

重点选题“新生儿疾病诊疗”·特约专栏

早产儿肺动脉高压的诊治进展

金 诚 赵 诣 杜立中*

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿监护中心,浙江省杭州市 310052)



杜立中,浙江大学二级教授、主任医师,博士研究生导师,浙江大学儿科研究所所长。主要研究方向为新生儿重症监护、新生儿呼吸衰竭和肺动脉高压。目前主要研究课题聚焦新生儿肺动脉高压,探索宫内环境与新生儿肺动脉高压的表观遗传机制。发表论文150余篇,被 *Hypertension*、*American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 等SCI期刊收录。现任中华医学会儿科分会委员及新生儿学组名誉组长、浙江省医学会儿科分会名誉主任委员、Society for Pediatric Research(美国)会员;曾任中华医学会儿科分会常委兼秘书长、浙江省医师协会儿科分会会长。目前在10余种学术期刊任职,包括 *World Journal of Pediatrics* 副主编、《中华儿科杂志》副主编、*The Journal of Pediatrics* 编委等。担任《儿科学》5年制、8年制、研究生教材副主编及《新生儿学》教材主编。主持8项国家自然科学基金面上或重点项目,以第一获奖人获浙江省科学技术进步奖一、二等奖各1项。获浙江省有突出贡献中青年专家和医药卫生领军人才等称号。

【摘要】 早产儿低氧性呼吸衰竭(HRF)和肺动脉高压(PH)是导致新生儿死亡和并发症发生的重要原因。近年来,随着对HRF/PH的不同分类及表型的深入研究,正确的诊断及针对不同表型的靶向干预策略选择愈加规范,尤其是呼吸支持策略的优化及基于吸入一氧化氮靶向治疗手段已展现出应用前景。但是对于早产儿这一特殊人群,PH的处理仍需积累更多的临床证据。本文对早产儿急性PH和支气管肺发育不良并发PH的诊治研究进展进行总结分析,旨在为早产儿PH的管理提供参考。

【关键词】 肺动脉高压;早产儿;低氧性呼吸衰竭;支气管肺发育不良

【中图分类号】 R 725.43 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)07-0940-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2025.07.04

Progress on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in preterm infants

JIN Cheng, ZHAO Yi, DU Lizhong

(Neonatal Intensive Care Center, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, Zhejiang, China)

【Abstract】 Hypoxemic respiratory failure (HRF) and pulmonary hypertension (PH) in preterm infants are important causes of neonatal death and complications. In recent years, with the in-depth understanding of the different classifications and phenotypes of HRF/PH, the correct diagnosis and the selection of targeted intervention strategies for different phenotypes have become more and more standardized. In particular, the optimization of respiratory support strategies and targeted therapy based on inhaled nitric oxide have shown their prospects. However, for the special population of preterm infants, more clinical evidence still needs to be accumulated for the management of PH. This paper focuses on the research progress on the diagnosis and treatment of acute PH and bronchopulmonary dysplasia associated with PH in preterm infants, aiming at providing reference for the management of PH in preterm infants.

【Key words】 Pulmonary hypertension, Preterm infants, Hypoxemic respiratory failure, Bronchopulmonary dysplasia

第一作者简介:金诚,硕士,住院医师,研究方向为新生儿疾病。

*杜立中为通信作者。

新生儿肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)有多种表型,以新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)最为典型,也是引起新生儿低氧性呼吸衰竭(hypoxic respiratory failure, HRF)的重要病因。PPHN是由胎儿型循环向正常成人型循环的过渡障碍而引起的心房和/或动脉导管水平血液右向左分流^[1]。PPHN可以是特发性的,但多数伴有肺实质性疾病,临床上表现为出生后肺血管阻力持续性增高,患儿常出现严重低氧血症等症状。经典的PPHN多见于足月儿、晚期早产儿或过期产儿,其中晚期早产儿的发生率为0.54%^[2]。然而,近年来在极早产儿中,PPHN病例逐渐增多,一项纳入12 954例极早产儿的研究结果显示,PPHN的总体发生率为8.1%^[3]。PPHN为早期肺动脉高压且起病急,患有呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的早产儿在出生后几天内即出现PPHN,而患有支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的早产儿则可能在住院后期或新生儿重症监护室(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)出院后才被诊断为PH,即BPD并发PH(BPD associated with PH, BPD-PH)。可见,与PPHN不同,BPD-PH为慢性PH,往往病程更加缓慢持久。

