

鼻呼出气 NO 对儿童变应性鼻炎免疫治疗短期疗效的评估

钟洁¹ 罗仁忠¹ 张弛¹ 孙昌志¹

[摘要] 目的:初步探讨鼻呼出气 NO(nNO)对特异性变应原皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎(AR)的短期疗效评估价值。方法:选择2018年1月—2019年1月在广州市妇女儿童医疗中心耳鼻咽喉科治疗的AR患儿87例(病例组)以及同期在医院接受体检的健康儿童80例(对照组)的资料进行回顾性分析。病例组采用特异性变应原皮下免疫治疗方法。对比对照组和病例组不同治疗时间点的nNO及鼻部症状评分(TNSS)变化情况。观察病例组患儿在治疗1年后的治疗效果,分析不同治疗效果的病例组患儿在治疗过程中的nNO与TNSS变化情况(nNO_Δ、TNSS_Δ),测算nNO_Δ、TNSS_Δ对患儿治疗效果的评估价值。结果:病例组的nNO、TNSS均随着治疗时间延长而明显降低(均 $P<0.05$),病例组在不同治疗时间点的nNO、TNSS均高于对照组($P<0.05$)。对照组和病例组在全部信息采集时间点的nNO与TNSS呈正相关($r=0.870, P<0.05$)。治疗1年后,病例组患儿的治疗有效率为78.16%(68/87)。病例组不同治疗效果患儿的nNO_Δ、TNSS_Δ对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。利用nNO_Δ、TNSS_Δ对于患儿的治疗效果推断,最佳截断值为457.78 μg/L、3.95分,约登指数为0.821、0.639。结论:特异性变应原皮下免疫治疗对AR患儿具有良好的治疗效果,利用患儿治疗前后的nNO数值变化对治疗效果进行评估具有良好的价值。

[关键词] 鼻呼出气 NO;鼻炎,变应性;儿童;皮下免疫治疗;

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.013

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Short-term efficacy evaluation of nasal nitric oxide on immunotherapy in children with allergic rhinitis

ZHONG Jie LUO Renzhong ZHANG Chi SUN Changzhi

(Department of Otolaryngology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, 510000, China)

Corresponding author: SUN Changzhi, E-mail: sunchzhent@126.com

Abstract Objective: To evaluate the short-term efficacy of nasal nitric oxide(nNO) on specific allergen subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis. **Methods:** The data of 87 children with allergic rhinitis treated in the otolaryngology clinic of Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2018 to January 2019(case group) and 80 healthy children who received physical examination in the hospital during the same time period(control group) were retrospectively analyzed. The case group was treated with specific allergen subcutaneous immunotherapy. Compare the nNO and symptom score changes of the control group and the case group at different time points. Describe the treatment effect of children in the case group after 1 years of treatment. Analyze the changes of nNO and TNSS(nNO_Δ, TNSS_Δ) in the case group of patients with different treatment effects during treatment, and calculate the evaluation value of nNO_Δ and TNSS_Δ on the treatment effect of children. **Results:** The nNO and TNSS in the case group decreased significantly with the prolonged treatment time(both $P<0.05$). The nNO and TNSS of the case group at different treatment time points were higher than those of the control group(all $P<0.05$). There was a positive correlation between nNO and TNSS in the control group and case group at all information collection time points($r=0.870, P<0.05$). After 1 year of treatment, the effective rate of treatment in the case group was 78.16%(68/87). There was a statistically significant difference in nNO_Δ and TNSS_Δ of children with different treatment effects in the case group($P<0.05$). Using the nNO_Δ and TNSS_Δ to infer the therapeutic effect of children, the best cut-off values were 457.78 μg/L and 3.95(points). The Youden Index was 0.821, 0.639. **Conclusion:** Specific allergen subcutaneous immunotherapy has a good therapeutic effect on children with allergic rhinitis, and it is of good value to evaluate the therapeutic effect by using the changes of

¹广州市妇女儿童医疗中心耳鼻咽喉科(广州,510000)

通信作者:孙昌志,E-mail:sunchzhent@126.com

- [12] Lin MC, Young YH. The use of vestibular test battery to identify the stages of delayed endolymphatic hydrops[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 147(5):912-918.
- [13] 范文君,罗彬,管锐瑞,等.不同分期梅尼埃病患者眼

肌前庭诱发肌源性电位及冷热试验检测分析[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(5):488-491.

