

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.02.0200

· 综述 ·

## 支气管肺发育不良相关性肺动脉高压研究进展

孙俊芳, 蔡成\*

上海交通大学附属儿童医院新生儿科, 上海 200062

**[摘要]** 支气管肺发育不良(BPD)是早产儿常见的慢性呼吸系统疾病,严重影响早产儿的存活率及生存质量。肺动脉高压是包括BPD在内的早产儿慢性呼吸系统疾病的常见并发症。研究显示,并发肺动脉高压的BPD患儿的死亡率为14%~38%。尽管BPD相关性肺动脉高压的检查方法众多,但超声心动图检查仍然是主要评估手段。BPD相关性肺动脉高压的发病机制与预防措施仍未完全阐明,深入研究BPD相关性肺动脉高压有利于降低BPD死亡率和改善患儿预后。本文综述了BPD相关性肺动脉高压的高危因素、发病机制、诊断标准、筛查方法及防治措施。

**[关键词]** 支气管肺发育不良;肺动脉高压;早产儿;危险因素;诊断;治疗

**[中图分类号]** R 722.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)02-0200-06

### Advances in pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia

SUN Jun-fang, CAI Cheng\*

Department of Neonatology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

**[Abstract]** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common premature chronic respiratory disease affecting the survival rate and the quality of life of premature infants. Pulmonary hypertension is a common complication of neonatal chronic respiratory diseases including BPD. Studies have shown that the mortality rate of BPD-associated pulmonary hypertension was 14%-38%. Although there are many methods to diagnose BPD-associated pulmonary hypertension, echocardiography is the most important one. The pathogenesis and preventive measures of BPD-associated pulmonary hypertension have not been fully elucidated. In-depth study on BPD-associated pulmonary hypertension is beneficial to reduce the mortality and improve the prognosis of children. This paper reviews the risk factors, pathogenesis, diagnosis criteria, screening methods and control measures of BPD-associated pulmonary hypertension.

**[Key words]** bronchopulmonary dysplasia; pulmonary hypertension; premature infant; risk factors; diagnosis; treatment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(2): 200-205]

1967年Northway等<sup>[1]</sup>首次提出了支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)这一概念,称为经典型BPD,主要发生于胎龄和出生体质量相对较大的早产儿(平均胎龄34周、平均出生体质量2 200 g)。近年来,由于产前类固醇激素及出生后肺表面活性物质的应用、机械通气的改进、营养支持及其他措施的干预,早产儿尤其是极低出生体质量儿和超低出生体质量儿的存活率明显提高<sup>[2-5]</sup>,BPD的表现形式也随之发生变化,称为新型BPD,主要发生于出生体质量<1 000 g、胎龄<26周的极不成熟早产儿。研究发现BPD常

并发肺动脉高压<sup>[6]</sup>。2013年在法国举办的第5次世界肺高压论坛(World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH)根据新生儿期不同肺疾病在肺动脉高压发生、发展中的作用对新生儿肺动脉高压进行了分类,包括:(1)由于新生儿期特殊解剖和生理特性所形成的肺动脉高压,使得患儿在出生后肺血管阻力不能有效地下降,即新生儿持续性肺动脉高压;(2)基于肺部疾病和(或)低氧的肺动脉高压,属于发育性肺疾病范畴,如产前、产后影响肺发育的肺泡、肺血管和结缔组织损伤,常见的即为BPD相关性肺动脉高压<sup>[7]</sup>。肺动

[收稿日期] 2019-09-27 [接受日期] 2019-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81571467),上海交通大学医学院“紧缺专业硕士研究生临床研究能力提升计划”(JQ201803)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81571467) and “Program for Improving Clinical Research Ability of Urgently Needed Postgraduate Students” of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (JQ201803)。

[作者简介] 孙俊芳,硕士生。E-mail: sunjunfang2017@163.com

\*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-52976179, E-mail: caicheng2004@163.com

