

· 临床研究 ·

吸入一氧化氮治疗足月或近足月儿 低氧性呼吸衰竭的循证医学证据

余章斌, 韩树萍, 郭锡熔

(南京医科大学附属南京妇幼保健院儿科, 江苏 南京 210004)

[摘要] **目的** 通过对吸入一氧化氮(iNO)治疗足月或近足月儿低氧性呼吸衰竭(HRF)的临床研究进行循证分析,综合评价iNO治疗足月或近足月儿HRF的临床效果,为临床应用提供指导。**方法** 制定原始文献的纳入标准、排除标准及检索策略,检索PubMed、EMBASE、Ovid、Springer和中国期刊全文数据库等,获得iNO治疗足月或近足月儿HRF的临床文献。使用国际Cochrane中心推荐的方法进行文献质量评估后,采用Review Manager 4.2软件对满足纳入标准的有关iNO治疗足月或近足月儿HRF的随机对照试验(RCT)研究进行Meta分析。**结果** 共检索出162篇文献,对符合标准的15篇RCT研究进行Meta分析,其中11篇为多中心研究,4篇为单中心研究。结果表明经过iNO的治疗,能够在30 min到60 min显著降低患儿的氧合指数(OI) ($P < 0.05$)、升高动脉血氧分压(PaO_2) ($P < 0.05$),减少使用体外膜肺 ($P < 0.05$),长期神经系统的发育随访和对照组比较没有统计学差异 ($P > 0.05$);先天性膈疝患儿经过iNO的治疗不能改善患儿的氧合和减少死亡率($P > 0.05$)。**结论** 经用Meta分析认为对于患有HRF的足月或近足月儿,除了先天性膈疝外,当OI > 25或吸入FiO₂达到100%, $PaO_2 < 13.3$ kPa时,可以进行iNO的治疗,但对患儿长期神经系统发育的影响还需要进行随访。

[中国当代儿科杂志,2008,10(2):125-129]

[关键词] 一氧化氮;呼吸功能不全;随机对照试验;循证治疗;新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0125-05

Evidence of inhaled nitric oxide therapy for hypoxic respiratory failure in term and near-term infants

YU Zhang-Bin, HAN Shu-Ping, GUO Xi-Rong. Department of Pediatrics, Nanjing Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China (Han S-P, Email: shupinghan@njmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the evidence-based therapy of inhaled nitric oxide (iNO) for hypoxic respiratory failure (HRF) in term and near-term infants by analyzing the literature systematically. **Methods** The literature related to the treatment of HRF with iNO was retrieved from the following: PubMed, EMBASE, OVID, Springer and Chinese Journals Full-Text Database (CNKI). The relevant literature on randomized controlled trials (RCTs) that met the criteria was statistically analyzed by the software of Review Manager 4.2, as recommended by Cochrane Collaboration. **Results** A total of 162 articles were retrieved. Fifteen met the criteria and were selected for Meta analysis (4 single center and 11 multicenter randomized trials). Meta analysis showed that 30-60 minutes iNO therapy decreased the oxygenation index ($P < 0.05$), increased PaO_2 significantly, and reduced need of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) ($P < 0.05$). However, for the neonates with HRF caused by congenital diaphragmatic hernia, iNO therapy did not result in a significant reduction in the oxygenation index and death rate. There was no significant difference in the occurrence of neurodevelopmental sequelae between the iNO and control groups. **Conclusions** The currently published evidence from RCTs supports the use of iNO in term and near-term infants with HRF but except for the HRF infants caused by diaphragmatic hernia. The effect of iNO therapy on long-term neurodevelopment needs to be further studied.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2):125-129]

Key words: Nitric oxide; Hypoxic respiratory failure; Randomized controlled trial; Evidence-based therapy; Neonate

低氧性呼吸衰竭(hypoxic respiratory failure, HRF)是足月或近足月儿临床上一个重要的难题。胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)、呼吸窘迫综合征(respiratory distress syn-

