

新生儿动脉导管未闭的高危因素分析

屈晓羽¹ 周先锋² 屈艺¹ 唐彬秩¹ 母得志¹

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西公共卫生学院卫生统计教研室, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 探讨新生儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)的高危因素,为PDA的预防提供临床依据。方法 以50例PDA新生儿为病例组,100例非PDA新生儿为对照组,采用 χ^2 检验、 t 检验或直线相关分析对两组患儿的临床资料进行分析,采用logistic回归分析研究PDA的独立危险因素。结果 PDA的发生与胎龄($r = -0.03, P < 0.05$)、出生体重($r = -0.04, P < 0.05$)呈负相关。出生时吸氧治疗为保护因素。宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带绕颈、1 min Apgar评分 <8 分、母孕期感染、合并缺氧缺血性脑病是新生儿PDA的独立高危因素。结论 避免母孕期感染、早产、低出生体重、缺氧的发生,有利于减少PDA的发生。

[中国当代儿科杂志,2011,13(5):388-391]

[关键词] 动脉导管未闭; 高危因素; 新生儿
[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)05-0388-04

Risk factors for patent ductus arteriosus in neonates

QU Xiao-Yu, ZHOU Xian-Feng, QU Yi, TANG Bin-Zhi, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Mu D-Z, Email: dezhimu@yahoo.com)

Abstract: Objective To identify the risk factors for patent ductus arteriosus (PDA) in neonates. **Methods** Fifty infants with PDA and 100 infants without PDA were enrolled. Chi-square test, Student's t test and the linear correlation analysis were used to study the clinical data. Logistic regression analysis was used to investigate the independent risk factors for PDA. **Results** The prevalence of PDA was negatively correlated with the gestation age ($r = -0.03, P < 0.05$) and birth weight ($r = -0.04, P < 0.05$). Oxygen inhalation was a protective factor for the development of PDA. Fetal distress, meconium-stained amniotic fluid, oligohydramnios, cord entanglement, 1 minute Apgar score <8 , maternal infection and hypoxic-ischemic encephalopathy were the independent risk factors for the development of PDA. **Conclusions** The incidence of PDA can be reduced by preventing maternal infection, premature birth, low birth weight and hypoxia. **[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (5):388-391]**

Key words: Patent ductus arteriosus; Risk factor; Neonate

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)是小儿先天性心脏病常见类型之一,占先天性心脏病发病总数的15%^[1]。动脉导管的持续开放,会引起一系列病理生理学改变,导致肺动脉高压、慢性肺疾病、颅内出血、充血性心力衰竭等严重后果^[2],是影响新生儿存活率和后遗症发生率的主要疾病之一,早期预防和早期诊断PDA有着重要的意义。PDA的病因尚不明确,国内研究也较少,本研究通过对2005~2010年我院新生儿科收治的PDA患儿的临床资料进行分析,探讨PDA发生的高危因素,为临床预防和早期诊断PDA提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择与诊断标准

选择2005年1月至2010年5月入住我院新生儿科的50例PDA患儿为病例组。另选择同期住院的100例非PDA患儿为对照组,对照组与病例组比例为2:1。PDA诊断标准为:超声心动图确诊。病例组和对照组的排除标准为:有其他原发心脏疾病。

1.2 方法

采用病例对照研究。通过参考相关文献,结合

[收稿日期]2010-09-01;[修回日期]2010-12-11
[作者简介]屈晓羽,女,硕士研究生。
[通信作者]母得志,教授。

本院实际情况,制作统一的 PDA 高危因素调查表进行病例信息采集。调查内容包括患儿性别、入院日龄(精确到小时)、胎龄、胎次、生产方式、宫内窘迫、羊水情况、脐带绕颈、出生体重、1 min Apgar 评分、出生时吸氧治疗、产前使用药物、母孕期疾病、家族遗传性心脏病史、合并其他疾病、临床症状和体征、超声心动图、治疗情况等。根据调查表统计结果,先应用成组 χ^2 检验进行单因素分析,筛选出相关高危因素($P<0.05,OR>1$),再将筛选出的高危因素纳入 logistic 多元回归模型进行多因素分析,计算回归系数、OR 值、95% CI 值,确定 PDA 的独立高危因素。为观察胎龄和出生体重与 PDA 之间的关联性,分别应用成组 t 检验、直线相关分析和分层统计方法进行分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料、单因素分析采用 χ^2 检验;计量资料描述采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),组间比较采用 t 检验;多因素分析采用 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

