

论著·临床研究

## 不同治疗方式对早产儿动脉导管未闭的疗效及安全性评价

陈丹 毛健

(中国医科大学附属盛京医院新生儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** **目的** 探讨早产儿动脉导管未闭(PDA)的临床治疗方式及效果, 总结手术治疗PDA的经验。**方法** 2013年1月至2014年12月诊断为PDA并行手术治疗的早产儿19例为手术组, 同期未行手术治疗的19例PDA早产儿为非手术组。分析两组在病史因素、临床因素、病死率及主要并发症等方面的差异, 同时从术前准备及手术结果方面分析手术治疗的特点及临床效果。**结果** 非手术组早产儿胎龄及出生体重均大于手术组( $P<0.01$ ), 且生后1 min及5 min Apgar评分均高于手术组( $P<0.05$ ); 手术组患儿PDA直径、超声确诊时间及辅助通气时间均大于非手术组, 且药物治疗、左心房/主动脉根部(LA/AO)比值 $>1.3$ 及导管直径的平方/出生体重( $d^2/BW$ )比值 $>9\text{ mm}^2/\text{kg}$ 的发生率均高于非手术组( $P<0.05$ ); 手术组早产儿BPD发生率高于非手术组( $P<0.01$ ); 而死亡、脑白质损伤、颅内出血和NEC发生率在两组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 对有临床症状且内科保守治疗或药物治疗无好转的早产儿PDA, 外科结扎术是相对安全有效的方法。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1032-1038]

**[关键词]** 动脉导管未闭; 治疗; 早产儿

### Evaluation of therapeutic effects and safety of different treatment methods for premature patent ductus arteriosus

CHEN Dan, MAO Jian. Department of Neonatology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Mao J, Email: maojian827@aliyun.com)

**Abstract: Objective** To explore the clinical treatment methods and their effects in the treatment of premature patent ductus arteriosus (PDA) and to summarize the experience of surgical treatment for PDA. **Methods** Nineteen premature infants who were diagnosed with PDA and received surgical treatment between January 2013 and December 2014 were selected as the surgical group, and 19 premature infants with PDA who did not receive surgical treatment during the same period were selected as the non-surgical group. The differences in medical history, clinical conditions, mortality, and major complications between the two groups were analyzed, and the characteristics of surgical treatment and its clinical effects were analyzed from the aspects of preoperative preparation and surgical results. **Results** Compared with the surgical group, the gestational age and birth weight in the non-surgical group were significantly greater ( $P<0.01$ ), and Apgar scores for 1 and 5 minutes after birth were significantly higher in the non-surgical group ( $P<0.05$ ). The PDA diameter, time to confirmed ultrasonic diagnosis, and duration of auxiliary ventilation in the surgical group were greater than in the non-surgical group, and the incidence of drug therapy, left atrium/aortic root (LA/AO) ratio  $>1.3$ , and the square of catheter diameter/birth weight ( $d^2/BW$ ) ratio  $>9\text{ mm}^2/\text{kg}$  in the surgical group was significantly higher than in the non-surgical group ( $P<0.05$ ). Compared with the non-surgical group, the surgical group had a significantly higher incidence of bronchopulmonary dysplasia ( $P<0.01$ ), and there were no significant differences in the incidence of death, cerebral white matter damage, intracranial hemorrhage, and necrotizing enterocolitis between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** For premature infants with clinical symptoms and no improvement after conservative medical treatment or drug therapy, surgical ligation is a relatively safe and effective treatment method for PDA. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1032-1038]

