

# 吸入性一氧化氮在A型主动脉夹层术后低氧血症中的应用与展望

孙铁峰<sup>1</sup>, 蔡馨<sup>1</sup>, 刘丁豪<sup>1</sup>, 张鑫<sup>1</sup>, 刘新梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院心脏重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月13日

## 摘要

A型主动脉夹层(AAD)术后低氧血症是导致患者预后不良的关键并发症之一, 与患者术前基础状态、手术操作及术后炎症反应密切相关。吸入性一氧化氮(iNO)作为一种选择性肺血管扩张剂, 通过激活鸟苷酸环化酶(sGC)-环磷酸鸟苷(cGMP)通路降低肺血管阻力, 同时改善通气/血流(V/Q)匹配, 为AAD术后低氧血症的治疗提供了新策略。本文系统综述了iNO在AAD术后低氧血症中的基础理论、临床实践、技术进展、争议挑战及未来展望, 重点分析了iNO的药理机制、疗效评估、联合治疗策略及个性化治疗潜力。现有研究表明, 低剂量Ino (5~20 ppm)可显著提高患者氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), 缩短机械通气时间, 但长期使用可能增加肾损伤风险, 且疗效存在个体差异。未来需通过多中心随机对照试验明确iNO的最佳剂量与疗程, 并结合分子生物学技术探索个性化治疗方案, 以推动iNO在AAD术后低氧血症中的规范化应用。

## 关键词

吸入性一氧化氮, A型主动脉夹层, 心脏外科手术, 低氧血症

# Application and Future Perspectives of Inhaled Nitric Oxide in Hypoxemia Following Surgery for Type A Aortic Dissection

Tiehao Sun<sup>1</sup>, Xin Cai<sup>1</sup>, Dinghao Liu<sup>1</sup>, Xin Zhang<sup>1</sup>, Xinmei Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Critical Care Medicine Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 孙铁峰, 蔡馨, 刘丁豪, 张鑫, 刘新梅. 吸入性一氧化氮在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的应用与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2516-2524. DOI: 10.12677/acm.2026.1641502

## Abstract

Postoperative hypoxemia after type A aortic dissection (AAD) surgery is a major complication associated with poor outcomes and is influenced by preoperative status, intraoperative factors, and postoperative inflammation. Inhaled nitric oxide (iNO), a selective pulmonary vasodilator, reduces pulmonary vascular resistance via the soluble guanylate cyclase (sGC)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway and may improve ventilation/perfusion (V/Q) matching, offering a potential therapeutic option. This review summarizes the rationale, clinical use, technical advances, ongoing controversies, and future directions of iNO for AAD-related postoperative hypoxemia, focusing on mechanisms, efficacy evaluation, combination strategies, and individualized treatment. Available studies suggest that low-dose iNO (5~20 ppm) can improve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and shorten mechanical ventilation duration, but prolonged use may increase renal injury risk and responses vary across patients. Multicenter randomized trials are needed to determine optimal dosing and duration, and molecular approaches may support personalized protocols to standardize iNO application in this setting.

## Keywords

Inhaled Nitric Oxide, Type A Aortic Dissection, Cardiothoracic Surgery, Hypoxemia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 吸入性一氧化氮在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的基础理论

### 1.1. 吸入性一氧化氮的药理机制与作用原理

吸入性一氧化氮(iNO)的核心药理机制在于其对肺血管的选择性扩张作用,这一特性使其区别于传统全身血管扩张剂。iNO 进入肺泡后,迅速扩散至肺血管平滑肌细胞,与细胞质内的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)血红素基团结合,激活 sGC 催化三磷酸鸟苷(GTP)转化为环磷酸鸟苷(cGMP) [1]。cGMP 作为第二信使,通过激活蛋白激酶 G (PKG)降低细胞内钙离子浓度,导致平滑肌松弛,最终实现肺血管扩张。这种扩张作用具有显著的区域选择性——仅作用于通气良好区域的肺血管,从而改善通气/血流(V/Q)匹配,减少肺内分流[2]。例如,在 AAD 术后低氧血症患者中,iNO 可使肺内分流率降低 15%~16%,PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 提升 63%~65% [2]。

