

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.016

新生儿疾病专题

吸入一氧化氮治疗早产儿低氧性呼吸衰竭的应用

李晋辉 综述 伍金林 母得志 审校

(1. 四川大学华西第二医院儿科; 2. 四川大学妇儿疾病与出生缺陷教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 动物实验表明, 吸入一氧化氮 (inhaled NO, iNO) 可减少早产动物肺部炎症发生率, 提高表面活性物质功能, 促进肺生长。自 20 世纪 90 年代初 iNO 首次被用于治疗持续性肺动脉高压以来, 已逐渐在新生儿重症监护病房得到应用。虽然多项研究结果均证实 iNO 治疗早产儿低氧性呼吸衰竭 (hypoxic respiratory failure, HRF) 的有效性, 但至今尚无确切证据表明对早产儿可常规使用 iNO 治疗。本文结合国内外近年文献, 就目前 iNO 治疗早产儿的作用机制、治疗的临床方案、iNO 的有效性及安全性做一综述, 以期临床提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15 (12): 1100-1103]

[关键词] 一氧化氮; 缺氧; 呼吸衰竭; 支气管肺发育不良; 早产儿

Clinical application of inhaled nitric oxide in hypoxic respiratory failure of preterm infants

LI Jin-Hui, WU Jin-Lin, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Email:dezhimu@yahoo.com)

Abstract: Inhaled NO (iNO) has been shown to have beneficial effects on decreasing pulmonary inflammation, increasing function of surfactant and improving lung growth in prematurely born animal models. iNO has been gradually applied in the neonatal intensive care unit since its first use for persistent pulmonary hypertension (PPHN) in the early 1990's. Although many research findings have shown the benefits of iNO for hypoxic respiratory failure (HRF) of preterm infants, there is no certain evidence to support the routine use of iNO in premature infants. According to recent literature, the mechanism of iNO therapy, treatment scheme, iNO effectiveness and safety in premature infants were reviewed in this article, so as to provide bases for the clinical use of this treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1100-1103]

Key words: Nitric oxide; Hypoxia; Respiratory failure; Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant

低氧性呼吸衰竭 (hypoxic respiratory failure, HRF) 是导致新生儿, 尤其是早产儿机械通气的主要原因^[1]。据统计, 美国每年因 HRF 而需要机械通气的新生儿约为 3.5 万例^[2]。新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of neonates, PPHN)、呼吸窘迫综合征 (respiratory distress failure, RDS)、胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS)、肺炎是引起新生儿 HRF 的最常见原因。

目前 HRF 的主要治疗包括氧疗、机械通气、肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 以及体外膜肺 (extracorporeal membrane oxygenation,

ECMO)。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是血管内皮细胞合成和分泌的一种血管内皮细胞依赖性舒张因子, 研究表明吸入一氧化氮 (inhaled NO, iNO) 可迅速降低肺动脉压力, 减少心脏右向左分流, 改善氧合, 纠正低氧血症^[3]。近年来, 国内外已认同 iNO 治疗足月儿和近足月儿 (晚期早产儿) PPHN 的有效性。大量的多中心临床研究证实, 对严重 HRF 的足月儿和晚期早产儿, iNO 治疗亦能够迅速改善氧合、降低 ECMO 的使用率^[4-6]。但有关 iNO 对早产儿 HRF 的疗效, 以及应用于早产儿的安全性和有效性, 迄今仍存在争议。

[收稿日期] 2013-05-04; **[修回日期]** 2013-07-10

[基金项目] 国家临床重点专科 (儿科新生儿专业) 建设项目; 长江学者和创新团队发展计划 (PCSIRT0935); 四川省科技厅科技支撑计划项目 (2010FZ0011)。

[作者简介] 李晋辉, 女, 博士, 主治医师。

1 iNO的作用机制

人体内有3种NO合成酶(nitric oxide synthase, NOS): nNOS(神经型)、eNOS(内皮型)、iNOS(诱导型), 在新生儿肺上皮中均有表达^[7]。其中, nNOS和eNOS为钙依赖型, 而iNOS为非钙依赖型。正常情况下, NO在eNOS作用下, 以L-精氨酸为底物, 利用氧生成NO和L-瓜氨酸。而在低氧、炎症因子等病理刺激状态下, iNOS激活表达, 诱导NO大量合成。

