

胎龄<34周早产儿一氧化氮吸入的研究进展

梁国宝 综述 林新祝 审校

(厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院新生儿科/
厦门市围产-新生儿感染重点实验室, 福建厦门 361001)

[摘要] 一氧化氮作为血管平滑肌细胞舒张的信使分子, 吸入一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 能够扩张肺部血管, 降低肺血管阻力, 从而降低肺动脉压力, 而对体循环压力没有影响。国内外指南均推荐 iNO 用于足月儿和晚期早产儿, 已证实对足月儿和晚期早产儿持续肺动脉高压和低氧性呼吸衰竭具有明显效果。但是近年来的研究显示, iNO 用于胎龄<34周早产儿的超适应症治疗越来越多。该文就 iNO 治疗胎龄<34周早产儿的有效性、安全性、应用时机、剂量、撤离方式和与血管活性药物联合使用的国内外研究进展作一综述, 以期为临床应用提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 982-988]

[关键词] 一氧化氮; 肺动脉高压; 低氧性呼吸衰竭; 有效性; 早产儿

Recent research on inhaled nitric oxide in preterm infants with a gestational age of <34 weeks

LIANG Guo-Bao, LIN Xin-Zhu. Department of Neonatology, Xiamen Women and Children's Hospital Affiliated to Xiamen University/Xiamen Maternal and Child Health Care Hospital/Xiamen Key Laboratory of Perinatal-Neonatal Infection, Xiamen, Fujian 361001, China (Lin X-Z, Email: xinzhu@163.com)

Abstract: Nitric oxide is a messenger molecule for vasodilation of vascular smooth muscle cells, and inhaled nitric oxide (iNO) can dilate pulmonary blood vessels and reduce pulmonary vascular resistance, thereby reducing pulmonary artery pressure, but with no influence on systemic circulation pressure. Guidelines in China and overseas recommend the use of iNO in full-term infants and late preterm infants, and it has been proved that it has a marked effect on persistent pulmonary hypertension and hypoxic respiratory failure in such infants. However, recent studies have shown that there is an increase in the off-label use of iNO in preterm infants with a gestational age of <34 weeks. This article reviews the research progress on the efficacy, safety, timing, dose, and withdrawal mode of iNO and its combination with vasoactive drugs in the treatment of preterm infants with a gestational age of <34 weeks in China and overseas, so as to provide a reference for clinical application.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 982-988]

Key words: Nitric oxide; Pulmonary hypertension; Hypoxic respiratory failure; Efficacy; Preterm infant

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是由血管内皮衍生的一种血管舒张因子, 能选择性扩张肺血管, 降低肺动脉压力, 增加肺血流, 改善通气-血流比例^[1]。20世纪90年代, 吸入一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 开始用于危重新生儿呼吸疾病的救治, 现已在足月儿和晚期早产儿低氧性呼吸衰竭 (hypoxic respiratory failure, HRF) 和新生儿持

续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 的治疗中得到广泛应用^[2-4]。1999年美国食品药品监督管理局批准 iNO 用于治疗除先天性膈疝外的足月儿和晚期早产儿 HRF, 可以减少对体外膜肺的需求, 且不造成远期的神经系统损害^[4-5]。目前研究表明, iNO 用于胎龄 (gestational age, GA) <34周早产儿的有效性和安全

[收稿日期] 2023-03-31; [接受日期] 2023-07-03

[基金项目] 厦门市医学优势亚专科 (新生儿科) (厦卫科教 [2018] 296号); 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20214ZD1225)。

[作者简介] 梁国宝, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 林新祝, 男, 主任医师。Email: xinzhu@163.com。

性依据不足,故国内外指南尚不推荐,但近年来,iNO用于GA<34周早产儿的超适应证治疗却呈上升趋势。本文就iNO治疗GA<34周早产儿的有效性、安全性、时机、剂量、撤离方案和与血管活性药物联合使用的国内外研究进展作一综述,以期为临床应用提供参考。

