄18~65岁。排除标准:(1)4周内合并有急性呼吸道感染者,如肺炎、急慢性支气管炎、肺结核等;(2)合并其他呼吸系统疾病者,如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺部恶性肿瘤或处于支气管哮喘急性发作期等;(3)严重肝肾功能不全者、心功能不全者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)严重精神障碍不能配合治疗及随访者;(6)目前正因其他疾病使用药物治疗且治疗药物可能对研究结果产生影响者;(7)目前吸烟或既往吸烟>10包/年的患者;(8)拒绝签署知情同意书者。本研究通过上海市徐汇区大华医院伦理委员会审批,所有入选的患者均签署知情同意书。

1.2 分组与干预 按随机数字表将纳入的患者随机分为研究组和对照组。所有纳入的慢性持续性支气管哮喘患者按GINA 2014<sup>[3]</sup>推荐的阶梯治疗方案进行规范化治疗。每隔3个月进行1次病情评估,根据患者过去4周的症状、用药情况及肺功能检查结果将患者分为临床完

全控制、部分控制和未控制。按GINA 2014<sup>[3]</sup>的建议,对照组达到临床完全控制者给予降阶梯治疗,部分控制和未控制者给予升阶梯治疗。研究组每隔3个月进行1次病情评估的同时检测 FeNO 浓度,FeNO 浓度 $<25 \times 10^{-9}$  mol/L 且达到临床完全控制者按照GINA 2014<sup>[3]</sup>建议在避开旅行期间、呼吸道感染等情况下给予降阶梯治疗;降阶梯治疗中若患者情况出现恶化,则恢复到原来的治疗方案或给予更高级别的治疗方案。FeNO 浓度 $\geq 25 \times 10^{-9}$  mol/L 且达到临床完全控制者,将原吸入性糖皮质激素剂量倍增,余治疗方案不变;部分控制和未控制者按照GINA 2014<sup>[3]</sup>建议,在排除吸入技术、依从性、环境暴露等因素后给予升阶梯治疗。研究周期为1年。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床完全控制率 记录治疗后3、6、9、12个月时达到临床完全控制的病例的比例。完全控制的标准参照GINA 2014<sup>[3]</sup>中定义的标准。

1.3.2 降阶梯治疗失败率 分别记录两组整个治疗周期中降阶梯治疗的次数以及降阶梯治疗失败的次数,计算降阶梯治疗失败率(降阶梯治疗失败的次数/降阶梯治疗的次数)。降阶梯治疗失败定义为:降阶梯治疗实施后2周内出现支气管哮喘症状加重,降阶梯治疗不能控制病情,需要重新调整到原来的治疗方案或更高级别的治疗方案,或需要急诊或住院治疗。

1.3.3 支气管哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ) 由同一名医师指导患者对自己的病情进行评估,并正确填写问卷。ACQ 评分涉及7个问题,以平均值计算,最低0分,最高6分,得分越高说明症状越严重、支气管哮喘控制越差。

1.3.4 控制药物与短效按需缓解药物使用剂量 记录控制药物吸入性糖皮质激素和短效按需缓解药物的使用剂量。不同种类的吸入性糖皮质激素按GINA 2014<sup>[3]</sup>推荐统一换算成氟替卡松的剂量,短效按需缓解药物的用量以喷雾次数(揿)表示。

1.3.5 FeNO 浓度测定 采用无锡尚沃医疗电子股份有限公司生产的Sunvou-P100型呼气分析仪检测 FeNO 浓度。检测前利用操作界面向患者讲解各检测步骤要点,先嘱患者将肺内气体尽量呼出后用口唇包紧滤嘴,深吸气(即吸气量达最大肺活量,吸入气体经过专用过滤器后去除外源性 FeNO)约3s后再嘱患者以平稳的气流速度将肺内气体呼出,维持10s后读取数值。呼气期间不可漏气、憋气、

换气或喷出唾液。患者于检测当天不能吸烟、不能饮用含乙醇或咖啡因等成分的饮料；检测前3 h内不得食用西兰花、芥蓝、生菜、莴苣、芹菜、水萝卜及熏制或腌制类高硝酸盐食物；检测前1 h内禁止剧烈运动，不能进行肺功能、支气管激发试验及诱导痰检查。记录有无使用类固醇激素、抗生素类药物，有无急性感染和发热。

