

新生儿持续性肺动脉高压病理生理机制及治疗的研究进展

嵒月¹ 鲍霞¹ 庄贺¹ 石金虎²

(1. 山东中医药大学康复医学院, 山东 济南 250355; 2. 山东大学第二医院心血管内科, 山东 济南 250033)

【摘要】 新生儿持续性肺动脉高压是导致新生儿死亡的重要原因之一, 是一类恶性进行性肺血管疾病, 病情持续进展引发患儿呼吸受限、低氧血症, 最终导致右心衰竭严重威胁患儿的生命。而存活的患儿也常留有其他系统的后遗症, 长期影响其生活质量。现就新生儿持续性肺动脉高压的病理生理机制及治疗进展展开综述, 以期对相关研究及临床诊断和治疗提供参考。

【关键词】 新生儿持续性肺动脉高压; 病理生理机制; 药物治疗; 吸入性一氧化氮

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.009

Pathophysiological Mechanism and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

ZHUO Yue¹, BAO Xia¹, ZHUANG He¹, SHI Jinhu²

(1. Faculty of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

【Abstract】 Persistent pulmonary hypertension of the newborn is one of the important causes of death in newborn infants, and it is a type of malignant progressive pulmonary vascular disease. The condition leads to respiratory restriction, hypoxemia, and eventually right heart failure, which seriously threatens the lives of children. Surviving children often have sequelae of other systems, which have a long-term impact on their quality of life. This article reviews the pathophysiological mechanism and treatment progress of neonatal persistent pulmonary hypertension, in order to provide reference for related research, clinical diagnosis and treatment.

【Keywords】 Persistent pulmonary hypertension of the newborn; Pathophysiological mechanism; Drug treatment; Inhaled nitric oxide

新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是由多种因素引起新生儿循环系统障碍的综合疾病, 临床主要特征为高肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 以及心房和/或动脉导管水平血液右向左分流导致的持续性低氧血症^[1]。PPHN 死亡率高且预后较差。在体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 和使用吸入性一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 等肺血管扩张剂之前, PPHN 的死亡率 > 50%。尽管近年来已降至 10% 以下, 但幸存者患脑瘫、耳聋和失明等后遗症的概率仍很高^[2-3], 持续影响其生活质量。与成人肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 相比, 新生儿面临更多的挑战。现就 PPHN 的病理生理机制及治疗的研究进展做一综述, 希望对未来 PPHN 的研究提供参考。

1 病理生理机制

1.1 PVR 升高

PPHN 最主要的病理生理学特点是 PVR 升高, 肺血流量减少, 回流至左心的含氧血量减少, 最终导致缺氧、终末器官灌注减少、酸中毒和发绀。常见于新生儿发育过程中肺血管适应不良, 虽无血管或肌层的结构异常, 但由于多种因素导致新生儿在产后难以适应新的循环模式, 引起 PVR 的持续升高, 继而导致低氧血症、酸中毒, 在患儿体内形成恶性循环, 反过来进一步使 PVR 升高和 PPHN 的恶化。持续升高的 PVR 会导致右心室肥大, 进而导致右心室扩张和功能受损, 最终导致右心衰竭, 进一步降低肺血流量并加重低氧血症^[4]。

1.2 出生后持续缺氧

低氧血症是肺血管收缩最重要的因素之一, 是

PPHN 的临床标志,是由于通气/灌注(V/Q)不匹配和/或肺外血液右向左分流继发的肺内分流所致^[5]。最常见于特发性 PPHN,此类患儿由于宫内肺血管重构,肺小动脉管腔缩小,引起肺外血液右向左分流。患儿在出生后短时间内持续缺氧,出现严重的低氧血症,通常预后不佳。然而,在临床实践中,患有胎粪吸入综合征的婴儿也常因此机制发生 PPHN。胎粪阻塞气道会降低 V/Q 匹配并增加肺内分流。肺部的其他部分可能相对于灌注过度通气,导致 V/Q 不匹配并增加生理无效腔^[6]。宫内慢性缺氧及围生期呼吸窘迫也是引起新生儿出生后持续缺氧的原因之一,围生期窒息还可引起心肌缺血,从而导致心功能下降、酸中毒和心输出量的降低,进而引发 PPHN^[7]。