1 GA<34周早产儿iNO使用的现状

自20世纪90年代起,美国、欧洲、中国等先后批准或推荐iNO用于GA>34周晚期早产儿和足月儿HRF或PPHN的治疗^[6]。由于iNO对GA<34周的早产儿肺部、生存率及远期神经系统发育的影响尚不确定,且担心iNO在早产儿中的不良反应,美国国立卫生研究院和美国儿科学会均不推荐GA<34周早产儿常规应用iNO治疗^[7-8]。虽然iNO在GA<34周早产儿使用的安全性和有效性尚未得到充分证实,但近年来早产儿iNO超适应证试验性治疗不断增加^[9-10]。美国、日本、英格兰等国家和地区的研究表明,iNO在GA<34周早产儿的使用率呈上升趋势,尤其是在超早产儿中增加更为显著^[11-13],见图1。目前我国缺乏iNO治疗GA<34周早产儿的多中心临床研究报告,也无GA<34周早产儿iNO使用现状的数据。

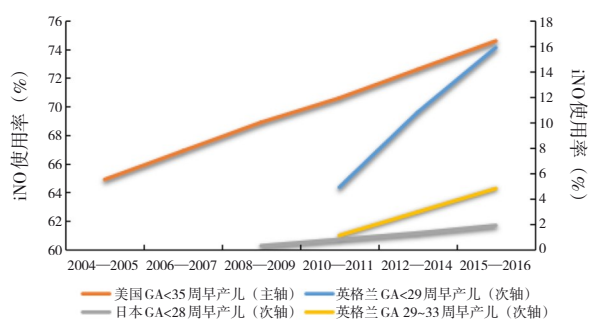


图1 各国早产儿iNO的使用率

2 iNO在GA<34周早产儿中使用的有效性

现有多项研究结果显示,iNO可以快速改善早产儿氧合,提高生存率,已被视为重症肺动脉高

压合并急性HRF早产儿的一种营救性治疗方法^[14-17]。2019年日本一项调查超早产儿iNO的研究发现,超声心动图证实存在肺动脉高压的超早产儿,应用iNO的病死率低于GA>28周的早产儿,提出在这种情况下,应用iNO是一种有效的早期营救性措施^[18]。但是,2010年美国国立卫生研究院发表一项声明,在患有呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)需要机械通气支持且有PPHN的早产儿中,iNO治疗的有效性应进一步评估^[7]。Dani等^[19]回顾性研究42例GA<30周、出生体重(birth weight, BW)<1 250 g、患有HRF的早产儿,发现PPHN是患有严重RDS极早产儿的常见并发症,且在iNO治疗后,合并PPHN的早产儿比非PPHN早产儿氧合改善更快。因此,提出对于RDS合并PPHN的早产儿iNO疗法应该仔细评估。但现有研究对于iNO治疗早产儿有效性的评估标准不一致^[19-23],见表1,还需高质量临床试验研究来进一步探索,以达成共识指导临床实践。

一篇纳入17项iNO治疗早产儿HRF随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的Meta分析显示,早期常规使用iNO不能预防支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生($RR=0.91$, $95\%CI: 0.74\sim1.13$),也不能降低早产儿病死率($RR=0.94$, $95\%CI: 0.87\sim1.01$)、3~4级脑室内出血发生率($RR=0.89$, $95\%CI: 0.73\sim1.09$),不能改善远期神经发育结果($RR=0.91$, $95\%CI: 0.74\sim1.13$)^[24]。考虑iNO治疗存在潜在不良反应及缺乏高质量RCT研究证据,故不推荐iNO早期常规用于早产儿BPD的预防^[24-28]。

目前研究表明,iNO用于早产儿胎膜早破和羊水过少导致的PPHN或HRF效果是肯定的^[29-31]。早产儿BW也会影响iNO的疗效^[9, 32]。一篇纳入17项关于iNO的RCT Meta分析表明,iNO治疗可降低BW>1 000 g早产儿的病死率或BPD发生率,而对BW<1 000 g早产儿的治疗效果欠佳^[33]。这与之前的对足月儿和晚期早产儿的研究发现,体重越小的新生儿对iNO治疗效果越差相符^[20]。

