

妥拉唑林联合一氧化氮吸入治疗新生儿持续肺动脉高压的效果及其对血清 PGI₂ 和 PDE3A 的影响

刘磊, 张涛, 王凯

(郑州大学附属郑州中心医院新生儿科, 河南 郑州 450007)

[摘要]目的 分析妥拉唑林联合一氧化氮(NO)吸入治疗新生儿持续肺动脉高压(PPHN)的效果及其对血清前列环素(PGI₂)和磷酸二酯酶 3A(PDE3A)的影响。方法 选取 2021 年 7 月至 2024 年 7 月于本院就诊的 125 例 PPHN 患儿作为研究对象,根据治疗方法的不同将其分为 NO 吸入组($n=62$)、联合组($n=63$),NO 吸入组给予 NO 吸入治疗,联合组在 NO 吸入组基础上联合妥拉唑林治疗,采用 t 检验及 χ^2 检验比较两组临床疗效、肺动脉压指标[肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉平均压(PAMP)、肺动脉压(PAP)]、动脉血气指标[血氧饱和度(SaO_2)、动脉二氧化碳分压(PaCO_2)、动脉氧分压(PaO_2)]、血清 PGI₂、PDE3A、机械通气时间、氧疗时间、住院时间的差异性。结果 联合组临床总有效率(96.83%)较 NO 吸入组(82.26%)更高($\chi^2=7.116, P<0.05$)。联合组治疗后 PASP、PAMP、PAP 均较 NO 吸入组更低($t=19.010, 15.204, 9.343, P<0.05$)。联合组治疗后 SaO_2 、 PaO_2 均较 NO 吸入组更高($t=3.793, 7.642, P<0.05$),联合组治疗后 PaCO_2 较 NO 吸入组更低($t=18.181, P<0.05$)。联合组治疗后血清 PGI₂ 水平较 NO 吸入组更高($t=3.599, P<0.05$),联合组治疗后血清 PDE3A 水平较 NO 吸入组更低($t=58.359, P<0.05$)。联合组机械通气时间、氧疗时间、住院时间均较 NO 吸入组更短($t=10.110, 54.004, 14.585, P<0.05$)。结论 妥拉唑林联合一氧化氮吸入可有效提高新生儿持续肺动脉高压治疗效率,纠正动脉血气紊乱,降低肺动脉压,上调血清 PGI₂ 表达量,下调血清 PDE3A 表达量,缩短氧疗及治疗时间,疗效显著。

[关键词]新生儿;持续肺动脉高压;妥拉唑林;一氧化氮;疗效;前列环素;磷酸二酯酶 3A

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.02.013

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)02-0092-06

Efficacy of tolazoline combined with inhaled nitric oxide in treatment of persistent pulmonary hypertension of newborn and its effects on serum PGI₂ and PDE3A

LIU Lei, ZHANG Tao, WANG Kai

(Department of Neonatology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450007, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy of tolazoline combined with inhaled nitric oxide (NO) in the treatment of persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) and its effects on serum prostaglandin I₂ (PGI₂) and phosphodiesterase 3A (PDE3A). **Methods** A total of 125 newborns with PPHN treated in our hospital from July 2021 to July 2024 were enrolled and divided into the NO inhalation group ($n=62$) and the combination group ($n=63$) according to different treatment regimens. The NO inhalation group received inhaled NO therapy, while the combination group received tolazoline in addition to inhaled NO. The t test and χ^2 test were used to compare clinical efficacy and pulmonary artery pressure indices, including pulmonary artery systolic pressure (PASP), pulmonary artery mean pressure (PAMP), and pulmonary artery pressure (PAP), between the two groups. Arterial blood gas parameters, including oxygen saturation (SaO_2), partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO_2), and partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2), were also compared. In addition, differences in serum PGI₂ and PDE3A levels, mechanical ventilation time, oxygen therapy time, and length of hospital stay were analyzed. **Results** The total clinical effective rate in the combination group (96.83%) was significantly higher than that in the NO inhalation group (82.26%) ($\chi^2=7.116, P<0.05$). After treatment, PASP, PAMP, and PAP in the combination group were significantly lower than those in the NO inhalation group ($t=19.010, 15.204$, and 9.343 , respectively, $P<0.05$). After treatment, SaO_2 and PaO_2 levels in the combination group were significantly higher than those in the NO inhalation group ($t=3.793$ and 7.642 , respectively, $P<0.05$). The PaCO_2

