

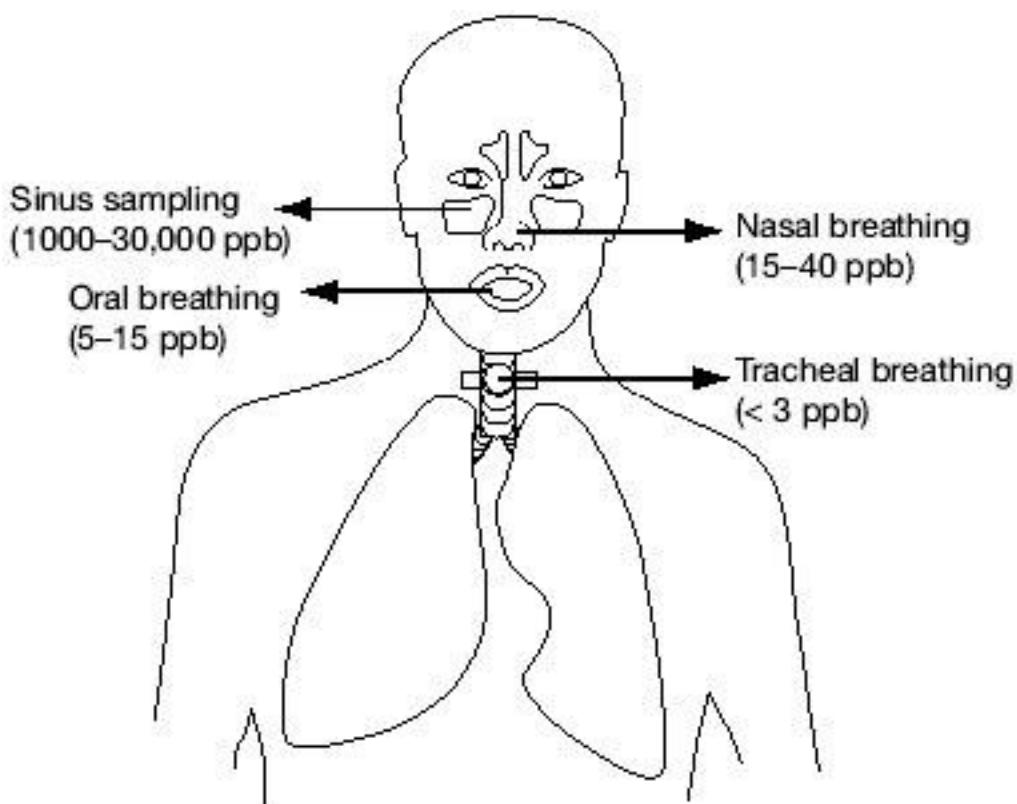
呼氣一氧化氮(exhaled_NO)測量的臨床應用

馬偕醫院小兒過敏免疫科 程潔茵醫師/徐世達主任

前言：

有鑑於呼氣一氧化氮用於臨床氣喘的診斷以及處置的角色越來越被重視，本文將簡介其在目前的臨床應用。

目前最常被用來使用測定呼氣一氧化碳值的方法是化學發光法（chemiluminescence）。而新發明的掌上型裝置則非常適用於臨床應用。由單一次的呼吸便可測量呼氣一氧化氮值。經由吹嘴吸入不含一氧化氮的空氣到全肺量(total lung capacity)後，隨即以一固定速度再經由吹嘴完全地吹氣至儀器中。在吹氣過程中，我們的軟顎會關閉，如此可避免鼻腔中的空氣把檢測的樣本染污，因為鼻腔中含有相當高濃度的一氧化氮（可能是由副鼻竇來的）。



\圖 1.利用化學發光法來測定呼吸道中各個不同部位的一氧化氮濃度，可以見到在鼻竇部位的一氧化氮濃度明顯高於其他部位。

因為週遭環境的一氧化氮可能很高，這會影響到測量結果，因此建議吸入不含一氧化氮的空氣（一氧化氮必須小於 5ppb）。此外，肺功能檢查（spirometry）、激發試驗（hyperresponsiveness test），以及引導痰液檢查（sputum induction test），皆會降低吐氣一氧化氮值，所以一氧化氮值的測量必須在這些檢查之前做。

美國胸腔醫學會（American Thoracic Society）以及歐洲胸腔醫學會（European Respiratory Society）共同制定了一個關於吐氣一氧化氮測定的指引，而根據此項指引所做的測量被稱作 FENO（fractional exhaled nitric oxide）。吐氣一氧化氮測量一定要在一個受控制且標準化的吐氣速率下進行，因為 FENO 值是高度取決於流速的。

