

鼻呼出一氧化氮在富氢盐水灌洗鼻腔治疗 变应性鼻炎中的变化及意义

金玲¹ 范锴¹ 张熙¹ 赵义华² 葛琴¹ 王扬¹ 余少卿¹

[摘要] 目的:观察富氢盐水对鼻呼出一氧化氮(nNO)浓度的影响,探讨其治疗变应性鼻炎的可能机制。方法:临床筛选 20 例持续性中重度变应性鼻炎患者,先后用富氢生理盐水及生理盐水灌洗鼻腔,进行随机双盲自身对照研究,每周测试 nNO 值。结果:nNO 值与变应性鼻炎的诊断及疗效有相关性,2 种灌洗液治疗前后 nNO 值的差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:富氢盐水灌洗鼻腔可以引起 nNO 的改变,有望用于变应性鼻炎的治疗。

[关键词] 鼻炎,变应性;鼻呼出一氧化氮;生理盐水;鼻腔灌洗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.014

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Changes of nasal nitric oxide in the treatment of allergic rhinitis with hydrogen-rich saline lavage of nasal cavity

JIN Ling¹ FAN Kai¹ ZHANG Xi¹ ZHAO Yihua²
GE Qin¹ WANG Yang¹ YU Shaoqing¹

[¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical University(Shanghai Tongji Hospital), Shanghai, 200065, China; ²Department of Otorhinolaryngology, Zhangqiu Chinese Medicine Hospital, Jinan]

Corresponding author: YU Shaoqing, E-mail: yu_shaoqing@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of hydrogen-rich saline on the concentration of nitric oxide in the nose, and to explore the mechanism of its treatment of allergic rhinitis. **Method:** Twenty patients with moderate to severe persistent allergic rhinitis were enrolled in a randomized, double-blind, self-controlled study. The nasal cavity was lavaged with hydrogen-rich normal saline and normal saline, and the nasal nitric oxide(nNO) value was tested weekly. **Result:** The test value of nNO was correlated with the diagnosis and curative effect of allergic rhinitis. The difference of nNO test values before and after treatment of the two lavage fluids was statistically significant($P < 0.01$). **Conclusion:** Hydrogen-rich saline lavage can cause nNO change in nasal cavity which may be used in the treatment of allergic rhinitis.

Key words rhinitis, allergic; nasal nitric oxide; normal saline; lavage nasal

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)常可继发分泌性中耳炎、鼻窦炎、鼻息肉,诱发或加重哮喘等疾病,已成为一个影响全球人类健康的问题。目前治疗持续性中重度 AR 的首选药物为糖皮质激素类鼻喷剂,但人们对激素的不良反应有所顾虑,而长期口服全身抗组胺药物的依从性也较差。由此,我们团队开展了富氢盐水用于 AR 的基础^[1-3]及临床研究^[4-5],希望富氢盐水能作为 AR 的一种新的安全有效的局部治疗方法。

AR 的病情评估及疗效判定,现阶段临床上主要根据患者的主观症状体征评分,而一些客观的评价方法(如鼻腔盥洗液嗜酸粒细胞检测、鼻腔高反应性检测、呼出气冷凝物检测等)由于技术难度、操作繁琐而难以在临床上广泛开展。近年来鼻呼出

一氧化氮(nasal nitric oxide, nNO)作为一种客观、无创、便捷的检测方法已用于 AR 的诊断及监测,但还需进一步验证及完善。本研究观察富氢盐水对 nNO 浓度的影响,探讨其治疗 AR 的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016-04—2017-03 在同济大学附属同济医院门诊就诊的符合持续性中重度 AR 诊断标准(2015 年,天津)的患者 20 例,男 11 例,女 9 例;年龄 19~63 岁,平均 38.95 岁;病程 2~30 年,平均 9.8 年。

排除标准:轻度 AR;伴严重鼻中隔偏曲;伴鼻息肉或鼻腔(鼻窦)肿瘤等鼻部占位性疾病;心肺肝肾合并严重器质性疾病;4 周内服用抗组胺药、感冒药及激素类等药物影响疗效观察者。