- [14] 刘宇鹏,梁敏,何景春,等.梅尼埃病前庭功能分级的探讨[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2020,4(5):14-19.

(收稿日期:2021-05-30)

nNO values before and after treatment in children.

Key words nasal nitric oxide; rhinitis, allergic; child; subcutaneous immunotherapy

变应性鼻炎(AR)是特异性个体与变应原接触后,由 IgE 所介导的鼻黏膜慢性非感染性炎症性疾病^[1]。全世界 AR 发病率约为 25%,且呈现逐年升高的趋势^[2]。AR 可引起鼻塞、流涕、喷嚏等症状,严重者可诱发支气管哮喘,对个体生活质量形成严重影响^[3]。目前变应原特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是改变 AR 进程的唯一有效方法,能诱导人体逐步呈现免疫耐受,达到病因治疗。但 SIT 疗程一般为 3 年,治疗时间长,且不能保证 100%有效^[3],部分患儿因此难以坚持全程的脱敏治疗。所以临床实践中亟需一种安全有效的客观方法对其短期疗效进行动态评估监测,以帮助更多患儿完成全程脱敏治疗。呼出气一氧化氮(NO)是简单无创且可重复的评估气道炎症反应的客观检查手段,目前常用于下气道炎症的评估,在哮喘疾病中已广泛使用^[4]。但在鼻部疾病的临床价值尚未阐明,对 AR 变应原特异性免疫治疗的疗效评估尚未见于既往文献。本研究以接受特异性变应原皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)的 AR 患儿作为研究对象,分析鼻呼出气 NO(nNO)对短期疗效的评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 1 月—2019 年 1 月在广州市妇女儿童医疗中心耳鼻咽喉科治疗的 AR 患儿 87 例(病例组)以及同时间段在医院接受体检的健康儿童 80 例(对照组)的资料进行回顾性分析。本研究通过医院医学伦理委员会审查批准。

纳入标准:①病例组依据《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010 年,重庆)》^[3]中的相关标准首次诊断为 AR;②至患儿治疗完成时,年龄 3~14 岁,性别不限;③患儿首次接受 SCIT,具有所使用药物的适应证,患儿家长签订关于治疗的知情同意书;④医院可查询到患儿的相关数据记录;⑤患儿接受 SCIT 的第 1 年内未使用抗过敏药物。

排除标准:①合并鼻窦炎、哮喘、扁桃体炎等(本研究根据症状及查体时前鼻镜检查 and 电子纤维鼻咽镜检查提示无鼻道脓涕引流及鼻息肉而排除鼻窦炎);②具有严重疾病,如先天性心脏病等,对治疗用药形成干扰;③同时参加其他医学研究。

1.2 方法

依据研究所规定的患儿纳入以及排除标准,进入医院电子病历管理系统中搜索符合要求的患儿信息,记录相关字段以及数据进行分析。

SCIT 方法:使用螨变应原注射液(每瓶 4.5 mL/5000 TU)进行治疗,在儿童三角肌下缘进行

皮下深部注射,初始阶段以 0 级开始,在初始阶段完成 14 d 后进入首次维持阶段。首次维持阶段治疗完成后,间隔 28 d 进入到最后维持治疗阶段。以此循环直至治疗完成,治疗时间在 2~3 年。若治疗期间出现轻度异常反应则采用相应药物进行对症干预。

nNO 测定方法:呼出 NO 测定系统在上午 9:00~11:00 完成测试,在医院门诊温度以及湿度均较为适宜的检查室内静坐至少 10 min 后开始检测。首先利用清水漱口,将带有中央管腔的探头放置在儿童鼻孔前端处,密闭接触,利用吸气泵将流速控制在 3 L/min 左右保持恒定,让儿童利用对侧鼻孔吸气。在设备的端口完成采样分析,要求单个鼻孔持续获取 30 s 的 NO 浓度信息。双侧鼻孔均进行 3 次检测后取平均值。

