

吸入性一氧化氮治疗早产儿与足月儿新生儿肺动脉高压的疗效分析

张 语^{1,2,3*}, 黄会芝^{1,2,3#}

¹安徽医科大学儿童医学中心, 安徽 合肥

²安徽医科大学第五临床医学院, 安徽 合肥

³安徽省儿童医院新生儿科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月15日

摘 要

目的: 对比分析不同胎龄新生儿肺动脉高压(PPHN)患儿使用吸入性一氧化氮(iNO)治疗的效果差异。方法: 回顾性分析2017年1月至2023年12月这期间安徽省儿童医院新生儿科收治的218例接受iNO治疗的新生儿临床资料, 按胎龄分为早产儿与足月儿组, 比较两组患儿的一般资料、iNO的治疗参数与治疗效果、治疗前后各项指标(动脉氧分压PaO₂、二氧化碳分压PaCO₂、酸碱度pH、平均气道压MAP、吸入氧气浓度FiO₂)的变化及最终的转归情况。结果: 共纳入符合条件的PPHN新生儿共172例, 其中早产儿组58例, 足月儿组114例。早产儿组出生体重较低, 肺表面活性物质使用概率更高, 治疗前后的吸氧浓度都较足月儿更高, 使用iNO治疗早产儿的有效率为48%, 足月儿为57%, 足月儿有效率更高, 但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在使用6小时iNO治疗后, 两组的PaO₂、PaCO₂都较治疗前明显改善($P < 0.05$), 但两组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$), 而足月儿组MAP改善较早产儿组更为显著($P < 0.05$)。足月儿组住院时间较短, 使用呼吸机天数与吸氧天数较短($P < 0.05$), 两组最终结局方面, 其中足月儿组存活率为65%, 高于早产儿组的50%, 但两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 不同胎龄的治疗下, iNO对不同胎龄的PPHN新生儿均有较好的治疗效果, 但足月儿的氧合指标及动脉血气改善较早产儿更好。

关键词

早产儿与足月儿, 吸入性一氧化氮, 新生儿持续性肺动脉高压, 治疗效果, 对比, 预后

Analysis of the Efficacy of Inhaled Nitric Oxide in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Comparison between Premature and Term Infants

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张语, 黄会芝. 吸入性一氧化氮治疗早产儿与足月儿新生儿肺动脉高压的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1213-1222. DOI: 10.12677/acm.2026.1651921

Yu Zhang^{1,2,3*}, Huizhi Huang^{1,2,3#}

¹Children's Medical Center of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²The Fifth Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei Anhui

³Department of Neonatology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei Anhui

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 15, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to compare and analyze the differences in the efficacy of inhaled nitric oxide (iNO) treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) of different gestational ages. **Method:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 218 newborns treated with iNO in the neonatology department of Anhui Children's Hospital from January 2017 to December 2023. The newborns were divided into premature and full-term infant groups according to gestational age, and their general information, iNO treatment parameters and treatment effects, changes in various indicators (arterial oxygen pressure PaO₂, carbon dioxide pressure PaCO₂, pH, mean airway pressure MAP, inhaled oxygen concentration FiO₂) before and after treatment, and final outcomes were compared between the two groups. **Result:** A total of 172 eligible PPHN newborns were included, including 58 premature infants and 114 full-term infants. The premature infant group had lower birth weight, higher probability of pulmonary surfactant use, and higher oxygen concentration before and after treatment compared to full-term infants. The effective rate of iNO treatment for premature infants was 48%, while that for full-term infants was 57%. The effective rate for full-term infants was higher, but there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After 6 hours of iNO treatment, both groups showed significant improvement in PaO₂ and PaCO₂ compared to before treatment ($P < 0.05$), but the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The MAP improvement in the full-term infant group was more significant than that in the premature infant group ($P < 0.05$). The hospitalization time of full-term infants was shorter, and the days of using ventilators and oxygen inhalation were shorter ($P < 0.05$). In terms of the final outcomes of the two groups, the survival rate of full-term infants was 65%, which was higher than that of premature infants (50%), but the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** iNO has good therapeutic effects on PPHN newborns of different gestational ages, but the improvement of oxygenation indicators and arterial blood gas in full-term infants is better than that in premature infants.

