

吸入一氧化氮在急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用及挑战:从生理机制到临床应用的综述

史世杰 黄光庆 赵旭 杨会梅 李虎年 刘杰

十堰市人民医院·湖北医药学院附属人民医院急危重症中心,湖北十堰 442000

摘要 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种临床表现为严重低氧血症的重症肺部疾病,一氧化氮(NO)作为选择性肺血管扩张剂逐渐应用在 ARDS 的治疗中,如纠正顽固性低氧血症及为体外膜肺氧合(ECMO)治疗提供更多时间或减少其使用,但吸入一氧化氮(iNO)在降低成人 ARDS 患者的死亡率或住院时间上并未达到明显效果,并且合并多种潜在并发症。ARDS 是一种复杂且危重的疾病,其治疗需要综合多种策略和手段,NO 无疑为 ARDS 的治疗带来了新的可能性,但如何在临床实践中最大限度地发挥其优势,同时避免其潜在的风险,是目前临床和基础研究者们持续努力的方向。

关键词 急性呼吸窘迫综合征;吸入一氧化氮;体外膜肺氧合

中图分类号 R563.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250513

Application and challenges of inhaled nitric oxide in the treatment of acute respiratory distress syndrome: A review from physiological mechanisms to clinical practice SHI Shi-jie, HUANG Guang-qing, ZHAO Xu, YANG Hui-mei, LI Hu-nian, LIU Jie. Department of Emergency and Critical Care Center, Shiyan People's Hospital, Renmin Hospital Affiliated to Hubei Medical University, Hubei Shiyan 442000, China

Corresponding author: LIU Jie, E-mail: 28799898@qq.com

Abstract Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe pulmonary disease characterized by severe hypoxemia. Nitric oxide (NO) as a selective pulmonary vasodilator, has been increasingly applied in the treatment of ARDS, such as correcting refractory hypoxemia and providing more time for extracorporeal membrane oxygenation therapy or reducing its use. However, inhaled NO has not achieved significant effects in reducing the mortality rate or hospital stay of adult ARDS patients, and is associated with a variety of potential complications. ARDS is a complex and critical disease, and its treatment requires a combination of multiple strategies and approaches. Undoubtedly, NO has brought new possibilities for the treatment of ARDS, but how to maximize its advantages in clinical practice while avoiding its potential risks remains a continuous focus of efforts for current clinical and basic researchers.

Key words Acute respiratory distress syndrome; Inhaled nitric oxide; Extracorporeal membrane oxygenation

一、一氧化氮的内源性合成

一氧化氮(nitric oxide, NO)在人体中的合成主要取决于一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)家族的活性。这个家族由三种主要同工酶组成^[1]:神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS, NOS I)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS, NOS II)及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS, NOS III)。它们的核心生物合成功能是将 L-精氨酸转化为 NO。各种 NOS 同工酶在特定的生理环境和细胞中有其独特的作用。例如, nNOS 大多数在神经细胞中表达, 涉及神经信号的传导; iNOS 则在免疫细胞中较为丰富, 与免疫应答过程相关; 而 eNOS 在血管内皮细胞中有较高的活性, 主要关联于血流和血压的调节。

在探索 NO 的生物功能时, 发现它涉及诸如神经递质的

释放、免疫细胞的活化、细胞的毒性反应、DNA 的修复及细胞凋亡等多个生理和病理过程^[2]。此外, NO 与众多的细胞信号分子, 如环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、蛋白激酶 G 等存在紧密的交互作用^[3]。这些分子之间的相互作用在多种生理机制中都发挥着至关重要的作用, 包括对呼吸系统疾病、心血管系统疾病^[4]、神经系统疾病^[5], 以及对病原菌的抑制作用^[6]等。因此, 对于 NO 的研究不仅为我们揭示了多种疾病的底层机制, 也为新的临床治疗手段提供了理论基础。

二、一氧化氮的理化性质及生理作用

1. 一氧化氮在肺血管的选择性舒张作用: 由 eNOS 产生的 NO 在生理上对内皮平滑肌细胞有特异性的效应。这种分子具有穿透细胞膜的能力, 进而与可溶性的鸟苷酸环化酶发生相互作用, 并激活其生成 cGMP。使 cGMP 与 cGMP 依