鼻部症状评分(TNSS)^[5]:评分包含鼻痒、鼻塞、流鼻涕、打喷嚏、流眼泪、眼部痒共 6 个方面。无任何症状为 0 分,轻度症状为 1 分,中度症状为 2 分,重度症状为 3 分。总分在 0~18 分,分数越低表示鼻部症状越轻微。

治疗效果分级:依据《过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015》^[6]制定。显效:临床症状明显缓解或消失,改善率 $\geq 51\%$,基本无需对症用药;有效:症状部分缓解,改善率为 50%~21%,对症用药量减少;无效:症状无缓解或加重,改善率 $\leq 20\%$,仍需对症用药。治疗有效率=(治愈人数+显效人数+有效人数) \div 总人数 $\times 100\%$ 。

1.3 观察指标

①对比对照组和病例组的一般临床资料;②对比对照组和病例组不同时间点(治疗前 1 d、治疗 1 个月、治疗 6 个月、治疗 1 年)的 nNO 以及 TNSS 变化情况;③描述对照组和病例组在全部信息采集时间点的 nNO 与 TNSS 的相关性;④描述病例组患儿在治疗 1 年后的治疗效果;⑤分析不同治疗效果的病例组患儿在治疗过程中的 nNO 与 TNSS 变化情况(nNO $_{\Delta}$ 、TNSS $_{\Delta}$),测算 nNO $_{\Delta}$ 、TNSS $_{\Delta}$ 对患儿治疗效果的评估价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料结果使用例数及百分率表示,两组计量数据比较采用 *t* 检验,三组及以上计量数据比较采用单因素方差分析(ANOVA),利用 SNK-*q* 检验进行两两比较,计数资料数据比较采用 χ^2 检验,变量间相关采用 Pearson 相关分析,利用受试者工作特征(ROC)曲线对评估价值进行计算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

本研究全部儿童的年龄为 3~11 岁,身高 98~

141 cm,体重 15~37 kg。入组时,2 组的年龄、性别、身高、体重数据差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 对照组和病例组的一般临床资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/岁	身高/cm	体重/kg	病程/月
		男	女				
对照组	80	41	39	6.87±3.25	117.68±8.14	24.68±5.14	—
病例组	87	42	45	7.25±3.16	120.01±10.37	25.01±6.35	5.25±2.14
统计值		$\chi^2=0.101$		$t=0.745$	$t=1.573$	$t=0.359$	—
P		0.750		0.457	0.118	0.720	—

2.2 不同时间点的 nNO 以及 TNSS

病例组的 nNO、TNSS 均随着治疗时间延长而明显降低(均 $P < 0.05$),病例组在不同治疗时间点的 nNO、TNSS 均高于对照组($P < 0.05$)。病例组患儿治疗 1 个月后 nNO 较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但同期 TNSS 与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),病例组治疗 6 个月后 nNO 及 TNSS 均出现明显降低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 对照组和病例组不同时间点的 nNO 以及 TNSS

组别	nNO/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNSS/分
对照组	147.25±61.25 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	0.53±0.20 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
病例组		
治疗前 1 d	876.87±76.27 ³⁾⁴⁾⁵⁾	11.75±2.72 ³⁾⁴⁾⁵⁾
治疗 1 个月	810.23±62.15 ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾	10.61±2.58 ³⁾⁴⁾⁵⁾
治疗 6 个月	457.25±51.48 ¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾	5.28±2.75 ¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾
治疗 1 年	307.66±42.09 ¹⁾²⁾³⁾⁵⁾	3.65±1.33 ¹⁾²⁾³⁾⁵⁾
F	87.682	69.361
P	<0.001	<0.001

与病例组治疗前 1 d 比较,¹⁾ $P < 0.05$;与病例组治疗 1 个月比较,²⁾ $P < 0.05$;与病例组治疗 6 个月比较,³⁾ $P < 0.05$;与病例组治疗 1 年比较,⁴⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,⁵⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 在全部信息采集时间点的 nNO 与 TNSS 的相关性

2 组在全部信息采集时间点的 nNO 与 TNSS 呈正相关($r=0.870, P < 0.05$)(图 1)。

2.4 病例组患儿治疗 1 年后的效果

治疗 1 年后,病例组患儿的治疗有效率为 78.16%(68/87),其中显效 43 例(49.43%),25 例(28.74%),无效 19 例(21.84%)。