**Key words:** Patent ductus arteriosus; Treatment; Premature infant

[收稿日期] 2015-06-04; [接受日期] 2015-08-06

[作者简介] 陈丹, 女, 硕士, 讲师。

[通信作者] 毛健, 男, 教授。

动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 在低出生体重的早产儿中较为常见, 正常体重的新生儿生后 3 d 内导管自发性关闭, 早产儿会持续更长时间<sup>[1]</sup>。生后第 3 天早产儿 PDA 的发生率为 40%~60%, 胎龄不同, 发生率存在差异<sup>[2-5]</sup>。由于早产儿肺循环毛细血管通透性高、心力储备低、重要脏器对低灌注敏感, PDA 早产儿易发生支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、肺出血、充血性心力衰竭、脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、早产儿骨发育不良、肾功能不全等情况<sup>[6-7]</sup>。此外, PDA 可以导致气管插管和机械通气时间延长及其他相关问题, 而早期关闭导管在心肺方面的正性作用早有报道<sup>[8]</sup>。目前关于早产儿 PDA 的治疗时机选择有 3 种: (1) 无论是否有导管开放的证据, 生后尽早预防性药物治疗; (2) 无临床表现但超声证实导管开放; (3) 出现 PDA 临床症状或明显的血流动力学改变。治疗手段包括保守治疗、药物治疗及手术结扎。一旦 PDA 发生, 保守治疗是我们最先采取的措施, 但对于不同胎龄、体重及导管直径的早产儿, 其效果尚不明确; 早产儿动脉导管的平滑肌过少, 药物治疗的作用有限, 其副作用可能加重 PDA 引起的重要脏器低灌注所致的并发症, 如肠缺血及坏死、脑室出血等; 随着对先天性心脏病的早期诊断及其病理生理学的深入认识, 外科手术逐渐成为早期治疗手段之一, 随着心脏外科的发展, 早产儿 PDA 结扎术后并发症发生率越来越低, 但总体来说, 外科手术的风险仍较药物治疗高。本文主要针对 25~34 周早产儿 PDA 的不同治疗方式进行探讨, 包括对手术及非手术治疗患儿的病史、临床资料、病死率及并发症等相关因素的分析, 同时总结手术治疗的经验。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院收治的 19 例行手术治疗的 PDA 早产儿为手术组, 同期未进行手术治疗的 PDA 早

产儿 19 例为非手术组, 所有患儿均在出现临床症状后进行心脏超声检查, 生后 72 h 导管仍未自发性关闭定义为 PDA。入选标准: (1) 胎龄 25~34 周 (175~238 d); (2) PDA 直径  $\geq 2.0$  mm; (3) 排除先天性紫绀型心脏病或 48 h 内死亡的病例; (4) 所有病例均出现导管开放临床症状。

### 1.2 调查资料

(1) 病史资料: 包括患儿胎龄、出生体重、性别、1 min 及 5 min Apgar 评分; 孕母年龄及是否有妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破病史。

(2) 临床资料: 包括临床发现 PDA 时间 (表现为听诊发现心脏杂音)、超声确诊 PDA 时间、手术时间、PDA 直径、左心房/主动脉根部 (LA/AO) 比值、导管直径的平方/出生体重 ( $d^2/BW$ ) 比值、辅助通气时间、是否药物治疗及是否存在肺出血、新生儿呼吸窘迫综合征、早发型败血症、晚发型败血症。其中手术治疗组中包括药物无效组及直接手术组, 药物无效组是指 1~2 疗程药物治疗后临床症状无缓解或加重的早产儿。

(3) 死亡及主要合并症情况: 包括死亡、脑白质损伤、颅内出血、BPD、NEC 的发生情况。

### 1.3 检查仪器

所有患儿均完善心脏超声及头部磁共振检查, 心脏超声采用 GE voluson E8、GE V730 及 Medison Accuvix 彩色超声诊断仪, 头部磁共振检查采用 Philips Intera Achieva 3.0T 磁共振仪。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗方式及结局

两组患儿在出现临床症状后均首先采用保守治疗, 包括控制液体量、维持恰当的血氧饱和度等。手术组 19 例患儿中, 先应用布洛芬治疗无效后再

行手术 13 例，其中 9 例使用布洛芬治疗 1 疗程，4 例治疗 2 疗程（用法为首剂 10 mg/kg 口服，首剂后 24 h、48 h 分别给予 5 mg/kg 口服），术后因心力衰竭死亡 1 人；因存在用药禁忌而直接手术治疗 6 例。非手术组 19 例患儿中，采用布洛芬治疗 6 例，均治疗 1 疗程，无死亡病例。

## 2.2 两组病史资料分析

非手术组早产儿胎龄及出生体重均大于手术组 ( $P < 0.01$ )，且生后 1 min 及 5 min Apgar 评分均高于手术组 ( $P < 0.05$ )；而性别、胎膜早破发生率及母孕期妊高症、糖尿病发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组病史资料比较

