

# 鼻腔内一氧化氮分布的实验及数值研究进展

于申<sup>1</sup>, 王丹青<sup>1\*</sup>, 郭燕<sup>2</sup>, 王吉喆<sup>2\*</sup>

(1. 大连理工大学 工业装备结构分析国家重点实验室, 辽宁 大连 116024; 2. 大连医科大学附属二院 耳鼻咽喉科, 辽宁 大连 116027)

**摘要:**一氧化氮(nitric oxide, NO)在鼻腔内参与抗菌、抗病毒、促进鼻黏膜纤毛摆动、调节鼻黏膜血管扩张等多种生理功能。NO浓度异常会导致多种鼻腔疾病的发生,已成为临床常规检测气道炎症的生物学指标。随着医学与力学等领域的深入交叉,运用数值研究方法,与传统的实验方法相结合,对鼻腔内NO浓度分布进行分析,可量化鼻腔内各处NO浓度,获得鼻腔内NO的分布规律,辅助相关鼻腔疾病的临床诊疗,有助于推动精准医疗的发展。本文对鼻腔内NO浓度分布实验研究及数值研究的进展进行综述,并对未来研究方向进行展望。

**关键词:**鼻腔; 一氧化氮分布; 浓度测试; 数值模拟

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2023.06.029

## Research Progress of Experimental and Numerical Study on Nitric Oxide Distributions in Nasal Cavity

YU Shen<sup>1</sup>, WANG Danqing<sup>1\*</sup>, GUO Yan<sup>2</sup>, WANG Jizhe<sup>2\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Structural Analysis for Industrial Equipment, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China; 2. Department of Otorhinalaryngology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, Liaoning, China)

**Abstract:** In the nasal cavity, nitric oxide (NO) is involved in many physiological functions, including antibacterial and antiviral activity, promotion of nasal mucociliary clearance, and regulation of blood vessel expansion in the nasal mucosa. The abnormal concentration of NO will lead to the occurrence of various nasal diseases, and NO concentration has become a biological indicator for routine clinical detection of airway inflammation. With the in-depth intersection of medicine and mechanics and other fields, the use of numerical research methods, combined with traditional experimental methods, the distribution of NO concentration in nasal cavity can be analyzed, and NO concentration in various parts of nasal cavity can be quantified, so as to obtain the distribution patterns of NO in nasal cavity, assist the clinical diagnosis and treatment of related nasal diseases, and help promote the development of precision medicine. In this review, the progress of experimental and numerical studies on the distribution of NO concentration in nasal cavity was summarized, and the future research direction was prospected.

**Key words:** nasal cavity; nitric oxide (NO) distribution; concentration test; numerical simulation

一氧化氮(nitric oxide, NO)由L-精氨酸通过NO合成酶产生,并作为自分泌和旁分泌信使,在鼻

腔内具有调节血流、血小板功能、免疫、神经传递等多种生物功能<sup>[1-2]</sup>。人体的上颌窦是鼻腔NO的主

收稿日期:2022-11-22; 修回日期:2022-12-29

基金项目:国家自然科学基金项目(12172082)

通信作者:王丹青, E-mail:1097810179@mail.dlut.edu.cn; 王吉喆, 主任医师, E-mail:wangjizhe0401@163.com

\*为共同通信作者

要产生部位和储存处,通过窦口鼻道复合体与中鼻道相连。已有研究显示,许多呼吸系统的疾病均会导致人体鼻呼出 NO 浓度异常,故测量鼻呼出 NO 浓度在临床上有助于帮助诊断和监测治疗<sup>[3]</sup>。

近年来,很多研究利用计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)方法分析鼻腔气流。具体而言,通过计算机断层(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描获取鼻腔数据,对鼻腔模型进行重建,利用数值模拟方法对鼻腔内 NO 的流动情况进行分析,以更好了解 NO 在鼻腔内的分布特点。本文对鼻腔内 NO 浓度分布的实验及数值研究进行概括介绍,并对未来的研究方向进行展望。

