

一氧化氮吸入疗法临床应用专家共识（2024版）



目录

CONTENTS



- 一、iNO治疗概述
- 二、iNO疗法的适应证和禁忌证
- 三、iNO相关治疗设备和连接
- 四、iNO剂量选择和疗效评估
- 五、iNO治疗时的不良反应
- 六、职业防护
- 七、iNO患者转运
- 八、iNO的撤离
- 九、清洁消毒和维护保养



前言

- **吸入一氧化氮 (inhaled nitric oxide , iNO)** 作为一种选择性肺血管扩张剂，有舒张肺血管、增加肺血流、降低肺动脉压力以及改善氧合等作用。
- 在发达国家，iNO已成为治疗新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn , PPHN) 的常规治疗手段。
- iNO治疗也被用于儿童和成人呼吸衰竭和肺动脉高压 (pulmonary hypertension , PH) ，已被证明可以有效降低肺动脉压 (pulmonary arterial pressure , PAP) 和改善氧合。



前言

- 随着iNO疗法临床应用的增加，市面上的iNO设备也逐渐增多，但设备品牌繁杂、设备间性能差异大以及连接和设置各异等问题使得iNO设备的规范使用存在困难；同时，iNO治疗过程中可能出现不良反应，如iNO可导致高铁血红蛋白（methemoglobinemia，MetHb）血症，还可与O₂结合产生毒性代谢产物二氧化氮（nitrogen dioxide，NO₂）等情况。所以，该疗法在临床的安全性和有效性可能会受到上述因素的影响。
- 为规范iNO疗法的临床应用，中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组与中国医师协会呼吸医师分会呼吸职业发展委员会呼吸治疗师工作组组织相关专家，根据最新的研究进展和临床操作经验提出了iNO疗法临床应用专家共识，以提高该治疗的安全性和有效性。



01

iNO治疗概述





- NO是一种无色、无味的气体，仅微溶于水。1987年Palmer等发现NO有舒张血管平滑肌的作用。1991年，iNO作为选择性肺血管扩张剂被推荐用于PH动物模型。1999年，美国食品药品监督管理局批准了iNO用于新生儿（胎龄>34周）缺氧性呼吸衰竭伴PH患者。目前，iNO已广泛应用于新生儿、儿童和成人多种心肺疾病患者。
- iNO的主要生理学作用是舒张肺血管、降低肺动脉压力，其机制主要是通过环磷酸鸟苷途径造成细胞内钙离子浓度降低，从而引起血管扩张。与静脉输注血管扩张剂相比，iNO可在PH患者中产生选择性肺血管扩张作用，而不会导致全身血管扩张和严重的全身性低血压。





- 大多数临床试验都表明治疗剂量下的iNO具有相对较少的全身不良反应，并且没有明显的毒性。此外，iNO还具有改善低氧的生理学作用。在低氧患者中，缺氧区域的肺血管床会收缩，从而重新分配血流朝向通气较好、肺泡内氧分压较高的肺区。
- 有研究显示，iNO可增加这部分患者通气良好肺区的血流，从而**改善通气/血流比（ventilation/perfusion ratio, V/Q）**，减少分流，改善氧合。iNO还有下调白细胞反应、增加细胞保护、抗感染、减少血小板聚集、促进神经传递、促进组织再生、增强支气管扩张等作用。



02

iNO疗法的适应证和禁忌证





- 根据目前的相关指南推荐及临床研究情况，iNO疗法在新生儿领域主要应用于多种原因导致的PPHN和低氧血症，其中足月或近足月（胎龄>34周）的PPHN是唯一批准的适应证。iNO在早产儿领域的应用仍存在争议，指南推荐对于明确由PPHN而非实质性肺病引起的严重低氧血症的早产儿可尝试采用iNO疗法。
- **iNO疗法在新生儿领域应用的禁忌证为：**
 - （1）严重的左心发育不良，或动脉导管依赖的先天性心脏病（CHD）；
 - （2）致命性的先天性缺陷和充血性心力衰竭；
 - （3）先天性MetHb血症；
 - （4）严重出血，如颅内出血、脑室内出血、肺出血。