本研究经我院伦理委员会批准,所有患者入组前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 灌洗液 富氢生理盐水(灌洗液 A):于

¹同济大学附属同济医院(上海市同济医院)耳鼻咽喉头颈外科(上海,200065)

²济南市章丘区中医医院耳鼻咽喉科

通信作者:余少卿, E-mail: yu_shaoqing@163.com

100 mL 袋装无菌生理盐水充入氢气,达到饱和状态(制备按文献提供的方法^[6-7]),储放于 4℃ 冰箱中;生理盐水(灌洗液 B):100 mL 袋装无菌生理盐水。

1.2.2 设盲 由专人按随机号发放灌洗液,让患者先使用灌洗液 A 或 B。

1.2.3 灌洗工具 采用 50 mL 一次性注射器。

1.2.4 灌洗方法 灌洗液放置常温。灌洗前患者需先擤除鼻腔中的分泌物,取仰卧头低位,用 50 mL 注射器抽取灌洗液,从各个角度缓慢注入一侧鼻腔,流至鼻咽部后坐起吐出;同法灌洗另一侧。每侧鼻腔 50 mL,早晚各 1 次。

4 周后停用灌洗液 A 或 B,再经过 4 周以上的药物清洗期,患者的症状体征评分达到灌洗前水平,再换用另一灌洗液(B 或 A)同法灌洗 4 周。

1.2.5 观察内容 观察并记录患者 2 次鼻腔灌洗治疗前、中及后测试的 nNO 值;患者症状体征及生活质量评分的比较见文献[5]的报道。

1.2.6 nNO 的测试方法 采用纳库仑呼吸分析仪 Sunvou-CA2122(无锡)进行 nNO 检测。测试环境温度 25℃,湿度 25%~50%。患者在测试 2 h 前无进食、饮水和剧烈运动。让患者休息 15 min 后取坐位,深吸气后用口匀速吹哨以关闭软腭(可避免上下气道气体相混),同时将橄榄形的鼻探测

头塞于一侧前鼻孔,连续抽吸鼻腔气体测得 nNO 值。因该仪器是电量分析法(化学发光仪的方法是要求测 3 次取平均值),分析过程 70 s 中有 6 次采集点,最后的数据是 6 次的平均值,所以只需测 1 次即可。

1.3 统计学处理

nNO 水平比较使用两样本比较的 t 检验及配对 t 检验,使用 Pearson 检验进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

20 例患者均顺利完成 2 次灌洗治疗,无中途退出或脱落。

2.1 2 种灌洗液治疗前后 nNO 值比较

2 种灌洗液治疗前后 nNO 值比较见表 1。治疗前 nNO 值的差异无统计学意义($P > 0.05$),说明基线相似,有可比性。治疗 4 周后 nNO 值与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗前后 nNO 差值比较,用灌洗液 A 者下降程度更大($P < 0.01$)。

2.2 2 种灌洗液治疗中 nNO 值比较

治疗期间每周查 1 次 nNO 值,用灌洗液 A 者 nNO 值先升高后降低(第 1 周反而上升),与用灌洗液 B 者的差异有统计学意义(表 2)。

表 1 2 种灌洗液治疗前后 nNO 值比较

灌洗液	例数	治疗前的 nNO 值	治疗后的 nNO 值	治疗前后 nNO 差值
A	20	608.95±129.36	366.45±106.86	242.50±179.90
B	20	601.20±123.48	503.25±94.49	97.95±89.58
P		0.847	0.000	0.002

表 2 2 种灌洗液治疗中 nNO 值比较

灌洗液	例数	治疗前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
A	20	608.95±129.36	694.40±100.25	560.55±83.83	455.20±65.70	366.45±106.86
B	20	601.20±123.48	568.75±116.62	549.60±109.88	513.65±102.37	503.25±94.49
P		0.847	0.001	0.725	0.038	0.000

2.3 nNO 值与 AR 的诊断、疗效及鼻部症状评分的相关性

2.3.1 nNO 与 AR 的诊断 20 例患者的 nNO 值普遍升高(本次使用的监测仪器的指标为 >500 ppb 考虑 AR), >500 ppb 者 17 例,2 次灌洗治疗前的 nNO 均值 >600 ppb(表 1)。