组别	例数	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	性别 (男/女)	Apgar 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )		孕母妊高症* [例 (%)]	妊娠期糖尿病* [例 (%)]	胎膜早破 [例 (%)]
					1 min	5 min			
非手术组	19	31.9 ± 1.7	1710 ± 356	9/10	8.1 ± 1.7	9.2 ± 1.0	3(16)	1(5)	10(53)
手术组	19	29.0 ± 2.3	1236 ± 404	10/9	6.3 ± 1.5	8.4 ± 0.9	4(21)	3(16)	6(32)
$t(\chi^2)$ 值		4.254	3.873	(0.105)	3.452	2.441	(<0.001)	(0.279)	(1.727)
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.746	0.001	0.020	1.000	0.597	0.189

注：\* 示该指标的数据统计方法采用校正  $\chi^2$  检验。

## 2.3 两组临床资料分析

手术组患儿 PDA 直径、超声确诊时间及辅助通气时间均大于非手术组，且药物治疗、LA/AO 比值 >1.3 及  $d^2/BW$  比值 >9 mm<sup>2</sup>/kg 的发生率均高

于非手术组 ( $P < 0.05$ )；而临床发现 PDA 时间以及肺出血、RDS、早发型败血症和晚发型败血症发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组临床资料比较

组别	例数	药物治疗 [例 (%)]	发现 PDA 时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	超声确诊 PDA 时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	PDA 直径 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	LA/AO>1.3 [例 (%)]	$d^2/BW > 9$ mm <sup>2</sup> /kg [例 (%)]
非手术组	19	6(32)	3.5 ± 1.6	14 ± 12	3.0 ± 0.6	9(47)	2(11)
手术组	19	13(68)	3.7 ± 1.7	23 ± 11	4.0 ± 0.7	16(84)	16(84)
$t(\chi^2)$ 值		(5.158)	-0.300	-2.384	-4.303	(5.729)	(20.689)
$P$ 值		0.023	0.766	0.023	<0.001	0.017	<0.001

续表 2

组别	例数	肺出血* [例 (%)]	RDS [例 (%)]	辅助通气时间 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , d]	早发型败血症* [例 (%)]	晚发型败血症 [例 (%)]
非手术组	19	0(0)	9(47)	1.0(0, 5.0)	3(16)	6(32)
手术组	19	3(16)	14(74)	34.0(27.0, 53.0)	2(11)	10(53)
$t(\chi^2)[Z]$ 值		(1.448)	(2.754)	[-5.209]	(<0.001)	(1.727)
$P$ 值		0.229	0.097	<0.001	1.000	0.187

注：\* 示该指标的数据统计方法采用校正  $\chi^2$  检验。手术组晚发型败血症均为手术前发生。PDA：动脉导管未闭；LA/AO：左心房/主动脉根部比值； $d^2/BW$ ：导管直径的平方/出生体重比值；RDS：呼吸窘迫综合征。

## 2.4 两组病死率及主要并发症分析

手术组早产儿 BPD 发生率高于非手术组 ( $P < 0.01$ )；而死亡、脑白质损伤、颅内出血和

NEC 发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组病死率及主要并发症比较 [例(%)]

组别	例数	死亡	脑白质损伤	颅内出血 *	BPD	NEC
非手术组	19	0(0)	9(47)	3(16)	3(16)	0(0)
手术组	19	1(5)	5(26)	1(5)	17(90)	1(5)
$\chi^2$ 值		-	1.810	0.279	20.689	-
P 值		1.000	0.179	0.597	<0.001	1.000

注: BPD: 支气管肺发育不良; NEC: 坏死性小肠结肠炎; 手术组 NEC 为手术前发生; \* 示该指标的数据统计方法采用校正  $\chi^2$  检验; - 示采用 Fisher 确切概率法, 无统计值。