病例组 50 例,男 31 例,女 19 例,胎龄 36.8 ± 3.0 周,出生体重 2672 ± 700 g,平均入院日龄为 94.6 h。对照组 100 例,男 59 例,女 41 例,胎龄 37.8 ± 2.5 周,出生体重 2887 ± 783 g,平均入院日龄为 94.7 h。两组患儿在入院日龄上差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 胎龄和出生体重与 PDA 的关系

病例组的胎龄和出生体重明显低于对照组(t 分别为 1.99、1.59,均 $P<0.05$)。相关分析显示:PDA 与胎龄($r=-0.03,P<0.05$)、出生体重($r=-0.04,P<0.05$)呈负相关,PDA 随胎龄、出生体重的增加而减少,见表 1。

表 1 胎龄和出生体重与 PDA 的关系 [例(%)]

	胎龄(周)			出生体重(g)			
	<34	34~	≥ 37	<1500	1500~	2500~	>4000
对照组	6(37.5)	13(61.9)	81(71.7)	2(40.0)	15(50.0)	80(72.1)	3(75.0)
病例组	10(62.5)	8(38.1)	32(28.3)	3(60.0)	15(50.0)	31(27.9)	1(25.0)

2.3 单因素分析

两组在性别、生产方式(自然产)、羊水过多、母亲妊娠肝内胆汁淤积症、合并呼吸窘迫综合征

(RDS)、肺炎、贫血等方面差异无统计学意义($P>0.05$);而在早产、低出生体重、双胎、宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带绕颈、1 min Apgar 评分 <8 分、母孕期感染、母孕期糖尿病、合并缺氧缺血性脑病(HIE)、出生时吸氧治疗上差异有统计学意义($P<0.05$),其中早产、低出生体重、双胎、宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带绕颈、1 min Apgar 评分 <8 分、母孕期感染、母孕期糖尿病、合并 HIE 是 PDA 发生的高危因素($OR>1,95\%CI>1$),出生时吸氧治疗为保护因素($OR<1,95\%CI<1$),见表 2。发生例数为 0 的因素,如产前使用激素、家族遗传性心脏病史等未计入统计分析。

表 2 PDA 危险因素的单因素分析 (例)

因素	对照组	病例组	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
性别/男	59	31	0.13	0.72	1.09	0.68~1.74
自然产	25	9	0.93	0.33	0.75	0.41~1.38
羊水过多	1	1	0.25	0.62	1.51	0.37~6.15
肝内胆汁淤积症	1	3	3.21	0.07	2.33	1.26~4.30
RDS	2	3	1.66	0.20	1.85	0.87~3.93
肺炎	74	37	<0.01	1.00	1.00	0.60~1.68
贫血	6	3	<0.01	1.00	1.00	0.39~2.59
早产	19	18	5.18	<0.05	1.72	1.10~2.67
低出生体重	17	18	6.73	<0.05	1.85	1.20~2.86
双胎	6	8	3.94	<0.05	1.85	1.10~3.11
宫内窘迫	6	8	3.94	<0.05	1.85	1.10~3.11
羊水粪染	12	15	4.52	<0.05	1.64	1.09~2.48
羊水过少	2	7	8.51	<0.01	2.55	1.66~3.92
脐带绕颈	10	17	13.01	<0.01	2.35	1.56~3.54
1 min Apgar <8	10	11	3.99	<0.05	1.73	1.07~2.81
母孕期感染	1	4	5.07	<0.05	2.52	1.53~4.15
母孕期糖尿病	1	4	5.07	<0.05	2.52	1.53~4.15
HIE	10	11	3.99	<0.05	1.73	1.07~2.81
出生时吸氧治疗	31	7	5.09	<0.05	0.48	0.24~0.98

2.4 多因素分析

选择单因素分析有统计学意义的高危因素,包括早产、低出生体重、双胎、宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带缠绕、1 min Apgar 评分 <8 分、母孕期感染、母孕期糖尿病、合并 HIE 进行 logistic 回归分析,显示宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带缠绕、1 min Apgar 评分 <8 分、母孕期感染、合并 HIE 为 PDA 发生的独立高危因素($P<0.05,OR>1,95\%CI>1$),见表 3。

