

大连地区50例健康人鼻一氧化氮浓度的研究*

胡新成¹ 曲慧¹ 王吉喆¹ 郭燕¹ 于博¹

[摘要] 目的:测量大连地区50例健康人经鼻呼出气一氧化氮(nNO)浓度值,通过研究安静状态下改变鼻腔不通气时间时NO浓度的变化趋势,为无创检测鼻窦内NO浓度及鼻窦口通畅性提供思路。方法:①使用纳库仑呼气分析仪检测大连地区50例健康受试者的左、右侧nNO浓度值(LnNO、RnNO)及设定鼻腔不通气时间分别为10 s、20 s、30 s时经左侧鼻腔测得的LnNO₁₀、LnNO₂₀、LnNO₃₀,对其中配合良好的10例受试者延长鼻腔不通气时间至50 s,测得LnNO₅₀。②使用SPSS 19.0进行统计学分析,采用t检验分析双侧nNO之间的差异,通过单因素重复测量方差分析研究改变鼻腔不通气时间时NO在鼻腔的蓄积浓度变化趋势。结果:①50例健康受试者LnNO浓度平均值为 $(383.32 \pm 126.35) \times 10^{-9}$,RnNO平均值为 $(395.26 \pm 124.32) \times 10^{-9}$,双侧nNO浓度之间差异无统计学意义($P > 0.05$),平均值为 $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$ 。②鼻腔不通气时间为10、20、30 s时测得nNO浓度平均值LnNO₁₀、LnNO₂₀、LnNO₃₀分别为 $(984.54 \pm 477.69) \times 10^{-9}$ 、 $(1527.32 \pm 717.25) \times 10^{-9}$ 和 $(2183.26 \pm 946.21) \times 10^{-9}$,其中10例受试者鼻腔不通气时间延长至50 s时测得LnNO₅₀为 $(3083.00 \pm 1905.62) \times 10^{-9}$;延长鼻腔不通气时间后测得nNO浓度升高的差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:①大连地区50例健康人nNO浓度值为 $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$ 。②健康人可单侧鼻孔测量nNO代替双侧鼻孔。③安静状态下,一定时间内延长鼻腔不通气时间,nNO浓度呈逐渐升高趋势,继续延长鼻腔不通气时间,有望为无创检测鼻窦内NO浓度及鼻窦口通畅性提供思路。

[关键词] 鼻腔;一氧化氮;浓度

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.012

[中图分类号] R765 **[文献标志码]** A

Study on nasal nitric oxide concentrations of 50 healthy individuals in Dalian

HU Xincheng QU Hui WANG Jizhe GUO Yan YU Bo

(Department of Otorhinolaryngology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, 116023, China)

Corresponding author: QU Hui, E-mail: cat19860507@sina.com

Abstract Objective: To measure the normal value of nasal nitric oxide(nNO) concentration of 50 healthy adults in Dalian. By investigating the changing trend of nitric oxide accumulation concentration in the nasal cavity when changing the duration of nasal non-ventilation under quiet state, to provide ideas for the noninvasive detection of the concentration of nitric oxide in the sinus and the patency of the sinus ostium. **Methods:** ①The left and right nNO concentrations(LnNO, RnNO) of 50 healthy subjects in Dalian were measured by Sunvou-CA2122 (Wuxi), and the LnNO₁₀, LnNO₂₀, and LnNO₃₀ were measured through the left nasal cavity when the the time of nasal non ventilation was set for 10 s, 20 s, 30 s respectively. Ten subjects with good cooperation extended the time of nasal non ventilation to 50 s, and the measured nNO value was denoted as LnNO₅₀. ②Statistical analysis was performed by SPSS 19.0, and differences between two sides of nNO were analyzed by t-test, and the trend of changes in concentration of NO accumulation in the nasal cavity when changing the duration of nasal nonventilation was investigated by One-way repeated measures ANOVA. **Results:** ①The mean LnNO concentration in 50 healthy subjects was $(383.32 \pm 126.35) \times 10^{-9}$, the mean RnNO concentration was $(395.26 \pm 124.32) \times 10^{-9}$, and there was no significant difference between the two side($P > 0.05$), and the mean nNO was $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$. ②The mean nNO concentration measured at 10, 20, and 30 seconds nasal nonventilation were $(984.54 \pm 477.69) \times 10^{-9}$ for LnNO₁₀, $(1527.32 \pm 717.25) \times 10^{-9}$ for LnNO₂₀, $(2183.26 \pm 946.21) \times 10^{-9}$ for LnNO₃₀, and $(3083.00 \pm 1905.62) \times 10^{-9}$ for LnNO₅₀ measured at prolonging nasal nonventilation time to 50 seconds for ten of these subjects; The difference in the presence of increased nNO concentrations measured after prolonged nasal nonventilation was statistically significant($P < 0.01$). **Conclusion:** ①The values of nNO of 50 healthy individuals in Dalian were $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$. ②In healthy individuals, nNO can be measured unilaterally instead of bilaterally. ③In quiet condition, the duration of nasal nonventilation was prolonged for a certain period of time, and the nNO concentration showed a gradually increasing trend. It is expected to provide ideas for noninvasive de-