- 在儿童及成人领域，iNO疗法主要应用于CHD、围手术期[心胸外科手术、体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）、移植、心室辅助等]、各种原因导致的急性低氧型呼吸衰竭或急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）以及慢性肺疾病、心脏骤停等情况。
- iNO也常用于急性血管反应试验，以筛选出对口服高剂量钙通道阻滞剂有效的患者；对于左心疾病相关PH患者，此项试验仅限于评估患者是否具备心脏移植的候选资格，而对于结构性心脏病伴有初始体肺分流的PH患者，可通过该试验来评估缺损闭合的可能性。
- 关于iNO的临床适用人群参考可见表1。尽管在临床环境中iNO已得到广泛应用，且体现出了有益作用，但目前仍然缺乏高质量的研究证据。





表1 iNO疗法临床适用人群和推荐治疗剂量

人群	适应证	具体内容阐述	推荐剂量
新生儿	PPHN*和低氧血症	(1)特发性 PPHN; (2)继发于疾病的 PPHN: ①继发于 MAS 的 PPHN; ②继发于早产儿 RDS 的 PPHN; ③继发于新生儿脓毒症的 PPHN; ④CHD 术前、术后相关 PH; ⑤继发于先天性膈疝的 PH (除外气胸及紫绀型 CHD); ⑥继发于出生窒息的 PPHN; ⑦继发于先天性肺炎的 PPHN; ⑧继发于其他疾病的 PPHN	(1)PPHN: 20 ppm; (2)早产儿推荐初始剂量为 10~20 ppm, 大多数患儿可 2~10 ppm 维持; (3)对于其他类型 PPHN 或低氧血症推荐初始剂量为 20 ppm, 如临床效果不明显, 在观察 10 min~1 h 后逐步上调吸入剂量, 最高可调节至 80 ppm
儿童和成人	围手术期	(1)CHD; (2)心胸外科手术; (3)体外循环、静脉-动脉 ECMO; (4)左心辅助装置; (5)移植: 肺移植、心脏移植、肝脏移植	CHD 围手术期的剂量可设置为 20 ppm; 其他情况的初始剂量可设置为 10~20 ppm, 如临床效果不明显, 可在观察至少 10 min 之后逐步上调吸入剂量, 最高可增加至 40 ppm
	急性低氧性呼吸衰竭和 ARDS	(1)小儿常见病因: BPD、急性肺炎、烧伤等; (2)成人常见病因: 败血症、肺炎等; (3)COVID-19; (4)静脉-静脉 ECMO	初始剂量可设置为 5~20 ppm, 如临床效果不明显, 可在观察至少 10 min 之后逐步上调吸入剂量, 最高可增加至 80 ppm
	慢性肺疾病	(1)镰状细胞病; (2)ACS; (3)COPD	(1)对于 COPD 合并 PH 患者使用 20~40 ppm 吸入剂量长期治疗; (2)对于镰状细胞病所致 ACS 患者可使用 40~80 ppm 的吸入剂量
	其他	心脏骤停、缺血再灌注损伤	可尝试 40~80 ppm
	诊断应用	急性血管反应试验	推荐剂量 10~20 ppm

注: iNO 为吸入一氧化氮; PPHN 为新生儿持续性肺动脉高压; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; MAS 为胎粪吸入综合征; RDS 为呼吸窘迫综合征; CHD 为先天性心脏病; PH 为肺动脉高压; ECMO 为体外膜氧合; BPD 为支气管肺发育不良; COVID-19 为新型冠状病毒感染; ACS 为急性胸痛综合征 (一种继发于肺血管闭塞的急性肺部疾病, 镰状细胞病死亡率的 1/4 是由急性胸痛综合征造成的); COPD 为慢性阻塞性肺疾病; ppm 为百万分之一; *美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一批准适应证