2.5 nNO Δ 、TNSS Δ 对患儿治疗效果的评估价值

病例组不同治疗效果患儿的 nNO Δ 、TNSS Δ 对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将治疗效果中的显效、有效定义为“有效”,其余定义为无效,利用 nNO Δ 、TNSS Δ 对于患儿的治疗效果推断,最佳

截断值为 457.78 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、3.95(分),约登指数为 0.821、0.639(表 3、4,图 2)。

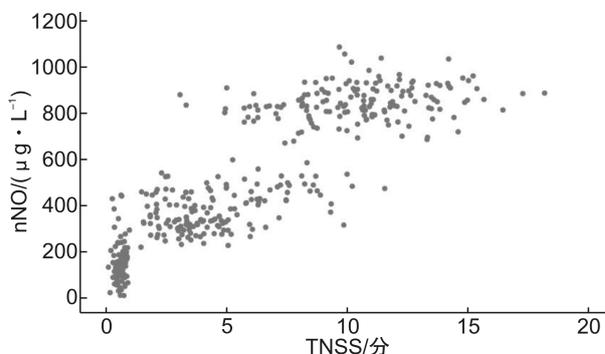


图 1 对照组和病例组在全部信息采集时间点的 nNO 与 TNSS 的散点图

表 3 病例组不同治疗效果患儿的 nNO Δ 、TNSS Δ 对比

疗效	例数	nNO Δ /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNSS Δ /分
显效	43	651.72±49.47	9.11±1.15
有效	25	508.25±50.68	6.13±0.87
无效	19	417.25±53.75	3.05±0.76
F	—	78.325	59.663
P	—	<0.001	<0.001

表 4 nNO Δ 、TNSS Δ 对患儿治疗效果的评估价值

项目	最佳截断值	ROC 曲线下面积	诊断灵敏度/%	诊断特异度/%	约登指数
nNO Δ	457.78	0.940	92.65	89.47	82.12
TNSS Δ	3.95	0.856	69.12	94.74	63.85

3 讨论

AR 是一种常见的慢性鼻炎,属于上气道炎症疾病。若 AR 引起的气道炎症得不到有效控制,可并发鼻窦炎、中耳炎及哮喘等^[3]。2008 年全球已有 6 亿人患有 AR 且这个数据还在不断增加;它不仅影响患者的生活质量,也加重个人和社会的经济负担,成为全世界人群的健康问题^[7]。我国大陆

地区 AR 患病率为 4%~38%,并呈现逐年上升趋势^[8],胡思洁等^[9]报道我国儿童 AR 患病率为 15.79%,成人患病率为 13.26%,儿童患病率高于成人。

