

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.05.15

体外循环膜肺添加一氧化氮的临床应用进展

要惜梦(综述),周成斌(审校)

[摘要]: 通过体外循环膜肺添加一氧化氮气体,发挥一氧化氮抗炎、氧化游离血红蛋白、改善循环等作用,临床显示对心脏和肾脏有明确保护作用,对肺脏的保护作用不明确。该模式使用一氧化氮有可能产生高铁血红蛋白血症、二氧化氮、增加出血风险以及出现肺高压反跳。对于膜肺加入一氧化氮的时机、治疗浓度、不同膜肺的通透性等诸多方面,仍需进一步研究。

[关键词]: 一氧化氮;体外循环;膜肺;心肌保护

Clinical application of nitric oxide via membrane oxygenator during cardiopulmonary bypass

Yao Ximeng, Zhou Chengbin

Department of Cardiac Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial Key Laboratory of South China Structural Heart Disease, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

[Abstract]: Nitric oxide (NO) can inhibit inflammation, oxidize free hemoglobin and improve circulation. NO has been demonstrated to have a myocardial and renal protective effect by delivering to the membrane oxygenator during cardiopulmonary bypass (CPB). It also has adverse reactions such as methemoglobinemia formation, nitric dioxide (NO₂) production, bleeding and pulmonary hypertension rebound. It is necessary to further explore the appropriate time of administration, optimal concentration and permeability of different oxygenators.

[Key words]: Nitric oxide; Cardiopulmonary bypass; Oxygenators; Myocardial protection

心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)易产生缺血再灌注损伤及全身炎症反应,影响器官功能,增加心脏手术围术期并发症的风险。一氧化氮(nitric oxide, NO)是由一氧化氮合成酶以左旋精氨酸为底物,经氧化反应生成的一种具有多种生理活性的小分子化学物质,通过扩张血管,抑制中性粒细胞激活、血小板聚集,以减少多种炎性介质的产生^[1-2]。有研究显示 NO 加入 CPB 膜肺,通过其气血界面进入血液,不经肺代谢,能改善 CPB 引起的全身炎症反应^[3]。现对 CPB 膜肺添加 NO 的临床应用进展做一综述。

基金项目: 国家科技计划项目(2018YFC1002600);广东省科技计划项目(2017A070701013,2017B090904034,2017B030314109)

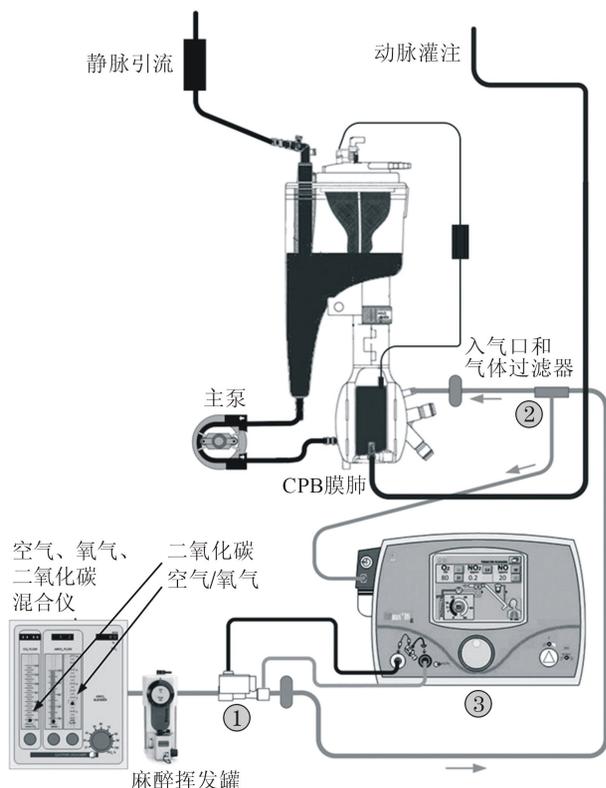
作者单位: 515000 汕头,汕头大学医学院[要惜梦(研究生)];510080 广州,广东省心血管病研究所,广东省华南结构性心脏病重点实验室,广东省人民医院,广东省医学科学院心外科

