DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0490　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0187-07

一氧化氮吸入治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效

王　璐[1]　左小淑[1]　高文蔚[1]　夏文芳[1]　李　光[1]　柳　舟[1]　石昭坤[1]　方小雨[1]　李镇文[1]　张　浩[2]
宋振举[3]　张召才[4]　邓医宇[5]　邹捍东[1]　詹丽英[1]

[1]武汉大学人民医院重症医学科　湖北　武汉　430060；
[2]麻城市中医医院重症医学科　湖北　麻城　438300；
[3]复旦大学附属中山医院急诊科/复旦大学应急救援与急危重症研究所　上海　200032；
[4]浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省急危重症临床医学研究中心　浙江　杭州　310009；
[5]南方医科大学附属广东省人民医院/广东省医学科学院重症医学科　广东　广州　510000

摘要　目的：评估一氧化氮吸入(iNO)联合标准治疗对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的影响。方法：采集2019年1月—2024年4月的ARDS患者共406例，按照1∶1倾向性评分匹配(PSM)后，分为iNO联合标准治疗(I+S)组和标准治疗(S)组，每组各35例，评估治疗后患者的平均肺动脉压、动脉氧分压/吸入氧浓度百分比(PaO_2/FiO_2)、28 d死亡率等指标。结果：在治疗24 h和48 h后，I+S组患者的平均肺动脉压显著低于S组($P<0.05$)。而且，I+S组的PaO_2/FiO_2在治疗后显著上升($P<0.05$)、可溶性生长刺激表达基因蛋白2(sST2)水平显著下降($P<0.05$)。比较两组非机械通气时间、ICU住院时间、持续性肾脏替代治疗(CRRT)和体外膜肺氧合(ECMO)使用率、28 d死亡率，差异无统计学意义($P>0.05$)。结论：一氧化氮吸入联合标准治疗在改善ARDS患者的肺动脉压、氧合和心肌标志物方面显示出潜在的益处。

关键词　一氧化氮吸入；急性呼吸窘迫综合征；肺动脉压；预后
中图分类号　R459.4
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Clinical efficacy of inhaled nitric oxide therapy for acute respiratory distress syndrome

WANG Lu[1], ZUO Xiaoshu[1], GAO Wenwei[1], XIA Wenfang[1], LI Guang[1], LIU Zhou[1], SHI Zhaokun[1], FANG Xiaoyu[1], LI Zhenwen[1], ZHANG Hao[2], SONG Zhenju[3], ZHANG Zhaocai[4], DENG Yiyu[5], ZOU Handong[1], ZHAN Liying[1]

[1]Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Critical Care Medicine, Macheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Macheng 438300, Hubei, China;
[3]Dept. of Emergency, Zhongshan Hospital Fudan University & Institute of Emergency Rescue and Critical Care, Fudan University, Shanghai 200032, China;
[4]Dept. of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Province Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;

课题来源：国家重点研发计划(编号：2021YFC2501800)；国家自然科学基金资助项目(编号：82272226)；武汉市知识创新专项项目(编号：2023020201010165)；武汉大学人民医院交叉创新人才项目(编号：JCRCZN-2022-017)
作者简介：王璐，女，1987—，医学博士，主要从事ARDS临床及机制研究，E-mail: wanglu@whu.edu.cn
通信作者：詹丽英，女，1971—，医学博士，主任医师，主要从事ARDS临床及机制研究，E-mail: zhanliying@whu.edu.cn

[5]*Dept. of Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510000, Guangdong, China*