研究发现, 发生HRF的早产儿, 在缺氧、炎症介质等因素作用下, 其内源性NO合成暂时受抑制^[8]。而吸入NO后, 肺液中NO浓度及血液中NO代谢产物均显著增高^[9]。NO弥散进入临近血管平滑肌细胞并激活可溶性鸟苷环化酶, 进一步激活环鸟苷酸依赖性蛋白激酶信号通路, 使血管平滑肌细胞舒张^[10]。而iNO的血管舒张作用仅针对肺部血管, 不会影响全身血管张力^[11], 可能是由于: (1) NO分子量小, 具有极高脂溶性, 因此可快速由肺泡弥散, 与肺小动脉直接接触^[12]; (2) NO半衰期很短, 仅有3~5 s, 在血液中可快速被血红素灭活, 而失去与其他部位血管平滑肌作用的机会^[13]。

2 iNO治疗早产儿HRF的临床方案

欧洲国家最早于1992年开始将iNO应用于PPHN治疗^[14], 2011年欧洲药品管理局批准iNO用于治疗34周以上PPHN。美国食品药品监督管理局(FDA)在1999年就批准将iNO应用于治疗足月和晚期早产儿的严重HRF和PPHN^[15]。而在亚洲国家, 日本最早于1994年成立了新生儿iNO治疗研究协会, 并于2001年发表了其首篇多中心临床研究结果^[16]。

关于治疗早产儿HRF的最佳iNO浓度, 各项研究得到的结果亦不尽相同。早期一系列临床研究使用的iNO浓度多为5~40 ppm, 结果发现, 不同吸入浓度对改善早产儿HRF氧合及上机时间无明显差异^[17-19]。近年来基于大量临床多中心研究结果, 国外大多数学者均认同以20 ppm为起始浓度, 5 ppm为维持浓度治疗早产儿HRF, 最长治疗时间可达21 d^[20-21]。美国卫生健康研究与治疗机构推荐的iNO治疗方案为: 对于胎龄>34周的新生儿HRF, NO起始浓度为20 ppm。吸入4 h后, 若氧合改善, 可逐渐减至5 ppm, 可持续吸入14 d; 对iNO治疗不敏感的患儿, 可将NO浓度提高至

40~80 ppm; 并认为短时间吸入高浓度的NO相对安全, 但是持续高浓度吸入则增加发生高铁血红蛋白血症的风险^[22]。

国内iNO治疗尚处于起步阶段, 迄今为止, 绝大部分研究均为小样本、单中心临床研究, 缺乏iNO治疗早产儿HRF的多中心临床研究报道。2007~2008年复旦大学附属儿科医院组织28家协作单位参与的一项临床多中心研究中, 采用以下方案治疗早产儿HRF^[23]: (1) 晚期早产儿组(胎龄34~36⁺周): 初始浓度为10 ppm, 吸入NO后1 h, ①若PaO₂上升>20 mm Hg, 且SpO₂>85%, PaO₂>50 mm Hg, NO减量至5 ppm, 如能耐受, 此后每6~12 h降低1 ppm, 直至撤离NO吸入; ②若PaO₂上升<20 mm Hg, 提高NO浓度至20 ppm吸入1 h; 若PaO₂上升>20 mm Hg, 按前述方法减量; 若PaO₂上升仍<20 mm Hg, 调回NO浓度为10 ppm, 持续吸入3 d后逐渐减停。持续吸入时间小于7 d。(2) 早期早产儿组(胎龄28~33⁺周): 5 ppm吸入浓度, 至少7 d。

3 iNO治疗早产儿HRF的效果

iNO治疗早产儿HRF的疗效, 在不同的临床中心得到的结果亦不相同, 可能与入种、胎龄、出生体重、治疗时间及原发疾病等多因素有关^[8]。多项随机对照研究的分析表明, 对患有HRF的足月儿和晚期早产儿, 尤其是PPHN患儿, iNO可明显改善氧合^[4-5], 并减少ECMO使用和降低患儿病死率^[24]。对于无ECMO应用指征的患儿, 越早应用iNO治疗, 越能缩短住院时间^[25]。Lindwall等^[6]通过一项小样本临床研究发现, 对平均胎龄32周, 平均体重1 940 g的早产儿, 在鼻塞式持续气道正压(nCPAP)给氧中加入小剂量NO(10 ppm)可明显改善HRF患儿氧合状态。