表 1 不同研究关于 iNO 治疗评价的定义

研究者	研究对象及病例数	治疗评估指标	完全有效/有效	部分有效	无效
Dani 等 ^[19]	42 例 GA<30 周、BW<1 250 g 的早产儿	iNO 治疗后 6 h 评估 FiO ₂	下降>30%	未描述	除有效外均为无效
Van Meurs 等 ^[20]	420 例 GA<34 周，BW 为 401~1 500 g 的早产儿	iNO 治疗后 30 min 评估 PaO ₂	增加>20 mmHg	增加 10~20 mmHg	增加<10 mmHg
Hascoet 等 ^[21]	860 例 GA<32 周的早产儿	iNO 治疗后 1 h 评估 aAO ₂	增加>0.22	aAO ₂ 仍然 <0.22，但至少增加 25%	除完全有效和部分有效外均为无效
Boly 等 ^[22]	107 例 GA 为 22~26 周的早产儿	iNO 治疗后 2 h 评估 FiO ₂ 或 OI	FiO ₂ 下降>20% 或 OI 下降≥20%	未描述	除有效外均为无效
Rallis 等 ^[23]	55 例 GA<34 周的早产儿	iNO 治疗后 3 h 内评估 FiO ₂	下降≥20%	未描述	除有效外均为无效

注：[iNO] 吸入一氧化氮；[GA] 胎龄；[BW] 出生体重；[PaO₂] 动脉血氧分压；[OI] 氧合指数；[aAO₂] 动脉-肺泡氧含量比；[FiO₂] 吸入气氧浓度。

3 iNO 在 GA<34 周早产儿中使用的有关问题

3.1 iNO 治疗的时机

关于 iNO 在 GA<34 周早产儿中的治疗时机，目前没有统一定论。Schreiber 等^[34] 研究发现，患儿在生后 12~24 h 内接受 iNO 治疗 7 d，可以降低慢性肺部疾病的发生率和病死率，还可以降低脑室内出血或脑室周围白质软化的发生风险。但也有不同的研究结果，Van Meurs 等^[20] 研究发现，BW<1 500 g，且在 30 min 至 12 h 内连续 2 次氧合指数 (oxygenation index, OI) ≥10 的早产儿，在生后 24 h 开始 iNO 治疗，不会降低病死率或 BPD 的发生率。有研究发现，患有 PPHN 伴有羊水过少的早产儿，在生后 3 d 内开始 iNO 治疗，其有效率明显高于出生 3 d 后使用患儿^[30]。一篇纳入 17 项 iNO 研究的 Meta 分析发现，生后≤7 d 开始 iNO 治疗可降低 BPD 发生风险，而生后>7 d 使用的患儿 BPD 发生率无明显变化^[33]。综上所述，各研究 iNO 的治疗时机

不一致，目前尚无 iNO 治疗 GA<34 周早产儿的最佳推荐时机，但是，当最大程度的呼吸支持效果欠佳时，且 OI≥10，应尽早给予 iNO，对早产儿预后可能有改善作用。

3.2 iNO 的治疗剂量

目前，iNO 在早产儿疾病的研究中，治疗剂量有明显差异^[35-38]，见表 2。虽然 iNO 有一定的剂量-效应关系，但吸入浓度越大，相应不良反应越明显，应尽可能用最小的剂量达到临床治疗的效果。因此，大多数研究 iNO 的起始剂量都是从小浓度开始，多为 5~10 ppm (parts per million)，最高剂量为 20 ppm，部分研究 iNO 最高剂量达 40~80 ppm^[9]。在 GA<34 周早产儿中，iNO 初始治疗没有统一剂量，临床上可考虑从 5 ppm 开始，后根据患儿对 iNO 的反应进一步调整剂量，最高剂量为 20 ppm。也有研究认为，低浓度 iNO 疗效不佳时，再给以高浓度 iNO，其敏感性会降低，所以建议起始治疗浓度为 20 ppm^[39]。

