Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(12), 625-632
Published Online December 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.14123128

Hans汉斯

一氧化氮及氧合指数在治疗新生儿低氧性呼吸衰竭的应用

杨志坤，薛　江*

山东大学第二医院儿童医学中心，山东 济南

收稿日期：2024年11月16日；录用日期：2024年12月9日；发布日期：2024年12月17日

摘　要

新生儿低氧性呼吸衰竭常见于早产儿和窒息新生儿等特定人群。吸入一氧化氮作为治疗手段，相比传统氧疗具有快速、靶向性强的优势。氧合指数作为评估呼吸功能的关键指标，可用于实时监测治疗效果。尽管一氧化氮治疗疗效显著，但其安全性和不良反应仍需关注。本研究的意义在于深入分析吸入一氧化氮治疗新生儿低氧血症的研究进展，以及氧合指数作为关键指标的临床应用，以助于临床医生进行风险评估，最终提高新生儿的生存率和生活质量。

关键词

一氧化氮，新生儿低氧性呼吸衰竭，氧合指数

The Application of Nitric Oxide and Oxygenation Index in the Treatment of Neonatal Hypoxic Respiratory Failure

Zhikun Yang, Jiang Xue*

Children's Medical Center, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Neonatal hypoxic respiratory failure frequently affects premature and asphyxiated newborns, characterized by hypoxemia and CO_2 retention due to impaired respiratory function. Inhaled nitric

*通讯作者。

文章引用: 杨志坤, 薛江. 一氧化氮及氧合指数在治疗新生儿低氧性呼吸衰竭的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 625-632. DOI: 10.12677/acm.2024.14123128

oxide emerges as an effective treatment, offering rapid and targeted vasodilation of pulmonary vessels, improving oxygenation more efficiently than traditional oxygen therapy. The oxygenation index is a critical marker for assessing respiratory function and monitoring therapy effectiveness. Despite its proven efficacy, NO therapy presents safety concerns and potential adverse effects, which require careful monitoring. This study aims to analyze advancements in iNO treatment for neonatal hypoxemia and explore OI's clinical application as a key indicator, ultimately assisting clinicians in risk assessment and enhancing neonatal survival and quality of life.

Keywords

Nitric Oxide, Neonatal Hypoxic Respiratory Failure, Oxygenation Index

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 前言

新生儿低氧性呼吸衰竭(Neonatal Hypoxic Respiratory Failure, HRF)是指新生儿因各种原因导致呼吸功能障碍，引起氧合障碍，表现为缺氧和二氧化碳潴留的一种疾病状态[1]。这种疾病常见于早产儿、窒息新生儿、呼吸窘迫综合征等特定人群，严重时可能引起严重的呼吸衰竭和器官功能障碍，甚至危及生命。

吸入一氧化氮(inhaled Nitric Oxide, iNO)作为治疗新生儿低氧性呼吸衰竭的方法已经得到广泛关注和研究[2]。iNO 通过局部扩张肺血管、改善肺通气/血流比例，降低肺内分流，从而改善肺气体交换功能，提高体内氧合[3]。相较于传统的机械通气和氧疗方法，iNO 具有靶向性强、快速有效、耐受性好、可调性强等优势，为改善氧合水平、缓解呼吸困难提供了一种有效且相对安全的治疗选择。

氧合指数(Oxygenation Index, OI)是评估新生儿呼吸功能的一重要指标，尤以其在 iNO 治疗低氧性呼吸衰竭的效果评估中备受关注。许多研究表明，OI 值的变化在 iNO 治疗过程中可以有效反映新生儿的氧合改善情况。iNO 作为一种选择性肺血管扩张剂，通过改善肺部的血流分配，增强氧合，从而有效降低 OI 值。