1 膜肺气源管路连接 NO 装置

在空氧混合器和麻醉挥发罐之后的气源管路(图1的①)上增加一个 NO 气体入口。在气体过滤器和膜肺入口位置前将一个三通管接入气体管路(图1的②),在三通管顶部连接 NO 采样管道,通过这条采样管道监测膜肺入口处的 NO 浓度,并通过反馈回路返回到 NO 装置(图1的③),NO 装置可以根据设定的目标浓度精准调整 NO 输送量,从而达到治疗效果^[4]。每个 CPB 中心可根据自身习惯进行管路调整连接 NO 装置,但基本连接方式是一致的。

2 不同类型 CPB 膜肺添加 NO 的安全性

Bennett 等^[4]总结前人研究的研究结果显示,在 Terumo FX 系列膜肺中使用 NO 没有明确副作用。James 等^[1]和 Checchia 等^[2]分别使用 Terumo FX 系列、RX05 膜肺未发生相关并发症(表1)。而其他文献中没有指明使用何种类型膜肺,但也未报道副作



注:①:NO 气体接入 CPB 管路的入口;②:NO 采样管路接入 CPB 管路的入口;③:NO 输送和监测装置。

图 1 CPB 管路添加 NO 的图示^[4]

用。由于 CPB 膜肺均采用聚丙烯 (polypropylene, PP) 中空纤维膜编织, 因此虽然膜肺品牌、型号不同, 但 NO 都是通过 PP 中空纤维膜进入血液。现有临床文献显示往膜肺气源中添加 NO 是可行的。

3 CPB 膜肺添加 NO 的浓度和时机

在涉及 CPB 膜肺添加 NO 的临床研究中, NO 使用浓度从 20 ppm 到 80 ppm^[1-2,5-7], 儿童和成人都能安全使用。已出版文献均未见添加 NO 后产生任何风险, 证实了 NO 的安全性(表 2), 多数研究者选择加入低浓度 NO(等于或小于 20 ppm)以达到治疗目的, 但 NO 理想治疗浓度仍有待进一步研究。

目前对于 CPB 膜肺添加 NO 的时机尚无定论。大部分研究者都是在 CPB 开始同时添加 NO。唯有 Kamenshchikov 等^[5]明确提出, 应在阻断主动脉, 即心肌缺血开始之前补充 NO, 可更好保护心肌。

4 CPB 膜肺添加 NO 对重要器官的影响

4.1 心脏 研究表明, NO 在缺血再灌注损伤的心脏保护机制中起重要作用。冠状动脉旁路移植术患者在 NO 供体(硝普钠)治疗后促炎性细胞因子下降^[5]。缺血再灌注的动物模型中, NO 诱导新生血

管形成并改善心肌储备功能; 通过呼吸机吸入 NO 可降低心肌损伤标志物并缩小心肌梗死范围^[5]。临床研究也显示 CPB 膜肺中添加 NO 可以减少 CPB 过程中的心肌损伤。Checchia 等^[2]报道 8 名法洛四联症矫治术患儿在膜肺气源中添加 NO, 患儿血清炎性因子和心肌损伤标志物减少, 机械通气时间和 ICU 停留时间缩短。一项大型单中心研究表明, CPB 膜肺给予 NO 后可降低心脏术后低心排量综合征发生率, 以 2 周岁以下的儿童最为明显^[1]。Gianetti 等^[3]研究证明, 成人 CPB 期间膜肺加入 NO 并联合术后吸入 NO, 可降低心肌损伤标志物峰值水平。Kamenshchikov 等^[5]发现冠状动脉旁路移植术患者 CPB 期间膜肺添加 NO, 术后血管活性药物的用量减少, 间接证明了 NO 可以预防心肌顿抑和左心室功能不全(表 1)。