[收稿日期]2024-09-19

[基金项目]二〇二一年度河南省医学科学科技攻关计划项目(202102253)

[作者简介]刘磊(1982—),男,副主任医师,主要从事新生儿重症监护工作。

[通讯作者]王凯,主任医师。

level in the combination group after treatment was significantly lower than that in the NO inhalation group ($t=18.181, P<0.05$). After treatment, serum PGI2 levels in the combination group were significantly higher than those in the NO inhalation group ($t=3.599, P<0.05$). Serum PDE3A levels in the combination group after treatment were significantly lower than those in the NO inhalation group ($t=58.359, P<0.05$). The mechanical ventilation time, oxygen therapy time, and length of hospital stay in the combination group were significantly shorter than those in the NO inhalation group ($t=10.110, 54.004$, and 14.585 , respectively, $P<0.05$). **Conclusion** Tolazoline combined with inhaled nitric oxide can effectively improve the therapeutic efficacy in newborns with persistent pulmonary hypertension, correct arterial blood gas disorders, reduce pulmonary artery pressure, upregulate serum PGI2 expression, downregulate serum PDE3A expression, and shorten oxygen therapy and treatment duration, demonstrating significant clinical benefits.

[Key words] newborn; persistent pulmonary hypertension; tolazoline; nitric oxide; efficacy; prostaglandin I₂; phosphodiesterase 3A

新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)是指胎儿型循环过渡到成人型循环的过程出现障碍,新生儿肺动脉阻力持续性增高,可诱发严重的低氧血症,是新生儿科较为常见的一种危重症^[1]。PPHN 由于持续性缺氧导致机体血液处于高凝状态,增强血小板凝聚功能,抑制前列环素(prostaglandin I₂, PGI₂)分泌、释放^[2]。有报道显示,磷酸二酯酶 3A(phosphodiesterase 3A, PDE3A)在人肺动脉平滑肌细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶调节过程中发挥着重要作用, PDE3A 蛋白表达增加是诱发肺动脉高压的重要机制^[3]。一氧化氮(nitric oxide, NO)吸入是目前临床治疗 PPHN 的常用手段,NO 属于血管舒张因子,可降低肺动脉压力,是目前国际治疗 PPHN 首选的肺血管扩张剂^[4-5]。但近年来临床发现,单纯 NO 吸入治疗 PPHN 疗效欠佳,并不能有效纠正患者动脉血气紊乱,且治疗时间较长,具有一定的局限性^[6]。妥拉唑林可有效阻断 α 受体,降低肺动脉压力,在新生儿肺出血治疗中取得了显著效果^[7]。但目前临床有关妥拉唑林治疗 PPHN 的报道较少。基于此,本文旨在探讨妥拉唑林联合 NO 吸入治疗 PPHN 的疗效及对血清 PGI₂、PDE3A 影响,以期为临床治疗 PPHN 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2024 年 7 月于本院就诊的 125 例 PPHN 患儿作为研究对象。纳入标准:①均满足《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》^[8]中对“PPHN”诊断标准,肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP) ≥ 40 mmHg;②均为足月分