1.3 支气管肺发育不良

肺动脉内皮细胞血管生成功能受损是 PPHN 发病的重要机制之一。肺动脉内皮细胞能够合成和分泌多种生物活性物质介导血管的收缩和舒张,当肺动脉内皮细胞功能受损或异常时,其分泌的生物活性物质含量失衡,引起血管平滑肌结构或功能异常,从而可能导致 PPHN 的发生^[8]。随着平滑肌的异常增殖,最终导致肺动脉中膜增厚和内膜增生,同时伴随血管生物活性物质失衡,造成肺血管痉挛,从而导致急性 PH 危象的出现,甚至引起患儿猝死^[9]。

1.4 局部炎症反应

通过分析相关危险因素发现,肺炎是导致 PPHN 的危险因素之一。当患儿肺部受到感染刺激时,炎症造成血管内皮和上皮细胞损伤,血液循环中炎症因子释放增加,引起肺血管收缩的物质如内皮素-1 的产生增加,使得肺血管异常收缩痉挛,压力升高,促进 PPHN 的发生^[10]。除肺炎之外,胎粪感染也是引起继发性 PPHN 的原因之一。胎粪吸入会导致肺血管阻塞,影响患儿的气体交换,同时,胎粪还会对肺表面活性物质产生灭活效应,引发炎症反应,释放大量细胞因子,产生内皮素和血栓素,引起肺血管收缩。研究^[11]表明炎症反应和肺血管内皮功能障碍对 PPHN 的发生发展具有重要意义。

1.5 心功能不全

人体循环系统将心脏和肺连成一个整体,二者相互联系并密切相关。一方面,当左心室功能不良时,左心室心输出量和全身血流量降低,导致终末器官灌注不良和酸中毒,从而导致 PPHN 恶化^[12]。另一方面,PPHN 持续进展,肺动脉血管压力增高、右心室负荷增加,导致患儿左心室后负荷增加^[13]。二者相互影

响,形成恶性循环,严重威胁患儿生命。同样的机制在一项病例报告^[14]中也得到相应证实,患儿被诊断有房室间隔缺损合并轻度左心室发育不全,房室间隔缺损影响了患儿出生后肺动脉压力的正常下降,同时左心室体积小加剧了心房分流的作用,从而导致了严重的 PPHN。

1.6 基因异常

动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)发生发展过程中的病理生理变化是极其复杂的,可能涉及许多遗传和表观遗传机制,导致基因表达以及细胞增殖和代谢的变化。基因异常导致的儿童 PH 并不少见。目前的研究^[15]发现,超过 30 种基因异常与儿童 PAH 的发病有关,ACVRL1、SMAD9、AQP1、ATP13A3、BMPR2、CAV1、EIF2AK4、ENG、GDF2、KCNK3、SOX17、TBX4 和 KDR 等被认为是致病性证据等级较高的基因。其中 TBX4 基因参与调节某些胚胎发育过程,对呼吸和骨骼疾病有重大影响^[16]。最新一项研究^[17]发现 TBX4 基因突变在弥漫性和慢性肺部疾病中发挥多种作用。TBX4 基因突变与 PPHN 强烈相关,且由此导致 PPHN 复杂难治,后续治疗需要更多的支持和多学科团队的帮助。而与其他基因相比,携带 BMPR2 基因突变的患儿最常见,且对常规治疗的效果和预后更差^[18]。还有研究^[14]指出,21 号染色体上存在抗血管生成基因,在人类胎儿和婴儿肺组织中都有过度表达,因此 21 号染色体的异常突变,导致早期血管生成信号被破坏会抑制血管生长,从而增加了 PH 的风险。

2 治疗进展

PPHN 治疗的主要目的是降低 PVR、改善通气、维持体循环压力、改善氧合、纠正血液分流以及改善预后、减少后遗症的发生。临床多采用综合治疗的方法,常用的治疗措施包括基础治疗、药物治疗、器械治疗及基因治疗等。

2.1 基础治疗

PPHN 的基础治疗包括维持体温、控制血容量、维持血红蛋白的稳定水平和提供营养支持等,以加强新生儿的抵抗力和修复病损组织的能力。同时还要注意纠正电解质紊乱,防止新生儿酸中毒,在此基础上尽快应用药物或机械通气治疗,及时挽救患儿生命。

虽然各种治疗手段的改进大大提高了 PPHN 患儿的生存率,但存活儿遗留的各种后遗症问题,尤其是神经系统发育障碍仍是临床所面临的重大挑战。PPHN 起病急,预后差,长期缺氧容易造成神经系统发

育障碍,因此需提早采取干预措施改善患儿的神经发育。通过前馈控制联合人性化护理干预,对护理效果进行评估,采取针对性措施实施护理操作,以促进患儿的神经系统发育^[19-20]。