脉高压可加重 BPD 临床病程、发病率及死亡率, 研究报道 BPD 相关性肺动脉高压患儿的死亡率为 14%~38%<sup>[8-10]</sup>。还有研究发现, 在 BPD 相关性肺动脉高压确诊后的 6 个月内患儿的死亡率为 35%, 而患严重 BPD 相关性肺动脉高压患儿中只有 25% 的患儿能够存活到 2~3 岁<sup>[11]</sup>。本文就 BPD 相关性肺动脉高压高危因素、发病机制、诊断标准、筛查方法及防治措施等方面的研究进展作一综述。

## 1 BPD 相关性肺动脉高压的高危因素与发病机制

新型 BPD 病理改变的主要特征为肺泡和肺微血管发育不良, 具体表现为肺泡数量减少、体积增大、结构简单化, 肺血管床减少、肺泡及肺血管生长受限, 导致气体交换障碍, 肺血管收缩反应增强及肺血管重塑, 从而形成肺动脉高压。BPD 相关性肺动脉高压常发生于极低或超低出生体质量儿, 这些患儿存在长期呼吸机或氧依赖, 呼吸支持要求进行性增高, 氧需求与肺部疾病不成比例。另有部分 BPD 相关性肺动脉高压患儿(胎龄 32~33 周)伴有宫内生长迟缓、宫内羊水减少、围产期感染等高危因素<sup>[12]</sup>。该病发病机制尚不完全明确, 但其中一个重要特点为一氧化氮(nitric oxide, NO)这种具有调节肺动脉压力作用的细胞间信息物质生成减少。NO 在胚胎形成时期即由内皮细胞开始生成, 孕后期一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性增高, NO 的生成也随之增多; 而早产和(或)缺氧时, NOS 表达降低, NO 生成也随之减少, 使得 NO 对血管平滑肌细胞内鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)的激活作用降低, 从而减少了 GC 介导的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)向环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的转化, 减弱了 cGMP 通过影响膜离子通道松弛血管平滑肌的作用<sup>[13]</sup>。

## 2 BPD 相关性肺动脉高压的诊断标准及筛查方法

制定识别新生儿 BPD 相关性肺动脉高压的诊断标准仍是当前研究的热点。在众多筛查方法中, 超声心动图简单易行、安全、准确, 几乎成为确诊 BPD 相关性肺动脉高压的“金标准”。2015 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)指南中也指出, 对于明确诊断 BPD 的患儿, 推荐采用

超声心动图进行肺动脉高压筛查<sup>[14]</sup>。

2.1 心电图检查 虽然心电图检查简便易行, 但心电图改变与超声心动图检查所评估的肺动脉压力的相关性非常差。研究表明, 有些患者心电图检查结果正常, 但实际有严重的肺动脉高压<sup>[15]</sup>。因此, 不推荐心电图检查作为主要筛查方式<sup>[16]</sup>。