表 2 不同研究关于 iNO 的治疗剂量

研究者	研究对象及病例数	研究方法及剂量	结论
Su 等 ^[35]	65 例 BW<1 500 g、GA<31 周的早产儿	iNO 治疗初始浓度为 5 ppm，根据患儿的氧合反应来改变剂量，最高达 20 ppm	iNO 可以改善 RDS 早产儿的氧合
Zheng 等 ^[36]	11 项 iNO 治疗 GA≤34 周早产儿的 RCT，共 5 651 例早产儿	Meta 分析中，分为 2 个亚组，iNO 治疗初始剂量分别为 10 ppm 和 5 ppm	iNO 治疗初始浓度为 10 ppm 可降低 BPD 的发生率
Garrido 等 ^[37]	30 例 GA<34 周接受机械通气的早产儿	iNO 最大剂量的平均值为 20 ppm	iNO 无法改善早产儿严重缺氧状态
马群英等 ^[38]	14 项 iNO 防治早产儿 BPD 有效性的 RCT，共 3 520 例早产儿	Meta 分析中，分为 3 个亚组，iNO 初始治疗剂量分别为 5、10、20 ppm	BW 为 1 000~1 250 g 的早产儿可以考虑使用 iNO，浓度为 5~20 ppm

注：[iNO] 吸入一氧化氮；[GA] 胎龄；[BW] 出生体重；[RCT] 随机对照试验；[BPD] 支气管肺发育不良；[RDS] 呼吸窘迫综合征。

3.3 iNO 与其他血管活性药物的联合使用

在 iNO 治疗无效时,若肺动脉高压持续存在,氧合没有得到改善时,可考虑联合使用血管活性药物。目前西地那非和米力农使用较多。在治疗足月儿和晚期早产儿难治性 PPHN 中,西地那非及米力农联合 iNO 治疗能有效改善氧合,但尚缺乏 RCT 证据^[40-42]。应注意不同情况下血管活性药物的选择。若血压稳定,且在卵圆孔和/或动脉导管水平的右向左分流及心室功能良好的情况下,一线药物是西地那非。西地那非可以是静脉注射(首选)或口服,静脉注射的负荷剂量是 0.42 mg/kg 治疗 3 h [相当于 0.14 mg/(kg·h)],随后每天 1.6 mg/kg 持续维持输注,口服剂量为 1~2 mg/kg,6 h 1 次。若血压正常,但存在左心室功能障碍时,禁止使用 iNO,因为可能会导致肺水肿及严重低氧血症,此时米力农可能是 PPHN 的首选治疗药物,负荷剂量是 50 μg/kg,持续 30~60 min,然后以 0.33 μg/(kg·min)维持,根据患儿反应可增至 0.66 μg/(kg·min)或 1 μg/(kg·min)。米力农或西地那非使用时应监测血压,在全身性低血压的情况下,不建议使用负荷剂量。当患儿存在全身性低血压且心脏功能良好的情况下,应及时补液治疗,补液后使用肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、多巴胺或血管升压素等血管活性药物来维持全身血压,维持收缩压在 50 mmHg 以上,更有利于阻止卵圆孔或动脉导管水平的右向左分流,从而增加左心室的输出量,改善全身灌注和氧合^[3, 43]。研究发现西地那非可增强并显著延长 NO 肺血管舒张作用的持续时间,其作用机制可能是当外源性 NO 减少时(如 NO 撤离),通过增加环磷酸鸟嘌呤核苷促进内源性 NO 的产生,故在 iNO 撤离时口服西地那非,可以改善这种低氧反跳现象 [NO 撤离时经皮血氧饱和度(percutaneous

arterial oxygen saturation, SpO₂) 下降>5%,且吸入气氧浓度(fraction of inspiration O₂, FiO₂)需增加 0.15 来维持动脉血氧分压>60 mmHg]^[44]。血管活性药物还有内皮素受体阻滞剂、前列腺素及其衍生物。一项波生坦治疗 PPHN 的系统综述发现,波生坦治疗 PPHN 有效,但使用波生坦治疗时要监测肝功能,并注意其他不良反应的发生^[45-46]。现有研究表明,吸入前列腺素及其衍生物,在改善 PPHN 方面可能有效果^[44, 47]。在应用血管活性药物时,应注意患儿有无肺血管发育不全、急性肺水肿、气道梗阻等,若存在上述情况应不用或慎用。目前有关血管活性药物与 iNO 联合使用的报道大都是在足月儿和晚期早产儿中,在 GA<34 周早产儿中的相关报道还非常少,其有效性、安全性及应用的剂量和适应证有待进一步研究。

