

## NO便携治疗探索之路

赵杨波<sup>1</sup>, 张煜彦<sup>1</sup>, 翟佳惠<sup>1</sup>, 毛宇佳<sup>1,\*</sup>, 沈珍<sup>2</sup>, 陈建成<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> 南京诺令生物科技有限公司, 南京 211800

<sup>2</sup> 南京大学化学化工学院, 南京 210023

**摘要:** 医院急救室里, NO奇迹般地把一个呼吸衰竭的孩子从死亡线上拉了回来。医护人员感慨NO的神奇功效之余, 也不免因钢瓶的笨重、不安全而烦恼。不久后一次与化学家朋友的闲聊却给了医生意外之喜: NO原来可以即时发生和使用, 而且由于N的化合物能以多种价态稳定存在, 有许多制备NO的方案可供选择, 便携式NO治疗仪指日可待! 在研发团队的共同努力下, 各种各样的方案不断被提出、评估、试验。经历了一遍遍修改完善, 最终NO即时发生治疗仪被成功研发出来, 代替钢瓶在医院被广泛应用。新的NO治疗仪由于便携易用得到了医生护士一致好评, 研发团队也因此受邀分享他们研发和创业的经验与心得。如批判性思维、创造力、人员管理、与他人协调等, 都是不可或缺的因素, 是团队通往成功的基石。

**关键词:** 一氧化氮; 吸入治疗; 即时发生

**中图分类号:** G64; O6; Q47

## The Journey towards Portable NO Inhalation Therapy

Yangbo Zhao<sup>1</sup>, Yuyan Zhang<sup>1</sup>, Jiahui Zhai<sup>1</sup>, Yujia Mao<sup>1,\*</sup>, Zhen Shen<sup>2</sup>, Kin Shing Chan<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Nanjing Novlead Biotechnology Co., Ltd., Nanjing 211800, China.

<sup>2</sup> School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

**Abstract:** In an emergency room, nitric oxide (NO) miraculously saved a child from respiratory failure. While the medical staff were amazed by NO's remarkable effects, they were equally frustrated by the bulkiness and safety concerns of the gas cylinders used to deliver it. However, a casual conversation with a chemist brought a surprising revelation: NO could be generated on demand, thanks to the stability of nitrogen compounds in various valence states, which allowed for multiple generation methods. This inspired the development of a portable NO therapy device. With the collective efforts of the R&D team, various solutions were proposed, evaluated, and tested. After numerous refinements, the portable NO generation device was successfully developed and is now widely used in hospitals, replacing traditional cylinders. Praised for its portability and ease of use, the device has been well-received by doctors and nurses. The R&D team was invited to share their insights into the development process and the importance of critical thinking, creativity, team management, and collaboration, all of which were key to their success.

**Key Words:** Nitric oxide; Inhalation therapy; On-demand generation

正如世界上的硬币都有两面性, 几十年前的一氧化氮(NO)仿佛中世纪的落魄骑士般郁郁不得志, 甚至频频登上世界各国环保组织的黑名单。它常出现在汽车尾气或香烟烟雾中, 与其他氮氧化

收稿: 2024-05-27; 录用: 2024-08-12; 网络发表: 2024-12-19

\*通讯作者, Emails: yujia.mao@novlead.com (毛宇佳); kschan@nju.edu.cn (陈建成)

基金资助: 南京大学百位名师邀约项目; 南京大学国际化课程建设项目; 南京大学短期国外专家项目

物一起被列为破坏臭氧层的头号嫌疑人。人们视之如洪水猛兽，唯恐避之不及。

然而，正所谓三十年河东三十年河西，这一大“凶兽”却在20世纪80年代被发现具备扩张血管的神奇功效，从此摇身一变，成为医学界的新晋宠儿，在肺动脉高压治疗的舞台上大放异彩。随着人类医学技术的进步，NO层层覆盖的神秘面纱逐渐被揭开，人们惊叹于这一分子所创造的奇迹，而NO谱写的华丽篇章远不止于此……

## 1 神奇的分子——NO与吸入治疗

21世纪初的某医院中，新生儿降生的喜悦还未散去，一场同死神赛跑的较量已然上演。

“不好了，不好了，新生儿出现呼吸衰竭了！”