## 1 鼻腔内 NO 浓度实验研究

### 1.1 影响因素

影响鼻呼出 NO 浓度检测结果的因素有很多,除性别<sup>[4]</sup>、年龄<sup>[5-6]</sup>等生理因素外,检测前的饮食<sup>[7]</sup>、吸烟<sup>[8]</sup>、运动情况<sup>[9]</sup>和受试者本身的患病史<sup>[10]</sup>以及检测方法等均可能给检测结果带来影响。

Olin 等<sup>[11]</sup>研究发现,食用富含硝酸盐或亚硝酸盐的食物后,会导致鼻呼出 NO 浓度升高,最大增幅达到 47%。研究表明,吸烟者鼻呼出 NO 的浓度随着香烟吸入量的增加而下降,戒烟后鼻呼出的 NO 浓度仍处于较低水平<sup>[12-13]</sup>。Kippelen 等<sup>[14]</sup>研究证实,受试者运动期间鼻呼出的 NO 浓度显著下降,运动停止后 1 h 恢复至原有水平;但也有学者认为,运动并不会对鼻呼出 NO 浓度产生显著影响<sup>[15]</sup>。有研究指出,患有急性鼻窦炎、鼻息肉、囊性纤维化和

原发性纤毛运动障碍等鼻腔疾病的患者鼻呼出 NO 浓度与正常水平相比变化显著<sup>[16-18]</sup>。此外,鼻腔嗡鸣声所产生的振荡气流会增加上颌窦和鼻腔之间的气体交换,导致鼻腔内 NO 浓度上升,增幅高达 15 倍<sup>[19]</sup>。

在对鼻呼出 NO 测量时,需控制合理的抽气速度,以保证受试者的舒适性和结果的准确性,不同的抽气流速达到平台期的时间也不尽相同。实验表明,以 0.7 L/min 固定流速抽取鼻腔气体时,大约在 7 s 时达到平台期<sup>[20]</sup>;而在 0.3 L/min 流速下,达到平台期的时间延长至 20~30 s<sup>[21]</sup>。

### 1.2 鼻腔内 NO 检测方法

鼻呼出 NO 测定技术主要包括化学发光法<sup>[22]</sup>、电化学法<sup>[23]</sup>和激光技术<sup>[24]</sup>。化学发光法被认为是 NO 分析的“金标准”,通过 NO 与臭氧产生的化学反应间接测量呼出 NO 浓度,其灵敏度高,响应快,但价格昂贵、体积较大且需要频繁校准,导致其普及性受到限制,一般仅用于实验室分析,在常规临床和家庭检测中很少应用。电化学分析仪是将呼出的 NO 气体在催化活性传感器的作用下转化为电信号,在电路内体现出可测量的物理变化。其灵敏度和响应时间虽不及化学发光法,但操作便携、使用简单、质量较轻,故被广泛用于临床常规检测。基于激光技术的光学传感器是通过检测光源发出的光,经过 NO 吸收产生的强度变化来判断 NO 浓度。由于 NO 只吸收特定波长的光,需生成特定光谱的传感器才可使用,具有良好的选择性,但须在低温环境下才能检测 NO,因而并不适合广泛使用。

表 1 3 种鼻呼出 NO 测定技术的比较

Tab.1 Comparison of three techniques for measuring NO in nasal exhalation

方法	原理	优势	不足
化学发光法	通过 NO 与臭氧产生的化学反应间接测量呼出气 NO 浓度	灵敏度高、响应快	价格昂贵、体积大,需要频繁校准
电化学法	将 NO 转化为电信号,在电路内体现出可测量的物理变化	操作便携、使用简单、重量较轻	灵敏度较低、响应时间较长
激光技术	光源经过 NO 吸收后导致的强度变化来判断 NO 浓度	选择性好、准确度高	只能在低温环境下使用