除血管扩张作用外,iNO 还通过调节炎症反应与氧化应激参与肺损伤修复。研究发现,iNO 可抑制核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通路激活,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)等促炎因子释放[3]。同时,iNO 能清除超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>),减少过氧化亚硝酸盐(ONOO<sup>-</sup>)生成,减轻肺上皮细胞与内皮细胞的氧化损伤[4]。在 AAD 术后患者中,iNO 治疗可使支气管肺泡灌洗液(BALF)中中性粒细胞计数降低 20%~30%,丙二醛(MDA)水平下降 15%~20% [3]。此外,iNO 还能促进肺表面活性物质合成,维持肺泡稳定性——体外实验显示,iNO 可上调肺上皮细胞表面活性物质蛋白 B (SP-B)表达,其表达量较对照组增加 2.3 倍 [5]。这些多靶点作用机制共同构成了 iNO 治疗 AAD 术后低氧血症的药理学基础。

## 1.2. A 型主动脉夹层术后低氧血症的病理生理机制

A 型主动脉夹层(AAD)术后低氧血症的病理生理过程涉及手术创伤、炎症反应、肺血管功能障碍及氧合障碍等多个环节,其核心机制可概括为“两重打击”模型。第一重打击源于手术操作本身:深低温停循环(DHCA)导致肺缺血再灌注损伤,肺泡上皮细胞线粒体功能障碍,活性氧(ROS)生成增加,进而破坏肺泡-毛细血管屏障[6]。研究显示,DHCA 时间超过 60 分钟的患者,术后低氧血症发生率高达 42.9%,显著高于 DHCA 时间 < 60 分钟的患者(18.3%) [6]。同时,主动脉夹层累及头臂干时,可能压迫气管或支气管,导致通气受限,进一步加重低氧血症[7]。

第二重打击为术后炎症反应与免疫激活。AAD 患者术前常存在全身炎症状态,手术创伤可加剧炎症级联反应:中性粒细胞浸润肺组织,释放弹性蛋白酶与基质金属蛋白酶(MMPs),降解肺泡基底膜;巨噬细胞活化后分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子,促进肺血管收缩与微血栓形成[8]。临床数据表明,术前 C 反应蛋白(CRP) > 10 mg/L 的患者,术后低氧血症风险增加 3.43 倍[7]。此外,输血相关急性肺损伤(TRALI)也是重要诱因——血小板输注可通过“两重打击”机制诱发肺损伤:第一重为术前炎症状态,第二重为血小板释放的血小板活化因子(PAF)与白细胞介素-8 (IL-8),两者协同作用使肺血管通透性增加,导致肺水肿[7]。

肺血管功能障碍与氧合障碍是低氧血症的直接原因。AAD 术后肺血管阻力(PVR)升高主要与以下因素相关:(1) 肺血管收缩:血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)、内皮素-1 (ET-1)等缩血管物质分泌增加,而 NO、前列环素(PGI<sub>2</sub>)等舒血管物质合成减少[8];(2) 肺血管重塑:长期高血压导致肺小动脉平滑肌增厚,管腔狭窄[9];(3) 肺栓塞:术中脱落的血栓或粥样斑块碎片阻塞肺血管[10]。氧合障碍则表现为肺内分流增加与弥散功能下降——肺泡水肿导致弥散距离延长,肺不张使功能性肺泡面积减少,最终导致 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 显著降低[2]。

## 2. 吸入性一氧化氮在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的临床实践

### 2.1. 吸入性一氧化氮在术后低氧血症中的疗效评估

吸入性一氧化氮(iNO)在 A 型主动脉夹层(AAD)术后低氧血症中的疗效已得到多项临床研究证实,其核心获益在于改善氧合与缩短机械通气时间。2019 年,一项多中心回顾性研究纳入 187 例 AAD 术后低氧血症患者,其中 43 例接受低剂量 iNO (5~10 ppm)治疗,94 例为对照组。结果显示,iNO 组治疗后 6 小时、24 小时、48 小时的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 分别为(128.5  $\pm$  32.6) mmHg、(165.3  $\pm$  41.2) mmHg、(189.7  $\pm$  45.8) mmHg,显著高于对照组的(92.3  $\pm$  28.7) mmHg、(118.6  $\pm$  35.4) mmHg、(142.5  $\pm$  39.1) mmHg [11]。此外,iNO 组机械通气时间为 39.0 小时(四分位间距:31.3~47.8 小时),显著短于对照组的 69.0 小时(47.8~110.3 小时) [11]。

iNO 的疗效与剂量及治疗时机密切相关。一项随机对照试验显示,20 ppm iNO 治疗 AAD 术后低氧血症患者,其 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 提升幅度(65%)显著高于 10 ppm 组(42%) [2]。但高剂量 iNO (>20 ppm)可能增加不良反应风险,因此临床多采用低剂量起始、逐渐滴定的方案[12]。治疗时机方面,术后 24 小时内启动 iNO 的患者,其 ICU 住院时间为 9.88 天,显著短于 24 小时后启动的患者(14.62 天) [13]。此外,iNO 对不同类型低氧血症的疗效存在差异:对于肺内分流为主的低氧血症,iNO 可使分流率降低 15%~16%;而对于弥散障碍为主的低氧血症,疗效相对有限[2]。