主治医师眉头一蹙，气沉丹田大手一挥：“莫慌，取我的NO钢瓶来。”

“NO钢瓶到！”

电光石火间，半人高的钢瓶迅速就位。在众人紧张的目光下，随着气体的吸入，监测设备上的血氧数字奇迹般地飞速上升，直至接近正常值才放缓了上升的速度。随着氧合改善，婴儿的脸色明显好了起来，在场所有人心里的一块大石头也终于落了地。

当治疗告一段落，新来的小护士回想起刚刚的惊险一刻，一边仍是心有余悸，一边又忍不住赞叹道：“没想到这个气体这么有效，血氧竟在这么短的时间内就恢复到正常水平，太神奇了！”

“可别小看这个气体，它可是大名鼎鼎的诺奖明星分子——一氧化氮。这种分子可以说是小小的身体拥有大大的能量。我这刚好有个介绍，你来看看。”医生冲护士招招手，打开了电脑桌上的一个视频。

“在生物学的奇妙世界里，有一种名叫NO的小精灵。它生性活泼好动：由于 $\pi^*$ 反键轨道上有一个未成对电子(如图1)，它特别容易被氧化为 $\text{NO}^+$ ，或是被还原成 $\text{NO}^-$ ，进而参与各种生理过程<sup>[1]</sup>。除此之外，它的脂溶性使它能轻易穿越细胞膜的屏障，作为第一信使去细胞内传递它的消息。

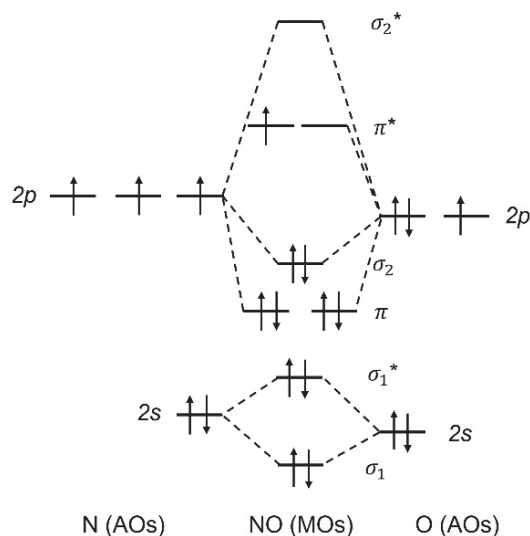


图1 NO的分子轨道

“当达到细胞内，小精灵NO找到了它的伙伴——可溶性鸟苷酸环化酶(sCG)。sCG由 $\alpha$ 与 $\beta$ 两个亚基组成，其中 $\beta$ 亚基的H-NOX结构域上具有能与NO结合的血色素(如图2(a))。血色素是一种以亚铁离子为中心的卟啉配合物，而NO正好可以占据卟啉环平面的另一侧的配位点(如图2(b))。通常来说，血色素的这个位点往往与氧气结合，但sCG血色素的环境非常独特。它对氧气兴趣乏乏，却与NO非常亲和，同时还能保持很低的氧化速率<sup>[2]</sup>。可以说，NO与sCG是天生的一对。