早产儿的低氧血症可由肺实质性疾病所致,但当低氧程度与肺部病变程度不成比例时,应该考虑有PH并存,此类情况又称为HRF和PH(HRF and PH, HRF/PH)。研究表明,HRF/PH早产儿的病死率高达33%^[4]。近年来,新生儿学科的发展改善了HRF/PH早产儿的预后。随着临床经验的积累及对疾病本质认识的加深,HRF/PH的治疗策略也在不断发展。与足月儿类似,早产儿HRF/PH的诊断通常基于气体交换异常所表现出的氧合能力下降,以及超声心动图所提示的肺血管阻力升高,同时排除心脏及其他非肺部原因,而对于HRF的严重程度,常通过氧合指数[(平均气道压×吸入氧浓度/PaO₂)×100]和血氧饱和度等量化指标进行评估。然而在早产儿的HRF/PH诊断中,目前尚缺乏针对特定胎龄和/或出生后日龄的精确诊断标准与阈值。此外,针对伴或不伴RDS的早期HRF治疗与BPD的防治、BPD相关晚期PH的干预措施之间缺乏清晰界限,因此早产儿的HRF/PH管理依然面临挑战。本文重点对早产儿急性PH和BPD-PH的诊治研究进展进行讨论。

1 早产儿急性PH

在早产儿中,HRF/PH的分类定义仍未明确,有学者将出生后28 d作为界定HRF/PH为“早发型”或“晚发型”的标准^[5],也有学者将出生后72 h内、临床表现及辅助检查符合PPHN生理变化的病例称为急性或早期HRF/PH^[6]。早产儿急性PH常同时伴有明显的低氧血症,又称为早发型HRF/PH。

1.1 发病机制 早产儿急性PH主要并发于肺部原发疾病,如RDS、破膜时间延长、羊水过少等,也可见于母亲药物暴露(非甾体抗炎药暴露等)、新生儿布洛芬的使用等^[5]。

1.2 发病率与诊断 在出生后早期,符合PPHN生理变化的PH在近足月早产儿中的发生率仅为0.54%^[2]。有学者报告,在极低或超低体重儿中,出生后7 d超声筛查时早期PH的发生率可达42%^[7]。另有研究结果显示,在胎龄<30周的早产儿或超低体重儿中,出生后3~10 d筛查时早期PH的发生率可高达55%^[8]。此外,早期PH与早产儿后期发生BPD或BPD-PH密切相关^[7,9]。但正常的肺动脉压受发育成熟度的调控,其确切发病率取决于不同胎龄早产儿PH的阈值标准。

在PH诊断方面,临床上通常基于超声多普勒技术所测定的三尖瓣反流血流速度计算压差,以此推测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP),可将PASP/体循环收缩压(systemic systolic blood pressure, SBP)≥0.5且PASP<SBP视为中度PH, PASP≥SBP视为重度PH^[10]。此外, PASP≥SBP也可见于无明显临床症状者^[11]。当肺血管阻力增高至足以引起肺血流减少、影响氧合时,常确诊为急性PH^[12]。发生HRF时,如出现典型的血氧不稳定、动脉导管开口前后的血氧饱和度低(10%~15%),则提示存在肺动脉压超过主动脉压而出现的动脉导管水平右向左分流。如在出生后3~10 d对超低出生体重儿评估PASP,可基于以下任何一条进行PH的诊断:(1)动脉导管或卵圆孔右向左或双向分流;(2)动脉导管左向右分流血流速度<2.0 m/s;(3)三尖瓣反流速度>2.8 m/s;(4)基于三尖瓣反流速度计算的PASP>50%SBP;(5)室间隔平坦^[8]。基于上述标准,在胎龄<30周早产儿和/或超低出生体重儿中,55%存在PH,包括PPHN(占21%)、没有动脉导管或卵圆孔分流的PH(占18%)、流量驱动型PH(即动脉导管左向右分流导致肺血流增加所致的PH,占61%),其中PPHN患儿预后最差^[8]。

1.3 治疗

1.3.1 呼吸管理:呼吸管理主要包括基础疾病的治疗,如RDS;针对其病理生理机制进行干预,如通过扩张肺血管改善通气/血流比例失衡、通过呼吸支持缓解低氧血症。对于早期HRF,呼吸支持策略包括无创持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、有创机械通气等,其中容量控制通气模式可能更适用于早产儿。在呼吸支持治疗中,维持最佳肺容量始终至关重要,维持方案包括应用呼气末正压或CPAP、高频通气及使用肺表面活性物质。对于患有RDS的早产儿,早期通过CPAP、选择性使用肺表面活性物质具有良好疗效^[13]。一般将PaCO₂目标值设定在45~55 mmHg。相比于常规成人的通气目标(PaCO₂<48 mmHg),适度允许性高碳酸血症(PaCO₂≤52 mmHg)可能给极早产儿带来一定益处。此外,相对宽松的血氧饱和度目标(91%~95%)与出院前死亡率较低相关^[14]。

