

大剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压疗效和安全性的Meta-分析

万静, 王新花*, 陈晓燕, 汪丽丽

鄂东医疗集团黄石市中心医院 新生儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价大剂量西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压 (PPHN) 的疗效和安全性, 为临床合理用药提供参考。方法 通过检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 收集大剂量西地那非 (>1 mg/kg) 对比常规剂量西地那非 (1 mg/kg) 治疗 PPHN 的随机对照试验 (RCTs), 检索时间从建库到2019年12月。提取相关资料并评价研究的方法学质量, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 13 项 RCTs, 共计 772 例患者。Meta-分析结果显示: 试验组的肺动脉下降 [MD=-4.21, 95%CI (-5.72~-2.69)]、血氧饱和度增加 [MD=2.79, 95%CI (1.53~4.06)]、氧分压增加 [MD=3.43, 95%CI (2.19~4.67)]、二氧化碳分压下降 [MD=-4.53, 95%CI (-7.62~-1.44)] 显著优于对照组 ($P<0.01$), 不良反应发生率与对照组比较无显著差异 [OR=1.55, 95%CI (0.61~3.95), $P>0.05$]。结论 大剂量西地那非 (>1 mg/kg) 在治疗 PPHN 方面与常规剂量西地那非相比, 临床疗效更优, 安全性相当。

关键词: 大剂量; 西地那非; 新生儿; 持续肺动脉高压; 疗效; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R974, R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 06-1160-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.034

Efficacy and safety of high-dose sildenafil in treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns (PPHN): A Meta-analysis

WAN Jing, WANG Xinhua, CHEN Xiaoyan, WANG Lili

Department of Neonatal, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of high-dose sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns (PPHN), and to provide a reference for the rational drug use. **Methods** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Database from the inception to December 2019, randomized controlled trials (RCTs) about of high-dose sildenafil (> 1 mg/kg) compared with conventional-dose sildenafil (1 mg/kg) in the treatment of PPHN was collected. After the data extraction and evaluation of methodological quality of RCTs, meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 13 RCTs were included, involving 772 patients. The results of Meta-analysis showed that pulmonary arteries decreased [MD = -4.21, 95%CI (-5.72 ~ -2.69)], blood oxygen saturation increased [MD = 2.79, 95%CI (1.53 ~ 4.06)], partial oxygen pressure increased [MD = 3.43, 95%CI (2.19 ~ 4.67)], the partial pressure of carbon dioxide decreases [MD = -4.53, 95%CI (-7.62 ~ -1.44)] of high-dose sildenafil group were significantly superior to those of conventional-dose sildenafil group, with statistical significance ($P < 0.01$). And the rate of ADR [OR=1.55, 95%CI (0.61 ~ 3.95)] of high-dose sildenafil group was no difference of that in conventional-dose sildenafil group. **Conclusion** High-dose sildenafil (> 1 mg/kg) has better clinical efficacy and similar safety compared with conventional-dose of sildenafil in the treatment of PPHN.

Key words: high-dose; sildenafil; newborns; persistent pulmonary hypertension; efficacy; safety; Meta-analysis

新生儿持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是新生儿期严重综合征, 发病率占活产儿 0.1%, 但病死率超过 10%^[1]。血管扩张剂西地那非可通过抑制血管收

缩, 促进血管舒张来改善肺部血流, 国内外循证医学研究均表明口服西地那非可降低 PPHN 患儿的氧合指数, 降低住院期间患儿的病死率^[2-3]。西地那非治疗儿童肺动脉高压, 国外的推荐剂量一般为每日

