

有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿 布洛芬治疗失败的危险因素分析

吴梓琪¹ 张漪¹ 周茜茜¹ 刘沁² 程实³ 夏世文¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院新生儿科, 湖北武汉 430070;

2. 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院超声科, 湖北武汉 430070;

3. 武汉科技大学医学院, 湖北武汉 430065)

【摘要】目的 研究有血流动力学意义的动脉导管未闭 (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA) 早产儿布洛芬治疗失败的高危因素。**方法** 回顾性收集华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院新生儿科2018年1月—2023年6月收治的胎龄<34周hsPDA早产儿的临床资料, 根据治疗方式的不同分为布洛芬组(95例)和布洛芬+手术组(44例), 采用二元logistic回归分析探讨hsPDA早产儿布洛芬治疗失败的高危因素。**结果** 二元logistic回归分析显示, 动脉导管直径增大、大脑中动脉阻力指数(resistance index, RI)值 ≥ 0.80 、总有创机械通气时间延长是hsPDA早产儿布洛芬治疗失败的高危因素($P < 0.05$)。受试者操作特征曲线分析显示, 动脉导管直径 > 2.85 mm, 大脑中动脉RI值 ≥ 0.80 , 总有创机械通气时间 > 16 d对hsPDA早产儿布洛芬治疗失败具有预测价值($P < 0.05$); 三者联合预测价值最高, 曲线下面积为0.843, 灵敏度为86.5%, 特异度75.0% ($P < 0.05$)。**结论** 动脉导管直径 > 2.85 mm、大脑中动脉RI值 ≥ 0.80 、总有创机械通气时间 > 16 d是hsPDA早产儿布洛芬治疗失败的高危因素, 并对临床上布洛芬治疗失败需手术治疗具有重要参考意义。

【中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 343-349】

【关键词】 动脉导管未闭; 布洛芬治疗; 动脉导管未闭手术结扎; 高危因素; 早产儿

Risk factors for the failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus

WU Zi-Qi, ZHANG Yi, ZHOU Qian-Qian, LIU Qin, CHENG Shi, XIA Shi-Wen. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China (Xia S-W, Email: shiwenxia66@163.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for the failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA). **Methods** A retrospective collection of clinical data was conducted on preterm infants with a gestational age of < 34 weeks who were diagnosed with hsPDA and treated at the Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, from January 2018 to June 2023. The subjects were divided into two groups based on the treatment approach: the ibuprofen group (95 cases) and the ibuprofen plus surgery group (44 cases). The risk factors for the failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hsPDA were identified by binary logistic regression analysis. **Results** The binary logistic regression analysis revealed that an increased diameter of the ductus arteriosus, a resistance index (RI) value of the middle cerebral artery ≥ 0.80 , and prolonged total invasive mechanical ventilation time were risk factors for the failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hsPDA ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that a ductus arteriosus diameter > 2.85 mm, a middle cerebral artery RI value ≥ 0.80 , and a total invasive mechanical ventilation time > 16 days had significant predictive value for the failure of ibuprofen

【收稿日期】2023-10-30; 【接受日期】2024-02-27

【基金项目】中国疾控中心妇幼中心母婴营养与健康研究项目(2022FYH002)。

【作者简介】吴梓琪, 女, 硕士研究生, 住院医师。

【通信作者】夏世文, 男, 主任医师, 教授。Email: shiwenxia66@163.com。

treatment in preterm infants with hsPDA ($P<0.05$). The combined predictive value of these three factors was the highest, with an area under the curve of 0.843, a sensitivity of 86.5%, and a specificity of 75.0% ($P<0.05$). **Conclusions** A ductus arteriosus diameter >2.85 mm, a middle cerebral artery RI value ≥ 0.80 , and a total invasive mechanical ventilation time >16 days are risk factors for the failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hsPDA, and they are of significant predictive value for the necessity of surgical treatment following the failure of ibuprofen treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 343-349]

Key words: Patent ductus arteriosus; Ibuprofen treatment; Surgical ligation of the ductus arteriosus; Risk factor; Preterm infant