尽管现有研究普遍提示 iNO 可在短期内改善 A 型主动脉夹层术后低氧血症患者的氧合状态,但其长期疗效及对死亡率等硬终点的影响仍存在一定争议。一项随访 6 个月的研究显示,iNO 治疗组患者的 6 分钟步行距离(6MWD)为 385.6  $\pm$  52.3 米,显著高于对照组的 321.4  $\pm$  48.7 米(P = 0.01) [10]。但另一项研究发现,iNO 治疗与患者 1 年生存率无显著相关性[10]。由于患者选择标准并不统一、终点事件定义不一

致、伴随治疗措施的差异、证据仍以单中心、回顾性、小样本研究为主，统计效能有限，且缺乏基于病理生理表型的分层分析，因此，未来研究的重点不应仅限于判断“iNO 是否有效”，而应进一步聚焦两个更具临床转化价值的问题：一是明确哪些患者亚群最可能从 iNO 治疗中获益，二是阐明何种启动时机与剂量策略最有助于将短期氧合改善转化为更实质性的患者中心结局改善。

## 2.2. 吸入性一氧化氮的临床使用规范与安全性

吸入性一氧化氮(iNO)的临床使用需遵循严格的规范，以确保疗效与安全性。根据《吸入性一氧化氮临床应用专家共识(2024 版)》，iNO 的适应证包括：(1) AAD 术后低氧血症( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150 \text{ mmHg}$ )；(2) 术后肺高压( $\text{mPAP} > 35 \text{ mmHg}$ )；(3) 肺移植术后原发性移植物功能障碍(PGD) [14]。禁忌证包括：(1) 严重左心功能不全( $\text{LVEF} < 30\%$ )；(2) 高铁血红蛋白血症( $\text{MetHb} > 5\%$ )；(3) 严重肝肾功能不全(Child-Pugh C 级或  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) [14]。

iNO 的给药方案需个体化调整。起始剂量通常为 5~10 ppm，根据氧合改善情况每 30~60 分钟调整一次，最大剂量不超过 20 ppm [12]。维持剂量以维持  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 \text{ mmHg}$  为宜，疗程一般为 3~7 天，最长不超过 14 天 [11]。停药时需逐渐减量，避免突然停药导致反跳性肺高压——建议每 6~12 小时减少 2~5 ppm，直至剂量为 0 [14]。例如，一项研究显示，突然停用 iNO 的患者中，30% 出现 mPAP 升高 >20%，而逐渐减量的患者仅 5% 出现类似情况 [12]。

iNO 的安全性主要关注其不良反应，包括高铁血红蛋白血症、肾损伤及出血风险。高铁血红蛋白血症是 iNO 最常见的不良反应，与剂量相关——当 iNO 剂量  $> 20 \text{ ppm}$  时，MetHb 升高的风险增加 3~5 倍 [15]。因此，临床需定期监测 MetHb 水平，建议每 6~12 小时监测一次，当 MetHb  $> 5\%$  时需降低 iNO 剂量或停药 [14]。肾损伤是另一重要不良反应，一项 meta 分析显示，iNO 治疗可使急性肾损伤(AKI)风险增加 40%，尤其是在剂量  $> 10 \text{ ppm}$  且疗程  $> 7$  天时 [15]。此外，iNO 可能抑制血小板聚集，增加出血风险——一项研究显示，iNO 治疗组患者术后出血事件发生率为 12.5%，显著高于对照组的 6.3% [12]。因此，临床需密切监测患者凝血功能，避免与抗凝药物联用。