3.4 iNO 的撤离

启动 iNO 撤离的适应证和方法各研究均不一致^[18-19, 21, 35],见表 3。若 iNO 开始治疗无反应,则浓度升至 10 ppm 后 2 h 重新评估,若还是无反应,则 iNO 4 h 停止吸入。研究表明,iNO 浓度≥10 ppm 时突然撤离可能会出现低氧反跳现象,故美国呼吸治疗协会临床实践指南推荐,在 iNO 撤离前应将其浓度逐渐下降至 1 ppm 或更低,并在撤离过程中适当提高 FiO₂,且在完全撤离前再次提高 FiO₂或口服西地那非,可降低撤离时低氧反跳现象的发生^[41]。目前,关于 iNO 在 GA<34 周早产儿中的撤离时机,一般是在临床改善的情况下,根据 OI 值、SpO₂、导管前后 SpO₂ 的差异、动脉-肺泡氧含量比(arterial alveolar ratio in oxygen, aAO₂)和 FiO₂等指标启动撤离模式,但具体根据哪个指标较适合没有定论,有待进一步的研究达成共识,以提高撤离成功率。

表 3 不同研究关于 iNO 的撤离

研究者	研究对象及病例数	启动撤离的适应证	撤离方法
Shiraishi 等 ^[18]	2 364 例 GA<34 周的早产儿	动脉导管前后 SpO ₂ 差异消失或 SpO ₂ 达到 100% 时	首先 FiO ₂ 从 1.0 降至 0.4~0.6, 然后 iNO 浓度从 10 ppm 降至 5 ppm, 在之后 12 h 内由 5 ppm 逐步降至 0
Van Meurs 等 ^[20]	420 例 GA<34 周、BW 为 401~1 500 g 的早产儿	在 iNO 浓度为 10 ppm 治疗 10~14 h 后, 当 PaO ₂ >50 mmHg、SpO ₂ >90% 时	若 OI<5, 则每 4~8 h 降低 1 次 iNO 浓度, iNO 浓度的降低次序如下: 10.0、5.0、4.0、3.0、2.0、1.0、0.5、0 ppm
Hascoet 等 ^[21]	860 例 GA<32 周的早产儿	iNO 2 h 后 aAO ₂ >0.22	iNO 浓度每 2 h 降低 2 ppm, 直至撤离
Su 等 ^[35]	65 例 BW<1 500 g、GA<31 周的早产儿	在 iNO 浓度为 5 ppm 后的 6 h 内, 若 OI 降低>25%, 或 FiO ₂ 降低>0.10, 且 PaO ₂ >50 mmHg、pH>7.25 时	以浓度 5 ppm 开始 iNO, 每 6 h 降低 1 ppm 直至撤离

注: [iNO] 吸入一氧化氮; [GA] 胎龄; [BW] 出生体重; [FiO₂] 吸入气氧浓度; [PaO₂] 动脉血氧分压; [OI] 氧合指数; [SpO₂] 经皮血氧饱和度; [aAO₂] 动脉-肺泡氧含量比。

