

西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的系统评价[△]

蒋璐灿^{1,2,3,4*}, 全淑燕^{1,2,3,4}, 李佳莲^{1,2,3,4}, 归 舸^{1,2,3,4}, 石 晶⁵, 张伶俐^{2,3,4#} (1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 5. 四川大学华西第二医院儿科教研室, 成都 610041)

中图分类号 R722.19 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1211-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.17

摘要 目的: 系统评价西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)的临床疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase(Ovid)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库, 收集西地那非(试验组)对比基础治疗或安慰剂治疗 PPHN 的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 并参考 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 进行质量评价, 然后采用 Rev Man 5.1 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 6 项 RCT, 合计 210 例患儿。Meta 分析结果显示, 与安慰剂比较, 西地那非治疗 PPHN 可以显著降低患儿的病死率[RR=0.16, 95% CI(0.05, 0.45), $P<0.001$]和氧合指数[2 h 后: MD=-12.80, 95% CI(-20.11, -5.49), $P<0.001$; 24 h 后: MD=-19.41, 95% CI(-24.81, -14.00), $P<0.001$], 差异均有统计学意义; 与基础治疗比较, 西地那非治疗 PPHN 可以显著降低患儿肺动脉压[2 h 后: MD=-22.36, 95% CI(-24.89, -19.83), $P<0.001$; 24 h 后: MD=-29.43, 95% CI(-31.12, -27.74), $P<0.001$], 差异均有统计学意义, 但对病死率无显著影响[RR=0.64, 95% CI(0.30, 1.39), $P=0.26$]。结论: 西地那非治疗 PPHN 疗效较好, 可以显著降低患儿的氧合指数、肺动脉压和病死率。

关键词 西地那非; 持续性肺动脉高压; Meta 分析; 新生儿; 疗效

Sildenafil in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborns: A Systematic Review

JIANG Lucan^{1,2,3,4}, QUAN Shuyan^{1,2,3,4}, LI Jialian^{1,2,3,4}, GUI Ge^{1,2,3,4}, SHI Jing⁵, ZHANG Lingli^{2,3,4} (1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 5. Pediatrics Teaching and Research Section, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns (PPHN), and to provide evidence-based reference in the clinic. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBase(Ovid), CBM, CJFD, Wanfang and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about sildenafil (test group) versus basic therapy or placebo in the treatment of PPHN were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. **RESULTS:** Totally 6 RCTs were enrolled, involving 210 patients. Results of Meta-analysis showed, compared with placebo, sildenafil can significantly reduce the mortality [RR=0.16, 95% CI(0.05, 0.45), $P<0.001$] and the oxygenation index [after 2 h: MD=-12.80, 95% CI(-20.11, -5.49), $P<0.001$; after 24 h: MD=-19.41, 95% CI(-24.81, -14.00), $P<0.001$], with statistical significances; compared with basic therapy, sildenafil can significantly reduce pulmonary arterial pressure [after 2 h: MD=-22.36, 95% CI(-24.89, -19.83), $P<0.001$; after 24 h: MD=-29.43, 95% CI(-31.12, -27.74), $P<0.001$], with statistical significances, but there was no statistical difference in mortality[RR=0.64, 95% CI(0.30, 1.39), $P=0.26$]. **CONCLUSIONS:** Sildenafil is effective in the treatment of PPHN, it can significantly reduce the oxygenation index, pulmonary arterial pressure and mortality.

KEYWORDS Sildenafil; Persistent pulmonary hypertension; Meta-analysis; Newborn; Efficacy

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81373381)

* 硕士研究生。研究方向: 循证药学研究与实践。电话: 028-85503205。E-mail: lydia_jlc@outlook.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 循证药学研究与实践。电话: 028-85503205。E-mail: zhlingli@sina.com

新生儿持续性肺动脉高压(Persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)是一种伴随着持续性缺氧发绀、轻度呼吸窘迫的新生儿综合征^[1-2]。PPHN 常继发于新生儿肺炎、胎粪吸入综合征、先天性肺发育不全、败血症和肺部毛细血管发育不良^[3-4]。研究显示, PPHN 的

