

理检查显示感觉运动神经轴突多发性神经病^[24]。实体脏器移植患者常常会并发周围神经损害, 最近有证据表明免疫系统对神经损伤由始至终在起作用; 感染可诱发免疫攻击, 类似格林-巴利综合征与CMV感染有关。环孢霉素与全身感觉运动神经病有关^[25]。也有移植术后功能好转的报道。Lee等^[26]报道25例肝移植患者, 严重肝病患者的神经传导速度发生了改变。所有患者在移植前和移植后6个月进行神经传导速度测定, 感觉神经的波幅和运动神经的传导速度在移植后有了明显提高。免疫抑制药物与急性肌病有关并可致运动障碍, 肌病危象常与肝移植有关, 移植后急性肌病会产生四肢瘫样的表现^[27]。肝移植患者最大运动能力的减弱系由慢性失健或免疫抑制剂相关的肌病所致^[28]。

5 小结

近30年来, 移植医学已经向前迈出了一大步, 这些移植患者会经常患有神经、肌肉、骨骼的功能障碍, 这就需要康复医学的干预, 很多移植后并发症是因为免疫抑制所引起的。像耐受原治疗等新观念有助于移植后并发症的治疗, 康复医学专业人员将继续在帮助改善实质性脏器移植相关的运动和认知障碍方面起到关键作用。

参考文献

- [1] Meyers BE, Lynch JP, Battafarano RJ, et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70:1675—1678.
- [2] Liou TG, Cahill BC, Adler FR, et al. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2002, 8:535—541.
- [3] Fink G, Lebzelter J, Blau C, et al. The sky is the limit: exercise capacity 10 years post-heart-lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32:733—734.
- [4] Van Der Woude BT, Kropmans TJ, Douma KW, et al. Peripheral muscle force and exercise capacity in lung transplant candidates [J]. *Int J Rehabil Res*, 2002, 25:351—355.
- [5] Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ, et al. Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160:57—63.
- [6] Schwaiblmair M, Reichenspurner H, Muller C, et al. Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1):1277—1283.
- [7] Tirdel GB, Girgis R, Fishman RS, et al. Metabolic myopathy as a cause of the exercise limitation in lung transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1998, 17:1231—1237.
- [8] Hall MJ, Snell GI, Side EA, et al. Exercise, potassium, and muscle deconditioning post-thoracic organ transplantation [J]. *J*

- Appl Physiol*, 1994, 77:2784—2790.
- [9] Ross DJ, Kass RM, Mohsenifar Z. Assessment of regional VA/Q relationships by SPECT after single lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30:180—186.
- [10] Evans AB, Al-Himvary AJ, Hrovat MI, et al. Abnormal skeletal muscle oxidative capacity after lung transplantation by 31P-MRS [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155:615—621.
- [11] Evans RW, Manninen DL, Dong FB, et al. Determinants of heart-lung transplantation outcomes: results of a consensus survey [J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:343—345.
- [12] Kesten S. Advances in lung transplantation [J]. *Dis Mon*, 1999, 45:101—114.
- [13] Stiebelhner L, Quittan M, End A, et al. Aerobic endurance training program improves exercise performance in lung transplant recipients [J]. *Chest*, 1998, 113:906—912.
- [14] Bengel FM, Uepetfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 34, 5:731—738.
- [15] Marconi C, Marzorati M, Flocchi R, et al. Age related heart response to exercise in heart transplant recipients. Functional significance [J]. *Pflugers Arch*, 2002, 443:698—706.
- [16] Kobashigawa J. Physiology of the transplanted heart. In: Norman D, Turk L, ed. *Primer on transplantation* [M]. Mt. Laurel, NJ: American Society of Transplantation, 2001. 358—363.
- [17] Braith RW, Welsch MA, Mills RM, et al. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in a heart transplant recipients [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1998, 30:483—489.
- [18] Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340:272—277.
- [19] Niset G, Hermans L, Depelchin P. Exercise and heart transplantation: a review [J]. *Sports Med*, 1991, 12:359—379.
- [20] Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ. Cardiorespiratory response to exercise training after orthotopic cardiac transplantation [J]. *Circulation*, 1988, 77:162—171.
- [21] Buckels JA, Buist L, Aertz R, et al. Liver transplantation: the first 200 grafts in Birmingham [J]. *Clin Transpl*, 1988, 39—43.
- [22] Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation [J]. *J Neurol*, 2001, 248:1042—1048.
- [23] Temple RO, Putzke JD, Boll TJ. Neuropsychological performance as a function of cardiac status among heart transplant candidates: a replication [J]. *Percept Mot Skills*, 2000, 91(3 Pt 1): 821—825.
- [24] Rezaiguia-Delclaux S, Lefaucheur JP, Zakkouri M, et al. Severe acute polyneuropathy complicating orthotopic liver allograft failure [J]. *Transplantation*, 2002, 74:880—882.
- [25] El-Sabroun RA, Radovancevic B, Ankoma-Sey V, et al. Guillain-Barre syndrome after solid organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 71:1311—1316.
- [26] Lee JH, Jung WJ, Choi KH, et al. Nerve conduction study on patients with severe liver syndrome and its change after transplantation [J]. *Clin Transpl*, 2002, 16:430—432.
- [27] Lacomis D. Critical illness myopathy [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4:403—408.
- [28] Stephenson AL, Yoshida EM, Abboud RT, et al. Impaired exercise performance after successful liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2001, 72:1161—1164.