收稿日期: 2019-12-22

第一作者: 万静, 女, 本科, 主管护师, 研究方向为新生儿治疗。Tel: 13972769956 E-mail: wanjing068@126.com

*通信作者: 王新华, 女, 本科, 副主任护师, 研究方向为新生儿护理。Tel: 13597610012 E-mail: 1943534484@qq.com

0.5~5.0 mg/kg,分3次或4次口服给药^[4]。国内《新生儿肺动脉高压诊治专家共识》推荐西地那非口服剂量为0.5~1 mg/次,每6小时给药1次^[5]。近年来,临床报道西地那非治疗PPHN的疗效呈剂量相关,即随着给药剂量的增加,临床疗效也随之增加^[6]。但是大剂量(>1 mg/次)使用西地那非治疗PPHN缺乏依据。因此,目前在大剂量西地那非治疗PPHN的疗效和安全性缺乏大规模临床研究和循证医学证据的情况下,有必要采用系统评价的方法,比较大剂量西地那非和常规剂量西地那非的疗效和安全性,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献资料纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)文献类型:临床随机对照研究(RCTs)。(2)研究对象:确诊持续性肺动脉高压的新生儿。(3)干预措施:试验组在常规治疗的基础上使用大剂量西地那非(>1 mg/次),对照组在常规治疗的基础上使用标准剂量西地那非(1 mg/次),两组常规治疗及疗程均相同。(4)结局指标:肺动脉压下降值、血氧饱和度升高值、氧分压升高值、二氧化碳分压下降值、不良反应(ADR)发生率。(5)文献语种:英语和中文。

1.1.2 排除标准 (1)非RCTs;(2)重复发表的文献;(3)综述、病例报告、动物实验等;(4)会议论文、尚未公开发表的文献;(5)无有效数据提取或数据存在明显错误的文献。

1.2 文献检索

检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等数据库,检索时限均为建库起至2019年12月。中文检索词为“大剂量”“不同剂量”“西地那非”“万艾可”“新生儿”“肺动脉高压”,英文检索词“high does”“different does”“sildenafil”“newborn”“pulmonary hypertension”。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评估

由2名研究者按照纳入和排除标准独立进行文献筛选,并进行交叉核对,如遇分歧则由第3名研究者协助裁定或请咨询高年资专业循证医学研究专家。按照预设表格进行有效数据提取,主要包括:第一作者、发表年份、研究对象、患者例数、年龄、体质量、干预措施、西地那非用法用量、结局指标等。对纳入的文献采用Jadad评分量表^[7]对所纳入研究的随机方法、盲法和失访情况进行评分。评分

越高,质量越高,0~2分为低质量研究,3~5分为较高质量研究。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件对研究进行异质性检验,若研究间具有同质性($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$),选用固定效应模型进行Meta-分析;若研究间具有异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$),选用随机效应模型进行分析。计量资料使用均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(95%CI)表示,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用倒漏斗图评估文献发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献筛选过程及结果

初步检索共得到194篇文献,剔除重复文献后阅读文献题目、摘要及全文,并根据纳入排除标准筛选文献,最终纳入13篇RCTs^[8-20],均为中文文献,共计772例患者。纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的13篇文献^[8-20]均提到“随机”分组,7篇文献^[9,13,15-17,19-20]采用随机数字表;1篇文献^[20]采用“单盲”,其余均未提及是否采用盲法;3篇文献有失访或退出,且退出病例<10%;所有文献均数据完整,两组患儿基线具有可比性;Jadad评分4篇文献^[13,16-17,20]为3分,3篇文献^[9,15,19]为2分,其余均为1分,文献质量中等。纳入文献质量评价结果见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 肺动脉高压下降 纳入13篇文献^[8-20],各研究间存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 78\%$),故采用随机效应模型进行分析(图1)。结果显示大剂量组患儿肺动脉压下降显著大于标准剂量组(MD=-4.21, 95%CI=-5.72~-2.69, $P < 0.001$)。

2.3.2 血氧饱和度升高 纳入8篇文献^[8-9,13-14,16-17,19-20],各研究间为同质性($P = 0.68$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行分析(图2)。结果显示大剂量组患儿血氧饱和度升高显著大于标准剂量组(MD=2.79, 95%CI=1.53~4.06, $P < 0.001$)。