Abstract

Objective: To evaluate the effect of nitric oxide inhalation (iNO) combined with standard therapy on patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** A total of 406 ARDS patients collected from January 2019 to April 2024 were divided into two groups: the iNO combined with standard treatment (I+S) group and the standard treatment (S) group, with 35 patients in each group, according to a 1∶1 propensity score matching (PSM). The mean pulmonary artery pressure, arterial oxygen pressure/inspiratory oxygen fraction ratio (PaO_2/FiO_2), 28-day mortality, and other treatment outcomes were evaluated. **Results:** After 24 and 48 hours of treatment, respectively, the mean pulmonary artery pressure in the I+S group was significantly lower than in the S group ($P<0.05$). In addition, PaO_2/FiO_2 in the I+S group was significantly increased after treatment ($P<0.05$), and the sST2 level was significantly decreased ($P<0.05$). No significant difference was found in the duration of non-mechanical ventilation, length of ICU stay, use of continuous renal replacement therapy (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and 28-day mortality between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** iNO combined with standard therapy shows potential benefits in improving pulmonary artery pressure, oxygenation, and cardiac biomarkers in patients with ARDS.

Key Words Nitric Oxide Inhalation; Acute Respiratory Distress Syndrome; Pulmonary Artery Pressure; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是由感染、创伤等原因导致以肺炎症性水肿、顺应性降低、顽固性低氧血症为特征的综合征[1]。其典型病理特征是肺泡-毛细血管内皮通透性增加。ARDS的发病率占ICU住院患者的10%、机械通气患者的23%[2-3]。尽管肺保护性通气策略、俯卧位通气等治疗取得了一些进展,但重症ARDS患者的死亡率仍高达45%[1,4]。研究表明,肺血管的异常收缩及重塑与ARDS的不良预后密切相关[5]。ARDS中肺泡毛细血管通透性增加导致肺泡积液和通气不足,引起肺血管收缩,增加肺循环阻力;炎症和组织损伤引起肺血管重塑,加剧阻力;ARDS患者通气-血流失衡,进一步升高肺血管压力;炎症介质如内皮素-1(ET-1)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)促进血管收缩和重塑;肺血管阻力增加导致右心室后负荷上升,直接损害右心功能[5-6]。43%的ARDS患者伴有肺动脉高压,且23%的患者有肺动脉高压合并右心室扩张[7]。因此,降低异常升高的肺动脉压是ARDS血管治疗的关键。

一氧化氮吸入治疗(nitric oxide inhalation,iNO)已被批准用于治疗新生儿持续性肺动脉高压多年,随后被进一步用于治疗ARDS、高原性肺水肿和COVID-19等疾病[8]。研究表明,iNO可以改善ARDS患者的动脉氧分压/吸入氧浓度百分比(PaO_2/FiO_2)及通气/灌注(V/Q)比[9]。一氧化氮(nitric oxide,NO)在机体内由组成型和诱导型NO合成酶在血管内皮细胞中氧化*L*-精氨酸和*L*-瓜氨酸产生。NO通过激活可溶性鸟苷环化酶减轻毛细血管平滑肌的张力。iNO通过选择性舒张通气肺单位的平滑肌细胞改善V/Q比值,并降低右心室负荷、减少血小板聚集[10-11]。尽管有研究表明iNO治疗ARDS患者与急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)有关[12],但研究纳入的ARDS和AKI诊断标准的异质性影响研究结果。因此本研究运用倾向性得分匹配(Propensity Score Matching,PSM)评估iNO在ARDS患者中的疗效及其对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采集2019年1月—2024年4月于武汉大学人民医院重症医学科收治的406例ARDS患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)ARDS诊断标准:符合“2012年ARDS柏林诊断

标准”[13]，并根据指南给予标准治疗[4]；(3)住院时间>48 h。排除标准：(1)严重心力衰竭[纽约心脏病协会(New York Heart Association，NYHA)心功能分级Ⅲ～Ⅳ级]；(2)恶性肿瘤；(3)既往有肝硬化、腹水、长期行透析治疗等慢性肝肾功能不全患者；(4)入院后48 h内死亡；(5)失访或资料不全患者。本研究获得武汉大学人民医院伦理委员会的批准(WDRY2024-K161)。

