

一氧化氮治疗急性呼吸窘迫综合征的研究进展

付稀亮¹, 沈俊², 贺宏丽¹, 潘纯¹, 黄晓波¹

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)重症医学中心, 四川 成都 610072; 2. 青海大学临床医学院, 青海 西宁 810001

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征的主要病理特点为弥散性肺间质、肺泡水肿, 导致急性低氧性呼吸功能不全或衰竭, 而吸入一氧化氮作为一种具有多重生物学和药理学作用的治疗手段, 在改善急性呼吸窘迫综合征患者通气/血流比例、降低肺动脉高压、以及调节机体免疫和炎症反应等方面发挥着重要作用。尽管在既往急性呼吸窘迫综合征的临床试验中, 吸入一氧化氮治疗并未能显著提高患者的临床预后, 但最近表型研究强调了急性呼吸窘迫综合征的异质性, 提示需要进一步探索不同急性呼吸窘迫综合征亚型对吸入一氧化氮治疗反应的差异性。此外, 针对吸入一氧化氮治疗的最佳起始时间、持续时长以及治疗剂量等关键问题, 仍需开展深入的临床研究, 以期在急性呼吸窘迫综合征患者的治疗中实现更好的效果。

【关键词】 一氧化氮; 急性呼吸窘迫综合征; 治疗

【中图分类号】 R563.8

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0005-04

Research progress on nitric oxide in the treatment of acute respiratory distress syndrome FU Xi-liang¹, SHEN Jun², HE Hong-li¹, PAN Chun¹, HUANG Xiao-bo¹ 1. Department of Intensive Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 2. School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China

【Corresponding author】 HUANG Xiao-bo

【Abstract】 The main pathological features of acute respiratory distress syndrome (ARDS) are diffuse pulmonary interstitial and alveolar edema. It could lead to acute hypoxemic respiratory insufficiency or failure. As a therapeutic method with multiple biological and pharmacological effects, inhaled nitric oxide (iNO) plays an important role in the improvement of ventilation/blood flow ratio, the reduction of the pulmonary hypertension and the regulation of immune and inflammatory responses in patients with ARDS. Although iNO treatment failed to significantly improve the clinical prognosis of patients in previous clinical trials of ARDS, recent studies on ARDS phenotypes have emphasized its heterogeneity. This suggests that we need to further explore the differences in response to iNO treatment among different ARDS subtypes. In addition, further clinical research is needed on key issues such as the optimal starting time, duration, and therapeutic dose of iNO treatment in order to achieve better results in the treatment of ARDS patients.

【Key words】 Nitric oxide; Acute respiratory distress syndrome; Therapy

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是在严重感染、休克、创伤及烧伤

- [32] Combes A, Peek GJ, Hajage D, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(11):2048-2057.
- [33] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5):475-481.
- [34] Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(11):1121-1131.
- [35] Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment [J]. Crit Care, 2020, 24(1):104.
- [36] Alhazzani W, Belley-Cote E, Moller MH, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(11):1977-1986.
- [37] Dianti J, Bertoni M, Goligher EC. Monitoring patient-ventilator interaction by an end-expiratory occlusion maneuver [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12):2338-2341.
- [38] Chen D, Heunks L, Pan C, et al. A novel index to predict the failure of high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a pilot study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 206(7):910-913.
- [39] Guerin C, Reigner J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(23):2159-2168.
- [40] Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province [J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1):33.
- [41] Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(12):1387-1395.
- [42] Qin S, Chang W, Peng F, et al. Awake prone position in COVID-19-related acute respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):145.