2.2 药物治疗

药物治疗是长期以来治疗 PPHN 最普遍的方式之一,其主要目的是扩张血管、降低肺血管压力以及舒张平滑肌。

2.2.1 iNO

经呼吸机吸入 NO 是治疗急性 PPHN 最常用的治疗方法之一。它以与空气或氧气混合的吸入气体形式输送,模拟内源性 NO 的作用,激活肺动脉平滑肌细胞中的可溶性鸟苷酸环化酶,从而提高环磷酸鸟苷水平和增强平滑肌细胞松弛^[21]。NO 可以穿过肺泡毛细血管膜进入毛细血管前肺小动脉的平滑肌,引起选择性血管舒张和血管重构减弱。但长时间吸入 NO 或氧气,可能使得内源性 NO 合成减少以及自由基损伤,导致经 iNO 治疗 PPHN 患儿的病死率增高^[22-23]。近年来,临床开始联合应用高频振荡通气或药物+吸入 NO 的治疗措施,效果显著,有助于加速患儿整体康复^[24-25]。

2.2.2 内皮素

内皮素被认为是一种强血管收缩物质,内皮素-1 由血管内皮细胞产生,作用于内皮素-A 和内皮素-B 两种受体,与前者结合产生的缩血管效应增强和与后者结合产生的血管舒张作用减弱可能是引起 PPHN 的发病机制,因此内皮素受体拮抗剂常被用于扩血管的治疗中。其中,波生坦已被广泛应用于成人 PH 的治疗中,但长期使用可能增加肝硬化的风险,而在 PPHN 的治疗,有研究^[26]表明波生坦可以改善新生儿的氧合指数并降低肺动脉压,且没有明显副作用。因此在临床使用中应酌情考虑。

2.2.3 前列腺素

前列腺素广泛存在于人体各组织和体液中,能够刺激内皮细胞和平滑肌细胞表面的 G 蛋白偶联受体,增加细胞内环磷酸腺苷水平,从而导致肺血管舒张和 PVR 降低。目前常用的药物包括前列腺素 E₁、前列环素药物。依前列醇是第一个获得美国食品药品监督管理局批准的前列环素药物,目前仍然是治疗严重 PH 的金标准。对于严重的 PPHN 患儿,如果无法获得 NO 吸入,则可以使用静脉注射依前列醇作为替代方案,可有效改善患儿生存率和生活质量^[27]。曲前列尼尔,是中国唯一静脉/皮下给药的前列环素类靶向药物,

在儿童和成人 PAH 患者中广泛应用,但其对于 PPHN 患儿是否有效有待验证,同时由于代谢速度与患儿年龄呈反比,针对不同年龄段的儿童 PAH,曲前列尼尔的浓度及滴注速度的选择也需进一步研究^[28]。

2.2.4 磷酸二酯酶

磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)在人体中广泛分布,具有水解细胞内第二信使环磷酸腺苷或环磷酸鸟苷的功能,降低细胞内环磷酸腺苷或环磷酸鸟苷浓度,引起血管异常收缩,压力升高。因此,使用 PDE 抑制剂在一定程度上可改善 PPHN 的临床表现。以米力农为代表的 PDE-3 抑制剂可以促进前列腺素途径的血管扩张,松弛肺血管平滑肌从而降低肺血管压力和阻力以及左心后负荷,增加心输出量^[29]。西地那非和他达拉非是在儿科患者中广泛使用的 PDE-5 抑制剂。西地那非作为 NO 作用途径的靶向药物能够选择性降低 PH 和 PVR,改善患儿氧合指数^[30],并被证明可用于预防和治疗先天性心脏病手术后儿童的 PH,可作为 iNO 的辅助药物或帮助停用 iNO^[31]。

2.2.5 肺表面活性剂

肺表面活性物质对于维持肺血管扩张具有重要意义。研究^[32]表明,胎粪吸入综合征、肺炎或呼吸窘迫所致的 PPHN,患儿肺表面活性物质明显失活或缺乏。因此,肺表面活性剂的应用可以有效改善患儿氧合,早期预防和治疗 PPHN。