1.2　NO吸入方法　治疗用NO气体分装于铝合金钢瓶内，NO经流量计调节NO吸入浓度为5～20 ppm(1 ppm=1×10^{-6})，经Y管接入鼻氧管或呼吸机供气管道，NO吸入前后监测血气、电解质、血生化指标及高铁血红蛋白浓度。

1.3　采集临床资料　根据医院信息管理系统(Hospital Information System，HIS)采集患者的临床资料，包括人口统计学信息(年龄、性别)、临床数据[ARDS的直接或间接危险因素、APACHE Ⅱ评分、SOFA评分、总胆红素、肌酐、血小板计数、D-二聚体、C反应蛋白(C reactive protein，CRP)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A，SAA)、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因蛋白2(sST2)、平均动脉压(mean arterial pressure，MAP)、中心静脉压(central venous pressure，CVP)、平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure，mPAP)、PaO_2/FiO_2、平台压、潮气量、血管活性药物]、影像资料(CT、超声等)、预后信息[无呼吸机天数、28 d死亡率、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation，ECMO)、肺外器官衰竭时间、第3天需要机械通气、第7天需要机械通气、ICU住院时间等]。

1.4　统计学分析　运用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析，其中计数资料以例数(百分比)表示，组间比较运用χ^2检验；符合正态分布的连续性变量以均数±标准差表示，组间比较运用t检验；非正态分布的连续性变量使用中位数(四分位数间距)表示，组间比较运用Mann-Whitney U检验。PSM：本研究采用R 4.3.0软件进行1∶1倾向性匹配降低研究中可能存在的偏倚。通过多元Logistic回归模型为iNO联合标准治疗组(I+S)和标准治疗组(S)计算各自的倾向性评分，筛选出具有显著差异的协变量。本研究纳入匹配过程的协变量包括年龄、性别、病因、APACHE Ⅱ评分、SOFA评分。卡钳值设为0.2。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基线资料的比较　依据排除标准，共排除123例患者：严重心力衰竭者18例；恶性肿瘤者11例；既往有肝硬化、腹水、长期行透析治疗等慢性肝肾功能不全患者33例；入院后48 h内死亡者13例、失访/资料不全者48例。最终纳入ARDS患者共283例，其中I+S组41例，S组242例，两组的年龄和间接病因比较差异有统计学意义。按照1∶1倾向性评分匹配后，每组各纳入35例，纳入患者的年龄为67.50(58.25，73.00)岁，APACHE Ⅱ评分为16.50(12.25，21.00)，SOFA评分为9.00(7.00，11.00)。两组PSM前后的临床资料分别见表1和表2。S组和I+S组的平均肺动脉压分别为29.00(27.00，33.50) mmHg和29.00(26.00，32.00) mmHg($P>0.05$，表3)。

2.2　两组患者治疗前后血流动力学及心功能比较　两组患者治疗24 h后，I+S组较S组平均肺动脉压显著下降；治疗48 h后，I+S组较S组CVP、平均肺动脉压显著下降($P<0.05$)。治疗24 h后，I+S组的PaO_2/FiO_2从94.00(72.00，112.50) mmHg上升至117.00(104.00，177.50) mmHg，治疗48 h后可上升至140.00(119.00，157.50) mmHg，且较S组上升幅度更大($P<0.05$)。治疗24 h后，I+S组较S组的血浆sST2水平显著下降，且治疗48 h后I+S组sST2显著下降至271.17(180.74，335.95) ng/mL($P<0.05$)。两组治疗前后MAP和NT-proBNP无显著变化($P>0.05$，见表3)。

2.3　两组患者治疗疗效及预后比较　两组患者治疗后非机械通气时间、ICU住院时间、CRRT使用率、ECMO使用率、第3天需要机械通气、第7天需要机械通气比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，I+S组和S组28 d死亡率分别为17.14%和28.57%($P>0.05$，表4)。