(收稿日期:2024-04-29;修回日期:2024-05-16)

(本文编辑:侯晓林)

等疾病发生发展过程中,肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞因炎症性损伤造成弥散性肺间质及肺泡水肿,从而导致的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭。以肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气/血流比例失调为病理生理特征,其临床特征包括呼吸窘迫,进行性低氧血症,肺部影像学表现为双肺非均一性的渗出性病变。ARDS 是重症医学科常见的危重症,2016 年一项针对来自 50 个国家的 459 个重症监护病房患者的研究显示:10% 的 ICU 患者和 23% 的接受机械通气的患者符合 ARDS 的标准,院内死亡率为 35% ~ 45%,与柏林标准中所描述的死亡率近似^[1]。目前,针对 ARDS 的治疗手段众多,吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)用于治疗 ARDS 于 20 世纪后期开始进入临床应用,其主要机制包括选择性扩张肺动脉以改善通气血流比例失调、抗炎反应,目前可以作为 ARDS 挽救性治疗的一项重要措施。

1 ARDS 的病理生理学变化

ARDS 的病理生理特征主要为肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气/血流比例失调,其临床主要表现为顽固性低氧血症和呼吸窘迫,ARDS 患者肺间质水肿压迫小气道、小气道痉挛收缩和表面活性物质减少均导致肺泡部分萎陷,从而导致通气/血流比值降低^[2],早期肺内分流率(Q_s/Q_t)可达 10% ~ 20%,后期高达 30% 以上。由于肺微血管痉挛或狭窄、广泛肺栓塞和血栓形成使部分肺单位周围的毛细血管血流量明显减少或中断,导致无效腔样通气^[2]。ARDS 后期无效腔率可高达 60%。因此,针对 ARDS 病理生理变化,选择针对性的治疗十分关键。

2 iNO 治疗 ARDS 的机制

iNO 能够通过选择性舒张肺血管、抗感染及调节免疫及炎症过程等机制,从病因及病理生理发展过程改善 ARDS。

2.1 iNO 的选择性血管舒张机制 iNO 能够选择性舒张肺动脉,改善通气血流比例失调。在使用 iNO 治疗 ARDS 的过程中,一氧化氮(NO)吸入肺后

进入通气较好的肺泡,促进肺泡周围毛细血管的扩张,促进血液由通气不良的肺泡向通气较好的肺泡转移,并且一氧化氮具有不同于 cGMP 途径的强烈支气管舒张效应,能有效降低气道阻力,改善肺通气,这两种效应叠加,从而改善通气/血流比值失调,降低肺内分流,改善氧合^[3]。

2.2 iNO 的抗感染机制 iNO 可以发挥其抗病原体的功能。免疫细胞的一氧化氮合酶产生的 NO 会通过 DNA 损伤、蛋白质修饰、抑制线粒体电子传递链或其他代谢途径的酶等作用对病原体产生毒性^[4],同时 NO 通过增强中性粒细胞吞噬作用和巨噬细胞的极化来杀灭细菌、寄生虫、真菌等病原体^[5~7],而且 NO 还可通过非特异性抗病毒作用抵御病毒感染^[8]。近期研究发现,NO 可通过影响 SARS-CoV-2 ORF1a 编码的半胱氨酸蛋白酶和降低 S 蛋白的棕榈酰化水平来抑制病毒复制^[9]。然而,大学健康网络(university health network, UHN)于 2020 年 5 月提交了一项研究使用高剂量 iNO(≥ 160 ppm)是否安全,以及能否逆转接受机械通气的 COVID-19 患者的病毒负荷和呼吸衰竭的临床试验,遗憾的是,目前试验均未公开发表结果。iNO 或许是一种有前景的治疗新冠病毒感染的药物,研究人员已经推荐 iNO 和临床推荐的抗病毒药物作为治疗 COVID-19 的有效策略^[10]。但其治疗效果还需更严格的临床试验证明。

2.3 iNO 的免疫调节及抗炎机制 NO 来源多样、调节复杂、具有多种细胞和分子靶点,其通过各种机制调节肺内免疫和炎症反应。NO 可抑制中性粒细胞的趋化、黏附、聚集和释放活性超氧阴离子等物质^[5],及抑制免疫细胞产生大量细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎性细胞因子^[11],减轻肺内炎症反应,减轻自身过强的炎症反应对机体造成的伤害,平衡炎症与抗炎反应过程。

