

吸入一氧化氮对慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血流动力学的影响及机理

戴爱国, 范咏梅¹, 张珍祥², 徐永健²

(衡阳医学院附属第三医院内科, 湖南省衡阳市 421900;

1. 衡阳医学院附属第一医院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 同济医科大学附属同济医院, 湖北省武汉市 430030)

[关键词] 肺疾病, 阻塞性; 高血压, 肺源性; 一氧化氮; 血流动力学; 血气分析

[摘要] 对 18 例慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者行右心漂浮导管术, 观察吸入 40 ppm 一氧化氮对患者血流动力学、血气、肺内气体交换、高铁血红蛋白的影响及其与血浆环磷酸鸟苷变化的关系。结果发现, 吸入一氧化氮 2、8、15 min 时, 肺血管阻力分别下降了 28.1%、31.3% 及 34.4%, 平均肺动脉压也相应降低($P < 0.01$)。停止吸入一氧化氮后 2 min, 肺血管阻力和平均肺动脉压又恢复至吸入前水平。但吸入一氧化氮对体动脉压、体血管阻力无明显影响。吸入一氧化氮 15 min 时, 氧分压由 6.9 ± 1.5 kPa 升至 7.8 ± 1.9 kPa, 肺内分流由 26% \pm 6% 降至 20% \pm 7%, 混合静脉血浆环磷酸鸟苷浓度由 14.6 ± 7.8 pmol/L 升至 28.9 ± 6.7 pmol/L ($P < 0.05$), 但吸入一氧化氮对二氧化碳分压、氧运输、氧摄取率、高铁血红蛋白含量等无明显影响($P > 0.05$)。结果提示, 吸入一氧化氮可选择性降低慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者肺动脉压, 降低肺内分流, 增加氧分压, 其机理可能与环磷酸鸟苷增加有关。

[中图分类号] R543.2

[文献标识码] A

Effects of Inhaled Nitric Oxide on Hemodynamics and Mechanism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension

DAI Ai- Guo, FAN Yong- Mei, ZHANG Zhen- Xiang, and XU Yong- Jian

(Department of Medicine, Third Affiliated Hospital, Hengyang Medical College, Hengyang 421900, China)

MeSH Lung Diseases, Obstructive; Hypertension, Pulmonary; Nitric Oxide; Hemodynamics; Blood Gas Analysis

ABSTRACT **Aim** To study the effects and mechanism aroused from inhalation of nitric oxide (NO) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension (PH). **Methods** The pulmonary and systemic hemodynamics, blood gas exchange, oxygen transportation, guanosine 3', 5' - cyclic monophosphate (cGMP), and methemoglobin (MetHb) level were measured with Swan- Ganz catheter in 18 patients with COPD- PH before and after inhalation of 40 ppm NO. **Results** The pulmonary vascular resistance (PVR) was decreased by 28.1%, 31.3% and 34.4%, respectively, meanwhile the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was also decreased after continuous inhalation of NO for 2 min, 8 min and 15 min ($P < 0.01$). Both mPAP and PVR were returned to basic line in 2 min after a stop of inhaled NO. Moreover, few effects of inhaled NO on systemic arterial pressure and systemic vascular resistance was observed. After inhaled NO 15 min, PaO₂ was increased from 6.9 ± 1.5 kPa to 7.8 ± 1.9 kPa, Qs/Qt was decreased from 26% \pm 6% to 20% \pm 7%, and mixed venous cGMP level was increased from 14.6 ± 7.8 pmol/L to 28.9 ± 6.7 pmol/L ($P < 0.05$), but VA/Q, arterial oxygen transport, coefficient of oxygen delivery, and MetHb level were not altered during inhalation of NO. **Conclusion** The data indicate that the pulmonary blood vessel in COPD- PH can be dilated immediately and selectively, gas exchange in lung can be improved during inhalation of NO, the mechanism of which may be related to increase of cGMP.

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary

disease, COPD) 继发肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH) 是导致肺源性心脏病的中心关键环节。以往研究表明, 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS) mRNA 水平降低, 支气管上皮细胞及肺小动脉内皮一氧化氮合酶活性明显降低^[1], 吸入一氧化氮(nitric oxide, NO) 不但可

[基金项目] 卫生部优秀青年科技人才专项科研基金(No. Q9421) 及湖北省重点科技基金(No. 941P1901) 资助项目

[作者简介] 戴爱国, 男, 1966 年出生, 医学博士研究生, 副教授, 副主任医师, 主要从事慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、缺氧性肺动脉高压和肺源性心脏病的发病机理与防治研究。