*基金项目:国家自然科学基金(No:11772087)

¹大连医科大学附属第二医院耳鼻喉科(辽宁大连,116023)

通信作者:曲慧,E-mail:cat19860507@sina.com

tection of NO concentration in nasal sinuses and patency of nasal sinuses.

Key words nasal cavity; nitric oxide; concentration

一氧化氮(nitric oxide, NO)是由 L-精氨酸经一氧化氮合酶催化生成的一种重要细胞信号分子,生理状态下,经口呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)主要来源于肺泡和支气管,经鼻呼出气一氧化氮(nasal nitric oxide, nNO)主要来源于鼻窦,目前,FeNO 和 nNO 的测量被用于成人和儿童下呼吸道炎症疾病的诊断和疗效评估^[1-3]。其中,FeNO 的测量已标准化用于临床,作为反映气道炎症的标志物,FeNO 与包括哮喘在内的多种肺部疾病的病理生理有关^[4]。与 FeNO 相比,nNO 尚未大规模应用于临床。近年来,国内外学者对健康人 nNO 正常值进行了研究,提供了相应的参考范围,但各研究结果存在差异^[5-6]。

明确鼻窦内 NO 浓度对于了解鼻腔鼻窦疾病的发生发展可能具有重要意义,但关于鼻窦内 NO 浓度测量的研究较少,鲜有关于无创检测鼻窦内 NO 浓度方法的报道。以往研究发现哮喘期间的 nNO 水平较安静状态下增加^[7];有研究认为结合哮喘时测得的鼻腔 NO 与安静呼吸时测得的 NO 对比,可用来检验鼻窦口通畅性^[8]。但如果不通过哮喘通过安静状态下延长鼻腔不通气时间,是否可引起 nNO 在鼻腔的蓄积,通过此时测得 nNO 浓度,能否反映鼻窦内 NO 浓度并提供有关鼻窦口通畅性的信息,是我们想要探究的问题。本研究旨在测量大连地区 50 例健康成年人 nNO 的正常范围,通过研究安静状态下改变鼻腔不通气时间时 NO 在鼻腔中蓄积浓度的变化趋势,为无创检测鼻窦内 NO 浓度及鼻窦口通畅性提供思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

50 例健康受试者,其中男 24 例,女 26 例;年龄(27.06±6.74)岁。入选标准:年龄在 18~60 岁的健康成人;无吸烟史;无慢性呼吸道症状;过去 4 周内无任何上、下呼吸道感染病史;过去 4 周内未使用鼻用激素及鼻部减充血剂、支气管扩张剂等;无特异性反应病史;检测前 2 h 未进食香肠、菠菜、莴苣、动物内脏等富含氮的食物,未饮用可乐、咖啡或茶等富含咖啡因的饮料,检测前 2 h 内无剧烈活动,4 h 内未饮酒;受试者依从性良好、能很好地配合鼻内镜检查及纳库伦呼气分析仪(Sunvour-CA2122)的使用;鼻内镜检查无鼻腔器质性疾病;所有受试者签署知情同意书。排除标准:年龄<18 岁或>60 岁;既往有呼吸系统或鼻腔鼻窦疾病,或行鼻腔手术治疗;有全身或局部过敏性疾病史;拒绝或不能配合检查者等。

所有受试者经同一耳鼻喉科医生检查,同时严

格按照美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)指南建议进行 nNO 测量,本研究已通过大连医科大学附属第二医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

1.2.1 nNO 测定方法 要求受试者休息 15 min 后取坐位,口含口哨、深吸气后吹响口哨以关闭软腭,同时用一个橄榄形的鼻探测头堵住一侧鼻孔,另一侧鼻腔保持通畅,吹响口哨后开始采集鼻腔气体达 6 s 以上,且保证哨声响亮、连续无间断,连续以 10 mL/s 的仪器固定流速抽吸鼻腔气体至分析仪,仪器另一端连接电脑,经分析显示测得的 nNO。