**1.3.6 肺功能测定** 根据欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 标准<sup>[7]</sup>，用 Quark PFT3 肺功能仪 (意大利 Cosmed 公司) 测量患者的肺功能，由同一名专科护士进行检测。将患者性别、年龄、身高、体质量等数据输入肺功能仪自动计算出预计值。检查前12 h起停用吸入性糖皮质激素、茶碱类、 $\beta_2$ 受体激动剂及抗胆碱类药物，检查前4 h避免剧烈运动、吸入冷空气、吸烟、饮酒等。每例患者均进行3次测量，最佳2次变异率 $<5\%$ ，取最佳值。记录第1秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second,  $FEV_1$ ) 占预计值的百分比 ( $FEV_1\%pred$ )、峰值呼气流量 (peak expiratory flow, PEF) 占预计值的百分比 ( $PEF\%pred$ )、PEF 变异率 ( $\Delta PEF\%$ )。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，两组间比较采用独立样本  $t$  检验；计数资料以例数 (或频次) 和百分数表示，两组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料** 自 2016 年 1 月至 2017 年 12 月共对 305 例患者进行了纳入评估，排除不符合纳入标准及拒绝参加 94 例，共有 211 例进入

随机分组，对照组 2 例失访，研究组 1 例失访、1 例因支气管哮喘持续加重退出研究，最终 207 例患者完成研究。其中研究组 104 例，男 56 例、女 48 例，平均年龄为  $(40.38 \pm 9.85)$  岁，轻度、中度、重度慢性持续性支气管哮喘患者分别为 33 例、52 例、19 例；对照组 103 例，男 58 例、女 45 例，平均年龄为  $(39.67 \pm 9.34)$  岁，轻度、中度、重度慢性持续性支气管哮喘患者分别为 31 例、55 例、17 例。两组患者性别构成、严重程度分布和平均年龄差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。

**2.2 两组患者临床完全控制率** 治疗后 3、6、9、12 个月，研究组临床完全控制率分别为 75.96% (79/104)、81.73% (85/104)、85.58% (89/104)、88.46% (92/104)，对照组分别为 77.67% (80/103)、81.55% (84/103)、85.44% (88/103)、87.38% (90/103)，各时间点两组临床完全控制率差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。

**2.3 两组患者降阶梯治疗失败率** 整个观察周期中研究组共有 151 例次给予降阶梯治疗，其中 11 例次出现降级治疗失败，失败率为 7.28%；对照组共有 183 例次给予降阶梯治疗，其中 25 例次出现治疗失败，失败率为 13.66%。研究组降阶梯治疗失败率低于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.4 两组患者 ACQ 评分与肺功能** 经规范化治疗后，研究组和对照组 ACQ 评分均逐渐降低，各时间点两组 ACQ 评分差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ，表 1)。经规范化治疗后，研究组和对照组肺功能均逐渐改善，各时间点两组患者的  $FEV_1\%pred$ 、 $PEF\%pred$  和  $\Delta PEF\%$  差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ，表 1)。

表 1 两组支气管哮喘患者各治疗时间点 ACQ 评分和肺功能的比较

指标	$\bar{x} \pm s$				
	第 0 个月	第 3 个月	第 6 个月	第 9 个月	第 12 个月
ACQ 评分					
对照组 $n=103$	4.42 $\pm$ 1.14	3.37 $\pm$ 0.93	2.19 $\pm$ 0.89	1.68 $\pm$ 0.58	1.65 $\pm$ 0.51
研究组 $n=104$	4.59 $\pm$ 1.07	3.48 $\pm$ 1.06	2.16 $\pm$ 0.81	1.55 $\pm$ 0.52	1.52 $\pm$ 0.56
$FEV_1\%pred$					
对照组 $n=103$	74.34 $\pm$ 21.77	81.17 $\pm$ 22.03	85.34 $\pm$ 21.67	86.91 $\pm$ 21.52	90.12 $\pm$ 13.21
研究组 $n=104$	71.90 $\pm$ 20.33	79.35 $\pm$ 21.57	86.73 $\pm$ 22.98	88.06 $\pm$ 23.12	89.35 $\pm$ 23.68
$PEF\%pred$					
对照组 $n=103$	73.56 $\pm$ 19.21	79.84 $\pm$ 22.81	84.71 $\pm$ 21.46	86.42 $\pm$ 21.48	91.31 $\pm$ 10.85
研究组 $n=104$	70.32 $\pm$ 20.25	78.49 $\pm$ 21.08	86.79 $\pm$ 23.32	87.37 $\pm$ 22.95	89.18 $\pm$ 23.10
$\Delta PEF\%$					
对照组 $n=103$	21.12 $\pm$ 6.59	16.07 $\pm$ 5.35	10.41 $\pm$ 3.74	8.72 $\pm$ 2.44	8.08 $\pm$ 2.38
研究组 $n=104$	20.58 $\pm$ 6.32	16.72 $\pm$ 5.09	10.47 $\pm$ 3.86	8.11 $\pm$ 2.79	7.41 $\pm$ 2.30