[收稿日期]2007-08-01;[修回日期]2007-09-03
[作者简介]余章斌,男,硕士,医师。主攻方向:新生儿急救。
[通讯作者]韩树萍,副主任医师,南京医科大学附属南京妇幼保健院儿科,邮编210004。

drome, RDS)、持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)、先天性膈疝等是引起足月或近足月儿HRF的最常见原因。传统的治疗包括吸高浓度氧、过度通气、高频机械通气、使用镇静剂和神经肌肉阻滞剂等^[1]。在体外膜肺(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)使用前,尽管经这些强有力的传统治疗,足月或近足月儿HRF的死亡率仍相当高^[2]。ECMO能降低足月或近足月儿HRF的死亡率,但它是创操作,伴有严重的并发症,使用后对患儿长期神经系统发育的影响还没有随访报道^[3]。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是由血管内皮细胞产生和释放的血管活性物质,对肺血管平滑肌有选择性舒张作用。吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)可以激活鸟苷酸环化酶,产生环鸟苷一磷酸而使支气管平滑肌舒张^[4]。一些研究已经表明iNO可以改善HRF患儿的氧合^[5],美国食品与药物管理局(FDA)于1999年对2个多中心的随机对照试验(RCT)进行了评估^[6,7],认为iNO可以减少足月或近足月儿进行ECMO的治疗,没有造成长期的神经系统的损害,批准iNO可用于治疗足月或近足月儿HRF^[8]。本文拟采用Meta分析方法对这些RCT进行评估,旨在为临床决策提供较为可靠的循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除文献标准

1.1.1 纳入文献标准 同时满足以下条件的文献被纳入研究:①研究对象为胎龄>34周的近足月儿或足月儿,由于肺部疾病或存在右向左分流的PPHN造成HRF;②分组设计上采用随机对照的原则;③在干预措施方面,iNO治疗组通过iNO使患儿对氧的需求下降,血PaO₂升高,其他治疗和对照组相同;④对照组采用传统的方法对HRF进行治疗;⑤先天性膈疝对iNO治疗后的反应和其他患儿可能不同,分开进行评估分析。

1.1.2 排除文献标准 满足下列条件之一的文献均被排除研究:①患儿存在先天性心脏病或者遗传代谢性疾病;②进行回顾性的、没有设置正确治疗对照的、不随机和随机治疗方法不正确的文献。

1.2 疗效判定标准

1.2.1 近期观察指标 以患儿治疗后在30 min到60 min氧合指数(oxygenation index, OI)、动脉血氧分压(pressure of oxygen, PaO₂)的变化作为近期观

察指标。

1.2.2 最终疗效观察指标 以患儿治疗后的死亡率,使用ECMO的情况,1岁时随访脑性瘫痪、Bayley精神发育指数(MDI)或精神运动发育系数(PDI)<2sd的发生率为最终疗效观察指标。

1.3 资料检索

1.3.1 数据库 PubMed、EMBASE、Ovid、Springer和中国期刊全文数据库,检索文献截至时间均从建库至2007年7月。

1.3.2 文献检索 应用检索词nitric oxide和infant或premature infant或newborn和respiratory insufficiency检索PubMed、EMBASE、Ovid和Springer数据库;应用检索词一氧化氮和近足月儿,足月儿检索中国期刊全文数据库;此外,还手工检索学术会议记录、专题论文集。

1.4 文献质量评价方法

1.4.1 纳入和排除文献方法 由2名评价者(1名在非盲条件下工作,另1名则对研究的发表杂志、年份、作者及作者所在的单位等均不知晓)各自独立阅读符合条件的文献,独立摘录每一项研究的信息结果,同时对入选资料的设计、实施和分析过程进行再评价。如果2名评价者对评价结果有分歧,则通过讨论解决。

1.4.2 资料提取 包括研究的基本情况、样本量、受试者特征及结果,疗效判定指标的结果均用随访站点有效例数和受试对象总例数表示。

1.4.3 文献质量评估 纳入研究的方法学评价应用Juni量表进行评分,或对其进行等级评估,分别为A、B、C级。

1.5 统计学方法

采用Review Manager 4.2分析软件,将资料进行定量综合。先进行异质性检验,试验间异质性采用 χ^2 检验, $P>0.1$ 为研究间无统计学异质性,当结果不存在异质性,以固定效应模型描述,存在异质性时,以随机效应模型表达。计量资料选取加权均数差(WMD)及其95%置信区间(CI)表示;计数资料选取两个率的优势比(OR)及其95%CI表示, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 研究的一般情况