2. iNO 的研究进展

2.1. iNO 的作用机制

iNO 在医学领域的应用历史始于 20 世纪 90 年代，随着 NO 作为血管舒张剂的生物学功能被广泛认识而逐步发展起来[4]。最早的研究表明，NO 在平滑肌细胞中的作用机制是通过激活鸟苷酸环化酶来促进环磷酸鸟苷(cGMP)的合成，从而引发一系列生理反应，包括血管扩张和肺动脉压力降低。这一发现不仅揭示了 NO 在心血管系统中的重要作用，也为其在其他领域的应用提供了理论基础。

主要机制是通过扩张肺血管来降低肺血管阻力，从而改善血氧合。具体机制是，NO 在进入肺组织后，能迅速扩散到平滑肌细胞，激活鸟苷酸环化酶，增加细胞内 cGMP 的水平。cGMP 的增加会引起钙离子内流的抑制和钙的外排，从而导致血管平滑肌的松弛，最终实现血管扩张。此外，研究显示，iNO 还具有抗病毒的潜力，能够抑制肺部病原体的生长，如冠状病毒[5]。这一特性为治疗与呼吸系统疾病及重症肺炎相关的并发症开辟了新的可能性。

低氧性呼吸衰竭的早产儿在缺氧、炎性介质等因素的作用下，内源性 NO 合成受到抑制[6]，iNO 后

肺液中 NO 浓度及血液中 NO 代谢产物均显著增高，从而选择性舒张肺部血管平滑肌，降低肺血管阻力，改善通气血流比例，迅速改善氧合状态。尽管 iNO 在临床应用中展现出了显著的效果，但其使用也存在一些挑战，如对吸入设备的依赖以及气体浓度的稳定性等问题，需在未来的研究中进一步优化和改善。

2.2. iNO 的临床应用

2.2.1. 治疗时机及预后

北美和澳大利亚最近的数据显示，大量极早产儿(1.8%至 7.2%)通常在生命早期接受了 iNO 治疗[7]。Baczynski 等人表明平均胎龄为 27 周的早产儿接受 iNO 治疗 HRF 后，其对 iNO 的反应率(46%)与足月儿相似[8]。此外，与无反应者(15%)相比，阳性反应者更有可能在 18 个月(51%)时无残疾地存活下来。一项多中心、随机、对照研究，纳入 OI ≥ 25、胎龄 ≥ 34 w 的足月及近足月儿，以吸入氧气作为随机对照，发现氧合指数显著改善，减少了体外膜肺氧合的使用，但对死亡率没有显著影响[2]。尽管氧合指数的改善和体外膜肺氧合的减少在短期内对呼吸衰竭治疗有所帮助，但无法直接说明 iNO 在降低长期死亡率上的优势，可能需进一步研究影响长期预后的相关因素，例如氧合水平和病情发展。另一项 Meta 分析指出，iNO 治疗胎龄 ≤ 34 周需要呼吸支持早产儿可以改善氧合、降低支气管肺发育不良发生风险，尤其是在生后 7 天内开始治疗且出生体重 > 1000 g 的患者中表现更显著[9] [10]。然而，有研究发现，早期使用 iNO 并未明显降低死亡率或支气管肺发育不良的发生率[11]-[14]，且对神经发育障碍和脑室内出血的影响也较为有限。英国新生儿病房和转运团队的临床指南建议当 OI > 25 时开始 iNO 治疗，且不推荐对胎龄 < 34 周的婴儿使用 iNO [15]。

临床常规使用机械通气和肺表面活性物质等治疗方法来抢救低氧呼吸衰竭的患儿[16]，此类患儿呼吸衰竭死亡率大幅下降，然而，仍有部分患儿接受肺表面活性物质后，氧和未能改善[17]。并且，接受长时间的机械辅助通气会导致肺血管及肺泡损伤而出现通气不良，增加并发症，例如呼吸机相关性肺炎和支气管肺发育不良等疾病，长期预后差[18]。关于早产儿呼吸系统治疗，英国国家卫生与临床优化研究所的新建议草案中指出，iNO 仅应在肺发育不全的情况下考虑[19]。因此，现有证据并不支持 iNO 作为早产儿呼吸衰竭的常规治疗[20] [21]。对于早产儿，氧合指数和反应标准的限制可能导致部分患者即便在严密监控下也未能获得理想的氧合支持，故 iNO 治疗的适应症和应用时机仍需更精确的指引和研究来明确。

