

常年性变应性鼻炎患者一氧化氮水平检测及其临床意义*

雷 艳, 胡国华[△], 钟时勋(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

【摘要】 目的 探讨内源性一氧化氮(NO)水平与常年性变应性鼻炎(PAR)病理过程的关系。**方法** 采用硝酸还原酶比色法检测 PAR 组(40 例)经阿罗格特异性免疫治疗前、后,慢性鼻炎组(CR 组,30 例)和健康对照组(20 例)血清 NO 水平。**结果** PAR 组经阿罗格特异性免疫治疗前、后血清中 NO 浓度分别为(63.85±12.43)、(47.36±11.89)μmol/L,差异有统计学意义($P<0.01$);PAR 组治疗前血清 NO 浓度与 CR 组、健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);PAR 组治疗后血清 NO 浓度与 CR 组、健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CR 组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NO 在 PAR 的发病机制中起着重要作用,为今后防治 PAR 提供新方法。

【关键词】 常年性变应性鼻炎; 慢性鼻炎; 一氧化氮; 特异性免疫治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)10-1304-03

Clinical significance of serum nitric oxide detection in patients with perennial allergic rhinitis* LEI Yan, HU Guohua[△], ZHONG Shi-xun (Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of endogenous nitric oxide(NO) level detection with the pathological process of perennial allergic rhinitis(PAR). **Methods** The nitric acid reductase chromoptometry assay was adopted to detect the serum level of NO in 40 patients with PAR before and after the Rogge specific immunotherapy, 30 patients with chronic rhinitis(CR) and 20 healthy individuals as the control group. **Results** The serum level of NO in the PAR group after treatment was (47.36±11.89)μmol/L, which was lower than (63.85±12.43)μmol/L before treatment, the difference was statistically significant($P<0.01$). And the serum level of NO in the PAR group before treatment was statistically different from that in the healthy control group and CR group($P<0.01$). While the serum level of NO after the treatment in the PAR group was not statistically different from the CR group and the healthy control group($P>0.05$). In addition, the difference between CR group and healthy control group was not statistically significant($P>0.05$). **Conclusion** NO might play an important role in the process of pathogenesis of PAR, which may provide a new method for the prevention and therapy of PAR.

【Key words】 perennial allergic rhinitis; chronic rhinitis; nitric oxide; specific immune therapy

变应性鼻炎(AR)是呼吸系统中最常见的慢性疾病之一^[1],已成为一个全球性的健康问题。2001 年 Bauchau 等^[2]采用电话访问法和临床确诊检查,在欧洲六国进行 AR 患病率调查,报告发病率为 15.1%~21.8%。2005 年有报道在北京、上海、广州、长沙等地进行调查,获得 AR 的患病率为 11.1%^[3]。AR 不仅影响患者的生活质量,还可能导致其他相关疾病,如变应性结膜炎、变应性咽喉炎、鼻息肉、慢性鼻-鼻窦炎、支气管哮喘、慢性支气管炎等。AR 的诊断方法包括主观症状、客观体征和辅助检查,其中评估炎症程度、追踪疗效等均需要准确、可靠的评估设备^[4]。近年来,随着炎症检测技术概念的提出^[5-6],无创气道炎症的检测技术备受关注。一氧化氮(NO)在呼吸系统主要参与免疫防御、气道张力、黏膜血流、纤毛运动和调节腺体分泌。作为下呼吸道炎症反应的标志物之一,NO 在哮喘诊断、治疗监测过程中愈来愈受到重视,而在 AR 诊断、治疗中的临床应用价值尚未阐明。本研究通过测定常年性变应性鼻炎(PAR)患者、慢性鼻炎(CR)患者和健康对照者的血清 NO 浓度,探讨 NO 在 PAR 中的发病机制,了解检

测血清 NO 的临床应用价值,进一步用 NO 评估 PAR 治疗效果的评价指标^[7-8]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 2009 年福建武夷山会议上制订的《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》^[9],从 2012 年 8 月至 2014 年 8 月,在本院门诊随机选择 40 例 PAR 患者,30 例 CR 患者,同期 20 例健康体检者。PAR 组中男 22 例,女 18 例,平均(30.25±8.10)岁;CR 组中男 15 例,女 15 例,平均(31.48±8.30)岁;健康对照组中男 10 例,女 10 例,平均(29.31±7.93)岁。各组的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。以上研究对象均满足以下条件:既往病史中皆无湿疹、过敏性鼻炎、荨麻疹等特应性疾病,无家族过敏史,近 2 周内无急性呼吸道感染史,均无心脏病、肝病、肾病、糖尿病等病史。所有研究对象在开始进入研究时均签知情同意书。

1.2 仪器与试剂 本研究采用酶法 NO 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所)和 DU-640 型分光光度计(美国贝克曼库尔特有限公司),严格按试剂盒说明书操作。