2.1.1 文献检索结果分析 共检索到162篇文献,其中158篇来自电子检索,4篇来自手工检索。中文文献4篇,英文文献155篇,其他语种3篇。通

过阅读摘要,有41 篇文献经过初筛纳入,121 篇文献因重复、属于非 RCT 研究、无本研究观察的指标或研究目的与本系统评价不符而被排除。进一步阅读全文后,共纳入15 篇 RCT 研究^[5~7,9~20],全部为英文文献,无中文和其他语种文献纳入。

2.1.2 对照研究的Juni 量表评分或等级评估结果

这15 篇 RCT 研究,6 篇文献^[6,7, 11, 15, 17, 20]提及具体随机方法,9 篇文献^[5, 9,10, 12,13,14, 16, 18,19]没有提及随机方法,其中11 篇^[6,7, 11~18, 20]为多中心研究,4 篇^[5, 9,10, 19]为单中心研究,11 篇^[6,7, 9,10,11, 14~18, 20]文献评为“A”级,4 篇^[5, 12,13, 19]文献评为“B”级。

2.1.3 对照研究的对象 均为胎龄>34 周的近足月儿或足月儿,其中 iNO 治疗组 893 例,对照组 847 例。每篇 RCT 研究中,两组患儿在胎龄、出生体重、疾病的严重程度方面没有统计学差异($P>0.05$)。

2.2 iNO 治疗组和对照组的临床效果评价

2.2.1 iNO 治疗组和对照组治疗后 30 min 到 60 min 的氧合改善情况 对 iNO 治疗组和对照组治疗后 30 min 到 60 min 的氧合改善情况进行比较

的 RCT 文献 6 篇^[5~7, 9,11~12],其 Meta 分析结果如图 1,2。结果表明:iNO 治疗能够在 30 min 到 60 min 显著降低患儿的 OI($P<0.01$)、升高 PaO₂ ($P<0.01$),降低患儿对氧的需求。

2.2.2 iNO 治疗组和对照组治疗后患儿的死亡率及需要 ECMO 治疗的情况 有 6 篇 RCT^[6,7, 10~12, 19]通过 iNO 治疗足月儿或足月儿 HRF,其 Meta 分析结果见表 1,表明 iNO 治疗组对患儿的死亡率没有影响($P>0.05$),但可以减少 ECMO 治疗($P<0.01$)。

2.2.3 iNO 治疗组和对照组治疗后患儿的神经系统发育和随访情况 有 3 篇 RCT^[6, 17, 19]分别有随访研究报道^[21~23],其 Meta 分析结果见表 2,随访 iNO 治疗组患儿 18 个月到 24 个月结果表明,脑性麻痹、Bayley MDI、PDI<2SD 的发生率没有统计学差异($P>0.05$)。

2.2.4 iNO 治疗先天性膈疝和对照组治疗后的临床效果评价 有 2 篇 RCT^[11, 20]通过 iNO 治疗先天性膈疝患儿的 HRF,其 Meta 分析结果见表 3,表明 iNO 治疗组对患儿的死亡率,需要 ECMO 进行治