对于上颌窦内 NO 的检测,目前尚无一个标准的程序。Lundberg 等<sup>[25]</sup>对 4 名健康男性受试者进行上颌窦常规穿刺,结果显示上颌窦内 NO 浓度为

890~23 330 ppb(ppb 是无量纲的浓度单位,1 ppb = 10<sup>-9</sup>)。上颌窦穿刺是测量上颌窦内 NO 浓度最直接的方法,但为有创性操作,因而并不适合大规模

推广。Gungor 等<sup>[26]</sup>提出一种利用鼻窦置管检测的方法,通过内窥镜将导管经自然口进入上颌窦,用化学发光分析仪对窦内气体采样,并测量其中的 NO 浓度。这种方法有助于精确测量上颌窦内 NO 的浓度,但如果窦口非常小,导管会阻塞窦口,导致上颌窦内真空,给受试者带来不适。Naraghi 等<sup>[27]</sup>提出一种利用 NO 副产物来估计上颌窦内 NO 浓度的方法。在对接受鼻内窥镜手术的患者治疗期间,对其上颌窦内灌满蒸馏水,然后吸出灌洗液,通过测定灌洗液中的 NO 代谢物,来计算上颌窦内 NO 的浓度。

### 1.3 鼻呼出 NO 浓度实验研究

研究显示,健康人的鼻一氧化氮(nasal nitric oxide, nNO)浓度存在差异。Struben 等<sup>[20]</sup>对 340 名儿童 nNO 进行测量,结果显示其浓度呈正态分布 $[(449 \pm 115) \text{ ppb}]$ 。Antosova 等<sup>[28]</sup>对 141 名来自斯洛伐克的健康成年人进行测量,结果显示右侧鼻腔 nNO 浓度 $[(379.6 \pm 170.4) \text{ ppb}]$ 较左侧鼻腔 $[(401.6 \pm 207.8) \text{ ppb}]$ 偏低。Ren 等<sup>[29]</sup>招募了 1 000 名中国华北地区的成年人志愿者,测量健康组 nNO 为 $(301 \pm 91.8) \text{ ppb}$ 。胡新成等<sup>[30]</sup>对大连地区 50 名健康成年人的 nNO 浓度进行测量,平均浓度为 389.29 ppb。由此可见,不同国家、不同年龄受试者的数据差异较大,同一国家的不同地区同样存在差异(见表 2)。

表 2 不同地区不同受试者 nNO 浓度

Tab. 2 nNO concentration of different people in different regions

文献	受试者	受试者 人数	国家地区	nNO 浓度 平均值/ppb
[20]	健康儿童	340	荷兰鹿特丹	449
[28]	健康成人	141	斯洛伐克	右侧鼻腔 379.6 左侧鼻腔 401.6
[29]	健康成人	1 000	中国华北	301
[30]	健康成人	50	中国大连	389.29

Degano 等<sup>[31]</sup>对 9 例上颌窦炎患者的治疗过程进行为期 4 d 跟踪研究。术前,9 位患者上颌窦内 NO 浓度为 40~100 ppb,术后第 4 天,上颌窦内 NO 浓度增加到 1 700~3 000 ppb,此时患者 nNO 浓度已达到与正常受试者相同的水平。Liu 等<sup>[32]</sup>对 88 名鼻窦炎患者和 20 名健康志愿者 nNO 浓度的测量结果显示,鼻窦炎患者的 nNO 水平低于正常人。

利用闭气实验也可以估计上颌窦内 NO 浓度。

Icardo 等<sup>[33]</sup>测量 52 名受试者闭气 15 s 后鼻呼出气体的 NO 浓度,结果显示平均浓度为 1 575 ppb。胡新成等<sup>[30]</sup>研究发现,10 位受试者在闭气 50 s 后测得的鼻呼出 NO 平均浓度为 $(3 083.00 \pm 1 905.62) \text{ ppb}$ ,最高值为 6 314 ppb。虽然这些实验数据均达到了 Lundberg 等<sup>[25]</sup>直接对上颌窦穿刺获得的 NO 浓度范围,但由于是仅对闭气后鼻孔呼出 NO 浓度的检测,并不能足以反映上颌窦内 NO 的浓度。