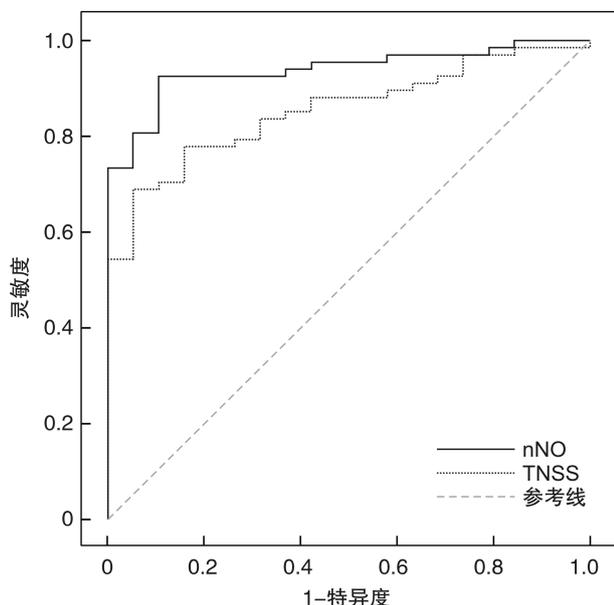


图2 nNO_Δ、TNSS_Δ对患儿治疗效果的评估 ROC 曲线

目前 SIT 是唯一可通过免疫调节机制改变 AR 自然进程的病因治疗方式,它能使患者的鼻部症状明显减轻甚至消失,阻止 AR 进一步进展为哮喘,抑制新变应原的出现,这是药物治疗没有的获益^[10]。Canonica 等^[11-12]认为 SIT 若能对患儿具有良好的耐受性和疗效,治疗可以在低龄儿童启动。目前 SIT 主要方式是 SCIT,疗程一般在 3 年左右,有效率 50%~80%^[13]。因儿童属于特殊人群,患儿家属往往觉得 3 年很漫长,他们担心长期用药带来不良反应或最终效果欠佳,不少患儿因此难以坚持全程的脱敏治疗。所以临床实践中亟需一种安全有效的客观方法对其短期疗效进行动态评估监测,以帮助更多患儿完成全程脱敏治疗。

NO 是一种普遍存于人体的脂溶性小分子气体,依赖于 NO 合酶在炎症状态下的气道上皮和炎症细胞中产生,是呼吸道重要的内源性介质^[14]。nNO 主要产生于鼻窦黏膜的纤毛上皮细胞^[15]。直到目前国内外尚无 nNO 的正常参考值标准,特别是 3~8 岁儿童,You 等^[16]得到了部分 9~22 岁正常人的 nNO 参考值。在炎症情况下,局部 NO 合成明显增加,在上呼吸道不同炎症状态下,nNO 可起到不同的调节、保护防御或破坏作用^[17]。呼出气 NO 是评估气道炎症的简单安全有效的无创检测手段,对被检查者配合要求不高。区别于血清学检测或皮肤点刺检测的有创性评估,NO 的无创性对儿童人群更友好,但目前 nNO 在鼻部疾病的评

估价值尚未阐明。本研究采用回顾性调查的方法,主要对两个核心因素进行了分析,其一:SCIT 方法的有效性,其二:nNO 对其治疗效果的评估价值。

本研究病例组结果显示随着 SCIT 治疗时间的延长,患儿 nNO、TNSS 均发生良好的变化趋势,SCIT 治疗效果明确。粉尘螨以及屋尘螨是引起 AR 最主要的变应原^[6]。肖自安等^[18]报道 SIT 治疗效果要明显优于类固醇类的鼻喷雾剂。同单纯采用药物治疗的 AR 患儿相比,SCIT 更有助于改善症状,同时稳定体内的免疫球蛋白水平,有效率可达 86%^[13]。本研究结果显示治疗 1 年后,病例组患儿的治疗有效率为 78.16%,再次证明了 SCIT 治疗的有效性。

本研究对患儿在治疗期间的 nNO 进行连续的数据比对,分析 nNO 对 AR 患儿 SCIT 治疗效果的评估价值。AR 属于 I 型变态反应,病变机制涉及到多种免疫细胞和因子及不同的信号传导通路^[17]。国内学者研究指出 AR 患儿 nNO 明显增高,且 nNO 水平与特异性变应原皮肤点刺试验阳性反应程度之间有显著相关性^[19-20],鼻腔的通畅程度对 nNO 水平具有明显的影响^[21]。本研究病例组治疗前的 nNO 水平明显高于对照组,这与以上研究结论一致。本研究并没有将某一时点的 nNO 数值作为疗效评估的主要依据,而是采用了个体治疗前后的变化值作为观察指标。因为影响 nNO 水平的因素较多,运动情况、饮食情况、民族、吸烟及遗传基因等均会对呼出气 NO 数值产生影响^[22],独立时间点的数值不好把控。而且儿童 nNO 水平与年龄之间相关性强,这可能与儿童鼻窦的发育程度及腺样体随着年龄增长而萎缩、鼻部气道面积增大有关^[23-24],因此个体治疗前后的 nNO 变化值更具有评价意义。