1.3.2 扩血管药物:吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)在患有PPHN的足月儿和晚期早产儿中的效果已得到证实,iNO也较为普遍地被应用于早产儿HRF/PH。然而,对于早中期早产儿(胎龄<34周),iNO尚属于“超说明书应用”,且在关于早期HRF/PH(诊断时间为出生后28 d内)的研究中,绝大多数研究结果显示iNO在降低病死率或BPD发生率方面并没有显著效果^[15],仅有小部分研究结果显示iNO能有效降低BPD发生率^[16]。近期,一项前瞻性、观察性多中心研究对患有早期HRF/PH(中位诊断时间为出生后24 h内)的早中期早产儿的治疗效果进行分析,其中84%的早产儿接受扩血管治疗(使用iNO的比例为99%),因接受扩血管治疗的早产儿入组时氧合指数显著低于未接受扩血管治疗的早产儿,但两者之间的结局(死亡、BPD等)并无差异,因此推测扩血管治疗也许能够预防更差的预后^[4]。Mirza等^[10]在胎龄<29周的早产儿中开展随机对照研究,分析iNO对不伴有HRF的早期PH[诊断时间为出生后(72±24)h]的治疗效果,结果显示iNO并不能改善此类早产儿的BPD发生率或病死率。2015年,美国心脏病协会/美国胸科协会的指南推荐对合并胎膜早破或羊水减少且由PPHN所致HRF的早产儿使用iNO^[12]。这是因为HRF伴有胎膜早破和肺发育不良的早产儿可能存在内源性NO缺乏,iNO对此类患儿有相对明显的治疗效果^[17]。

1.3.3 其他药物:西地那非是一种非选择性5型磷酸二酯酶抑制剂,可用于治疗急性PH,目前有较多证据

表明其对患有PPHN的足月儿有益。但对于超低体重早产儿的急性PH,西地那非的临床应用证据尚不足,因此使用率较低。一项前瞻性多中心临床研究结果显示,在患有HRF/PH的早产儿中,iNO使用率达99%,而西地那非(口服或静脉应用)使用率只有3%^[4]。此外,一项病例报告显示,口服西地那非治疗PH(诊断时间为出生后72 h内)与极早产儿的严重低血压有关^[18];一项最新的Meta分析结果提示,对于有罹患BPD风险的早产儿,预防性使用西地那非虽然没有增加副作用,但亦对降低病死率及BPD发生率、改善其他结局指标没有任何有利影响^[19]。可见,作为辅助药物,西地那非应用于早产儿急性PH的临床证据仍然不足。

米力农为3型磷酸二酯酶抑制剂,其通过增加环磷酸腺苷来介导血管平滑肌扩张。米力农应用于早产儿的研究数据较少。在成年患者中,米力农可发挥正性肌力作用并降低肺血管阻力^[20],但在早产儿中其正性肌力特性尚不明确^[21]。有研究结果显示,对于胎龄在26~31周的PH(诊断时间为出生后72 h内)早产儿,静脉注射米力农与氧合指数降低、iNO需求降低和右心室收缩功能标志物改善相关^[22]。其他非选择性肺血管扩张剂,如波生坦、前列环素类似物,在急性PH中的作用证据极其有限,且使用率很低,因此不建议在急性PH治疗中将其作为iNO的替代选择^[5]。

加压素是一种强效全身性血管收缩剂,已成功用于治疗早产儿低血压。在肺循环中,加压素通过内皮受体作用,增加NO的释放,并扩张肺血管。但对于急性PH的早产儿,因临床证据有限,其临床疗效还需进一步研究^[23]。

2 早产儿BPD-PH

近年来,由于极低或超低出生体重儿存活率增加,BPD-PH开始受到重视^[1]。BPD-PH亦可伴有HRF,此时的HRF/PH又称为晚发型HRF^[5]。BPD-PH属于慢性进行性PH,病死率可高达40%以上^[1]。2022年,欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会PH诊断和治疗指南将其定义为肺发育障碍性肺动脉高压^[24]。在BPD-PH中,PH的形成基于肺部疾病和/或低氧性损伤等,如产前、产后影响肺发育的肺泡、肺血管和结缔组织损伤等,故其属于发育性肺疾病范畴。

