

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.007

论著 · 临床研究

早期一氧化氮吸入对低氧性呼吸衰竭 早产儿的疗效研究

韦秋芬 潘新年 李燕 冯琳 姚丽平 刘桂良 蒙丹华 许靖 郭小芳 刘先知

(广西壮族自治区妇幼保健院新生儿科, 广西南宁 530003)

[摘要] **目的** 探讨早期吸入一氧化氮(NO)在改善早产儿低氧性呼吸衰竭(HRF)的疗效和安全性。

方法 将 2012~2013 年收治的胎龄 ≤ 34 周患 HRF 的 60 例早产儿随机分为 NO 组和对照组(n=30)。2 组均接受经鼻持续正压通气(nCPAP)或机械通气治疗,同时 NO 组吸入 NO 治疗。比较 2 组血气、并发症及转归等资料。

结果 NO 组在治疗后 12 h 血气改善较对照组明显($P < 0.05$),此后(≥ 24 h)随治疗时间的变化 2 组氧合状态差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组辅助通气总时间及氧疗时间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组支气管肺发育不良(BPD)、动脉导管开放(PDA)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病变(ROP)及气胸的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但 NO 组脑室内出血(IVH)发生率及病死率均低于对照组(分别 7% vs 17%, 3% vs 13%; $P < 0.05$)。**结论** 早期吸入 NO 能改善早产儿氧合状态,降低早产儿病死率,但不能降低 BPD 发生率及机械通气或 nCPAP 辅助通气总时间及氧疗时间;吸入 NO 治疗可能对 HRF 早产儿有脑保护作用,且未增加临床并发症发生。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 805-809]

[关键词] 一氧化氮; 低氧性呼吸衰竭; 支气管肺发育不良; 早产儿

Efficacy of inhaled nitric oxide in premature infants with hypoxic respiratory failure

WEI Qiu-Fen, PAN Xin-Nian, LI Yan, FENG Lin, YAO Li-Ping, LIU Gui-Liang, MENG Dan-Hua, XU Jing, GUO Xiao-Fang, LIU Xian-Zhi. Department of Neonatology, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning 530003, China (Pan X-N, Email: pxn16892003@163.com)

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of low-concentration inhaled nitric oxide (NO) in the treatment of hypoxic respiratory failure (HRF) among premature infants. **Methods** Sixty premature infants (gestational age ≤ 34 weeks) with HRF were randomized into NO and control groups between 2012 and 2013, with 30 cases in each group. Both groups received nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) or mechanical ventilation. NO inhalation was continued for at least 7 days or until weaning in the NO group. The general conditions, blood gas results, complications, and clinical outcomes of the two groups were analyzed. **Results** The NO group showed significantly more improvement in blood gas results than the control group after 12 hours of treatment ($P < 0.05$). After that, the change in oxygenation status over time showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in total time of assisted ventilation and duration of oxygen therapy between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and pneumothorax in infants showed no significant differences between the NO and control groups ($P > 0.05$), but the incidence of IVH and mortality were significantly lower in the NO group than in the control group (7% vs 17%, $P < 0.05$; 3% vs 13%, $P < 0.05$). **Conclusions** NO inhalation may improve oxygenation status and reduce the mortality in premature infants with HRF, but it cannot reduce the incidence of BPD and the total time of mechanical ventilation or nCPAP and duration of oxygen therapy. NO therapy may have a brain-protective effect for premature infants with HRF and does not increase clinical complications.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 805-809]

Key words: Nitric oxide; Hypoxic respiratory failure; Bronchopulmonary dysplasia; Premature infant

[收稿日期] 2014-01-29; [接受日期] 2014-02-27

[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅自筹课题(Z2012214); 广西壮族自治区卫生厅重点课题(重 2012022)。

[作者简介] 韦秋芬,女,本科,副主任医师。

[通信作者] 潘新年,女,主任医师。

尽管现代新生儿重症监护技术已达相当高的水平,但出生体重 <1 500 g 的存活早产儿当中仍有 1/3~2/3 发生支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD), 其中早产儿低氧性呼吸衰竭 (hypoxic respiratory failure, HRF) 长时间机械通气导致机械性和炎症性肺损伤是主要原因之一^[1]。一氧化氮吸入 (inhaled nitric oxide, iNO) 已是足月和近足月儿持续 HRF 和持续肺动脉高压常规治疗方法^[2], 目前 iNO 治疗尤其应用于早产儿已在发达国家开展了广泛的临床研究。谈笑等^[3]报道 iNO 早期单独或联合使用肺表面活性物质 (PS) 治疗早产猪呼吸窘迫综合征 (RDS) 可改善早产猪的氧合及机械通气效率, 有利于肺液清除, 但目前国内对于早期低浓度 iNO 能否降低早产儿 BPD 发生率、病死率以及安全性的研究不多。本研究通过对我院 60 例早产儿进行研究, 旨在探讨早期低浓度 iNO 在改善早产儿 HRF 及防治 BPD、降低病死率等方面的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组