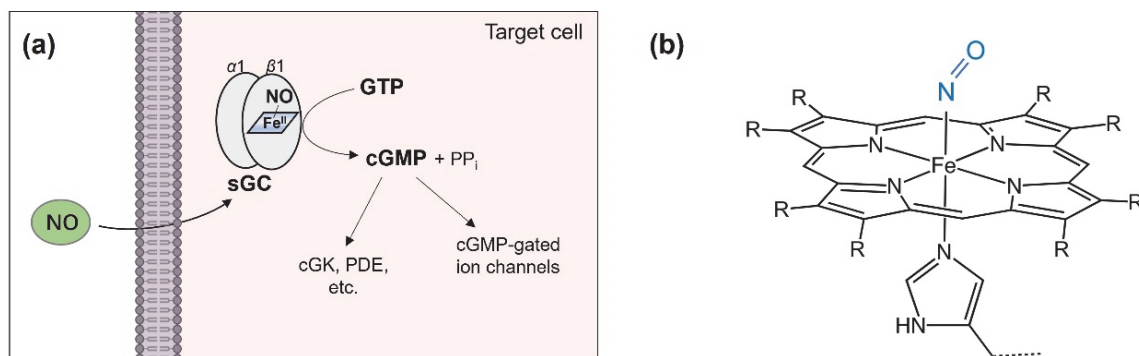


图2 (a) NO进入细胞后的生理过程；(b) NO与sGC上血红素的结合

“当与NO结合后，H-NOX结构域和整个sGC蛋白的构象都会发生变化，使得sGC的C端催化区域被激活<sup>[3]</sup>，大量GTP在此被催化转化为环磷酸鸟苷(cGMP)。cGMP是第二信使，在NO之后，由它来负责细胞内的消息传递。经过它在细胞各处忙忙碌碌地工作，钙离子通路被打开，钙离子们像离笼的鸟儿般纷纷向外涌出。血管平滑肌也放松了警惕，将血管舒张开来。”

视频播完，医生接着补充道：“NO活泼的性质使它极易被氧化为没有血管舒张作用的NO<sub>2</sub>或N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>——它的半衰期只有2–6 s。因此这种血管舒张的作用是局部性的，不会作用到全身。在一些呼吸系统疾病，比如今天这样的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中，由于肺部被损伤，正常的肺部气体交换被破坏，通气/灌注不匹配(即进入肺泡的空气量与流经肺部的血量不在正常的比例范围)，导致肺血管阻力增加，动脉氧分压下降，这是非常危险的！如果此时用常规药物对整个肺血管都进行血管扩张，通气灌注不匹配会增加，气体交换反而会进一步恶化。而如果使用NO，由于NO是被吸入的，大部分都会进入功能良好的肺泡，使这些肺泡的血管舒张，让更多的血流向可以正常进行气体交换的肺组织，迅速地改善了通气/灌注比例，血氧也就会有明显的上升<sup>[2,4]</sup>。”

护士感觉新世界大门仿佛在眼前打开，不禁感慨道：“明星分子真是名副其实，真希望可以尽快普及拯救更多新生儿的生命！”只是回头看到刚运回来的NO钢瓶，又犯了难：“不过这个钢瓶也太重了，刚刚那样的紧急情况，搬动实在不方便！”

主治医师也叹了一口气：“不仅如此，还有泄漏的风险。而且据说钢瓶里的NO由于高压，长时间储存还会发生什么歧化反应(式(1))，生成一些不安全的气体。真希望能有安全便携的NO治疗设备——如果NO可以现制现用就更好了。”



## 2 灵光一现，就像闪电一样

一个宁静的周末午后，阳光透过窗户洒在书房里。医生正与他的化学家好友坐在舒适的沙发上，两人一边品着茶，一边聊起之前在医院发生的事情。

“你知道吗，我一直在想，有没有什么办法能让便携设备产生NO。”医生放下茶杯，眉头微皱，显然是被这个难题困扰已久。

化学家微微一笑。他轻轻摇晃着手中的茶杯，说：“这个问题有点意思。你知道吗，自然界的闪电就是一个巨大的‘NO发生器’。”

“哦？此话怎讲？”医生好奇地凑近了一些。

化学家解释道：“当闪电划破天空时，它不仅仅带来了光和热，更使得空气中的氮气和氧气在高温及高电压下发生了化学反应，生成了NO。这种自然的力量在20世纪初被人们所发现，并且曾经一度利用它制造氮肥，我们称之为Birkeland-Eyde过程<sup>[5]</sup> (式(2)–(4))，利用电弧使大气中的氮气与氧气发生反应，生成NO。”



“利用闪电制造氮肥？”医生瞪大了眼睛，显然对这个想法感到惊讶。

“没错，但这个方法有个致命的缺点，那就是能源消耗极大。”化学家叹了口气，“所以后来人们就寻找了其他更经济、更高效的方法来制造氮肥，比如用哈伯法工业制氨。”