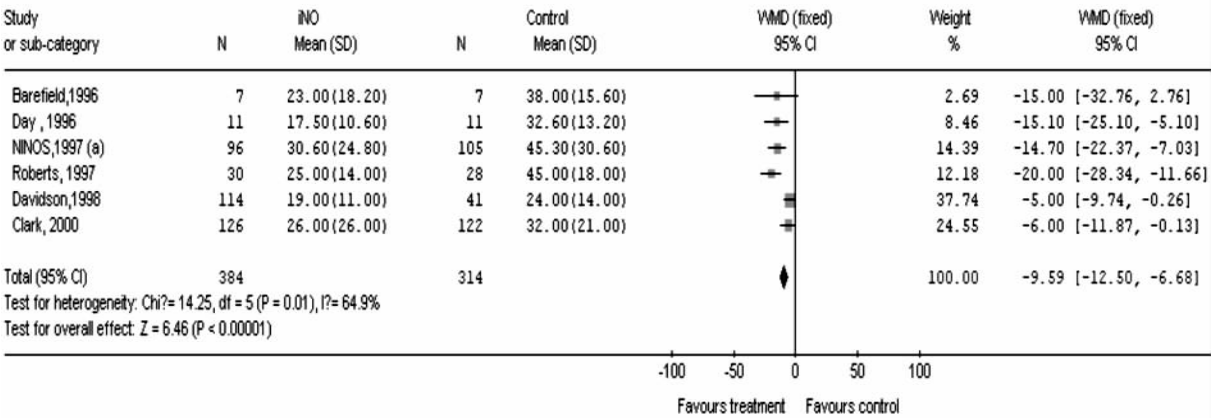


图1 iNO 治疗组和对照组治疗后 30 min 到 60 min 患儿的氧合指数

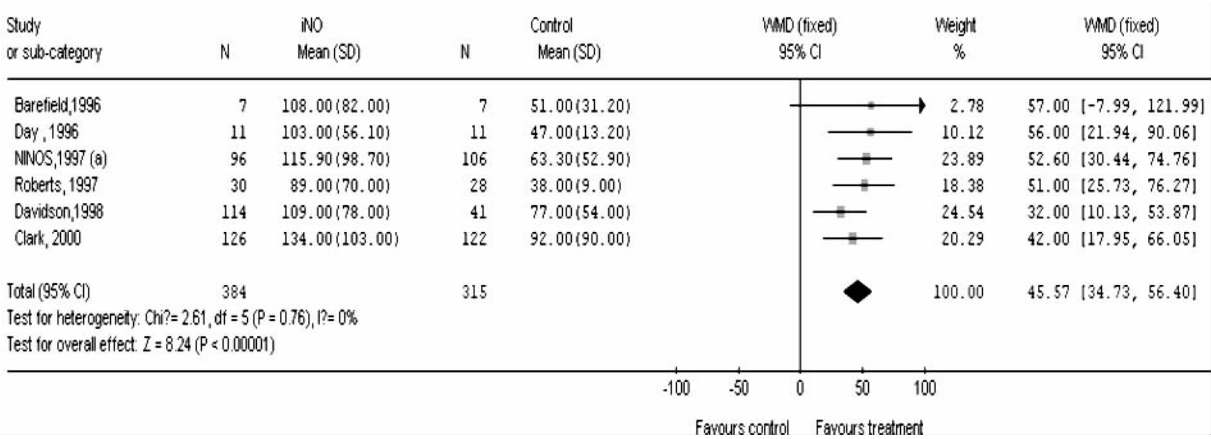


图2 iNO 治疗组和对照组治疗后 30 min 到 60 min 患儿的动脉血氧分压

疗没有影响,只有 1 篇 RCT^[20]对先天性膈疝治疗后的氧合改善情况和脑性瘫痪的发生率进行评价,表明 iNO 不能短期改善患儿的氧合($OR = 0.83, 95\% CI: 0.70 \sim 1.00, P = 0.05$),脑性瘫痪的发生率没有区别($OR = 8.33, 95\% CI: 0.45 \sim 154.78, P > 0.05$)。

2.2.5 iNO 治疗中、重度 HRF 和对照组治疗后的临床效果评价 有 3 篇 RCT^[15, 17, 18]通过 iNO 治疗中、重度 HRF,其 Meta 分析结果见表 4,表明 iNO 治疗组对患儿的死亡率、需要 ECMO 进行治疗没有影响($P > 0.05$)。iNO 治疗组 OI 增加到 > 40 的患儿比对照组少(7% vs 14%, $P > 0.05$)。

表 1 iNO 治疗组和对照组患儿 18 个月到 24 个月
神经系统发育和随访情况

观察指标	齐性检验 Q 值	效应 模型	加权合并 OR 值	95% CI		P 值
				上限	下限	
死亡	2.78	固定	0.92	0.58	1.48	0.7
要求 ECMO	4.96	固定	0.61	0.51	0.72	<0.01
死亡或要求 ECMO	4.31	固定	0.65	0.55	0.76	<0.01

表 2 iNO 治疗组和对照组患儿 18 个月到 24 个月
神经系统发育和随访情况

观察指标	齐性检验 Q 值	效应 模型	加权合并 OR 值	95% CI		P 值
				上限	下限	
脑性麻痹	0.40	固定	1.15	0.61	2.15	0.67
MDI <2SD	1.97	固定	0.82	0.53	1.28	0.39
PDI <2SD	3.34	固定	0.66	0.39	1.44	0.14