选择 2012 年 1 月至 2013 年 12 月入住我院新生儿重症监护病房 (NICU) 的早产儿, 采用最小化法随机分为一氧化氮组 (NO 组) 和对照组。2 组患儿共 60 例, 胎龄 26~34 周, 平均胎龄 29.9 周, 体重 1 082~2 350 g 平均出生体重 1 391 g。NO 组 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例; 平均胎龄 29.5 ± 2.4 周, 平均出生体重 $1 365 \pm 320$ g, 顺产 22 例, 剖宫产 8 例。对照组 30 例, 其中男 16 例, 女 14 例; 平均胎龄 30.4 ± 2.1 周, 平均出生体重 $1 418 \pm 338$ g, 顺产 20 例, 剖宫产 10 例。2 组患儿在胎龄、出生体重、性别、出生方式等方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

入选标准: (1) 胎龄 ≤ 34 周; (2) 日龄 < 7 d, 常规机械通气、经鼻持续正压通气 (nCPAP) 和 / 或 PS 治疗 2 h 后仍存在 HRF [$\text{FiO}_2 > 0.4$, $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg, $\text{SpO}_2 < 85\%$ 或者氧合指数 (OI) > 10 [OI = $\text{FiO}_2 \times \text{MAP}(\text{cmH}_2\text{O}) \times 100 / \text{PaO}_2(\text{mm Hg})$]; (3) 日龄 ≥ 7 d 且纠正胎龄 < 36 周, 因肺部疾病 (非呼吸暂停) 需机械通气或 nCPAP 治疗, 预计 48 h 内不能撤离者; (4) 除外复杂性先天性心脏病、

中枢性呼吸暂停、重度窒息、出血性疾病或出血倾向、严重贫血及气胸、先天性畸形等所致呼吸衰竭。本研究经我院伦理委员会批准, 并与使用 iNO 的患儿家属签署 iNO 使用知情同意书。

1.2 仪器及材料

治疗用 NO 气体由上海诺芬生物技术有限公司研制, 浓度为 $(1000 \pm 50) \times 10^6$ ppm, NO_2 浓度 < 10 ppm。分装于铝合金钢瓶内, NO 经专用质量流量控制仪接入呼吸机供气管道, 在近患儿气道端 Y 形管接口处取样, 经电化学 NO/ NO_2 浓度检测仪 (NOxBOX Plus, 英国 Bedfont 科学仪器公司生产) 控制并监测气道中 NO 和 NO_2 浓度。MASIMO Radical-7™ 监护仪监测经皮测高铁血红蛋白浓度。

1.3 治疗方法

NO 组治疗方案: NO 组早期 (生后 7 d 内或诊断 HRF 后) 吸入 NO, 以开始吸入 NO 为治疗起点 (0 点)。初始浓度: NO 组接受初始剂量为 5 ppm 的 NO/ NO_2 气体, 根据患儿对 NO 治疗的反应逐步调整, 维持至少 7 d 或直至撤机, NO 浓度控制在 2~10 ppm。定期监测高铁血红蛋白, 持续监测 NO_2 的浓度, 确保其浓度 ≤ 3 ppm。对照组治疗方案: 对照组以符合入选标准时为 0 点, 给予常规治疗, 不吸入 NO。入选前及治疗过程中定期或根据病情需要检查血常规、凝血功能、头颅 B 超、心脏彩超等。所有入选患儿的撤机、上机、使用 PS 及其他治疗均遵循新生儿诊疗常规, 呼吸机或 nCPAP 参数由临床医生酌情调整, 维持 SPO_2 稳定于 88%~93%。研究终点为患儿死亡或出院。

1.4 临床数据收集

记录患儿一般情况, 包括出生体重、胎龄、性别、Apgar 评分、产前激素使用、生后 PS 使用及胸部 X 线检查结果等。记录血气分析: 治疗前 (0 点) 和治疗后 1 h、12 h、24 h、48 h、72 h 血气及 OI 值。记录呼吸机或 nCPAP 参数、上机时间和氧疗时间。记录临床合并症及转归, 包括动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、肺出血、气胸、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、BPD、病死率等情况。BPD 诊断标准及分度依据《实用新生儿学》第 4 版^[4],