医生陷入了沉思。过了一会儿，他抬起头，眼中闪烁着光芒：“但是，如果我们把这种方法用在医疗器械上呢？对于医疗器械来说，也许这种能源消耗是可以接受的。”

化学家眼前一亮，他意识到好友已经找到了一个全新的思路。他兴奋地说：“你说得对！我们可以利用这种氧化还原反应，通过控制反应条件来产生NO，然后将其用于医疗器械中。”

两人兴奋地讨论着这个新想法，从氮的价态变化到其他可能的氧化还原反应，他们的思维在知识的海洋中畅游。

化学家紧接着为他们讨论的未来畅想提出进一步思考：“在氮的常见化合物中，氮可能以+5、+4、+3、+2、0、-2、-3价存在。需要生成的NO中的N处在中间价态+2价，意味着无论是高价态化合物通过还原反应，还是低价态通过氧化反应，都可以得到它。因此生成NO的路径其实非常丰富(图3)。”

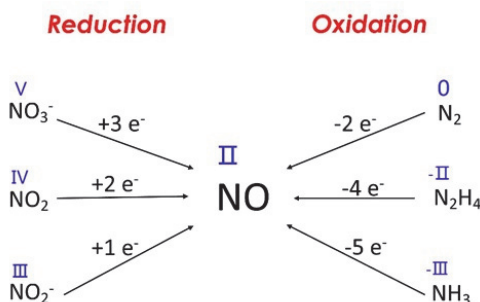


图3 常见N化合物价态及生成NO的可能路径

两人为未来的全新发展激动不已，但他们也同时意识到，这只是为实验室制备NO提供了多种可行性，而能在实验室里制备出来只是产业化应用的第一步。就实际的应用中，这些因素还会根据产品的使用场景和定位而有所不同。虽然这个想法还需要进一步的实验验证和技术突破，但他们相信，只要坚持不懈地探索，总有一天能够将它变为现实。

### 3 探索NO便携发生的可能

在一个充满科技气息的实验室里，产品研发团队正围绕着一张巨大的白板热烈讨论。他们眼前正面临着一个重大的挑战：如何在医疗设备中实现即时生成NO。

团队成员A首先发言，他有些踌躇地在白板上写下一个化学反应式(式(5))：“或许我们可以尝试一下实验室最常用的方法，使用稀硝酸和铜的化学反应制备NO。这两种反应物不仅能够在常温下制备，还能够生成高浓度的NO气体。”



这个反应太令人熟悉了，众人都不约而同地笑起来。不过要把实验室的常见反应商业化却并不容易，B首先提出异议：“我们得考虑反应物的可获得性。一旦产业化就会需要大量的反应物，而硝酸属于制造火药的原料，管控严格且不易储存，我们没法大量购买。而且自发反应虽然不需要供给额外的条件，但是也意味着它没那么容易控制。”

成员C接过话茬，他滑动着手指在平板电脑上展示一个模拟实验：“不如试试模拟闪电击穿空气生成NO气体(式(2))。反应物空气随处可得，只要我们控制电流，就能简单地得到期望浓度的NO。”

成员D有不同意见：“听上去确实简单便捷，但仔细考虑就会发现劣势也很明显。首先这是高压电弧，发生装置要如何绝缘、隔热？另外空气中可不止有氮和氧，还有水、二氧化碳、甲烷等，在高压下这些都可能反应。如何从成分复杂的产物中分离出纯净的NO？有大量氧气存在，不断产生的NO<sub>2</sub>要怎么处理？这些都是不可避免的问题。”

接连两个方案都有反对的声音，气氛一时有些剑拔弩张。成员A站出来居中调节：“这些都是初步的设想，有些细节不够完善、需要优化是一定会会出现的情况。我们先把大致可行的方案都记下来，也罗列出能预料到的问题，最后再评估出最优解。C的方案确实有可行性，但也有很多难点，我们一项项来看。就我所知，电弧击穿空气生成NO的方法，重点在于两个电极间形成的高温等离子体。这段区域除了大量的自由电子，还有N<sub>2</sub>和O<sub>2</sub>解离形成的N、O原子，H<sub>2</sub>O解离形成的H和OH，和各种分子及原子的激发态，例如N<sub>2</sub><sup>\*</sup>、O<sup>\*</sup>等<sup>[6]</sup>。如果考虑空气中的其他成分那就更多了，D说的‘产物成分复杂’也是来源于此。因此，电压、频率、电极间距、电极材质、气体流向(如图4)这类可能改变等离子体的温度、形态等性质的变量，都会对反应的产物和效率产生影响<sup>[7,8]</sup>。如果要实施这个方案，我们需要对这些条件进行细致的研究。至于绝缘、隔热这些，与之相比倒不是太难解决的问题了。”