3　讨论

肺动脉高压及右心室功能障碍是ARDS的独立危险因素[14-15]，因此基于优化血流动力学和肺气体交换的治疗方法尤其重要[16]。ARDS中的低氧和高碳酸血症导致血流分布异常、肺动脉高压和右心室功能不全；并且内皮细胞功能受损、血管炎症和血栓形成等损伤导致肺通气不良区域的V/Q比值降低，而通气良好区域V/Q比值升高，这造成了ARDS肺部通气的不均一性[16]。肺泡分流和肺泡

表1 两组患者PSM前临床资料比较[$M(P_{25},P_{75})$;例(%);$\bar{x}\pm s$]

参数	总体(n=283)	S组(n=242)	I+S组(n=41)	P	SMD
年龄(岁)	59.00(47.00, 69.50)	57.50(45.00, 68.00)	68.00(59.00, 72.00)	<0.001*	−0.731
男性	175(61.84)	148(61.16)	27(65.85)	0.567	−0.096
有吸烟史	105(37.10)	89(36.78)	16(39.02)	0.783	−0.047
直接病因				0.914	
误吸	25(8.83)	21(8.68)	4(9.76)		
肺炎	158(55.83)	135(55.79)	23(56.10)		
创伤	16(5.65)	15(6.20)	1(2.44)		
其他	24(8.48)	21(8.68)	3(7.32)		
无	60(21.2)	50(20.66)	10(24.39)		
间接病因				0.032*	
脓毒症	129(45.58)	112(46.28)	17(41.46)		0.097
胰腺炎	13(4.59)	9(3.72)	4(9.76)		−0.319
其他	23(8.13)	16(6.61)	7(17.07)		−0.421
无	118(41.70)	105(43.39)	13(31.71)		0.236
APACHE Ⅱ评分	17.00(12.00, 21.00)	16.00(12.00, 21.00)	17.00(12.00, 21.00)	0.784	−0.038
SOFA评分	8.00(5.00, 11.00)	8.00(5.00, 11.00)	9.00(7.00, 11.00)	0.118	−0.262
平台压(cmH_2O)	25.78±3.11	25.73±3.11	26.10±3.17	0.487	−0.118
潮气量(mL/kg)	8.34±0.80	8.32±0.81	8.41±0.68	0.534	−0.103
使用血管活性药物	103(36.40)	92(38.02)	11(26.83)	0.169	−0.230
PLT(10^9/L)	214.15±74.18	212.70±72.52	222.71±83.78	0.425	−0.138
D-二聚体(ng/mL)	2.64±4.90	2.54±4.75	3.25±5.78	0.389	−0.151
TBIL(μmol/L)	8.60(5.50, 12.00)	8.60(5.50, 12.00)	8.60(5.50, 11.80)	0.698	−0.516
Cr(μmol/L)	73.00(69.00, 78.00)	73.00(69.00, 77.75)	75.00(70.00, 79.00)	0.294	−0.096
CRP(mg/L)	56.00(30.50, 125.00)	56.00(30.25, 122.00)	57.00(34.00, 150.00)	0.675	−0.115
SAA(mg/L)	179.00(105.00, 246.00)	172.50(106.00, 243.00)	198.00(104.00, 253.00)	0.336	−0.155

*P<0.05

死腔的交替形成,并导致特定的肺血管收缩、促炎和促凝血的表型。而机械通气和其他呼吸支持策略(无创通气和高流量氧疗)并不能改变V/Q比,目前仅俯卧位通气可以通过血流重力重新优化V/Q比并改善氧饱和度[17]。由于肺泡死腔的增加与ARDS患者的死亡率独立相关[18],因而使用肺血管扩张剂(吸入NO等)成为了ARDS中潜在的重要治疗靶点。