表 3 PDA 危险因素的多因素分析

因素	回归系数	P 值	OR 值	95% CI
宫内窘迫	1.40	0.04	4.03	1.12~14.58
羊水粪染	1.22	0.02	3.40	1.27~9.00
羊水过少	2.26	0.01	9.57	1.65~55.61
脐带缠绕	1.50	<0.01	4.49	1.68~12.00
1 min Apgar 评分 <8 分	1.28	0.02	3.60	1.22~10.57
母孕期感染	2.47	0.03	11.82	1.07~130.57
HIE	2.49	0.02	12.02	1.10~130.91

2.5 PDA 临床分析

2.5.1 临床症状和体征 50 例 PDA 患儿中,出现发绀和(或)气促者有 33 例(66%),其中 32 例合并肺炎,1 例合并 RDS,并且肺炎和 RDS 治愈后临床症状消失,无咳嗽、拒乳、呻吟等。出现心脏杂音者 19 例(38%),无心律失常、鼻扇、浮肿等。均未出现心力衰竭、心内膜炎等并发症。

2.5.2 实验室检查 超声心动图显示:均为管型;内径为 1~5 mm,平均为 1.8 mm;长径可测有 14 例,为 3~10 mm,平均为 5.07 mm;最高峰流速可测有 39 例,为 0.5~3.7 m/s,平均为 1.9 m/s;均为左向右分流。

2.5.3 治疗 50 例 PDA 患儿未采用药物(消炎痛、吲哚美辛、布洛芬)、介入或手术关闭动脉导管。

3 讨论

动脉导管是胎儿时期重要的血液循环通道,通常于出生后 24 h 内即发生功能上的关闭,其关闭是建立生后循环系统的关键步骤。在胎儿期主要是低氧和前列腺素维持动脉导管的开放,前列腺素由胎盘和动脉导管平滑肌细胞产生,在肺内灭活。出生后随着自主呼吸的建立和脐血管的阻断,肺循环压力下降,体循环阻力升高,动脉导管内氧分压升高,同时前列腺素的胎盘来源阻断,肺内灭活增加,共同促使动脉导管收缩,形成功能上的关闭^[3-4];动脉导管收缩进一步引起导管壁缺氧,细胞死亡,并产生生长因子,如转化生长因子- β 、血管内皮生长因子等,最终导致导管结构重建,形成解剖上的关闭^[5-6]。

PDA 多发于早产儿和低出生体重儿^[7-10]。据报道,足月儿 PDA 的发病率为 0.057%,早产儿为 20%,其中出生体重为 501~1500 g 的早产儿为 33.3%^[11-12]。本研究也显示早产和低出生体重是 PDA 发生的高危因素。目前的研究认为早产影响了动脉导管收缩机制的成熟过程从而导致 PDA 的发生^[13-15],胎龄越小,动脉导管收缩机制越不成熟,动脉导管不闭合的几率也就越高。因此,预防早产是减少 PDA 发生的重要措施,产妇应该定期产前检查,避免可能引起早产的因素。

本研究还显示 1 min Apgar 评分 < 8 分是 PDA 发生的独立高危因素。国内的研究也证实出生时窒息是早产儿 PDA 发生的危险因素^[16]。该因素的本质是缺氧,提示缺氧会导致 PDA 发生率增加。本研究同时显示出生时吸氧治疗是 PDA 的保护因素,进一步证明了该推论。近来的研究指出,氧诱导的动

脉导管收缩与导管上的氧敏感性钾离子通道调控电压门控性钙离子通道和 Rho/Rho 激酶信号通路相关^[17-20]。临床上应该高度重视妊娠期,尤其是产程开始后可能导致缺氧的因素,加强围产期保健和胎儿监护,及时处理高危妊娠;产房医护人员应该掌握新生儿的窒息复苏技术,对有缺氧可能的新生儿及时正确地进行评估和治疗,尽可能地避免缺氧或减少缺氧的程度。本研究显示宫内窘迫、羊水粪染、羊水过少、脐带绕颈、合并 HIE 为 PDA 发生的独立高危因素,国内外尚未见到同样报道。以上因素均与缺氧密切相关,其机制可能是上述因素加重了缺氧状态,导致 PDA 发生增加。因此医务人员一方面要重视产前产时保健,避免其发生,另一方面对于此类患儿应该引起警惕,加强监护,必要时做超声心动图以确诊。其中,存在羊水过少或 HIE 的新生儿患 PDA 的危险性约为不存在该因素的新生儿的 10 倍或 12 倍($OR = 9.57$; $OR = 12.02$)。羊水过少和 HIE 是 PDA 的强高危因素,尤其应该得到重视。