2.3.3 氧分压升高 纳入9篇文献^[8-9,11,13-14,16-17,19-20],各研究间为同质性($P = 0.42$, $I^2 = 2\%$),故采用固定效应模型进行分析(图3)。结果显示大剂量组患儿氧分压升高值升高显著大于标准剂量组(MD=3.43, 95%CI=2.19~4.67, $P < 0.001$)。

2.3.4 二氧化碳分压下降 纳入7篇文献^[10,12,15-19],各研究间存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 87\%$),故采用随

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included 1 studies

第一作者	发表时间/年	组别	n/例	西地那非用法与用量	疗程/d	评价指标
冯 珊 ^[8]	2015	对照	20	1 mg/kg, 每4~6 h口服1次	3~6	①②③
		试验	20	2 mg/kg, 每4~6 h口服1次		
刘奕霞 ^[9]	2013	对照	20	1 mg/kg, 每4~5 h口服1次	5	①②③
		试验	20	2 mg/kg, 每4~5 h口服1次		
周秀英 ^[10]	2015	对照	50	1 mg/kg, 每12 h口服1次	不清楚	①④
		试验	50	2 mg/kg, 每12 h口服1次		
李志标 ^[11]	2017	对照	24	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3	①③
		试验	24	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
李海英 ^[12]	2018	对照	50	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3	①④
		试验	50	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
李 红 ^[13]	2013	对照	15	1 mg/kg, 每4~6 h口服1次	5	①②③
		试验	17	2 mg/kg, 每4~6 h口服1次		
杨 梅 ^[14]	2013	对照	10	1 mg/kg, 每6 h口服1次	4	①②③⑤
		试验	10	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
梁秀娟 ^[15]	2017	对照	40	1 mg/kg, 每6 h口服1次	5	①④⑤
		试验	40	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
王和生 ^[16]	2019	对照	26	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3	①②③④⑤
		试验	26	1.5 mg/kg, 每6 h口服1次		
窦 蕾 ^[17]	2019	对照	20	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3	①②③④
		试验	20	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
莫国梁 ^[18]	2015	对照	50	1 mg/kg, 每12~6 h口服1次	3	①④
		试验	50	2 mg/kg, 每12~6 h口服1次		
赵 杰 ^[19]	2019	对照	40	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3	①②③④
		试验	40	2 mg/kg, 每6 h口服1次		
陈 萍 ^[20]	2017	对照	20	1 mg/kg, 每6 h口服1次	3~5	①②③⑤
		试验	20	2 mg/kg, 每6 h口服1次		

①-肺动脉压下降;②-血氧饱和度升高;③-氧分压升高;④-二氧化碳分压下降;⑤-不良反应发生率

①-pulmonary arterial pressure decreases; ②-blood oxygen saturation increases; ③-partial oxygen pressure increases; ④-carbon dioxide partial pressure decreases; ⑤-incidence of adverse reactions