## 2.3. 吸入性一氧化氮对术后恢复的影响

吸入性一氧化氮(iNO)对 A 型主动脉夹层(AAD)术后恢复的影响主要体现在缩短机械通气时间、减少 ICU 住院时间及改善器官功能等方面。一项纳入 26 例心脏术后患者的研究显示，iNO 可使氧输送量( $\text{DO}_2$ )增加 19.5% (从  $348 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  提升至  $416 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ )，氧消耗( $\text{VO}_2$ )增加 12.3%，从而改善组织灌注 [16]。在 AAD 术后患者中，iNO 可使机械通气时间缩短 33.8% (从 104.56 小时降至 69.19 小时)，ICU 住院时间缩短 19.9% (从 12.36 天降至 9.88 天) [13]。

iNO 对术后器官功能的保护作用也得到了研究证实。一项动物实验显示，iNO 可减少心肌缺血再灌注损伤，使梗死面积缩小 31%~32% [17]。在临床研究中，iNO 治疗组患者的急性肾损伤(AKI)发生率为 15.4%，显著低于对照组的 28.6% [18]。此外，iNO 还可改善术后神经功能——一项研究显示，iNO 治疗组患者术后谵妄发生率为 22.5%，显著低于对照组的 37.5% [19]。这些结果提示，iNO 可能通过改善组织灌注与减少炎症反应，对术后多器官功能产生保护作用。

iNO 对术后并发症的影响仍存在争议。一项研究显示，iNO 治疗组患者术后肺部感染发生率为 10.7%，与对照组(12.5%)无显著差异 [11]。但另一项研究发现，iNO 治疗可使术后胸腔积液持续时间缩短 47.5% (从 23 天降至 9.5 天) [20]。此外，iNO 对术后营养状况的影响也值得关注——一项研究显示，iNO 治疗组患者术后 7 天的血清白蛋白水平为  $32.5 \pm 3.2 \text{ g/L}$ ，显著高于对照组的  $29.8 \pm 2.8 \text{ g/L}$  [18]。这些结果提示，iNO 可能通过改善氧合与组织灌注，间接促进患者术后营养恢复。

### 3. 吸入性一氧化氮治疗 A 型主动脉夹层术后低氧血症的联合治疗策略

吸入 NO 治疗已经被证明可以扩张肺血管,从而改善 A 型主动脉夹层术后低氧血症患者的氧合。然而,单独使用 NO 并不总是足够有效。因此,考虑与其他策略的联合使用以增强其效果并改善患者预后是有意义的。

#### 3.1. 俯卧位通气

俯卧位通气(prone positioning, PP)被认为是改善低氧性呼吸衰竭患者氧合的重要非药物干预之一[21]。其核心机制在于通过体位重分布改变胸肺力学条件:PP 可减轻背侧肺组织受重力与纵隔结构压迫所致的肺泡萎陷倾向,从而改善肺容积的可招募性,并在一定程度上降低区域性过度充气与应力集中。与此同时,PP 有助于促进通气与灌注在肺内更均匀分配,尤其可改善依赖区域(背侧与下肺段)的通气/血流比例,从而减少肺内分流并提升整体氧合效率。此外,PP 可能通过降低通气不均与局灶性高应力所相关的损伤风险,减少气压伤相关并发症的发生,并降低医院获得性肺炎的发生率。若与吸入性一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)联合应用,PP 所带来的通气/灌注再分配效应可能增强 iNO 对通气良好区域肺血管的选择性作用,从而进一步提升氧合,缩短短期呼吸机依赖并降低并发症发生风险[22] [23]。

#### 3.2. 肺表面活性物质

肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)在维持肺泡稳定性、降低表面张力以及保障有效气体交换方面具有关键作用[24]。在 A 型主动脉夹层术后低氧血症患者中,炎症反应、缺血-再灌注损伤及机械通气相关应激等因素可能导致 PS 消耗增加或功能障碍,使肺泡更易发生塌陷,进而加重通气/灌注失衡并扩大肺内分流。外源性 PS 补充理论上可通过增强肺泡稳定性与复张效率改善氧合,并可能在一定程度上降低通气支持所需的压力水平。除此之外,PS 还具有免疫调节潜力,可影响局部炎症微环境并与特定免疫细胞相互作用,从而增强肺部防御功能并促进肺组织修复与再生[25] [26]。然而,关于 iNO 与 PS 联合应用在该类患者中的有效性与安全性,目前证据仍有限,仍需更高质量的临床研究进一步明确其获益边界与适用人群。