2.2.2. 治疗方案及撤离模式的选择

目前尚无固定的 iNO 治疗低氧性呼吸衰竭的方案及撤离模式，多中心、随机、对照试验中，起始剂量和撤离方案存在显著差异。一项多中心、随机、盲法、对照试验将吸入一氧化氮剂量设置为 5~10 parts per million (ppm) [22]，逐步撤离至 0.0 ppm。诗丽吉王后国家儿童健康研究所及部分研究[23] [24]，选择起始剂量为 10 ppm，每 15~30 分钟增加 5 ppm，最高可达 30 ppm [25]。在氧饱和度(FiO_2)达到 0.5 后，每次降低 5 ppm，直至氧饱和度维持在最佳水平(超过 95%)达 3 小时。中国一项随机对照研究选择初始剂量为 10 或 20 ppm，撤离方案为每 6~12 小时降低 1~2 ppm [26]。皇家亚历山德拉医院选取 5~20 ppm 作为治疗剂量，并根据病情变化调整应用剂量[27]。法国－比利时联合一氧化氮试验组将患儿随机分配，实验组予 iNO 10 ppm。如果 OI 值在两个小时内超过 30，则改用 20 ppm 的 iNO，在治疗开始后两个小时，如果观察到正面反应，则将 iNO 剂量减少至 5 ppm [28]。某研究起始剂量为 10 ppm，最高剂量可达 80 ppm，且要求一氧化氮水平撤离前应至少 1 天时间降低至 5 ppm [23]。在研究严重呼吸衰竭时，某研究将初始剂量定为 5 ppm，并根据疗效逐步提高浓度，最高可提升至 40 ppm，撤离时可在每 2~3 分钟下调 10% [29]。不同撤离方案反映了各研究中心在调节剂量时对安全性和有效性考量的差异，撤离过程中对患者氧合和血流状态的密切监测是确保疗效的关键[30]。该种方式的多样性反映出标准化撤离方案尚未确立，未

来可能需通过随机试验进一步验证不同方案对预后影响。

2.3. iNO 的安全性评估

iNO 在临床治疗，如肺动脉高压和新生儿呼吸窘迫综合征中被广泛应用。然而，尽管具有显著的疗效，使用 NO 也伴随潜在的不良反应，需谨慎评估其安全性。试验证明，iNO 在针对足月儿的持续肺动脉高压治疗中有足够的安全性，它能够改善氧和、改善通气/血流比、降低肺动脉压力等，但并不通用于病情严重的早产儿[31]-[33]。

2.3.1. 高铁血红蛋白血症

高铁血红蛋白血症是 iNO 治疗中的一种潜在不良反应[34]。NO 可与血红蛋白结合形成高铁血红蛋白，影响氧携带能力，且在严重情况下可能引发缺氧。极高水平会导致显著的临床症状，包括苍白、呼吸困难和心率变化。文献中对高铁血红蛋白血症的报道显示了其在不同浓度下的发生率差异，一些研究指出在较高剂量的 NO 暴露下更容易发生，而低剂量 NO 治疗中发生率较低，提示了对剂量和治疗时长的严格控制可能有助于减少该副作用。遇到高铁血红蛋白升高的情况时，需及时采取措施，例如停止 NO 治疗或给予还原剂(如亚硝酸钠)。