另一项美国的随机双盲对照研究表明, 对早产儿非严重性的HRF, 早期应用iNO可降低病死率和支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生率, 减少严重颅内出血和脑白质病变发生率^[26]。后续研究则进一步证实了iNO可改善神经系统远期预后^[27]。而意大利的一项随机对照临床研究发现, 对于胎龄<30周并发生严重HRF的早产儿, iNO同样可降低病死率和BPD发生率, 但认为对于出生体重<750 g的早产儿, 可能对iNO治疗反应性较低^[28]。

相反, Van Meurs等^[29]对420例胎龄<34周的HRF患儿进行研究, 发现iNO对极低出生体

重危重儿,并不能减少病死率和BPD发生率。Barrington等^[30]对14项随机对照研究总结表明,对于患HRF的危重早产儿,iNO虽然能短期改善氧合,但并不能降低病死率和远期BPD和脑损伤发生率,因此提出iNO不建议作为早产儿HRF的早期解救性治疗。此外,另一项RCT结果表明,对于HRF早产儿,iNO治疗后1年内的生存率无明显改善,并且远期呼吸系统及神经系统致病率亦无改善^[31]。我国近年的一项多中心临床研究也得到了相同的结果,认为iNO虽能够短期改善足月儿和晚期早产儿的氧合,但对早期早产儿氧合状态则无明显改善^[23]。

另有一系列研究提示iNO疗效可能与出生体重有关。Van Meurs等^[29]研究发现,对于胎龄<34周的HRF早产儿,iNO可降低出生体重1000g以上患儿的病死率和BPD发生率,而对出生体重小于1000g的患儿则可能导致更高的病死率和严重颅内出血发生率。Kinsella等^[32]的研究亦得到了一致结果。

4 iNO治疗的风险

早期研究认为iNO可延长出血时间和抑制血小板聚集,可能增加危重早产儿发生颅内出血的风险,因此在一定程度上限制了其使用。但此后的临床研究表明,iNO治疗后,早产儿颅内出血发生率并无显著增加^[26,32],并可减少严重脑损伤的发生率^[33]。

此外,NO具有潜在的氧化应激性,弥散入血液后可与血红蛋白快速反应生成高铁血红蛋白影响氧合。已有研究报道了高浓度吸入NO后,新生儿可发生高铁血红蛋白血症,但在低浓度吸入治疗患儿中,发生率则显著减少^[32,34]。因此,推荐对iNO治疗的早产儿常规监测高铁血红蛋白。Hamon等^[35]研究发现,足月儿吸入<20ppm NO,早产儿吸入<10ppm NO,可避免高铁血红蛋白血症的发生;如果吸入浓度<8ppm,对早产儿可不常规进行高铁血红蛋白监测。

2012年美国的一项临床研究纳入了37家儿童医院的22699例早产儿(胎龄<34周),其中1644例接受iNO治疗,发现iNO治疗后的患儿病死率明显增加(36.3% vs 8.3%, $P<0.05$),并且iNO的治疗方案、开始治疗时间、维持时间及预后均有明显差异^[36]。研究者对这一结果的解释是各临床中心缺乏统一的临床实施标准,提出了规范治疗指南的重要性。对于我国现阶段而言,尽快

制定早产儿iNO治疗的规范指南,规避种种治疗风险,也是势在必行。

5 结语

虽然多项研究结果均证实了iNO治疗的有效性,但至今尚无确切证据表明对早产儿尤其是胎龄<34周的早产儿,HRF可常规使用iNO治疗。美国国立卫生研究院(NIH)于2011发表了关于早产儿iNO治疗的声明,明确指出基于现有临床证据,不推荐对胎龄34周以下的早产儿予以NO吸入治疗^[37]。此外,iNO的毒副作用尚未被充分认识,长期吸入NO的有效性及安全性有待进一步的研究。以上问题的提出,亟待未来大量临床研究结果来证实,以期在统一、规范的实施方案下,指导将iNO早期应用于早产儿危重疾病的治疗。

[参考文献]