1.2.2 nNO 检测过程

1.2.2.1 nNO 平台期的验证(数据质量控制) nNO 检测的准确性首先体现在检测过程中是否出现了 nNO 测量值的平台期。通过多次瞬时测量值近似模拟实时测量结果探究该仪器 nNO 平台期(图 1),随采集气体时间逐渐延长,nNO 呈逐渐上升趋势,大约在 6 s 时达到稳定状态(浓度),故采集气体时间统一为 6 s。

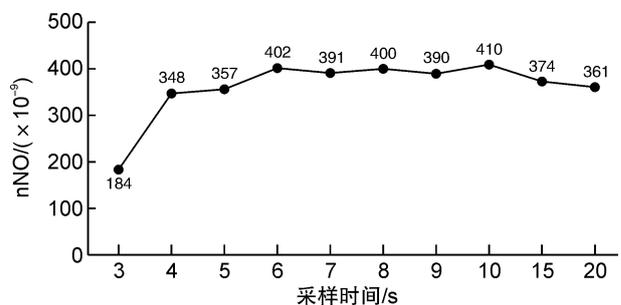


图 1 nNO 随采样时间变化趋势

1.2.2.2 双侧 nNO 检测 选择 6 s 作为采集鼻腔气体时间,测量左右侧 nNO,分别记为 LnNO、RnNO。

1.2.2.3 NO 在鼻腔蓄积情况检测 在开始检测前深吸一口气,吹响口哨,同时堵塞双侧前鼻孔,使鼻腔内无气体流动,此过程记为鼻腔不通气过程,鼻腔不通气时间记为 t,t=10 s、20 s、30 s 时分别测量 NO 在鼻腔蓄积后的值,记为 LnNO₁₀、LnNO₂₀、LnNO₃₀,对其中 10 例受试者继续延长鼻腔不通气时间至 50 s,记为 LnNO₅₀。每次测量间隔时间至少 5 min,该部分均以左侧鼻腔为例进行测量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,采用 t 检验分析双侧 nNO 之间的差异;通过单因素

重复测量方差分析研究改变鼻腔不通气时间时 NO 在鼻腔的蓄积浓度变化趋势; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康人 nNO 浓度正常值

50 例健康受试者双侧 nNO 浓度结果见表 1, LnNO 和 RnNO 经过配对样本 t 检验, 差异无统计学意义 ($t = -1.43, P = 0.16 > 0.05$)。合并 50 例受试者双侧 nNO 值(100 例), 50 例健康成人 nNO 浓度值为 $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$ (95% CI: $364.52 \times 10^{-9} \sim 414.06 \times 10^{-9}$), 左、右侧 nNO 浓度无明显差异(图 2)。

表 1 大连地区 50 例健康成人 nNO 浓度统计

侧别	例数	$\bar{x} \pm s$	95% CI
LnNO	50	383.32 ± 126.35	$347.41 \sim 419.23$
RnNO	50	395.26 ± 124.32	$359.93 \sim 430.59$
nNO	100	389.29 ± 124.85	$364.52 \sim 414.06$

2.2 nNO 在不通气鼻腔的蓄积情况

由于经双侧前鼻孔测得的 nNO 浓度差异无统计学意义, 故以左侧前鼻孔的 nNO 测量值为例进行 nNO 蓄积浓度变化趋势研究, 得到 50 例受试者在 $t = 10, 20, 30$ s 时测得的 nNO 浓度(表 2)。

对其中 10 例配合良好的受试者延长鼻腔不通气时间至 50 s 测得相应的 LnNO₅₀ 浓度为 $(3083.00 \pm 1905.62) \times 10^{-9}$ 。由于只有 10 例受试者能够保持鼻腔不通气时间至 50 s, 数量较少, 故未将 LnNO₅₀ 纳入单因素重复测量方差分析。经多变量检验, 时间效应显著 ($F = 65.83, P < 0.01$),

即受试者 nNO 浓度随鼻腔不通气时间改变出现显著变化。

连续比较鼻腔不通气时间 $t = 0, 10, 20, 30$ s 时的 nNO 值, 结果如表 3: LnNO₁₀ 较 LnNO、LnNO₂₀ 较 LnNO₁₀、LnNO₃₀ 较 LnNO₂₀ 平均值均提高, 相邻组间均 $P < 0.01$, 因此, 随鼻腔不通气时间延长, nNO 浓度升高, 差异有统计学意义(图 3)。