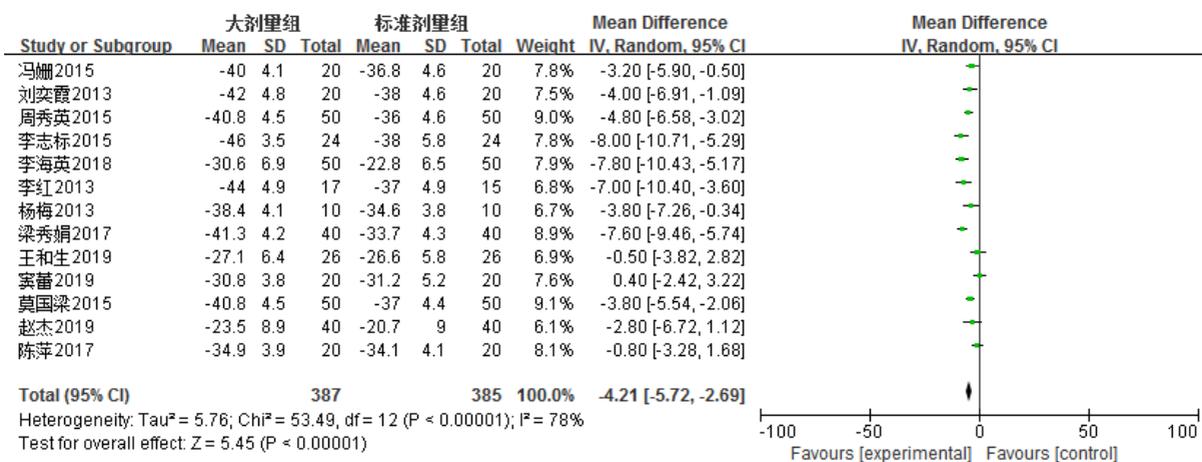


图 1 肺动脉压下降的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in dropping of pulmonary arterial pressure

表 2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literature

第一作者	随机方法	盲法	失访/退出	数据完整性	Jadad 评分
冯 珊 ^[8]	不清楚	不清楚	否	完整	1
刘奕霞 ^[9]	随机数字表	不清楚	否	完整	2
周秀英 ^[10]	不清楚	不清楚	否	完整	1
李志标 ^[11]	不清楚	不清楚	否	完整	1
李海英 ^[12]	不清楚	不清楚	否	完整	1
李 红 ^[13]	随机数字表	不清楚	是	完整	3
杨 梅 ^[14]	不清楚	不清楚	否	完整	1
梁秀娟 ^[15]	随机数字表	不清楚	否	完整	2
王和生 ^[16]	随机数字表	不清楚	是	完整	3
窦 蕾 ^[17]	随机数字表	不清楚	是	完整	3
莫国梁 ^[18]	不清楚	不清楚	否	完整	1
赵 杰 ^[19]	随机数字表	不清楚	否	完整	2
陈 萍 ^[20]	随机数字表	单盲	否	完整	3

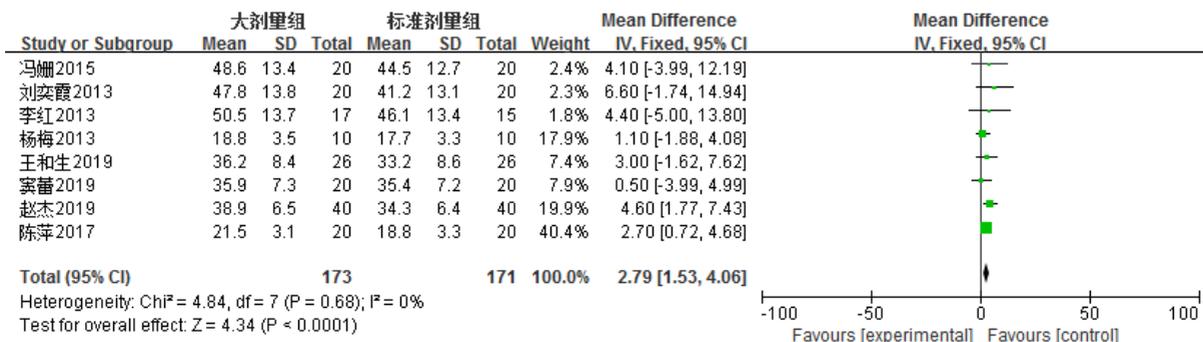


图 2 血氧饱和度升高的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in raising of blood oxygen saturation

