

# 吸入性一氧化氮療法在新生兒的使用

中國醫藥學院附設醫院兒科部新生兒科 林宗文、蘇百弘

## 前言

二十多年前，一氧化氮這種簡單的氣體分子僅被認為是空氣污染物中的一種有毒成份之一。但在今日，一氧化氮卻已成為新生兒科治療持續性肺動脈高壓症不可缺少的利器。

1980年Furchgott和Zawadzki在研究關於血管擴張劑乙酰膽鹼(acetylcholine)，遲緩激(bradykinin)，及硝基普魯士酸鈉(sodium nitroprusside)時，發現其作用是經由血管內皮細胞釋放一種相關的不明物質後才產生血管擴張的作用，這種不明物質當時被稱為內皮細胞源生舒張因子(endothelial-derived relaxing factor, EDRF)，1986年Furchgott及Ignarro根據細胞內釋放的EDRF和NO在血管及血小板相似的生化特性認為EDRF就是NO，隔年Palmer等證實血管內皮細胞內確有NO的生成，並根據NO的生物半衰期、與血紅蛋白結合而失去活性、可與氧及超氧陰離子相互作用、及可促使細胞內鳥嘌呤核苷酸環化酶(guanylate cyclase, GC)產生活性等特點均與EDRF相同，因而證明EDRF就是NO。而其後的大量研究發現NO不僅在心血管系統的生理及病理方面佔有重要的角色，在中樞神經方面，NO亦擔任著神經傳遞物質的角色，在呼吸系統、腸胃道系統、泌尿生殖系統及免疫系統皆扮演重要的角色，因而被科學雜誌(Science)選為1992年的年度熱門分子(molecule of the year)，並使Furchgott及Ignarro等摘下1998年的諾貝爾醫學獎桂冠。

1992年Roberts及Kinsella首先分別報告利用吸入性一氧化氮來治療新生兒持續性肺動脈高壓症(PPHN)，獲得良好的療效後，許多的臨床研究便蓬勃的展開，特別是在兒科領域中的新生兒科、小兒心臟科及小兒心臟外科，不僅大大的降低了新生兒肺動脈高壓症的死亡率，也減少了體外膜式心肺機(ECMO)的使用頻率，美國食品藥物管理局(FDA)也於1999年通過准許吸入性一氧化氮用於新生兒持續性肺動脈高壓症。

## 一氧化氮的生成、作用機轉及代謝

NO在人體內許多細胞內皆可產生，如內皮細胞、巨噬細胞、中性顆粒球、肝細胞、星型細胞(kupffer's cell)、血小板及某些腫瘤細胞等，目前已知許多的刺激物或外力都會促使內皮細胞釋放NO，如乙酰膽鹼或遲緩激的化學刺激，血管張力、剪力(shearing stress)及內皮細胞變形等的機械刺激皆可使內皮細胞內的左旋精胺酸(L-arginine, L-Arg)在一氧化氮合成酵素(nitric oxide synthetase, NOS)催化下生成左旋瓜胺酸(L-citrulline, L-Cit)和一氧化氮，在這反應中一氧化氮合成酵素是經由鈣離子調節蛋白(calmodulin)之結合產物所活化，而生成的NO則經由擴散作用進入血管平滑肌細胞並活化鳥嘌呤核苷酸環化酵素(guanylate cyclase, GC)，受激化的GC則促使三磷酸鳥苷酸(GTP)轉變成環磷酸鳥苷酸(cGMP)，當cGMP升高時，細胞內的鈣含量便會增加促使細胞內外的鈣離子交換，遂使平滑肌鬆

弛，血管也就擴張。(圖1)

NO的代謝則主要是擴散進入血管內很快地與血紅素結合而形成亞硝基血紅素(nitrosyl hemoglobin)，再氧化成變性血紅素(methemoglobin)而使血紅素失去攜氧的能力，這和NO的物理特性有關，因NO為一種不帶電荷的分子，因此可自由地擴散分佈於各種細胞及組織間，同時它具有一個未配對的電子(自由基)，所以有很高的活性，且NO的半衰期極短，約只有2-6秒鐘，細胞內一旦合成NO並不儲存而是迅速的擴散到鄰近的細胞組織間，因此吸入性一氧化氮只具有局部的作用而無全身性的作用。另外NO在含氧基血紅素(oxyhemoglobin)存在下會快速的獲得氧而被氧化成亞硝酸(nitrite)及硝酸(nitrate)而經由腎臟排出。