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(卫办医政函[2012]649 号)。

作者简介:雷艳,女,在读硕士,医师,主要从事耳鼻咽喉头颈外科工作。 [△] 通讯作者, E-mail: hghcq@sina.com。

1.3 方法 NO测定原理:样品经前处理后,以硝酸还原酶将NO₃⁻特异性还原为NO₂⁻,然后以分光光度计显色法测定,通过显色深浅测定NO的代谢产物浓度比,从而得出NO浓度。PAR组患者于上臂三角肌皮下注射进行阿罗格特异性免疫治疗。采用硝酸还原酶比色法检测PAR组治疗前、后,CR组和健康对照组血清NO水平。3组均在空腹时抽取肘静脉血3 mL,2 h内按常规方法分离血清,即刻检测或-20℃保存待测。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用F检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清NO水平比较 PAR组治疗前血清NO浓度与CR组、健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);PAR组治疗后血清NO浓度与CR组、健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PAR组经特异性免疫治疗前、后血清中NO浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);CR组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 3 组血清 NO 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	NO
PAR 组		
治疗前	40	63.85±12.43
治疗后	40	47.36±11.89
CR 组	30	48.43±10.65
健康对照组	20	38.40±11.36
<i>F</i>		22.78
<i>P</i>		<0.01

2.2 不良反应发生情况 本研究选取的PAR患者经阿罗格特异性免疫治疗近2年,未发生严重不良反应,有2例出现全身皮肤瘙痒、斑丘疹,经口服短效激素后上述症状消失。

3 讨 论

本研究结果显示,PAR患者的血清NO浓度治疗前显著高于CR组患者及健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);CR组患者与健康对照组的血清NO水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此可见,与健康对照组及CR组比较,PAR患者的体内NO合成水平更高,即NO可能参与PAR的发病过程^[10-11]。有研究结果表明,PAR患者的血清NO水平明显升高,同时PAR患者下鼻甲黏膜中有多量的诱导型NO合成酶(iNOS)阳性细胞表达,主要分布在黏膜上皮细胞、黏膜下腺体上皮细胞、血管内皮细胞及黏膜下炎症细胞。原因可能是PAR患者的鼻黏膜受刺激后,局部感觉神经末梢释放P物质及降钙素基因相关肽等神经肽类物质,此类物质可通过特异性受体作用于鼻黏膜靶点,经受体转化后调控细胞基因表达,使炎性介质和细胞因子合成增加,进而诱导产生iNOS,致使机体NO生成增多^[12]。大量NO分子作用于GTP环化酶,催化GTP生成cGMP使得细胞内cGMP水平升高。cGMP作为一种重要的细胞第二信使,其水平升高触发肥大细胞等释放出递质,引起鼻黏膜组织反应如血管容量扩张、毛细血管通透性增高以及黏膜充血水肿等,从而引发过敏症状。这说明NO在PAR发病过程中起重要作用。下鼻甲局部黏膜细胞iNOS的

表达是血清中NO浓度升高的主要原因^[13],即PAR患者的血浆NO浓度与外周白细胞和组织内的iNOS mRNA表达增强有关。因此,iNOS-NO通路在PAR的发病过程中扮演着重要角色,研究其机制可为PAR的治疗提供新方法^[14]。

NO是一种结构简单的无机小分子,为L-精氨酸被iNOS催化后的产物。作为一种高效而多样化的调节因子,NO参与多种生理和病理过程^[15-16]。呼出气中通过NO合成酶发挥作用,该酶至少有3种同工酶:两种结构性同工酶,神经性NO合成酶(nNOS)主要存在于神经系统,内皮细胞NO合成酶(eNOS)多位于内皮细胞,这两种酶容易被细胞内Ca²⁺浓度轻微的升高而激活;第三种非结构性同工酶的活性较高,不易受Ca²⁺浓度影响,且可被炎性介质(如白细胞介素、内皮素)和病毒性感染而诱发,炎症性疾病时iNOS的表达增强。eNOS和nNOS是Ca²⁺浓度依赖性NO合成酶,广泛存在于上下呼吸道,NO浓度增加与激发炎症,诱发哮喘密切相关^[15-18]。NO可使鼻黏膜血管扩张而充血,是引起PAR患者出现鼻腔阻塞症状的关键物质;同时NO还能增加鼻腔血管通透性,造成清蛋白渗出和炎症细胞在鼻腔的浸润,是PAR速发相和迟发相反应中重要的炎性介质^[19-21]。因而,测定NO的水平,检测机体过敏状态,可以为预防、治疗和防止并发症提供重要依据。

本研究结果表明PAR治疗前、后NO浓度变化显著,提示了PAR患者由阿罗格特异性免疫治疗后,血清及鼻分泌物中NO水平降低,但造成这一现象的机制还没有得到明确认识,研究者推测其可能的原因为此类药物能抑制iNOS活性以及抑制炎性介质的释放,从而造成NO的生成下降^[18-19]。由于气道是复杂网络系统,本研究初步探讨了PAR特异性免疫治疗前、后血中NO水平变化的可能机制,还有待进一步研究,为PAR的治疗提供新的思路。

参考文献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. AR的诊治原则和推荐方案(2004年)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.