即任何氧依赖 (>21%) 超过 28 d 的新生儿即诊断为 BPD, 如胎龄 <32 周, 根据纠正胎龄 36 周或出院时的需氧情况进行分度: (1) 轻度: 未用氧; (2) 中度: $FiO_2 < 30\%$; (3) 重度: $FiO_2 \geq 30\%$ 或需机械通气; 如胎龄 ≥ 32 周, 根据生后 56 d 或出院时的需氧情况进行以上轻、中、重分度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本均数的 t 检验, 同组不同时间点各观察指标的比较采用方差分析, 治疗前后各指标两两比较采用配对 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般临床资料比较

NO 组和对照组 2 组患儿在 Apgar 评分、产前应用激素、生后应用 PS 及肺部病变程度等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿一般临床资料比较

组别	例数	Apgar 评分 (分)		产前应用激素 [n(%)]	应用 PS [n(%)]	Ⅲ、Ⅳ级呼吸窘迫综合征 [n(%)]
		1 min	5 min			
对照组	30	7.6 \pm 2.1	8.5 \pm 1.3	4(13)	23(77)	4(13)
NO 组	30	7.5 \pm 2.3	8.4 \pm 1.5	3(10)	24(80)	5(17)
$t(\chi^2)$ 值		0.678	0.681	(32.62)	(15.56)	(28.34)
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患儿不同时间点血气分析的比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

血气分析	组别	治疗时间 (h)						F 值	P 值
		0	1	12	24	48	72		
FiO_2 (%)	对照组	91 \pm 9	81 \pm 14	68 \pm 12	56 \pm 17 ^{a,d}	47 \pm 20 ^{a,d,e}	42 \pm 20 ^{a,d,e,f}	3.48	<0.05
	NO 组	91 \pm 10	81 \pm 12	61 \pm 14 ^{a,e,d}	52 \pm 16 ^{c,d}	44 \pm 21 ^{c,d,e}	41 \pm 17 ^{c,d,e,f}	5.38	<0.05
pH	对照组	7.25 \pm 0.07	7.30 \pm 0.07	7.33 \pm 0.08	7.37 \pm 0.06 ^{c,d}	7.39 \pm 0.08 ^{c,d,e}	7.40 \pm 0.10 ^{c,d,e}	5.22	<0.05
	NO 组	7.24 \pm 0.08	7.31 \pm 0.06	7.35 \pm 0.09 ^c	7.38 \pm 0.10 ^{c,d}	7.41 \pm 0.09 ^{c,d,e}	7.39 \pm 0.09 ^{c,d,e}	8.18	<0.05
PaO_2 (mmHg)	对照组	44 \pm 13	51 \pm 11	59 \pm 10	70 \pm 19 ^{c,d}	75 \pm 22 ^{c,d,e}	84 \pm 26 ^{c,d,e}	6.42	<0.05
	NO 组	42 \pm 10	53 \pm 10	69 \pm 10 ^{a,e,d}	76 \pm 18 ^{c,d}	79 \pm 21 ^{c,d,e}	83 \pm 24 ^{c,d,e}	5.93	<0.05
$PaCO_2$ (mmHg)	对照组	60 \pm 16	55 \pm 13	44 \pm 12	39 \pm 14 ^{c,d}	39 \pm 10 ^{c,d,e}	37 \pm 11 ^{c,d,e}	3.96	<0.05
	NO 组	63 \pm 13	52 \pm 14	37 \pm 9 ^{a,c,d}	36 \pm 10 ^{c,d}	37 \pm 11 ^{c,d,e}	39 \pm 8 ^{c,d,e}	7.56	<0.05
SaO_2 (%)	对照组	66 \pm 21	75 \pm 19	81 \pm 15	91 \pm 14 ^{c,d}	93 \pm 17 ^{c,d,e}	94 \pm 10 ^{c,d,e}	9.33	<0.05
	NO 组	65 \pm 17	78 \pm 23	93 \pm 11 ^{a,e,d}	95 \pm 13 ^{c,d}	93 \pm 15 ^{c,d,e}	93 \pm 13 ^{c,d,e}	6.01	<0.05
OI	对照组	23.1 \pm 10.1	17.5 \pm 6.7	12.8 \pm 5.8	6.5 \pm 3.4 ^{c,d}	4.4 \pm 2.2 ^{c,d,e}	3.5 \pm 1.9 ^{c,d,e,f}	7.33	<0.05
	NO 组	24.5 \pm 9.7	16.8 \pm 5.5	6.1 \pm 3.6 ^{b,e,d}	5.3 \pm 2.9 ^{c,d}	4.6 \pm 2.8 ^{c,d,e}	3.2 \pm 2.1 ^{c,d,e,f}	5.42	<0.05