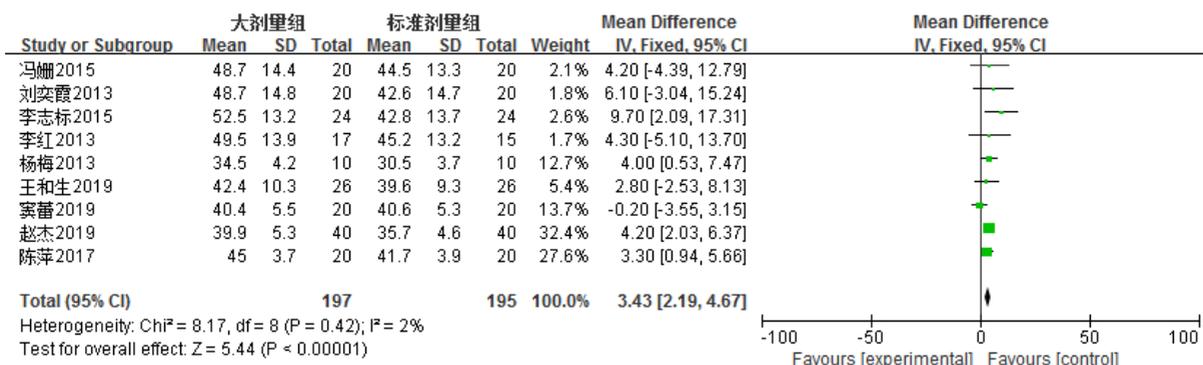


图 3 氧分压升高的 Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in raising of oxygen partial pressure

机效应模型进行分析(图4)。结果显示大剂量组患儿二氧化碳分压下降显著大于标准剂量组(MD=-4.53, 95%CI=-7.62~-1.44, P<0.01)。

2.3.5 ADR发生率 纳入4篇文献^[15-16, 18, 20], 各研究间为同质性(P=0.99, I²=0), 故采用固定效应模型进行分析(图5)。结果显示大剂量组患儿ADR发生

率与标准剂量组比较无显著性差异(OR=1.55, 95%CI=0.61~3.95, P>0.05)。

2.4 发表偏倚性分析

对肺动脉高压下降、血氧饱和度升高和氧分压升高指标评价指标绘制倒漏斗图(图6~8)。图中所有数据点对称分布于漏斗图对称轴的中上

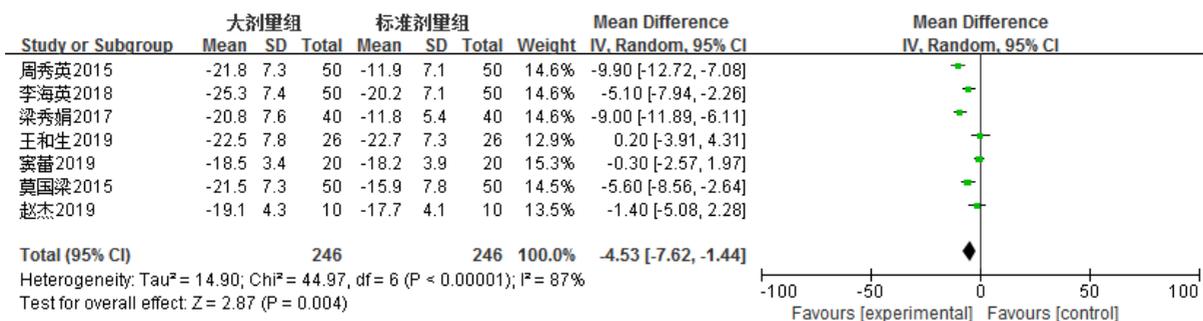


图4 二氧化碳分压下降的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in partial pressure of carbon dioxide dropping