赖的蛋白激酶发生结合。当这种蛋白激酶被激活时,它会附着在细胞膜和肌浆网的离子通道上,导致钙离子流入细胞减少、钙离子从细胞中排出增加、在肌浆网内隔离钙离子以及抑制钙的动员。这些生化过程的累计效应导致细胞中用于去极化和收缩的钙离子含量减少,从而引发平滑肌松弛^[7]。

在羔羊的动物实验模型中,吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)能够逆转肺血管的收缩或由血栓素引发的肺动脉高压,从而使肺血管得到舒张,且不会引起系统性低血压^[8]。考虑到 NO 与血红蛋白在血液中具有高度的结合亲和力,它们的结合会迅速进行,从而导致 NO 的活性丧失。这解释了为什么 iNO 可以导致肺部的血管舒张,但并不显著地影响全身血管或造成低血压。

2. 一氧化氮对凝血功能的影响: NO 可以激活血小板中的鸟苷酸环化酶,导致血小板内 cGMP 的增加。在这一过程中, cGMP 依赖性蛋白激酶被激活后,通过抑制纤维蛋白原与血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 的特异性结合,进而阻断血小板聚集级联反应,最终发挥抗血栓作用;然而,该机制同时伴随着出血风险的升高^[9]。

鉴于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的肺泡组织经常出现血小板的激活和聚集, Grisham 等^[10]观察到经过 iNO 治疗的 6 例患者的氧合功能明显改善,肺动脉压显著降低。体外观察到血小板聚集功能显著下降,但出血时间并未发生显著改变。因此,认为动脉氧合和肺血循环的改善很可能与血小板聚集的显著抑制直接相关^[11]。

目前,因 NO 在抑制血小板聚集进而预防血栓发生的功能,已经在心肌梗死或特定类型卒中患者治疗中得到临床应用^[12,13]。然而,过量的 NO 可能导致血小板功能过度抑制,从而增加出血风险^[14]。

3. 一氧化氮对病毒复制的抑制机制: NO 具有抗病毒能力,提升感染严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)的哺乳动物细胞存活率^[15]。在一项体外研究中,外源性 NO 释放剂 S-亚硝基-N-乙酰-DL-青霉胺处理大鼠心室肌细胞,处理后细胞显著增加了 SARS-CoV 感染的存活率,这揭示了 NO 可能直接对抗病毒^[16]。NO 在剂量依赖性的情况下明显抑制 SARS-CoV 的复制周期,同时也能抑制病毒蛋白质和 RNA 的合成^[17]。

由诱导型 NO 合酶产生的 NO 也能抑制 SARS-CoV 的复制周期。SARS-CoV 与引发新型冠状病毒(coronavirus disease 2019, COVID-19) SARS-CoV-2 的基因组在大部分区域具有相似性,因此,对于抑制冠状病毒, NO 可能发挥重要作用^[18]。然而,关于最佳的治疗方案,以及 iNO 在降低病毒载量和改善氧合能力方面的具体疗效,目前尚未得到充分的科学证实。一项初步的研究报告指出,使用较低剂量的 iNO(最大 30 ppm)可以缩短 SARS-CoV 感染患者所需的呼吸支持时间。NO 不仅对 SARS-CoV 表现出抗病毒效果,且还已经发现 NO 对多种病毒都有相似的抑制效应,如呼吸道突变病毒、流感病毒等^[19]。其中机制包括抑制病毒酶的活性、阻断病毒与

宿主细胞受体的结合或干扰病毒基因组的复制。

4. 一氧化氮在调节炎症反应中的作用: NO 对免疫响应的介入不仅局限于抑制某些微生物生长,还深入地影响炎症和免疫的调控。NO 对 T 辅助细胞,尤其是 Th1 和 Th2 细胞间的平衡,具有显著调节作用^[20]。炎症反应的诱导经常与 Th1 细胞的活化相关,这些细胞会释放诸如干扰素- γ 细胞因子,强化对细胞内病原体的防御。相对地, Th2 细胞主要参与调节体液性免疫,通过促进释放 IL-4、IL-5 和 IL-3 等细胞因子,在一定程度上实现组织修复^[21]。NO 通过降低 Th1 的活化并增强 Th2 的功能,可以为抑制过度的炎症反应和组织损伤提供策略性帮助。除了对 T 细胞的调控, NO 还对巨噬细胞和树突状细胞展现调节效应,它通过抑制核转录因子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号途径,降低白细胞黏附分子的表达,进而影响炎症细胞的迁移和活化^[22]。然而, NO 在炎症中的作用具有双面性。在某些情境下, NO 有潜在的促炎作用,当体内产生大量 NO 时,它可以与超氧阴离子结合形成过氧亚硝酸。过氧亚硝酸是一种非常活跃的自由基,能引起蛋白质、脂质和 DNA 的氧化,导致细胞结构和功能的损伤^[23]。NO 既有促炎作用,又有抗炎效应,这在很大程度上取决于其剂量、产生的时间点以及特定的生物环境。