·综述·

呼出气一氧化氮在支气管哮喘中的应用

刘献勇¹ 林江涛^{1,3} 舒峻² 张岚²

临床用于支气管哮喘诊断与治疗监测主要是根据临床症状、肺功能检测、支气管激发试验等, 它们不能直接反应气道炎症; 诱导痰分析虽能直接反映气道炎症, 但较难在临床得到广泛应用。目前很多研究发现呼出气一氧化氮与气道炎症、气道高反应性具有显著相关性, 临床研究发现呼出气一氧化氮对于支气管哮喘诊断与治疗具有重要意义; 而且呼出

气一氧化氮检测简便、快捷、安全。本文就呼出气一氧化氮在支气管哮喘诊断、治疗监测方面的应用作综述。

1 中日友好医院呼吸内科, 北京, 100029

2 中日友好临床医学研究所

3 通讯作者: 林江涛(中日友好医院呼吸内科, 100029)

作者简介: 刘献勇, 男, 主治医师, 硕士研究生

收稿日期: 2006-12-01

1 呼出气一氧化氮的来源

呼出气一氧化氮(FE_{NO})是由多种细胞分泌产生,它可以由上皮细胞、气道神经、炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞)、平滑肌细胞,以及血管内皮细胞产生,但主要是巨噬细胞和上皮细胞^[1-2]。

NO是在一氧化氮合成酶(NOS)催化L-精氨酸氧化而生成。NOS曾经以其来源分3种亚型:神经元来源的NOS称为神经型一氧化氮合酶(nNOS),内皮细胞来源的NOS,称为内皮型一氧化氮合酶(eNOS),以及巨噬细胞来源的NOS称为诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。后来发现NOS来源不仅限于上述3种细胞,将NOS分为 Ca^{2+} /钙调素依赖型和 Ca^{2+} /钙调素非依赖型。前者(包括nNOS及eNOS)是组成型一氧化氮合酶(cNOS),其活性依赖于 Ca^{2+} /钙调素的调节,作用迅速而短暂,主要参与机体生理活动如:在血压调节中舒张血管,参与调节肺功能、心肌收缩、血小板聚集、胃肠系统与泌尿生殖系统的功能。而巨噬细胞来源的NOS称为诱导型一氧化氮合酶(iNOS),其活性取决于基因转录而不依赖于 Ca^{2+} /CaM,作用缓慢而持久^[1-2]。iNOS主要参与病理反应如:在内毒素性休克,以及被一些细胞因子(TNF- α , IFN- γ and IL1- β)诱导激活。iNOS被诱导数小时后NO的量远远高于由cNOS诱导后产生的量,iNOS被诱导后其酶蛋白从诱导前占细胞总蛋白量0.0005%增加到大约1%且持续数天^[3]。

NO还可以由其他一些化学物质分解产生如:S-亚硝基硫醇、斯德酮亚胺类、硝酸酯、C-亚硝基化合物等。其中以S-亚硝基硫醇最为重要,S-亚硝基硫醇是在生物体内可自然产生的物质,在一些生理及病理过程中起重要作用^[4],由S-亚硝基硫醇产生的NO在哮喘的作用有待进一步阐明。