◆ **专家共识1: iNO 疗法唯一批准的适应证为 PPHN, 但临床上已广泛应用于多种原因导致的 PH 或低氧血症患者, 建议充分评估这些患者是否存在相关禁忌证后谨慎使用。**



03

iNO相关治疗设备和连接





➤（一）常用iNO设备的功能和特点

- 目前商业上可用的iNO输送系统多使用加压气瓶作为NO的来源，并使用传感器来控制NO的输送浓度同时监测NO₂浓度，其临床应用的安全性已被广泛证实，但这种输送系统相对比较笨重和昂贵，并且需要一个强大的供应链来完成NO的供给。
- 在过去的10年里，新型的氮氧化物发生器和输送系统已经被开发出来，可以克服这些限制。其中新型的电弧iNO发生器可通过使用高压放电以电离环境中空气从而产生NO，这种方法在NO的转化过程中会伴随着多种氮氧化合物，如NO₂、一氧化二氮（N₂O）及臭氧（O₃）等有害气体的产生，因此在使用时需要纳入一个清除系统，以减少系统中产生的有毒副产物的浓度。





➤（一）常用iNO设备的功能和特点

- 另外，新型的电化学iNO发生器可通过电催化生成NO，使用时需要纳入一个专用的化学反应罐，输送时可随呼吸机输送的气流同步输送至患者。电弧iNO和电化学iNO这两种设备都具备小巧、易于使用、安全、便携、不依赖NO供应链等优点。随着iNO的广泛应用，未来还需要可以帮助患者在门诊或家庭使用的iNO设备。
 - 不同iNO设备在NO来源、NO治疗浓度、NO治疗时间、是否有呼吸机气流监测、NO输送和监测位置、NO输送方式、治疗参数设定（NO流速或NO浓度）、是否有NO、O₂、NO₂监测和报警、相关废气处理、安全设置、转运方式、设备电池等方面具有较大差异。
- ◆**专家共识2**：iNO设备及技术参数存在较大差异，建议临床操作者在使用前充分了解，并接受系统培训。





➤ （二）iNO设备的连接

- iNO设备的连接取决于iNO设备种类和患者当前使用的呼吸回路类型，连接时需按照说明书进行操作，下面以常用iNO设备为例。
- 多数iNO可用于有创或无创机械通气患者（图1A，1B），一般在呼吸机送气口附近安装流量传感器，iNO设备于患者吸气相输送NO气体以达到设定的NO浓度；将NO输入端安置于吸气回路干燥端（即湿化罐进气口之前），在靠近患者端可外接监测NO浓度的采样回路。
- 需要注意的是，NO监测采样端距离输入端和呼吸机回路Y型端或呼气阀过近会影响NO输送浓度，因此宜将NO输入端安装于吸气回路干燥端，将监测采样端置于吸气肢距离患者Y型端或呼气阀15 cm以上的位置。