三、一氧化氮在 ARDS 治疗中的机制

ARDS 的主要病理机制为肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的广泛损伤,引起肺间质与肺泡出现出血、水肿,导致肺内死腔和分流的增加,影响肺的顺应性和氧合功能,最终导致患者出现呼吸衰竭。其病理生理特征明确地包括肺容积减少、肺顺应性下降及通气与血流的显著失配,这种失配导致“死腔”现象,即有通气但无有效气体交换的肺部区域^[24]。

研究表明 ARDS 期间,肺血流再分配受损,可能导致肺内分流超过心输出量的 50%,这成为低氧血症的主要原因。肺内分流是指血液通过未参与气体交换的肺部区域,导致氧气无法充分与肺循环中的血红蛋白结合,从而降低体循环动脉血的氧含量。因此,肺内分流是导致 ARDS 患者低氧血症的重要机制之一^[25,26]。

对于 ARDS 患者,呼吸窘迫的症状各有不同。当采用 iNO 时, NO 被送入到通气良好的肺部区域,随后扩散入肺循环。NO 进入血管平滑肌细胞后,能通过激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)增强细胞内 cGMP 的浓度,进而激活 cGMP 依赖性的蛋白激酶,促进肌球蛋白轻链去磷酸化,使血管平滑肌得以松弛,实现血管扩张的效果^[27]。通过提高通气/血流比值(V/Q)而改善血氧饱和度,但由于 NO 在通气不良的肺部区域很难进入,这部分肺组织的 V/Q 比例并未显著改变。但总的来说, NO 吸入有助于改善整体的 V/Q 比例,并减轻患者的低氧症状^[28]。

适量的 NO 吸入不仅可以选择性地降低 ARDS 患者的肺动脉高压,而且其与氧自由基的反应产物硝酸和亚硝酸盐也能消除活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[29]。NO 通过提

高对 ROS 的清除效率,并通过抑制肺泡巨噬细胞中的 NF- κ B 活性来减少炎症因子如肿瘤坏死因子 α 的表达,从而起到抗炎和保护肺组织的效果^[30]。总之,NO 吸入有助于扩张肺血管,降低肺动脉压(pulmonary arterial pressure,PAP)和肺毛细血管压,增强右心功能,改善 V/Q 比例,促进肺水肿的消退,并最终实现对 ARDS 的治疗效果。

四、一氧化氮治疗 ARDS 的临床研究

1. iNO 的治疗适应证:美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)主要批准了 iNO 用于治疗新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn,PPHN)或与其类似的情况^[31]。儿童与成人 ARDS、心脏手术后的 ARDS 等目前临床上也在尝试使用 iNO,但因预后效果不明仍不被广泛认可^[32,33]。

2. iNO 在治疗新生儿 ARDS 中的应用:1992 年,Roberts 和 Kinsella 等报道,iNO 在 PPHN 中具有明显的治疗效果^[34]。iNO 的使用显著地逆转患儿收缩的肺血管,为那些可能因 ARDS 而死亡的患儿提供了一线生机。对于没有条件提供 iNO 治疗的医院,患儿可能需要接受高度侵入性的体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)治疗,iNO 的出现无疑为他们提供了另一种治疗选择^[35]。

PPHN 主要发生于足月新生儿,但也可能在早产儿中发生。PPHN 的症状包括呼吸衰竭和发绀,通常在出生后 6 ~ 12 h 内发生^[36]。PPHN 是一种复杂的疾病,可能与多种心肺疾病有关,其特征包括肺动脉压和血管反应性的改变,可能导致慢性肺部疾病、精神运动发育迟缓和死亡等并发症。这些疾病的主要特征是肺血管阻力(pulmonary vascular resistance,PVR)增加,导致血液通过动脉导管或卵圆孔向右至左分流。iNO 选择性降低了 PVR,减少肺内分流,使得患儿氧合得到迅速改善^[37]。