2.2 超声心动图检查 超声心动图是非侵入性、应用广泛的筛查方法, 并且是目前 BPD 相关性肺动脉高压最常用的筛查方式。评估肺动脉压力(pulmonary arterial pressure, PAP)最准确的方法为超声心动图探测右房室瓣反流(tricuspid regurgitation, TR)情况。右房室瓣反流血流的峰值流速(重复数个血流频谱的包络线)与右心室压力直接相关, 而右心室收缩压可等同于肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic blood pressure, sPAP)。右房室瓣反流速度(tricuspid regurgitation velocity, TRV)与右心室-右心房压力差的关系可以通过流体力学公式计算: 右心室收缩压=右心房压+(4×TRVmax<sup>2</sup>), 其中右心房压常假定为 5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), TRVmax 为右房室瓣反流峰值速度(tricuspid regurgitation maximal velocity)<sup>[17]</sup>。超声诊断肺动脉高压可根据以下 2 项标准中的任意一条确定: (1) sPAP>35 mmHg 或>2/3 体循环收缩压(systemic blood pressure, sBP); (2) 存在心房或动脉导管水平的右向左分流<sup>[18]</sup>。尽管超声心动图评估会因 BPD 时肺组织过度充气、胸廓扩张、心脏位置变化及在未检测到 TR 时估计 PAP 相对困难, 但仍是筛查 BPD 相关性肺动脉高压的最有效方法。有研究表明应对所有校正胎龄 36 周的中-重度 BPD 患儿进行超声心动图筛查, 具体筛查指征包括: (1) 长期呼吸机或氧依赖, 呼吸支持的要求呈进行性增高, 氧气需求与胸部 X 线片病变程度不成比例; (2) 反复发绀发作; (3) 明显高碳酸血症; (4) 持续肺水肿、利尿剂依赖; (5) 生长受限、宫内发育迟缓、羊水少; (6) 出生胎龄<26 周; (7) 血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)增高<sup>[10,14]</sup>。BPD 并发肺动脉高压时并非都能表现出典型的动脉导管或卵圆孔水平右向左分流的超声影像, 通过 TRVmax 评估 PAP 具有重要意义。目前尚无划分肺动脉高压程度的统一标

准,国外有研究指出,  $sPAP/sBP < 0.5$  定义为正常或轻度肺动脉高压,  $sPAP/sBP \geq 0.5$  但  $< 1.0$  定义为中度肺动脉高压;  $sPAP/sBP \geq 1.0$  定义为重度肺动脉高压<sup>[19]</sup>。当不能通过探及 TR 评估肺动脉压时,可以通过心脏收缩末期室间隔位置、形状评估:室间隔呈圆形为正常或轻度肺动脉高压,室间隔形状扁平为中度肺动脉高压,室间隔凸向左心室为重度肺动脉高压<sup>[11]</sup>。

**2.3 心导管检查** 心导管检查是评估 PAP 的“金标准”,但因其属于有创性操作,在国内外尚不能普遍开展。一项单中心的回顾性研究显示,接受心导管检查的较大龄肺动脉高压患儿(平均年龄 7.1 岁)发生心脏骤停复苏或死亡的比例为 6%<sup>[20]</sup>,但是这一比例高于其他研究结果<sup>[21]</sup>,因此对于心导管检查的实施应遵照相应检查指征。心导管检查的指征包括:(1)病情与气道病变无关的持续严重的心肺疾病;(2)肺部疾病及相关并发症治疗后肺动脉高压无改善;(3)长期进行药物治疗的肺动脉高压及无法解释的反复肺水肿;(4)为了明确肺动脉高压程度,应排除严重心脏结构畸形,明确是否存在体-肺侧支循环、肺静脉阻塞或左心舒张功能不全等问题<sup>[14]</sup>。

**2.4 生物学标志物检测** 生物学标志物是早期识别及诊断 BPD 相关性肺动脉高压快速、非侵袭性、易于操作的新方法。目前已经发现与 BPD 相关性肺动脉高压相关的分子标志物包括 BNP 和 NT-proBNP<sup>[14]</sup>。BNP 是心室肌细胞由于心室壁压力增加而反应性分泌的内源性肽激素,并且已被推荐作为确定血管疾病及右心室张力的生物标志物。已有研究表明,BNP 或 NT-proBNP 水平与成人的平均肺动脉压、肺血管阻力和右心房压相关<sup>[22]</sup>。部分研究指出,在儿童肺动脉高压患者中 BNP 水平与超声心动图阳性检查结果之间存在类似正相关关系,但是目前尚不清楚 BNP 水平是否可用于直接评估肺动脉高压的严重程度<sup>[23-24]</sup>。此外,国外已有研究表明 BNP 在 BPD 相关性肺动脉高压新生儿血中的表达量显著高于单纯 BPD 患儿<sup>[25]</sup>。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)<sup>[26]</sup>为内源性 NOS 抑制剂,可以抑制 NO 的生成,从而减弱 NO 降低肺血管张力的作用。因此,检测 BPD 相关性肺动脉高压患儿 ADMA 表达量对于临床判断病情、选择合适的治疗时机及治疗