### 3 讨论

一直以来, PDA 与早产儿病死率及不良预后之间的关系是我们试图关闭动脉导管的原因。PDA 中导管水平的左向右分流引起肺血流量增加, 从而加重肺脏疾病, 增加肺出血可能性, PDA 在早产儿药物抵抗性低血压、肾功能损伤、颅内出血及 PVL<sup>[9]</sup> 中也是一项独立的危险因素。对于胎龄小、低出生体重患儿的 PDA 治疗尤为重要, 这是因为: (1) 导管自发性关闭的几率非常低<sup>[10]</sup>; (2) 对药物治疗的反应非常差<sup>[11]</sup>; (3) 他们更容易发生明显血流动力学异常, 出现心肺合并症<sup>[12]</sup>。本研究选择 25~34 周的早产儿作为研究对象, 结果发现在胎龄及出生体重方面, 两组患儿有明显的统计学差异, 手术组早产儿胎龄更小、体重更低, 与目前研究观点一致<sup>[13]</sup>。在孕母年龄、妊娠期高血压、糖尿病及胎膜早破等孕期疾病史方面, 手术组与非手术组相比差异无统计学意义。出生 Apgar 评分手术组低于非手术组, 考虑与手术组患儿胎龄小, 神经功能发育更不完善相关, 且 Apgar 评分存在一定主观性, 因此不能认为其与 PDA 是否需要手术治疗相关。

在 PDA 用药时机方面, 预防性应用药物未发现明显短期及长期效果, 目前新生儿医生不推荐应用。对于超声诊断, 临床无症状性 PDA, 目前也不推荐使用布洛芬或吲哚美辛药物治疗。对于有症状或影响血流动力学的 PDA, 目前倾向于保守治疗失败后再应用药物治疗<sup>[14]</sup>。PDA 临床评估包括心脏杂音、心率增快、心前区搏动增强、脉压差增大及呼吸困难(对氧需求增加及通气条件的反复调节)<sup>[15]</sup>。此外, 影响血流动力学的 PDA 也可以通过心脏超声诊断, 需要满足以下标准:

(1) 证实存在左向右分流; (2) LA/AO 比值 >1.3; (3) 导管直径 >1.5 mm; (4) 心室舒张

期主动脉存在双向双期分流<sup>[16]</sup>。本研究中所有患儿导管直径均大于 1.5 mm, 非手术组 9 例患儿 LA/AO 比值大于 1.3, 6 例临床症状表现为心脏杂音及心率增快, 接受药物治疗后好转。手术组 16 例患儿 LA/AO 比值大于 1.3, 13 例接受药物治疗, 临床上除心脏杂音、心率增快外, 心前区搏动增强、肝脏增大、尿量减少及无法脱离辅助通气也为主要表现。药物治疗均为保守治疗失败后进行。

尽管在 PDA 管理上液体控制被广泛推荐<sup>[17]</sup>, 但其利弊并无系统评估。液体限制可以减少循环血量及肺循环负荷, 从而提高呼吸功能<sup>[18]</sup>, 但同时因为左心室前负荷降低, 左心室排出量减少, 也可以引起系统血流量下降<sup>[19]</sup>。目前没有足够的证据支持可以使用利尿剂预防及治疗血流动力学显著的 PDA (haemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA) 引起的充血性心力衰竭。恰当的氧合 (SaO<sub>2</sub> 90%~95%, 过高的 SaO<sub>2</sub> 可导致 ROP 的发生) 对于 PDA 关闭有利, 因此对于血氧饱和度低于正常的早产儿, 建议吸氧治疗, 在了一项回顾性研究中<sup>[20]</sup>, 血氧饱和度 83%~89% 组与 89%~94% 组相比, 发生 HS-PDA 的几率更高。药物治疗中, 吲哚美辛是目前在关闭导管中最为常用的环氧化酶 (COX) 抑制剂, 其疗效与胎龄、出生体重有关。Gersony 等<sup>[21]</sup> 发现在使用吲哚美辛的早产儿中, 体重 1000~1750 g 的 PDA 关闭率为 80%~86%, 小于 1000 g 为 54%。吲哚美辛的禁忌症包括已经证实或高度怀疑的重症感染, NEC, 活动性出血尤其是胃肠道及颅内出血, 凝血障碍, 血小板减少, 肾功能不全以及导管依赖性的先天性心脏病。另一种 COX 抑制剂布洛芬越来越多的应用于临床, 研究表明 1 疗程的布洛芬可以关闭 45%~92% 的导管, 2 疗程及 3 疗程的关闭率分别为 40%~54% 及 19%~66%<sup>[22-24]</sup>。布洛芬的禁忌症包括肾功能不全, 高胆红素血症, 胃肠道穿孔, 严