动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 是新生儿常见先天性心脏病, 当PDA伴有肺高灌注和全身低灌注的临床表现和超声心动图征象时, 则定义为有血流动力学意义的PDA (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA) [1]。hsPDA与许多不良结局有关, 包括高病死率、呼吸机依赖、肺出血、心力衰竭、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、脑室内出血、脑室周围白质软化、坏死性小肠结肠炎、急性肾损伤、早产儿视网膜病变等 [2-4]。口服布洛芬治疗是国内治疗早产儿hsPDA的主要方法, 但有大量研究显示, 布洛芬治疗hsPDA失败率达20%~50%, 且布洛芬关闭hsPDA失败后可能需手术结扎治疗 [5-7]。目前布洛芬治疗hsPDA失败的高危因素仍不明确。因此, 本研究收集hsPDA布洛芬治疗、布洛芬+手术治疗患儿的临床资料进行回顾性研究, 分析hsPDA早产儿布洛芬治疗失败的高危因素, 从而为hsPDA早产儿临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院新生儿科2018年1月—2023年6月收治的胎龄 <34 周, 行布洛芬治疗的hsPDA早产儿作为研究对象。根据治疗方式的不同分为布洛芬组和布洛芬+手术组。纳入标准: 胎龄 <34 周hsPDA早产儿且接受布洛芬等内科治疗的患儿。排除标准: (1) 复杂先天性心脏病或者先天畸形; (2) 染色体或遗传代谢性疾病; (3) 临床资料不完整。本研究经华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院医学伦理委员会批准 (2023VIEC-110) 并豁免知情同意。

1.2 研究方法

收集所有研究对象的临床资料。(1) 新生儿一般情况: 性别、胎龄、出生体重、小于胎龄儿

(small for gestational age, SGA)、受孕方式、双胎或多胎、分娩方式; (2) 母亲孕期情况: 孕期疾病 (糖尿病、高血压、甲状腺功能减退、感染等)、产前硫酸镁的使用、产前类固醇的使用、胎膜早破、胎盘早剥史; (3) 手术前新生儿临床资料: 生后Apgar评分、肺泡表面活性物质的使用、生后48 h内最低舒张压、生后48 h内最大脉压差、生后48 h内最大吸氧浓度、生后第1周平均液体量、布洛芬的使用、手术时日龄、手术时纠正胎龄、手术时体重、宫外发育迟缓、布洛芬治疗与手术间隔时间、高血糖、血小板减少、早发型败血症、喂养不耐受、达全肠内营养时间、肺出血、肺动脉高压、中重度BPD、心源性休克、呼吸支持等情况; (4) 治疗前72 h内超声指标 (布洛芬组为布洛芬治疗前72 h内、布洛芬+手术组为手术治疗前72 h内): 动脉导管直径、左心房与主动脉根部比值、大脑中动脉阻力指数 (resistance index, RI) 值。

1.3 诊断标准

hsPDA诊断标准 [8-9]: (1) 心脏超声检查明确存在左向右分流 (或双向双期分流); (2) 左心房与主动脉根部比值 >1.3 ; (3) 导管直径 >1.5 mm; (4) 存在以下临床征象之一, 即心脏杂音、水冲脉、心动过速、心前区搏动增强、脉压差增大、呼吸情况恶化。

达全肠内营养时间 [10]: 肠内喂养量达150 mL/(kg·d) 的日龄。

喂养不耐受: 存在呕吐和/或腹胀症状; 24 h内存在2次及以上胃潴留量大于前次喂养量的50%; 打乱肠内喂养计划, 减奶量或连续2 d及以上奶量无法增加; 患儿满足以上3项中的2项即可确诊 [11]。

SGA、高血糖、血小板减少、早发型败血症、心源性休克、BPD、心功能不全等诊断标准参考《实用新生儿学》第5版 [12]。

1.4 治疗方法

布洛芬组: 根据hsPDA诊断标准, 临床存在

心前区搏动明显、可闻及收缩期杂音、心动过速、严重肺出血、血压不稳定、机械通气参数要求高等症状显著的患儿予以口服布洛芬治疗。布洛芬使用剂量：首剂 10 mg/kg，第 2、3 剂为 5 mg/kg，每剂间隔 24 h，共 3 剂为 1 个疗程，1 个疗程治疗失败重复 1 个疗程。同时，布洛芬 1 个疗程结束后 24 h 内复查心脏超声。