以完全逆转缺氧性肺血管收缩反应^[2],而且能选择性降低慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压^[3,4]。但吸入 NO 对慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者肺动脉压降低的作用、对肺内气体交换的影响及其机理尚无一致意见。本研究观察了 18 例慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者吸入 40 ppm NO 2、8、15 min 及停止吸入 NO 后 2 min 血流动力学、血气、肺内气体交换的变化及其与血浆环磷酸鸟苷(guanosine 3', 5' - cyclic monophosphate, cGMP)变化的关系。

1 对象和方法

1.1 病例选择

慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者 18 例,其中男性 14 例,女性 4 例,年龄 50~77 岁,平均 67 岁。病程 8~50 年,平均 22 年。所有患者符合慢性阻塞性肺疾病诊断标准^[5]和肺动脉高压诊断标准。吸入 NO 前 48 h 停用扩血管药、支气管扩张剂及吸氧等。

1.2 血流动力学测定和一氧化氮吸入方法

参照文献[3]报道的方法进行。患者静息仰卧位,将 Swan-Ganz 漂浮导管经右侧股静脉插至肺动脉,导管经压力传感器与生理四道仪(日本 NIHON KOHDEN 公司)相连,测定平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)、右心房压和肺毛细血管嵌顿压。用日本 MLC-4200 型光电心输出量计算机按热稀释法测心输出量(cardiac output, CO)。用袖套式汞柱血压计测定体动脉压。按公式计算心指数(cardiac index, CI)、体动脉平均压(mean systemic blood pressure, mBP)、心每搏指数(stroke ventricle index, SVI)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)、体血管阻力(systemic vascular resistance, SVR)、右室做功指数(right ventricle strike work index, RVSWI)和左室做功指数(left ventricle strike work index, LVSWI)等指标。受试者经面罩自主持续吸入 40 ppm NO 气体,在吸入 NO 2、8、15 min 及停止吸入 NO 后 2 min 分别记录血流动力学指标,并计算 mPAP 和 PVR 的变化率。40 ppm NO 气体由北京氮普气体工业有限公司提供,试验前与空气临时配制于一橡皮袋内,经检测混合气体中 NO 浓度为 40 ± 1 ppm,并经一单相阀与面罩相连。

1.3 血气、气体交换及氧运输功能测定

在吸入 NO 前、吸入 NO 15 min 及停止吸入 NO

后 2 min 分别取动脉和混合静脉血用血气分析仪(丹麦 ABL-⑧型)测定血气变化,并计算肺泡动脉氧分压差(alveolar-arterial oxygen pressure gradient, PA-aO₂)、肺内右向左分流量占总肺血流量比值(venous admixture, Qs/Qt)、肺泡通气量与肺毛细血管血流量比值(alveolar ventilation-perfusion, VA/Q)、氧运输(oxygen transport, OT)和氧摄取率(coefficient of oxygen delivery, COD)等指标。

1.4 环磷酸鸟苷和高铁血红蛋白含量测定

在吸入 NO 前、吸入 NO 15 min 及停止吸入 NO 后 2 min 分别取股动脉血和混合静脉血用放射免疫法测 cGMP 含量(放射免疫药盒为上海中医药大学产品),并参照文献[3]报道的方法计算高铁血红蛋白(methemoglobin, MetHb)占总血红蛋白(hemoglobin, Hb)的百分率。

1.5 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 吸入一氧化氮前后血流动力学变化

吸入 NO 2、8、15 min 时 mPAP 分别降低了 21.6%、24.2% 及 22.3%,PVR 分别降低了 28.1%、31.3% 及 34.4% (*P* 均 < 0.01),mBP 和 SVR 无明显变化(*P* > 0.05)。停止吸入 NO 后 2 min, mPAP 和 PVR 均恢复至吸入前水平。吸入 NO 2 min 时, CI、SVI、LVSWI 较吸入前升高 (*P* < 0.05),但继续吸入 NO 后,这些指标较吸入前差异无显著性 (*P* > 0.05)。见表 1(Table 1)。

2.2 吸入一氧化氮前后血气、气体交换及氧运输功能的变化

吸入 NO 15 min 时,动脉氧分压(arterial oxygen pressure, PaO₂)和动脉血氧饱和度(saturation arterial oxygen, SaO₂)增高,Qs/Qt、PA-aO₂ 降低 (*P* < 0.05),但其它血气指标、VA/Q、OT 和 COD 均无明显变化 (*P* > 0.05)。见表 2(Table 2)。

2.3 吸入一氧化氮前后血浆环磷酸鸟苷和高铁血红蛋白含量的变化

吸入 NO 15 min 时,混合静脉血浆 cGMP 含量明显增加 (*P* < 0.01),但动脉血浆 cGMP 含量无明显变化。吸入 NO 前后血浆 MetHb 含量无明显变化 (*P* > 0.05)。见表 3(Table 3)。

表 1 吸入一氧化氮对慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血流动力学的影响

Table 1 Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics in patients with COPD and PH ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