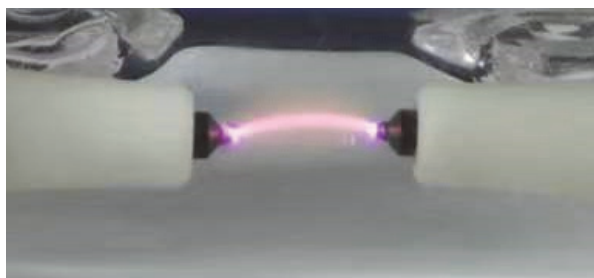
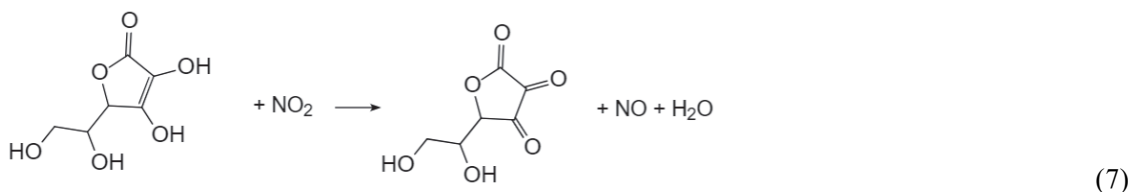


图4 两个针状电极间的电弧

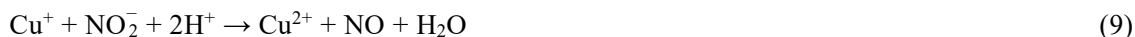
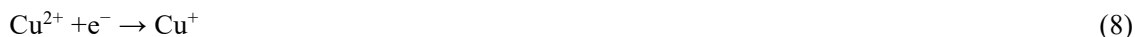
由于垂直方向有气流自下而上通过，电弧呈现向上的弧形，等离子体区域增大，单位时间内生成的NO浓度上升

众人均点头认同。受到之前方案的启发，成员B灵机一动：“既然要处理NO<sub>2</sub>，不如直接从NO<sub>2</sub>来制备NO呢？NO<sub>2</sub>的沸点比NO要低得多，而且它有单体及二聚物两个形态(式(6))，压缩时平衡偏向N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>，常温就能保持液态，一个小钢瓶就够用很久。将气体从钢瓶放出后，用抗坏血酸之类的还原剂，就可以常温还原成NO<sup>[9]</sup>(式(7))。”说到这里他停顿了一下，自己也意识到这种方法有些问题：“不过这样还是没有摆脱钢瓶，而且还原剂恐怕也消耗得很快，得经常换才行。咱们再想想，是不是还有更好的方法？”



实验室里沉默片刻，成员E突然兴奋地举起手：“我有个想法！”他走到白板前，画出一个电解池并标上阴极的反应：“或许可以用电催化还原的方式获取NO。利用有多种价态的过渡金属离子为催化剂，在电解池阴极把高价态金属离子还原为低价态；再与溶液中亚硝酸根反应，金属离子被氧

化回到高价态，亚硝酸根被还原为NO<sup>[10]</sup> (式(8)、(9))。充分结合了几种反应的优点，既能在常温下进行，通过电流通断和大小达到控制反应的目的。而且反应物里不需要氧气，可以用保护气来防止NO<sub>2</sub>的产生。只要合理控制电势，就可以得到相对纯净的NO。”