2.2.6 强心剂

当患儿存在心功能不全时,应用强心剂也是一种有效的治疗手段,常用药物包括肾上腺素、多巴胺等,通过改善心功能,增加体循环压力,达到治疗 PPHN 的目的^[8]。

2.3 器械治疗

被确诊 PPHN 的患儿一般均需要机械通气呼吸支持,保持足够的氧合是防止缺氧性肺血管收缩及低氧血症恶性循环的关键^[33]。氧气对肺血管舒张具有重要意义,极早早产儿由于肺血流量下降对氧气的舒张反应较差,采用 100% 的氧合治疗可迅速降低 PVR,挽救患儿生命。但这种作用并不持久,甚至导致后续 iNO 通气治疗的反应性减弱,并增加自由基的氧毒性^[34]。因此,PPHN 虽然需要增加氧气来逆转肺血管收缩和低氧血症,但也应避免急性高氧,以减少氧化应激,降低肺血管反应性,避免与肺部疾病相关的肺血管功能障碍^[35]。

与普通呼吸机作用机制不同,ECMO 是一种用于重症心肺功能衰竭患者的体外呼吸与循环技术。当

上述治疗均对患儿无效时,ECMO 可以作为挽救患儿生命的最后治疗手段。ECMO 可以为患儿提供肺外呼吸支持以及循环支持,使由缺氧造成的肺功能损伤获得恢复的机会,尤其对于胎粪吸入综合征的 PPHN,其治愈率可接近 100%^[36]。但其技术要求较高,副作用也十分明显,易造成出血、感染,甚至不可逆的神经系统或脏器的损伤^[37],故在临床实践中并未广泛应用和推广。

2.4 基因治疗

基因研究发现在特发性 PH 和遗传性 PH 儿童中存在基因突变^[15],其中最常见的是 BMPR2 几乎存在于 70% 的遗传性 PH 和 10%~40% 的特发性 PH 病例中。基因治疗是一种较新颖的手段,但技术手段尚未完全成熟,主要机制是调控血管扩张基因,如降钙素、血管内皮生长因子、编码内皮型一氧化氮合酶等,促进其过度表达,以达到扩张肺血管、降低肺循环阻力的目的^[38]。目前,低剂量他克莫司已被确定为 BMPR2 的有效激活剂,并在动物模型中显示可逆转肺动脉闭塞变化^[39]。随着基因研究的深入,他克莫司或其他靶向药物将有望对基因突变的 PH 患者进行有效治疗。

3 总结与展望

过去 20 年里,儿童 PH 越来越被认为是一个独立的疾病,其病理生理学与病因学与成人并不完全相同。随着对儿童 PH 研究的深入,PPHN 的病理生理机制越来越清晰,治疗方案越来越成熟,在挽救患儿生命、提高患儿生活质量及减轻家庭社会负担方面作出了巨大贡献。

除了已被广泛关注的各种原因导致的 PVR 升高、出生后持续缺氧状态、炎症感染及基因异常等因素,也应该关注到心脏部位的功能障碍也是引发 PPHN 的重要机制之一,心脏与肺脏联合运作,维持着人体的生命。随着降压技术的成熟、新生儿复苏技术的广泛开展,由高压、缺氧导致的死亡越来越少,而感染导致的 PPHN 更应该受到重点关注,以免误诊或漏诊。

虽然药物治疗是治疗 PPHN 最重要的手段,各种新药也逐渐投入使用,iNO 仍然是美国食品药品监督管理局目前批准用于足月或近足月 PPHN 的唯一药物。2000 年以来,中国对儿童 PH 的关注逐渐增加,开始将靶向药物治疗应用到 PPHN 的临床诊治中,波生坦、依前列醇、西地那非、利奥西呱等都被报道确实有效,但临床上大部分药物的研究与试验都是基于成人,因此药物应用于儿童的有效性、安全性仍需要进一步评估,并且各类药物的给药方式也值得探讨。而

基因检测技术的发展也有利于阐明发病机制,并为治疗提供新的靶点。除了挽救生命,提高远期生存率之外,改善 PPHN 后遗症,提高患儿生存质量也应该被关注。相信更多研究将为 PPHN 治疗提供新方案,并最终改善患儿的生存质量。