注: a 示与同时时间点对照组比较, $P < 0.05$; b 示与同时时间点对照组比较, $P < 0.01$; c 示与治疗前比较, $P < 0.05$; d 示与治疗前 1 h 比较, $P < 0.05$; e 示与治疗前 12 h 比较, $P < 0.05$; f 示与治疗前 24 h 比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组患儿血气分析和 OI 比较

NO 组和对照组患儿血气分析及 OI 值在治疗前 (0 h) 及治疗后 1 h 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。NO 组及对照组上述指标分别在治疗后 12 h、24 h 开始改善 ($P < 0.05$), 且 NO 组在治疗后 12 h 血气情况 ($FiO_2, PaCO_2, PaO_2, SaO_2, OI$) 改善较对照组显著 ($P < 0.05$), 此后 (≥ 24 h) 随治疗时间的变化 2 组氧合状态差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。NO 组与对照组机械通气或 nCPAP 辅助通气总时间 (98 ± 18 d vs 112 ± 15 d; $P > 0.05$) 及氧疗时间 (198 ± 23 d vs 223 ± 19 d; $P > 0.05$) 差异无统计学意义。

2.3 两组患儿并发症及转归比较

NO 组及对照组各有 5 例早产儿发生 BPD, 2 组 BPD 发生率差异无统计学意义 (17% vs 19%; $P > 0.05$); NO 组病死率低于对照组 (3% vs 13%, $P < 0.05$); NO 组 IVH 发生率低于对照组 (7% vs 17%, $P < 0.05$); 2 组 PDA、NEC、ROP、气胸、肺出血发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿并发症及转归的比较 [n (%), n=30]

并发症及转归	对照组	NO 组	χ^2 值	P 值
死亡	4(13)	1(3)	6.63	<0.05
BPD [▲]	5(19)	5(17)	0.48	>0.05
IVH	5(17)	2(7)	5.24	<0.05
PDA	3(10)	2(7)	0.39	>0.05
NEC	0(0)	1(3)	0.66	>0.05
ROP	2(7)	1(3)	1.12	>0.05
气胸	1(3)	0(0)	0.78	>0.05
肺出血	1(3)	0(0)	1.32	>0.05

注：▲该数据针对存活至 28 d 以上患儿。PDA（动脉导管未闭）、IVH（脑室内出血）、NEC（坏死性小肠结肠炎）、ROP（早产儿视网膜病）、BPD（支气管肺发育不良）。

3 讨论

iNO 是 20 世纪 90 年代开发的一种选择性扩张肺血管的技术，iNO 可以通过调节血管张力、肺部炎症反应与肺部细胞凋亡，以及与血管内皮生长因子（VEGF）相互作用等方面对 BPD 的发生、发展产生一定影响^[5]。研究发现短期吸入 NO 能有效改善氧合^[6]，长时间低浓度吸入 NO 还能减少肺过氧化和炎症损害^[7]、促进肺泡发育增殖、减少肺组织细胞凋亡^[8]。HRF 是导致新生儿，尤其是早产儿机械通气的主要原因^[9]。多项随机对照研究表明，iNO 可明显改善患 HRF 的足月儿和晚期早产儿的氧合^[10-11]，并减少体外膜肺氧合（ECMO）使用和降低病死率^[12]。但有关 iNO 对早产儿 HRF 的疗效和安全性迄今仍存在争议。研究发现，发生 HRF 的早产儿，在缺氧、炎性介质等因素的作用下，内源性 NO 合成受到抑制^[13]，而吸入 NO 后，肺液中 NO 浓度及血液中 NO 代谢产物均显著增高^[14]。NO 能弥散入血管平滑肌细胞并最终激活环鸟苷酸依赖性蛋白激酶信号通路，从而选择性舒张肺部血管平滑肌^[10]，降低肺血管阻力，改善通气-血流比例，迅速改善氧合状态。本研究中 2 组患儿血气分析及 OI 在治疗前及治疗后 1 h 差异无统计学意义，在治疗后 12 h NO 组上述指标开始改善，而对照组则在治疗后 24 h 才改善。在治疗后 12 h NO 组血气改善较对照组显著，可能与吸入 NO 后发挥效应的的时间有关，吸入 NO 后肺液中的 NO 浓度升高，选择性舒张肺部血管，从而改善通气-血流比例。治疗 24 h 后 2 组氧合状态差异无统计学意义，2 组治疗 72 h 后血氧分压偏高，提示 iNO