在胎儿期,任何内在或外在因素影响了心脏的发育,都可能使心脏发育异常,导致心脏畸形。国外已有研究报道母孕期感染是先天性心脏病发生的重要的高危因素^[21]。本研究更进一步证实,母孕期感染是 PDA 发生的独立高危因素,有母孕期感染史的新生儿患 PDA 的几率约为无母孕期感染史的新生儿的 11 倍($OR = 11.82$)。孕妇从确诊早孕开始,特别是在妊娠早期就应该加强自身保健,提高身体抵抗力,积极预防病毒性疾病。

国内外研究报道:产前应用地塞米松可以减少 PDA 的发生,而产前应用非甾体抗炎药、合并低血压、败血症、甲状腺机能减低可以增加 PDA 的发生^[7-8,16,22-24]。本研究中,存在上述因素的病例数过少未纳入最后的统计分析,今后需扩大样本量后进一步探讨。国外也有报道认为合并 RDS、母孕期糖尿病是 PDA 的高危因素^[8,25],本研究结果与之不符,可能是研究的群体差异所致。

综上所述,了解并掌握 PDA 发生的危险因素,加强产前保健工作,避免母孕期感染,避免早产、低出生体重和缺氧的发生,对有危险因素的患儿加强监护,将是预防 PDA 发生的重要措施。

[参 考 文 献]

- [1] 桂永浩. 动脉导管未闭[M]//沈晓明,王卫平. 儿科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:292-294.
- [2] Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. Pediatrics, 2010, 125(5):1020-1030.

- [3] Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period[J]. *Semin Perinatol*, 2010, 34(3):222-230.
- [4] Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron JC, Andelfinger G, Varma DR, et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(5):H2342-H2349.
- [5] Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus[J]. *Circulation*, 2006, 114(17):1873-1882.
- [6] Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(1):19-29.
- [7] Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(6):629-634.
- [8] Treszl A, Szabo M, Dunai G, Nobilis A, Kocsis I, Machay T, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism and prophylactic indomethacin treatment induced ductus arteriosus closure in very low birth weight neonates[J]. *Pediatr Res*, 2003, 54(5):753-755.
- [9] 任静霞,姜维,张凤仙,吴雅峰. 肺静脉血流频谱评价动脉导管未闭对早产儿左室舒张功能的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(4):369-370.
- [10] Fakhræe SH, Badiæe Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(5):399-403.
- [11] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12):1890-1900.
- [12] The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project[J]. *Pediatrics*, 1993, 91(3):540-545.
- [13] Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus[J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(5):477-481.
- [14] Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(10):728-730.
- [15] 蒋少华,陈忠东. 动脉导管未闭发病机制及药物治疗研究进展[J]. *西南国防医药*, 2010, 20(4):448-450.
- [16] 陈涵强,杨文庆,杨长仪. 早产儿动脉导管未闭危险因素临床分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2010, 25(1):24-27.
- [17] Thébaud B, Michelakis ED, Wu XC, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JR, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus[J]. *Circulation*, 2004, 110(11):1372-1379.
- [18] Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, Hashimoto K, Michelakis ED, et al. Developmental absence of the O₂ sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O₂ constriction contributing to patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(2):176-181.
- [19] Hong Z, Hong F, Olschewski A, Cabrera JA, Varghese A, Nelson DP, et al. Role of store-operated calcium channels and calcium sensitization in normoxic contraction of the ductus arteriosus[J]. *Circulation*, 2006, 114(13):1372-1379.
- [20] Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R, et al. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction[J]. *Circulation*, 2007, 115(13):1777-1788.
- [21] Grech V. Seasonality in live births with congenital heart disease in Malta[J]. *Cardiol Young*, 1999, 9(4):396-401.
- [22] Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(5):E56.
- [23] Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less[J]. *J Pediatr*, 1996, 128(4):470-478.
- [24] Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):5954-5963.
- [25] Hammoud MS, ElSORI HA, Hanafi EA, Shalabi AA, Fouda IA, Devarajan LV. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait[J]. *Saudi Med J*, 2003, 24(9):982-985.

(本文编辑:王庆红)