2.3.2 nNO 值与 AR 疗效(治疗指数)的相关性分析 灌洗液 A、B 治疗后的症状体征总积分均下降(图 1),总有效率分别为 75% 和 55%,治疗后 nNO 值亦下降(图 2);nNO 值与疗效的相关系数 $r = 0.815$, $P = 0.000$,提示两者之间存在相关关

系。灌洗液 A 治疗前、后症状体征总积分的差值及 nNO 差值均大于灌洗液 B,提示灌洗液 A 的疗效好;灌洗液 A 的疗效与 nNO 差值的相关系数 $r = 0.896$, $P = 0.000$,灌洗液 B 的疗效与 nNO 差值的相关系数 $r = 0.725$, $P = 0.000$,说明两者存在高度相关性。

2.3.3 治疗前的 nNO 值与鼻部症状积分的相关性 患者用灌洗液 A 治疗前 nNO 值与症状积分相关系数 $r = 0.668$, $P = 0.010$,用灌洗液 B 治疗前 nNO 值与症状积分相关系数 $r = 0.680$, $P = 0.000$ (图 3),表明两者之间呈负相关。

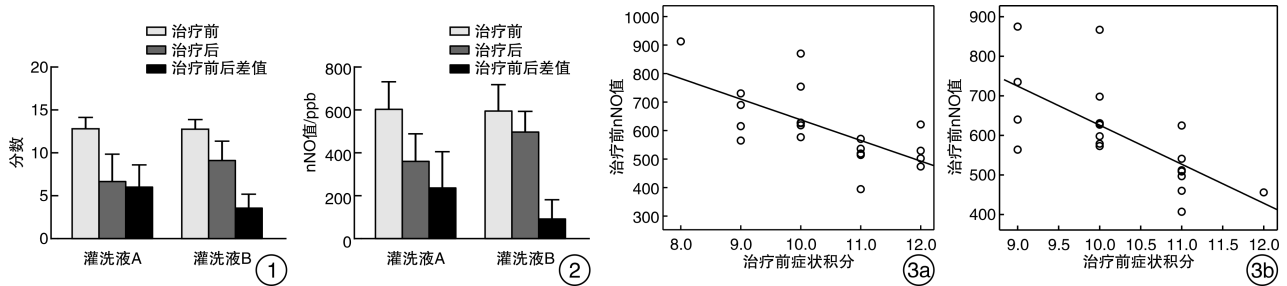


图 1 2 种灌洗液治疗前后的症状、体征总积分及差值比较；图 2 2 种灌洗液治疗前、后 nNO 值及差值比较；图 3 灌洗液 A(3a)和灌洗液 B(3b)治疗前症状积分与 nNO 值散点图

3 讨论

3.1 nNO 的概念及成为 AR 客观观察指标的依据

1986 年美国药理学家 Furchgott 通过证实一氧化氮(nitrous oxide, NO)就是血管内皮舒张因子,首次发现气体分子可在生物体内发挥信号传递作用。现在我们已认识到 NO 既是气体,也是一个自由基,是机体内一种作用广泛而性质独特的信号分子,参与血管扩张、神经传导、免疫和炎症反应的调控等,在生理和病理生理过程中起着重要的调节作用。人体内 NO 产生主要有非酶生和酶生两大途径:①非酶生:来自体表或者摄入的无机氮的化学降解与转化,包括硝普盐、有机或无机亚硝酸盐和硝酸盐、亚硝胺等;②酶生:由一氧化氮合酶(nitric oxides synthase, NOS)催化 L-精氨酸脱羧基所产生,呼吸道炎症中的炎症细胞产生细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-13 等)促使上皮细胞的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxides synthase, iNOS)表达,致 NO 的产生增多^[8]。