4.2 肾脏 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是心脏手术后常见和主要的并发症, 与短期和长期的发病率以及死亡率上升相关^[6,8]。Checchia 等^[2]研究发现, 患儿 CPB 期间添加 NO, 术后利尿剂用量减少, 表明该方式可以改善肾脏血管内皮功能, 促进液体平衡, 提供肾保护。2018 年美国心脏协会年会上, Kamenshchikov 等^[8]公布成人 CPB 期间膜肺加入 NO 对肾脏的保护作用, 与安慰剂组相比, NO 组 AKI 发生率显著降低。

长时间 CPB 和心内吸引导致血浆游离血红蛋白 (free hemoglobin, FHb) 增高是围术期肾损伤的重要危险因素^[6]。一项关于多瓣膜置换术的研究中, 术中 CPB 膜肺和术后 24 h 呼吸机内给予 NO, NO 与 FHb 结合生成高铁血红蛋白 (methemoglobin, Met-Hb), 可有效地预防 AKI 并降低长期肾功能不全发生率^[6](表 1)。

4.3 肺脏 临床上通过呼吸机吸入 NO 已广泛应用于急性呼吸窘迫综合征和新生儿肺动脉高压等。NO 使肺血管内皮细胞环磷酸鸟苷升高从而扩张血管及支气管平滑肌, 降低肺动脉高压, 改善氧合。CPB 膜肺加入 NO 通过 PP 中空纤维膜直接进入体循环, 抑制中性粒细胞等炎性细胞黏附, 中和氧自由基^[7], 改善肺功能(表 1)。Gianetti 等^[3]在 CPB 膜肺中加入 NO, 观察到 NO 对外周血管阻力没有影响, 而肺血管阻力如预期般显著降低。此外, 与对照组相比, NO 组在动脉血氧饱和度、动脉血氧分压、插管时间、ICU 停留时间和术后射血分数等方面表现更优, 间接表明 CPB 期间添加 NO 可以降低肺损伤, 改善肺功能。但一项 meta 分析^[9]的结论显示, 围术期吸入 NO 对接受心脏手术的肺动脉高压患者

表 1 CPB 膜肺添加 NO 的临床研究总结

研究者	研究方向	病例人数(n)	成人/儿童	手术方式	添加 NO 时长	输送方式	结论
James ^[1]	LCOS 发生率和临床结局	101	儿童	未报告	85.0~183.5 min	CPB	NO 可不同程度减少 LCOS 发生率,对年龄较小患儿更为有效。
Checchia ^[2]	心肌保护	16	儿童	F4 根治	118±31 min	CPB	NO 缩短患儿 C ICU 停留时间及 MV 时间,改善液体平衡、心肌损伤和功能指标。
Gianetti ^[3]	心肌保护	29	成人	AVR+CABG	8 h	CPB+MV	NO 减少心肌损伤标志物的释放,改善术中和术后亚临床左心室功能不全,亦可部分保护全身重要器官。
Kamenshchikov ^[5]	心肌保护	60	成人	CABG	85.8~137 min	CPB	NO 具有心肌保护作用,术后患者 VIS 评分降低,肌钙蛋白 I 和肌酸激酶同工酶水平亦降低。
Lei ^[6]	肾脏保护	244	成人	DVR	≤24 h	CPB+MV	NO 降低了 AKI 的发生率,减少 90 天和 1 年内过渡到第 3 期 CKD 的概率。
程卫平 ^[7]	炎症反应和肺保护	42	成人	VR	未报告	CPB+MV	NO 可抑制中性粒细胞表面 CD11b 表达的上调,改善术后肺功能。

注:LCOS:低心排量综合征;F4:法洛四联症;CABG:冠状动脉旁路移植术;AVR:主动脉瓣置换术;MV:机械通气;VIS:血管活性药物评分;DVR:联合瓣膜置换;CKD:慢性肾病;VR:瓣膜置换。