- [1] Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): CD002770.
- [2] Sinha S. Surfactant, mechanical ventilation or CPAP for treatment of early respiratory failure in preterm infants: a continuing conundrum? [J]. Indian Pediatr, 2011, 48(8): 599-600.
- [3] Raffay TM, Martin RJ, Reynolds JD. Can nitric oxide-based therapy prevent bronchopulmonary dysplasia? [J]. Clin Perinatol, 2012, 39(3): 613-638.
- [4] Dani C, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(1): 97-103.
- [5] Golombok SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials[J]. Clin Ther, 2010, 32(5): 939-948.
- [6] Lindwall R, Blennow M, Svesson M, Jonsson B, Berggren-Bostrom E, Flanby M, et al. A pilot study of inhaled nitric oxide in preterm infants treated with nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2005, 31: 959-964.
- [7] Sood BG, Wykes S, Landa M, De Jesus L, Rabah R. Expression of eNOS in the lung of neonates with pulmonary hypertension[J]. Exp Mol Pathol, 2011, 91(1): 9-12.
- [8] Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, Perhomaa M, Hallman M. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membrane and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure[J]. J Pediatr, 2012, 161(3): 397-403.
- [9] Posencheg MA, Gow AJ, Truog WE, Ballard RA, Cnaan A, Golombok SG, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants: effect on tracheal aspirate and plasma nitric oxide metabolite[J]. J Perinatol, 2010, 30(4): 275-280.

- [10] Dani C, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(1): 97-103.
- [11] Love LE, Bradshaw WT. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm neonates[J]. *Adv Neonatal Care*, 2012, 12(1): 12-20.
- [12] Muraca MC, Negro S, Sun B, Buonocore G. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, Suppl 1: 47-50.
- [13] Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, Wilson RF, Weiner JZ, Lau BD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(2): e414-22.
- [14] Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(3): 372-380.
- [15] Hamon I, Fresson J, Nicolas MB, Buchweiller MC, Franck P, Hascoet JM. Early inhaled nitric oxide improves oxidative balance in very preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 1): 637-643.
- [16] Yamaguchi N, Togari H, Takase M, Hattori S, Yamanami S, Hasegawa H, et al. A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2001, 43(1): 20-25.
- [17] NINOS(The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(9): 597-604.
- [18] Laubscher B, Greenough A, Kavvadia V, Devane R. Response to nitric oxide in term and preterm infants[J]. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(8): 639-642.
- [19] Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ. Response of preterm infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. NO Collaborative Group[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1997, 24(5): 319-323.
- [20] Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies(EUNO): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9738): 346-354.
- [21] Ahluwalia J, Tooley J, Cheema I, Sweet DG, Curley AE, Halliday HL, et al. A dose response study of inhaled nitric oxide in hypoxic respiratory failure in preterm infants[J]. *Early Human Dev*, 2006, 82(7): 477-483.
- [22] Allen MC, Donohue P, Gilmore M, Cristofalo E, Wilson RF, Weiner JZ, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2010, 195: 1-315.
- [23] Wang YF, Liu CQ, Gao XR, Yang CY, Shan RB, Zhuang DY, et al. Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124(8): 1156-1163.
- [24] Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicenter randomized controlled trial[J]. *Neonatology*, 2007, 91(2): 73-82.
- [25] Askie LM, Ballard RA, Cutter G, Dani C, Elbourne D, Field D, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2010, 10: 15.
- [26] Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22): 2099-2107.
- [27] Patrianakos-Hoobler AI, Marks JD, Msall ME, Huo D, Schreiber MD. Safety and efficacy of inhaled nitric oxide treatment for premature infants with respiratory distress syndrome: follow-up evaluation at early school age[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(4): 524-528.
- [28] Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Cecchi A, Rubaltelli FF. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95(9): 1116-1123.
- [29] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkraz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 13-22.
- [30] Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12: CD000509.
- [31] Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, Kong L, Arendt RE, Cutter G, et al. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(5):1333-1343.
- [32] Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(4): 354-364.
- [33] Ballard RA, Truog WE, Cnann A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(4): 343-353.
- [34] Rhee CJ, Sriram S, Ionchev A, Schreiber MD, Meadow W. Acute haemodynamic effects of inhaled nitric oxide in premature infants with mild-to-moderate respiratory distress[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(2): F183-184.
- [35] Hamon I, Gauthier-Moulinier H, Grelet-Dessieux E, Storme L, Fresson J, Hascoet JM. Methaemoglobinaemia risk factors with inhaled nitric oxide therapy in newborn infants[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(10): 1467-1473.
- [36] Stenger MR, Slaughter JL, Kelleher K, Shepherd EG, Klebanoff MA, Reagan P, et al. Hospital variation in nitric oxide use for premature infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): e945-e951.
- [37] Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH consensus development conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(2): 363-369.

(本文编辑: 邓芳明)