一氧化氮吸入治疗最早应用于新生儿肺动脉高压的治疗,而在成人中报道较少。Fierobe等[19]最早报道13例损伤评分≥2.5且平均肺动脉压>30 mmHg的患者,一氧化氮吸入后动脉氧合改善[PaO_2/FiO_2:(103±47) *vs* (142±63)],肺动脉压下降[(36.1±4.5) *vs* (31.3±6.1) mmHg];每搏输出量和心率没有变化。Rossaint等[20]给予10例重度ARDS患者初始吸入18 ppm后以33 ppm的NO维持,联合静脉输注PGI2[4 ng/(kg·min)],可将平均肺动脉压从(33±2) mmHg降低至(28±1) mmHg,右心室射血分数从(28±2)%增加到(32±2)%,右心室舒张末期容积指数降低、右心室收缩末期容积指数升高,且平均动脉压和心脏指数无显著变化。随着研究的深入,大样本量随机对照试验(385例)发现,吸入NO 5 ppm可以改善中度急性肺损伤(PaO_2/FiO_2≤250)患者24 h内的PaO_2,但不影响辅助通气时间或死亡率[21]。国内关于iNO治疗应用于ARDS的报道较少。蒋志彬等[22]对17例感染性休克并发ARDS患者行机械通气及Swan-Ganz导管检查,吸入10 mmol/L NO后,患者的动脉血氧分压、血氧饱和度及氧合指数分别由(8.67±2.15) kPa(1 kPa=7.5 mmHg),(0.86±0.08)和(9.63±3.07) kPa上升至(17.74±8.82) kPa,(0.95±0.08)和(25.33±11.36) kPa,肺内分流率由(47.4±13.3)%下降至(28.1±12.7)%。且有研究[23-24]证实吸入外源性NO具有较好的肺血管扩张选择性,在降低肺动脉压的同时能改善气体交换功能,并发症发生率较对照组也无明显差异。一项荟萃分析[25]在9项同质随机试验中对1 142名患者进行了分析,发现接受iNO的重度ARDS患者的死

表 2　两组患者 PSM 后临床资料比较[$M(P_{25},P_{75})$；例(%)；$\bar{x}\pm s$]

参数	总体 (n=70)	S组(n=35)	I+S组 (n=35)	P	SMD
年龄(岁)	67.50 (58.25, 73.00)	68.00 (58.50, 74.00)	67.00 (58.50, 71.50)	0.962	−0.164
男性	44 (62.86)	20 (57.14)	24 (68.57)	0.322	−0.231
有吸烟史	27 (38.57)	14 (40.00)	13 (37.14)	0.806	0.058
直接病因				0.692	
误吸	7 (10.00)	3 (8.57)	4 (11.43)		−0.102
肺炎	40 (57.14)	21 (60.00)	19 (54.29)		0.117
创伤	2 (2.86)	2 (5.71)	0 (0.00)		0.246
其他	6 (8.57)	3 (8.57)	3 (8.57)		0.000
无	15 (21.43)	6 (17.14)	9 (25.71)		−0.227
间接病因				0.788	
脓毒症	36 (51.43)	20 (57.14)	16 (45.71)		0.231
胰腺炎	3 (4.29)	1 (2.86)	2 (5.71)		−0.171
其他	7 (10.00)	3 (8.57)	4 (11.43)		−0.102
无	24 (34.29)	11 (31.43)	13 (37.14)		−0.123
APACHE Ⅱ评分	16.50 (12.25, 21.00)	15.00 (13.00, 20.00)	17.00 (11.50, 21.50)	0.958	0.006
SOFA评分	9.00 (7.00, 11.00)	9.00 (6.50, 11.00)	9.00 (7.00, 11.00)	0.745	0.080
平台压(cmH_2O)	25.99±3.01	25.91±2.80	26.06±3.24	0.844	−0.051
潮气量(mL/kg)	8.30±0.77	8.17±0.84	8.42±0.68	0.181	−0.294
使用血管活性药物	21 (30.00)	11 (31.43)	10 (28.57)	0.794	−0.062
PLT(10^9/L)	223.06±77.87	220.40±73.51	225.71±82.99	0.778	−0.072
D-二聚体(ng/mL)	2.93±5.18	2.87±4.48	2.99±5.87	0.920	−0.028
TBIL(μmol/L)	8.60 (5.88, 12.52)	8.60 (6.50, 12.35)	8.60 (6.25, 12.35)	0.962	−1.150
Cr(μmol/L)	74.00 (68.25, 78.00)	72.00 (67.50, 77.00)	75.00 (69.50, 79.50)	0.200	−1.003
CRP(mg/L)	57.00 (36.00, 96.50)	64.00 (40.50, 95.00)	55.00 (31.00, 91.00)	0.414	−0.016
SAA(mg/L)	201.50 (114.75, 251.75)	201.00 (146.00, 248.50)	202.00 (96.00, 261.00)	0.934	0.118