布洛芬+手术组：布洛芬 2 个疗程治疗结束后，心脏超声提示动脉导管持续开放，临床存在心功能不全、喂养不耐受、撤机困难，以及消化道、肾脏或脑部等重要脏器灌注不足等症状显著的患儿考虑手术结扎治疗。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析处理。非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U

检验；计数资料以例和率（%）表示，率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。危险因素分析采用二元 logistic 回归分析。预测效能评估采用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线），计算曲线下面积（area under the curve, AUC）、灵敏度、特异度等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 139 例 hsPDA 早产儿，其中布洛芬组 95 例（68.3%），布洛芬+手术组 44 例（31.7%）。2 组患儿性别、胎龄、出生体重、是否为 SGA、受孕方式、双胎或多胎、分娩方式、母孕期情况等方面比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 1。

表 1 2 组早产儿一般情况及母孕期情况比较

项目	布洛芬组 ($n=95$)	布洛芬+手术组 ($n=44$)	Z/χ^2 值	P 值
新生儿一般情况				
男婴 [例(%)]	43(45)	14(32)	2.247	0.134
胎龄 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 周	30.5(28.1, 32.4)	29.3(28.0, 32.1)	-1.386	0.167
出生体重 $[M(P_{25}, P_{75})]$, g	1 420(1 150, 1 650)	1 235(1 063, 1 600)	-1.420	0.156
SGA [例(%)]	18(19)	8(18)	0.120	0.914
人工受孕 [例(%)]	17(18)	12(27)	1.602	0.206
双胎或多胎 [例(%)]	23(24)	18(41)	4.032	0.051
剖宫产 [例(%)]	67(71)	26(59)	1.176	0.183
母孕期情况 [例(%)]				
产前使用硫酸镁	21(22)	5(11)	2.282	0.131
产前使用类固醇	63(66)	33(75)	1.061	0.303
妊娠合并感染	14(15)	6(14)	0.030	0.863
妊娠合并贫血	2(2)	4(9)	-	0.060
妊娠高血压	26(27)	10(23)	0.338	0.561
妊娠糖尿病	16(17)	9(21)	0.266	0.606
妊娠合并甲状腺功能减退	9(9)	5(11)	-	0.732
胎膜早破	14(15)	12(27)	3.108	0.078
胎盘早剥	16(17)	5(11)	0.704	0.402

注：[SGA] 小于胎龄儿。

2.2 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的单因素分析

与布洛芬组对比，布洛芬+手术组生后 5 min Apgar 评分更低，总有创机械通气时间更长，治疗前 72 h 内动脉导管直径更宽，以及喂养不耐受、肺出血、肺动脉高压、大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 的比例更高（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的二元 logistic 回归分析

以布洛芬治疗是否失败为因变量（1=是，0=否），以表 2 单因素分析中有统计学意义的指标（5 min Apgar 评分、喂养不耐受、肺动脉高压、总有创机械通气时间、肺出血、动脉导管直径、大

脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80) 为自变量, 建立二元 logistic 回归模型, 结果显示, 动脉导管直径增大、大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 、总有创机械通气时间延长是 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的高危因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的单因素分析