方法有一定指导意义。另外,部分已经用于成人肺动脉高压评估的生物标志物可能也有希望应用于早产儿群体,如内皮素 1、肌钙蛋白 T、呼出气 NO 和 cGMP 等<sup>[27]</sup>。

### 3 BPD 相关性肺动脉高压的预防与治疗

目前尚无 BPD 相关性肺动脉高压安全、有效的治疗方法。虽然肺动脉高压的出现并不总是与 BPD 的严重程度相关,但防治和管理肺动脉高压的方法应该包括呼吸功能的优化、营养支持等。此外,对于患有严重或进行性肺血管疾病的早产儿,一般的管理方法可能不够,需要考虑使用肺血管扩张剂。

**3.1 积极治疗原发病** 胃食管反流在早产儿中极为常见,应评估患有 BPD 相关性肺动脉高压的患儿是否存在慢性微吸入。如果严重的反流使得肺部疾病恶化从而加重肺动脉高压时,提示可能需要考虑相对激进的管理方式,如减少经口摄入、幽门后喂养和(或)进行 Nissen 胃底折叠术等。其他 BPD 相关性肺动脉高压原发病还包括气道结构异常如声带麻痹、声门下狭窄、气管软化、气道反应性增加、肺水肿和肺功能不全等,应注意甄别并积极治疗<sup>[17]</sup>。

**3.2 氧疗** 慢性或间歇性缺氧可导致肺血管收缩和肺动脉压力增高。在对 BPD 患儿行心脏导管置入术时可以观察到肺血管对轻度缺氧产生的反应性过度收缩<sup>[28]</sup>。氧疗能降低肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR),是 BPD 相关性肺动脉高压的常用治疗手段。临床上通过脉搏血氧检测仪持续监测外周动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation,  $SaO_2$ ),并使其水平维持在 92% 以上。有研究指出对疑似肺动脉高压患儿应保持  $SaO_2 > 93%$ ,对确诊肺动脉高压者应保持  $SaO_2 > 95%$ ;为了避免高氧暴露的潜在损害,将  $SaO_2$  维持在 92%~94% 相对安全<sup>[14]</sup>。此类患儿通常需要外源性补充氧气以维持适当的外周  $SaO_2$ ,但应避免高氧( $SaO_2 > 98%$ )暴露。这是因为暴露于高浓度氧将影响 NO-cGMP 信号通路的正常作用,导致肺血管功能障碍,从而加重肺动脉高压<sup>[29-30]</sup>。

**3.3 营养支持** BPD 相关性肺动脉高压患儿由于慢性缺氧、呼吸功增加、消耗增多及摄入减少,需要提供充足的能量和蛋白质,以提高机体抗感



染、抗氧化应激损伤的能力,促进正常肺组织生长、成熟和受损肺组织的修复。理想的能量需求为 $140\sim 160\text{ kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ( $1\text{ kcal}=4.186\text{ kJ}$ ),进食不足者需加用肠外营养<sup>[31]</sup>。

**3.4 限制液体** BPD相关性肺动脉高压患儿本身存在肺部液体平衡异常,对液体的耐受性较差,即使摄入正常量的液体也可能导致肺间质及肺泡水肿,使得肺功能变差,因此应注意限制液体量及钠的摄入。当BPD相关性肺动脉高压有容量负荷过多时,应用利尿剂(氢氯噻嗪和螺内酯)能够改善患儿的肺功能。

**3.5 血管扩张剂** 大多数针对肺动脉高压的治疗是基于血管收缩机制的靶向治疗。目前新生儿尤其是早产儿应用此类药物大多是超出说明书范围,加之多数血管扩张药的疗效有限,因此仅限于在严格诊断和积极治疗原发病基础上单用或酌情联合应用吸入性NO、西地那非、内皮素受体拮抗剂等<sup>[17]</sup>。