ACQ: 支气管哮喘控制问卷;  $FEV_1\%pred$ : 第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比;  $PEF\%pred$ : 峰值呼气流量占预计值的百分比;  $\Delta PEF\%$ : 峰值呼气流量变异率

2.5 两组患者控制药物与短效按需缓解药物的使用剂量 最初3个月内,研究组控制药物吸入性糖皮质激素和短效按需缓解药物的使用剂量与对照组相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );第4~

6个月、第7~9个月、第10~12个月研究组控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量均少于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组支气管哮喘患者在治疗不同阶段控制药物和短效按需缓解药物使用剂量的比较

指标	第0~3个月	第4~6个月	第7~9个月	第10~12个月
吸入性糖皮质激素( $\mu\text{g}/\text{周}$ )				
对照组 $n=103$	$3\ 012.84 \pm 441.16$	$2\ 421.39 \pm 396.54$	$2\ 054.39 \pm 311.31$	$1\ 953.62 \pm 278.57$
研究组 $n=104$	$2\ 936.43 \pm 432.96$	$2\ 107.74 \pm 386.19^*$	$1\ 796.22 \pm 301.81^*$	$1\ 678.25 \pm 252.64^*$
缓解药物(墩)				
对照组 $n=103$	$56.12 \pm 20.33$	$34.17 \pm 12.18$	$25.74 \pm 9.68$	$17.98 \pm 8.59$
研究组 $n=104$	$52.97 \pm 19.32$	$27.43 \pm 11.31^*$	$18.45 \pm 8.63^*$	$13.57 \pm 5.78^*$

\* $P < 0.05$  与对照组比较

2.6 研究组治疗后 FeNO 浓度的动态变化 经规范化治疗后,研究组患者 FeNO 浓度逐渐降低,第3个月、第6个月、第9个月及第12个月测得的 FeNO 浓度分别为  $(32.87 \pm 12.42) \times 10^{-9}$ 、 $(25.32 \pm 10.12) \times 10^{-9}$ 、 $(24.76 \pm 10.08) \times 10^{-9}$ 、 $(25.58 \pm 10.72) \times 10^{-9}$  mol/L,均较纳入研究时  $[(47.33 \pm 16.58) \times 10^{-9}$  mol/L]降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),第6个月、第9个月、第12个月与第3个月相比差异亦均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但第6个月、第9个月与第12个月之间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

正常人体呼吸道 NO 是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)作用于底物 L-精氨酸产生的。NOS 有3种不同的同工酶,其中诱导型 NOS 主要位于巨噬细胞和上皮细胞,在呼吸道上皮细胞内特异性表达,支气管哮喘发生时气道炎症细胞因子可通过多种途径刺激诱导型 NOS 表达进而引起 FeNO 水平升高,因此 FeNO 在支气管哮喘的诊断和预后评估中有重要价值<sup>[8-10]</sup>。

为了探讨 FeNO 动态变化指导慢性持续性支气管哮喘患者阶梯治疗的可行性,本研究将 207 例慢性持续性哮喘患者随机分为研究组和对照组,所有患者均按 GINA 2014<sup>[3]</sup>推荐的阶梯治疗方案进行规范化治疗,对照组根据病情评估结果按 GINA 2014<sup>[3]</sup>建议调整治疗方案,研究组在病情评估的基础上综合 FeNO 检测结果和 GINA 2014 推荐意见

