

## • 论著 •

## 心脏外科肺动脉高压患者围手术期一氧化氮的吸入治疗

张翔宇 杨自建

**【摘要】** 目的 探讨一氧化氮(NO)吸入治疗对合并肺动脉高压心脏外科围手术期患者的有效性与安全性。方法 应用 Servo 300A 呼吸机或 Aeronox NO 释放与监测仪,对合并肺动脉高压且临床常规治疗效果不理想的 27 例成人和 1 例房间隔缺损修补术患儿进行围手术期 NO 吸入治疗,NO 开始剂量  $(5\sim 10)\times 10^{-6}$ ,然后根据病情可缓慢升高至  $20\times 10^{-6}$ 。于治疗前后监测患者的肺动脉压(PAP)、动脉压(AP)、肺血管阻力(PVR)和氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )。NO 吸入治疗的有效标准为治疗开始后 1 h 内 AP/PAP 改善 20%以上,或  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  改善 20%以上。NO 吸入治疗 1.5 h 后无效者终止该方法。结果 成人患者 NO 吸入治疗有效率为 77.8% (21/27 例),治疗持续时间为 12~96 h,平均  $(32.6\pm 10.3)$ h。1 例房间隔缺损合并中度肺动脉高压患儿在房间隔缺损修补术后,肺动脉高压加重,合并严重的低氧血症 [ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  为 40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ )为 1.00],经 NO 吸入等综合治疗后效果明显,4 d 后撤离呼吸机。治疗中与治疗后,在患者与工作人员中未发现不良事件。结论 NO 吸入治疗对心脏外科合并肺动脉高压围手术期病情加重者治疗有效,值得进一步临床探索。

**【关键词】** 一氧化氮; 吸入治疗; 肺动脉高压

**Perioperative nitric oxide inhalation therapy for open heart surgery patients with pulmonary hypertension**  
ZHANG Xiang-yu, YANG Zi-jian. Surgery Intensive Care Unit, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai Tongji University, Shanghai 200072, China

**【Abstract】 Objective** To investigate effectiveness and safety of perioperative nitric oxide (NO) inhalation therapy for open heart surgery patients with pulmonary hypertension. **Methods** Servo 300A and Pulmonox Aeronox were used for NO delivery and monitoring. NO was used perioperatively in 27 adult and 1 pediatric open heart surgery patients with pulmonary hypertension which were not effectively relieved by conventional treatment. At the beginning of NO inhalation therapy, the dose of NO was  $(5-10)\times 10^{-6}$ , and mildly elevated to  $20\times 10^{-6}$ . Pulmonary arterial pressure (PAP), arterial pressure (AP), pulmonary vascular resistance (PVR) and oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) of patients were monitored before and after treatment. Criterion for NO responsiveness was: AP/PAP or  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  improved more than 20% within 1 hour. NO inhalation therapy was discontinued if there was no response within 1.5 hours. **Results** Responsive rate in these adult patients was 77.8% (21/27 cases). Duration of NO therapy was 12-96 (32.6±10.3) hours. One 4-year-old atrial septal defect child with medium severity of pulmonary artery hypertension showed deterioration of pulmonary hypertension with serious hypoxemia [ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 40$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), fractional concentration of inspired oxygen ( $\text{FiO}_2$ ) was 1.00] post operatively. NO inhalation therapy showed a very marked response and effect. The child was weaned from mechanical ventilation in four days. No adverse event was detected in patients and caregivers during and after NO inhalation therapy. **Conclusion** NO inhalation therapy is effective in cardiac surgery patients with deteriorating pulmonary artery hypertension perioperatively. Further clinical investigation is urgently needed for promoting it to become a clinical routinely available therapy.