“看起来确实不错！”团队成员们纷纷露出感兴趣的神色，唯独成员D有些迟疑：“生成NO<sub>2</sub>的问题解决了，但是要怎样才能避免产生N<sub>2</sub>O、N<sub>2</sub>或者更低价态的副产物呢？看起来Cu<sup>+</sup>完全有能力进一步还原生成的NO。”

“确实如此。”成员E解释道，“但如果使用合适的配体与Cu<sup>2+</sup>形成配合物，可以很大程度上避免这个问题。”他转身在白板上画了一种结构(图5)。“比如这种氮杂环的结构，可以与中心的铜形成3个配位键，同时还空余两个位点可以与NO<sub>2</sub>或者水结合。当Cu<sup>2+</sup>被还原生成Cu<sup>+</sup>之后，NO<sub>2</sub>迅速被氧化为NO。如果此时NO<sub>2</sub>的浓度很高，这个位点会被新的NO<sub>2</sub>挤占，NO被释放，从而避免了进一步的还原<sup>[10]</sup>。”

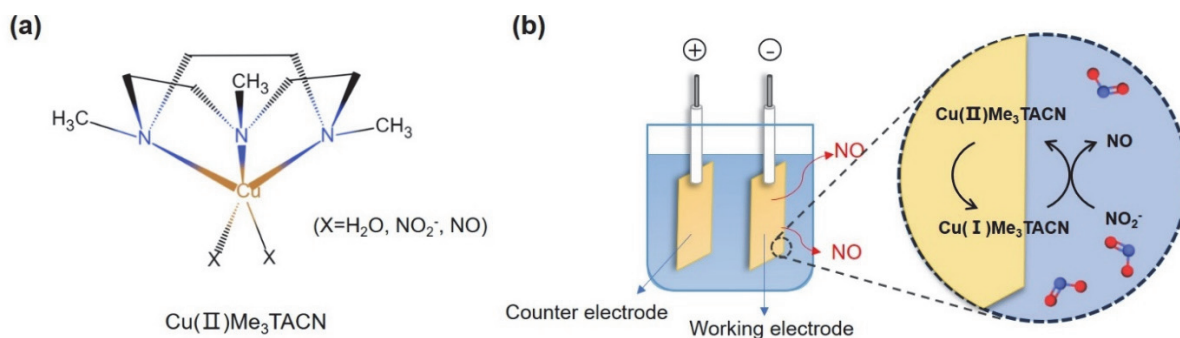


图5 (a) Cu(II)Me<sub>3</sub>TACN的结构; (b) 工作电极上的反应

会议告一段落。接下来的日子里，团队成员们齐心协力，对各项方案都做了简单的装置试验和评估。当确定了一个大致的方向后，又投入更多的精力，不断调试和改进反应系统。他们经历了无数次的失败和挫折，但每次都能从中吸取经验、不断完善。

终于，在一个阳光明媚的早晨，实验室内传来了欢呼声。他们研发的这台一氧化氮即时发生仪终于设计、生产、装配完成！它不再是实验室里零散的部件，而是以一台完整机器的形态漂亮地展现在所有小组成员的眼前。哪怕知道在它能够正式投入市场前还有诸多的挑战亟待解决，成员们依然难掩心中的激动，对这台崭新的机器爱不释手。而这段经历也成为了他们心中永远难忘的记忆。他们知道，正是对知识的渴望、对创新的追求和对困难的勇敢面对，才让他们能够在这个充满挑战的领域里不断前行。

#### 4 未来可期

这天，医院里迎来了一位不同寻常的“客人”——一台小巧精致的一氧化氮即时发生治疗仪样品。这虽然是它的首次亮相，却已经在实验室经历过重重考验，并成功通过相关部门的各项检查，这才能最终呈现在人们眼前。

这台治疗仪的外观简洁，线条利落的白色外壳配上电子显示屏，充满着与工业时代的钢瓶截然不同的现代感。医生看着说明书，轻轻按下启动键，治疗仪迅速进入了工作状态，开始稳定地生成NO。“这么小一个，能用多久？”“听说是好几个钢瓶的治疗量呢！”医生和护士们围聚在治疗仪旁议论纷纷，语气中却不难听出惊讶和喜悦。这台设备与钢瓶相比，体积、重量都缩小了很多，但据说可用时间却更长；而且反应经过严格的控制，不会产生有害的副产物。大家带着激动又忐忑的