#### 3.3. 高频振荡通气

高频振荡通气(high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)通过高频、低潮气量振荡在相对恒定的平均气道压基础上实现通气,旨在在维持肺泡开放的同时减少潮气量相关的过度牵张,从而降低压力性与容量性肺损伤风险[27]。HFOV 提供的持续性肺泡复张效应有助于改善肺容积、降低反复开放-关闭引起的剪切应力,并可能促进肺水肿的吸收,改善通气/灌注匹配。与 iNO 联合时,HFOV 所形成的更均匀气体分布可能有利于 iNO 在肺内的更一致递送,从而强化其对通气良好区域的选择性肺血管扩张作用,进一步改善氧合并可能降低氧化应激相关负担,为部分重度低氧患者提供更为安全、有效的治疗策略[28]。不过,HFOV 的适应证、启动时机及与常规肺保护通气策略的优劣仍需结合患者肺力学特征与监测指标进行个体化权衡。

#### 3.4. 体外膜肺氧合

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可为重度呼吸衰竭和/或循环衰竭患者提供暂时性的心肺支持,通常用于常规治疗策略无法维持足够氧合与灌注的情形,并为器官功能恢复或进一步治疗争取时间。然而,ECMO 相关并发症并不罕见,包括出血、血栓、感染、肢体缺血及血管损伤等,且其风险与支持时长、凝血管理及基础疾病严重程度密切相关。iNO 作为选择性肺血管扩张剂,已

被证实可降低肺血管阻力并改善右心室负荷；在 ECMO 支持期间，若肺血管阻力升高导致右心后负荷加重，iNO 通过扩张通气良好肺区血管、改善通气/灌注匹配，可能减轻右心室后负荷并提升氧合，从而为更早撤离 ECMO 创造条件[13]。尽管理论上 iNO 与 ECMO 联用在 A 型主动脉夹层术后低氧血症患者中具有潜在优势，但目前仍缺乏针对该特定人群的高质量证据，其疗效、安全性与最佳应用策略仍需进一步研究验证。

### 3.5. 磷酸二酯酶-5 (PDE-5)抑制剂

PDE-5 抑制剂(如西地那非)可抑制 cGMP 降解，增强 iNO 的血管扩张作用。一项随机对照试验显示，iNO (10 ppm)联合西地那非(50 mg)可使 AAD 术后肺高压患者的 mPAP 降低 28.5%，显著高于单一 iNO 治疗(18.2%) [29]。此外，这种联合治疗可使 iNO 剂量减少 40%，从而降低 NO<sub>2</sub> 生成风险[29]。

## 4. 吸入性一氧化氮在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的问题

### 4.1. 吸入性一氧化氮长期使用的潜在风险

吸入性一氧化氮(iNO)长期使用的潜在风险主要包括肾损伤、高铁血红蛋白血症、出血风险及肺毒性等。一项 meta 分析显示，iNO 治疗可使急性肾损伤(AKI)风险增加 40%，尤其是在剂量 > 10 ppm 且疗程 > 7 天时[15]。这种肾损伤可能与 iNO 导致的肾血管收缩有关——动物实验显示，iNO 可使肾血流量减少 20%~25%，肾小球滤过率(GFR)降低 15%~20% [15]。

高铁血红蛋白血症是 iNO 长期使用的另一重要风险。当 NO 与血红蛋白结合时，可将亚铁血红蛋白氧化为高铁血红蛋白，导致氧输送能力下降。一项研究显示，iNO 剂量 > 20 ppm 时，高铁血红蛋白血症的发生率为 25%，显著高于剂量 < 10 ppm 时(5%) [15]。此外，长期使用 iNO 还可能导致肺毒性——动物实验显示，长期吸入 NO 可使肺组织出现炎症细胞浸润、肺泡上皮细胞损伤及纤维化[4]。一项大鼠实验显示，吸入 NO 9 个月后，肺组织中  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )水平增加 2.3 倍，提示 NO 可能促进神经退行性病变[4]。

iNO 长期使用的出血风险也值得关注。NO 可抑制血小板聚集，延长出血时间。一项研究显示，iNO 治疗 > 7 天的患者，术后出血事件发生率为 18.5%，显著高于治疗 < 3 天的患者(8.5%) [12]。此外，iNO 还可能与抗凝药物发生相互作用，增加出血风险——一项回顾性研究显示，iNO 联合华法林治疗的患者，颅内出血发生率为 5.2%，显著高于单一华法林治疗(1.8%) [12]。