发病率为1.9‰,病死率为42.1%^[5-6]。临床常使用选择性肺血管扩张药治疗PPHN,其中一氧化氮(NO)最为常用,但研究显示,约30%的新生儿对NO不敏感,有部分临床试验由于患儿不能耐受其颅内出血的不良反应而终止,使NO的使用受到限制^[7-10]。

西地那非为5型磷酸二酯酶选择性抑制剂,于2012年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗成人肺动脉高压,但不推荐用于儿童^[11]。2014年FDA发布消息,西地那非并非禁用于儿童肺动脉高压^[12]。美国使用最广泛的事实型医药知识数据库Micromedex推荐西地那非在某些特定条件下可用于治疗PPHN^[9]。在我国,虽然西地那非说明书中适应证仅为治疗勃起功能障碍,却被广泛超说明书应用于治疗PPHN^[9]。早期虽已有研究评价了西地那非治疗PPHN的疗效和安全性,但证据不足且结果可能出现更新。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了西地那非治疗PPHN的疗效和安全性,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),国家与地区均不限,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 产后0~28 d新生儿;符合美国心脏协会和美国胸科学会(AHA/ATS)制定的儿童肺动脉高压诊疗指南^[13];性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患儿给予西地那非或西地那非加基础治疗,安慰剂组患儿给予安慰剂治疗,基础治疗组患儿给予基础治疗。其中,基础治疗包括机械通气(MV)、纠正酸中毒(RAI)、抗感染治疗(AT)、正性肌力药物(IA)以及水电解质平衡(WEB)等^[14]。

1.1.4 结局指标 ①机械通气时间;②住院时间;③病死率;④治愈率;⑤氧合指数;⑥肺动脉压。其中,③⑤⑥为主要疗效指标,①②④为次要疗效指标。

1.1.5 排除标准 ①无明确诊断标准的文献;②有先天性膈疝、除卵圆孔和动脉导管发育不良以外的先天性心功能不全、先天性肺畸形的患儿;③重复发表的文献;④无法提取结局指标的文献。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase(Ovid)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP),检索时限均从各数据库建库起至2015年12月8日,同时追溯纳入文献的参考文献。中文检索词:“西地那非”“婴儿”“新生儿”“早产儿”“肺动脉”“高压”“胎儿肺循环”;英文检索词:“Sildenafil”“Viagra”“Infant”“Newborn”“Premature”“Low birth weight”“Pulmonary hypertension”“Persistent fetal circulation syndrome”“Persistent fetal circulation”“Persistent pulmonary hypertension of newborn”“PPHN”。依据不同的数据库

制定相应的检索策略。以PubMed数据库为例,检索策略详见图1。

#1	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	#12	#4OR#5OR#6OR#7OR#8OR#9OR#10OR#11
#2	pulmonary hypertension[Text Word]	#13	#3AND#12
#3	#1OR#2	#14	Persistent Fetal Circulation Syndrome [MeSH Terms]
#4	"Infant, Newborn"[Mesh]	#15	Persistent Fetal Circulation Syndrome[Text Word]
#5	Newborn Infant[Text Word]	#16	Persistent Fetal Circulation[Text Word]
#6	Newborn Infants[Text Word]	#17	PPHN[Text Word]
#7	Neonate[Text Word]	#18	#13OR#14OR#15OR#16OR#17
#8	Neonates[Text Word]	#19	sildenafil[Text Word]
#9	Neonatal[Text Word]	#20	Viagra[Text Word]
#10	Newborns[Text Word]	#21	#19OR#20
#11	Newborn[Text Word]	#22	#18AND#21

图1 PubMed检索策略

Fig 1 PubMed retrieval strategy

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立完成文献筛选、资料提取和文献质量评价,如遇分歧则讨论决定或由第三位研究者判定。缺失的数据通过联系原始研究作者获得。资料提取内容包括:1)研究基本信息(作者、国家、年份);2)研究设计类型,受试者信息(年龄、性别),干预措施(剂量、疗程),对照措施和随访时间;3)结局指标。