调整治疗方案,比较两组临床完全控制率、降阶梯治疗失败率、ACQ 评分、肺功能、控制药物和短效按需缓解药物使用剂量的差异。研究结果显示,经规范化治疗后,研究组和对照组患者病情均得到有效控制,两组完全控制率、ACQ 评分、肺功能差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但研究组降阶梯治疗失败率低于对照组 [7.28% (11/151) vs 13.66% (25/183),  $P < 0.05$ ],第4~6个月、第7~9个月、第10~12个月控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量均少于对照组( $P < 0.05$ )。提示慢性持续性支气管哮喘患者按照 GINA 2014<sup>[3]</sup>推荐的阶梯治疗方案进行病情评估时,在患者过去4周的症状、用药情况、肺功能检查结果基础上结合 FeNO 检测结果给予阶梯治疗方案,可有效控制支气管哮喘症状、降低肺功能损害、降低治疗失败的风险、减少控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量。推测其原因,可能部分支气管哮喘患者在经过治疗后症状虽然已得到良好控制,但气道炎症却仍未完全控制,全面评估支气管哮喘患者的症状控制状态、气道炎症和气道反应性有助于调整治疗方案及更好地控制患者病情。

FeNO 的检测操作简单,属于非侵入性检查,患者易于配合,作为慢性支气管哮喘患者管理工具潜力巨大,尤其适合患者家庭监测。但 FeNO 并不能全面反映慢性支气管哮喘患者的病情,因此只能作为辅助指标指导临床治疗方案的调整。此外,FeNO 检测结果受年龄、身高、吸烟状况、饮食、过敏原暴露、病毒感染、空气污染和运动等因素的

影响<sup>[11]</sup>, 为了保证检测的准确性, 需要监测患者的基线水平, 做好日常生活习惯方面的宣教。

综上所述, 在病情评估的基础上通过动态监测 FeNO 可有效指导慢性持续性支气管哮喘的阶梯治疗, 降低降阶梯治疗失败率, 减少控制药物和短效按需缓解药物的使用剂量。FeNO 可以作为指导支气管哮喘患者在基层医院规范化管理的辅助手段, 有助于更客观地执行阶梯治疗的升降, 降低治疗失败的风险, 减少控制和短效按需缓解药物总体的使用剂量。

### [参 考 文 献]

- [1] 沈华浩, 杜旭菲, 应颂敏. 新版中国支气管哮喘防治指南与全球支气管哮喘防治创议的异同[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41: 166-168.
- [2] JAMES A L, NOBLE P B, DREW S A, MAUAD T, BAI T R, ABRAMSON M J, et al. Airway smooth muscle proliferation and inflammation in asthma[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2018, 125: 1090-1096.
- [3] BOULET L P, FITZGERALD J M, REDDEL H K. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21: 1-7.
- [4] 王霞, 魏春华, 王新强, 温明春. 呼出气一氧化氮对支气管哮喘的诊断价值及其与气道炎症的相关性分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37: 905-910.
- [5] ARNOLD R J, MASSANARI M, LEE T A, BROOKS E. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management[J]. *Manag Care*, 2018, 27: 34-41.
- [6] PLAZA V, COSIO B G, ENTRENAS L M, OLAGUÍBEL J M, PÉREZ DE LLANO L, QUIRCE S. The role of FeNO in the diagnosis and control of asthma. Expert Multidisciplinary Group Debate during the Asthma Meeting Point 2017[J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54: 237-238.
- [7] MILLER M R, CRAPO R, HANKINSON J, BRUSASCO V, BURGOS F, CASABURI R, et al; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26: 153-161.
- [8] 刘敏, 许西琳, 刘冬, 翟润晴, 何小双, 李明磊. 呼出气一氧化氮和外周血嗜酸性粒细胞百分率对支气管哮喘诊断和病情评估价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31: 769-771.
- [9] INAM A, SHAHZAD M, SHABBIR A, SHAHID H, SHAHID K, JAVEED A. Carica papaya ameliorates allergic asthma via down regulation of IL-4, IL-5, eotaxin, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and iNOS levels[J]. *Phytomedicine*, 2017, 32: 1-7.
- [10] 张瑞, 陈如冲, 贾留群, 程哲, 卢文菊. 呼出气一氧化氮对慢性咳嗽人群中咳嗽变异型哮喘的诊断价值: meta分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37: 1201-1206.
- [11] 熊健, 赵海金, 吕燕华, 梁振宇, 董航明, 叶艳梅, 等. 南方地区健康成人呼出气一氧化氮正常参考值的测定及其影响因素分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33: 529-532.

[本文编辑] 孙 岩