4 iNO的安全性

NO与氧气结合可形成二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂), NO₂对气道和肺组织可产生刺激, 从而导致炎症反应。NO还与超氧化物阴离子反应形成过氧化亚硝酸盐, 其可以干扰表面活性物质的功能。iNO还可以通过环磷酸鸟嘌呤核苷通路影响血小板的聚集, 从而影响凝血功能, 增加颅内出血的发生风险, 并可能诱导肺外血管的扩张。此外NO还可与血液中的氧合血红蛋白结合形成高铁血红蛋白(methemoglobin, MetHb), 从而影响氧气的运输, 产生高铁血红蛋白血症危及患儿生命^[9, 47]。美国食品药品监督管理局在NO输送设备和分析指南提出, 在FiO₂为0.6、NO浓度为40 ppm时, NO₂浓度不应超过1.0 ppm, 故在应用iNO治疗时应对呼吸机管道内的NO₂浓度、血小板数量及MetHb浓度进行监测, 当血液中MetHb含量超过5%时, NO需减量或停止使用^[48]。iNO对远期神经发育的影响尚不明确^[49]。除上述对患儿造成的不良影响外, 患儿呼出的NO₂还可在人体内与水反应生成硝酸, 对医务人员造成伤害。有研究表明, iNO的绝对禁忌证是导管依赖性发绀型先天性心脏病和严重左心室功能障碍, 因为在合并肺动脉高压的情况下, 单独使用NO可能会加重肺水肿, 导致气体交换恶化, 氧合下降^[25]。因此, 关于早产儿iNO使用的安全性目前仍存在争议, 需进一步研究来证实, 临床上使用iNO时应严格掌握适应证及剂量, 密切监测不良反应的发生, 规范NO吸入的操作流程, 使用符合要求的装置和气体来源, 以避免患儿和医务人员受到伤害。

5 小结

国内外关于iNO在GA<34周早产儿中的相关研究尚处于初步阶段。现有研究表明, iNO可作为GA<34周早产儿合并PPHN或HRF的一种营救性治疗措施, 但不推荐iNO早期常规使用, 早产儿合并有胎膜早破和羊水过少等情况, iNO治疗的效果是肯定的, BW>1 000 g早产儿iNO治疗可能更有效。关于iNO的应用时机、剂量、撤离方式和与血管活性药物联合使用等问题, 还没有统一的共识。因此, iNO在GA<34周早产儿中治疗的有效性和安全性还有待于进一步评估。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Yu B, Ichinose F, Bloch DB, et al. Inhaled nitric oxide[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(2): 246-255. PMID: 30288739. PMCID: PMC6295404. DOI: 10.1111/bph.14512.
- [2] Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(3): 595-618. PMID: 34353582. PMCID: PMC8351908. DOI: 10.1016/j.clp.2021.05.009.
- [3] Suzuki S, Togari H, Potenzianno JL, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension: the Japanese experience[J]. J Perinat Med, 2018, 46(6): 657-663. PMID: 28926340. DOI: 10.1515/jpm-2017-0040.
- [4] Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1): CD000399. PMID: 28056166. PMCID: PMC6464941. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
- [5] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide[J]. Pediatrics, 2000, 106(2 Pt 1): 344-345. PMID: 10920164.
- [6] 刘俊佐, 郑荣秀, 阚璇, 等. 吸入一氧化氮在早产儿疾病的应用研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(11): 998-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.11.013.
- [7] Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants[J]. Pediatrics, 2011, 127(2): 363-369. PMID: 21220405. DOI: 10.1542/peds.2010-3507.
- [8] Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. Pediatrics, 2014, 133(1): 164-170. PMID: 24379225. DOI: 10.1542/peds.2013-3444.
- [9] Vieira F, Makoni M, Szyld E, et al. The controversy persists: is there a qualification criterion to utilize inhaled nitric oxide in pre-term newborns? [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 631765. PMID: 33869113. PMCID: PMC8044816. DOI: 10.3389/fped.2021.631765.
- [10] Udland CJ, Carey WA, Weaver AL, et al. Birth size and gestational age specific outcomes of inhaled nitric oxide therapy in preterm neonates with clinically diagnosed pulmonary hypertension[J]. Am J Perinatol, 2019, 36(14): 1471-1480. PMID: 30674051. DOI: 10.1055/s-0039-1677799.
- [11] Subhedar NV, Jawad S, Oughham K, et al. Increase in the use of inhaled nitric oxide in neonatal intensive care units in England: a retrospective population study[J]. BMJ Paediatr Open, 2021, 5(1): e000897. PMID: 33705500. PMCID: PMC7903123. DOI: 10.1136/bmjpo-2020-000897.
- [12] Peluso AM, Othman HF, Karnati S, et al. Epidemiologic evaluation of inhaled nitric oxide use among neonates with