Keywords

Premature and Full-Term Infants, Inhaled Nitric Oxide, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, Therapeutic Effect, Comparison, Prognosis

Copyright © 2026 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. 引言

新生儿肺动脉高压(PPHN)是导致新生儿死亡的重要病因,其病理生理机制在于出生后肺血管阻力未能正常下降,导致肺血流量减少,从而使循环回左心的富含氧气的动脉血减少,使机体出现缺氧、发绀、

酸中毒等症状[1]。PPHN 可根据病因分为原发性与继发性两种类型, 原发性 PPHN 是指因为宫内肺血管重塑异常导致肺血管收缩, 而肺部本身没有任何实质性的病变, 但只有大约 10%~20%的 PPHN 病例是特发性的, 而绝大多数的 PPHN 病例常常继发于其他因素, 如先天性膈疝、胎粪吸入综合征、呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、肺炎等[2]。不同程度的低氧血症是 PPHN 的特征性表现, 是因为肺血管阻力的持续升高以及其与全身血管阻力之间的不平衡导致患有 PPHN 的新生儿出现低氧性呼吸衰竭[3]。1999 年, 在美国食品药品监督管理局批准吸入性一氧化氮(iNO)用于治疗新生儿持续性肺动脉高压后, iNO 作为选择性肺血管扩张剂, 现已被广泛用于临床 PPHN 的治疗。其作用机制是通过结合并激活肺血管平滑肌细胞内的鸟苷酸环化酶, 促使环磷酸鸟苷生产增多, 而环磷酸鸟苷作为第二信使, 可以激活蛋白激酶 G, 抑制钙离子内流和细胞内钙离子的释放, 从而促进血管平滑肌舒张, 降低肺血管阻力[4]。然而, 由于早产儿肺血管发育较不完善, 以及合并症如支气管肺发育不良等, 可能导致 iNO 的疗效在早产儿与足月儿中可能存在差异。本研究旨在系统分析 iNO 在早产儿与足月儿 PPHN 治疗中的疗效差异, 并结合现有临床证据, 探讨早产儿与足月儿对 iNO 的反应性及其影响因素, 以期为个体化治疗策略的制定提供依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究对象为回顾性分析 2017 年 1 月至 2023 年 12 月我院新生儿科收治的应用 iNO 治疗的 PPHN 新生儿。依据新生儿肺动脉高压诊治专家共识[5], PPHN 临床诊断标准为:

- ① 青紫呼吸困难与低氧血症的程度不相平行;
- ② 右侧桡动脉(动脉导管开口前)与股动脉(动脉导管开口后)血氧分压差 $> 15\sim 20$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或血氧饱和度差 $> 10\%$;
- ③ 超声心动图显示卵圆孔处和/或动脉导管水平血液右向左分流三尖瓣反流和/或肺动脉收缩压 > 30 mmHg (4.0 kPa)或肺动脉平均压 > 20 mmHg (2.67 kPa)。

本研究纳入标准: 1) 符合肺动脉高压诊断标准; 2) 病历信息完整; 3) 接受 iNO 治疗。

本研究排除标准: 1) 先天性复杂性心脏病; 2) 合并严重畸形和/或遗传代谢性类疾病; 3) 病历信息不完整。

2.2. 研究方法

1) 一般资料(性别、出生体重、胎龄、分娩方式、母亲孕期疾病情况等)、患儿临床特征(胎盘情况、羊水情况、脐带情况、Apgar 评分等)、iNO 治疗参数(初始浓度、使用时间、总剂量等)及转归(治疗是否有效、住院天数、吸氧天数、存活情况等)。

2) 观察指标

对比 2 组患儿使用 iNO 治疗前以及使用 iNO 治疗 6 h 后 pH、MAP、PaO₂、PaCO₂、FiO₂ 情况等。临床疗效依据治疗后患儿症状改善情况进行判定[5]: iNO 应用后氧合改善, 动脉血氧分压与吸氧浓度比值 (PaO₂/FiO₂)较基础值增加 > 20 mmHg 提示有效, 反之为无效。

3) 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 非正态分布的计量资料用 M(P25, P75)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料以[例(%)]表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