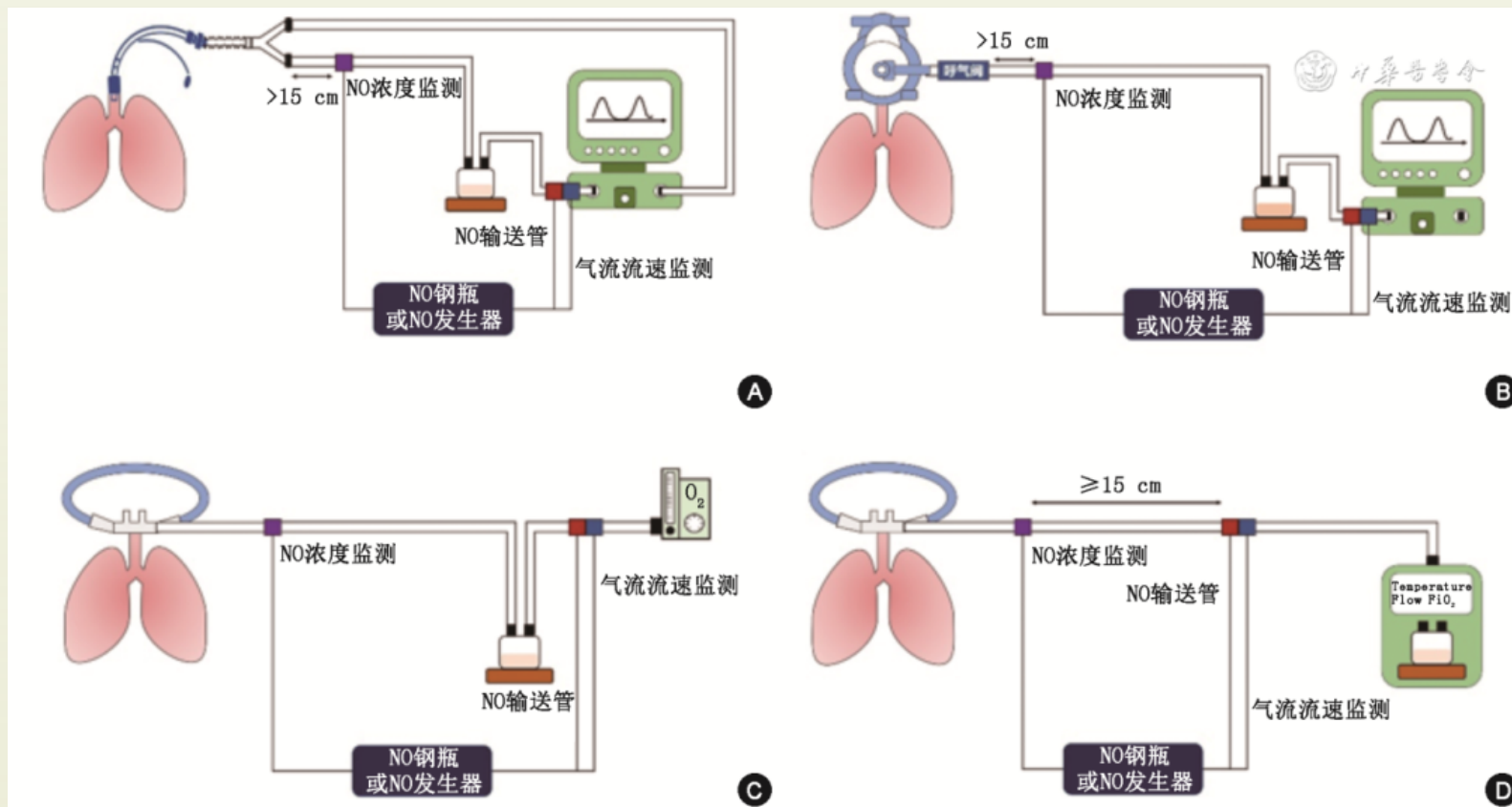
➤ (二) iNO设备的连接

- 某些iNO设备也可用于高流量氧疗患者，若能在吸气回路干燥端接入NO输入端，则与无创单回路的连接方式类似（图1C）；若无法在吸气回路干燥端接入NO输入端，则可将输入端和采样端均接入患者与湿化罐之间的吸气回路中，但二者距离不应 $< 15\text{ cm}$ ，以保证iNO浓度的准确性（图1D）；
- 另外，与有创通气相比，高流量氧疗和无创通气使用期间，回路内总的气体流量较高，达到相同的iNO浓度需要更高的NO输送速度，因此NO的消耗量也会增加，有些iNO设备厂家建议不将流量传感器接入高流量和无创通气回路中，此时设备会以恒定流量向呼吸回路内输注NO，故无法保证iNO浓度。





◆**专家共识3:** 建议iNO设备连接时, 将输入端放于吸气肢远离患者处, 监测采样端放于吸气肢靠近患者处。采样端需与输入端和呼吸机回路Y型端或呼气阀(若有)保持一定距离(>15 cm), 以免监测值受到干扰。