以下說明實際的操作：讓病人吸入不含一氧化氮空氣到達全肺量（total lung capacity）後，可誘發其藉由吹嘴進行為期十秒鐘的吐氣。受試者在吹氣過程中必須去對抗一個儀器所產生的固定反向正壓（10~20 cmH₂O），這可以確保吐氣流速維持在美國胸腔醫學會指引所建議的 50 毫升/秒流速。而壓力參數可以透過視覺或聽覺的回饋訊息來指引受試者去進行一個令人信服的操作；當吐氣壓力超過限制的 10~20 cmH₂O，就會造成不正確的檢測，而會有錯誤信息顯示。當平均吐氣流速在 50± 5 毫升/秒時，便可被視為它是在流速 50 毫升/秒下進行的有效操作，其結果透過一個專用的軟體處理後，會把一氧化氮濃度以 ppb 呈現出來。

吐氣一氧化氮測量可以用於氣喘處置臨床常規使用的前提是它擁有良好的結果重現性（reproducibility）。而透過 NIOXR（一氧化氮監視系統）可以獲得一個良好結果再現的測量。

病人本身以及病人與病人之間的變化性都會影響一氧化氮值。一個狀況穩定的氣喘病人其吐氣一氧化氮值會隨時間改變。健康受試者的吐氣一氧化氮值，當與下午比較時，在早上是比較低的。在長期監測下，發現測量值在每日的、每週的，以及跨季的結果重現性都很高，但必須是在每天的同一時間測量。

正常人的吐氣一氧化氮值介於 5~35 ppb 之間（小孩略低，在 5~25 ppb 之間）；97% 的正常人其吐氣一氧化氮值小於 35 ppb（小孩 <25 ppb）。由小孩的一氧化氮值較低可知一氧化氮值和年齡是有相關的。

身高是吐氣一氧化氮迴歸方程中最獨立的變數：平均來說，身高由 120cm 增加到 180cm，會使一氧化氮由 7 ppb 增加到 14 ppb。一氧化氮值也有種族間的差異：健康的中國學齡兒童其值是有意義地高於白種人的。身高會和吐氣一氧化氮值有正相關性是因為呼吸道口徑增加的關係。男性的一氧化氮值高於女性（但也有研究指出性別與一氧化氮值並無相關性）。身高、年齡、異位性體質、前一個月有氣喘的症狀，以及吸入性類固醇的使用，這些都和吐氣一氧化氮值有正相關性。

吐氣一氧化氮值在大人也會隨年齡增加而增加：在較年輕的成人其平均吐氣一氧化氮值為 18.7 ppb（平均年齡 24 歲），而在較年長成人的平均值則為 36.9 ppb（平均年齡 72 歲）（p 值 < 0.001）。

除了年齡之外，其他身體的因素也會影響一氧化氮值，de Winter-de Groot 等人提出：成人之吐氣一氧化氮值會隨著 BMI（body mass index）值增加而增加。他們推測因為肥胖會造成一個全身性低等度的發炎，因而造成呼吸道的發炎。但相對的，Maniscalco 等人提出嚴重肥胖者的吐氣一氧化氮值會降低，不過在減重之後，其吐氣值便可恢復正常範圍。有趣的是，在小朋友身上並沒有見到經年齡校正過的 MBI 值與其吐氣一氧化氮值有相關性。其可能的原因是：相對於肥胖成人而言，小孩較少暴露在前發炎脂肪素（proinflammatory adipokines）。

已經有許多研究確切指出氣喘病人的吐氣一氧化氮值較高（大約上升到控制組的 2~4 倍），而根據美國胸腔醫學會所建議的指引下所測得結果介於 25 到 80ppb 之間（氣喘惡化時測量值尤其高）。

因為吐氣一氧化氮值的判定容易又不具侵襲性，對於兒科病人的使用也是很有吸引力的：因此有不少學者已經著手於兒童氣喘病人的一氧化氮值相關研究。

Zietkowski 等人評估了過敏性以及非過敏性氣喘病人的吐氣一氧化氮值：與正常控制組相比，兩組測量值皆是有意義的上昇。

在過敏性氣喘的病人，其吐氣一氧化氮值有意義地高於非過敏性氣喘病人（84ppb 與 45.8ppb， p 值等於 0.0001）。在過敏性氣喘的病人，其一氧化氮值與嚴重度有相關性：中度氣喘病人的吐氣一氧化氮值高於輕度氣喘者（109ppb 與 75.66ppb， p 值等於 0.03）。

美國及歐洲胸腔醫學會的共同指引中，提供了關於吐氣一氧化氮測量的詳細步驟，其中還包含了關於兒科的應用，以及適用於嬰幼兒以及小小孩的建議步驟。而 GINA (Global Initiative for Asthma) 指引也指出：吐氣一氧化氮在監測氣喘治療有效性的應用持續增加。但它並沒有針對其步驟提出特別的建議或是解釋。