心情将治疗仪推进急救室，等待试用的结果。

随着第一个病人被成功抢救，治疗仪试用成功的消息也迅速传播开来。医生和护士们热切地讨论起用NO治疗各类疾病的可行性。之前由于使用的不便，NO只能在医院使用，通常也只被用在急救室里；而今摆脱了笨重的钢瓶，NO可以随时进入普通病房、甚至家庭里，许多疾病的治疗也有了新的可能。

当被问及NO治疗仪的设计开发之路，团队的领队感慨万千：“在创业的道路上，真的每一步都充满了挑战与机遇。归纳起来的话，解决复杂问题、批判性思维、创造力、人员管理、与他人协调、情商、判断和决策、服务导向、谈判以及认知灵活性缺一不可。

“复杂的问题总是层出不穷，想一下子解决这些问题往往不得其法。这时可以试着将问题分解成更小的部分，逐一解决，并在过程中不断调整策略。随着这些小问题被各个击破，复杂的大问题也就迎刃而解了。

“批判性思维也非常重要。它不仅让我们更客观地看待我们的产品，也使我们能够更准确地判断市场趋势，避免盲目跟风。而创造力是持续发展的关键。在创业过程中，要不断尝试新的方法、新的思路，勇于突破传统框架。

“至于人员管理，这是我们创业过程中的一大挑战。如何招揽、培训、激励和留住人才，都是需要慢慢摸索的事情。通过合理的分工和明确的职责，可以确保团队能够高效协作，共同实现目标。

“在快速变化的市场环境中，要不断学习新知识、适应新环境、调整自己的思维方式和行动策略。保持认知灵活性，才能够迅速抓住机遇，应对挑战。

“虽然创业非常艰苦，但我们还是鼓励大家尝试一下这种可能。”

最后，领队微笑地做了总结：“创业是一场充满挑战和机遇的旅程，过程中的各种挫折有时会让人精疲力竭。但创业是做自己真正想做的事——不仅是为了自己当初那个朴素的梦想，更是为实现自身价值与社会价值而奉献一生。”

## 参 考 文 献

- [1] McCleverty, J. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 403.
- [2] Derbyshire, E. R.; Marletta, M. A. Biochemistry of Soluble Guanylate Cyclase. In *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications*; Schmidt, H. H. H. W., Hofmann, F., Stasch, J.-P. Eds.; Springer: Heidelberg, German, 2009; pp. 17–31.
- [3] Liu, R.; Kang, Y.; Chen, L. *Nat. Commun.* **2021**, 12 (1), 5492.
- [4] Redaelli, S.; Pozzi, M.; Giani, M.; Magliocca, A.; Fumagalli, R.; Foti, G.; Berra, L.; Rezoagli, E. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Delivery* **2023**, 36 (3), 112.
- [5] Rouwenhorst, K. H.; Jardali, F.; Bogaerts, A.; Lefferts, L. *Energy Environ. Sci.* **2021**, 14 (5), 2520.
- [6] Malik, M. A. *Plasma Chem. Plasma Process* **2016**, 36, 737.
- [7] Yu, B.; Ferrari, M.; Schleifer, G.; Blaesi, A. H.; Wepler, M.; Zapol, W. M.; Bloch, D. B. *Nitric Oxide* **2018**, 75, 70.
- [8] Yu, B.; Ichinose, F.; Bloch, D. B.; Zapol, W. M. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, 176 (2), 246.
- [9] Lovich, M. A.; Bruno, N. K.; Plant, C. P.; Wei, A. E.; Vasquez, G. B.; Johnson, B. J.; Fine, D. H.; Gilbert, R. J. *Nitric Oxide* **2011**, 24 (4), 204.
- [10] Qin, Y.; Zajda, J.; Brisbois, E. J.; Ren, H.; Toomasian, J. M.; Major, T. C.; Rojas-Pena, A.; Carr, B.; Johnson, T.; Haft, J. W.; *et al.* *Mol. Pharmaceutics* **2017**, 14 (11), 3762.