鼻呼出 NO 的浓度检测已逐渐成为临床判断是否患有鼻腔疾病的重要判据,欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)于 2017 年更新了鼻呼出 NO 测定技术标准与临床指南,在国际上基本达成共识。不过由于地区和个体差异,导致实验结果的区间跨度较大,数据横向对比的准确性受到影响。

## 2 鼻腔内 NO 浓度分布数值研究

由于鼻腔结构的复杂性,传统的实验方法仅能对鼻呼出 NO 浓度进行总体测量,而无法对鼻腔内各处 NO 分布进行直接检测,限制了进一步研究。运用数值研究方法对鼻腔内 NO 分布情况进行分析,可以对这方面的研究进行补充。

### 2.1 鼻腔-上颌窦 NO 传输的数值研究

研究认为,扩散是 NO 在鼻腔-上颌窦之间的主要传输方式<sup>[34-35]</sup>。Hood 等<sup>[36]</sup>根据鼻腔结构建立了一个简化模型,并设定上颌窦为 NO 产生源,窦内 NO 生成速率为 $1 \times 10^{-10} \text{ mol/s}$ ,结果显示,鼻腔内 NO 浓度与上颌窦内 NO 浓度和上颌窦开口大小呈正相关,与窦口鼻道复合体长度呈负相关。这项实验在当时具有一定前瞻性,但数值模拟中没有采用人体的鼻腔模型,而是用一些较为规则的几何特征代替,使得上述数据的可靠性受到影响。Spector 等<sup>[37]</sup>通过建立包含所有鼻窦在内的鼻腔模型,模拟两名受试者的呼吸过程,数值模拟中设定鼻窦和主要鼻气道中的初始 NO 浓度分别为 9 000、40.6 ppb。结果显示,来自筛窦的 NO 流量超过了来自上颌窦和其他鼻窦的 NO 流量之和,扩散对鼻腔内 NO 的运输起主要作用。王露等<sup>[38]</sup>通过 CT 扫描获取数据进行鼻腔三维重建,结果发现,前鼻孔处 NO 浓度与窦口处 NO 浓度呈正相关,但并非呈线性关系,该结果与 Hood 等<sup>[36]</sup>的发现相符。郭燕<sup>[39]</sup>建立 1 位男



性志愿者鼻腔的三维模型,设定上颌窦内 NO 浓度为 0.1,通过数值模拟发现,前鼻孔呼出 NO 浓度与上颌窦内浓度呈如下正比例关系:

$$Y = kX$$

式中: $Y$  为前鼻孔处 NO 浓度; $X$  为上颌窦内 NO 浓度; $k$  为比例常数,可通过大样本数据求得。这使得利用鼻孔处呼出 NO 浓度反推上颌窦内 NO 浓度成为可能,是一种简便、无创的数值方法,不过仍需要后续实验来验证。

## 2.2 鼻腔结构对鼻内 NO 分布影响数值研究

研究表明,上颌窦自然口的面积和上颌窦副口的存在均会给鼻腔内 NO 的分布带来明显影响<sup>[40]</sup>。Icardo 等<sup>[41]</sup>研究认为,上颌窦自然口面积大于正常范围(20 mm<sup>2</sup>)会导致上颌窦和鼻腔 NO 浓度显著降低。王露等<sup>[38]</sup>建立简化的鼻腔模型,并设定上颌窦为 NO 产生源,上颌窦内初始 NO 浓度为 1,模拟了上颌窦口面积变化对鼻孔处 NO 浓度的影响;结果显示,上颌窦开口越大,鼻孔处 NO 浓度越高,二者呈非线性关系的正相关。郭燕<sup>[39]</sup>通过建立人体鼻腔模型,研究上颌窦窦口尺寸对鼻腔 NO 分布的影响,所获数值结果与王露等<sup>[38]</sup>研究结论相符;且发现上颌窦内 NO 浓度一定时,窦口越大,NO 浓度梯度越明显,鼻呼出的 NO 浓度越大。