2.1 发病机制 BPD引起肺小动脉减少、肺泡-毛细血管面积减少、低氧、感染、肺血管重塑等,从而导致

PH,而PH又可加重BPD。BPD-PH的高危因素包括低体重、小于胎龄儿、高浓度氧的应用、长时间机械通气等。此外,早期PH(诊断时间为出生后7 d内)是BPD-PH的预测因子,同时BPD越严重,BPD-PH发生率越高^[8]。

2.2 诊断 BPD-PH一般发生在出生后数周的早产儿,多在新生儿病房出院后随访期间或从NICU转入普通儿科病房后被诊断^[1]。根据发病时间,可将早发型BPD-PH定义为出生后10~14 d发病,迟发型BPD-PH定义为校正胎龄36周后发病^[25]。目前,推荐使用多普勒超声心动图对BPD-PH进行筛查:通过三尖瓣反流血流速度评估PASP最为常见,但其在早产儿中的敏感性和特异性不如足月儿。但BPD所致的肺过度充气、胸廓扩张、心脏位置变化等因素均会影响三尖瓣反流血流速度的正确测量。尽管有上述缺点,多普勒超声心动图检查仍是筛查BPD-PH的最有效方法。应对所有校正胎龄36周的中重度BPD病例进行超声筛查。同时,应注意与伴发疾病相鉴别,包括胃食管反流、气道异常、气管支气管软化等,这些疾病均会加重BPD-PH。心导管检查是评估肺动脉压力的金标准,但其因具有创伤性而未能广泛开展^[1]。然而,由于多普勒超声心动图在BPD-PH评估中定量性和敏感性有限,在重度PH、怀疑有获得性肺静脉狭窄或需要进行长期肺血管扩张剂治疗等情况下,心导管检查可能是更合适的选择^[26]。

2.3 治疗 有学者建议将多普勒超声心动图下三尖瓣反流速度 >3 m/s(PASP >40 mmHg)、估计右室收缩压/左室收缩压 >0.5 ,或在没有明显左向右分流情况下室间隔较平坦或凸向左侧时可考虑干预^[26]。在早产儿BPD中,PH的治疗通常包括尽量减少导致低氧血症的因素(支气管痉挛等),并给予合适的氧疗。

2.3.1 原发病的管理:应积极治疗原发病,包括慢性胃食管反流和反流后吸入、气道结构异常(声门下狭窄、气管软化等)、气道反应性增加、肺水肿和肺功能不全等。必要时可行支气管镜、食管pH值测定等检查辅助诊疗^[1]。

2.3.2 氧疗:氧疗能降低肺血管阻力,是治疗BPD-PH的常用手段。对于怀疑PH者,应保持血氧饱和度 $>93\%$,对于确诊PH者,应维持血氧饱和度 $>95\%$ ^[27]。而为了避免高氧潜在的损害,也可将血氧饱和度维持在 $92\% \sim 94\%$ ^[12]。但对于BPD-PH早产儿这一特定群体,血氧饱和度目标的优化仍需进一步研究。