- gestational age less than 35 weeks[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(2): 427-434. PMID: 34842352. DOI: 10.1002/ppul.25775.
- [13] Nakanishi H, Isayama T, Kokubo M, et al. Inhaled nitric oxide therapy in the post-acute phase in extremely preterm infants: a Japanese cohort study[J]. *J Pediatr*, 2023, 252: 61-67.e5. PMID: 36116533. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.057.
- [14] Oka S, Nishimura E, Ozawa J, et al. Therapeutic response of iNO in preterm infants with hypoxemic respiratory failure[J]. *Pediatr Int*, 2023, 65(1): e15423. PMID: 36412230. DOI: 10.1111/ped.15423.
- [15] 刘畅, 张舒晴, 岳冬梅. 吸入一氧化氮治疗新生儿持续肺动脉高压的研究进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26(11): 858-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.11.011.
- [16] Hsiao HF, Yang MC, Lai MY, et al. The off-label use of inhaled nitric oxide as a rescue therapy in neonates with refractory hypoxemic respiratory failure: therapeutic response and risk factors for mortality[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1113. PMID: 31357613. PMCID: PMC6722605. DOI: 10.3390/jcm8081113.
- [17] Busè M, Graziano F, Lunetta F, et al. Inhaled nitric oxide as a rescue therapy in a preterm neonate with severe pulmonary hypertension: a case report[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 55. PMID: 29764471. PMCID: PMC5952598. DOI: 10.1186/s13052-018-0494-9.
- [18] Shiraishi J, Kusuda S, Cho K, et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(2): 152-157. PMID: 30523661. DOI: 10.1111/ped.13746.
- [19] Dani C, Corsini I, Cangemi J, et al. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(11): 1461-1468. PMID: 29058384. DOI: 10.1002/ppul.23843.
- [20] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 13-22. PMID: 16000352. DOI: 10.1056/NEJMoa043927.
- [21] Hascoet JM, Fresson J, Claris O, et al. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(3): 318-323. PMID: 15756211. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.10.019.
- [22] Boly TJ, Dagle JM, Klein JM, et al. Response categorization and outcomes in extremely premature infants born at 22-26 weeks gestation that received inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure[J]. *J Perinatol*, 2023, 43(3): 324-331. PMID: 36509816. PMCID: PMC10173872. DOI: 10.1038/s41372-022-01582-4.
- [23] Rallis D, Deierl A, Atreja G, et al. The efficacy of inhaled nitric oxide treatment in premature infants with acute pulmonary hypertension[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 127: 1-5. PMID: 30205295. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.09.004.
- [24] Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD000509. PMID: 28045472. PMCID: PMC6464861. DOI: 10.1002/14651858.CD000509.pub5.
- [25] Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S, Abman SH. When to say no to inhaled nitric oxide in neonates? [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(2): 101200. PMID: 33509680. DOI: 10.1016/j.siny.2021.101200.
- [26] Sherlock LG, Wright CJ, Kinsella JP, et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: balancing what is evidence-based and what is physiologically sound[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 95: 12-16. PMID: 31866361. PMCID: PMC7594166. DOI: 10.1016/j.niox.2019.12.001.
- [27] Sakaria RP, Dhanireddy R. Pharmacotherapy in bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 820259. PMID: 35356441. PMCID: PMC8959440. DOI: 10.3389/fped.2022.820259.
- [28] Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB. Evidence for the management of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(4): 298. PMID: 33924638. PMCID: PMC8069828. DOI: 10.3390/children8040298.
- [29] Manja V, Guyatt G, Lakshminrusimha S, et al. Factors influencing decision making in neonatology: inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(1): 86-94. PMID: 30353082. PMCID: PMC6298829. DOI: 10.1038/s41372-018-0258-9.
- [30] Alvarado Socarras JL, Monsalve JC, Diaz Quijano FA. Inhaled nitric oxide in preterm neonates with refractory hypoxemia associated to oligohydramnios[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2018, 15(2): 156-160. PMID: 29046161. DOI: 10.2174/1570163814666171017162730.
- [31] Mullaly R, McCallion N, El-Khuffash A. Inhaled nitric oxide in preterm neonates with preterm prelabour rupture of membranes, a systematic review[J]. *Acta Paediatr*, 2023, 112(3): 358-371. PMID: 36377399. DOI: 10.1111/apa.16596.
- [32] Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(4): 354-364. PMID: 16870914. DOI: 10.1056/NEJMoa060442.
- [33] 王子鸣, 李欢欢, 史源. 胎龄 $\leq$ 34周需呼吸支持早产儿吸入一氧化氮疗效的Meta分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(4): 53-58. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.04.012.
- [34] Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22): 2099-2107. PMID: 14645637. DOI: 10.1056/NEJMoa031154.
- [35] Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure[J]. *J Perinatol*, 2008, 28(2): 112-116. PMID: 17989696. DOI: 10.1038/sj.jp.7211881.
- [36] Zheng Y, Wu Q, Han S. Inhaled nitric oxide in premature infants for preventing bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 139. PMID: 36991371. PMCID: PMC10053486. DOI: 10.1186/s12887-023-03923-4.
- [37] Garrido F, Gonzalez-Caballero JL, Lomax R, et al. The immediate efficacy of inhaled nitric oxide treatment in preterm infants with acute respiratory failure during neonatal transport[J]. *Acta*