2 呼出气一氧化氮的检测

由于NO的易逸性、不稳定性(NO的半衰期仅为2—6s,很容易被氧气氧化为 NO_2),因此其直接测定非常困难。为检测生物体中的NO,采用过许多方法。

2.1 化学发光法

化学发光法被认为是测定NO的标准方法。经典的测定NO的化学发光法是根据NO与臭氧(O_3)反应生成激发态二氧化氮(NO_2^*), NO_2^* 在返回基态的过程中释放能量而发光。此方法灵敏度较高,检出限为5pmol/L。但此方法的缺点是:NO与 O_3 的反应必须在气态进行,溶液中的一氧化氮必须用惰性气体将其气提出来,操作复杂,且该反应还存在易受氨气、硫化氢、烯类、二甲亚砜(DMSO)等的干扰,以及反应条件不容易控制等。后来对氧化剂进行改进,用过氧化氢代替臭氧,即鲁米诺法。NO可被 H_2O_2 强烈的氧化生成ONOO⁻,而ONOO⁻可使鲁米诺氧化并在溶液中发出很强的光。因为只有NO可以激发这一光化学反应,而 NO_2^* 和 NO_3^* 则不能,所以该方法是可对溶液中的NO进行实时测定且检测灵敏度最高的方法,其检出限可达 10^{-13} mol/L^[5]。

美国胸科协会推荐了成人及儿童测量技术的标准^[6],采用标准化的测量仪器,测试对象吸入无NO的气体达肺总量,然后呼出肺内气体,呼气时维持呼气流速在50ml/s,使呼出气到达一个稳定的平台期,得到测量结果。对于不能达到规定呼气流速的小于6岁的儿童,测量方法尚需进一步研究。欧洲呼吸协会与美国胸科协会于2002年联合推出针对儿童呼出一氧化氮检测推荐标准^[7]。

流速的小于6岁的儿童,测量方法尚需进一步研究。欧洲呼吸协会与美国胸科协会于2002年联合推出针对儿童呼出一氧化氮检测推荐标准^[7]。

2.2 分光光度法(Griess法)

该法测定NO的主要原理是NO在体内或水溶液中极易氧化生成 NO_2^- ,在酸性条件下, NO_2^- 促使Griess反应发生而生成重氮化合物。由该反应生成的重氮化合物的浓度与 NO_2^- 浓度具有线性关系。该化合物可在540—560nm处进行定量测定。其操作简便,检出灵敏度可达 10^{-6} mol/L。但由于该方法测的是溶液中的 NO_2^- ,所以可能因为NO不充分氧化或者成为气相挥发以及由非L-argnos代谢路径产生的 $NO_2^-NO_3^-$ 而影响测定结果的准确度。

2.3 荧光法(DNA法)

DNA法测定NO的原理是: NO_2^- 在酸性条件下与DNA(2,3-diaminonaphthalene)发生反应,生成荧光物质1-(H)-naphthotriazole,该物质在碱性条件下(pH10以上)具有很高的荧光效率,用365nm光激发,在450nm处测定荧光强度进行定量测定。这一方法具有灵敏度高(较Griess法高50—100倍,NO检出限达10nmol/L)和操作简便的特点。

2.4 电化学法

测定NO的方法,如化学发光法、分光光度法、荧光法等,都只能间隔性的测量NO的释放量或NO产物中的酶含量,并需做样品的化学预处理。但是电化学方法可以现场实时连续测定NO浓度,而不是测定整个时间NO的积累量,误差小,测定结果准确。电化学法测定NO的主要方法是电化学氧化法。其工作原理是:将工作电极表面修饰上高分子膜和Nafion膜,允许NO以与样品中的NO压力成比例的速率穿过薄膜达到电极表面被氧化,而其他干扰物都不能通过修饰膜从而消除测定干扰。当NO在工作电极上氧化时产生的电流与样品中NO的浓度成比例关系。

Alving K等^[8]采用便携式电化学检测仪检测呼出气NO所得出的结果与标准的电化学发光法检测结果无差异,且具有很好的可重复性,对成人和大多儿童都适用。以及此种方法具有现场实时连续测定NO浓度的能力,故可用于初级卫生保健。