表 3　两组患者治疗前后血流动力学及心功能比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	时间	MAP (mmHg)	CVP (cmH_2O)	mPAP (mmHg)	PaO_2/FiO_2 (mmHg)	NT-proBNP (pg/mL)	sST2 (ng/mL)
S组	治疗前	80.00	11.00	29.00	100.00	381.01	598.00
(n=35)		(68.00, 91.00)	(7.50, 15.00)	(27.00, 33.50)	(77.00, 113.50)	(99.55, 578.50)	(426.00, 1 105.50)
	治疗后	83.00	11.00	28.00	110.00	430.09	547.00
	24 h	(72.300, 91.00)	(7.50, 14.00)	(25.00, 33.00)	(89.00, 133.10)	(185.50, 674.68)	(457.00, 976.50)
	治疗后	81.62	9.00	27.00	117.00	392.71	398.00
	48 h	(69.99, 90.18)	(7.48, 12.50)	(24.50, 30.50)	(99.00, 140.10)*	(228.00, 598.13)	(345.50, 576.50)*
I+S组	治疗前	78.00	11.00	29.00	94.00	334.34	499.00
(n=35)		(62.00, 90.50)	(8.50, 14.00)	(26.00, 32.00)	(72.00, 112.50)	(150.52, 544.50)	(386.50, 916.00)
	治疗后	79.00	10.00	25.00	117.00	377.20	472.00
	24 h	(65.03, 88.50)	(8.80, 12.66)	(23.50, 27.00)*#	(104.00, 177.50)*#	(139.55, 626.18)	(351.40, 714.55)#
	治疗后	71.20	8.00	24.00	140.00	370.55	271.17
	48 h	(63.00, 80.00)	(7.00, 10.00)*#	(21.30, 26.00)*#	(119.00, 157.50)*#	(147.70, 580.53)	(180.74, 335.95)*#

与同组治疗前比较，*P<0.05；与同一时间S组比较，#P<0.05；MAP：平均动脉压；CVP：中心静脉压；mPAP：平均肺动脉压；NT-proBNP：N末端B型利钠肽前体；sST2：可溶性生长刺激表达基因蛋白2

亡率没有降低，且PaO_2/FiO_2(70～200 mmHg)亚组分析未明确iNO降低死亡率的临界值。另一项Meta分析[11]研究发现iNO可以显著改善ARDS患者的PaO_2/FiO_2及氧合指数，对长期死亡率(38.2% *vs* 37.5%)、28 d死亡率(34.4% *vs* 32.0%)、无呼吸机天数无显著影响，但iNO组急性肾损伤的增加有统计学意义。因此，基于对不良反应的担忧，中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南对iNO不作高级别推荐[26]。

COVID-19流行后，有较多报道聚焦于iNO应

表4 两组患者治疗疗效及预后比较[$M(P_{25},P_{75})$;例(%)]