本研究病例组患儿治疗 1 个月后 nNO 较治疗前降低,差异有统计学意义,但同期 TNSS 与治疗前相比无明显差异,这提示 nNO 变化比鼻部症状改善更早出现,通过 nNO 辅助评估 SCIT 早期疗效有积极意义。病例组治疗 6 个月后 nNO 及 TNSS 均出现明显降低,这与一般认为 SCIT 在临床上起效时间在半年左右^[12]结论一致。同时本研究病例组在全部信息采集时间点的 nNO 与 TNSS 呈正相关($r=0.870, P<0.05$),且 nNO_Δ、TNSS_Δ 对于患儿的治疗效果推断,最佳截断值为 457.78μg/L、3.95 分。因此在临床工作中,建议患者家属至少坚持 6 个月的治疗观察期,并结合 nNO_Δ、TNSS_Δ 最佳截断值,做好 SCIT 疗效的动态评估工作,帮助更准确地筛选出最终效果好的患儿进行 3 年疗程的 SCIT,提高患儿及家属的依从性与治疗信心。

相较 SCIT 疗效评价的传统客观方法(SPT 和

血清免疫学变化)^[6], nNO 还具有无痛无创、简单安全可重复性的优点,更方便在儿童人群中开展。比起有创静脉抽血检查或皮肤点刺, nNO 更易于多次使用从而可以在更多时间点去动态评估 SCIT 疗效,期间更容易得到患儿及家属的支持与配合。但需要说明的是, nNO 的检查费用目前尚未纳入医保报销范围。在本研究中医院给予了一定的项目经费支持,因此参与本研究的患儿家长没有支付相应的检查费用。本研究对病例组采取连续多次检查的方法,是在无需考虑经济问题的前提下实施的,这有利于数据的获取和分析,也在一定程度上弥补了 nNO 稳定性较差的缺点。但在未来临床实践中,如何优化该检查从而减低费用或对该检查费用进行适当减免,降低患儿家长的经济压力,尚需进一步研究及探讨。

当然本研究受限于条件,采用小样本量回顾性数据的方法,尚未进行大样本量及多中心研究设计,笔者希望在未来条件满足下沿着本研究的结论进行更深一步的分析。

综上, SCIT 对 AR 患儿具有良好的治疗效果,利用患儿治疗前后的 nNO 数值变化对治疗效果进行评估具有良好的价值。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [2] Fu C H, Tseng H J, Huang C C, et al. Nasal nitric oxide in unilateral sinus disease[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171965.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,小儿学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年,重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7-8.
- [4] 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.
- [5] Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis[J]. Aller Clin Immunol, 1997, 99(2): 742-749.
- [6] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 22(8): 379-403.
- [7] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63: 8-160.
- [8] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6: 105-107.
- [9] 胡思洁,魏萍,寇巍,等. 变应性鼻炎患病率及危险因素 Meta 分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(19): 1485-1491.
- [10] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1): 9-12.
- [11] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009[J]. Allergy, 2009, 64: 1-59.
- [12] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127: 1-55.
- [13] Zhang L, Wang C, Han D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 148: 161-169.
- [14] 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.
- [15] Menou A, Babeau D, Paruit HN, et al. Normal values of offline exhaled and nasal nitric oxide in healthy children and teens using chemiluminescence [J]. J Breath Res, 2017, 11(3): 036008.
- [16] 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.
- [17] Moilanen E, Vapaatalo H. Nitric oxide in inflammation and immune response[J]. Ann Med, 1995, 27(3): 359-367.
- [18] 肖自安,贺湘波,伍伟景,等. 阿罗格变应原皮试及特异性脱敏和变应性鼻炎诊疗中的意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2007, 13(3): 212-215.
- [19] 王桂香,王蓬鹏,唐力行,等. 变应性鼻炎儿童鼻呼出气 NO 浓度测定方法初探[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(1): 14-16.
- [20] 李依寒,宋盼盼,俞晨杰,等. 变应性鼻炎和支气管哮喘鼻呼出气 NO 的相关性研究[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2021, 21(2): 86-90.
- [21] Hou J, Lou H, Wang Y, et al. Nasal ventilation is an important factor in evaluating the diagnostic value of nasal nitric oxide in allergic rhinitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(6): 686-694.
- [22] 胡娟,何健,卫旭东,等. 鼻呼气 NO 检测在鼻部疾病的应用及进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(2): 117-120.
- [23] Piacentini GL, Bodini A, Peroni DG, et al. Nasal nitric oxide levels in healthy pre-school children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21(8): 1139-1145.
- [24] 白银,尤少华,张静,等. 鼻腔呼出气 NO 无创检测及其临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(4): 341-346.