Index	Before inhaled NO	Inhaled NO			Stopping inhaled NO 2min
		2 min	8 min	15 min	
mPAP (kPa)	3.5 ± 1.2	2.5 ± 1.0 ^{bd}	2.4 ± 1.0 ^{bd}	2.3 ± 1.1 ^{bd}	3.4 ± 1.2
mBP (kPa)	13.1 ± 1.3	13.2 ± 1.3	13.2 ± 1.2	13.1 ± 1.2	13.0 ± 1.1
CI (L/min/m ²)	2.1 ± 0.6	2.6 ± 0.8 ^{ac}	2.3 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.1 ± 0.5
HR (beat/min)	101 ± 14	99 ± 12	101 ± 13	101 ± 12	98 ± 12
PVR (kPa·s/L)	64 ± 26	46 ± 16 ^{bd}	44 ± 24 ^{bd}	42 ± 21 ^{bd}	62 ± 27
SVR (kPa·s/L)	250 ± 76	227 ± 147	264 ± 158	289 ± 158	236 ± 58
SVI (ml/beat·m ²)	20 ± 7	26 ± 9 ^a	23 ± 9	24 ± 9	22 ± 7
RVSWI (g·m/beat·m ²)	6.5 ± 3.7	6.5 ± 3.6	5.5 ± 3.0	5.9 ± 3.7	6.6 ± 2.8
LVSWI (g·m/beat·m ²)	28 ± 10	35 ± 14 ^{ac}	31 ± 14	32 ± 13	29 ± 11

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with before inhaled NO; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, compared with stopping inhaled NO 2 min.

表 2 吸入一氧化氮对慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血气、气体交换及氧运输的影响

Table 2 Effects of inhaled nitric oxide on blood gas, pulmonary gas exchange, and oxygen transport in patients with COPD and PH ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

Index	Before	Inhaled	Stopping
	inhaled NO	NO 15 min	inhaled NO 2 min
PaO ₂ (kPa)	6.9 ± 1.5	7.8 ± 1.9 ^{ab}	6.7 ± 1.5
PaCO ₂ (kPa)	7.3 ± 1.5	7.2 ± 1.5	7.3 ± 1.2
PvO ₂ (kPa)	4.7 ± 0.9	4.8 ± 1.0	4.6 ± 0.9
PvCO ₂ (kPa)	7.9 ± 1.5	8.0 ± 1.5	8.0 ± 1.4
SaO ₂ (%)	83 ± 10	87 ± 8 ^{ab}	83 ± 11
pHa	7.38 ± 0.04	7.38 ± 0.04	7.38 ± 0.03
pHv	7.35 ± 0.04	7.35 ± 0.04	7.37 ± 0.03
PA- aO ₂ (kPa)	4.0 ± 1.5	3.3 ± 1.2 ^{ab}	3.8 ± 2.1
Qs/Qt (%)	26 ± 6	20 ± 7 ^{ab}	24 ± 8
VA/Q (%)	78 ± 26	80 ± 26	79 ± 27
OT (mmol/L)	22 ± 6	25 ± 10	22 ± 5
COD (%)	29 ± 12	25 ± 7	26 ± 7

PvO₂: mixed venous oxygen pressure; PvCO₂: mixed venous carbon dioxide pressure. a: $P < 0.05$, compared with before inhaled NO; b: $P < 0.05$, compared with stopping inhaled NO 2 min.

3 讨论

本研究结果表明,吸入 40 ppm NO 能选择性降低慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者 PVR 和 mPAP,与最近报道吸入 NO 选择性舒张慢性阻塞性肺疾病患者肺血管^[3,4]一致。本研究发现,吸入 NO 2 min 时 mPAP 和 PVR 明显降低,说明吸入 NO 能迅速舒张肺血管;吸入 NO 15 min 时 mPAP 和 PVR 仍

表 3 吸入一氧化氮对慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者环磷酸鸟苷和高铁血红蛋白的影响

Table 3 Effects of inhaled nitric oxide on cGMP and MetHb in patients with COPD and PH ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

Index	Before inhaled NO	Inhaled	Stopping inhaled
	NO 15 min	NO 15 min	NO 2 min
cGMPa (pmol/L)	18.7 ± 6.3	19.6 ± 5.9	20.1 ± 7.1
cGMPv (pmol/L)	14.6 ± 7.8	28.9 ± 6.7 ^{ab}	17.9 ± 8.1
MetHba (%)	0.68 ± 0.14	0.76 ± 0.21	0.74 ± 0.20
MetHbv (%)	0.69 ± 0.19	0.80 ± 0.22	0.76 ± 0.14

cGMPa: plasma cGMP level of arterial; cGMPv: plasma cGMP level of mixed venous; MetHba: plasma MetHb level of arterial; MetHbv: plasma MetHb level of mixed venous. a: $P < 0.01$, compared with before inhaled NO; b: $P < 0.01$, compared with stopping inhaled NO 2 min.