参数	合计(n=70)	S组(n=35)	I+S组(n=35)	P
非机械通气时间(d)	7.00(5.00, 10.75)	7.00(5.00, 11.00)	8.00(5.00, 10.00)	0.915
ICU住院时间(d)	8.00(5.00, 12.00)	9.00(6.00, 12.00)	8.00(4.50, 11.50)	0.588
CRRT	2(2.86)	0(0.00)	2(5.71)	0.473
ECMO	5(7.14)	2(5.71)	3(8.57)	1.000
第3天需要机械通气	26(37.14)	15(42.86)	11(31.43)	0.322
第7天需要机械通气	32(45.71)	18(51.43)	14(40.00)	0.337
28 d死亡	16(22.86)	10(28.57)	6(17.14)	0.255

ICU:重症监护病房;CRRT:连续肾脏替代治疗;ECMO:体外膜肺氧合

用于COVID-19相关ARDS的治疗,其疗效结果不一。Bonizzoli等[27]通过超声心动图检查评估了iNO治疗12例COVID-19相关ARDS患者,结果发现iNO并不影响肺动脉收缩压,也不影响心室大小和功能,通气数据和氧合也无显著变化。而另一项研究[28]发现,iNO可以改善PaO_2/FiO_2及氧合指数,但两组的30 d死亡风险和住院死亡风险相似;iNO组的无呼吸机天数明显减少,ICU和医院住院时间明显更长;iNO组的AKI和医院/呼吸机获得性肺炎的发生率更高。

iNO在ARDS的治疗中仍难以达成一致意见,这可能与ARDS的诊断标准尚未统一且其发病机制表现出明显的异质性有关。为了减少选择偏差,本研究通过匹配具有相似倾向得分的个体,确保了实验组和对照组在关键协变量上的平衡,使得研究结果更加可靠;且在随机对照试验不可行的情况下,PSM可以模拟随机分配的效果,为因果推断提供接近随机化实验的强度,增强了研究结论的有效性。通过控制混杂变量,PSM还能提高因果关系的推断准确性[29]。另外本研究纳入的ARDS患者仍参考2012柏林标准[13],是由于纳入的病例是在广泛使用柏林标准评估后诊断的病例。随着ARDS全球新定义的推出,其引入的诊断工具更新、诊断场景分类以及对氧合评估的优化,将有效促进未来临床研究中ARDS病例标准化的进程[30]。

综上所述,一氧化氮作为一种选择性肺血管舒张剂,能够降低肺动脉压力,减轻心脏负担,在改善ARDS患者的氧合和肺血流分布方面显示出巨大潜力。通过动态监测患者的氧合状态和肺功能,一氧化氮吸入治疗为ARDS患者提供了一种可能的有效治疗手段,有助于提高生存率、促进早期康复、缩短住院时间,并降低死亡率。

参考文献

[1] Gorman E A, O'Kane C M, McAuley D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: Diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170.

[2] Bellani G, Laffey J G, 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.

[3] Zafar K. Incidence of acute respiratory distress syndrome[J]. JAMA, 2016, 316(3): 347.

[4] Grasselli G, Calfee C S, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: Definition, phenotyping and respiratory support strategies [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7): 727-759.

[5] Borek I, Birnhuber A, Voelkel N F, et al. The vascular perspective on acute and chronic lung disease[J]. J Clin Invest, 2023, 133(16): e170502.

[6] Revercomb L, Hanmandlu A, Wareing N, et al. Mechanisms of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 624093.

[7] Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, et al. Right ventricle dilation as a prognostic factor in refractory acute respiratory distress syndrome requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. Minerva Anestesiol, 2016, 82(10): 1043-1049.

[8] Strickland B, Stuart Harris N. Adapting nitric oxide: A review of its foundation, uses in austere medical conditions, and emerging applications[J]. Nitric Oxide, 2024, 146: 58-63.

[9] Bosch N A, Law A C, Vail E A, et al. Inhaled nitric oxide *vs* epoprostenol during acute respiratory failure: An observational target trial emulation[J]. Chest, 2022, 162(6): 1287-1296.

[10] Redaelli S, Pozzi M, Giani M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: Rationale and clinical applications[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2023, 36(3): 112-126.

[11] 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, 2016(6): CD002787.