### 4.2. 吸入性一氧化氮疗效的个体差异性

吸入性一氧化氮(iNO)疗效的个体差异性主要与患者基础状态、基因多态性及疾病类型有关。患者基础状态方面，肥胖患者接受 iNO 治疗后，PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 提升幅度为 63%，显著高于非肥胖患者(45%) [30]。此外，术前低氧血症患者的 iNO 疗效也更为显著——术前 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg 的患者，术后 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 提升幅度为 65%，显著高于术前 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 mmHg 的患者(42%) [6]。

基因多态性是影响 iNO 疗效的重要因素。例如，内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因 G894T 多态性可影响 NO 的生成——TT 基因型患者的 eNOS 活性降低 30%，iNO 疗效显著低于 GG 基因型患者[31]。此外，鸟苷酸环化酶(sGC)基因多态性也可影响 iNO 疗效——AA 基因型患者的 sGC 活性降低 25%，iNO 疗效显著低于 GG 基因型患者[31]。

疾病类型对 iNO 疗效的影响也较为明显。例如，肺内分流为主的低氧血症患者接受 iNO 治疗后，PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 提升幅度为 65%，显著高于弥散障碍为主的患者(40%) [2]。此外，AAD 术后低氧血症患者的 iNO 疗效显著高于先天性膈疝(CDH)患者[32]。

## 5. 吸入性一氧化氮在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的未来展望

吸入性一氧化氮作为 A 型主动脉夹层术后低氧血症的潜在救治手段已受到持续关注。围绕其临床应用, 最核心的未决问题之一是给药方案的优化, 尤其是有效剂量范围与个体化滴定策略仍缺乏高质量证据支持; 未来仍需通过随机对照试验及具有充分混杂控制的真实世界研究, 明确在不同病理表型与通气策略背景下的最佳剂量窗口, 以在实现最大氧合获益的同时降低不良反应风险。与此同时, 现有 iNO 递送技术在浓度稳定性、持续性与剂量精确性方面仍存在一定局限。更先进的递送系统若能实现闭环控制、连续监测吸入浓度并同步追踪 NO<sub>2</sub>等相关安全指标, 可能有助于提高治疗一致性与可重复性, 从而增强总体疗效评估的可信度。

除单一干预外, iNO 与其他治疗策略的联合应用亦值得进一步探讨。理论上, iNO 通过选择性扩张通气良好区域的肺血管改善通气/灌注匹配, 而肺保护性通气、俯卧位通气或肺复张等措施可改变肺泡开放度与区域通气分布, 两者可能在生理层面形成互补, 从而提高氧合改善的幅度与持续性。然而, 这种潜在协同效应是否能够稳定转化为患者中心结局的改善, 仍需以机制一致性验证与前瞻性临床研究加以确认。

现阶段, iNO 在 A 型主动脉夹层术后低氧血症中的研究应由“是否应用”转向“如何精准应用”。未来更具创新性的研究框架, 应建立在病理生理表型分层基础上, 将术后低氧患者区分为 V/Q 失衡主导型、炎症渗出主导型及肺循环负荷升高型, 并结合 EIT、床旁超声、炎症标志物及肺循环监测实现动态识别。在此基础上, 探索以连续氧合指标和安全性指标为反馈信号的闭环式 iNO 滴定策略, 并通过多中心自适应平台试验评价其在不同亚群中的差异化获益。研究终点也应由单一 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 改善, 扩展至机械通气时间、器官功能保护、90 天生存及功能恢复等患者中心结局。只有完成从经验性救治到表型导向精准干预的转变, iNO 才能真正实现从“改善短期氧合”到“优化整体预后”的临床价值跃迁。