上颌窦副口的存在会使上颌窦内气体的流动产生变化,从而影响鼻腔内 NO 的分布。Na 等<sup>[42]</sup>通过 CT 扫描重建含有上颌窦副口的鼻腔模型,入口压力设定为大气压,改变出口压力以获得 250 mL/s 呼吸速率,初始的上颌窦内 NO 体积分数设置为 1。研究发现,副口的存在使上颌窦内形成对流,显著改变了鼻腔的局部结构,使局部气流变化明显,导致上颌窦 NO 浓度下降幅度变大。同样,Zhu 等<sup>[43]</sup>利用 1 名女性非吸烟者的鼻部 CT 构建鼻腔模型,该模型右侧上颌窦有 1 个副口,设定流速为 15 L/min,模拟两个呼吸周期。结果显示,与仅有上颌窦自然口相比,副口的存在使上颌窦与鼻腔的气体交换效率提高了 1 个数量级,从而导致上颌窦内 NO 浓度下降,这与 Na 等<sup>[42]</sup>的研究结果相一致。

上颌窦自然口缩小和上颌窦副口的存在均会导致鼻腔疾病<sup>[44-45]</sup>。窦口过小,使上颌窦内 NO 聚积,窦内环境恶化,最终导致鼻窦炎的发作;上颌窦

副口会影响上颌窦内的气流,使上颌窦内 NO 浓度发生变化,进而导致上颌窦气化。这些均会导致鼻呼出 NO 的浓度变化,可以将呼出 NO 浓度作为检测是否患有鼻腔疾病的指标,为临床诊断提供先行判断。

## 2.3 鼻腔手术对 NO 分布影响的数值研究

多种鼻腔手术会永久性改变鼻腔内的几何结构,术后鼻腔功能是否受损在临床上很难判断。目前越来越多的研究将数值模拟方法应用于手术模拟<sup>[46]</sup>,通过在三维鼻腔模型中模拟气流和其他物理变量,更好地辅助医生优化手术方案,并对术后情况进行判断,推动精准医疗的发展。

Chung 等<sup>[47]</sup>评估了上颌窦造口术对上颌窦内气体交换的影响,利用正常人鼻部 CT 构建鼻腔模型,对模型进行模拟手术,术后产生 1 个 85 mm<sup>2</sup> 的上颌窦口,为原有面积的 6 倍。通过控制咽部出口压力的时变函数,模拟 1 个完整的呼吸周期,上颌窦内初始 NO 浓度设置为 1。结果显示,在 1 个完整的呼吸周期内,上颌窦内 NO 浓度下降了 46%,这是由于造口术扩大了上颌窦开口面积,使气体在上颌窦中产生对流,从而显著地增强气体交换,导致上颌窦内 NO 浓度降低。此外,Chung 等<sup>[48]</sup>还评估了钩突切除对上颌窦 NO 气体交换的影响,同样将上颌窦内初始 NO 浓度设定为 1,结果显示,钩突切除术对鼻腔的 NO 浓度影响不大,并未显著增强鼻腔与上颌窦间 NO 的交换,在第 1 个呼吸期结束时上颌窦内 NO 浓度由 100% 降至 97.6%,与术前相比变化很小。Frank 等<sup>[49]</sup>通过 CT 数据对鼻气道阻塞患者的鼻腔进行三维重建,并模拟内窥镜鼻窦手术,发现术后上颌窦口平均流速较术前提高 4.4 倍,同样增强了气体交换,使上颌窦内 NO 排出量增大,窦内浓度降低。同样地,Zhu 等<sup>[50]</sup>通过数值模拟表明,筛窦前切除术、鼻窦切开术和鼻窦切除术均会使上颌窦和中鼻道之间的气体交换增加,由于上颌窦开口处的气体对流增强,均导致窦内 NO 浓度下降。