共纳入 172 例 PPHN 新生儿, 其中早产儿组 58 例, 足月儿组 114 例。早产儿组出生体重(中位数为 1800 g, IQR 1200~2230 g), 显著低于足月儿组(中位数 3020 g, IQR 2800~2180 g), 差异具有高度统计学意义($P < 0.001$)。在胎儿情况方面, 早产儿组的胎盘异常比例(68.4%)高于足月儿组(31.6%), 足月儿组中羊水异常的比例(83.3%)则高于早产儿组(16.7%), 两组之间差异具有统计学意义($P = 0.06$)。而两组在性别、分娩方式、孕期并发症、Apgar 评分等其他基线特征方面, 组间无显著差异(表 1)。为进一步明确两组患儿 PPHN 的病因构成差异, 本研究对两组患儿的原发疾病进行了分层分析。结果显示, 早产儿组 PPHN 最常见的原发病为呼吸窘迫综合征(RDS), 共 31 例(53.4%), 其次为先天性肺炎 16 例(27.6%), 支气管肺发育不良(BPD)相关 PPHN 8 例(13.8%)。足月儿组则以胎粪吸入综合征(MAS)最为常见, 共 49 例(43.0%), 其次为先天性膈疝 24 例(21.1%), 围产期窒息相关 PPHN 22 例(19.3%), 肺炎 19 例(16.7%)。两组病因构成差异具有统计学意义($P < 0.001$), 提示不同胎龄 PPHN 患儿的病理生理基础存在显著差异, 可能对 iNO 治疗的反应性产生影响(表 2)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups

表 1. 两组基本资料的对比

		胎龄		统计量 (χ^2/Z)	P
		早产儿	足月儿		
性别	男	34 (30.1%)	79 (69.9%)	1.945	0.163
	女	24 (40.7%)	35 (59.3%)		
分娩方式	顺产	22 (28.2%)	56 (71.8%)	1.943	0.163
	剖腹产	36 (38.3%)	58 (61.7%)		
宫内窘迫史	无	51 (33.1%)	103 (66.9%)	0.240	0.624
	有	7 (38.9%)	11 (61.1%)		
出生窒息史	无	41 (32.3%)	86 (67.7%)	0.449	0.503
	有	17 (37.8%)	28 (62.2%)		
母亲妊娠期疾病	无	42 (32.8%)	86 (67.2%)	6.181	0.403
	高血压	5 (62.5%)	3 (37.5%)		
	糖尿病	8 (40.0%)	12 (60.0%)		
	甲状腺功能减退	1 (16.7%)	5 (83.3%)		
	胆汁淤积	0 (0.0%)	2 (100.0%)		
	感染	0 (0.0%)	2 (100.0%)		
	高血压合并糖尿病	2 (33.3%)	4 (66.7%)		
出生体重(g)		1800 (1200, 2230)	3020 (2800, 3180)	-10.070	0.000
1 分钟 Apgar 评分		7 (3, 9)	7.25 (6.10, 9)	-0.050	0.960
5 分钟 Apgar 评分		6.5 (5, 9)	9 (7.1, 10)	-0.246	0.806
胎儿情况	脐带异常	7 (36.8%)	12 (63.2%)		

续表

羊水异常	5 (16.7%)	25 (83.3%)
胎盘异常	13 (68.4%)	6 (31.6%)
脐带合并羊水异常	4 (19.0%)	17 (81.0%)
脐带、羊水、胎盘均异常	1 (50.0%)	1 (50.0%)

注: 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

Table 2. Comparison of underlying etiologies of PPHN between the two groups [n (%)]

表 2. 两组患儿 PPHN 的原发病病因构成比例[n (%)]

原发病因	早产儿组(n = 58)	足月儿组(n = 114)
呼吸窘迫综合征(RDS)	31 (51.3)	0 (0.0)
先天性肺炎	16 (27.6)	19 (16.7)
支气管肺发育不良(BPD)	8 (13.8)	0 (0.0)
胎粪吸入综合征(MAS)	0 (0.0)	49 (43.0)
先天性膈疝	0 (0.0)	24 (21.1)
围产期窒息相关	3 (5.2)	22 (19.3)
合计	58 (100)	114 (100)

3.2. iNO 治疗参数及其他治疗参数的比较

早产儿组 iNO 初始浓度为(16.81 ± 5.67) ppm, 显著低于足月儿组的(19.58 ± 4.65) ppm ($P < 0.05$), 但两组之间 iNO 使用总时间与使用总剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 3)。

在其他治疗措施方面, 足月儿组未使用肺表面活性物质(PS)的比例显著高于早产儿组($P < 0.05$)。两组患儿的主要呼吸支持方式均为有创机械通气, 但足月儿组的高频通气使用比例显著高于早产儿组($P = 0.011$), 而其余参数(如 PS 使用次数、扩血管药物的应用等)在两组之间的差异无统计学意义(表 4)。