**3.5.1 吸入性NO** 有研究表明,NO-cGMP信号通路受损可能改变血管收缩反应,促进BPD相关性肺动脉高压的发展。吸入性NO具有选择性扩张肺血管的作用,通过改善通气-血流比值进而改善BPD相关性肺动脉高压患儿的血流动力学及氧合情况<sup>[32]</sup>。吸入性NO作为最安全的肺血管舒张剂,已经成为肺动脉高压的一线治疗用药,可以有效降低体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的需要。吸入性NO治疗BPD相关性肺动脉高压起始剂量(总气体中NO的体积分数)为 $(10\sim 20)\times 10^{-6}$ ,大多数患儿可以 $(2\sim 10)\times 10^{-6}$ 维持<sup>[17]</sup>。吸入性NO减量及停药时容易引起肺动脉高压反弹,因此应该逐渐停药,必要时加用其他选择性肺血管扩张剂。长期使用吸入性NO是否安全有效目前尚无足够的证据。

**3.5.2 西地那非** 选择性5型磷酸二酯酶(type 5 phosphodiesterase, PDE-5)的表达及活性增强可能会抑制cGMP的表达及干扰其信号传递作用,从而影响肺血管结构及收缩功能。西地那非属于PDE-5抑制剂,可以增加肺血管平滑肌细胞中cGMP浓度,从而舒张肺血管,它还对肺血管平滑肌细胞增殖及肺血管重构具有一定的抑制作用<sup>[33]</sup>。西地那非为众多PDE-5抑制剂类药物中应用经验最多的一种,常用口服剂量为每次 $0.5\sim 1.0\text{ mg}/\text{kg}$ 、每6 h

1次,可以显著降低PAP,但对呼吸和氧合的改善不明显,长期疗效尚不明确;该药物急性期主要不良反应为体循环低血压,BPD并发肺动脉高压常需要较长期用药,而长期( $>2$ 年)用药有增加病死率的风险<sup>[34]</sup>。关于西地那非用于治疗新生儿肺动脉高压疗效的多项研究仍在进行中。

**3.5.3 前列环素** 因静脉应用前列腺素类药物时其选择性扩张肺血管效果差,影响通气血流比值,从而限制了其临床价值。前列腺素类药物吸入治疗有一定的肺血管选择性,常用伊诺前列素雾化吸入, $1\sim 2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ ,每 $2\sim 4\text{ h}$ 1次,吸入时间 $10\sim 15\text{ min}$ ,但儿童期吸入偶有支气管痉挛发生<sup>[35]</sup>。

**3.5.4 内皮素1受体拮抗剂** 内皮素1是内皮细胞产生的、由21个氨基酸组成的具有强力血管收缩作用的多肽。内皮素1作用于G蛋白偶联受体,促进平滑肌细胞增殖和血管收缩,肺动脉高压患儿存在肺及血浆内皮素水平增高,通过抑制内皮素受体可达到扩张肺血管的效果。常用的内皮素受体拮抗剂为波生坦,其在肺动脉高压患儿中的应用经验提示其对改善疾病预后有利。波生坦为口服制剂,剂量为每次 $1\sim 2\text{ mg}/\text{kg}$ ,每天2次。该药的急性期主要不良反应为肝功能损害。此类药物应用的有效性及安全性的证据有限,且在儿科领域尚处于临床研究阶段,使用应谨慎并注意监测药物毒性。