鼻腔内 NO 浓度分布的数值研究具有方便、廉价、无创、可重复等特点,可以对鼻腔内气流速度和压强的分布在时间和空间尺度上做到可视化,为鼻腔相关功能以及鼻腔疾病诊疗的研究带来便捷<sup>[51]</sup>。但是数值模拟的精准性很大程度上依赖于实验的

结果,由于现阶段的实验对鼻腔鼻窦内 NO 浓度的动态变化无法进行直接测量,影响了数值模拟研究的精准性,给数值研究带来一定阻碍。

### 3 总结与展望

鼻腔 NO 的检测作为一种气道炎症检测手段,具有快速、安全的特点,在临床应用中的应用日趋广泛,不过其设备较为昂贵,需要受试者给予一定配合,且只能测量鼻腔内整体的 NO 浓度。鼻腔内 NO 的数值模拟具有无创简洁的特点,具有流体可视化、轨迹可视化等独特优势,并且可以对鼻腔内不同部位、不同时间的 NO 浓度量化。数值模拟与实验测试两种研究方法可以相互印证、相互补充,已成为研究鼻腔 NO 分布不可或缺的方法。

影响鼻腔内 NO 浓度分布的因素很多,还需在以下几个方面做进一步研究:① 上颌窦是鼻腔内 NO 产生的主要源头,但上颌窦内 NO 的生成速率尚不明确,对呼吸过程中上颌窦内 NO 浓度的动态变化情况还不了解,阻碍了对鼻腔内 NO 浓度分布的精准量化研究;② 目前大多数研究均只考虑上颌窦对鼻腔内 NO 分布的影响,其他鼻窦也是 NO 的产生源头,其产生速率尚不明确,这也会影响到鼻腔内 NO 的浓度分布,未来的研究中需将其他鼻窦的影响因素考虑在内;③ 由于人体的差异性以及区域环境的不同,不同地区人体鼻腔内 NO 的产生情况和分布情况都不相同,未来研究应涵盖更大范围、更大样本的受试者,得出更具有统计学意义的研究结果。