Table 3. Comparison of iNO treatment parameters between the two groups

表 3. 两组间 iNO 治疗参数对比

	胎龄		t	P
	早产儿	足月儿		
iNO 使用时间(h)	83.09 ± 72.74	94.14 ± 75.04	-0.922	0.358
iNO 使用起始浓度(ppm)	16.81 ± 5.67	19.58 ± 4.65	-3.419	0.001
iNO 使用总剂量(ppm)	1493 (958, 2369.5)	(1106, 2222.25)	-1.865	0.064

Table 4. Comparison of other treatment parameters between the two groups

表 4. 两组之间其他治疗参数对比

	胎龄		统计量 (χ^2/Z)	P	
	早产儿	足月儿			
是否使用 PS	未使用	18 (23.1%)	60 (76.9%)	7.235	0.007
	使用	40 (42.6%)	54 (57.4%)		

续表

PS 使用次数	未使用	41 (33.6%)	81 (66.4%)	0.017	0.999
	1 次	9 (33.3%)	18 (66.7%)		
	2 次	7 (35.0%)	13 (65.0%)		
	3 次及以上	1 (33.3%)	2 (66.7%)		
呼吸机模式	无创	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0.737	0.391
	有创	55 (33.1%)	111 (66.9%)		
有创呼吸机模式	常频	32 (45.1%)	39 (54.9%)	6.507	0.011
	高频	26 (26.3%)	73 (73.7%)		
PS 使用初始浓度		0 (0, 94)	81 (0, 98.65)	-0.246	0.806
PS 使用总剂量	使用	0 (0, 97)	82.5 (0, 158)	-0.301	0.763
	未使用	5 (33.3%)	10 (66.7%)		
扩血管药物应用	使用	53 (33.8%)	104 (66.2%)	0.001	0.973
	未使用	5 (33.3%)	10 (66.7%)		
使用血管活性药物使用种类	使用 1 种血管活性药物	7 (30.4%)	16 (69.6%)	5.336	0.501
	使用 2 种血管活性药物	22 (29.7%)	52 (70.3%)		
	使用 3 种血管活性药物	10 (35.7%)	18 (64.3%)		
	使用 4 种血管活性药物	11 (45.8%)	13 (54.2%)		
	使用 5 种血管活性药物	3 (60.0%)	2 (40.0%)		
	使用 6 种血管活性药物	0 (0.0%)	3 (100.0%)		

注: 计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 统计量为 χ^2 值; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 统计量为 Z 值(负值表示早产儿组水平低于足月儿组)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3. 两组转归比较

在呼吸支持方面, 早产儿组的有创呼吸机使用天数为(13.34 ± 16.555)天, 足月儿组为(6.86 ± 4.656)天, 早产儿组无创呼吸机使用天数为(6.60 ± 13.771)天, 足月儿组的(2.25 ± 2.929)天, 早产儿组使用有创及无创呼吸机的天数均显著高于足月儿组。吸氧天数方面, 早产儿组为(23.58 ± 29.558)天, 显著长于足月儿组的(11.79 ± 8.553)天($P < 0.001$)。使用 iNO 后, 足月儿组的有效率为 69.9%, 高于早产儿组的 30.1%, 但组间无显著差异($P = 0.277$)。最终结局方面, 足月儿组在存活中占比为 71.8%, 高于早产儿组的 28.2%, 但差异无统计学意义($P = 0.169$)。此外, iNO 使用后的 FiO₂、MAP、PaO₂ 等指标在两组间均无显著差异($P > 0.05$), 但在早产儿组中 PaCO₂ 显著低于足月儿组($P = 0.013$) (表 5)。

Table 5. Comparison of outcomes between the two groups

表 5. 两组的转归对比

		胎龄		统计量 (χ^2/Z)	P
		早产儿	足月儿		
结局	存活	29 (28.2%)	74 (71.8%)	3.561	0.169
	死亡	3 (42.9%)	4 (57.1%)		
	放弃	26 (41.9%)	36 (58.1%)		