**3.6 ECMO的应用** 《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》中提出,ECMO对严重低氧性呼吸衰竭及肺动脉高压伴或不伴心力衰竭患儿的疗效是肯定的<sup>[17]</sup>。随着吸入性NO和低频通气的使用,需要应用ECMO仅作为呼吸支持的患儿较前相对减少。ECMO的应用指征包括:(1)常频机械通气下氧合指数(oxygenation index, OI) $\geq 40$ ,高频通气下OI $\geq 50$ 。(2)在最大呼吸支持下,氧合和通气情况仍无改善,动脉血氧分压(arterial oxygen pressure, PaO<sub>2</sub>) $< 40\text{ mmHg}$ 超过2 h;在常频机械通气下吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP) $> 28\text{ cmH}_2\text{O}$ ( $1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$ ),或在高频通气下平均气道压(mean airway pressure, MAP) $> 15\text{ cmH}_2\text{O}$ ,但动脉导管前SaO<sub>2</sub> $< 85\%$ 。(3)代谢性酸中毒,pH $< 7.15$ ,血乳酸增高 $\geq 5\text{ mmol}/\text{L}$ ,液体复苏或正性肌力药物应用后仍不能纠正的低血压或循环衰竭,尿量 $< 0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续 $12\sim 24\text{ h}$ 。(4)出生胎龄 $> 34$ 周,出生体质量 $> 2\text{ kg}$ 。

(5) 酸中毒和休克<sup>[36]</sup>。

3.7 干细胞疗法 动物及人类研究表明,发育中的肺上皮细胞和(或)血管干细胞的损伤或消耗可能会促进BPD的发生<sup>[37]</sup>。高氧诱导下新生大鼠BPD的产生与骨髓间充质干细胞减少有关,有效管理骨髓源性间充质干细胞或多能基质细胞可以防止肺泡受损和肺血管重塑,从而降低肺动脉压力<sup>[38]</sup>。这将为BPD并发肺动脉高压提供新型治疗方法,但其长期疗效和安全性仍需深入研究。

#### 4 小 结

BPD相关性肺动脉高压的发病机制可能与肺泡发育不良、肺血管收缩反应增强有关。超声心动图检查具有安全、准确、简便易行的特点,几乎成为BPD相关性肺动脉高压的诊断“金标准”。相关生物标志物的检测可能为早期发现该疾病提供了新方向。BPD相关性肺动脉高压的防治除了针对原发病治疗、氧疗等,主要使用肺血管扩张剂治疗,但是这些药物的使用时机及用法、用量的长期安全性及有效性仍需进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] NORTHWAY W H Jr, ROSAN R C, PORTER D Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 1967, 276: 357-368.
- [2] MOHAMMADIZADEH M, ARDESTANI A G, SADEGHNIA A R. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: feasibility and outcome[J]. *J Res Pharm Pract*, 2015, 4: 31-36.
- [3] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 1723-1729.
- [4] JOBE A H. The new bronchopulmonary dysplasia[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23: 167-172.
- [5] KAIR L R, LEONARD D T, ANDERSON J M. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Rev*, 2012, 33: 255-264.
- [6] ROSSOR T, GREENOUGH A. Advances in paediatric pulmonary vascular disease associated with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9: 35-43.
- [7] IVY D D, ABMAN S H, BARST R J, BERGER R M, BONNET D, FLEMING T R, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D117-D126.
- [8] SLAUGHTER J L, PAKRASHI T, JONES D E, SOUTH A P, SHAH T A. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation[J]. *J Perinatol*, 2011, 31: 635-640.
- [9] AN H S, BAE E J, KIM G B, KWON B S, BEAK J S, KIM E K, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Korean Circ J*, 2010, 40: 131-136.
- [10] KIM D H, KIM H S, CHOI C W, KIM E K, KIM B I, CHOI J H. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2012, 101: 40-46.
- [11] KHEMANI E, MCELHINNEY D B, RHEIN L, ANDRADE O, LACRO R V, THOMAS K C, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era[J]. *Pediatrics*, 2007, 120: 1260-1269.
- [12] NAGIUB M, KANAAN U, SIMON D, GUGLANI L. Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 23: 27-32.
- [13] 周涛,陈贤楠,樊寻梅,耿荣,王莹. 高频振荡通气结合一氧化氮吸入治疗大鼠急性肺损伤的实验研究[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40: 26-30.
- [14] ABMAN S H, HANSMANN G, ARCHER S L, IVY D D, ADATIA I, CHUNG W K, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. *Circulation*, 2015, 132: 2037-2099.
- [15] PUCHALSKI M D, LOZIER J S, BRADLEY D J, MINICH L L, TANI L Y. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children[J]. *Pediatrics*, 2006, 118: 1052-1055.
- [16] AMBALAVANAN N, MOURANI P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100: 240-246.
- [17] 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: 163-168.
- [18] CLARK R H, HUCKABY J L, KUESER T J, WALKER M W, SOUTHGATE W M, PEREZ J A, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up[J]. *J Perinatol*, 2003, 23: 300-303.
- [19] MIRZA H, ZIEGLER J, FORD S, PADBURY J, TUCKER R, LAPTOOK A. Pulmonary hypertension