2.3.2. 反跳性肺高压和反跳性低氧血症

停止或减少吸入 NO 后可能导致肺血管收缩，出现氧合不足或低氧血症，这种情况通常是由于急剧改变治疗强度导致的。对比研究表明，渐进性撤离和剂量缓降可显著降低反跳现象的发生风险[35]。虽然缓慢撤离方式在降低反跳现象方面有效，但在急性病情变化下并不能快速适应临床需求，可能需探索出更适合急性缺氧状态的撤离方法。

2.3.3. 细胞毒性

NO 的代谢产物二氧化氮(NO_2)对机体具有潜在的毒性[36]。NO 与氧气反应生成 NO_2，过量吸入可能导致细胞损伤，增加氧化应激，影响呼吸系统及其他重要器官的功能。同时，NO 与生物体内的超氧阴离子反应生成有害的反应性氮种，进一步损害细胞。此外，NO_2 可与水生成硝酸，对机体产生伤害，因此需控制 NO_2 浓度。英国规定呼吸管道内 NO_2 浓度不超过 0.5 ppm。新生儿 NO 治疗一般不超过 20 ppm，并用氮气平衡以保证储存和配置稳定。治疗过程中实时监测 NO 及 NO_2 浓度，确保 NO_2 不超 2 ppm，以保障治疗的安全性。

综上所述，吸入一氧化氮的安全性评估需综合考虑其疗效与潜在风险[37]。临床使用时应严格监测 NO 及 NO_2 的浓度、患者的血氧饱和度、血压等生理指标，确保及早发现和应对不良反应，从而保障患者的安全与治疗效果。

3. 氧合指数的应用

3.1. 计算方法

氧合指数(OI)是评估呼吸窘迫的重要指标。目前，许多指标可以反映低氧血症的严重程度，包括氧合指数、肺泡－动脉氧分压差[$P(A-a)O_2$]等。其中，高 OI 值通常指示严重低氧血症，反映肺部氧合功能障碍，指导临床治疗决策和预后评估，尤其在低氧性呼吸衰竭的临床评估中具有重要意义。通常，有两种表达方式，① $OI = PaO_2$ (arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)/FiO_2 (fraction of inspiration oxygen, FiO_2) [38]，② $OI = FiO_2 \times$ 平均气道压[mean airway pressure, MAP] $\times 100/PaO_2$。后者因能够更好地反映肺内分流即氧气交换情况，被广泛用作评估病情的工具[39]。

3.2. 临床应用

不同研究对 OI 的标准和应用进行了对比分析。一项多中心研究将纳入标准之一定为：在 30 分钟至 12 小时之间连续测量动脉血气，OI 值 > 10 [22]。另有 Chotigeat 等人纳入 OI 值 ≥ 20 的低氧性呼吸衰竭[25]，另有研究选择纳入 OI 值在 12.5~30 的患儿进行吸入一氧化氮治疗新生儿呼吸衰竭[28]。有研究发现，与 OI > 25 时开始呼吸衰竭的足月和近足月新生儿相比，在 OI 为 15 至 25 时 iNO 可改善氧合[40]。而法国一多中心研究，纳入标准为足月儿 OI 值大于 40，胎龄小于 32 周及 34 周的患儿 OI 值分别超过 30 及 35 [23]。研究表明，OI 值的下降与当天的生理和病理参数显著相关，具有预测临床转归的能力。此外，另有研究将 OI 值下降≥10%作为治疗有效的标准[27]。OI 作为评估标准在不同研究中有显著差异，这可能是因为不同患者基础状况的差异会影响氧合响应。未来的研究可以进一步探索各 OI 指标的适用性，以确定 OI 在不同临床场景中的最佳应用范围。

综合现有文献表明，OI 变化在 iNO 治疗中的应用有效指示了治疗效果，成为临床医生评价新生儿呼吸衰竭干预的重要工具。然而，尚无一致的 OI 应用标准，不同的研究结果对 OI 值的定义各有不同[20] [22] [25]。不同研究间 OI 的选择标准和定义差异表明临床应用中可能存在过度或不足干预的风险，未来需制定统一的临床指引。