吸入能改善氧合，但较常规辅助通气治疗并无长期优势，也未增加 ROP 的发生率。另外，2 组机械通气或 nCPAP 辅助通气总时间及氧疗时间无明显差别，表明吸入 NO 并不能缩短上机及氧疗时间。

随着产前糖皮质激素及出生后的应用、通气策略的改变，早产儿存活率的不断提高，BPD 的发生率随之增加，现已成为 NICU 最棘手的问题之一。关于 BPD 发病率的报道差异很大，可能与各研究纳入对象的胎龄、出生体重、BPD 诊断标准及前期治疗策略有关。欧洲针对 2003 年出生、胎龄在 24~31 周的 4908 名早产儿的调查，发现 BPD 发病率为 10.5%~21.5%^[15]。BPD 严重影响早产儿存活率及生活质量，且目前治疗策略效果欠佳，医疗费用昂贵，目前 BPD 的防治手段包括营养支持、限液、利尿、氧疗、激素应用、PS 应用及控制感染等，但以上防治措施均存在不同程度的副作用和局限性，治疗效果难以令人满意。早期低浓度 iNO 能否降低早产儿 BPD 发生率、病死率以及治疗安全性国内文献报道不多。本研究纳入早产儿的胎龄平均胎龄 29.9 周，平均出生体重 1391 g，结果发现 NO 组与对照组 BPD 发生率差异无统计学意义，但 NO 组病死率低于对照组，表明早期吸入低浓度 NO 并不能降低 BPD 的发生率，但吸入 NO 有降低病死率的趋势。早期研究认为 NO 可延长出血时间和抑制血小板聚集，可能增加危重早产儿发生颅内出血的风险^[16]。本研究中，NO 组 IVH 发生率低于对照组，2 组 PDA、NEC、ROP、气胸、肺出血的发生率则差异无统计学意义，提示早期吸入低浓度 NO 没有增加临床并发症，并可能对 HRF 早产儿有脑保护作用。但本研究观察时间短，样本量少，有待以后增加样本量，观察 NO 吸入对早产儿远期预后的影响。

综上所述，早期吸入 NO 治疗能够短期改善患 HRF 早产儿的氧合状态而无明显不良反应，早期低浓度吸入 NO 治疗并没有降低 BPD 发生率，但有降低病死率的趋势，NO 治疗没有增加临床并发症，并可能对 HRF 早产儿有脑保护作用。但长期吸入 NO 治疗早产儿的有效性、安全性及远期预后仍有待进一步的研究。

志谢：本研究是卫生部重点实验室支持项目“吸入一氧化氮防治支气管肺发育不良多中心临

床研究”的一部分,感谢复旦大学附属儿科医院孙波教授对本研究的指导。

[参 考 文 献]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学第4版[M].北京:人民卫生出版社,2011:418.
- [2] 杨群,孙波.吸入一氧化氮在早产儿的临床应用及实验研究[J].临床儿科杂志,2009,27(3):210-213.
- [3] 谈笑,石静云,易彬.新生儿支气管肺发育不良现状及预防应用一氧化氮吸入治疗的研究进展[J].中国医师进修杂志,2011,34(6):71-72.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学第4版[M].北京:人民卫生出版社,2011:416-422.
- [5] 胡倩,李海浪.一氧化氮与早产儿慢性肺病变[J].国际儿科学杂志,2008,35(4):372-375.
- [6] Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Inhaled nitric oxide improves gas exchange and lowers pulmonary vascular resistance in severe experimental hyaline membrane disease[J]. *Pediatr Res* 1994, 36: 402-408.
- [7] Hamon I, Fresson J, Nicolas MB, et al. Early inhaled nitric oxide improves oxidative balance in very preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 1): 637-643.
- [8] Bland RD, Albertine RH, Carlton DP, et al. Inhaled nitric oxide effects on lung structure and function in chronically ventilated preterm lambs[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(7): 899-906.
- [9] Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(3): CD002770.
- [10] Dani C, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(1): 97-103.
- [11] Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(5): 939-948.
- [12] Field D, Elbourne D, Hardy P, 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 multicenter randomized controlled trial[J]. *Neonatology*, 2007, 91(2): 73-82.
- [13] Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membrane and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 397-403.
- [14] Posencheg MA, Gow AJ, Truog WE, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants: effect on tracheal aspirate and plasma nitric oxide metabolite[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(4): 275-280.
- [15] Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort[J]. *Pediatrics* 2008, 121: e936-e944.
- [16] 杨群,邵肖梅,刘翠青,等.吸入一氧化氮治疗早产儿低氧性呼吸衰竭的初步研究[J].中华围产医学杂志,2007,10(3):174-178.

(本文编辑:王庆红)