表 3 iNO 治疗先天性膈疝患儿的 HRF 和对照组的
临床效果比较

观察指标	齐性检验 Q 值	效应 模型	加权合并 OR 值	95% CI		P 值
				上限	下限	
死亡	0.15	固定	1.20	0.74	1.96	0.5
要求 ECMO	3.71	固定	1.27	1.00	1.62	0.05
死亡或要求 ECMO	1.77	固定	1.09	0.95	1.26	0.2

表 4 iNO 治疗中、重度 HRF 和对照组的临床效果
比较

观察指标	齐性检验 Q 值	效应 模型	加权合并 OR 值	95% CI		P 值
				上限	下限	
死亡	0.06	随机	0.72	0.38	1.36	0.31
要求 ECMO	1.54	固定	0.75	0.43	1.33	0.32
死亡或要求 ECMO	0.07	随机	0.85	0.52	1.37	0.49

3 讨论

HRF 是新生儿死亡的主要原因,其治疗方法的改进可以降低新生儿的死亡率^[3]。本文的 RCT 结果表明,通过 iNO 的治疗,在 30 min 到 60 min 能显著降低患儿的 OI、升高 PaO₂,降低患儿对氧的需求;减少使用 ECMO,长期神经系统的发育随访和对照

组比较没有统计学差异。所以,对于足月或近足月儿 HRF,推荐使用 iNO 治疗。对于中、重度 HRF 的治疗,iNO 对患儿的死亡率或 ECMO 治疗和对照组比较没有统计学差异,尚没有证据推荐 iNO 治疗重度 HRF。

新生儿先天性膈疝是由于先天性膈肌发育不全,引起腹腔脏器疝入胸腔所引起的呼吸功能不全而造成 HRF^[24],这类患儿经过 iNO 的治疗不能改善患儿的氧合和减少死亡率,并且增加了治疗费用,所以,这类患儿的 HRF 不推荐使用 iNO 治疗。

NO 和氧气反应生成二氧化氮(NO₂),NO 和 NO₂ 都是有毒的,可引起高铁血红蛋白血症和肺水肿。本文中的 RCT 研究中,iNO 在 10 ~ 80 ppm,没有高铁血红蛋白血症和肺水肿的副作用报道,认为 10 ~ 80 ppm 的 iNO 治疗是安全的。但对于增加 iNO 到多大剂量时,会发生高铁血红蛋白血症,目前尚没有文献报道。此外,iNO 治疗还可以引起氧化应激损伤和出血倾向,由于早产儿有较高的颅内出血和支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生率^[25],因此,对其在早产儿中的应用一直持谨慎态度,目前的研究结果还不支持 iNO 作为早产儿 HRF 的常规治疗方法^[26]。

HRF 的患儿长时间应用高浓度氧,新生儿会造成肺损伤,如 BPD。因而,如何改善氧合,降低患儿对氧的需求成为治疗过程中的首要问题。通过 iNO,可以及时减低吸入氧浓度,对于减少氧损伤是有益的。但目前的研究结果并不一致,Clark 等^[11]报道,应用 iNO 组和对照组比较 BPD 的发生率从 64% 降至 7%。但 Davidson 等^[12]的多中心研究显示, iNO 和对照组比较 BPD 的发生率相仿(15% vs 13%)。应用 iNO 治疗足月或近足月儿 HRF 对 BPD 发生率的影响还需通过 RCT 和长期随访进行探讨。

本文的结果表明 iNO 治疗 HRF 可以减少足月或近足月儿使用 ECMO。ECMO 是有创操作,伴有严重的并发症,采用无创的 iNO 的方法而减少 ECMO 的使用,应该是治疗上的进步。目前的研究表明^[3],虽然采用 iNO 治疗 HRF 的过程中,对于治疗效果不理想的患儿,推迟了进行 ECMO 治疗的时间,但对患儿的死亡率没有影响。美国 FDA 在 1999 年 12 月批准 iNO 应用在足月或近足月儿 HRF, 2000 年美国儿科学会对 iNO 治疗足月或近足月儿 HRF 也达成了共识,包括 iNO 治疗的使用指征、方法和注意事项,从而使 iNO 在美国成为治疗足月或近足月儿 HRF 的方法之一^[8]。国内目前 iNO 治疗足月或近足月儿 HRF 只在少数医院试用,尚处于病