**【Key words】** nitric oxide; inhalation therapy; pulmonary hypertension

多种心脏外科疾病伴有不同程度的肺动脉高压,虽然有手术前的多种检查评估和术中与术后的综合治疗,但仍有部分患者在术中和术后出现肺动脉高压病情加重、右心功能不全或明显低氧,严重患者可能表现为肺血管阻力(PVR)很高、同时动脉压(AP)不能维持的危重病情。常用的血管扩张药物不

能选择性地扩张肺动脉,也不能改善由此而发生的低氧血症;而静脉大剂量应用血管扩张药物时可能发生低氧或加重已经存在的低氧血症。国内外文献报道显示,一氧化氮(NO)吸入治疗能够选择性降低 PVR,改善右心功能,同时改善低氧血症<sup>[1-5]</sup>。回顾性分析 2004 年 5 月—2005 年 4 月本院心脏外科收治的 28 例体外循环心脏手术围手术期应用 NO 吸入治疗患者的临床资料,报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料:28 例肺动脉高压患者中成人体外

作者单位:200072 上海同济大学附属上海市第十人民医院 SICU

作者简介:张翔宇(1962-),男(汉族),江苏省人,医学硕士,副主任医师,中国病理生理学会危重病医学分会全国委员(E-mail:xiangyu62@126.com)。

循环心脏手术 27 例,其中男 19 例,女 8 例;年龄 19~62 岁,平均(52.6±12.7)岁;NO 吸入治疗前血流动力学参数:PVR 87.6~176.0 kPa·s/L,平均(113.6±16.3)kPa·s/L;肺动脉压(PAP) 54~90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),AP/PAP 为 1/0.8~1/1.2。小儿房间隔缺损修补术 1 例,男,4 岁。患者手术方式分布见表 1。所有患者均为常规药物治疗(包括静脉输注前列腺素制剂)效果不理想的情况下开始采用 NO 吸入治疗,其中 3 例在静脉输注血管扩张药物之后 PAP 没有下降,而 AP 却明显下降;5 例为术中开始 NO 吸入治疗并延续到术后,其余患者为术后在重症加强治疗病房(ICU)开始 NO 吸入治疗。

表 1 28 例患者手术方式分布

Table 1 Distribution of operation methods in 28 patients

手术方式	病例数(例)	
	男	女
先天性心脏病纠治术	6	5
瓣膜成形或置换术	4	3
冠状动脉旁路移植术+瓣膜置换术	9	0
小儿房间隔缺损修补术	1	0

**1.2 NO 的吸入与监测:**NO 吸入与监测装置采用 Siemens Servo 300A 呼吸机(Siemens - Elema AB, Sweden)、Aeronox NO 释放与监测仪(Pulmonox, Canada)。NO 气体由复旦大学附属儿科医院小儿呼吸急救实验室(上海)提供,每个钢瓶为 10 atm(1 atm=101.325 kPa)、8 L、 $1 \times 10^{-3}$ 。使用前用气体对仪器进行清洗,待仪器稳定后,NO 吸入剂量从小剂量逐步开始,缓慢升高,治疗过程中 NO 应缓慢升高与降低,避免骤升骤降或突然中断。开始剂量为(5~10) $\times 10^{-6}$ ,根据患者病情需要可将剂量升至  $20 \times 10^{-6}$ ,治疗过程中提高室内通风设施的通风量。所有应用 NO 吸入治疗的呼吸机均关闭流量触发与持续气流,而使用压力触发,目的是减少 NO 气体的消耗量与呼出气体中的 NO 与二氧化氮(NO<sub>2</sub>)对室内环境空气的污染。记录治疗前后患者的 PAP、AP、PVR 和氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)等。

**1.3 疗效判定标准:**NO 吸入治疗的有效标准为:①NO 吸入治疗开始后 1 h 内 AP/PAP 改善 20% 以上,或 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 改善 20% 以上。②NO 吸入治疗 1.5 h 后无效者终止 NO 吸入治疗。③治疗有效者根据病情改善,逐步缓慢降低 NO 吸入治疗剂量,最终停止 NO 吸入治疗。

## 2 结果

**2.1 NO 吸入治疗结果:**NO 吸入治疗有效者成人

21 例,小儿 1 例;治疗 1.5 h 后无效者 6 例,均为年龄较大、病程较长者,证实治疗无效后终止 NO 吸入治疗。NO 吸入治疗总有效率为 78.6%(22/28 例),成人病例有效率为 77.8%(21/27 例)。AP/PAP 改善率为 23.2%~43.5%,平均为(31.4±7.7)%;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 改善率为 13.2%~35.3%,平均为(19.8±8.1)%。2 例患者在 NO 吸入治疗过程中更换 NO 钢瓶时 PAP 有升高反跳现象,并在继续 NO 吸入治疗后缓解。NO 吸入治疗持续时间为 12~96 h,平均(32.6±10.3)h。NO 吸入治疗过程中与治疗未出现明显不良事件。