Taylor 等人針對吐氣一氧化氮值設計了兩個圖表，一個作為診斷用，另一個則作為接受抗發炎藥物治療的氣喘病人之處置用。

若是有症狀的氣喘病人其一氧化氮值升高，則表示一個未受控制的嗜伊紅性 (eosinophilic) 呼吸道發炎，可能是他對於抗發炎藥物的順從性很差，或是吸入性藥物的技巧很差，較少是因為吸入類固醇的劑量不適當。

Taylor 針對經過適當吸入藥物治療仍持續高一氧化氮濃度的病人提出以下假設的可能原因：過敏原接觸、對類固醇藥物有抗藥性的一氧化氮生成過度表現，或是因為一氧化氮是由肺泡而來而不是由支氣管來的（最後一項原因是給予口服抗發炎藥物，相對於吸入藥會有較好的反應）。

低的吐氣一氧化氮值表示嗜伊紅性發炎是不存在的。在非抽菸者，若是有呼吸道症狀但吐氣一氧化氮值不高，則可排除過敏性氣喘，要去考慮非過敏性氣喘、胃食道逆流、鼻炎及鼻竇炎合併鼻涕倒流，或是左心室功能不良的可能。

呼吸道發炎、氣喘、異位性體質是造成吐氣一氧化氮值上升的主要原因，一氧化氮值還會受其它因素影響。臨床上有意義的原因還包括：呼吸道病毒感染、過敏性鼻炎、最近吃了富含硝酸鹽的食物。相反地，肺功能檢查、運動、支氣管收縮則可能造成吐氣一氧化氮值降低。

在組織胺以及 methacholin (副交感神經劑) 刺激造成支氣管收縮後，一氧化氮值會馬上下降，因此激發試驗應該在一氧化氮測量後進行。而肺功能測試以及最大吐氣壓力測量皆會降低一氧化氮值，所以也應該避免在一氧化氮測量前進行。

在吃完富含硝酸鹽食物的一段時間裡，一氧化氮值會上升；即使在吃完硝酸鹽豐富的食物經過 20 小時之後，一氧化氮仍處於高值；因此建議在測量一氧化氮濃度的前一天要避免攝取富含硝酸鹽的食物。

Pijnenburg 等人在不固定的時間測量氣喘病人的吐氣一氧化氮值後發現：早上的值高於晚上的值。健康受試者在一天之中不同時間測量也會有些許程度的變異。Georges G 等人則發現若病人是夜間氣喘的話，其吐氣一氧化氮值再晚上稍低於白天的值。但 ten Hachken NH 等人在支氣管的切片研究發現：白天的 iNOS (inducible nitric oxide synthase) 值較高，而不是晚上。Kharitonov SA 等人甚至提出在健康以及氣喘的兒童以及成人，並沒有證據顯示一氧化氮值會有一日之中的變異。在 Mattes 等人更早的研究中，他人讓氣喘的小孩每三小時就測量一次吐氣一氧化氮值，結果發現吐氣一氧化氮值呈現一個像是餘弦一般全天的節律，且在 19:00h 呈現最低值而在 07:00h 呈現最高值。

抽菸的人除了慢性呼吸症狀之外，還會有較高的機會產生呼吸道感染，以及肺部血管併發症；缺乏內生性一氧化氮可能是造成這些疾病的原因。

和未抽菸的人比較，抽菸者的一氧化氮值約降低約 50%；且其鼻腔的一氧化氮值也會降低。有趣的是，抽煙的人若有氣喘的話，其吐氣一氧化氮值會高於沒有氣喘而抽菸的人，這表示吐氣一氧化氮值或許能夠當成抽菸者呼吸道發炎的指標。二手菸也會稍稍地降低吐氣一氧化氮值。健康的人在短暫接觸環境中的香菸煙霧後，其吐氣一氧化氮值便由 16.7 ± 1.4 ppb 降到 13.9 ± 1.33 ppb。不過這個降低只是暫時性的，在三十分鐘內便會回復；而主動地抽菸造成的吐氣一氧化氮降低則是持續的。一個在小孩進行的研究發現，吐氣一氧化氮值在健康小孩接觸到香菸煙霧後並不會降低；而在氣喘的小孩，二手煙則和吐氣一氧化氮值降低有相關性。研究發現：香菸煙霧會降低肺部表皮細胞的 iNOS 以及肺動脈內皮細胞的 eNOS (endothelial nitric oxide synthase)。抽菸者其一氧化氮的釋出在呼吸道中是減少的，但在肺泡中卻是增加的。

然而抽菸者的吐氣一氧化氮值是可以回復的：研究指出在禁菸四周之後，其呼吸道的一氧化氮釋出值便和非抽菸者相當；甚至有研究指出吐氣一氧化氮值在禁菸一週後便開始上升。

相對的，戒菸失敗者就看不到一氧化氮這樣的上升表現，因此吐氣一氧化氮的測量或許在戒菸計畫中扮演一個輔助的角色。當病人看到上升的一氧化氮值，便知道是有在進步的，這可以鼓勵病人持續地戒菸。