4. 展望

4.1. 剂量及给药方式

未来研究需进一步探索 iNO 治疗的最佳剂量和给药方式，以保障安全性与疗效的双重实现。新生儿的体重、胎龄和基础病因存在显著个体差异，因此制定个体化剂量方案尤为重要。例如，在低体重早产儿中，剂量较小的 iNO 可能更适合以避免潜在的代谢负担，而对于足月儿，较高的剂量可能更有效。此外，剂量的动态调整应根据氧合指数的实时变化和病情严重程度进行，研究可进一步探讨在特定氧合指数区间内的剂量增减策略，以便快速响应个体病情变化，优化治疗效果。

在给药方式上，目前主要以气道吸入为主，但静脉注射等给药途径的效果亦值得进一步探索。不同给药途径对肺部 NO 浓度和氧合改善的影响可能不同，未来研究可进一步比较两者在特定新生儿人群中的疗效差异和适应性。同时，监测与评估机制是保障 NO 治疗安全与成功的关键，推荐开发更加灵敏的监测工具，用以在治疗过程中动态追踪氧合状态和不良反应，及时调整剂量，从而最大程度地降低副作用风险。这一系列的探索将为 iNO 的个体化临床应用奠定坚实的理论基础。

4.2. 联合疗法

将 iNO 与其他治疗方法相结合或将显著增强新生儿低氧性呼吸衰竭的治疗效果[41]。首先，NO 与类固醇联合应用在重症新生儿中尤具潜力，因类固醇的抗炎效果与 NO 的扩血管作用有协同效应，能更有效地缓解炎症反应并改善肺功能。未来研究应关注类固醇联合使用的适宜剂量和使用时机，评估其对呼吸衰竭和神经发育的影响，以减少合并症的风险。其次，液体管理在新生儿治疗中至关重要，尤其对于呼吸衰竭患者。液体管理策略应以减少肺水肿、促进氧合为目标[42]。研究可以进一步探索 NO 治疗与个性化液体管理相结合的方案，以确保在降低体液负担的同时改善肺功能。此外，评估 NO 与其他药物(如利尿剂和抗生素等)的协同作用同样重要。将 NO 与特定药物联合应用的优势、潜在风险和安全性还需通过随机对照研究验证，以提供更具操作性的综合治疗方案，以优化新生儿的临床预后。

4.3. 长期影响

NO 治疗对新生儿长期发育和生活质量的影响至关重要，因其直接影响后续的生长和神经发育状态。

首先，神经发育是其中的核心，未来研究需关注 NO 治疗对新生儿认知、运动和社交技能的长期影响[43]。具体而言，可通过定期评估其运动协调能力、语言发育状况以及情感行为来全面分析神经系统发育。生理健康方面，NO 治疗对心血管、肺功能及其他器官系统的长期影响亦需密切监测。未来研究可通过对肺功能残留损伤的量化和心血管发育情况的跟踪，确保在新生儿临床干预后对其整体健康无负面影响。此外，生活质量的持续评估可帮助临床医生和家长全方位了解治疗效果，包括患者成长后身体健康、心理状态和社会适应能力等，以便为家庭和医疗团队提供综合性参考信息，指导新生儿长期健康管理。

5. 结论

综上所述，对新生儿低氧性呼吸衰竭的管理不仅需要综合评估和个体化治疗的实施，还应注重多学科团队的协作，确保为每个新生儿提供最佳的康复机会。这些临床实践的启示将有助于改善患儿的预后，降低合并症发生的风险，从而提升新生儿重症护理的整体水平。

参考文献

[1] Dani, C., Bertini, G., Pezzati, M., Filippi, L., Cecchi, A. and Rubaltelli, F.F. (2006) Inhaled Nitric Oxide in Very Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome. *Acta Paediatrica*, **95**, 1116-1123. https://doi.org/10.1080/08035250600702594

[2] Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (1997) Inhaled Nitric Oxide in Full-Term and Nearly Full-Term Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *The New England Journal of Medicine*, **336**, 597-604.