- Paediatr, 2020, 109(2): 309-313. PMID: 31373038.
DOI: 10.1111/apa.14958.
- [38] 马群英, 董文斌. 吸入一氧化氮防治早产儿支气管肺发育不良的Meta分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(3): 49-52.
- [39] DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure[J]. Respir Care, 2010, 55(12): 1717-1745. PMID: 21122181.
- [40] Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(3): 661-669. PMID: 32930508. DOI: 10.1002/ppul.25073.
- [41] Pedersen J, Hedegaard ER, Simonsen U, et al. Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(4): 392-406. PMID: 29855164. DOI: 10.1111/bcpt.13051.
- [42] Dillard J, Pavlek LR, Korada S, et al. Worsened short-term clinical outcomes in a cohort of patients with iNO-unresponsive PPHN: a case for improving iNO responsiveness[J]. J Perinatol, 2022, 42(1): 37-44. PMID: 34654904. PMCID: PMC8518280. DOI: 10.1038/s41372-021-01228-x.
- [43] Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Neoreviews, 2015, 16(12): e680-e692. PMID: 26783388. PMCID: PMC4714607. DOI: 10.1542/neo.16-12-e680.
- [44] Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Matern Health Neonatol Perinatol, 2015, 1: 14. PMID: 27057331. PMCID: PMC4823682. DOI: 10.1186/s40748-015-0015-4.
- [45] 方赛, 杜立中. 新生儿持续性肺动脉高压的治疗进展[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2019, 5(3): 268-273.
- [46] 李令雪, 魏兵, 杨明, 等. 波生坦治疗新生儿持续性肺动脉高压有效性及安全性的Meta分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(3): 319-325. PMID: 35351265. PMCID: PMC8974651. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2109151.
- [47] Centorrino R, Shankar-Aguilera S, Foligno S, et al. Life-threatening extreme methemoglobinemia during standard dose nitric oxide therapy[J]. Neonatology, 2019, 116(3): 295-298. PMID: 31454813. DOI: 10.1159/000501462.
- [48] 中国医师协会新生儿科医师分会. 一氧化氮吸入治疗在新生儿重症监护病房的应用指南(2019版)[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(4): 241-248. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2019.04.001.
- [49] Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S, Chowdhury D, et al. Early hypoxic respiratory failure in extreme prematurity: mortality and neurodevelopmental outcomes[J]. Pediatrics, 2020, 146(4): e20193318. PMID: 32943536. PMCID: PMC7546092. DOI: 10.1542/peds.2019-3318.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)