**2.2 1 例房间隔缺损修补术患儿治疗结果:**房间隔缺损修补术合并中度肺动脉高压患儿在房间隔缺损修补术后并发肺动脉高压加重合并非常严重的低氧血症(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 为 40 mm Hg,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>) 为 1.00),X 线胸片示双肺广泛浸润,机械通气与一般综合治疗效果病情无改善。NO 吸入治疗 1 h 内低氧有明显改善,经 NO 吸入、机械通气等综合治疗 4 d 后撤离呼吸机,最后痊愈出院。NO 吸入治疗剂量为  $20 \times 10^{-6}$ ,治疗时间为 68 h。

## 3 讨论

心脏外科疾病伴不同程度肺动脉高压的患者,虽经术前的多种检查评估和术中与术后的综合治疗,仍有部分患者在手术与体外循环之后出现肺动脉高压病情加重、PVR 与 PAP 升高、右心功能不全或明显低氧,严重者可能表现为 PVR 很高,同时 AP 不能维持的情况。一般常用的血管扩张药物不能选择性地扩张肺动脉,也不能改善因此而发生的低氧血症,静脉应用血管扩张药物剂量较大时还有可能发生低氧或加重已经存在的低氧血症。所以,心脏外科手术患者的肺动脉高压是心脏外科围手术期患者循环不能维持、甚至导致死亡的原因之一<sup>[1]</sup>。短期内 NO 吸入治疗能够选择性降低 PVR,改善右心功能和低氧血症,对于合并肺动脉高压的高危心脏手术、以及心肺移植手术能够达到其独特的治疗效果<sup>[1-5]</sup>。国外对此已进行了较多临床研究,其治疗有效性与安全性得到了多数作者的肯定。Yoshimura 等<sup>[6]</sup>的研究证明,在 Fontan 类手术后患者中应用 NO 吸入治疗能显著降低中心静脉压(CVP),并显著改善氧合,并建议在 Fontan 类手术后将 CVP $\geq 15$  mm Hg 作为应用 NO 吸入治疗的指征。阜外医院程卫平<sup>[7]</sup>的临床研究证明,NO 吸入治疗在法乐四联征纠治术中的应用能够改善动脉血氧饱和度,避免组织酸中毒,且 NO 吸入治疗在手术中的应用能

够减少心室辅助器(VAD)<sup>[1]</sup>的安装以及体外膜式氧合器(ECMO)<sup>[8]</sup>的应用。

NO 吸入治疗的有效性在得到临床研究肯定的同时,也发现其并非对所有的患者都有效,本组患者中有 6 例(占 21.4%)无效,分析其原因与患者年龄偏大、病程较长有关,其有效率可能与患者和手术的具体情况有关。虽然国内外对此进行了大量的研究,但经美国食品与药品管理局(FDA)认可的治疗适应证只有新生儿的低氧性呼吸衰竭<sup>[8]</sup>。

由于 NO 吸入治疗的特殊方法与传统治疗有很大差别,其方法的安全性必须得到认真评价。NO 释放与监测的仪器也经过了多年的验证,多种 NO 吸入治疗仪器在国际上已经可以得到商品化供应, Servo300A 与 Pulmonox 都是在国际上得到多年临床验证与应用的仪器<sup>[9]</sup>。关于呼出气体中的 NO 与 NO<sub>2</sub> 对室内环境空气的污染问题,国外进行了较多研究,结果发现,只要是病房有较好的通风条件,就不需要特别的呼出气体清除措施,室内空气中的 NO 浓度在(50~100)×10<sup>-9</sup>,与 NO 吸入治疗浓度无关,只与环境大气中的 NO 浓度有关<sup>[9]</sup>。不赞成使用在呼吸机呼出端进行负压吸引的方法或在呼出端使用气体收集袋的方法。如果在特定的条件下必须对呼出的 NO 与 NO<sub>2</sub> 进行清除,应当使用高锰酸钾和活性炭的吸收罐。我们在学习国内外其他医院临床经验的基础上,在应用 NO 吸入治疗时将室内通风装置开大,使用中与使用后无不良事件发生。由于 NO 气体储存在高压容器中,储运与应用中必须要特别小心并反复检查,严防任何意外事件发生。Post 等<sup>[10]</sup>研究了成人先天性心脏病合并肺动脉高压或艾森曼格综合征(Eisenmenger)患者对 NO 吸入治疗的有效性及其与患者中期(5 年)预后的关系,结果