理论上呼吸道有炎症时 NO 的浓度会增加,目前已经有仪器可以测定人呼出气内含的 NO 值,分为口呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)与 nNO。FeNO 来源于肺泡和支气管,2011 年美国胸科学会(ATS)指南指出 FeNO 值用于评估呼吸道炎症性疾病是一项无创可靠的指标^[9];nNO 主要来源于鼻窦,少量产生于鼻腔黏膜, Wilson 等^[10-11]提出将 nNO 值作为鼻腔炎症程度的一个标志物,可用于评估临床疗效。Gratziou 等^[12-14]发现 AR 患者呼出气体中 NO 的含量增高,认为 NO 能引起鼻黏膜血管的扩张,是造成 AR 患者出现鼻塞症状的重要因素;它还能增加鼻腔血管的通透性,引起白蛋白的外渗和炎性细胞流向鼻腔,是 AR 双相反应的重要炎症递质。Arnall 等(1997)发现,不论 AR 患者有无症状,其 nNO 浓度均高于健康人,说明 nNO 浓度比症状更能反映 AR 的持续状态。所以本研究在观察患者治疗前后的症状、体征变化外,也观察了 nNO 的变化,尝试将其作为 AR 的客观指标来评估疗效。

3.2 自身对照试验的优势

本次采用随机双盲自身前后对照试验^[15],它

是一种适合慢性病研究的试验,每例受试者以自身为对照,可消除个体差异,减少样本数量,节约时间和成本,减少自愿者偏倚和研究人员的意愿偏倚。我们设有专门的发药人员,患者与观察医师均不知道灌洗液使用的具体情况,全部试验结束再揭盲及进行统计处理。

3.3 本次研究中 nNO 值的特点

3.3.1 nNO 与 AR 诊断及疗效的相关性 本组 20 例 AR 患者的 nNO 值普遍较高, >500ppb 有 17 例(85%)。用灌洗液 A 和灌洗液 B 进行鼻腔冲洗后,总有效率分别为 75% 和 55%, nNO 检测值均有下降,下降的差值经过相关性检验,也提示疗效与 nNO 有相关性。这与其他研究^[12-14]相符,说明 nNO 检测可作为 AR 的客观参考指标。

3.3.2 nNO 与 AR 症状的严重程度非正相关

Liu 等^[16]发现 nNO 和鼻症状评分或生活质量评分之间无相关关系,认为 nNO 并不能作为预测症状的较好指标;也有研究显示 AR 患者的 nNO 值与鼻窦的阻塞程度呈负相关^[17]。本研究也发现, nNO 的高低与 AR 症状的严重程度并不一致,虽然大都达到或超过检测机器的诊断指标(>500 ppb),但还是呈负相关关系。考虑本组均为持续性中重度 AR 患者,其鼻黏膜高度水肿、窦口黏膜有不同程度阻塞,故导致所检测到的 nNO 量与症状的严重程度不呈正相关。由于本研究样本量较少,还待今后进一步研究探讨。

3.3.3 富氢盐水灌洗后 nNO 值呈现先升后降的趋势 本研究发现用富氢盐水灌洗治疗 1 周后 nNO 值反而较治疗前上升,而单纯生理盐水灌洗 1 周后 nNO 值较治疗前下降,两者差异有统计学意义($P=0.001$)。分析可能的原因是 nNO 主要来源于鼻窦,而本组患者鼻窦窦口黏膜多伴有水肿、堵塞,用富氢盐水灌洗后,窦口黏膜水肿减轻、通畅,导致 nNO 释放从而暂时性地增加,这也说明富氢盐水有治疗作用。但本研究例数较少,有待今后扩大病例数进一步观察。

3.3.4 富氢盐水致 nNO 最终下降的可能机制

AR 患者中 nNO 增高的可能机制^[14]:AR 患者的

鼻黏膜受到刺激时,局部感觉神经末梢可释放P物质及降钙素基因相关肽等神经肽类物质,它们通过特异性受体作用于鼻黏膜的靶点,经过受体转化来调控细胞基因的表达,从而使炎症递质和细胞因子的合成增加;而这些炎症递质及细胞因子能诱导产生iNOS,致使NO增多。NO可作用于GTP环化酶,使细胞内cGMP升高,cGMP触发肥大细胞等过敏性细胞释放递质,导致过敏症状的产生(鼻黏膜水肿、分泌物增多等)。总之,炎性细胞产生细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13)促使iNOS表达,使NO增加,NO又促使过敏症状的出现。