对于患有与肺动脉高压相关的低氧血症性呼吸衰竭且对机械通气反应不足的患儿使用 iNO,起始剂量为 5 ~ 20 ppm^[38]。在治疗过程中,最关键的是监测氧合参数,并随着病情改善逐渐减少 iNO 的剂量,以避免潜在的副作用。只有在患者的通气支持显著减少或治疗 96h 后,方可考虑停止 iNO^[39]。当临床决定停止 iNO 治疗时,应将剂量逐渐减至 1 ppm,并持续 30 ~ 60 min,然后停止 iNO 的给药,并观察患儿氧合情况。如果氧合指数下降超过 20%,则应将剂量重新提升至 5 ppm 恢复治疗,并在 12 ~ 24 h 后考虑是否停止治疗^[40]。

3. iNO 在治疗成人 ARDS 中的应用:儿童和成人在治疗 ARDS 时的目标和策略可能有所不同,儿童的治疗更多集中在缓解肺动脉高压和改善氧合,而成人则可能更关注整体的肺功能保护和减少并发症。有研究指出,新生儿与成人 ARDS 临床上使用 iNO 预后差距显著,其主要原因在于原发病因不同,其次是成人有基础慢性病因素^[41]。ARDS 病因主要有肺部感染、严重创伤、手术、全身炎症反应综合征、脓毒症、胰腺炎等,最终导致患者死亡的并非低氧血症,而是多器官功能障碍^[42]。

尽管 iNO 在新生儿 ARDS 的治疗中效果显著,但其在成人 ARDS 患者中的临床效果较小。Adhikari 等^[43]大型研究显示,尽管 iNO 在短期内能改善成人的氧合指标,但它并没有对整体的治疗预后结果,如机械通气时间、死亡率产生明显的改善。

iNO 治疗 ARDS 的效果可能确实有限。人们对 iNO 治疗 ARDS 寄予厚望主要是基于其能够在短时间内改善氧合,但早期氧合改善情况可能与预后无直接联系。小潮气量肺保护性通气是目前为数不多能够改善 ARDS 患者预后的主要治疗措施,然而在小潮气量通气治疗的最初 72h 内,患者的氧合水平通常会降低,数天后才有所改善^[44]。由此可见,早期氧合改善与预后之间缺乏正相关性。尽管如此,也不能完全摒弃 iNO 治疗。儿童和成人领域的研究均提示 iNO 能减少 ARDS 患者对 ECMO 治疗的需求^[45,46]。此外,iNO 确实能够在短时间内降低肺血管阻力、改善氧合,在临床上仍具有其特定价值^[47]。iNO 可作为严重 ARDS 患者的急救性治疗措施,为进一步治疗赢得宝贵时间。

4. iNO 与 COVID-19 的关系:COVID-19 的爆发使全球的医疗系统面临巨大的压力,尤其是那些发展为顽固性低氧血症和 COVID-19 相关 ARDS 的重症患者。iNO 的主要优点包括快速的可用性、能在血液中迅速失活、成本相对较低,以及在适当剂量下副作用少。考虑到 iNO 在肺部的血管扩张作用,它被视为一个可能的治疗 COVID-19 的选项。在近期的研究中 iNO 被认为可以减少冠状病毒相关 ARDS 中的促炎过程^[48]。

尽管有理论依据支持在 COVID-19 中使用 iNO,但现有临床指南并不建议将其作为常规治疗^[49]。对于 iNO 在治疗 COVID-19 中的有效性和安全性,尚缺乏前瞻性随机对照试验的证据。