娩,胎龄 ≥ 37 周;③均存在不同程度口唇发绀、三凹征、呼吸窘迫、呼吸困难等症状;④出生日龄 ≤ 1 周;⑤产检资料齐全、完整。排除标准:①同期参与其他研究者;②凝血功能异常者;③合并先天性心脏病者;④合并肺畸形、气胸、膈疝形成者;⑤染色体异常者;⑥合并免疫缺陷性疾病者;⑦合并消化道出血者;⑧合并严重遗传代谢性疾病者。

根据治疗方法的不同将其分为 NO 吸入组($n=62$)、联合组(NO 吸入基础上联合妥拉唑林)($n=63$)。医院伦理委员会已审批(批号:20210008)。

1.2 治疗方法

两组均给予维持酸碱平衡、水电解质平衡、机械通气、抗感染、营养支持、镇静等基础治疗。NO 吸入组给予 NO 吸入治疗:NO 吸入的初始浓度是 20ppm,30min 后血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)若无改善,则吸入浓度增加 5~10ppm,维持治疗 3 天后停止。NO 停止指征:NO 以 6ppm 的浓度维持 36~72h 后,吸入氧浓度(fraction of inspired O₂, FiO₂) < 0.5 、皮肤氧饱和度(transcutaneous oxygen saturation, TcSO₂) $> 90\%$ 、动脉氧分压(partial pressure of oxygen in arterial blood, PaO₂) > 60 mmHg、氧合指数(oxygenation index, OI) < 10 。联合组在 NO 吸入组基础上联合妥拉唑林治疗:给予盐酸妥拉唑林注射液,皮下注射,每次 5mg,每日 1 次,共计治疗 3 天。

1.3 观察指标

临床疗效:末梢经皮血氧饱和度(peripheral capillary oxygen saturation, SpO₂) > 0.9 , PASP < 30 mmHg,气促、面色发绀等症状消失为显效。SpO₂较治疗前增高 $> 10\%$,PASP 较治疗前降低幅度 > 10 mmHg,气促、面色发绀等症状明显好转为有效。

PASP、SpO₂、气促、面色发绀等症状无改善,甚至加重为无效。(显效+有效)/组例数×100.00%=总有效率^[9]。

肺动脉压指标:治疗前后通过心脏彩色多普勒超声(型号:Voluson E8;生产企业:上海聚慕医疗器械有限公司)检测 PASP、肺动脉平均压(pulmonary artery mean pressure,PAMP)、肺动脉压(pulmonary artery pressure,PAP),最终记录值为连续测量 3 次的均值。

动脉血气指标:治疗前后采集患儿 2mL 动脉血,以全自动血气分析仪(型号:us-2200;生产企业:深圳市库贝尔生物科技有限公司)检测 SaO₂、动脉二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in arterial blood,PaCO₂)、PaO₂,最终记录值为连续测量 3 次的均值。

血清 PGI₂、PDE3A:治疗前后抽取患儿 2mL 空腹静脉血,离心 10min,离心速率 3 000r/min,将上层清液分离后保存在-20℃环境,以酶联免疫吸附法检测 PGI₂,试剂盒均购自上海岚派生物科技有限公司;采用 RNA 提取试剂盒提取血清中的 RNA,以 Takara 逆转录试剂盒逆转录 RNA,获得 cDNA,以 cDNA 为模板。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 PDE3A,PDE3A 上游、下游引物序列分别是

5'-GCTCCGGAGCTCTCGGAAA-3'、5'-CCAGCAGCGCCAGCAGAAA-3',内参 U6 上游、下游引物序列分别是 5'-CTGGCACCACACCTTCTACAATGAGC-3'、5'-GAGGATCTTCATGAGGTAGTCAGT-3',反应体系:上下游引物序列 0.4μL、cDNA 模板 1μL、SYB Green10μL,加入蒸馏水,至 20μL,反应条件:95℃ 预变性 3min,95℃ 预变性 15s,60℃ 退火 30s,72℃ 延伸 2min,共计 35 个循环,以 2^{-ΔΔCt} 法计算 PDE3A 表达量,试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司。此外,记录所有研究对象的机械通气时间、氧疗时间、住院时间。