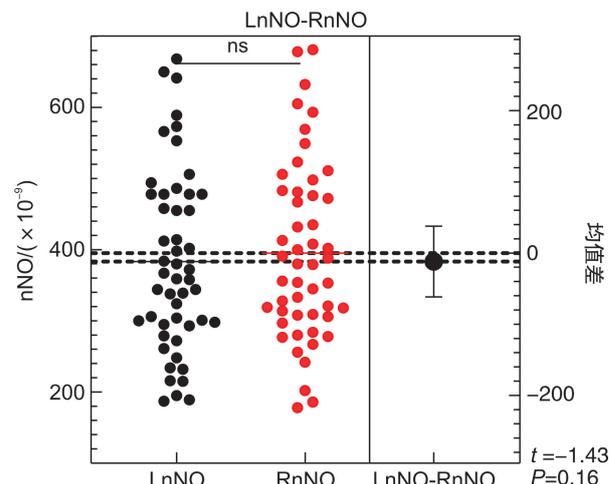


图 2 健康成人左右侧 nNO 相关性

表 2 改变鼻腔不通气时间时 NO 在鼻腔的蓄积情况

nNO/ ($\times 10^{-9}$)	例数	鼻腔不通气 时间/s	$\bar{x} \pm s$
LnNO	50	0	383.32 ± 126.35
LnNO ₁₀	50	10	984.54 ± 477.69
LnNO ₂₀	50	20	1527.32 ± 717.25
LnNO ₃₀	50	30	2183.26 ± 946.21

表 3 改变鼻腔不通气时间时 nNO 的成对比较

nNO(I)	nNO(J)	平均值差值(I-J)	标准差	P	95% CI
LnNO	LnNO ₁₀	-601.22	60.64	< 0.01	$-767.95 \sim -434.49$
LnNO ₁₀	LnNO ₂₀	-542.78	50.42	< 0.01	$-681.43 \sim -404.13$
LnNO ₂₀	LnNO ₃₀	-655.94	60.49	< 0.01	$-822.25 \sim -404.13$

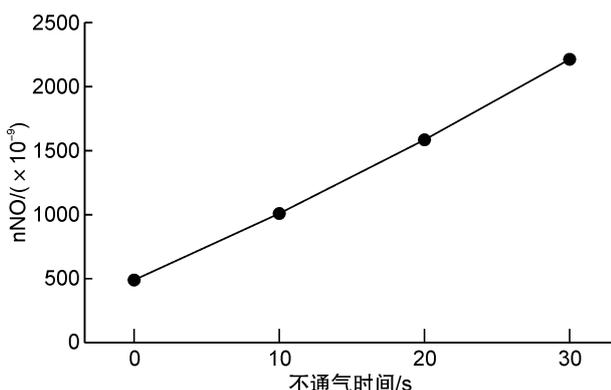


图 3 健康成人 nNO 随鼻腔不通气时间变化趋势

3 讨论

3.1 测量 nNO 的意义

NO 作为一种重要的生物介质, 在鼻腔内具有抗病毒、细菌、真菌等作用。目前 nNO 主要被用来评估上气道的炎症状态, 作为某些疾病的辅助诊断指标。Shapiro 等^[9]认为低水平的 nNO 值可提示诊断原发性纤毛运动障碍综合征(primary ciliary dyskinesia, PCD); 2016 年欧洲呼吸学会发布了 PCD 的指南^[10], 指南对临床怀疑 PCD 的患者推荐首选 nNO 检查。Wang 等^[11]发现变应性鼻炎患者的 nNO 浓度明显高于健康对照组; Liu 等^[4]研究表明 nNO 水平可用于鉴别慢性鼻窦炎伴或不伴鼻