重的血小板减少<sup>[25]</sup>。与吲哚美辛相比,布洛芬在导管关闭率、病死率、颅内出血及BPD发生上无差异,但肾毒性及外周血管收缩等方面的发生率较低<sup>[26-27]</sup>,目前没有两者在长期神经系统预后方面的差别比较。近几年来,扑热息痛作为前列腺素合成酶抑制剂,成为另一类药物选择,在胎龄24~32周的早产儿研究中,其导管关闭率为83.3%~100%<sup>[28-29]</sup>。由于临床应用扑热息痛的资料有限,其有效性及安全性仍有待评估。自1963年开展第1例动脉导管结扎手术以来,许多作者提出早产儿PDA的外科手术治疗是安全有效的,但仍可能存在一些短期合并症,如单侧声带麻痹、横膈麻痹,术中出血,乳糜胸,气胸,术后短期内的心肺功能不全,肾上腺功能障碍及脊柱侧弯等。直到现在,关闭症状性PDA的策略仍在讨论中,标准尚未确定,关闭时间也存在争议<sup>[30]</sup>,先开始药物治疗还是手术治疗也很难决定<sup>[31]</sup>,目前手术治疗主要应用于药物治疗失败或存在药物禁忌症的患儿,但手术时间仍存在争议。本研究中,手术组13例应用布洛芬治疗,非手术组6例,两组患儿统计学分析提示差异有统计学意义,手术组药物治疗例数更多,考虑与手术组患儿PDA临床症状更明显、保守治疗效果不佳相关。在超声确诊PDA时间方面,非手术组更早,考虑与手术组患儿胎龄小,生命体征不稳定,早期无法外出进行超声检查相关。此外,手术组直径明显大于非手术组,LA/AO比值大于1.3的病例更多,说明直径大、症状性或血流动力学异常的PDA自发关闭的机会低,出现心肺功能障碍的可能性大,最终接受手术治疗的可能性高。但应注意,由于早产儿本身就容易存在呼吸暂停及对氧需求时间较长等情况,如果超声显示导管直径小(<2 mm),临床症状与导管的相关性较难把握,故本研究中所选病例直径均 $\geq 2$  mm。辅助通气时间手术组明显高于非手术组,且手术组术前所有病例均未脱离辅助通气,术后有2例患儿分别在第18、31天,其余17例患儿均在术后10 d内停止辅助通气,提示对于长期需要辅助通气的PDA患儿,手术治疗是最好的选择。此外,两组患儿在肺出血、RDS、败血症的发生方面差异无统计学意义,但在晚发型败血症中,手术组的发生率(53%)高于非手术组(32%),考虑与手术组患儿胎龄较小,免疫功

能更低,辅助通气时间长等因素相关,对于存在绒毛膜羊膜炎及(或)败血症的早产儿,PDA更需积极治疗,因为败血症不仅减少导管自发性关闭的可能性,也可以引发关闭导管的再开放<sup>[32]</sup>。本研究中两组患儿在病死率、脑白质损伤、颅内出血、NEC的发生率上比较差异无统计学意义,手术组患儿BPD发生率更高,除考虑可能与该组患儿PDA直径大、分流量多相关外,胎龄小、机械通气时间长也是其主要因素。

近年来,随着早产儿麻醉及围手术期管理的进步,外科手术技术学及方法学的改进与完善,外科手术已经成为PDA早期治疗手段之一。有报道提出如果接受2个疗程的布洛芬治疗后仍存在双向分流则应该进行手术治疗,否则PDA的不良预后发生率将随着时间的延长而增加<sup>[33]</sup>。也有研究分析了导管直径和PDA治疗疗效之间的关系,以 $d^2/BW$ 比值 $>9$  mm<sup>2</sup>/kg界定为手术治疗的参考<sup>[34]</sup>。本研究中手术组16例比值 $>9$  mm<sup>2</sup>/kg,明显多于非手术组,与上述研究相符。早期手术治疗可缩短新生儿开始肠道内营养的时间,加快体重增长<sup>[1]</sup>。但由于早产儿的解剖、生理发育不成熟,手术的耐受性差,转运途中高危性,动脉导管组织菲薄,稍有不慎就可能导致破裂,这些均为手术的限制因素。随着心脏外科技术的发展,早产儿PDA结扎术后并发症发生率已经越来越低。本研究中手术组患儿均顺利完成手术,1例术前即存在反复心功能衰竭,术后仍无法纠正死亡,1例术后1 d发生左侧气胸,经胸腔闭式引流等处理后痊愈,其余17例患儿手术效果良好,心肺功能均得到了明显改善,并逐渐脱离辅助通气和氧气,恢复正常生长。本文通过19例患儿的手术治疗,总结了一定的经验。首先,术前新生儿科、心脏外科、麻醉科共同会诊,对患儿手术风险充分评估;对合并肺炎或其他感染的早产儿术前控制好感染;建立静脉和动脉通路,方便术中监测相关指标。早产儿体表面积相对较大,皮下脂肪少,易发生低体温,需要注意从病房转移至手术室过程中的保暖;同时在转运过程中配以监护设备,严密监测患儿的生命体征。手术中根据早产儿的自身特点,选择合适的手术器械,加强术中保暖,尽量缩短手术时间。术中注意控制输液量及输液速度,避免输液过快引起心衰。麻醉师密切监测心率、血