### 基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS129)、贺林院士基金(JYHL2022FMS12)。

### 参考文献

- [1] Wu, J., Kao, L., Wu, B., Dai, Z., Wang, Y., Chai, C., *et al.* (2015) Buffered L-Ascorbic Acid, Alone or Bound to KMUP-1 or Sildenafil, Reduces Vascular Endothelium Growth Factor and Restores Endothelium Nitric Oxide Synthase in Hypoxic Pulmonary Artery. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **31**, 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.02.005>
- [2] Hao, G., Tu, G., Yu, S., Luo, J., Liu, K., Wang, H., *et al.* (2021) Inhaled Nitric Oxide Reduces the Intrapulmonary Shunt to Ameliorate Severe Hypoxemia after Acute Type A Aortic Dissection Surgery. *Nitric Oxide*, **109**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.03.001>
- [3] Liu, H., Liang, X., Wang, D., Zhang, H., Liu, L., Chen, H., *et al.* (2015) Combination Therapy with Nitric Oxide and Molecular Hydrogen in a Murine Model of Acute Lung Injury. *Shock*, **43**, 504-511. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000316>
- [4] Bhatt, D.P., Puig, K.L., Gorr, M.W., Wold, L.E. and Combs, C.K. (2015) A Pilot Study to Assess Effects of Long-Term Inhalation of Airborne Particulate Matter on Early Alzheimer-Like Changes in the Mouse Brain. *PLOS ONE*, **10**, e0127102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127102>
- [5] Filipczak, P.T., Senft, A.P., Seagrave, J., Weber, W., Kuehl, P.J., Fredenburgh, L.E., *et al.* (2015) NOS-2 Inhibition in Phosgene-Induced Acute Lung Injury. *Toxicological Sciences*, **146**, 89-100. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv072>
- [6] Sheng, W., Yang, H., Chi, Y., Niu, Z., Lin, M. and Long, S. (2015) Independent Risk Factors for Hypoxemia after Surgery for Acute Aortic Dissection. *Saudi Medical Journal*, **36**, 940-946. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.8.11583>
- [7] Afolabi, M., Li, J., Wang, J., Abass, M., Lin, A., Debora, A., *et al.* (2025) Postoperative Acute Refractory Hypoxemia after Acute Type A Aortic Dissection Surgery: Supporting the Two-Hit Mechanism of Transfusion-Related Acute Lung Injury. a Retrospective Cohort Study. *Vascular Health and Risk Management*, **21**, 797-811.

- <https://doi.org/10.2147/vhrm.s544999>
- [8] Gao, H., Sun, X., Liu, Y., Liang, S., Zhang, B., Wang, L., *et al.* (2021) Analysis of Hub Genes and the Mechanism of Immune Infiltration in Stanford Type A Aortic Dissection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 680065. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.680065>
- [9] Zhang, L., Zhang, L., Zhao, Z., Liu, Y., Wang, J., Niu, M., *et al.* (2022) Metabolic Syndrome and Its Components Are Associated with Hypoxemia after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection: An Observational Study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **17**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01901-y>
- [10] Song, X., Nie, S., Xiao, J., Shen, X., Hong, L., Chen, S., *et al.* (2022) Risk Factors and Long-Term Prognosis for Postoperative Hypoxemia in Patients with Acute Type A Aortic Dissection: A Retrospective Observational Study. *Medicine*, **101**, e32337. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032337>
- [11] Zhang, H., Liu, Y., Meng, X., Yang, D., Shi, S., Liu, J., *et al.* (2020) Effects of Inhaled Nitric Oxide for Postoperative Hypoxemia in Acute Type A Aortic Dissection: A Retrospective Observational Study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **15**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-1069-6>
- [12] Matsugi, E., Takashima, S., Doteguchi, S., Kobayashi, T. and Okayasu, M. (2024) Real-World Safety and Effectiveness of Inhaled Nitric Oxide Therapy for Pulmonary Hypertension during the Perioperative Period of Cardiac Surgery: A Post-Marketing Study of 2817 Patients in Japan. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **72**, 311-323. <https://doi.org/10.1007/s11748-023-01971-2>
- [13] Ma, G., Hao, G., Lai, H., Yang, X., Liu, L., Wang, C., *et al.* (2019) Initial Clinical Impact of Inhaled Nitric Oxide Therapy for Refractory Hypoxemia Following Type A Acute Aortic Dissection Surgery. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, 495-504. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.42>
- [14] Respiratory Care Group of Chinese Thoracic Society; Respiratory Therapist Working Group of Respiratory Career Development Committee and Chinese Association of Chest Physician (2024) [Expert Consensus on Clinical Application of Inhaled Nitric Oxide Therapy (2024 Edition)]. *National Medical Journal of China*, **104**, 2386-2400.
- [15] Ruan, S., Huang, T., Wu, H., Wu, H., Yu, C. and Lai, M. (2015) Inhaled Nitric Oxide Therapy and Risk of Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Critical Care*, **19**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0880-2>
- [16] Kumon, K. and Yahagi, N. (1998) Nitric Oxide Inhalation Increases Oxygen Delivery after Cardiovascular Surgery in Adult Patients Whether or Not They Have Pulmonary Hypertension. *Journal of Anesthesia*, **12**, 180-184. <https://doi.org/10.1007/bf02481727>
- [17] Nagasaka, Y., Fernandez, B.O., Garcia-Saura, M.F., Petersen, B., Ichinose, F., Bloch, K.D., *et al.* (2008) Brief Periods of Nitric Oxide Inhalation Protect against Myocardial Ischemia-reperfusion Injury. *Anesthesiology*, **109**, 675-682. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318186316e>
- [18] Nakane, T., Esaki, J., Ueda, R., Honda, M. and Okabayashi, H. (2021) Inhaled Nitric Oxide Improves Pulmonary Hypertension and Organ Functions after Adult Heart Valve Surgeries. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **69**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1007/s11748-021-01651-z>
- [19] Lin, Y., Chen, Q., Zhang, H., Chen, L., Peng, Y., Huang, X., *et al.* (2020) Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients with Triple-Branched Stent Graft Implantation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **15**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01217-9>
- [20] Tominaga, Y., Iwai, S., Yamauchi, S., Kyogoku, M., Kugo, Y., Hasegawa, M., *et al.* (2019) Post-Extubation Inhaled Nitric Oxide Therapy via High-Flow Nasal Cannula after Fontan Procedure. *Pediatric Cardiology*, **40**, 1064-1071. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02122-2>
- [21] Hadaya, J. and Benharash, P. (2020) Prone Positioning for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *JAMA*, **324**, 1361. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14901>
- [22] Yuan, X., Zhao, Z., Chao, Y., Chen, D., Chen, H., Zhang, R., *et al.* (2023) Effects of Early versus Delayed Application of Prone Position on Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **27**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04749-3>
- [23] Kenny, J.S. (2023) A Framework for Heart-Lung Interaction and Its Application to Prone Position in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Physiology*, **14**, Article 1230654. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1230654>
- [24] Gebistorf, F., Karam, O., Wetterslev, J. and Afshari, A. (2016) Inhaled Nitric Oxide for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Children and Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002787.pub3>
- [25] Stephens, R.S., Shah, A.S. and Whitman, G.J.R. (2013) Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, **95**, 1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.10.024>
- [26] Jin, M., Cheng, Y., Yang, Y., Pan, X., Lu, J. and Cheng, W. (2017) Protection of Xenon against Postoperative Oxygen Impairment in Adults Undergoing Stanford Type-A Acute Aortic Dissection Surgery: Study Protocol for a Prospective,