息肉;可见 nNO 在多种鼻腔疾病的诊断中有一定的指导意义,但目前国内外关于健康人 nNO 浓度正常值的报道结论不一,在一定程度上阻碍了 nNO 的广泛应用。

以往有多名学者使用耐尔斯呼出气 NO 浓度测定系统(NIOX-system Aerocrine AB, Solna 瑞典)进行 nNO 测量,You 等^[5]测得 120 例 8~22 岁中国青年 nNO 平均值为 $(273.5 \pm 112.3) \times 10^{-9}$; Antosova 等^[12]测得 141 例健康成年人的 nNO 参考值, RnNO 为 $(379.6 \pm 170.4) \times 10^{-9}$, LnNO 为 $(401.6 \pm 207.8) \times 10^{-9}$; Güney 等^[6]测得 400 例健康儿童 nNO 平均值为 21×10^{-9} 。以上结果与我们测得的 $(389.29 \pm 124.85) \times 10^{-9}$ 有一定差异,考虑主要与测量设备差异有关,除此之外,还可能与研究对象的数量、年龄及种族有关。张邵捷(2019)使用 Sunvou 纳库伦呼气分析仪测得 125 例健康成人 nNO 平均值为 $(400.17 \pm 102.59) \times 10^{-9}$,本研究的数据与张邵捷的结果更加吻合,主要原因可能是研究设备相同,但本研究在试验过程中加强了数据质量控制,对平台期进行了验证,得到采样时间达 6 s 以上时测得值基本稳定,以 6 s 为采样时间进行测量,减少了口含口哨吹气时间,对于一些无法很好配合采气时间达 10 s 的儿童或老年人,提高了患者配合度,进一步保证了结果的准确性。以上结果存在的差异提示 nNO 的测量仍需要标准化才有可能成为诊断和评估上呼吸道疾病的可靠工具。从该部分的研究结果也可以得出,健康成人 nNO 与鼻腔左右侧无明显相关性,因此,健康成人通过测量单侧鼻孔 nNO 可代替双侧测量结果,具有经济、省时、方便等优点。

3.2 nNO 在不通气鼻腔的蓄积情况

目前学者们普遍认为, nNO 主要来源于鼻窦^[10]。有学者提出通过哼鸣(humming)期间测得的 nNO 浓度与安静呼吸时测得的 nNO 对比,可以用来检验鼻窦口的通畅性^[8]。以往主要关注哼鸣时对 nNO 浓度的影响,较安静呼吸测得的 nNO,使用单音节如“m、n”哼鸣时测得的 nNO 明显升高,考虑可能与振荡的气流导致鼻窦与鼻腔之间的气体交换急剧增加有关。本研究中,我们在不改变测量方法的前提下,通过延长鼻腔不通气时间营造鼻腔内气体不流动的状态,假设鼻腔不通气时间足够长,可以近似认为鼻窦内气体不断向鼻腔内扩散,直到鼻窦与鼻腔内气体浓度相同,此时即可以用无创的方式通过检测前鼻孔处 NO 浓度近似得到鼻窦内 NO 浓度。

由于受试者无法做到无穷长时间保持鼻腔不

通气状态,因此,本研究通过多次测量来探究随鼻腔不通气时间改变, nNO 的变化趋势。结果发现,安静状态下,延长测量前的鼻腔不通气时间可以引起 NO 在鼻腔蓄积,且蓄积浓度与鼻腔不通气时间有关,随着鼻腔不通气时间延长, nNO 逐渐增高,且近似呈线性关系。对于安静状态下延长鼻腔不通气时间出现 nNO 明显增高的原因,我们认为与前述假设一致,即当鼻腔气体不流动时, NO 在安静状态下可以通过鼻窦口以扩散的形式进入鼻腔,鼻窦相当于一个储存 NO 的库房,鼻窦内较高水平的 NO 浓度通过窦口不断扩散出来,进而使鼻腔内 NO 不断增高,且此时测得的 nNO 浓度反映的是鼻腔及鼻窦 NO 浓度的平均水平。但目前尚不能确定延长鼻腔不通气时间至 30 s 时是否到达了平台期。我们对研究对象中的 10 例受试者测得 Ln-NO₅₀ 平均值为 $(3083.00 \pm 1905.62) \times 10^{-9}$,达到了 Lundberg 等^[13]直接穿刺上颌窦获得的鼻窦 NO 值范围 $(3000 \times 10^{-9} \sim 25000 \times 10^{-9})$,但由于受试者维持鼻腔不通气时间有限,因而无法确定此时测得的前鼻孔处 nNO 能否代替鼻窦内 NO 浓度。关于蓄积状态下 nNO 平台期的研究仍需要深入探讨,但可以预测进一步延长鼻腔不通气时间, nNO 浓度仍可能继续增加,此时通过前鼻孔处测得的 nNO 浓度可能逐渐趋近鼻窦内 NO 浓度,这为无创测量鼻窦内 NO 浓度提供了一定的参考价值。