[3] 刘喜(综述), 韦红(审校). 吸入一氧化氮治疗新生儿持续性肺动脉高压的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014(14): 2130-2132.

[4] Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. (1980) The Obligatory Role of Endothelial Cells in the Relaxation of Arterial Smooth Muscle by Acetylcholine. *Nature*, **288**, 373-376. https://doi.org/10.1038/288373a0

[5] Stoll, S.E., Böttiger, B.W., Dusse, F., Leister, N., Leupold, T., Menzel, C., *et al*. (2024) Impact of Inhaled Nitric Oxide (INO) on the Outcome of COVID-19 Associated Ards. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 5981. https://doi.org/10.3390/jcm13195981

[6] Aikio, O., Metsola, J., Vuolteenaho, R., Perhomaa, M. and Hallman, M. (2012) Transient Defect in Nitric Oxide Generation after Rupture of Fetal Membranes and Responsiveness to Inhaled Nitric Oxide in Very Preterm Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *The Journal of Pediatrics*, **161**, 397-403.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.008

[7] Seth, S.A., Soraisham, A.S. and Harabor, A. (2017) Risk Factors and Outcomes of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 3147-3152. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1365129

[8] Baczynski, M., Ginty, S., Weisz, D.E., McNamara, P.J., Kelly, E., Shah, P., *et al*. (2017) Short-Term and Long-Term Outcomes of Preterm Neonates with Acute Severe Pulmonary Hypertension Following Rescue Treatment with Inhaled Nitric Oxide. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **102**, F508-F514. https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312409

[9] 王子鸣, 李欢欢, 史源. 胎龄 ≤ 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.

[10] Minamitani, Y., Kato, S., Hosokawa, M., Nakashima, T., Iwatani, S., Nakao, A., *et al*. (2024) Inhaled Nitric Oxide Therapy for Preterm Infants after 7 Days of Age: A Scoping Review Protocol. *BMJ Open*, **14**, e080298. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080298

[11] Liang, G., Wang, L., Huang, S., Feng, B., Yao, M., Fan, X., *et al*. (2024) Clinical Analysis of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Preterm Infants at Different Gestational Ages: A National Retrospective Multicenter Study. *American Journal of Perinatology*. https://doi.org/10.1055/a-2419-0021

[12] Hasan, S.U., Potenziano, J., Konduri, G.G., Perez, J.A., Van Meurs, K.P., Walker, M.W., *et al*. (2017) Effect of Inhaled Nitric Oxide on Survival without Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **171**, 1081-1089. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2618

[13] Ellsworth, K.R., Ellsworth, M.A., Weaver, A.L., Mara, K.C., Clark, R.H. and Carey, W.A. (2018) Association of Early Inhaled Nitric Oxide with the Survival of Preterm Neonates with Pulmonary Hypoplasia. *JAMA Pediatrics*, **172**, e180761. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0761

[14] Peluso, A.M., Othman, H.F., Karnati, S., Sammour, I. and Aly, H.Z. (2021) Epidemiologic Evaluation of Inhaled Nitric

Oxide Use among Neonates with Gestational Age Less than 35 Weeks. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 427-434. https://doi.org/10.1002/ppul.25775

[15] Liang, G.B. and Lin, X.Z. (2023) [Recent Research on Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants with a Gestational Age of <34 Weeks]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **25**, 982-988.