1.4 统计学方法

以 SPSS 26.0 软件做统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采取 *t* 检验,计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]表示,采取 χ^2 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 组间患儿一般资料比较

两组患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式经比较后发现差异无显著统计学意义($P > 0.05$),组间均衡性较好。见表 1。

表 1 两组患儿基础资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups of newborns [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	联合组(n=63)	NO 吸入组(n=62)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
胎龄(周)	38.58±0.65	38.52±0.67	0.508	0.612
出生体重(g)	3 209.87±234.52	3 215.08±207.64	0.131	0.896
性别			0.080	0.777
男	35(55.56)	36(58.06)		
女	28(44.44)	26(41.94)		
分娩方式			0.235	0.628
剖宫产	25(39.68)	22(35.48)		
阴道分娩	38(60.32)	40(64.52)		

2.2 两组患儿临床疗效比较

联合组患儿临床总有效率(96.83%)较 NO 吸入组(82.26%)更高($\chi^2=7.116, P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿肺动脉压指标比较

治疗前,联合组、NO 吸入组患儿 PASP、PAMP、

PAP 比较无显著统计学差异($P > 0.05$);治疗后,联合组、NO 吸入组 PASP、PAMP、PAP 均较治疗前降低,且联合组 PASP、PAMP、PAP 均较 NO 吸入组更低(*t* 值分别为 19.010、15.204、9.343,均 $P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患儿临床疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of newborns [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
联合组(n=63)	23(36.51)	38(60.32)	2(3.17)	61(96.83)
NO 吸入组(n=62)	18(29.03)	33(53.23)	11(17.74)	51(82.26)
χ^2	—	—	—	7.116
P	—	—	—	0.008

表 3 两组患儿肺动脉压指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of pulmonary artery pressure indices between the two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

组别	PASP(mmHg)		PAMP(mmHg)		PAP(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=63)	64.52±6.28	28.26±1.94*	26.55±3.52	15.11±1.45*	67.52±8.05	51.26±2.45*
NO 吸入组(n=62)	64.33±7.15	37.82±3.48*	26.49±3.84	20.46±2.38*	67.61±8.28	59.82±6.84*
t	0.158	19.010	0.091	15.204	0.062	9.343
P	0.875	<0.001	0.928	<0.001	0.951	<0.001

注:PASP:肺动脉收缩压;PAMP:肺动脉平均压;PAP:肺动脉压;与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患儿动脉血气指标比较

治疗前,联合组、NO 吸入组患儿 SaO_2 、 PaCO_2 、 PaO_2 比较无显著差异($P>0.05$);治疗后,联合组、NO 吸入组 SaO_2 、 PaO_2 均较治疗前增高,联合组、

NO 吸入组 PaCO_2 均较治疗前降低,且联合组 SaO_2 、 PaO_2 均较 NO 吸入组更高(t 值分别为 3.793、7.642, $P<0.05$),联合组 PaCO_2 较 NO 吸入组更低(t 值为 18.181, $P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患儿动脉血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of arterial blood gas parameters between the two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

组别	SaO_2 (mmHg)		PaCO_2 (mmHg)		PaO_2 (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=63)	75.25±6.82	96.82±10.45*	52.62±6.52	33.25±1.94*	42.65±2.62	81.45±10.44*
NO 吸入组(n=62)	75.31±6.26	90.45±8.17*	52.55±6.79	43.82±4.18*	62.75±2.54	70.16±5.17*
t	0.052	3.793	0.059	18.181	0.217	7.642
P	0.959	<0.001	0.953	<0.001	0.829	<0.001

注: SaO_2 :血氧饱和度; PaCO_2 :动脉二氧化碳分压; PaO_2 :二氧化碳分压;与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患儿血清 PGI2、PDE3A 水平比较