没有或几乎没有益处。但因其纳入的研究存在高度异质性,且多数研究是通过呼吸机吸入 NO,因此评估 CPB 中膜肺添加 NO 模式下对患者,特别是肺高压患者的肺功能的影响,仍需大型随机试验。

5 CPB 膜肺添加 NO 的副作用

临床上 CPB 膜肺加入 80 ppm 或更低浓度的 NO 未见明显副作用。理论上使用 NO 的副作用有 Met-Hb 血症、二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂)、出血及反跳性肺动脉高压(表 2)。

5.1 Met-Hb 血症 血红蛋白辅基血红素中的亚铁离子易与 NO 氧化生成三价铁,形成 Met-Hb, Met-Hb 无法有效携带氧气。低水平 Met-Hb 天生存在于人类体内,一般低于 2%,大于 10%被认为有害,称为 Met-Hb 血症,患者会处于相对缺氧状态,造成机体损害^[4]。Gianetti 等^[3]研究表明,CPB 膜肺加入 20 ppm(百万分率) NO 不会导致患者产生 Met-Hb 血症。James 等^[1]研究显示膜肺添加 20 ppm NO 会对 Met-Hb 水平产生影响,但不会达到 Met-Hb 血症水平。甚至术中 CPB 膜肺加入 80 ppm NO,亦未见 Met-Hb 超过 10%^[6](表 2)。为了预防 Met-Hb 血症的发生,CPB 期间膜肺使用 NO 时有必要持续监测 Met-Hb 水平。

5.2 形成 NO₂ 在心脏手术 CPB 高氧分压状态下,NO 与 O₂易形成细胞毒性气体 NO₂,产生氧自由基,

损伤内皮细胞。高浓度的 NO₂可能导致肺水肿。临床研究中 NO₂浓度最高达 1.8 ppm,未见明确不良影响(表 2)。NO₂的水平与 NO 浓度呈线性相关。为避免 NO₂的细胞毒性,NO 使用最小有效治疗浓度且持续监测 NO₂浓度^[12]。

5.3 出血 研究表明 NO 可抑制血小板的聚集、黏附,具有抗血栓性质^[2]。动物试验观察到,通过呼吸机吸入 NO 后延长出血时间,理论上 CPB 膜肺添加 NO 存在潜在出血风险,然而,目前临床研究中并没有监测到凝血或出血的指标变化^[2],也没有 CPB 膜肺添加 NO 治疗后的患者大出血的文献报道(表 2)。因此 NO 对临床凝血结果是否有影响仍需进一步研究。

5.4 反跳性肺动脉高压 通过呼吸机接受 NO 治疗,撤离 NO 时会引起肺高压反跳现象。而 NO 通过 CPB 膜肺的气血界面直接进入全身循环,不直接经过肺代谢,能更有效地对全身器官发挥作用^[3],且 NO 进入循环后会很快失活,现有临床研究显示膜肺气源撤离 NO 时不会引起肺高压反跳。

6 小结

CPB 膜肺中添加 NO 增加了 NO 使用的途径。临床研究显示对心脏和肾脏有保护作用,对肺脏的保护作用不明确。针对神经系统保护的研究局限于呼吸机吸入 NO^[8,11]以及注射 NO 前体,CPB 膜肺气

表 2 CPB 膜肺添加 NO 的风险

研究者	病例数量(n)	成人/儿童	NO 浓度(ppm)	Met-Hb 浓度(%)	NO ₂ 浓度(ppm)	出血情况	其他副作用
James ^[1]	101	儿童	20	0.4~0.8	未报告	未报告	未报告
Checchia ^[2]	16	儿童	20	1.3±0.5	未报告	未报告	未报告
Gianetti ^[3]	29	成人	20	未报告	未报告	未报告	未报告
Kamenshchikov ^[5]	60	成人	40	≤0.5	≤1.8	未报告	未出现
Lei ^[6]	244	成人	80	≤9.3	<1	未出现	未出现
程卫平 ^[7]	42	成人	40	未报告	未报告	未报告	未报告