续表

有创呼吸机使用天数(天)		13.34 ± 16.555	6.86 ± 4.656	3.891	0.000
无创呼吸机使用天数(天)		6.60 ± 13.771	2.25 ± 2.929	3.239	0.001
吸氧天数(天)		23.58 ± 29.558	11.79 ± 8.553	3.956	0.000
iNO 使用后 FiO ₂		100 (70, 100)	100 (62.5, 100)	-0.334	0.739
iNO 使用后 MAP		13.09 ± 3.121	12.77 ± 3.269	0.618	0.538
iNO 使用后 PaO ₂		70.07 ± 17.441	79.81 ± 33.071	-1.624	0.107
iNO 使用后 PaCO ₂		40.71 ± 8.166	47.36 ± 14.370	-2.533	0.013
使用 iNO 后是否有效	无效	30 (38.0%)	49 (62.0%)	1.183	0.277
	有效	28 (30.1%)	65 (69.9%)		

注: 正态分布计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数(四分位数)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用 Pearson χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3.4. iNO 治疗前与治疗 6 h 后两组各项指标的变化

经过 iNO 的治疗后, 两组的 PaO₂ 较之前均显著改善, 而两组在治疗后的 FiO₂ 虽然未达到显著性, 但较之前数值都有所下降。足月儿组的 MAP 在经过治疗后显著降低(P = 0.023), 而早产儿组的变化不显著; 早产儿经过治疗后, PaCO₂ 较前显著降低(P = 0.01), 足月儿则无显著差异(表 6)。

Table 6. Changes in clinical parameters before and after 6 hours of iNO treatment in the two groups

表 6. 两组使用 iNO 治疗前与治疗 6 h 后各项指标变化

胎龄	参数	平均值	t	P
早产儿	NO 使用前 FiO ₂	91.00 ± 10.724	2.018	0.063
	NO 使用 6 h 后 FiO ₂	78.67 ± 27.482		
	NO 使用前 MAP	13.20 ± 2.925	0.206	0.838
	NO 使用 6 h 后 MAP	13.11 ± 3.146		
	NO 使用前 Ph	7.72 ± 0.185	0.972	0.338
	NO 使用 6 h 后 Ph	7.36 ± 0.108		
	NO 使用前 PaO ₂	48.33 ± 17.581	-7.293	0.000
	NO 使用 6 h 后 PaO ₂	70.07 ± 17.441		
	NO 使用前 PaCO ₂	47.16 ± 11.625	2.717	0.010
	NO 使用 6 h 后 PaCO ₂	40.71 ± 8.166		
足月儿	NO 使用前 FiO ₂	87.87 ± 20.299	1.554	0.131
	NO 使用 6 h 后 FiO ₂	78.34 ± 30.514		
	NO 使用前 MAP	13.44 ± 2.135	2.301	0.023
	NO 使用 6 h 后 MAP	12.77 ± 3.269		
	NO 使用前 Ph	7.27 ± 0.120	-1.301	0.197
	NO 使用 6 h 后 Ph	7.33 ± 0.439		
	NO 使用前 PaO ₂	51.78 ± 21.689	-7.173	0.000
	NO 使用 6 h 后 PaO ₂	79.96 ± 33.247		
	NO 使用前 PaCO ₂	49.61 ± 12.791	1.271	0.207
	NO 使用 6 h 后 PaCO ₂	47.36 ± 14.370		

4. 讨论

4.1. 早产儿与足月儿 PPHN 的病理生理基础差异

早产儿肺血管发育不全、分支稀疏, 血管平滑肌细胞分化及血管重塑能力较弱。导致其出生后肺血管阻力未能正常完成从胎儿期向新生儿期的下降转换, 而足月儿的肺血管已基本发育成熟, 其 PPHN 多与围产期窒息、胎粪吸入、败血症等应激反应相关, 由于这些因素致使其肺血管收缩, 从而肺血管阻力上升[6]-[8]。因为早产儿肺血管内皮细胞功能不完善, 对 iNO 的敏感性更高, 较低浓度即可达到扩张肺血管的效果; 若使用足月儿的剂量, 可能导致肺血管过度扩张, 反而增加肺内分流风险[4][9]。而且早产儿各个系统发育更不完善, iNO 代谢产物(如高铁血红蛋白)的清除能力较弱, 高浓度 iNO 易引发高铁血红蛋白血症等 iNO 相关的毒性副作用, 同时早产儿更易合并支气管肺发育不良(BPD)等肺部疾病, 肺组织本身存在损伤, 高浓度 iNO 可能加重肺组织炎症或氧化应激损伤, 而低浓度 iNO 可在发挥血管扩张作用的同时, 减少对肺组织的额外刺激[10][11]。所以早产儿使用 iNO 治疗 PPHN 时常常采用低于足月儿的浓度, 以在保证疗效的同时降低不良反应风险。