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0质量评价标准进行文献方法学质量评价,包括:1)是否采用随机方法;2)是否分配隐藏;3)对受试者和医疗服务提供者是否采用盲法;4)对结果评价者是否采用盲法;5)结局数据是否完整;6)是否选择性报道研究结果;7)有无其他偏倚来源。针对每项纳入研究,对上述7项作出“是”“否”“未提及”的判断。若1)~6)判断为“是”,7)判断为“否”,则为高质量研究;若1)~7)中至少有一项判断为“未提及”,则为中等质量研究;若1)~6)至少有一项判断为“否”,或7)判断为“是”,则为低质量研究^[15]。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行数据处理。采用 χ^2 检验分析不同研究间的异质性,采用 I^2 衡量异质性的程度。如果各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型分析。连续性变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表示,并进行亚组分析;二分类变量采用比值比(OR)及其95%CI表示。文献量>10篇时采用倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检获得878篇相关文章,筛选过程和结果见图2。最终,纳入6篇(项)研究,合计210例患儿^[16-21]。其中,1项在哥伦比亚^[17],2项在墨西哥^[16,18],3项在中国^[19-21]。研究时间为2006-2013年。试验组患儿均给予西地那非治疗,对照组患儿给予安慰剂^[16-18]或对症基础治疗^[19-21]。纳入的6项研究中5项描述了患儿的孕周和出生体质

量,且两组患儿基线比较差异无统计学意义^[16-18,20-21]。5项研究使用了基础治疗方案,且方案中均使用了传统的机械通气治疗^[16-17,19-21]。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的6项研究均为RCT,方法学质量评价结果见图3。由图3可知,4项研究为中等质量研究^[17,19-21],2项研究为低质量研究^[16,18]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 病死率

6项研究(合计210例患儿)报道了病死率^[16-21],基础治疗组各研究间无统计学异质性($P=0.85$, $I^2=0$),安慰剂组各研究间亦无统计学异质性($P=0.98$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患儿病死率显著低于安慰剂

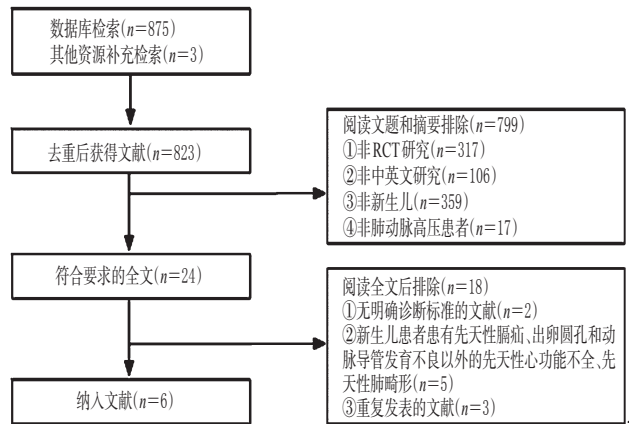


图2 文献筛选流程图

Fig 2 Flow diagram of literature selection

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of the included studies

第一作者及发表年份	国家	组别	干预措施	n	孕周,周	出生体质量,克	年龄	随访	基础治疗	结局指标
Vargas-Origel A(2010) ^[16]	墨西哥	试验组	西地那非 3 mg/kg, q6 h, 口服+基础治疗	31	37.8 ± 1.6	2 993 ± 532	24.1 ± 20.8 h	25 h	MV, IA, WEB	③⑤
		对照组	安慰剂	20	38.8 ± 1.9	3 043 ± 563	24.5 ± 17.3 h			
Baquero H(2006) ^[17]	哥伦比亚	试验组	西地那非 1~2 mg/kg, q6 h, 口服+基础治疗	7	38.4 ± 2.6	2 803 ± 617		1.5 d	MV, RAI, IA	③⑤
		对照组	安慰剂	6	37.2 ± 1.9	2 710 ± 554				
Torres RH(2006) ^[18]	墨西哥	试验组	西地那非 2 mg/kg, q6 h, 口服	13	37.0 ± 3.1	2 741 ± 660	3.45 ± 1.8 d	3 d		③⑤
		对照组	安慰剂	11	36.2 ± 3.1	2 651 ± 710	2.18 ± 1.2 d			
李 凯(2014) ^[19]	中国	试验组	西地那非 0.5~2 mg/kg, q6 h, 鼻饲+基础治疗	25				1 d	MV	①②③⑥
		对照组	基础治疗	23						
闫安平(2013) ^[20]	中国	试验组	西地那非 0.6~2 mg/kg, q6 h, 鼻饲+基础治疗	22	39.5 ± 2.1	3 265.5 ± 8.6			MV, WEB	③⑥
		对照组	基础治疗	18	39.1 ± 2.8	3 160.3 ± 10.7				
王洲洪(2012) ^[21]	中国	试验组	西地那非 0.3~1 mg/kg, q6 h, 鼻饲+基础治疗	17	37.3 ± 3.3	2 667 ± 637	17.8 ± 1.5 h		MV, RAI, AT, WEB	③④
		对照组	基础治疗	17	36.7 ± 2.8	2 564 ± 559				