2.3.3 利尿治疗:当存在容量负荷过多的情况时,可应用利尿剂(双氢氯噻嗪和安替舒通)治疗。其中,

安替舒通有盐皮质激素样阻滞剂作用,能改善BPD所致的肺功能损害^[1]。

2.3.4 针对血管收缩机制的靶向治疗:目前多数针对PH的药物在新生儿尤其是早产儿中属于“超说明书应用”。在BPD背景下,扩血管药物治疗PH的疗效证据多限于回顾性病例研究,且多数药物疗效有限。因此,仅限于在严格的诊断评估和积极治疗原发病基础上单用或联合应用iNO、西地那非、内皮素受体拮抗剂等药物。(1)iNO。iNO可选择性扩张肺血管,改善BPD所致的氧合功能损害,但目前尚无有效的证据表明可长期使用iNO治疗BPD。iNO初始剂量为 $10 \sim 20$ ppm,大多数患儿可以维持在 $2 \sim 10$ ppm,因为更低的剂量对改善通气/血流比例和氧合功能可能更有利。此外,在BPD-PH中,iNO的治疗效果与胎龄有关,与胎龄 ≥ 29 周的早产儿或足月儿比较,胎龄 < 29 周的早产儿对iNO的治疗反应较差^[28]。(2)西地那非。在BPD-PH的治疗中,目前应用经验最多的药物是西地那非^[27]。常用口服剂量为 $0.5 \sim 1$ mg/次,每6 h口服1次,其可显著降低肺动脉压,但在减少呼吸支持需求和改善氧合功能方面的效果不明显。BPD-PH早产儿常需要较长期用药,但西地那非的长期疗效尚不确定。(3)内皮素受体拮抗剂。有研究报告了使用波生坦治疗患有BPD-PH的早产儿^[29-30]。然而,目前尚无药动学、安全性或有效性数据来指导波生坦在早产儿BPD-PH中的使用。(4)曲前列环素。曲前列环素可激活平滑肌腺苷酸环化酶,使肺血管扩张。通过静脉滴注给药时,初始剂量为 2 ng/(kg·min),每4~6 h根据临床反应逐渐增加剂量直至 20 ng/(kg·min),也可以用同样剂量皮下注射;曲前列环素的半衰期相对较长,较少引起撤药后“反跳”。该药一般用于对iNO不敏感的BPD-PH患儿^[26-28,31]。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科分会新生儿学组.《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.
- [2] Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California [J]. Pediatrics, 2017, 139(1): e20161165.
- [3] Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018, 103(6): F554-F561.

- [4] Dyess NF, Palmer C, Soll RF, et al. Practices and outcomes from a prospective, multicenter registry for preterm newborns with pulmonary hypertension[J]. *J Pediatr*, 2023, 26: 113614.
- [5] Ambalavanan N, Aschner JL. Management of hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(Suppl 2): S20-S27.
- [6] Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S, Chowdhury D, et al. Early hypoxic respiratory failure in extreme prematurity: mortality and neurodevelopmental outcomes [J]. *Pediatrics*, 2020, 146(4): e20193318.
- [7] Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(1): 87-95.
- [8] Arjaans S, Fries MWF, Schoots MH, et al. Clinical significance of early pulmonary hypertension in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2022, 251: 74-81.e3.
- [9] 王陈红, 陈军津, 葛佳静, 等. 早产儿早期肺动脉高压的危险因素及近期预后[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 682-687.
- [10] Mirza H, Garcia J, Zussman M, et al. Inhaled nitric oxide treatment of early pulmonary hypertension to reduce the risk of death or bronchopulmonary dysplasia in infants born extremely preterm: a masked randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2025, 278: 114427.
- [11] Popat H, Kluckow M. Noninvasive assessment of the early transitional circulation in healthy term infants[J]. *Neonatology*, 2012, 101(3): 166-171.
- [12] 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.
- [13] Soll RF. Current trials in the treatment of respiratory failure in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2009, 95(4): 368-372.
- [14] Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(4): 332-340.
- [15] Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): 164-170.
- [16] Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(4): 343-353.
- [17] Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. 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[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 397-403.e1.
- [18] Balasubramanian H, Strunk T, Kohan R. Arterial hypotension and prerenal failure in an extremely preterm infant associated with oral sildenafil[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(6): 458-459.
- [19] Hirata K, Nakahara A, Takeoka MM, et al. Prophylactic sildenafil to prevent bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Int*, 2024, 66(1): e15749.
- [20] Timmis AD, Smyth P, Monaghan M, et al. Milrinone in heart failure. Acute effects on left ventricular systolic function and myocardial metabolism[J]. *Br Heart J*, 1985, 54(1): 36-41.
- [21] Paradisis M, Evans N, Kluckow M, et al. Pilot study of milrinone for low systemic blood flow in very preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(3): 306-313.
- [22] James AT, Bee C, Corcoran JD, et al. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(4): 268-273.
- [23] Mohamed AA, Louis D, Surak A, et al. Vasopressin for refractory persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm neonates - a case series [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(8): 1475-1483.
- [24] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1): 2200879.
- [25] Mirza H, Ziegler J, Ford S, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5): 909-914.
- [26] Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2017, 188: 24-34.e1.
- [27] Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, et al. 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]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2): ii49-ii56.
- [28] Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, et al. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates [J]. *J Perinatol*, 2007, 27(4): 214-219.
- [29] Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies [J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(6): 1082-1086.
- [30] Nees SN, Rosenzweig EB, Cohen JL, et al. Targeted therapy for pulmonary hypertension in premature infants[J]. *Children (Basel)*, 2020, 7(8): 97.
- [31] Ferdman DJ, Rosenzweig EB, Zuckerman WA, et al. Subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1): e274-e278.

(收稿日期:2025-04-12 修回日期:2025-06-18)