五、iNO 治疗 ARDS 的剂量选择

在 PPHN 的治疗中,Rhine 等^[50]的研究中将吸入 NO 的起始剂量设置为 20 ppm。一项对患有缺氧性呼吸衰竭的新生儿的随机对照试验表明,将 iNO 剂量增加到 20 ~ 80 ppm 对患儿并无额外改善。有研究表明,COVID-19 引起的 ARDS 患者可能需要相对更高的 NO 剂量,为有效地抑制病毒复制,高达 80 ~ 300 ppm 的 NO 是必要的^[51]。然而在大多数 ARDS 的治疗中,考虑患者对 iNO 的敏感性不同,建议起始剂量为 5 ~ 10 ppm,根据患者的反应调整剂量。因为导致患者 ARDS 病因不同,其病理生理特点各异,不可能有一个统一的治疗方案。在寻找最佳 iNO 剂量方面存在着很多挑战,过高的 iNO 剂量可能会导致多种潜在并发症。医生需要持续监测患者的高铁血红蛋白浓度、凝血功能、肾功能和动脉氧饱和度等指标,并根据这些参数调整 iNO 的剂量以防止发生并发症。在患者病情稳定且氧合恢复正常后,应逐步降低 iNO 剂量,直至达到最小有效剂量。因此,对于 iNO 治疗 ARDS 的剂量选择,最关键的是进行个体化的治疗。

六、NO 治疗 ARDS 的联合治疗策略

吸入 NO 已经被证明可以扩张肺血管,从而改善 ARDS

患者的氧合。然而,单独使用 NO 并不总是足够有效。因此,考虑与其他策略的联合使用以增强其效果并改善患者预后是有意义的。

1. 俯卧位通气:俯卧位通气(prone positioning, PP)是改善 ARDS 患者氧合的重要策略之一^[52]。通过改变患者体位,PP 不仅可以减少肺的后方压迫、提高气道压,从而增加肺部通气量,还能促进肺部通气和灌注更均匀分布,特别是在下肺段。这样的变化有助于改善肺的血流分布和通气/灌注匹配。此外,PP 还可能减少由于高气道压引起的创伤性气胸和其他肺部并发症,并与较低的医院获得性肺炎发病率相关。与 NO 吸入结合使用时,PP 能进一步增强氧合,短期内减少呼吸机依赖,并降低并发症的发生^[53,54]。

2. 肺表面活性物质:肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)在维持肺泡稳定和气体交换中发挥着关键作用^[55]。ARDS 患者中肺表面活性物质的损耗或功能丧失会导致肺泡容易塌陷,加重通气/灌注失衡。外源性肺表面活性物质的补充能够稳定肺泡并改善氧合。它不仅有助于肺部的物理稳定,还能够调节炎症反应,与某些免疫细胞相互作用,增强肺部的局部免疫反应,并可促进肺组织的修复和再生^[56,57]。然而,关于 NO 与 PS 联合应用的效果和安全性,尚需要更多的临床试验来确定。

3. 高频振荡通气:高频振荡通气(high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)通过高频低振幅的气流来维持气道开放,旨在有效降低气道和肺泡的压力损伤。HFOV 的持续气道压力可以帮助保持肺泡打开,增加肺部的通气量,并有可能导致较少的生物力学创伤,从而降低肺损伤^[58]。此外,HFOV 可能增强肺的液体清除机制,降低肺水肿并改善通气/灌注匹配。与 NO 吸入结合使用时,HFOV 能更均匀地分配 NO,进一步增强 NO 治疗效果,改善氧合并降低氧化应激,为 ARDS 患者提供更为安全有效的治疗策略^[59]。

4. 体外膜肺氧合:ECMO 为严重心脏疾病和/或呼吸衰竭的患者提供了临时的心肺支持^[60]。特别是在常规临床治疗无效时,ECMO 成为最后的治疗措施,为患者心肺功能恢复或器官移植争取时间。然而,ECMO 治疗相关的并发症并不少,如出血、血栓、感染、肢体缺血和血管损伤等。NO 作为一种肺血管扩张剂,已被证明可以降低肺血管阻力,改善右心室功能。特别是在 ECMO 支持期间,当肺血管阻力增加,右心室可能需要更大的支持。通过选择性地扩张通气良好的肺血管,iNO 可以减轻右心室的后负荷,帮助维持或提高氧合,有助于尽早脱离 ECMO^[61]。尽管理论上 iNO 和 ECMO 的联合使用在 ARDS 患者中有许多潜在的优点,但需要更多的研究来进一步验证其效果和安全性。

七、NO 治疗 ARDS 中的问题

iNO 未能显著降低 ARDS 患者的死亡率,其背后涉及多种复杂因素,仅仅关注吸入 NO 如何改善低氧血症可能会忽视 ARDS 患者死亡的实际原因。尽管 iNO 可提高患者的氧合,但大部分患者的死因是多器官功能衰竭,仅约 10% ~ 15% 的 ARDS 患者因难以纠正的低氧血症而死亡^[62]。因此,