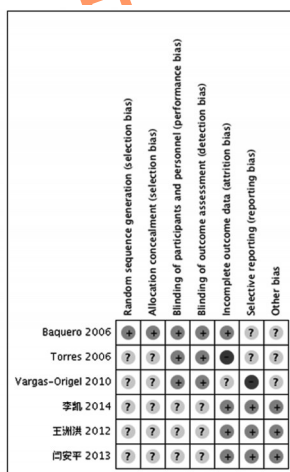


图3 偏倚风险图

Fig 3 Risk of bias summary

组[RR=0.16, 95% CI(0.05, 0.45), $P<0.001$],但与基础治疗组比较,差异无统计学意义[RR=0.64, 95% CI(0.30, 1.39), $P=0.26$]。

2.3.2 氧合指数

3项研究报道了氧合指数(合计77例患儿)^[16-18],各研究间无统计学异质性(2 h后: $P=0.26$, $I^2=27%$; 24 h后: $P=0.36$, $I^2=1%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患儿氧合指数显著低于安慰剂组,差异有统计学意义

[2 h后:MD=-12.80, 95% CI(-20.11, -5.49), $P<0.001$; 24 h后:MD=-19.41, 95% CI(-24.81, -14.00), $P<0.001$]。

2.3.3 肺动脉压

2项研究报道了肺动脉压(合计88例患儿)^[19-20],各研究间无统计学异质性(2 h后: $P=0.71$, $I^2=0$; 24 h后: $P=0.57$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患儿肺动脉压显著低于基础治疗组,差异有统计学意义[2 h后:MD=-22.36, 95% CI(-24.89, -19.83), $P<0.001$; 24 h后:MD=-29.43, 95% CI(-31.12, -27.74), $P<0.001$]。

2.4 其他结局指标

治愈率^[21](合计34例患儿)、机械通气时间^[19](合计48例患儿)和住院时间^[19](合计48例患儿)均只纳入1项研究。结果显示,试验组患儿治愈率显著高于基础治疗组,机械通气时间和住院时间显著短于基础治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 敏感性分析

对所有纳入研究采取逐一排除的方法进行敏感性分析,结果详见表2。由表2可知,氧合指数这一结局指标排除研究 Torres RH^[18]后,2 h后试验组患儿氧合指数与安慰剂组比较差异无统计学意义[MD=-13.97,

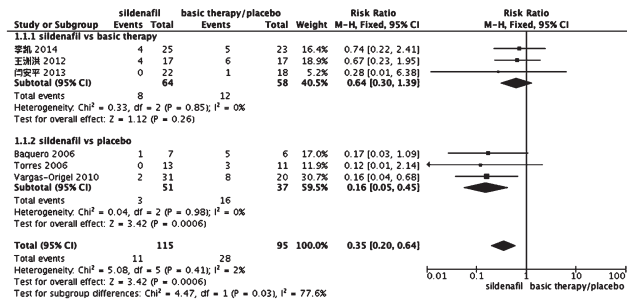


图4 试验组患儿与安慰剂组患儿或基础治疗组患儿病死率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the mortality in test group and placebo group or basic therapy group

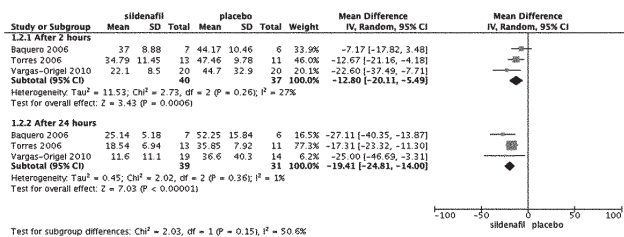


图5 试验组患儿与安慰剂组患儿氧合指数的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the oxygenation index in test group and placebo group