参考文献

- [1] Qasim A, Jain SK. Milrinone use in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Neoreviews*, 2020, 21(3): e165-e178.
- [2] Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(3): 661-669.
- [3] Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(4): 262-271.
- [4] Singh Y, Tissot C. Echocardiographic evaluation of transitional circulation for the neonatologists[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 140.
- [5] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. *Circulation*, 2015, 132(21): 2037-2099.
- [6] Habib S, Saini J, Amendoeira S, et al. Hemodynamic instability in hypoxic ischemic encephalopathy: more than just brain injury—Understanding physiology, assessment, and management[J]. *Neonatal Netw*, 2020, 39(3): 129-136.
- [7] 刘学丹,周浩泉,李晓春. 新生儿持续肺动脉高压发病的相关危险因素分析[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(10): 1511-1514.
- [8] 王六超,农绍汉. 新生儿持续肺动脉高压的诊治进展[J]. *吉林医学*, 2021, 42(1): 207-210.
- [9] Rajagopal S, Yu YA. The pathobiology of pulmonary arterial hypertension[J]. *Cardiol Clin*, 2022, 40(1): 1-12.
- [10] 曾康,黄阿娟,郑曼利,等. 早产儿和足月儿持续性肺动脉高压的危险因素比较[J]. *岭南心血管病杂志*, 2022, 28(4): 328-333.
- [11] Martinho S, Adao R, Leite-Moreira AF, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 342.
- [12] Singh Y, Lakshminrusinha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(3): 595-618.
- [13] 张培林. 新生儿低氧性呼吸衰竭和持续肺动脉高压治疗进展研究[J]. *中外医疗*, 2023, 42(20): 194-198.
- [14] Bajolle F, Malekzadeh-Milani S, Lévy M, et al. Multifactorial origin of pulmonary hypertension in a child with congenital heart disease, Down syndrome, and BMPR-2 mutation[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(3): 20458940211027433.
- [15] 李强强,顾虹. 中国儿童肺动脉高压诊治现状[J]. *心血管病学进展*, 2024, 45(1): 7-10.
- [16] Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension[J]. *J Med Genet*, 2013, 50(8): 500-506.
- [17] Maddaloni C, Ronci S, de Rose DU, et al. Neonatal persistent pulmonary hypertension related to a novel TBX4 mutation: case report and review of the literature[J]. *Ital J Pediatr*, 2024, 50(1): 41.
- [18] Zhang X, Zhang C, Li Q, et al. TGF- β receptor mutations and clinical prognosis in Chinese pediatric patients with idiopathic/hereditary pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2022, 12(2): e12076.
- [19] 苏馨,杨银凤,王丹,等. 袋鼠式护理模式配合婴儿抚触在新生儿窒息复苏

- 中的应用效果[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(12): 1415-1417.
- [20] 王巧红, 张新春, 白亚飞. 新生儿肺动脉高压的临床症状与护理观察[J]. 贵州医药, 2020, 44(12): 2006-2007.
- [21] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension; a review[J]. JAMA, 2022, 327(14): 1379-1391.
- [22] 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.
- [23] Zhao Y, Liang L, Liu G, et al. Asphyxia and neonatal respiratory distress syndrome are independent predictors of the nonresponse to inhaled nitric oxide in the newborns with PPHN[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 665830.
- [24] El-Khazragy N, El Barbary M, Fouad H, et al. Association between genetic variations in carbamoyl-phosphate synthetase gene and persistent neonatal pulmonary hypertension[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(9): 2831-2838.
- [25] González A, Bancalari A, Osorio W, et al. Correction; Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in persistent pulmonary hypertension of the newborn; a randomized controlled trial[J]. J Perinatol, 2021, 41(1): 32-38.
- [26] Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. J Perinatol, 2012, 32(8): 608-613.
- [27] Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(20): 2159-2169.
- [28] Gavotto A, Thomas F, Werner O, et al. Use of treprostinil in pediatric pulmonary hypertension: case reports and review of the literature[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76(1): 23-31.
- [29] 郑碧娟. 米力农联合酚妥拉明对新生儿肺动脉持续高压患儿动脉血气及血清炎症指标的影响[J]. 淮海医药, 2023, 41(4): 407-409.
- [30] 龚铭丽, 张居琪, 李文慧, 等. 西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压有效性和安全性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20): 3005-3008.
- [31] Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(9): 1042-1047.
- [32] Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, et al. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8): SC09-SC12.
- [33] Weir EK, Archer SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction; the tale of two channels[J]. FASEB J, 1995, 9(2): 183-189.
- [34] Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(2): 101070.
- [35] Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Oxygen and pulmonary vasodilation; the role of oxidative and nitrosative stress[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(2): 101083.
- [36] Doymaz S, Zinger M, Sweberg T. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in neonates with persistent pulmonary hypertension on ECMO[J]. J Intensive Care, 2015, 3(1): 6.
- [37] 陈玉兰, 杨秀芳, 陈简, 等. 体外膜肺氧合技术在持续肺动脉高压新生儿救治中的临床应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(7): 786-791.
- [38] Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 suppl): D117-D126.
- [39] Mukherjee D, Konduri GG. Pediatric pulmonary hypertension: definitions, mechanisms, diagnosis, and treatment[J]. Compr Physiol, 2021, 11(3): 2135-2190.

收稿日期: 2024-05-22