治疗前,联合组、NO 吸入组患儿血清 PGI2、PDE3A 水平比较无显著差异($P>0.05$);治疗后,联合组、NO 吸入组血清 PGI2 水平均较治疗前增

高,联合组、NO 吸入组血清 PDE3A 水平均较治疗前降低,且联合组血清 PGI2 水平较 NO 吸入组更高(t 值为 3.599, $P<0.05$),联合组血清 PDE3A 水平较 NO 吸入组更低(t 值为 58.359, $P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患儿血清 PGI2、PDE3A 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum PGI2 and PDE3A levels between the two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

组别	PGI2(pg/mL)		PDE3A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=63)	60.52±4.15	75.26±9.82*	1.48±0.25	0.12±0.02*
NO 吸入组(n=63)	60.44±4.64	70.16±5.34*	1.49±0.27	0.87±0.10*
t	0.102	3.599	0.215	58.359
P	0.919	0.001	0.830	<0.001

注:PGI2:前列环素;PDE3A:磷酸二酯酶 3A;与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.6 两组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间比较

联合组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间均较 NO 吸入组更短(t 值分别为 10.110, 54.004, 14.585, $P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of mechanical ventilation time, oxygen therapy time, and hospital stay between the two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	机械通气时间(h)	氧疗时间(h)	住院时间(d)
联合组	63	110.52 $\pm$ 26.82	30.15 $\pm$ 2.84	18.26 $\pm$ 1.64
NO 吸入组	62	168.94 $\pm$ 37.05	75.81 $\pm$ 6.07	24.33 $\pm$ 2.86
t	—	10.110	54.004	14.585
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

3.1 PPHN 发病现状及 PGI2、PDE3A 与 PPHN 的关系

PPHN 患儿在出生 12h 后会出现呻吟、三凹征、气急等症状,可并发呼吸困难,引起循环、呼吸功能障碍,对患儿生命安全构成一定威胁^[10-11]。过期产、吸入胎粪以及肺部发育不良等均为诱发 PPHN 的重要因素^[12]。临床有研究表明,PGI2 具有较强的抗增殖活性,PGI2 表达量降低与儿童肺动脉高压的发生联系密切^[13]。Zemskov 等^[14]报道显示,PDE3A 活性增加会损伤肺组织,在肺部病变中发挥着重要作用。因此,纠正 PGI2、PDE3A 表达失衡在 PPHN 治疗中至关重要。

3.2 妥拉唑林联合 NO 治疗 PPHN 疗效及对肺动脉压、动脉血气指标的影响

NO 吸入通过激活鸟苷酸环化酶,可舒张血管平滑肌,扩张肺血管,降低肺动脉压力,减轻心脏前负荷以及肺水肿,缓解发绀等症状^[15-16]。近年来,NO 吸入治疗 PPHN 的疗效得到了临床认可^[17]。但也有研究发现,NO 吸入单项治疗 PPHN 达不到预期的治疗效果^[18]。本研究显示:联合组临床总有效率(96.83%)较 NO 吸入组(82.26%)更高。提示妥拉唑林联合 NO 吸入可有效提高 PPHN 治疗效果。分析如下:妥拉唑林对 α_1 以及 α_2 均具有显著的阻滞作用,妥拉唑林还具有 5-羟色胺受体拮抗作用、组胺释放作用以及拟胆碱作用,可直接扩张周围

血管,改善全身缺氧状态^[19-20]。妥拉唑林与 NO 吸入联合,通过调节肺血管舒缩状态,降低肺动脉压力,纠正缺氧状态,从而缓解气促、面色发绀等症状。本研究显示:联合组治疗后 PASP、PAMP、PAP 均较 NO 吸入组更低。提示妥拉唑林联合 NO 吸入可有效降低 PPHN 肺动脉压力。究其原因,考虑与妥拉唑林扩张肺血管、降低肺动脉压力,缓解肺水肿、降低肺泡内循环阻力等作用机制有关。本研究显示:联合组治疗后 SaO_2 、 PaO_2 均较 NO 吸入组更高,联合组治疗后 $PaCO_2$ 较 NO 吸入组更低。提示妥拉唑林联合 NO 吸入可有效纠正 PPHN 患者动脉血气紊乱。田百玲等^[21]报道发现,妥拉唑林在改善 PPHN 患者氧合状态方面的效果优于西地那非,与本研究报道接近,进一步证实了妥拉唑林在 PPHN 治疗中的临床疗效。