呼出气一氧化氮受到多种因素的影响:如呼气流速,在检测中要求保持恒定呼气流速是因为呼气流速会影响呼出气一氧化氮水平;呼气流速越大,呼出气一氧化氮水平越低,认为较合理的呼气流速是每秒50ml^[6-7],但最近有研究认为较大呼气流速(每秒250ml)较合理^[9]。吸烟、运动、支气管扩张剂的使用、肺功能检查、抗炎治疗等均会影响到检测结果^[10]。Avital等^[11]研究在2—41岁之间的人群,呼出气一氧化氮随着年龄增大而增加。Franklin等^[12]研究发现呼出气一氧化氮随身增高而增加。正因为呼出气一氧化氮受到众多因素的影响,所以目前不论是正常值还是用于诊断支气管哮喘方面都没有被大家认可的参考值,有待进一步研究。

3 呼出气一氧化氮与支气管哮喘诊断

支气管哮喘的主要特征是气道炎症与气道高反应性,研究发现呼出气一氧化氮(FE_{NO})的水平能反应气道炎症性细胞的

总数、嗜酸性细胞的气道炎症以及气道高反应性^[13-14]。Turktas等^[13]在横断面研究中以支气管活检方法发现呼出气体中的一氧化氮水平与气道炎症细胞的总数正相关, FE_{NO}与气道上皮细胞脱落负相关; FE_{NO}与肺功能及血中嗜酸性粒细胞无明显相关性。Malmberg等^[14]132例疑似支气管哮喘中研究发现 FE_{NO}与诱导痰中的嗜酸性粒细胞具有显著相关性。Warke等^[15]在儿童哮喘中研究发现 FE_{NO}与支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞具有显著相关性, 认为 FE_{NO}可作为气道炎症的一种无创监测的指标。由此表明 FE_{NO}可作为气道炎症, 尤其是气道嗜酸性粒细胞的炎症的一个指标。

呼出气一氧化氮不仅与气道炎症具有相关性, 同时与气道高反应性具有相关性。Nogami等^[16]在52例支气管哮喘患者(包括激素治疗与非激素治疗组)与16例慢性咳嗽患者研究中发现 FE_{NO}同时与气道炎症及气道高反应性相关。Leuppi等^[17]在年龄8—14岁的230名人群中研究发现 FE_{NO}在对组胺激发具有气道高反应性组是对组胺激发不具有气道高反应性组1.53倍(95% CI 1.41—1.66, $P=0.006$)。Prieto等^[18]在过敏性鼻炎非哮喘患者与无过敏人群对照研究发现在整个研究样本中 FE_{NO}在过敏组比非过敏组别增高, 过敏性组样本中 FE_{NO}在对乙酰甲胆碱或对 AMP 或对这两者激发具有气道高反应性亚组与对这两者激发不具有气道高反应性亚组增高, 认为 FE_{NO}不仅仅是一个过敏性标志, 同时可作为支气管哮喘的一个标志。

FE_{NO}不仅与气道炎症及气道高反应性显著相关, 而且临床研究中表明在诊断支气管哮喘方面具有重要意义。Berkman等^[19]在85例疑似支气管哮喘中, 以检测 FE_{NO}对诊断支气管哮喘的敏感性82.5%, 特异性88.9%; 以乙酰甲胆碱做支气管激发试验敏感性87.5%, 特异性86.7%; 以 AMP 做支气管激发试验敏感性89.5%, 特异性95.6%。由此表明 FE_{NO}诊断支气管哮喘方面具有与支气管激发试验相同的意义, 而且具有简单、安全、快速及被检测者可接受度好的优点。Narang等^[20]在儿童中以病例对照研究方法, 以 FE_{NO}来鉴别支气管哮喘、原发性纤毛运动障碍、肺囊性纤维化、支气管扩张等疾病时, FE_{NO}对诊断支气管哮喘其阳性预测值为100%, 阴性预测值为80%。Dupon等^[21]在大样本门诊可疑支气管哮喘患者中研究发现 FE_{NO}对诊断支气管哮喘的特异性为90%, 阳性预测值大于90%, FE_{NO}可用来作为鉴别诊断支气管哮喘的一个简便、无创的指标。由此表明 FE_{NO}可作为诊断支气管哮喘的一个无创指标, 且较传统的肺功能、支气管激发试验具有简便、安全、快捷的优点。

FE_{NO}不仅在诊断支气管哮喘方面具有重要意义, 同时可作为预测支气管哮喘急性发作的一个指标。Pijnenburg等^[22]在队列研究发现, 在支气管哮喘患者停用激素治疗后, FE_{NO}是一个预测支气管哮喘复发的客观指标, 在停用激素治疗4周后以 FE_{NO}来预测支气管哮喘复发, 其敏感性可达73%、特异性可达93%。ElHalawani等^[23]在队列研究中发现 FE_{NO}可作为预测运动型支气管哮喘的一个有效指标, 它可替代支气管激发试验用诊断运动型支气管哮喘。