4.2. 早产儿与足月儿预后的差异

本研究中, 早产儿组有创通气、无创通气及总吸氧时间均显著较足月儿延长(表 4), 一方面由于早产儿肺血管结构和功能尚未完善, 血管平滑肌细胞分化功能较足月儿差, 血管重塑和恢复过程更缓慢, 所以需要更长时间的干预才能稳定肺动脉压力[12]。另一方面, 早产儿往往合并症更多且严重, 早产儿常合并支气管肺发育不良(BPD)、呼吸窘迫综合征(RDS)等肺部疾病, 这些疾病会加重肺血管阻力, 延长肺动脉高压的持续时间; 同时, 早产儿因体重低、各器官功能发育不完善, 对缺氧、血流动力学波动的耐受性差, 可能需要更长时间的支持治疗, 这些都会延长 PPHN 的治疗时间[13]-[15]。

4.3. 使用 iNO 治疗早产儿与足月儿 PPHN 的效果的差异

在本研究结果中, 两组对 iNO 均有较好的反应性, 经过 iNO 治疗后, 两组的 PaO₂ 较治疗前均显著改善, FiO₂ 也有所下降。然而, 研究也揭示了一些值得深入探讨的组间差异。首先, 足月儿组的 MAP 在治疗 6 小时后显著降低, 而早产儿组 MAP 改善不明显, 这可能与早产儿肺血管结构及功能发育不成熟、NO-cGMP 信号通路反应性较低以及常合并 RDS、BPD 等肺部疾病有关, 后者可导致肺顺应性差、气道阻力高, 从而影响 MAP 的下降[16]。

其次, 本研究观察到早产儿组治疗后 PaCO₂ 显著低于足月儿组(40.71 ± 8.166 mmHg vs 47.36 ± 14.370 mmHg, $P = 0.013$), 且早产儿组治疗后 PaCO₂ 较治疗前显著下降($P = 0.010$), 而足月儿组治疗前后 PaCO₂ 差异无统计学意义($P = 0.207$)。这一差异可能源于以下机制的叠加: 第一, 通气策略差异。早产儿组在治疗过程中有创呼吸机使用时间更长(13.34 天 vs. 6.86 天), 且高频通气比例更高(26.3% vs. 73.7%), 高频通气本身具有更好的 CO₂ 清除效率, 可能导致早产儿组 PaCO₂ 水平更低。第二, 肺发育与病理生理差异。本研究的病因分层分析显示, 早产儿 PPHN 的主要病因为 RDS (53.4%), 其病理特征为肺表面活性物质缺乏导致的弥漫性肺不张, 通气/血流比值严重失调, 高碳酸血症本身即为 RDS 的突出表现; 而 iNO 改善肺血管阻力后, 可使肺血流分布更均匀, 配合积极的通气支持, 有助于 CO₂ 排出。相比之下, 足月儿组 PPHN 的主要病因为 MAS (43.0%), 其病理机制以气道阻塞和局限性肺气肿为主, 通气不均一性更为突出, 即使 iNO 改善肺血管阻力, CO₂ 的清除仍受气道阻塞的限制, 因此 PaCO₂ 下降不明显。第三, 代谢与代偿差异。早产儿组可能存在更高的基础代谢率或代偿性过度通气倾向, 以应对持续的低氧和酸中毒状态, 进一步促进了 PaCO₂ 的下降。以上结果提示, 在评估 iNO 治疗反应时, 除关注氧合指标外, 还

需结合通气支持模式和 PPHN 的具体病因进行综合分析。

本研究进一步对两组患儿的 PPHN 病因进行了分层分析, 结果显示早产儿与足月儿的 PPHN 病因构成存在显著差异, 这与两组在肺发育阶段、围产期暴露因素及合并症类型上的不同密切相关。既往研究提示, 不同病因背景下 PPHN 的病理生理机制各异, 如 MAS 以炎症介导的血管收缩为主, RDS 则以肺发育不成熟和表面活性物质缺乏为核心, 其对 iNO 的反应性可能存在差异。本研究虽未能在病因亚组中进行疗效比较(受限于样本量), 但病因构成的差异提示, 在解读 iNO 疗效时需充分考虑病因异质性的影响, 未来研究应进一步开展基于病因分层的亚组分析, 以明确 iNO 在不同类型 PPHN 中的最佳应用策略。