注:ppm:百万分比浓度。

源加入 NO 的模式没有相关研究。该技术临床简单易行、副作用小,但 CPB 期间 NO 的供给系统和监测系统仍值得重视。目前该技术仍处于探索阶段,对于膜肺加入 NO 的时机、时长、浓度、不同膜肺的通透性,以及成人与儿童患者使用的区别、短期 CPB 期间使用与围术期间长时间使用的区别等诸多方面,仍需进一步的研究。

参考文献:

- [1] James C, Millar J, Horton S, *et al*. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1744-1752.
- [2] Checchia PA, Bronicki RA, Muenzer JT, *et al*. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children--a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(3): 530-536.
- [3] Gianetti J, Del Stefano P, Bevilacqua S, *et al*. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(1): 44-50.
- [4] Bennett M, Thuys C, Augustin S, *et al*. The safe addition of nitric oxide into the sweep gas of the extracorporeal circuit during cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(4): 260-264.

- [5] Kamenshchikov NO, Mandel IA, Podoksenov YK, *et al*. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(6): 2328-2336.
- [6] Lei C, Berra L, Rezoagli E, *et al*. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(10): 1279-1287.
- [7] 程卫平,任笑蒙. 术中吸入一氧化氮对体外循环下心脏瓣膜置换术病人炎症反应及肺功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25(3): 169-172.
- [8] Spina S, Lei C, Pinciroli R, *et al*. Hemolysis and kidney injury in cardiac surgery: the protective role of nitric oxide therapy [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(5): 484-495.
- [9] Sardo S, Osawa EA, Finco G, *et al*. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6): 2512-2519.
- [10] Petit PC, Fine DH, Vasquez GB, *et al*. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy [J]. *ASAIO J*, 2017, 63(1): 7-13.
- [11] Minamishima S, Kida K, Tokuda K, *et al*. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice [J]. *Circulation*, 2011, 124(15): 1645-1653.

(收稿日期:2020-06-30)

(修订日期:2020-07-13)

(上接第 311 页)

- [4] Puente BN, Kimura W, Muralidhar SA, *et al*. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response [J]. *Cell*, 2014, 157(3): 565-579.
- [5] Seela F, Mei H, Xiong H, *et al*. 5-Ethynyl-2'-deoxycytidine: a DNA building block with a 'clickable' side chain [J]. *Acta Crystallogr C*, 2012, 68(Pt 10): o395-o398.
- [6] Jurikova M, Danihel L, Polak S, *et al*. Ki67, PCNA, and MC-Mproteins: markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer [J]. *Acta Histochem*, 2016, 118(5): 544-552.
- [7] Wang J, Liu S, Heallen T, *et al*. The Hippo pathway in the heart: pivotal roles in development, disease, and regeneration [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(11): 672-684.
- [8] Schaefer M, Gross W, Gebhard MM. Hearts during ischemia with

or without HTK-protection analysed by dielectric spectroscopy [J]. *Physiol Meas*, 2018, 39(2): 025002.

- [9] 仇冰梅,孙磊,张雷,等. 康斯特保护液与含血停搏液在 David 及全弓置换支架象鼻手术中心肌保护的临床效果 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(2): 76-80.
- [10] 孟保英,吴文智,丁以群,等. 五种心脏停搏液对未成熟心肌保护效果分析 [J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(3): 129-132.
- [11] Pourmoghadam KK, Ruzmetov M, O'Brien MC, *et al*. Comparing del Nido and conventional cardioplegia in infants and neonates in congenital heart surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5): 1550-1556.

(收稿日期:2020-02-11)

(修订日期:2020-03-16)