例报道阶段,有2篇相关文献^[27, 28],都没有设立对照,共治疗患儿22例,国内尚没有RCT研究报道。

总结现有的RCT研究结果表明,对于患有HRF的足月或近足月儿,除了先天性膈疝外,应该进行iNO的治疗,可以减少患儿使用ECMO。对于严重的HRF的患儿,进行iNO的治疗不能减少死亡率和使用ECMO,但可以减少患儿OI增加到>40的风险,因而推荐OI>25或吸入FiO₂达到100%,PaO₂<13.3 kPa时就早期开始进行iNO治疗。

参考文献

- [1] Truog WE, Kurth G, Haney B, Kilbride HW. Hypoxic respiratory failure: etiology and outcomes at one referral center 2000 through 2005[J]. J Perinatol, 2007, 27(6): 371-374.
- [2] Petrou S, Bischof M, Bennett C, Elbourne D, Field D, McNally H. Cost-effectiveness of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on 7-year results from the United Kingdom Collaborative ECMO Trial[J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1640-1649.
- [3] Bulas D, Glass P. Neonatal ECMO: neuroimaging and neurodevelopmental outcome[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(1): 58-65.
- [4] Jiang L, Quarck R, Janssens S, Pokreisz P, Demedts M, Delcroix M. Effect of adenovirus-mediated gene transfer of nitric oxide synthase on vascular reactivity of rat isolated pulmonary arteries[J]. Pflugers Arch, 2006, 452(2): 213-221.
- [5] Day RW, Lynch JM, White KS, Ward RM. Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension[J]. Pediatrics, 1996, 98(4 Pt 1): 698-705.
- [6] The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure[J]. N Engl J Med, 1997, 336(9): 597-604.
- [7] Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC, Ward RM. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group[J]. N Engl J Med, 1997, 336(9): 605-610.
- [8] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide[J]. Pediatrics, 2000, 106(2 Pt 1): 344-345.
- [9] Barefield ES, Karle VA, Phillips JB, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxic respiratory failure[J]. J Pediatr, 1996, 129(2): 279-286.
- [10] Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Crit Care Med, 2000, 28(11): 3722-3727.
- [11] Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group[J]. N Engl J Med, 2000, 342(7): 469-474.
- [12] Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group[J]. Pediatrics, 1998, 101(3 Pt 1): 325-334.
- [13] Cornfield DN, Maynard RC, de Regnier RA, Guiang SF, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension[J]. Pediatrics, 1999, 104(5 Pt 1): 1089-1094.
- [14] The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 1999, 354(9184): 1066-1071.
- [15] Field D, Elbourne D, Hardy P, Fenton AC, Ahluwalia J, Halliday HL, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs. ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial[J]. Neonatology, 2007, 91(2): 73-82.
- [16] Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. J Pediatr, 1997, 131(1 Pt 1): 55-62.
- [17] Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure[J]. Pediatrics, 2004, 113(3 Pt 1): 559-564.
- [18] Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial[J]. J Perinatol, 2003, 23(2): 98-103.
- [19] Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pediatrics, 1997, 100(5): E7.
- [20] The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. Pediatrics, 1997, 99(6): 838-845.
- [21] Ellington M Jr, O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pediatrics, 2001, 107(6): 1351-1356.
- [22] Konduri GG, Vohr B, Robertson C, Sokol GM, Solimano A, Singer J, et al. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up[J]. J Pediatr, 2007, 150(3): 235-240.
- [23] The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS)[J]. J Pediatr, 2000, 136(5): 611-617.
- [24] Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia[J]. Semin Pediatr Surg, 2007, 16(2): 126-133.
- [25] de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, Ilsen A, van Wassenae AG, Brand R, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2007, 21(1): 15-25.
- [26] Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (1): CD000509.
- [27] 高喜容, 吴运芹, 彭小明, 黄玫, 刘新晖. 吸入一氧化氮治疗新生儿重度呼吸衰竭疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(2): 155-157.
- [28] 周蓓华, 张旭东, 陈超, 邵肖梅, 黄国英, 樊绍曾, 等. 吸入一氧化氮治疗新生儿低氧性呼吸衰竭[J]. 中华围产医学杂志, 2001, 4(4): 222-225.

(本文编辑:吉耕中)