[16] Osman, A. (2023) The Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Premature Infants Requiring Respiratory Support. *Annals of Medicine*, **55**, Article ID: 2266633. https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2266633

[17] Wang, H., Gao, X., Liu, C., Yan, C., Lin, X., Yang, C., *et al*. (2012) Morbidity and Mortality of Neonatal Respiratory Failure in China: Surfactant Treatment in Very Immature Infants. *Pediatrics*, **129**, e731-e740. https://doi.org/10.1542/peds.2011-0725

[18] Sand, L., Szatkowski, L., Kwok, T.C., Sharkey, D., Todd, D.A., Budge, H., *et al*. (2021) Observational Cohort Study of Changing Trends in Non-Invasive Ventilation in Very Preterm Infants and Associations with Clinical Outcomes. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **107**, 150-155. https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322390

[19] Rodgers, A. and Singh, C. (2020) Specialist Neonatal Respiratory Care for Babies Born Preterm (NICE Guideline 124): A Review. *Archives of Disease in Childhood—Education & Practice Edition*, **105**, 355-357. https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317461

[20] Dani, C., Corsini, I., Cangemi, J., Vangi, V. and Pratesi, S. (2017) Nitric Oxide for the Treatment of Preterm Infants with Severe RDS and Pulmonary Hypertension. *Pediatric Pulmonology*, **52**, 1461-1468. https://doi.org/10.1002/ppul.23843

[21] Nelin, L., Kinsella, J.P., Courtney, S.E., Pallotto, E.K., Tarau, E. and Potenziano, J.L. (2021) Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm vs Term/Near-Term Neonates with Pulmonary Hypertension: Results of the Pattern Registry Study. *Journal of Perinatology*, **42**, 14-18. https://doi.org/10.1038/s41372-021-01252-x

[22] Van Meurs, K.P., Wright, L.L., Ehrenkranz, R.A., Lemons, J.A., Ball, M.B., Poole, W.K., *et al*. (2005) Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, **353**, 13-22. https://doi.org/10.1056/nejmoa043927

[23] Mercier, J., Lacaze, T., Storme, L., Rozé, J., Dinh-Xuan, A.T. and Dehan, M. (1998) Disease-Related Response to Inhaled Nitric Oxide in Newborns with Severe Hypoxaemic Respiratory Failure. *European Journal of Pediatrics*, **157**, 747-752. https://doi.org/10.1007/s004310050928

[24] Day, R.W., Allen, E.M. and Witte, M.K. (1997) A Randomized, Controlled Study of the 1-Hour and 24-Hour Effects of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Children with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Chest*, **112**, 1324-1331. https://doi.org/10.1378/chest.112.5.1324

[25] Chotigeat, U., Khorana, M. and Kanjanapattanakul, W. (2007) Inhaled Nitric Oxide in Newborns with Severe Hypoxic Respiratory Failure. *Journal of the Medical Association of Thailand*, **90**, 266-271.

[26] Wang, Y.F., Liu, C.Q., Gao, X.R., *et al*. (2011) Effects of Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Hypoxemic Respiratory Failure from a Multicenter Controlled Trial. *Chinese Medical Journal*, **124**, 1156-1163.

[27] Golfar, A., Bhogal, J., Kamstra, B., Hudson-Mason, A., Qureshi, M., Schmölzer, G.M., *et al*. (2017) Outcome of Preterm Neonates with a Birth Weight < 1500 G with Severe Hypoxemic Respiratory Failure Rescued by Inhaled Nitric Oxide Therapy and High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Neonatology*, **112**, 274-280. https://doi.org/10.1159/000477470

[28] (1999) Early Compared with Delayed Inhaled Nitric Oxide in Moderately Hypoxaemic Neonates with Respiratory Failure: A Randomised Controlled Trial. The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. *Lancet*, **354**, 1066-1071.