压等指标,尤其是经皮血氧饱和度,早产儿略长时间压迫左肺往往导致血氧下降,影响心肌收缩,等麻醉师充分膨肺,血氧饱和度恢复正常后再继续手术。同时还应当注意严格无菌操作,以降低术后感染的发生率,保证治疗效果<sup>[35-36]</sup>。术后转运车送回新生儿病房,注意保暖,严密监测生命体征。高血压是PDA术后常见并发症,本研究手术组共有3例出现收缩压高于100 mm Hg,应用硝普纳持续静脉输注后逐渐降至正常。此外需要严格控制液体出入量,避免血流动力学波动,一般术后第1天液体入量控制在每小时3~4 mL/kg,并严密观察尿量及性状,每小时尿量应 $\geq 1$  mL/kg,监测血气分析,了解酸碱平衡及电解质情况。术后还容易出现肺不张及气胸等肺部并发症,需密切观察肺部体征,监测血氧饱和度,加强呼吸道管理,定时翻身拍背,避免痰液粘堵。此外,由于手术创伤使机体处于高代谢状态,能量消耗增加,需予以营养支持,如果术前已经开始肠道喂养,一般术后6 h根据情况开始部分胃肠喂养,逐渐增加奶量,能量不足部分肠外营养补足。心导管介入治疗年长儿PDA技术已经很成熟,早产儿PDA介入治疗的普及及规范化尚在探索中,需要对封堵器进一步的设计和开发<sup>[37]</sup>。本研究中手术组接受手术治疗时间为16~56 d,结局与非手术组差异不大。目前国外对手术疗效研究的群体胎龄及体重均小于国内,由于群体差异,手术风险性亦不同,因此手术指征、时间选择和结局也可能存在差异。

近年来,B型利钠肽(B-typenatriuretic peptide, BNP)、B型利钠肽原(proBNP)和N端B型利钠肽原(NT-proBNP)开始在预测hsPDA发生方面发挥作用, Lee等<sup>[38]</sup>认为,出生后24 h血BNP水平能预测hsPDA的发生,出生后24 h BNP的阈值(cutoff level)为200 pg/mL和900 pg/mL,预测hsPDA发生的敏感度分别为83.9%和54.8%,特异度则为61.9%和95.2%。在指导治疗策略选择上, Hsu等<sup>[39]</sup>指出高的基线BNP水平预示hsPDA患儿对吲哚美辛的反应性差而需要外科治疗,基线BNP水平 $>1805$  pg/mL预测hsPDA早产儿对吲哚美辛治疗无反应的敏感度和特异度分别为88%和87%。但是, BNP和NT-proBNP的水平除受胎龄和日龄影响外,心功能不全、肺动脉高压、败血症、BPD等疾病同样对

其测量值有影响;同时,由于测量方法和所用仪器不同,正常测量值范围尚无统一标准。此外, Letzner等<sup>[40]</sup>在一项关于C端内皮素原-1(CT-proET-1)的研究中认为, CT-proET-1在确定早产儿PDA是否需要干预上有应用前景。生物标记物在早产儿hsPDA发生、药物治疗的反应及早产儿PDA治疗策略的选择上的作用值得我们进一步研究。