发现,对 NO 吸入治疗有效的患者中期随访生存率高于 NO 吸入治疗无效的患者。

NO 吸入治疗方法的独特疗效引起了学术界的广泛注意和兴趣。由于 NO 的作用比较复杂,并且这种治疗方法比较特殊,NO 气体的生产、储运、临床应用等环节上的安全性尚有待于进一步完善,但其目前尚未成为临床可以常规应用的疗法。

#### 参考文献:

- Oz M C, Ardehali A. Collective review: perioperative uses of inhaled nitric oxide in adults[J]. Heart Surg Forum, 2004, 7(6): E584 - 589.
- Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement[J]. J Card Surg, 2005, 20(2): 171 - 176.
- Rich G F, Lowson S M, Baum V C, et al. Nitric Oxide for Cardiac Disease[J]. Respir Care, 1999, 44(2): 196 - 204.
- Hurfurd W E. Conference Summary: is Inhaled Nitric Oxide Therapeutic[J]? Respir Care, 1999, 44(3): 360 - 365.
- 王亚丽, 张冉. 先心病合并肺动脉高压术后吸入一氧化氮的监护[J]. 华北国防医药, 2002, 14(1): 65 - 66.
- Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al. Inhaled nitric oxide therapy after Fontan - type operations[J]. Surg Today, 2005, 35(1): 31 - 35.
- 程卫平. 应用一氧化氮与苯肾上腺素改善法乐氏四联症患者 SpO<sub>2</sub> 的临床观察[J]. 中华麻醉学杂志, 1998, 18(5): 273 - 275.
- Badesch D B, Abman S H, Ahearn G S, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence - based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2004, 126(1 Suppl): 35S - 62S.
- Branson R D, Hess D R, Campbell R S, et al. Inhaled nitric oxide: systems and monitoring [J]. Respir Care, 1999, 44(3): 281 - 306.
- Post M C, Janssens S, Van de Werf F, et al. Responsiveness to inhaled nitric oxide is a predictor for mid - term survival in adult patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2004, 25(18): 1651 - 1656.

(收稿日期: 2007 - 01 - 23 修回日期: 2007 - 03 - 16)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 单次快速输注加压素对羊内毒素血症血流动力学的影响

脓毒症患者在血流动力学支持治疗时常出现对常用血管升压药的快速耐受。据报道, 单次快速输注垂体后叶加压素能升高对儿茶酚胺耐药脓毒性休克患者的平均动脉压。然而, 大剂量输注加压素可能会伴有严重的不良反应, 包括肺血管收缩和氧输送降低。德国和美国学者假设连续小剂量输入加压素与传统的大剂量给药相比能逆转脓毒症引起的低血压并减小不良反应, 他们使用 27 只成年羊进行了此项慢性研究。实验用微量伤寒沙门菌属内毒素(10 ng · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>)连续静脉输注 40 h, 制成内毒素血症模型 16 h 后, 存活羊(n=24)被随机平均分为连续静脉输注加压素组(2 mg, 连续输注 24 h); 一次大量静脉输注加压素组(1 mg, 连续输注 6 h)和安慰剂组(生理盐水)。结果表明连续输注加压素能有效逆转该组羊的低动脉压(P<0.001), 改善左室做功指数(P<0.05); 一次大量静脉输注加压素可导致心率和心排血量指数降低, 并增加肺血管阻力指数(P<0.001); 这些不良反应可以通过小剂量连续给药避免。研究者认为, 连续输注加压素能稳定内毒素血症时的血流动力学, 改善心肌做功并避免不良反应发生。所以连续小剂量输注加压素可作为治疗脓毒性休克引起动脉压过低的有效方法。

耿世佳, 编译自《Shock》, 2007 - 07 - 21(电子版); 胡森, 审校