本研究中,用富氢盐水灌洗鼻腔治疗4周后nNO下降,与生理盐水灌洗比较差异有统计学意义,考虑与氢气的抗炎、抗过敏作用有关。氢气在多种动物模型中表现出该作用,如能够降低TNF- α 和IL-6水平,抑制变态反应相关的磷酸化信号通路等^[18]。所以推测氢气可通过抑制炎性细胞因子所致的iNOS表达,减少NO的产生。张连双等^[19]研究发现在用氢气灌注的动物模型中iNOS活性明显降低;另有研究发现,氢气可上调精氨酸酶-1的表达并抑制iNOS,从而减少内源性NO的产生,发挥抗炎作用^[20],此均支持我们的推测。

综上,nNO测定可以作为AR评估的客观指标,但与鼻炎症状的严重程度非正相关,其机制有待进一步研究。富氢盐水灌洗鼻腔可以改变AR患者的nNO值,希望今后成为AR新的治疗手段。

参考文献

- [1] Xu F, Yu S, Qin M, et al. Hydrogen-Rich Saline Ameliorates Allergic Rhinitis by Reversing the Imbalance of Th1/Th2 and Up-Regulation of CD4 + CD25 + Foxp3 + Regulatory T Cells, Interleukin-10, and Membrane-Bound Transforming Growth Factor-beta in Guinea Pigs[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 81–92.
- [2] Yu S, Zhao C, Che N, et al. Hydrogen-rich saline attenuates eosinophil activation in a guinea pig model of allergic rhinitis via reducing oxidative stress[J]. *J Inflamm(Lond)*, 2017, 14(1): 1–12.
- [3] Zhao C, Yu S, Li J, Xu W, et al. Changes in IL-4 and IL-13 expression in allergic-rhinitis treated with hydrogen-rich saline in guinea-pig model[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2017, 45(4): 350–355.
- [4] 金玲,许雯,余少卿,等.富氢0.9%氯化钠溶液治疗变应性鼻炎的效果[J]. *上海医学*, 2017, 40(6): 379–380.
- [5] 金玲,余少卿,张熙,等.富氢盐水鼻腔灌洗中重度持续性变应性鼻炎的临床研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(7): 493–496.
- [6] 郑娟,刘刊,蔡建美,等.氢气饱和生理盐水对肺型氧中毒保护效应的研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2009, 16(4): 197–199.
- [7] Cai J, Kang Z, Liu K, et al. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 129–137.
- [8] Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(3): 210–219.
- [9] 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): 602–605.
- [10] Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, et al. Subjective and objective markers of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 85(2): 111–114.
- [11] 高倩,王成硕,张罗,等.鼻用皮质类固醇对季节性过敏性鼻炎患者呼吸道一氧化氮浓度的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(6): 737–740.
- [12] Gratziau C, Rovina N, Lignos M, et al. Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(3): 409–416.
- [13] Imai A, Nabe T, Mizutani N, et al. Involvement of nitric oxide in pollen-induced biphasic nasal blockage in sensitised guinea pigs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 423(1): 63–70.
- [14] 章如新,刘国钧,余少卿,等.P物质在变应性鼻炎中对一氧化氮作用的研究[J]. *第二军医大学学报*, 2005, 26(6): 654–656.
- [15] 魏强.临床医学研究常用设计方案实施方法第4讲自身前后对照研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(4): 319–320.
- [16] Liu C, Zheng M, He F, et al. Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(6): 389–394.
- [17] 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.
- [18] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(2): 101–109.
- [19] 张连双,范秀琴,李珊珊,等.氢气对脑缺血再灌注大鼠海马一氧化氮及其合酶的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(1): 81–83.
- [20] 盛洁莹,谢旺,厉旭光,等.氢气饱和生理盐水对内毒素诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(1): 36–43.

(收稿日期:2019-06-28)