3 iNO 的临床治疗作用

3.1 改善氧合 iNO 能够改善 ARDS 的低氧血症。ARDS 在使用 iNO 治疗之后,NO 进入通气良好的区域,弥散入肺循环,产生扩张肺循环的作用,且可同时使支气管舒张,降低气道阻力,从而改善通气血流比例,改善患者的低氧血症。虽然大量研究已经证明了 iNO 可以改善 ARDS 患者的氧合情况,但也发现其并不会改善 ARDS 患者的病死率^[3,12]。一项多中心队列研究报告在患有中至重度 ARDS 的危重新冠肺炎患者中,iNO 的挽救性治疗与氧合参数改善有关,但对病死率没有益处,因为 ARDS 患者的预后往往与脓毒症或多器官功能障碍等事件有关,使用 iNO 并不改善其他器官功能^[12]。

【基金项目】四川省科技厅重点研发项目(编号:2022YFS0605);四川省干部保健课题(编号:川干研 2019-220);江苏省卫生健康委员会医学科立项重点项目(编号:ZD2021057)

【通讯作者简介】黄晓波,男,主任医师,硕士研究生导师。中华医学会重症分会全国青年委员,中国病理生理学会危重病分会全国委员,中国医师协会心脏重症医师分会全国委员,四川省医学会重症分会主委,四川省医师协会重症医师分会委员,四川省重症医学质量控制中心专家委员会委员。主要研究方向:严重脓毒症血流动力学监测及循环功能支持;重症患者器官功能支持。

3.2 改善心功能 ARDS 通过多种病理生理机制直接对肺循环造成损伤,包括内皮功能障碍、毛细血管闭塞、肺血管收缩、肺泡扩张导致的外源性血管闭塞以及远期的血管重构,这些机制均会导致 PVR 升高和 RV 后负荷增加。临床中常用 iNO 治疗 ARDS 患者的肺动脉高压,通过降低 ARDS 患者的肺血管阻力,从而降低右心室后负荷,改善右心功能^[13]。由于右室没有足够的收缩储备,极易因增高的 PVR 发生功能障碍,由于右心室具有较高的舒张顺应性,能够通过扩张来适应一定程度上增高的 PVR,但过度扩张的右室又会压迫左室,从而增加左心室舒张末期压力,减少左室输出量。有研究表明,iNO 可使静脉扩张,降低肺毛细血管压力,从而减轻右室的扩张对左室造成的压迫,降低 ARDS 患者左心功能障碍及肺水肿的风险^[3,13]。iNO 还可通过对炎症、感染和肺泡-毛细血管膜的完整性等因素产生作用从而降低肺水肿的风险。

3.3 临床预后的影响 虽然 iNO 能够改善 ARDS 氧合和右心功能,但其对临床预后的影响仍不明确。目前的临床研究大多选取 28 天作为观测的终点时间,对于更长时间后 iNO 对 ARDS 死亡率的影响尚未有结论。有研究表明 ARDS 疾病本身和患者的特点可能会对 iNO 的潜在治疗效果产生不同的影响^[14]。尽管未能证明 iNO 在 ARDS 的治疗中对患者结局具有临床益处,但它仍可能在特定的 ARDS 亚型中发挥作用。已有研究者发现心房利钠肽和氨基末端 B 型利钠肽前体浓度与 ARDS 患者对 iNO 的反应有关,脑钠肽有可能识别出可能从 iNO 中获得临床益处的 ARDS 患者亚型^[15]。

NO 对远期肺功能的影响也不明确。有研究发现低剂量 iNO 治疗后存活下来的 ARDS 患者在治疗后 6 个月的选择性肺功能测试值明显优于安慰剂治疗的患者^[16]。然而,由于大多数受试者失访,而且缺乏患者的基础信息,该研究的有效性有限。因此 iNO 对 ARDS 的长期肺功能以及发病率和生活质量的影响仍有待确定。

4 iNO 的副作用

4.1 高铁血红蛋白血症 高铁血红蛋白无法有效携带氧气,且高铁血红蛋白中剩余的血红素因此对氧的亲合力提高,影响其向组织释放氧气。人体本身会自然产生部分高铁血红蛋白,且其可在人体内被被红细胞内生成的 NADH 还原为正常血红蛋白,但使用 iNO 治疗时,会产生过量高铁血红蛋白,导致组织缺氧^[5]。为了减轻这一副作用,临床上通常会监测高铁血红蛋白水平,以及 iNO 中二氧化氮 (nitrogen dioxide, NO₂) 的浓度,并根据需要调整 iNO