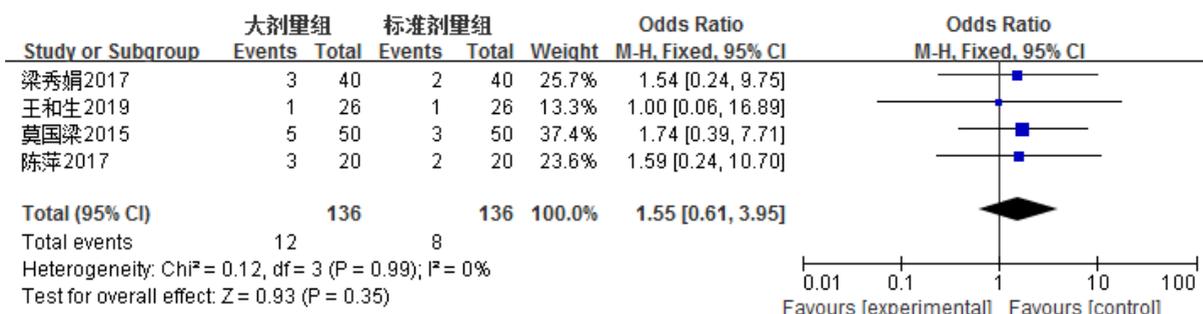


图5 ADR发生率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in rate of ADR

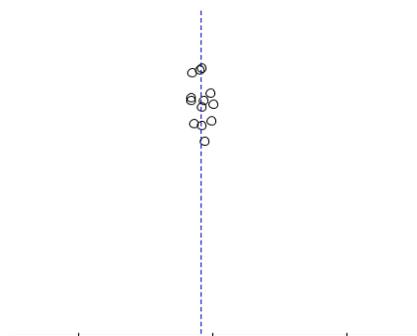


图6 肺动脉压下降值的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of dropping of pulmonary arterial pressure

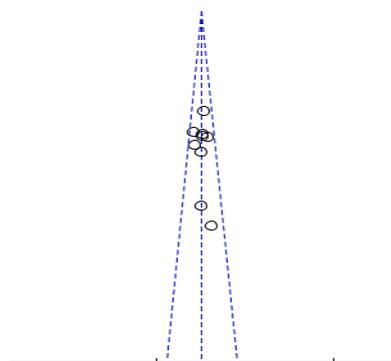


图8 氧分压升高的倒漏斗图

Fig. 8 Inverted funnel of raising of oxygen partial pressure

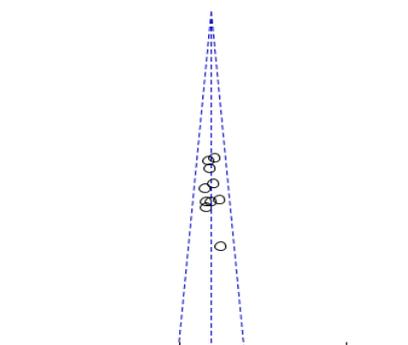


图7 血氧饱和度升高的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel of raising of blood oxygen saturation

部,提示发表偏倚性较小,Meta-分析结果较为可靠。

3 讨论

3.1 西地那非治疗新生儿肺动脉高压常规剂量

西地那非是磷酸二酯酶抑制剂的经典药物,可增加肺血管细胞内cGMP浓度,促进内源性NO生成,进而达到扩张肺血管效果,同时增加的NO除了可以扩张肺血管,还具有抑制血管增殖和抗血小板作用^[21]。目前,西地那非被世界卫生组织推荐为II、III级肺动脉高压的一线治疗药物,IV级的二线治疗药物^[3,5]。西地那非说明书未推荐用于儿童及新生儿肺动脉高压治疗,也无相关剂量的推荐,多数国家和地区均是参照成人肺动脉高压用药。欧洲推

荐:年龄<1岁0.5~1.0 mg/(kg·d),分3次口服;体质量<20 kg, 10 mg/次,3次/d;体质量>20 kg,20 mg/次,3次/d^[22-23]。

Uncgbu等^[24]采用Meta-分析显示西地那非可改善儿童肺动脉高压患者的超声心动图指标、血流动力学参数及血氧饱和度,低等或中等剂量西地那非治疗儿童肺动脉高压是安全的。但国内相关研究显示西地那非治疗新生儿PPHN与剂量相关,剂量越高疗效越显著,且在短期内未发现严重不良反应^[20]。目前并无关于大剂量西地那非治疗PPHN疗效与安全性的系统评价,说明书未推荐用于儿童,国内对超说明书用药也没有明确的统一管理,因此,有必要利用Meta-分析方法系统评价大剂量西地那非对PPHN的疗效与安全性。