[2] Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe[J]. Eur Respir J, 2004, 24(5):758-764.

[3] Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in China[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(1):47-57.

[4] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. Allergic diseases and asthma: a major global health concern [J]. Curr Opin Allergy Clin Immuno, 2012, 12(1):39-41.

[5] Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(5):1288-1296.

[6] 尤少华,张静,籍灵超,等. 健康人和变应性鼻炎患者口鼻呼出气一氧化氮无创检测研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(4):323-325.

[7] 黄亚萍,刘大波,黄振云,等. FeNO在呼吸道炎性疾病中临床应用[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2014, 29

(4):223-226.

[8] Kirmaz C, Yilmaz O, Pinar E, et al. Nasal mucosal expression of nitric oxide synthases in patients with allergic rhinitis and its relation to asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 100(1):12-16.

[9] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12):977-978.

[10] 林小平, 张罗, 程雷. 变应性鼻炎和哮喘的特异性免疫治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8):694-698.

[11] 谢燕清, 赖克方, 黄榕权, 等. 鼻炎患者气道炎症和高反应性特征比较[J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2011, 5(4):250-255.

[12] 王岩, 李延忠, 张庆慧. 一氧化氮及 P 物质在变应性鼻炎发病中的作用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2007, 45(1):55-58.

[13] 冷改彦, 庞新举, 程友, 等. 上下气道一氧化氮检测在持续性变应性鼻炎患者气道炎症评价中的意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2013, 19(1):15-18.

[14] 余少卿, 章如新, 陈英剑, 等. 内源性一氧化碳对变应性鼻炎豚鼠诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12):991-995.

[15] Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children;

common clinical presentations and differential diagnoses[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(2):103-110.

[16] Gemicioglu B, Musellim B, Dogan I, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes[J]. *Allergy Rhinol(Providence)*, 2014, 5(3):157-161.

[17] Shirai T, Mochizuki E, Asada K, et al. Pollen count and exhaled nitric oxide levels in a seasonal allergic rhinitis patient[J]. *Respirol Case Rep*, 2014, 2(3):113-115.

[18] De Prins S, Marcucci F, Sensi L, et al. Exhaled nitric oxide and nasal tryptase are associated with wheeze, rhinitis and nasal allergy in primary school children[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(6):481-487.

[19] Takeno S, Yoshimura H, Kubota K, et al. Comparison of nasal nitric oxide levels between the inferior turbinate surface and the middle meatus in patients with symptomatic allergic rhinitis[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(3):475-483.

[20] Jesenak M, Banovcin P, Havlicekova Z, et al. Factors influencing the levels of exhaled Carbon monoxide in asthmatic children[J]. *J Asthma*, 2014, 51(9):900-906.

[21] Sakashita M, Makino Y, Noguchi E, et al. Clinical relevance of biomarkers in allergic rhinitis[J]. *Alerugi*, 2014, 63(6):767-774.

(收稿日期:2015-11-25 修回日期:2016-01-10)

(上接第 1303 页)

参考文献

[1] Sita N, Tvan M, Bartelds AM, et al. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture[J]. *Antimicrob Chemother*, 2006, 57(5):955-958.

[2] Laupland KB, Ross T, Pitout JD, et al. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment[J]. *Infection*, 2007, 35(3):150-153.

[3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2007:715-883.

[4] 王健, 方玲妹, 李奕萍. 尿路感染病原菌及耐药性的调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(1):125-126.

[5] Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, et al. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2):557-562.

[6] Li G, Wei Q, Wang Y, et al. Novel genetic environment of the plasmid-mediated KPC-3 gene detected in *Escherichia coli* and *Citrobacter freundii* isolates from China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(4):575-580.

[7] 梁小英, 王莉宁. 尿培养病原菌分析及耐药性监测[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(3):190-191.

[8] 宁立芬, 汪玉珍, 谢彬, 等. 泌尿系统感染的病原菌分布及耐药性调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 24(3):351-

360.

[9] 张勇. 239 株泌尿系感染病原菌的构成比与耐药性调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(5):1046-1047.

[10] 周实华, 秦克芝, 冯海艳. 尿路感染病原菌的耐药性调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(1):127-128.

[11] 吴姗姗, 顾兵, 钱岷江, 等. 对 627 例患者中段尿培养检出细菌的分布及耐药性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(3):393-395.

[12] 魏绪廷, 李庆芳, 宗桂珍, 等. 院内尿培养常见病原菌的耐药性分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(1):49-52.

[13] 吴意, 蔡小慧. 658 例尿培养阳性标本的病原菌分布及耐药性分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 35(11):1189-1195.

[14] 张肖, 蔡辉, 夏文颖, 等. 2011 年江苏盛泽医院病原菌分布及耐药性监测[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(8):1158-1163.

[15] Zheng B, Tomita H, Xiao YH, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from mainland China[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(9):2813-2818.

[16] 李贵玲, 韩崇旭, 曹艳, 等. 南京地区 2006~2009 年中段尿培养病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(3):592-595.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-24)