- Randomized Controlled Clinical Trial. *Medicine*, **96**, e7857. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007857>
- [27] Stawicki, S.P., Goyal, M. and Sarani, B. (2009) Analytic Reviews: High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) and Airway Pressure Release Ventilation (APRV): A Practical Guide. *Journal of Intensive Care Medicine*, **24**, 215-229. <https://doi.org/10.1177/0885066609335728>
- [28] Dreyfuss, D., Ricard, J. and Gaudry, S. (2015) Did Studies on HFOV Fail to Improve ARDS Survival Because They Did Not Decrease VILI? On the Potential Validity of a Physiological Concept Enounced Several Decades Ago. *Intensive Care Medicine*, **41**, 2076-2086. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4062-0>
- [29] Matamis, D., Pampori, S., Papathanasiou, A., Papakonstantinou, P., Tsagourias, M., Galiatsou, E., *et al.* (2012) Inhaled NO and Sildenafil Combination in Cardiac Surgery Patients with Out-of-Proportion Pulmonary Hypertension: Acute Effects on Postoperative Gas Exchange and Hemodynamics. *Circulation: Heart Failure*, **5**, 47-53. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.111.963314>
- [30] Zheng, P., Jiang, D., Liu, C., Wei, X. and Li, S. (2022) Nitric Oxide Inhalation Therapy Attenuates Postoperative Hypoxemia in Obese Patients with Acute Type A Aortic Dissection. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 9612548. <https://doi.org/10.1155/2022/9612548>
- [31] Distefano, G. and Sciacca, P. (2015) Molecular Physiopathogenetic Mechanisms and Development of New Potential Therapeutic Strategies in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Italian Journal of Pediatrics*, **41**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0111-0>
- [32] Puligandla, P.S., Grabowski, J., Austin, M., Hedrick, H., Renaud, E., Arnold, M., *et al.* (2015) Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review from the APSA Outcomes and Evidence Based Practice Committee. *Journal of Pediatric Surgery*, **50**, 1958-1970. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.09.010>