3.2 大剂量西地那非治疗新生儿PPHN获益与风险分析

PPHN是由于胎儿在宫内慢性缺氧,出生时产生严重窒息,以及心功能不全、先天肺发育不良等原因导致的缺氧性临床综合征,其治疗目的主要为改善氧合、维持体循环血压、纠正右向左分流及降低肺血管阻力^[5,25]。本文纳入13篇文献,772例患者。Meta-分析结果显示剂量西地那非(>1 mg/kg)在新生儿肺动脉压下降、血氧饱和度升高、氧分压升高和二氧化碳分压下降等方面较常规剂量(1 mg/kg)有着更显著的优势,差异均有统计学意义($P<0.01$),说明西地那非治疗PPHN具有剂量相关性,剂量越高疗效越显著。

有文献报道体循环性低血压是西地那非急性期常见ADR^[5]。Ganzevoort等^[26]对西地那非用于孕产妇用药安全性进行随机双盲研究显示,结果未发现胎儿先天畸形,西地那非具有良好的安全性,并不增加致畸风险。刘冬立等^[27]报道儿童使用西地那非致ADR为短期性,用药结束后均基本恢复。

本研究中发生的不良反应均为荨麻疹、低血糖反应、胃肠道不适等轻微ADR,未发生心律失常、出血等严重ADR。定量分析显示,大剂量西地那非(>1 mg/kg)治疗PPHN的ADR发生率大于常规剂量(1 mg/kg),但差异无统计学意义,可能与纳入样本量较小有关,或西地那非致ADR与用药时间有关,某些迟发性ADR在短期内尚未体现。高婉婷等^[28]也报道西地那非的作用特点是随着治疗时间的延长,疗效逐渐降低,需要加大剂量才能维持原有疗效,ADR也随之增加。因此,建议大剂量使用西地那非时,应密切关注患儿心率、血压等生命体

征变化,对早产儿、超低体重患儿等免疫功能低下的患儿尽量避免使用。

3.3 本研究局限性

本研究存在一定局限性,如纳入的研究多数文献质量不高,均为中等偏倚风险的文献,所有文献均未采用盲法,不排除存在人为选择性偏移;其次,本研究纳入文献的西地那非用药频次、用药疗程等不完全相同,这可能是肺动脉高压下降、二氧化碳分压下降指标各研究间存在异质性的原因;再次,本研究所纳入的13篇文献中,仅有4篇文献对用药期间安全性进行定量分析,但未对远期用药安全性进行分析;最后,部分研究可利用数据缺失,分析时无法整合,一定程度上影响结果的可信度,大部分文献的评价指标不完全相同,使部分评价指标纳入文献数过少,而无法绘制漏斗图评估发表偏倚,得出的结论可信度尚待考究。因此,还需要进行更多严格设计、高质量、大样本、多中心、双盲的随机对照试验进一步验证大剂量西地那非治疗PPHN的疗效和安全性。

综上,大剂量西地那非(>1 mg/kg)治疗PPHN的临床疗效显著优于常规剂量(1 mg/kg),短期内未增加ADR发生率。口服西地那非治疗PPHN仍存在用药风险,其大剂量以及是否会产生严重的潜在毒性与ADR仍需大规模的临床试验来证实,因此临床实践中应平衡利弊,可以尝试大剂量西地那非治疗PPHN,但应警惕可能增加ADR发生率的风险。

参考文献

- [1] McCann C, Gopalan D, Sheares K, et al. Imaging in pulmonary hypertension, part 1: clinical perspectives, classification, imaging techniques and imaging algorithm [J]. Postgrad Med J, 2012, 88(1039): 271-279.
- [2] Shah P S, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): CD005494-005503.
- [3] 蒋璐灿,全淑燕,李佳莲,等.西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的系统评价[J].中国药房,2017,28(9): 1211-1215.
- [4] Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac diseases in children [J]. Indian Pediatr, 2009, 46(4): 310-338.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.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] 陈玲,张炼,李文斌.不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效[J].华中科技大学学报:医学版,2012,41(2): 210-213.