### 参考文献:

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] KAWASUMI T, TAKENO S, ISHIKAWA C, *et al.* The functional diversity of nitric oxide synthase isoforms in human nose and paranasal sinuses: Contrasting pathophysiological aspects in nasal allergy and chronic rhinosinusitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7561.
- [ 3 ] LEE DJ, YIP J, LEE JM. Nasal nitric oxide as a long-term monitoring and prognostic biomarker of mucosal health in chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rh*, 2020, 10(8): 971-977.
- [ 4 ] VERGES S, TONINI J, FLORE P, *et al.* Exhaled nitric oxide in single and repetitive prolonged exercise [J]. *J Sports Sci*, 2006, 24(11): 1157-1163.
- [ 5 ] 李芮,董晓艳,蒋鲲,等. 口鼻呼出气一氧化氮检测在儿童支气管哮喘控制评估及过敏性鼻炎诊断中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 90-95.
- [ 6 ] 张皓,江文辉,马春艳,等. 中国 6-18 岁学龄儿童与青少年呼出气一氧化氮正常值的多中心研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(21): 1618-1623.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] LIM CS, RANI FA, TAN LE. Response of exhaled nitric oxide to inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12: 218-226.
- [ 9 ] VERGES S, TONINI J, FLORE P, *et al.* Exhaled nitric oxide in single and repetitive prolonged exercise [J]. *J Sports Sci*, 2006, 24(11): 1157-1163.
- [ 10 ] 胡娟. 口鼻呼出气一氧化氮在慢性鼻-鼻窦炎中的变化及意义探讨[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [ 11 ] OLIN AC, ALDENBRATT A, EKMAN A, *et al.* Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal [J]. *Respir Med*, 2001, 95(2): 153-158.
- [ 12 ] HOGMAN M, THORNADTSSON A, BROMS K, *et al.* Different relationships between FENO and COPD characteristics in smokers and ex-smokers [J]. *COPD*, 2019, 16(3-4): 227-233.
- [ 13 ] HOGMAN M. Extended NO analysis in health and disease [J]. *J Breath Res*, 2012, 6(4): 047103.
- [ 14 ] KIPPELEN P, CAILLAUD C, ROBERT E, *et al.* Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise-induced hypoxaemia [J]. *Pflug Arch Eur J Phy*, 2002, 444(3): 397.
- [ 15 ] TOENNESEN LL, METERAN H, HOSTRUP M, *et al.* Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients—A randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(3): 803-811.
- [ 16 ] ZHANG J, SUN Y, LIU M, *et al.* Predictive and diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 150-156.
- [ 17 ] KARIRI KI, MAJRASHI KA, FAGEHI AAA, *et al.* Monitoring of chronic sinusitis using nasal nitric oxide as a marker of sinus health: A systematic review [J]. *Int J Life Sci Pharma Res*, 2019, 9(1): 29-36.
- [ 18 ] WANG B, WU Z, WANG F, *et al.* Nasal nitric oxide testing for allergic rhinitis patients: Systematic review and meta-analysis [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3): 635-648.
- [ 19 ] WEITZBERG E, LUNDBERG JON. Humming greatly increases nasal nitric oxide [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2002, 166(2): 144-145.
- [ 20 ] STRUBEN VM, WIERINGA MH, MANTINGH CJ, *et al.* Nasal NO: Normal values in children age 6 through to 17