本研究的局限性在于为回顾性研究, 存在选择偏倚; 样本量有限, 可能影响结果的准确性。未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究, 进一步探讨影响 iNO 治疗不同胎龄 PPHN 患儿效果的可能因素, 为临床提供更精准的治疗策略。

5. 结论

胎龄分层下, iNO 对 PPHN 新生儿的治疗效果存在差异。足月儿对 iNO 治疗反应更优, 血氧分压改善显著, 存活率高; 早产儿治疗难度大, 需更低的 iNO 初始浓度, 但放弃治疗率高。临床中应根据胎龄制定个体化的 iNO 治疗方案, 加强早产儿的综合管理, 以改善预后。

声明

本研究已获得安徽省儿童医院医学伦理委员会批准(审批号: EYLL-2024-048), 因研究性质为回顾性分析, 伦理委员会豁免了患者知情同意要求。

基金项目

山南市 2023 年本级科技计划项目: 高原与平原地区新生儿窒息与脑损伤高危因素的调查及干预(基金编号: SNSBJKJJHXM2023014)。

参考文献

- [1] Mathew, B. and Lakshminrusimha, S. (2017) Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children*, **4**, Article No. 63. <https://doi.org/10.3390/children4080063>
- [2] Singh, Y. and Lakshminrusimha, S. (2021) Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clinics in Perinatology*, **48**, 595-618. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.05.009>
- [3] Sankaran, D. and Lakshminrusimha, S. (2022) Pulmonary Hypertension in the Newborn-Etiology and Pathogenesis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **27**, Article ID: 101381. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101381>
- [4] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组, 中国医师协会呼吸医师分会呼吸职业发展委员会呼吸治疗师工作组. 一氧化氮吸入疗法临床应用专家共识(2024 版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(26): 2386-2400.
- [5] 杜立中, 薛辛东, 母得志, 等. 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.
- [6] Abman, S.H. (2022) Characterization of Early Pulmonary Hypertension in Infants Born Preterm: A Key Step toward Improving Outcomes. *The Journal of Pediatrics*, **251**, 44-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.09.006>
- [7] Arjaans, S., Fries, M.W.F., Schoots, M.H., Schilte, C.F.M., Roofthoof, M.T.R., Vrijlandt, E.J.L.E., et al. (2022) Clinical Significance of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **251**, 74-81.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.07.039>
- [8] Cannavò, L., Perrone, S., Viola, V., Marseglia, L., Di Rosa, G. and Gitto, E. (2021) Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12504. <https://doi.org/10.3390/ijms222212504>
- [9] Askie, L.M., Ballard, R.A., Cutter, G., Dani, C., Elbourne, D., Field, D., et al. (2010) Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **10**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-15>

- [10] Finer, N.N. and Barrington, K.J. (2000) Nitric Oxide for Respiratory Failure in Infants Born at or near Term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, CD000399.
- [11] Nakajima, W., Ishida, A., Arai, H. and Takada, G. (1997) Methaemoglobinaemia after Inhalation of Nitric Oxide in Infant with Pulmonary Hypertension. *The Lancet*, **350**, 1002-1003. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)64067-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)64067-6)
- [12] Nair, J. and Lakshminrusimha, S. (2014) Update on PPHN: Mechanisms and Treatment. *Seminars in Perinatology*, **38**, 78-91. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.004>
- [13] Greenough, A. (2000) Inhaled Nitric Oxide in the Neonatal Period. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **9**, 1601-1609. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.7.1601>
- [14] Baczynski, M., Jasani, B., De Castro, C., Dani, C., Subhedar, N.V., Chandrasekharan, P., *et al.* (2023) Association between Immediate Oxygenation Response and Survival in Preterm Infants Receiving Rescue Inhaled Nitric Oxide Therapy for Hypoxemia from Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Early Human Development*, **184**, Article ID: 105841. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105841>
- [15] Kim, Y.J., Shin, S.H., Park, H.W., Kim, E. and Kim, H. (2022) Risk Factors of Early Pulmonary Hypertension and Its Clinical Outcomes in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 14186. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18345-y>
- [16] Bendapudi, P., Rao, G.G. and Greenough, A. (2015) Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Paediatric Respiratory Reviews*, **16**, 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.02.001>