- [7] Vinod R, Subramanian S. Systematic reviews and meta analysis demystified [J]. *J Rheumatol*, 2015, 10(2): 89-94.
- [8] 冯 姗. 不同剂量西地那非对于新生儿肺动脉高压的临床效果研究 [J]. *当代医学*, 2015, 21(35): 129-130.
- [9] 刘奕霞, 黄俊辉. 口服不同剂量西地那非对新生儿持续性肺动脉高压的疗效探讨 [J]. *当代医学*, 2013, 19(33): 140-141.
- [10] 周秀英, 王继萍. 不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效 [J]. *农垦医学*, 2015, 37(1): 58-59
- [11] 李志标. 不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(65): 73-74.
- [12] 李英梅. 不同剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的疗效 [J]. *中国营养保健*, 2018, 28(35): 95-96.
- [13] 李 红. 不同剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(8): 1269-1272.
- [14] 杨 梅, 朱晓静, 宋万千. 西地那非治疗新生儿肺动脉高压疗效与安全性分析 [J]. *中国优生优育*, 2013, 19(1): 5-7.
- [15] 梁秀娟, 马 荣, 李之红. 不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压合并下肢深静脉血栓的疗效 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(6): 964-966.
- [16] 王和生, 李 娟. 不同剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的疗效及安全性分析 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2019, 22(4): 356-360.
- [17] 窦 蕾, 张 慧, 李 洁, 等. 不同剂量西地那非联合肺泡表面活性物质治疗新生儿持续性肺动脉高压的临床疗效观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(6): 1280-1282.
- [18] 莫国梁, 蒋 礼, 张晓倩. 不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效 [J]. *中外医疗*, 2015, 35(24): 123-125.
- [19] 赵 杰, 白运玲. 不同剂量西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压的临床效果与安全性 [J]. *中国民康医学*, 2019, 31(11): 65-66.
- [20] 陈 萍, 王宁玲. 西地那非在新生儿持续性肺动脉高压中的应用效果及安全性分析 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(13): 1820-1823.
- [21] 李海嵘, 陈关良, 方小丽, 等. 西地那非与波生坦治疗先天性心脏病介入术后合并中重度肺动脉高压的疗效比较 [J]. *山东医药*, 2019, 59(23): 47-49.
- [22] Klinger J R, Elliott C G, Levine D J, et al. Tempy for pulmonary arterial hypertension in adults 2018: update of the CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2019, 155(3): 565-586.
- [23] 姜 辉, 戴玉田, 邓春华, 等. 枸橼酸西地那非(万艾可)20周年临床应用中国专家共识 [J]. *中国性科学*, 2019, 28(7): 5-14.
- [24] Unegbu C, Noje C, Coulson J D, et al. Pulmonary hypertension therapy and a systematic review of efficacy and safety of PDE-5 inhibitors [J]. *Pediatrics*, 2017, 139(3): 1-23.
- [25] 曹祎明, 胡玉莲, 于凤琴, 等. 西地那非治疗新生儿缺氧性肺动脉高压的疗效及对患者血清 HIF-1 α , ET-1, iNOS 浓度的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(11): 1944-1947.
- [26] Ganzevoort W, Alfirevic Z, Yon D P, et al. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth Restriction a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data Meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Syst Rev*, 2014, 51(3): 23-33.
- [27] 刘冬立, 庞玉生. 西地那非治疗儿童先天性心脏病术前或术后合并肺动脉高压近期疗效和安全性的系统评价 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(5): 381-385.
- [28] 高婉婷, 王 莹, 李 岩, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的研究概述 [J]. *中国药房*, 2018, 29(11): 1577-1582.