3.3 妥拉唑林联合 NO 治疗 PPHN 对 PGI2、PDE3A 表达的影响

既往有研究证实,缺氧会抑制 PGI2 分泌,降低外周血 PGI2 表达量^[22]。Ercu 等^[23]报道显示,PDE3A 异常改变会增加外周血管阻力,诱发高血压。本研究显示:联合组治疗后血清 PGI2 水平较 NO 吸入组更高,联合组治疗后血清 PDE3A 水平较 NO 吸入组更低。提示妥拉唑林联合 NO 吸入可有效调节血清 PGI2、PDE3A 表达量。究其原因,考虑是妥拉唑林通过扩张肺血管、降低肺动脉压力、缓解机体缺氧状态,从而提高了血清 PGI2 水平,降低了血清 PDE3A 水平。本研究显示:联合组机械通气时间、氧疗时间、住院时间均较 NO 吸入组更短。提示妥拉唑林联合 NO 吸入可有效缩短 PPHN 治疗时间。妥拉唑林联合 NO 吸入具有互补、协同作用,可避免单纯 NO 吸入治疗的局限性,提高治疗效果,有效改善血氧饱和度,提高动脉氧分压,促进病情好转,最终达到缩短治疗时间及康复进程的目的。另外,妥拉唑林联合 NO 吸入可在短期内缓解患儿缺氧状态,避免或减少由于长时间缺氧而引发的后遗症,具有一定的优势。需要注意的是,妥拉唑林容易引起体循环低血压、胃肠道出血、恶心呕吐等副作用,应当引起临床重视,临床应严格根据新生儿体质量确定给药剂量,且用药期间,密切监测患者病情变化,一旦发现任何异常,应及时给予对症处理。

PPHN 患儿应用妥拉唑林联合 NO 吸入治疗,可有效缓解面色发绀等症状,改善动脉血气指标,降

低肺动脉压力及血清 PDE3A 水平,提高血清 PGI₂ 水平,缩短治疗时间,弥补了单纯 NO 治疗的不足,具有一定的参考价值,值得借鉴、推广。本研究存在几点不足,例如样本病例数较少、以回顾性研究为主等,可能导致研究结果产生偏倚,因此,仍旧需要临床扩大样本病例数,展开大样本、多中心前瞻性对照研究,为临床评估妥拉唑林联合 NO 吸入在 PPHN 治疗中的疗效及对血清 PGI₂、PDE3A 影响提供更多参考依据。

[参考文献]

[1]陈尊,刘芳,邓健.小剂量多巴胺和多巴酚丁胺静脉滴注联合高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压的临床疗效研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(3):101-105.

[2]Ramaraj A B,Rice-Townsend S E,Foster C L,et al. Association between early prostacyclin therapy and extra-corporeal life support use in patients with congenital diaphragmatic hernia[J].JAMA Pediatr,2023,177(6):582-589.

[3]Dillard J,Meng X,Nelin L,et al. Nitric oxide activates AMPK by modulating PDE3A in human pulmonary artery smooth muscle cells[J].Physiol Rep,2020,8(17):e14559.

[4]钱爱民,朱雯,杨洋,等.经一氧化氮吸入治疗的新生儿持续肺动脉高压患儿死亡的早期影响因素分析[J].中国当代儿科杂志,2022,24(5):507-513.

[5]刘欣,靳雅玲,张冉,等.一氧化氮吸入联合高频振荡通气对新生儿持续肺动脉高压治疗的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(24):2663-2667.