当考虑 ARDS 患者的治疗策略时,单纯提高氧合水平可能是不够的,还需要更全面地考虑其它并发症和相关的风险因素。

在当前的 ARDS 治疗中,NO 的应用仍存在一些需要解决的问题和挑战:①高铁血红蛋白血症:在 NO 治疗研究中,发现 NO 的吸入会导致患者高铁血红蛋白(methemoglobin, MetHb)水平升高。这是因为 NO 与血红蛋白(hemoglobin, Hb)结合的速度超过了 MetHb 还原的速度。这种高铁血红蛋白血症可能导致患者出现青紫、呼吸困难等症状。为此,研究建议给予大量维生素 C 以降低 MetHb 水平。美国职业安全健康署的指南建议,MetHb 水平应小于总血红蛋白的 5%^[63];②出血问题:NO 的另一个潜在问题是它能抑制血小板的激活和聚集,从而增加出血的风险,需根据患者对 NO 的反应性及时调整吸入剂量;③肺血管对 NO 的高反应性:有临床试验表明,在使用 NO 的前 5 天,肺血管对 NO 的敏感性逐渐增加。但随着治疗时间的延长,这种敏感性可能降低,为防止撤离 NO 后的反跳现象,应逐渐降低 iNO 的剂量直至氧合指数稳定后予以完全撤离^[64];④过氧化亚硝酸根的生成:Drechsel 等^[65]指出,NO 与超氧阴离子结合可以形成过氧化亚硝酸根(peroxynitrite ion, OONO⁻)。这种物质可能导致超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的酪氨酸硝基化,使细胞更容易受到缺血的伤害;⑤肾功能损害:大量临床研究发现长时间 iNO 增加急性肾损伤的风险,为此,接受 NO 治疗的患者应监测肾功能,并适时调整治疗方案^[66];⑥NO₂ 浓度的监测与管理:NO 在氧存在的条件下会氧化形成 NO₂。这是一种对肺有害的气体,其浓度超过 10 ppm 时可能导致严重的肺损伤。因此,临床工作者需要密切监测 NO₂ 的浓度,并根据需要调整 NO 和 O₂ 的输送剂量及时间^[67]。

八、展望

吸入性一氧化氮作为 ARDS 的治疗手段已经被广泛关注。NO 的治疗剂量是一个关键问题,需要通过随机对照试验和其他方法进一步确定其最佳剂量,以最大化疗效并减少潜在的副作用。当前的 iNO 递送技术有其局限性,新型的递送系统或许能提供更稳定、持续和精确的 NO 递送,并可以监测 NO₂ 浓度,进一步提高治疗效果。iNO 与其他药物或治疗策略的联合应用可能产生协同效应,进一步增强其治疗效果。随着 iNO 治疗的普及,需要对其长期安全性进行系统评估,尤其是对于长期使用 iNO 的患者。尽管多项研究表明 iNO 对于降低肺动脉高压、改善通气/灌注比例等方面都具有积极效果,但其在死亡率和机械通气时间上的影响尚不明确。

参考文献

- 1 Yılmaz O, Soygüder Z, Keleş ÖF, et al. An immunohistochemical study on the presence of nitric oxide synthase isoforms (nNOS, iNOS, eNOS) in the spinal cord and nodose ganglion of rats receiving ionising gamma radiation to their liver[J]. J Vet Res, 2020, 64(3): 445.
- 2 Fioravanti A, Lamboglia A, Pascarelli NA, et al. Thermal water of Viterbo, Trentino inhibits the negative effect of interleukin-1β on nitric