- A: 有创通气下iNO设备连接方式;
- B: 无创通气下iNO设备连接方式;
- C: 分体式高流量氧疗下iNO设备连接方式;
- D: 一体式高流量氧疗下iNO设备连接方式



04

iNO剂量选择和疗效评估





➤（一）iNO的剂量选择

- iNO 的治疗剂量包括初始剂量和维持剂量，需根据患者疾病性质及吸入后的临床反应而定（详见后面iNO的疗效评价部分）。虽然存在剂量-效应关系，但考虑到NO和NO₂的潜在毒性作用，临床应用时尤其是达到治疗目标后，应尽可能用较小的剂量维持，原则应以iNO最低有效浓度为治疗剂量。

1.iNO应用于早产儿的剂量选择：

- 对于早产儿，推荐的iNO初始剂量为10~20 ppm（ppm为百万分之一），大多数患儿可接受2~10 ppm的维持剂量。





➤ (一) iNO的剂量选择

- 对于足月和近足月（胎龄>34周）的PPHN患儿，推荐的iNO初始剂量为20 ppm。而对于低氧血症患儿的治疗，目前尚无足够的证据支持某特定的剂量设置具有优越性，iNO剂量的调节大多依靠经验。
- 剂量反应性试验发现，较高的iNO浓度（80 ppm）与较低浓度（10~20 ppm）相比并不能进一步改善患者的氧合，反而会导致MetHb和NO₂的升高。同时太低的iNO初始浓度设置（如2 ppm）可能会导致患儿病情进一步恶化，并降低对20 ppm治疗浓度的反应性。临床研究中对于新生儿低氧血症的治疗普遍设置初始iNO浓度为5~20 ppm，最高可调节至80 ppm。





➤ (一) iNO的剂量选择

2.iNO应用于儿童及成人的剂量选择：

- 对于成人和儿童，iNO疗法在许多疾病中得到了应用，由于研究异质性较大，浓度设置大多依赖于经验性选择。
- 对于CHD患者的治疗，初始剂量可设置为20 ppm；围手术期患者接受治疗时可将初始浓度设置为20 ppm，最高可调节至40 ppm；ARDS/急性低氧性呼吸衰竭患者可设置初始剂量为5~20 ppm，根据临床反应最高可调节剂量至80 ppm；
- 近两年，大量观察性研究发现iNO治疗可以改善新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）相关ARDS患者氧合，大部分文献选择剂量为10~40 ppm，最新的随机对照研究将浓度设置为80 ppm；





➤（一）iNO的剂量选择

- 对于慢性肺疾病如慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者长期使用iNO，可将剂量设置为20~40 ppm，对于镰状细胞并急性胸痛综合征（acute chest syndrome, ACS）患者，可将剂量设置为40~80 ppm；
- 其他情况例如心脏骤停等，可尝试40 ppm的初始剂量治疗；对于特发性肺动脉高压（idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH），家族性PH及药物相关PH，指南建议吸入10~20 ppm浓度的iNO进行急性血管反应试验。

◆**专家共识4**：对于iNO 治疗维持剂量，建议选择能达到治疗目标的最低浓度。





➤ (二) iNO疗效评估

1.肺动脉压力的监测：

(1) 急性血管反应试验：

- 《中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）》及2022年欧洲心脏病学会（ESC）/欧洲呼吸学会（ERS）肺高压诊治指南提出，应用肺血管扩张剂后若平均肺动脉压（mean pulmonary artery pressure, MPAP）下降 ≥ 10 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），且MPAP值下降到 ≤ 40 mmHg，同时心输出量增加或不变，则判定为急性血管反应试验阳性。
- 关于儿童急性血管反应试验阳性标准，2015年美国心脏学会（AHA）/美国胸科学会（ATS）儿童PH指南中将PAP和（或）肺血管阻力/全身血管阻力（pulmonary vascular resistance/systemic vascular resistance, PVR/SVR）降低20%且不伴心输出量降低作为急性血管反应试验阳性标准，而2018年肺动脉高压世界研讨会推荐儿童采用与成人一致的急性血管反应试验阳性标准。