[6]杜岚岚,梁树,王柱,等.iNO 联合 HFOV 对新生儿持续肺动脉高压的疗效分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(12):1633-1635.

[7]Barnes M E,Feeney E,Duncan A,et al. Pulmonary haemorrhage in neonates:systematic review of management[J].Acta Paediatr,2022,111(2):236-244.

[8]中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J].中华儿科杂志,2017,55(3):163-168.

[9]陈燕,张翀,庄园,等.一氧化氮吸入联合机械通气治疗对持续性肺动脉高压患儿临床效果、氧合指数及疾病转归的影响[J].解放军医药杂志,2021,33(12):56-59.

[10]靳雅玲,杨瑞敏,张冉,等.iNO 联合 HFOV 在新生儿肺动脉高压中的应用及其对 NGAL、NT-proBNP 和 ARNT 的影响[J].临床肺科杂志,2022,27(5):681-686.

[11]张霞,黄奕霖,段玉会,等.高频振荡通气联合猪肺磷脂

注射液治疗新生儿胎粪吸入综合征并肺动脉高压的临床效果[J].临床和实验医学杂志,2022,21(8):874-878.

[12]曹祎明,胡玉莲,于凤琴,等.米力农联合高频振荡通气治疗新生儿缺氧性肺动脉高压的疗效及对 HIF-1 α ET-1 HO-1 水平的影响[J].安徽医学,2020,41(11):1299-1302.

[13]Wu Y,Liu H M,Gu L,et al. Prostacyclins and pulmonary arterial hypertension in children[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(1):37-45.

[14]Zemskov E A,Wu X,Aggarwal S,et al. Nitration of protein kinase G-I α modulates cyclic nucleotide crosstalk via phosphodiesterase 3A:implications for acute lung injury[J].J Biol Chem,2021,297(2):100946.

[15]夏胜英,王艳丽,胡艳,等.联合应用 PS、HFOV 和 iNO 治疗新生儿重度呼吸衰竭的疗效观察[J].中国妇幼保健研究,2017,28(8):946-947,1029.

[16]邓攀攀,王模奎,杨介梅,等.起始剂量 10、20、40ppm 的一氧化氮吸入在新生儿持续肺动脉高压治疗中的应用对比观察[J].山东医药,2024,64(36):55-59.

[17]张冉,高月荣,刘欣,等.iNO 联合 HFOV 在新生儿肺动脉高压中的应用及其对血清胱抑素 C、骨保护素、BNP 水平的影响[J].分析仪器,2022(5):73-79.

[18]段佳佳,邢景月,王举,等.一氧化氮吸入治疗新生儿持续肺动脉高压疗效及预后影响因素分析[J].中华新生儿科杂志,2021,36(2):48-52.

[19]Chang L J,Ko J C,Weil A B,et al. Comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-detomidine-butorphanol, tiletamine-zolazepam-xylazine-butorphanol, and ketamine-detomidine-butorphanol in pigs[J].J Am Vet Med Assoc,2021,258(8):883-891.

[20]Stahl K,Rittgerodt N,Busch M,et al. Nonocclusive mesenteric ischemia and interventional local vasodilatory therapy:a meta-analysis and systematic review of the literature[J].J Intensive Care Med,2020,35(2):128-139.

[21]田百玲,刘亭威,赵珊,等.盐酸妥拉唑林注射液治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(5):414-417.

[22]Tsoi S M,Nawaytou H,Almeneisi H,et al. Prostaglandin-E1 infusion in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J].Pediatr Pulmonol,2024,59(2):379-388.

[23]Ercu M,Markó L,Schächterle C,et al. Phosphodiesterase 3A and arterial hypertension[J].Circulation,2020,142(2):133-149.

[专业责任编辑:史晓薇]

[中文编辑:冯佳圆;英文编辑:陈子怡]