表2 主要结局指标敏感性分析结果

Tab 2 Results of sensitivity analysis for primary outcome indexes

结局指标	组别	排除研究	RR/MD(95%CI)					
			排除前	P	排除后	P		
病死率	安慰剂组	Baquero H(2006) ^[17]	RR=0.16, 95%CI(0.05, 0.45)	<0.001	RR=0.15, 95%CI(0.04, 0.55)	0.004		
		Torres RH(2006) ^[18]					RR=0.16, 95%CI(0.05, 0.51)	0.002
		Vargas-Origel(2010) ^[16]					RR=0.15, 95%CI(0.03, 0.73)	0.02
	基础治疗组	王洲洪(2012) ^[21]	RR=0.64, 95%CI(0.30, 1.39)	0.26	RR=0.63, 95%CI(0.21, 1.88)	0.40		
		闫安平(2013) ^[20]					RR=0.70, 95%CI(0.32, 1.55)	0.38
		李凯(2014) ^[19]					RR=0.58, 95%CI(0.21, 1.60)	0.30
氧合指数	2 h后安慰剂组	Baquero H(2006) ^[17]	RR=-12.80, 95%CI(-20.11, -5.49)	<0.001	MD=-15.67, 95%CI(-24.61, -6.73)	<0.001		
		Torres RH(2006) ^[18]					MD=-13.97, 95%CI(-28.98, 1.04)	0.07
		Vargas-Origel A(2010) ^[16]					MD=-10.53, 95%CI(-17.17, -3.89)	0.002
	24 h后安慰剂组	Baquero H(2006) ^[17]	RR=-19.41, 95%CI(-24.81, -14.00)	<0.001	MD=-17.86, 95%CI(-23.65, -12.07)	<0.001		
		Torres RH(2006) ^[18]					MD=-26.54, 95%CI(-37.84, -15.23)	<0.001
		Vargas-Origel(2010) ^[16]					MD=-20.36, 95%CI(-29.25, -11.47)	<0.001
肺动脉压	2 h后基础治疗组	闫安平(2013) ^[20]	RR=-22.36, 95%CI(-24.89, -19.83)	<0.001	MD=-22.00, 95%CI(-25.16, -18.84)	<0.001		
		李凯(2014) ^[19]					MD=-23.00, 95%CI(-27.20, -18.80)	<0.001
	24 h后基础治疗组	闫安平(2013) ^[20]	RR=-29.43, 95%CI(-31.12, -27.74)	<0.001	MD=-30.00, 95%CI(-32.58, -27.42)	<0.001		
		李凯(2014) ^[19]					MD=-29.00, 95%CI(-31.23, -26.77)	<0.001

改善血氧饱和度^[23],因此监测治疗过程中的肺动脉压变化能有效反映药物治疗效果;机械通气时间和治愈率均为反映疾病转归情况的指标,可衡量药物治疗疾病有效性和安全性的综合效果。(3)3篇系统评价结果均显示,西地那非在降低患儿氧合指数和病死率方面有益,但安全性证据仍不足。本研究在此基础上还得出,西地那非治疗PPHN在降低患儿肺动脉压、机械通气时间和住院时间等方面有益的结果。

本系统评价共纳入6项研究,合计210例患儿。

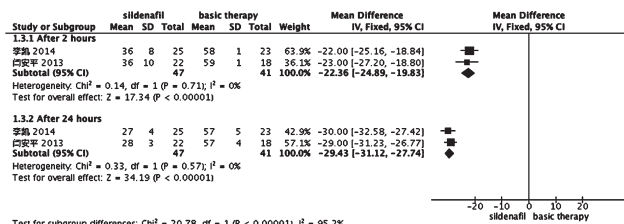


图6 试验组患儿与基础治疗组患儿肺动脉压的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the pulmonary arterial pressure in test group and basic therapy group