的剂量。且限制 iNO 和高浓度吸入氧的混合,可以降低由 NO₂ 的形成所产生的不良影响。

4.2 肾功能损伤 在对 ARDS 患者中进行的各种观察性研究与随机对照试验意外地发现,使用 iNO 治疗增加了急性肾损伤的风险^[12,17]。至今暂未有令人信服地生物学机制来解释 iNO 治疗 ARDS 增加了患者急性肾损伤的风险这一现象,其中一种解释为试验方案中 iNO 的使用方法与临床医生具体的实践方法不同,且相比是有害的^[18]。也有研究者认为使用 iNO 过程中产生的活性氮物质会导致细胞损伤及肾小球细胞凋亡,动物实验也证明了延长使用 iNO 诱导集合管细胞和远曲小管细胞凋亡,导致肾损伤^[19]。因此在考虑到 iNO 可能会导致肾损伤的情况下,应在存在其他有效措施治疗 ARDS 时暂缓使用。

4.3 碳氧血红蛋白血症 研究报道,ARDS 患者接受 iNO 治疗可能会导致碳氧血红蛋白血症,抵消 iNO 对氧合的正面影响,且碳氧血红蛋白的浓度与使用 iNO 与中度高铁血红蛋白血症在时间上具有相关性^[20]。其机制可能是,NO 可以通过 Fe²⁺-sGC-cGMP 通路提高血红素氧合酶的合成^[21],且多项研究证明血红素氧合酶的诱导增加会提高机体 CO 水平^[22]。因此如若在 ARDS 治疗过程中使用 iNO,建议有条件的医院在监测高铁血红蛋白同时,密切监测碳氧血红蛋白水平,降低碳氧血红蛋白引起患者血液缺氧的风险。

4.4 活性氮的氧化损伤效应 活性氮是指一氧化氮与活性氧类物质反应生成的活性氮种类,如过氧亚硝酸和其质子形式,具有强氧化性。曾有涉及一氧化氮合酶抑制剂和缺乏诱导型一氧化氮合酶的实验表明 NO 衍生的活性氮可能会导致机体上皮损伤^[3]。动物研究表明,活性氮与肺泡表面活性蛋白发生反应可以损害其功能,细胞水平上的实验发现一氧化氮通过增加内皮素-1 的分泌和减少磷酸化的 ERK1/2MAPK 介导降低表面活性蛋白基因的表达。相反,iNO 可通过增加表面活性蛋白相应的 mRNA 表达来提高 4 周龄羔羊表面活性蛋白的产生^[5]。iNO 和体内活性氧之间相互作用的结果难以预测,其可能取决于这些反应中 iNO 与活性氮的相对局部浓度。且外源性 NO 在这些过程中的调节作用尚未知晓,仍需进一步探究。

4.5 凝血功能障碍 内源性 NO 可抑制血小板与内皮细胞的粘附与聚集。在动物与人体实验中,研究者们观察到了 iNO 明显延长出血时间,导致出血倾向增加^[3]。一项使用内毒素诱导休克模型评估吸入 iNO 对血小板聚集的影响的研究报道 iNO 对

血小板聚集无不良影响^[23]。然而,iNO 对危重病人的凝血功能的作用尚未确定,仍需更大样本量的随机对照实验证明其结论。此外,iNO 通过抑制血小板聚集来增加出血时间,从而对凝血级联反应起作用,这种潜在的副作用可能对如新冠肺炎的血栓前状态有利^[14]。

总之,iNO 在 ARDS 中具有强大的生物学和药理学基础。其作用机制包括改善通气灌注匹配、降低肺动脉压力、抗感染以及调节机体免疫与炎症反应。尽管 iNO 未能改善经典 ARDS 的临床结局,但最近的表型研究强调了 ARDS 的异质性,目前关于 ARDS 亚型对 iNO 的反应的数据仍然有限,这可能是一个有前途的研究领域。此外,iNO 治疗的最佳开始时间、持续时间和最佳治疗剂量也是一个需要深入探讨的研究领域,仍需研究者继续探寻。