## 吸入性一氧化氮在臨床上的使用

目前在新生兒科吸入性一氧化氮的治療方式已廣泛的被應用在各種原因引起的低血氧症，如先天性肺發育不全、先天性橫膈膜疝氣、周產期窒息、胎便吸入症候群、敗血症或肺炎所引起的肺動脈高壓等，但隨著更多的臨床經驗及報告發現並非所有的肺動脈高壓症的病嬰皆對吸入性NO療法有反應，有時甚至可能加速患者病情的惡化，因此在使用上應當將其視為救命救急療法(rescue therapy)，其適應症包括原發性的肺動脈高壓症及次發性(如胎便吸入症候群、B族鏈球菌引起的肺炎或敗血症、先天性橫膈膜疝氣等)肺動脈高壓所引起的持續性低血氧之臨床表徵，並經由心臟超音波證實有右向左的分流存在卵圓孔或開放性動脈導管，最重要的是要排除開放性動脈導管依賴型的發紺性心臟病、肺靜脈鬱積症(pulmonary venous congestion)或高變性血紅素血症

(methemoglobin > 5%)。

至於吸入性NO的使用方法則依不同廠牌的設備及醫學中心而有所差異，其呼吸器的管路原則是經由NO及NO<sub>2</sub>兩種氣體的加壓器瓶中獲得混合的氣體，再經由混合器(blender)的調節得到預設的NO流量，將此NO管路接至呼吸器之吸入端離氣管內管接頭20公分內，使來自呼吸器的氣體和NO充分混合進入氣管內管，而在進入氣管內管前設有一監測管線可知進入氣管內管中NO及NO<sub>2</sub>的濃度，使NO能達到預設的濃度並監測NO<sub>2</sub>能低於NO量的2%。而呼出的氣體則經由出氣管路接上中央抽吸裝置而排出。附圖2表示本院目前使用的NO吸入組裝模式。至於NO的流量與濃度的關係可藉由下列公式獲得：

預設NO的濃度×(呼吸器的流量+NO的流量)=鋼瓶中NO的濃度×NO的流量，例如呼吸器的測量是8 liters/min，預設的NO濃度為25PPM，鋼瓶中NO的濃度是800PPM而NO的流速假設為A，則依公式： $25 \times (8 + A) = 800 \times A$ ，算出  $A = 0.258 \text{ L/min}$  (約 0.25 liter/min)。

本院在NO濃度的調整是採取所謂的劑量階梯方式(dose ladder)使在最短的時間內達到有效的最低濃度，將管路接好後先由10PPM開始，然後20、40、80PPM，其中每10分鐘上升一階，直到病嬰有良好的反應(氧氣飽和濃度上升10%或動脈氧氣分壓上升10mmHg，且持續上升中)為止，整個dose ladder約10-40分鐘便可決定最低有效的NO濃度，及吸入性NO療法是否有效。病嬰在接受吸入性NO療法時除隨時監測NO、NO<sub>2</sub>濃度、生命徵象、動脈氣體分析外，尚須定時檢測血液中methemoglobin (MetHb)的濃度，維持MetHb<5%。而在病嬰病情穩定後及早終止吸入性NO療法，其脫離的基準為

開放性動脈導管前後的血氧飽和濃度 $\geq 95\%$ 且無明顯差異、生命徵象穩定且經由心臟超音波證實肺動脈高壓症已有改善，而脫離的方式則有兩種，第一種是優先降低呼吸器條件，先降低 $FiO_2$ 、PIP及RR，當 $FiO_2 < 0.5$ 、 $PIP < 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  (或 $MAP < 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ )時，可維持血氧飽和度 $\geq 95\%$ 而PDA前後的血氧飽和濃度無明顯差異時開始降低NO濃度，以每5分鐘降5PPM，若血氧飽和濃度下降超過10%以上，則恢復NO至上一次的濃度，如果順利降低到5PPM時則維持2-3小時在逐步將NO終止以避免rebound反應出現，在終止NO的同時可將 $FiO_2$ 調高10-20%；第二種是優先降低吸入NO的濃度，當病嬰達NO脫離的基準後，先降低NO的濃度，每10分鐘降低5PPM，在降低NO之濃度的過程中，若血氧飽和濃度下降超過10%以上或動脈氧氣分壓降低超過10mmHg則把NO恢復到前一次的濃度並維持2-3小時，當降低到5PPM時也維持2-3小時的穩定狀態再終止NO的使用。