较吸入前明显降低,且与吸入 NO 2 min 时无明显差异,说明短时间持续吸入 NO 具有良好的舒张肺血管效应,未出现耐受性。本研究发现,停止吸入 NO 后 2 min, mPAP 和 PVR 恢复至吸入前水平,且未出现“反跳”现象,说明吸入 NO 舒张肺血管仅有即时效应。

本研究发现,吸入 NO 15 min 时混合静脉血 cGMP 明显升高,停止吸入 NO 后 cGMP 水平又恢复至吸入前水平。由于吸入 NO 迅速进入肺循环,激活肺血管平滑肌细胞鸟苷环化酶, cGMP 生成增多,后者作为第二信使导致肺血管迅速舒张, PVR 和 mPAP 明显降低。进入血液中的 NO 与 Hb 迅速结合,故吸入 NO 仅舒张肺血管而对体血管无明显影响。

Moinard 等^[4]报道吸入 NO 对慢性阻塞性肺疾病

患者 CO 无明显影响,而动物实验表明吸入 NO 可增加慢性缺氧性肺动脉高压大鼠的 CO^[6]。本文则观察到吸入 NO 2 min 时 CI、SVI、LVSWI 升高,但继续吸入 NO 时又较吸入前无明显差异。其机理可能是开始吸入 NO 时 PVR 急剧下降而引起 CO 一过性增加,伴有 SVI、LVSWI 增高,继续吸入 NO 时由于 SVR 和心率无明显变化,故 CO 恢复至吸入前水平。

尽管吸入 NO 对慢性阻塞性肺疾病患者血气、气体交换及氧运输功能无明显影响^[3],但本研究和 Adnot 等^[7]则发现吸入 NO 能提高 PaO₂ 和 SaO₂,而对 PaCO₂ 无明显影响。本研究还发现,吸入 NO 能降低 Qs/Qt 和 PA-aO₂,但对 VA/Q 无明显影响。由于 NO 不但是一种内皮源性舒张因子,而且是一种支气管扩张剂^[8],且慢性阻塞性肺疾病患者支气管上皮细胞 NOS 基因 mRNA 和酶活性明显降低^[1],故吸入 NO 时降低了患者 Qs/Qt,减少肺内分流,改善肺内换气功能,促进 PA-aO₂ 减少,导致 PaO₂ 和 SaO₂ 增加。尽管吸入 NO 产生过多的 MetHb 而影响 Hb 的氧运输功能,但本研究和以往报道^[3,6,7]均未发现吸入 NO 后 MetHb 明显增加。由于红细胞本身有 MetHb 还原酶,对生成过多的 MetHb 具有清除作用。尽管吸入过高浓度和(或)过长时间的 NO 可导致肺损伤,但动物实验表明,吸入 80 ppm NO 6 h 对肺组织学和超微结构均无明显影响^[9]。故认为短时间吸入低浓度 NO 是安全的。总之,吸入低浓度 NO 可选择性舒张慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者肺血管,降低肺动脉压,其机理可能与 cGMP 增加有关,且降肺动脉压具有速效、即时、安全、改善气体交换但不影响氧运输功能等特点。

参考文献

- [1] 戴爱国,张珍祥,牛汝楫,等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺内的一氧化氮合酶及其 mRNA 的变化 [J]. 基础医学与临床, 1996, 16: 435-439
- [2] 戴爱国,张珍祥,牛汝楫,等. 一氧化氮对急、慢性缺氧大鼠血流动力学及缺氧性肺血管收缩反应的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 1996, 12: 140-143
- [3] 戴爱国,张珍祥,牛汝楫,等. 吸入 NO 对慢性阻塞性肺病患者血流动力学、血气及氧运输功能的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 1997, 13: 305-306
- [4] Moinard J, Manier G, Pillet O, et al. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and VA/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 482-485
- [5] 中华医学会呼吸病学会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 199-203
- [6] 戴爱国,张珍祥,牛汝楫,等. 一氧化氮对缺氧性肺动脉高压大鼠血流动力学及肺组织结构的影响 [J]. 心肺血管病杂志, 1997, 16: 286-290
- [7] Adnot S, Konyoudjian C, Defouilloy C, et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 310-314
- [8] Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, et al. Inhaled nitric oxide: A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 128-135
- [9] 戴爱国,张珍祥,牛汝楫,等. 延时吸入一氧化氮对慢性缺氧大鼠血流动力学、气体交换及肺组织结构的影响 [J]. 中国循环杂志, 1996, 11: 757-760

(此文 2000-03-06 收到, 2000-08-30 修回)

(此文编辑 文玉珊)