【参考文献】

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [2] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet (London, England)*, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- [3] Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 353(25): 2683-2695.
- [4] Fang W, Jiang J, Su L, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 163: 153-162.
- [5] Kumar S, Dikshit M. Nitric oxide: regulation and function in neutrophil immune responses [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2024, 40(16-18): 998-1024.
- [6] Zanolini NG, Lovo-Martins MI, Malvezi AD, et al. Concanavalin-A stimulates IL-17 and nitric oxide production and induces macrophage polarization and resistance to *Trypanosoma cruzi* infection[J]. *Life Sciences*, 2020, 258: 118137.
- [7] Gow J, Yang Y, Govindraj M, et al. Nitric oxide regulates macrophage fungicidal activity via s-nitrosylation of dectin-1 [J]. *Applied in Vitro Toxicology*, 2020, 6(3): 90-98.
- [8] Garren MR, Ashcraft M, Qian Y, et al. Nitric oxide and viral infection: Recent developments in antiviral therapies and platforms [J]. *Applied Materials Today*, 2021, 22: 100887.
- [9] Stefano GB, Esch T, Kream RM. Potential Immunoregulatory and Antiviral/SARS-CoV-2 Activities of Nitric Oxide [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2020, 26: e925679.
- [10] He J, Hu L, Huang X, et al. Potential of coronavirus 3C-like protease inhibitors for the development of new anti-SARS-CoV-2 drugs: Insights from structures of protease and inhibitors [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 56(2): 106055.
- [11] Kolcz J, Karnas E, Madeja Z, et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study [J]. *Journal of Intensive Care*, 2022, 10(1): 48.
- [12] Al Sulaiman K, Korayem GB, Altebainawi AF, et al. Evaluation of inhaled nitric oxide (iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study. [J]. *Critical care (London, England)*, England: 2022, 26(1): 304.
- [13] Petit M, Jullien E, Vieillard-Baron A. Right ventricular function in acute respiratory distress syndrome: impact on outcome, respiratory strategy and use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 797252.
- [14] Redaelli S, Pozzi M, Giani M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications[J]. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 2023, 36(3): 112-126.
- [15] Treggiari MM, Bendjelid K, Yanez ND, et al. Atrial and brain natriuretic peptide concentrations and the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. [J]. *Journal of critical care*, United States: 2010, 25(1): 23-29.
- [16] Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. [J]. *Critical care (London, England)*, England: 2012, 16(2): R36.
- [17] Bobot M, Tonon D, Peres N, et al. Impact of dexamethasone and inhaled nitric oxide on severe acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(20): 6130.
- [18] Munshi L, Adhikari NKJ. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury: new insights from observational data [J]. *Critical Care*, 2017, 21(1): 83, s13054-017-1651-z.
- [19] Wang J, Cong X, Miao M, et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Renal Failure*, 2021, 43(1): 281-290.
- [20] Rusca M, Oddo M, Schaller MD, et al. Carboxyhemoglobin formation as an unexpected side effect of inhaled nitric oxide therapy in severe acute respiratory distress syndrome. [J]. *Critical care medicine*, United States: 2004, 32(12): 2537-2539.
- [21] Chiu H, Chau Fang A, Chen YH, et al. Mechanistic and kinetic insights into cellular uptake of biomimetic dinitrosyl iron complexes and intracellular delivery of NO for activation of cytoprotective HO-1 [J]. *JACS Au*, 2024, 4(4): 1550-1569.
- [22] Lee IT, Yang CC, Yang CM. Harnessing peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists to induce Heme Oxygenase-1: a promising approach for pulmonary inflammatory disorders[J]. *Cell communication and signaling: CCS*, 2024, 22(1): 125.
- [23] Adamik B, Frostell C, Paslawska U, et al. Platelet dysfunction in a large-animal model of endotoxic shock; effects of inhaled nitric oxide and low-dose steroid [J]. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2021, 108: 20-27.

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-06-03)

(本文编辑:侯晓林)