- in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia[J/OL]. *J Pediatr*, 2014, 165: 909-914.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.040.
- [20] TAYLOR C J, DERRICK G, MCEWAN A, HAWORTH S G, SURY M R. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98: 657-661.
- [21] HILL K D, LIM D S, EVERETT A D, IVY D D, MOORE J D. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76: 865-873.
- [22] MAURITZ G J, RIZOPOULOS D, GROEPENHOFF H, TIEDE H, FELIX J, EILERS P, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 1645-1650.
- [23] VIJLBRIEF D C, BENDERS M J, KEMPERMAN H, VAN BEL F, DE VRIES W B. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension[J/OL]. *J Pediatr*, 2012, 160: 111-115.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.038.
- [24] VIJLBRIEF D C, BENDERS M J, KEMPERMAN H, VAN BEL F, DE VRIES W B. Use of cardiac biomarkers in neonatology[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72: 337-343.
- [25] KÖNIG K, GUY K J, NOLD-PETRY C A, BARFIELD C P, WALSH G, DREW S M, et al. BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311: L1076-L1081.
- [26] TRITTMANN J K, PETERSON E, ROGERS L K, CHEN B, BACKES C H, KLEBANOFF M A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine levels are increased in neonates with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension[J]. *J Pediatr*, 2015, 166: 230-233.
- [27] ROSENTHAL J L, JACOB M S. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11: 477-484.
- [28] MOURANI P M, IVY D D, GAO D, ABMAN S H. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1006-1013.
- [29] LAKSHMINRUSIMHA S, SWARTZ D D, GUGINO S F, MA C X, WYNN K A, RYAN R M, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Res*, 2009, 66: 539-544.
- [30] LAKSHMINRUSIMHA S, STEINHORN R H, WEDGWOOD S, SAVORGNAN F, NAIR J, MATHEW B, et al. Pulmonary hemodynamics and vascular reactivity in asphyxiated term lambs resuscitated with 21 and 100% oxygen[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111: 1441-1447.
- [31] 常立文. 支气管肺发育不良的治疗现状[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21: 381-387.
- [32] KINSELLA J P, STEINHORN R H, KRISHNAN U S, FEINSTEIN J A, ADATIA I, AUSTIN E D, et al. Recommendations for the use of inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with severe pulmonary hypertension[J]. *J Pediatr*, 2016, 170: 312-314.
- [33] TROTTIER-BOUCHER M N, LAPOINTE A, MALO J, FOURNIER A, RABOISSON M J, MARTIN B, et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36: 1255-1260.
- [34] ABMAN S H, KINSELLA J P, ROSENZWEIG E B, KRISHNAN U, KULIK T, MULLEN M, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 572-575.
- [35] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺高血压诊断与治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53: 6-16.
- [36] HILGENDORFF A, APITZ C, BONNET D, HANSMANN G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK[J/OL]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2): ii49-ii56. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308591.
- [37] O'REILLY M, THÉBAUD B. Cell-based strategies to reconstitute lung function in infants with severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39: 703-725.
- [38] ASLAM M, BAVEJA R, LIANG O D, FERNANDEZ-GONZALEZ A, LEE C, MITSIALIS S A, et al. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 1122-1130.