[29] Field, D., Elbourne, D., Truesdale, A., Grieve, R., Hardy, P., Fenton, A.C., *et al*. (2005) Neonatal Ventilation with Inhaled Nitric Oxide versus Ventilatory Support without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants with Severe Respiratory Failure: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*, **115**, 926-936. https://doi.org/10.1542/peds.2004-1209

[30] Wang, N., Lu, K., Jiang, S., Wu, H., Cheng, R., Pan, Z., *et al*. (2024) The Current Clinical Landscape of Neonatal Respiratory Failure in Jiangsu Province of China: Patient Demographics, NICU Treatment Interventions, and Patient Outcomes. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 272. https://doi.org/10.1186/s12887-024-04741-y

[31] Barrington, K.J., Finer, N., Pennaforte, T. and Altit, G. (2017) Nitric Oxide for Respiratory Failure in Infants Born at or near Term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD000399. https://doi.org/10.1002/14651858.cd000399.pub3

[32] Kozielski, R., Kumar, V., Rawat, M., Manja, V., Ma, C., Lakshminrusimha, S., *et al*. (2016) Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: Is There a Rationale for Selective Approach? *American Journal of Perinatology*, **34**, 428-440. https://doi.org/10.1055/s-0036-1592346

[33] Sahni, R., Ameer, X., Ohira-Kist, K. and Wung, J. (2016) Non-Invasive Inhaled Nitric Oxide in the Treatment of Hypoxemic Respiratory Failure in Term and Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **37**, 54-60. https://doi.org/10.1038/jp.2016.164

[34] Jensen, E.A., Dysart, K., Gantz, M.G., McDonald, S., Bamat, N.A., Keszler, M., *et al*. (2019) The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-Based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 751-759. https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348oc

[35] Kumar, K.R., Ciociola, E.C., Skinner, K.R., Dixit, G.M., Alvarez, S., Benjamin, E.K., *et al*. (2024) Pharmacoepidemiology of Combination Pulmonary Vasodilator Therapy in Critically Ill Infants. *Cardiology in the Young*. https://doi.org/10.1017/s1047951124025976

[36] Gaston, B., Drazen, J.M., Loscalzo, J. and Stamler, J.S. (1994) The Biology of Nitrogen Oxides in the Airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **149**, 538-551. https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.7508323

[37] Vuillermoz, A., Lefranc, M., Prouvez, N., Brault, C., Zerbib, Y., Schmitt, M., *et al*. (2024) Modes of Administration of Nitric Oxide Devices and Ventilators Flow-By Impact the Delivery of Pre-Determined Concentrations. *Annals of Intensive Care*, **14**, Article No. 130. https://doi.org/10.1186/s13613-024-01351-w

[38] Horovitz, J.H. (1974) Pulmonary Response to Major Injury. *Archives of Surgery*, **108**, 349-355. https://doi.org/10.1001/archsurg.1974.01350270079014

[39] Balzer, F., Menk, M., Ziegler, J., Pille, C., Wernecke, K., Spies, C., *et al*. (2016) Predictors of Survival in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): An Observational Study. *BMC Anesthesiology*, **16**, Article No. 108. https://doi.org/10.1186/s12871-016-0272-4

[40] Konduri, G.G., Solimano, A., Sokol, G.M., Singer, J., Ehrenkranz, R.A., Singhal, N., *et al*. (2004) A Randomized Trial of Early versus Standard Inhaled Nitric Oxide Therapy in Term and Near-Term Newborn Infants with Hypoxic Respiratory Failure. *Pediatrics*, **113**, 559-564. https://doi.org/10.1542/peds.113.3.559

[41] Florez, I.D. and Parra-Rodas, L. (2024) Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Should Sildenafil and Inhaled Nitric Oxide at Medium Concentration Be the Standard of Treatment? *Critical Care Medicine*, **52**, 995-997. https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006278

[42] Sun, Z., Liao, R., Xian, C., Lin, R., Wang, L., Fang, Y., *et al*. (2024) Natural Pachypodol Integrated, Lung Targeted and Inhaled Lipid Nanomedicine Ameliorates Acute Lung Injury via Anti-Inflammation and Repairing Lung Barrier. *Journal of Controlled Release*, **375**, 300-315. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.09.013

[43] Wang, L., Lu, D., Wang, X., *et al*. (2024) The Effects of Nitric Oxide in Alzheimer's Disease. *Medical Gas Research*, **14**, 186-191.