- oxide production and apoptosis in human osteoarthritic chondrocyte [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(3): 891-902.
- 3 Barretto-de-Souza L, Adami MB, Oliveira LA, et al. Nitric oxide-cGMP-PKG signaling in the bed nucleus of the stria terminalis modulates the cardiovascular responses to stress in male rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(1): 75-84.
- 4 王颖婷, 嘎珍, 张林泉, 等. 内皮型一氧化氮合酶在心血管疾病中的调节作用研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(6): 926-928.
- 5 Maccallini C, Amoroso R. Neuronal nitric oxide synthase and post-translational modifications in the development of central nervous system diseases: implications and regulation [J]. *Molecules*, 2023, 28(18): 6691.
- 6 Sorbo LD, Michaelsen VS, Ali A, et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections [J]. *Bio-medicines*, 2022, 10(7): 1525.
- 7 Yuxian W, Ming Z. Inhaled nitric oxide improved refractory hypoxemia through attenuation of intrapulmonary shunt [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): 1114.
- 8 Skowronski J, Keen S, Harinstein ME. Advancing the understanding of the utility of inhaled nitric oxide to guide treatment in patients with combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2023, 209: 250-251.
- 9 Rai H, Fitzgerald S, Coughlan JJ, et al. Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene and acute coronary syndrome or premature coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nitric Oxide*, 2023, 138-139: 85-95.
- 10 Grisham MB, Jourdeuil D, Wink DA, et al. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(2): G315-G321.
- 11 Abe Y, Hines I, Zibari G, et al. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 484(2): 232-237.
- 12 Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(29): 2717-2725.
- 13 Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 432-436.
- 14 Kkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function [J]. *Front Biosci*, 2011, 16(1): 1873-1897.
- 15 Stefano GB, Esch T, Kream RM. Potential immunoregulatory and antiviral/SARS-CoV-2 activities of nitric oxide [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e925679.
- 16 Pravdic D, Vladic N, Cavar I, et al. Effect of nitric oxide donors S-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine, spermine NONOate and propylamine propylamine NONOate on intracellular pH in cardiomyocytes [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(9): 772-778.
- 17 Wo Y, Brisbois EJ, Bartlett RH, et al. Recent advances in thromboresistant and antimicrobial polymers for biomedical applications: just say yes to nitric oxide (NO) [J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(8): 1161-1183.
- 18 Xiao S, Yuan Z, Huang Y. The potential role of nitric oxide as a therapeutic agent against SARS-CoV-2 infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17162.
- 19 Darwish I, Miller C, Kain KC, et al. Inhaled nitric oxide therapy fails to improve outcome in experimental severe influenza [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(2): 157-162.
- 20 Rahimi VB, Saadat S, Devin PR, et al. Crocetin regulates Th1/Th2 and Th17/Treg balances, nitric oxide production, and nuclear localization of NF- κ B in Th2-provoked and normal situations in human-isolated lymphocytes [J]. *Biofactors*, 2023, 49(3): 699-711.
- 21 Chattopadhyay A, Jagdish S, Karhale AK, et al. IFN- γ lowers tumor growth by increasing glycolysis and lactate production in a nitric oxide-dependent manner: implications for cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282653.
- 22 Yamanaka T, Ueki T, Mase M, et al. Arbitrary Ca²⁺ regulation for endothelial nitric oxide, NFAT and NF- κ B activities by an optogenetic approach [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1076116.
- 23 Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, et al. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1881-1906.
- 24 Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- 25 袁雪燕, 邱海波, 刘玲. 急性呼吸窘迫综合征患者气体交换功能的评估及临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(36): 2834-2838.
- 26 Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 31-39.
- 27 Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-dependent nitric oxide-cGMP pathway [J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77: 1-27.
- 28 Kosutova P, Mikolka P, Balentova S, et al. Effects of nitric oxide donor on the lung functions in a saline lavage-induced model of ARDS [J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 3): S265-S273.
- 29 Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713-735.
- 30 Aleksandrova NP, Klinnikova AA, Danilova GA, et al. Galina Anatolevna, Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 284: 103567.
- 31 Hassan AM, Bhat S, Prasad VN. Inhaled nitric oxide in treatment of persistent pulmonary hypertension of neonate: an insight into biochemical pathways [J]. *Asian J Med Health*, 2018, 9(7): 1-7.
- 32 鲍春荣, 朱家全, 张俊文, 等. 吸入一氧化氮治疗急性 A 型主动脉夹层术后严重低氧血症的疗效研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(5): 399-403.
- 33 虞敏, 毛建强, 樊永亮, 等. 吸入一氧化氮治疗心脏直视手术后难治性低氧血症的疗效分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(3): 343-346.
- 34 Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD000399.