NO 在鼻腔的蓄积依赖于良好的鼻窦口通畅性,郭燕(2019)发现当上颌窦内 NO 浓度一定时,前鼻孔处测得的 nNO 浓度与窦口大小有关,窦口越大, nNO 浓度越高。鼻窦口阻塞是鼻窦炎发病机制中的关键因素。相比较哼鸣使 nNO 浓度升高,安静状态下维持鼻腔不通气时同样能使 nNO 升高,区别在于,哼鸣加速了鼻腔鼻窦间的气体交换,且以往有研究表明^[14],哼鸣导致 nNO 出现一个较大的初始峰值,然后逐渐下降,在重复的连续哼鸣期间, NO 峰逐渐降低,但在 3 min 的静默期后完全恢复,反复哼鸣后立即测得的 nNO 比无声呼气时低 5%~50%,提示哼鸣在一定时间内引起 nNO 升高的同时,也可促进鼻腔鼻窦 NO 的排空,因此考虑结合哼鸣和安静状态进行 nNO 测量,可用于评估鼻窦通气。但安静状态下延长鼻腔不通气时间引起 NO 在鼻腔的蓄积,没有外在的振动加速鼻腔鼻窦气体交换,这种情况下单位时间内测得的 nNO 浓度升高对于反映鼻窦口的通畅性可能更具有说服力,这样的测试方法或许可以用于发现存在鼻窦炎风险的受试者,但在明确该方法是否满足这种测试标准之前,仍需要深入研究。目前可以推

测,延长鼻腔不通气时间和安静呼吸期间测量鼻腔 NO 的释放或许可以提供有关鼻窦口通畅情况的重要信息。

综上,本研究通过延长鼻腔不通气时间发现在安静状态下,NO 在不通气鼻腔中的浓度与鼻腔不通气时间成正比,延长鼻腔不通气时间测量 nNO 是一种简单的无创性方法,我们期望可以通过该方法无创检测鼻窦内 NO 浓度并提供有关鼻窦口通畅性的信息,但具体测量结果是否可以代替鼻窦内 NO 浓度、提供有关鼻窦口通畅情况的信息是我们未来需要深入探究的问题。

本研究仍存在不足:仅对受试者进行了调查问卷和专科检查,未进行胸部影像学、支气管激发或扩张试验等排除某些气道疾病,未对所有受试者进行鼻窦 CT 检查排除鼻窦疾病,这可能造成部分气道炎症性疾病或鼻窦疾病的漏诊;另外,本研究对象仅为大连地区的 50 例健康成年人,样本量有限,对于健康成年人 nNO 浓度参考范围的确定,仍依赖于大样本的研究。

参考文献

- [1] Ren L, Zhang W, Zhang Y, et al. Nasal Nitric Oxide Is Correlated With Nasal Patency and Nasal Symptoms [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(3): 367-380.
- [2] Duong-Quy S. Clinical Utility Of The Exhaled Nitric Oxide(NO) Measurement With Portable Devices In The Management Of Allergic Airway Inflammation And Asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2019, 12: 331-341.
- [3] Luo JY, Chen HA, Ma J, et al. Clinical application of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide levels for the assess eosinophilic inflammation of allergic rhinitis among children [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 746-753.
- [4] 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.
- [5] You S, Zhang J, Bai Y, et al. Normal values of nasal NO and exhaled NO in young Chinese people aged 9-22 years [J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 2(1): 22-27.
- [6] Güneş E, Emiralioğlu N, Cinel G, et al. Nasal nitric oxide levels in primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis and healthy children [J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(1): 20-25.
- [7] Maniscalco M, Pelaia G, Sofia M. Exhaled nasal nitric oxide during humming: potential clinical tool in sinonasal disease? [J]. *Biomark Med*, 2013, 7(2): 261-266.
- [8] Ambrosino P, Molino A, Spedicato GA, et al. Nasal Nitric Oxide in Chronic Rhinosinusitis with or without Nasal Polyps: A Systematic Review with Meta-Analysis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 200.
- [9] Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(7): 1184-1196.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Antosova M, Mokra D, Tonhajzerova I, et al. Nasal nitric oxide in healthy adults-reference values and affecting factors [J]. *Physiol Res*, 2017, 66 (Suppl 2): S247-S255.
- [13] Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man [J]. *Thorax*, 1999, 54(10): 947-952.
- [14] Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2020, 15(1): 36.

(收稿日期: 2021-04-26)