- years [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(3): 453-457.
- [21] MATEOS-CORRAL D, COOMBS R, GRASEMANN H, *et al.* Diagnostic value of nasal nitric oxide measured with non-velum closure techniques for children with primary ciliary dyskinesia [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(3): 420-424.
- [22] SHAPIRO AJ, DELL SD, GASTON B, *et al.* Nasal nitric oxide measurement in primary ciliary dyskinesia a technical paper on standardized testing protocols [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(2): E1-E12.
- [23] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(38): 3092-3114.
- [24] SILKOFF PE. Exhaled and nasal NO measurement: NO in your breath doesn't imply a negative attitude [J]. *Nitric Oxide*, 2021, 117: 34-39.
- [25] LUNDBERG JO, RINDER J, WEITZBERG E, *et al.* Nasally exhaled nitric oxide originates mainly in the paranasal sinuses [J]. *Acta Physiol Scand*, 1994, 152: 431-432.
- [26] GUNGOR AA, MARTINO BJ, DUPONT SC, *et al.* A human study model for nitric oxide research in sinonasal disease [J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34(4): 337-344.
- [27] NARAGHI M, DEROEE AF, EBRAHIMKHANI MR, *et al.* Nitric oxide: A new concept in chronic sinusitis pathogenesis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2007, 28(5): 334-337.
- [28] ANTOSOVA M, MOKRA D, TONHAJZEROVA I, *et al.* Nasal nitric oxide in healthy adults—Reference values and affecting factors [J]. *Physiol Res*, 2017, 66 (Suppl2): S247–S255.
- [29] 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.
- [30] 胡新成, 曲慧, 王吉喆, 等. 大连地区 50 例健康人鼻一氧化氮浓度的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(10): 920-924.
- [31] DEGANO B, GENESTAL M, SERRANO E, *et al.* Effect of treatment on maxillary sinus and nasal nitric oxide concentrations in patients with nosocomial maxillary sinusitis [J]. *Chest*, 2005, 128(3): 1699-1705.
- [32] LIU CY, 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.
- [33] ICARDO JM, COLVEE E, CERRA MC, *et al.* The influence of the size of the maxillary sinus ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2002, 16(5): 261-264.
- [34] KANG I, PARK S. Numerical study on nitric oxide transport in human nasal airways [J]. *J Mech Sci Technol*, 2018, 32(3): 1423-1430.
- [35] SHUSTERMAN DJ, SPECTOR BM, GOLDBERG AN, *et al.* Use of computational fluid dynamics (CFD) to model observed nasal nitric oxide levels in human subjects [J]. *Int Forum Allergy Rh*, 2022, 12(5): 735-743.
- [36] HOOD CM, SCHROTER RC, DOORLY DJ, *et al.* Computational modeling of flow and gas exchange in models of the human maxillary sinus [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107(4): 1195-1203.
- [37] SPECTOR BM, SHUSTERMAN DJ, GOLDBERG AN, *et al.* Computational modeling of nasal nitric oxide flux from the paranasal sinuses: Validation against human experiment [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136: 104723.
- [38] 王露, 苏英峰, 郭燕, 等. 鼻腔-鼻窦间一氧化氮扩散状况的数值模拟研究[J]. *大连医科大学学报*, 2015, 37(4): 345-349.
- [39] 郭燕. 鼻-鼻窦间与 NO 浓度分布相关性的数值模型研究与临床应用[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [40] SIU J, DONG J, INTHAVONG K, *et al.* Quantification of airflow in the sinuses following functional endoscopic sinus surgery [J]. *Rhinology*, 2020, 58(3): 257-265.
- [41] ICARDO JM, COLVEE E, CERRA MC, *et al.* The influence of the size of the maxillary sinus ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels [J]. *Am J Rhinol*, 2002, 16(5): 261-264.
- [42] NA Y, KIM K, KIM SK, *et al.* The quantitative effect of an accessory ostium on ventilation of the maxillary sinus [J]. *Resp Physiol Neurobi*, 2012, 181(1): 62-73.
- [43] ZHU JH, LEE HP, LIM KM, *et al.* Effect of accessory ostia on maxillary sinus ventilation: A computational fluid dynamics (CFD) study [J]. *Resp Physiol Neurobi*, 2012, 183(2): 91-99.
- [44] CHEN QB, CHEN L, ZHENG XY, *et al.* The clinical significance of nasal nitric oxide concentrations in preschool children with nasal inflammatory disease [J]. *Int Arch Allergy Imm*, 2019, 181(1): 1-5.
- [45] 吴兴胜. 不同年龄人群上颌窦向牙槽突气化的 CBCT 分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [46] 王晓悦, 周灿, 孙秀珍. 鼻中隔偏曲矫正联合双下鼻甲骨骨折外移手术前后鼻腔气流场数值模型研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 101.
- [47] CHUNG SK, JO G, KIM SK, *et al.* The effect of a middle meatal antrostomy on nitric oxide ventilation in the maxillary sinus [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 192: 7-16.
- [48] CHUNG SK, KIM DW, NA Y. Numerical study on the effect of uncinectomy on airflow modification and ventilation characteristics of the maxillary sinus [J]. *Resp Physiol Neurobi*, 2016, 228: 47-60.
- [49] FRANK-ITO DO, KIMBELL JS, BORJENI A, *et al.* A hierarchical stepwise approach to evaluate nasal patency after virtual surgery for nasal airway obstruction [J]. *Clin Biomech*, 2019, 61: 172-180.
- [50] ZHU JH, LIM KM, GORDON BR, *et al.* Effects of anterior ethmoidectomy with and without antrotomy and uncinectomy on nasal and maxillary sinus airflows: A CFD study[J]. *J Med Biol Eng*, 2014, 34(2): 144-149.
- [51] 金峰, 何建乔, 苏英峰, 等. 鼻阻塞平面 OSAHS 患者上气道气流场数值模拟研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 316.