## NO的毒性及副作用

吸入性NO的療法雖已經FDA准許，但其毒性及治療中所產生的副作用仍需隨時注意，文獻中提及的包括下列幾點：

1. NO本身是強氧化劑，在和氧氣作用後可產生 $NO_2$ 、 $N_2O_2$ 等具有自由基的氧化物，和 $H_2O$ 則可產生亞硝酸及硝酸，在極高濃度的NO氧化物情況下會造成急性的肺水腫，或是經由脂質的過氧化作用引起細胞的傷害、死亡或破壞細胞內的酵素系統；而硝酸及亞硝酸亦會引起酸性間質性肺炎 (acidic pneumonitis)，所幸這些副作用都出現在遠超過我們臨床使用的濃度時才會產生，在一般建議的80PPM以下少有出現肺部傷害的報告；另醫護人員對於身處工

作環境中NO使用的不安也可藉由美國職業安全及健康部門規定的暴露上限：25PPM的NO連續8小時以上或 $NO_2$  5PPM以上連續8小時以上而得到規範。

2. 變性血紅素 (methemoglobin, MetHb) 的產生，NO在進入血液中後很快的會和血紅素相結合而產生MetHb，這種變性血紅素並無攜氧的能力，因此有可能加重病嬰缺氧的情形，但在血紅素內存有變性血紅素還原酵素，這種酵素可以很快的將變性血紅素還原成原來的血紅素而保持變性血紅素在一定的濃度範圍內，故在定時監測血液中MetHb的濃度使其維持在5%以下便可避免此種情形的發生。
3. 對凝血功能的影響：NO本身會降低血小板聚集的功能，也會降低血小板附著於血管壁的功能，因此對於凝血功能的影響也受到臨床醫師的注意，但吸入性NO療法之NO鮮少能對全身性血液中之血小板產生影響，加以其半衰期甚短，因此對凝血功能的影響並不顯著。
4. 致癌性 (carcinogenesis) 及突變毒性 (mutagenesis) 的可能性：NO的代謝產物，亞硝酸根及硝酸根是否會引起染色體上基因的突變，誘發癌細胞的發生也是大家關心的問題。

## 結論

吸入性一氧化氮療法對於新生兒肺動脈高壓症確有選擇性的擴張肺部血管，改善低血氧狀態而無引起全身性血管舒張，造成低血壓的副作用，為死亡率極高的PPHN提供了另一種療法，而許多造成呼吸衰竭的病因，如心臟病引起之肺動脈高壓、早產兒慢性肺病變引起的肺動脈高壓、慢性阻塞性肺病 (COPD) 及成人型呼吸窘迫症群等疾病皆

有嘗試使用吸入性NO療法的報告，但吸入性NO治療方式仍當視為一種救命救急療法，它僅在於改善疾病的病態，而非治療疾病的本身，因此一旦病態獲得改善，應該考慮及早脫離，尤其是考慮到NO的代謝氧化物、亞硝酸基及硝酸基的毒性和副作用及其致變的可能性時，更當慎選病嬰的適應症，而長期追蹤曾使用吸入性NO療法的病患，以確認其毒性及副作用也是各臨床醫師應有的責任。

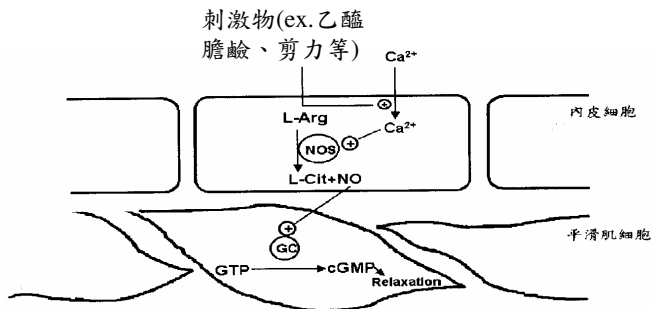


圖1 內生性NO的合成與作用機轉。L-Cit，左旋瓜胺酸；NOS一氧化氮合成酶；GC，鳥苷酸環化酵素；GTP，三磷酸鳥苷酸；cGMP，環磷酸鳥苷酸。

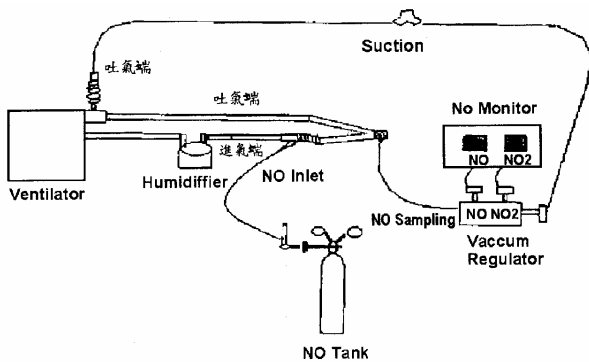


圖2 本院目前使用的NO吸入組裝模式

**恭 賀**

**謝武勳常務理事**

**榮升**

**台大醫院**

**新生兒科主任**