95%CI(-28.98, 1.04), $P=0.07$];其余研究被排除后RR值和MD值与总值相近,提示本研究结果稳定性较好。

3 讨论

2011年,Shah PS等^[22]发表了一篇题为“西地那非治疗新生儿肺动脉高压”的Cochrane系统评价,结果显示西地那非用于新生儿肺动脉高压的安全性和有效性证据均不足^[22],但至今仍未见更新。本研究与该Cochrane系统评价比较:(1)新检索了4个中文数据库,纳入了3项2011年后发表的中文研究,可为我国临床治疗提供本土化证据。(2)新增加了肺动脉压、机械通气时间和治愈率3个结局指标。鉴于PPHN的治疗目的为降低患儿肺动脉压力,维持体循环血压,纠正右向左分流,

Meta分析结果显示,试验组患儿病死率和氧合指数显著低于安慰剂组,差异有统计学意义;试验组患儿肺动脉压显著低于基础治疗组,差异有统计学意义。治愈率、机械通气时间、住院时间这3个结局指标均仅纳入1项研究,结果显示试验组患儿治愈率显著高于基础治疗组,机械通气时间和住院时间显著短于基础治疗组,差异均有统计学意义。

本研究的局限性包括:(1)因语言限制,本研究仅纳入以中文和英文发表的文献,其他语种发表文献未纳

入。(2)纳入的6项研究均为RCT,但文献质量不高;5项研究未描述随机序列产生及分配隐藏的方法,3项研究未采用盲法,因此纳入研究存在选择偏倚、执行偏倚及观察偏倚的可能性较高。(3)纳入研究数较少(<10篇),发表偏倚分析结果可能不可靠。(4)纳入研究的随访时间均为1~3 d,时间较短,提示后续研究需增加随访时间以获取安全性数据。

综上所述,西地那非治疗PPHN疗效较好,可以降低患儿氧合指数、肺动脉压和病死率。

参考文献

- [1] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the American heart association developed in collaboration with the American college of chest physicians, American thoracic society, inc, and the pulmonary hypertension association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1573-1619.
- [2] Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2005, 6(2): 111-116.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:425-428.
- [4] Distefano G, Sciacca P. Molecular pathogenetic mechanisms and development of new potential therapeutic strategies in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41(6): 1-11.
- [5] Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, *et al.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(1 Pt 1): 14-20.
- [6] Ortiz MI, Estévez-Castillo R, Bautista-Rivas MM, *et al.* Prevalence and treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn in a Mexican pediatric hospital[J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2010, 53: 39-41.
- [7] Uslu S, Kumtepe S, Bulbul A, *et al.* A comparison of magnesium sulphate and sildenafil in the treatment of the newborns with persistent pulmonary hypertension: a randomized controlled trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2011, 57(4): 245-250.
- [8] Roberts JD, Polaner DM, Lang P, *et al.* Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. *Lancet*, 1992, 340(8823): 818-819.
- [9] Micromedex Solutions. Sildenafil [EB/OL]. (2016-03-18) [2016-04-03]. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
- [10] Hoehn T, Krause MF, Bühner C. Meta-analysis of inhaled nitric oxide in premature infants: an update [J]. *Klin Padiatr*, 2006, 218(2): 57-61.
- [11] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension[EB/OL]. (2012-08-16) [2016-05-13]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. FDA clarifies warning about pediatric use of Revatio (sildenafil) for pulmonary arterial hypertension[EB/OL]. (2014-03-31) [2016-05-03]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafety-Podcasts/ucm318700.htm>.
- [13] 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.
- [14] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119.
- [15] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-12) [2016-05-08]. <http://www.cochrane.org/handbook>.
- [16] Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, *et al.* The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(3): 225-230.
- [17] Baquero H, Soliz A, Neira F, *et al.* Oral sildenafil in Infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4): 1077-1083.
- [18] Torres RH, González PC, Castillo JH, *et al.* Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente[J]. *Rev Mex Pediatr*, 2006, 73(4): 159-163.
- [19] 李凯,刘超,王娟,等.常频机械通气联合西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压疗效观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(1): 75-76.
- [20] 闫安平,辛会萍,刘艳红.西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压临床疗效观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 18(32): 5389-5391.
- [21] 王洲洪,林广,段玉会.高频震荡通气联合西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压[J]. *中国生育健康杂志*, 2012, 23(4): 257-260.
- [22] Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates [J]. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2011(8): CD005494.
- [23] 肖燕燕,韩玲.新生儿持续肺动脉高压诊治[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(6): 421-424.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-10-11)

(编辑:申琳琳)