早期PDA治疗的策略应该根据临床、超声、血流动力学的特点等进行个体化分析。对药物治疗无好转或存在药物禁忌症者,尤其是胎龄小、体重低、导管直径大、对血流动力学有影响、需要长期机械通气的患儿,外科手术结扎是有效的治疗方法。明确治疗时机,甚至跳过药物治疗环节而直接接受手术治疗,既可避免药物治疗不良反应发生,又减少因延误手术时机而造成的不良后果。经过充分的术前准备,配合规范娴熟的外科技巧,加强术后管理,PDA手术治疗是安全可行的。本研究由于总样本量及直接手术样本量较少,对哪些早产儿适合直接手术治疗,哪些适合药物治疗无效后行手术治疗未能进行分析,这将是我們下一步研究的重点。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hsiao CC, Wung JT, Tsao LY, et al. Early or late surgical ligation of medical refractory patent ductus arteriosus in premature infants[J]. J Formos Med Assoc, 2009, 108(1): 72-77.
- [2] Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat it?[J]. J Paediatr Child Health, 2012, 48(9): 753-758.
- [3] Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all?[J]. Semin Perinatol, 2012, 36(2): 123-129.
- [4] Meyer S. PDA in neonates-please doctor act individually![J]. Acta Paediatr, 2012, 101(4): 145-146.
- [5] Schena F, Ciarmoli E, Mosca F. Patent ductus arteriosus: wait and see?[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(3): 2-4.
- [6] Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, et al. Patent ductus arteriosus in premature neonates[J]. Drugs, 2012, 72(7): 907-916.
- [7] Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants[J]. J Perinatol, 2012, 32(12): 953-958.
- [8] Markham M. Patent ductus arteriosus in the premature infant: a clinical dilemma[J]. Newborn Infant Nurs Rev, 2006, 6(3): 151-157.
- [9] Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, et al. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal

- shunting?[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(6): 353-358.
- [10] Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4): 1113-1121.
- [11] Alexander F, Chiu L, Kroh M, et al. Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(1): 112-117.
- [12] Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment[J]. *J Pediatr*, 2010, 157(3): 381-387.
- [13] Hammerman C, Aramburo MJ. Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr*, 1990, 117(5): 771-776.
- [14] Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers?[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 676192.
- [15] Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, et al. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995, 149(10): 1136-1141.
- [16] Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(4): 202-207.
- [17] Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus[J]. *Semin Neonatol*, 2003, 8(6): 425-432.
- [18] De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, et al. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 404-408.
- [19] Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (12): CD000503.
- [20] Noori S, Patel D, Friedlich P, et al. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(8): 553-557.
- [21] Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study[J]. *J Pediatr*, 1983, 102(6): 895-906.
- [22] Kushnir A, Pinheiro JM. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2011, 11: 8.
- [23] Richards J, Johnson A, Fox G, et al. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): 287-293.
- [24] van der Lugt NM, Lopriore E, Bokenkamp R, et al. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(11): 1673-1677.
- [25] Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2005, 21(1): 56-58.
- [26] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (4): CD003481.
- [27] Jones LJ, Craven PD, Attia J, et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011, 96(1): 45-52.
- [28] Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(1): 94.
- [29] Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants[J]. *Neonatology*, 2013, 103(3): 166-169.
- [30] Hansen TW. Patency of the ductus arteriosus in the newborn-Now you want it, now you don't[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8(3): 302-303.
- [31] Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (1): CD003951.
- [32] Schena F, Ciarmoli E, Mosca E. Patent ductus arteriosus: wait and see?[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(3): 2-4.
- [33] Vida VL, Lago P, Salvadori S, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(5): 1509-1515.
- [34] Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(1): 78-82.
- [35] 朱燕林, 郭立琳, 徐瑞焱, 等. 极低体重早产儿动脉导管未闭的治疗 [J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(9): 700-702.
- [36] Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(12): 826-831.
- [37] Baruteau AE, Hascoet S, Baruteau J, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: past, present and future[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014, 107(2): 122-132.
- [38] Lee JH, Shin JH, Park KH, et al. Can early B-type natriuretic peptide assays predict symptomatic patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants?[J]. *Neonatology*, 2013, 103(2): 118-122.
- [39] Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr*, 2010, 157(1): 79-84.
- [40] Letzner J, Berger F, Schwabe S, et al. Plasma C-terminal proendothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus[J]. *Neonatology*, 2012, 101(2): 116-124.

( 本文编辑: 万静 )