4 呼出气一氧化氮与支气管哮喘监测

支气管哮喘的治疗目标已从以前的解除支气管痉挛转变为目前的控制气道炎症; 而临床上观察临床症状、肺功能等指标不能直接反映气道炎症, 诱导痰分析受到技术及患者接受度的限制使其难广泛应用于临床实践。FE_{NO}水平能反映气道的炎症, 而且 FE_{NO}检测具有简便、快捷、安全等优点, 因此 FE_{NO}可作为支气管哮喘治疗过程中的监测指标, 尤其在轻度, 肺功能改变较轻的支气管哮喘。

Warke等^[24]在双盲对照研究中发现未控制的支气管哮喘患者 FE_{NO}水平明显高于已控制的支气管哮喘患者 FE_{NO}水平, 部分控制的支气管哮喘患者 FE_{NO}水平明显高于已控制的支气管哮喘患者; FE_{NO}水平在三组中差别具有显著性意义。Delgado-Corcoran等^[25]研究发现 FE_{NO}的水平在轻度支气管哮喘、中度支气管哮喘、重度支气管哮喘中具有显著差别, 随着支气管哮喘严重程度增加 FE_{NO}的水平相应升高, 而支气管哮喘的严重程度与第1秒用力呼气量(FEV₁)之间差异没有显著性意义; 认为 FE_{NO}可作为支气管哮喘治疗监测指标, 尤其在轻度支气管哮喘 FEV₁改变不明显时。Zietkowski等^[26]队列研究中发现, 在急性恶化的支气管哮喘经激素抗炎治疗好转后 FE_{NO}水平很快相应的下降, FE_{NO}可作为支气管哮喘治疗监测指标, 而且 FE_{NO}下降远远早于肺功能的改善。

目前有研究表明, 以 FE_{NO}来监测支气管哮喘的治疗, 可以减少激素的使用量。Smith等^[27]队列研究中发现, 使用 FE_{NO}监测支气管哮喘治疗时, 较传统使用根据临床支气管哮喘症状分级、肺功能来监测支气管哮喘治疗, 在达到相同临床治疗效果的前提下, 使用 FE_{NO}监测支气管哮喘治疗能明显减少激素的使用量, 大约能减少40%的激素使用量。

5 小结

FE_{NO}的水平能反映气道炎症及气道高反应性, 临床研究表明 FE_{NO}在支气管哮喘的诊断方面具有重要意义; FE_{NO}的水平还能反映支气管哮喘的严重程度, 对抗炎治疗的反应较肺功能更灵敏, 是支气管哮喘的治疗监测及康复评定的一个较好指标, 且较传统的肺功能、支气管激发试验等具有简便、快捷、安全、可接受度好等优点。目前研究表明, FE_{NO}主要与气道炎症中的嗜酸性粒细胞相关, 与气道炎症中其他炎性细胞的相关性有待进一步研究。FE_{NO}在支气管哮喘诊断方面的意义肯定, 但对于诊断支气管哮喘的具体参考值并无统一结论, 而且 FE_{NO}水平受到年龄、身高等众多因素影响, 用于诊断支气管哮喘的参考值有待进一步临床研究。

参考文献

- [1] Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease [J]. Thorax, 1993, 48:1034—1043.
- [2] Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma [J]. Immunol Cell Biol, 2001, 79:178—190.
- [3] Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells [J]. FASEB J, 1992, 6: 3051—3064.
- [4] Gaston B, Drazen J, Jonsen A, et al. Relaxation of bronchial smooth muscle by S-nitrosothiols in vitro [J]. J. Pharmacol Exp Ther, 1994, 268: 978—985.
- [5] Kikuchi K, Nagano T, Hayakawa H, et al. Detection of nitric oxide production from a perfused organ by a luminal system [J]. Anal Chem, 1993, 65:1794—1799.
- [6] American Thoracic Society. recommendations for standardized

- procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160:2104—2117.
- [7] Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children[J]. *Eur Respir J*, 2002, 20: 223—237.
- [8] Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children[J]. *Respir Res*, 2006, 20, (7):67—73.
- [9] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(21): 2163—2173.
- [10] Kisson N, Duckworth LJ, Blake KV, et al. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2002, 34: 203—220.
- [11] Avital A, Uwyedy K, Berkman N, et al. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 36: 433—438.
- [12] Franklin PJ, Turner SW, Le Souëf PN, et al. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children[J]. *Thorax*, 2003, 58: 1048—1052.
- [13] Turktas H, Oguzulgen K, Kokturk N, et al. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients[J]. *J Asthma*, 2003, 40(4): 425—430.
- [14] Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, et al. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma[J]. *Allergy*, 2005, 60: 464—468.
- [15] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma [J]. *Thorax*, 2002, 57: 383—387.
- [16] Nogami H, Shoji S, Nishima S. Exhaled nitric oxide as a simple assessment of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma and chronic cough patients [J]. *J Asthma*, 2003, 40(6): 653—659.
- [17] Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, et al. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms[J]. *Thorax*, 2002, 57: 518—523.
- [18] Prieto L, Gutiérrez V, Uixera S. Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis [J]. *Chest*, 2002, 121: 1853—1859.
- [19] Berkman N, Avital A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests[J]. *Thorax*, 2005, 60: 383—388.
- [20] Narang I, Ersu R, Wilson NM, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance[J]. *Thorax*, 2002, 57:586—589.
- [21] Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma[J]. *Chest*, 2003, 123(3): 751—756.
- [22] Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission[J]. *Thorax*, 2005, 60: 215—218.
- [23] ElHalawani SM, Ly NT, Mahon RT, et al. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Chest*, 2003, 124(2): 639—643.
- [24] Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, et al. Exhaled nitric oxide in relation to the clinical features of childhood asthma [J]. *J Asthma*, 2004, 41(7): 751—757.
- [25] Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, et al. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, 5(1): 48—52.
- [26] Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A. Exhaled nitric oxide (NO) in asthma patients with acute exacerbation [J]. *Pol Merkuriusz Lek*, 2004, 16(92): 111—114.

· 综述 ·

亚健康的诊断、分型与干预措施*

林本荣¹ 俞守义² 励建安³ 邢曼丽⁴ 王倩¹ 陈琳¹ 丁益强¹

1 “亚健康”概念的形成

1.1 亚健康概念的提出

“亚健康(sub-health)”一词的首次出现是在20世纪80年代中期,由前苏联学者N·布赫曼^[1]提出;经研究发现,人体除了健康状态和疾病状态之外,还存在着一种健康和疾病之间的中间状态(又称灰色状态)。同年世界卫生组织(WHO)和我国政府先后提出了医学新概念——亚健康,指出这是“健康与疾病之间的临界状态”。1999年,WHO宣告^[2]:亚健康与艾滋病是21世纪人类最大的健康敌人。

1.2 健康观念的变迁

WHO《组织法》^[3]1948年7月对健康定义“健康不仅为疾病和羸弱之消除,而系体格、精神与社会之完全健康状态。”从此有了“健康三维”观念。根据这一模式,健康至少应包含3个层面的含义:①躯体健康;②心理健康;③社会适应健康。根据这一定义又把人的健康划分为三种状态:健康状态、疾病状态和亚健康状态(处于健康与疾病之间的状态)。1989年WHO把道德修养纳入了健康的范畴^[4],提出了“身体健康、心

理健康、道德健康、社会适应良好”四个方面的健康新标准,内容包括:“健康者不以损害他人的利益来满足自己的需要,具有辨别真与伪、善与恶、美与丑、荣与辱等是非观念,能按社会行为的规范准则来约束自己及支配自己的思想行为。”这就是“健康四维”观念。

1.3 亚健康症状携带人群分布

WHO的一项全球性调查表明,按照上述健康标准,全世界真正处于健康状态(第一状态)的人仅占5%,患有疾病(第二状态)的人占20%,而75%的人都处于由健康向疾病过渡的状态/亚健康状态^[5],WHO将这种状态称为人的生命状态的第三状态。根据中国国际亚健康学术成果研讨会统计资料^[6]:我

* 基金项目:南京军区联勤部科技创新项目资助(2006023)

1 南方医科大学公共卫生学院,广州,510515

2 通讯作者:俞守义(南方医科大学公共卫生学院,510515)

3 南京医科大学第一附属医院

4 解放军第八一医院康复科

作者简介:林本荣,男,博士,副主任医师

收稿日期:2006-07-23