➤ (二) iNO疗效评估

(2) PAP的监测手段：

- 右心导管检查是监测PAP的金标准，但其作为一种有创操作，临床使用受限。超声心动图作为一种无创性检查手段，其临床应用更为广泛。
- 有研究指出，当超声心动图结果提示患者右心和（或）左心功能改善通常表明患者对iNO有阳性反应，也有研究将超声心动图所示右室收缩压（right ventricle systolic pressure, RVSP）降低 >10 mmHg作为患者对iNO有阳性反应的标准。





➤ (二) iNO疗效评估

2.氧合的监测：以低氧为主要表现的呼吸衰竭患者，伴或不伴PH，iNO疗法的主要目的是减少分流、改善V/Q、改善氧合。所以，对于此类患者，可通过氧合相关指标评估iNO的疗效，评估时机和指标如下：

(1) 基线评估：治疗开始前对患者的心肺功能进行基线评估，行动脉血气分析并记录动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、吸入氧浓度 (fraction of inspired oxygen, FiO₂)、氧合指数 (oxygen index, OI)、动脉血氧分压/吸入氧浓度 (PaO₂/FiO₂, P/F)、肺泡动脉氧分压差 (alveolar-arterial oxygen gradient, AaDO₂)，还可行超声心动图评估肺动脉压力与右心功能，包括三尖瓣反流峰值流速 (tricuspid regurgitation velocity, TRV)、肺动脉收缩压与舒张压、分流方向 (若存在动脉导管或心房/心室水平分流)、心腔形态大小等，但不应因超声心动图检查而延迟iNO治疗，除非考虑青紫型CHD可能。





➤ (二) iNO疗效评估

(2) 治疗开始后的评估：

- iNO起效迅速，在iNO治疗开始后的前30~60 min应进行疗效评估，主要评估患者对iNO的反应性。据相关研究，患者对iNO的反应性可分为完全反应（与基线相比PaO₂ 增加>20 mmHg），部分反应（与基线相比PaO₂ 增加10~20 mmHg），无反应（与基线相比PaO₂ 增加<10 mmHg）。
- 也有研究将患者对iNO的反应性分为有反应（与基线相比OI下降≥20%或P/F增高≥20%），无反应（与基线相比OI下降<20%或P/F升高<20%）。负反应定义为接受iNO治疗后氧合状况恶化，FiO₂升高（表2）。

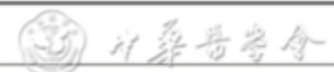




➤ (二) iNO疗效评估

表2 iNO疗效评估方法

监测指标	对iNO治疗有反应的标准
肺动脉压力 ^a	(1)右心导管:①成人:MPAP下降≥10 mmHg,且MPAP值下降到≤40 mmHg,同时心输出量增加或不变;②儿童:MPAP下降≥10 mmHg,且MPAP值下降到≤40 mmHg且不伴心输出量降低,或PAP和(或)PVR/SVR降低20%且不伴心输出量降低; (2)超声心动图:①右心和(或)左心功能改善;②RVSP降低>10 mmHg
氧合	以下任意一项:(1)与基线相比PaO ₂ 增加>20 mmHg;(2)与基线相比OI下降≥20%;(3)与基线相比P/F增高≥20%



注:iNO为吸入一氧化氮;MPAP为平均肺动脉压;PAP为肺动脉压;PVR为肺血管阻力;SVR为全身血管阻力;RVSP为右室收缩压;PaO₂为动脉血氧分压;OI为氧合指数;P/F为动脉血氧分压/吸入氧浓度;iNO治疗后30~60 min内,肺动脉压力降低或氧合改善达到上述标准可认为患者对iNO疗法有反应;^a右心导管是评估肺动脉压力的金标准,而超声心动图用于iNO反应性评估未形成统一的阳性标准;1 mmHg=0.133 kPa



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/418050057106006122>