[12] Ruan S Y, Huang T M, Wu H Y, et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 137.

[13] ARDS Definition Task Force, Ranieri V M, Rubenfeld G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[14] Saydain G, Awan A, Manickam P, et al. Pulmonary hypertension an independent risk factor for death in intensive care unit: Correlation of hemodynamic factors with mortality[J]. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015, 9: 27-33.

[15] Sato R, Dugar S, Cheungpasitporn W, et al. The impact of right ventricular injury on the mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 172.

[16] Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: Prevalence, predictors, and clinical impact[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 862-870.

[17] Sud S, Fan E, Adhikari N K J, et al. Comparison of venovenous extracorporeal membrane oxygenation, prone position and supine mechanical ventilation for severely hypoxemic acute respiratory distress syndrome: A network meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2024, 50(7): 1021-1034.

[18] Lecompte-Osorio P, Pearson S D, Pieroni C H, et al. Bedside estimates of dead space using end-tidal CO_2 are independently associated with mortality in ARDS[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 333.

[19] Fierobe L, Brunet F, Dhainaut J F, et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(5): 1414-1419.

[20] Rossaint R, Slama K, Steudel W, et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 1995, 21(3): 197-203.

[21] Taylor R W, Zimmerman J L, Dellinger R P, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(13): 1603-1609.

[22] 蒋志彬，刘励军，王英，等 . 一氧化氮吸入对感染性休克并发急性呼吸窘迫综合征患者氧合功能的作用及血流动力学的安全性研究[J]. 中国危重病急救医学，2000, 12(9): 549-551.
Jiang Z B, Liu L J, Wang Y, et al. Study on the effects of nitric oxide inhalation on the improvement of oxygenation and hemodynamic status in patients with septic shock complicated with acute respiratory distress syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2000, 12(9): 549-551.

[23] 赵鸣雁，马勇胜，于凯江，等 . 外源性一氧化氮吸入治疗急性呼吸窘迫综合征[J]. 中国急救医学，2002, 22(8): 454-455.
Zhao M Y, Ma Y S, Yu K J, et al. Inhaled extrinsic nitric oxide to treat ARDS[J]. Chin J Crit Care Med, 2002, 22(8): 454-455.

[24] 杜亚芳，黄国华，徐小彭，等 . 两种同期联合吸入一氧化氮治疗重度急性呼吸窘迫综合征致难治性呼吸衰竭的临床疗效对比分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版)，2018, 11(1): 82-85.
Du Y F, Huang G H, Xu X P, et al. Comparison of two kinds of simultaneous inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory distress syndrome with refractory respiratory failure[J]. Chin J Lung Dis Electron Ed, 2018, 11(1): 82-85.

[25] Adhikari N K, Dellinger R P, 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.

[26] 中国研究型医院学会危重医学专委会，宁波诺丁汉大学 GRADE 中心 . 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J]. 中国研究型医院，2023, 10(5): 9-24.
Chinese Society of Critical Care Medicine, Research Hospital Association, Ningbo Nottingham University GRADE Center. Guidelines for diagnosis of adult acute respiratory distress syndrome(ARDS) in China and non-mechanical ventilation treatment(2023)[J]. J Chin Res Hosp, 2023, 10(5): 9-24.

[27] Bonizzoli M, Lazzeri C, Cianchi G, et al. Effects of rescue inhaled nitric oxide on right ventricle and pulmonary circulation in severe COVID-related acute respiratory distress syndrome[J]. J Crit Care, 2022, 72: 153987.

[28] Al Sulaiman K, Korayem G B, Altebainawi A F, 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]. Crit Care, 2022, 26(1): 304.

[29] Yao X I, Wang X F, Speicher P J, et al. Reporting and guidelines in propensity score analysis: A systematic review of cancer and cancer surgical studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(8): djw323.

[30] Matthay M A, Arabi Y, Arroliga A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47.

（2024-07-02 收稿）
编辑　沈建国