- 35 Sokol GM, Konduri GG, Van Meurs KP. Inhaled nitric oxide therapy for pulmonary disorders of the term and preterm infant[J]. *Semin Perinatol*, 2016, 40(6):356-369.
- 36 Storme L, Aubry E, Rakza T, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(3):169-177.
- 37 Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(4):262-271.
- 38 Radman M, McGuire J, Sharek P, et al. Changes in inhaled nitric oxide use across ICUs after implementation of a standard pathway[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2024, 25(8):e347-e357.
- 39 Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6):CD002787.
- 40 Manzar S. Use of inhaled nitric oxide in preterm born infants[J]. *Acta Paediatr*, 2024, 113(6):1467.
- 41 Smith LS, Zimmerman JJ, Martin TR. Mechanisms of acute respiratory distress syndrome in children and adults: a review and suggestions for future research[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(6):631-643.
- 42 Wang Y, Zhang L, Xi X, et al. The association between etiologies and mortality in acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:739596.
- 43 Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2):404-412.
- 44 Pellegrini M, Del Sorbo L, Ranieri VM. Finding the optimal tidal volume in acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(7):1154-1156.
- 45 Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M, et al. Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *J Pediatr*, 2014, 166(2):365-369.
- 46 Pape SL, Joly F, Arrivé F, et al. Factors associated with decreased compliance after on-site extracorporeal membrane oxygenation cannulation for acute respiratory distress syndrome: A retrospective, observational cohort study[J]. *J Intensive Med*, 2023, 4(2):194-201.
- 47 Hajian B, De Backer J, Vos W, et al. Pulmonary vascular effects of pulsed inhaled nitric oxide in COPD patients with pulmonary hypertension[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:1533-1541.
- 48 Stefano GB, Esch T, Kream RM. Potential immunoregulatory and antiviral/SARS-CoV-2 activities of nitric oxide[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e925679.
- 49 Dessap AM, Papazian L, Schaller M, et al. Inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: treatment modalities, clinical response, and outcomes[J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1):57.
- 50 Rhine WD, Suzuki S, Potenzianno JL, et al. An analysis of time to improvement in oxygenation in Japanese preterm and late preterm or term neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(5):910-919.
- 51 Prakash A, Kaur S, Kaur C, et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review[J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(3):236-243.
- 52 Hadaya J, Benharash P. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *JAMA*, 2020, 324(13):1361.
- 53 Yuan X, Zhao Z, Chao Y, et al. Effects of early versus delayed application of prone position on ventilation-perfusion mismatch in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):462.
- 54 Kenny J-E S. A framework for heart-lung interaction and its application to prone position in the acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Physiol*, 2023, 14:1230654.
- 55 夏胜英, 王艳丽, 胡艳, 等. 联合应用 PS、HFOV 和 iNO 治疗新生儿重度呼吸衰竭的疗效观察[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(8):946-947.
- 56 Qing Q, Zha P, Dai LY, et al. Effect of different ventilation methods combined with pulmonary surfactant on neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(25):5878-5886.
- 57 De Luca D, Loi B, Tingay D, et al. Surfactant status assessment and personalized therapy for surfactant deficiency or dysfunction[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2023, 28(6):101494.
- 58 Angriman F, Ferreyro BL, Donaldson L, et al. The harm of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) in ARDS is not related to a high baseline risk of acute cor pulmonale or short-term changes in hemodynamics[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(1):132-134.
- 59 Goligher EC, Munshi L, Adhikari NKJ, et al. High-frequency oscillation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Supplement_4):S289-S296.
- 60 汪璐芸, 陈铿铨, 陈鹏, 等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6):458-463.
- 61 Ozawa K, Shimura S, Odagiri S, et al. Nitric oxide inhalation and V-V ECMO for severe respiratory failure after acute type A aortic dissection surgery[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2022, 47(1):13-17.
- 62 Máca J, Jor O, Holub M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review[J]. *Respir Care*, 2016, 62(1):113-122.
- 63 Thomas CA, Valentine K. Utility of routine methemoglobin laboratory assays in critically ill pediatric subjects receiving inhaled nitric oxide[J]. *J Crit Care*, 2018, 48:63-65.
- 64 Pérez-Peñate GM, Juliá-Serdá G, Galván-Fernández H, et al. Safety of inhaled nitric oxide withdrawal in severe chronic pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2024, 14(1):e12344.
- 65 Drechsel DA, Estévez AG, Barbeito L, et al. Nitric oxide-mediated oxidative damage and the progressive demise of motor neurons in ALS[J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(4):251-264.
- 66 Wang J, Cong X, Miao M, et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):281-290.
- 67 Petit PC, Fine DH, Vásquez GB, et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy[J]. *ASAIO J*, 2016, 63(1):7-13.