项目	布洛芬组 (n=95)	布洛芬+手术组 (n=44)	t/Z/ χ^2 值	P 值
手术前临床资料				
1 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	8.0(6.0, 8.0)	7.0(5.3, 8.0)	-1.638	0.101
5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 10)	9(8, 9)	-1.986	0.047
PS 的应用 [例(%)]	65(68)	32(73)	0.264	0.607
最低舒张压 [$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	28.0(23.0, 32.0)	29.5(23.0, 34.8)	-0.783	0.430
最大吸氧浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	30.0(30.0, 40.0)	40.0(30.0, 47.5)	-1.130	0.260
第 1 周平均液体量 [$\bar{x} \pm s$, mL/(kg·d)]	100 $\pm$ 12	101 $\pm$ 12	-0.687	0.490
布洛芬治疗 [例(%)]	95(100)	44(100)	-	0.146
手术日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	-	23.0(17.0, 33.3)	-	-
手术时体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	-	1 500(1 300, 1 900)	-	-
布洛芬治疗与手术间隔时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	-	11.5(7.0, 19.0)	-	-
手术时纠正胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	-	33.5 $\pm$ 2.2	-	-
高血糖 [例(%)]	20(21)	8(18)	0.154	0.695
血小板减少 [例(%)]	12(13)	9(20)	1.435	0.231
早发型败血症 [例(%)]	29(31)	16(36)	0.468	0.494
喂养不耐受 [例(%)]	50(53)	32(73)	5.020	0.025
达全肠内营养时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	20.0(14.0, 30.0)	27.0(14.3, 32.0)	-1.112	0.270
宫外发育迟缓 [例(%)]	50(53)	29(66)	2.161	0.142
肺炎 [例(%)]	28(29)	18(41)	1.776	0.183
肺出血 [例(%)]	20(21)	17(39)	4.760	0.029
中重度 BPD [例(%)]	41(43)	26(59)	3.058	0.080
肺动脉高压 [例(%)]	7(7)	9(20)	5.056	0.025
心功能不全 [例(%)]	58(61)	34(77)	3.535	0.060
心源性休克 [例(%)]	9(9)	8(18)	2.124	0.145
手术前有创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	-	20.0(8.3, 30.0)	-	-
总有创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6.0(2.0, 15.0)	23.0(9.3, 33.8)	-5.079	<0.001
总无创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	20.0(9.0, 34.0)	24.0(14.3, 32.8)	-0.927	0.354
治疗前 72 h 内超声				
动脉导管直径 [$M(P_{25}, P_{75})$, mm]	2.4(2.0, 3.1)	3.0(2.7, 3.6)	-3.438	0.001
左心房内径/主动脉根部内径 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.4(1.1, 1.6)	1.3(1.2, 1.6)	-0.158	0.874
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.70 [例(%)]	79(94)*	44(100)	-	0.100
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.75 [例(%)]	65(77)*	37(84)	0.803	0.370
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 [例(%)]	49(58)*	39(89)	12.342	<0.001
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.85 [例(%)]	21(25)*	14(32)	0.676	0.411
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.90 [例(%)]	2(2)*	3(7)	-	0.220

注: [PS] 肺泡表面活性物质; [BPD] 支气管肺发育不良; [RI] 阻力指数。*示布洛芬组有大脑中动脉 RI 值病例数为 84 例。

2.4 动脉导管直径、大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 、总有创机械通气时间对 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的预测价值

ROC 曲线分析显示, 动脉导管直径、大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 、总有创机械通气时间对 hsPDA 早

产儿布洛芬治疗失败均有预测价值 ($P < 0.05$); 三者联合预测价值最高 ($P < 0.05$), AUC 为 0.843 (95%CI: 0.759~0.902), 灵敏度为 86.5%, 特异度 75.0%。见表 4。

表 3 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的二元 logistic 回归分析

项目	赋值	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
5 min Apgar 评分	连续型变量	-0.033	0.135	0.059	0.809	0.968	0.743~1.261
肺出血	0=否, 1=是	-0.231	0.574	0.162	0.687	0.794	0.258~2.445
肺动脉高压	0=否, 1=是	0.900	0.891	1.019	0.313	2.459	0.429~14.107
总有创机械通气时间	连续型变量	0.062	0.016	15.689	<0.001	1.064	1.032~1.089
喂养不耐受	0=否, 1=是	0.274	0.493	0.308	0.579	1.315	0.500~3.457
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80	0=否, 1=是	1.295	0.587	5.020	0.025	3.650	1.176~11.328
动脉导管直径	连续型变量	0.858	0.285	9.003	0.003	2.357	1.348~4.124
常量	-	-5.561	1.193	21.711	<0.001	0.004	-

注: [RI] 阻力指数。

表 4 动脉导管直径、大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.8 、总有创机械通气时间对 hsPDA 早产儿布洛芬治疗失败的预测价值

项目	AUC	最佳截断值	95% <i>CI</i>	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
动脉导管直径 (mm)	0.715	2.85	0.626~0.804	0.735	0.627	<0.001
大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80	0.640	0.8	0.543~0.737	0.868	0.601	0.009
总有创机械通气时间 (d)	0.781	16	0.699~0.862	0.700	0.771	<0.001
三者联合预测	0.843	-	0.759~0.902	0.865	0.750	<0.001

注: [RI] 阻力指数。

3 讨论

由于早产儿动脉导管平滑肌对生后高氧反应性差及血浆前列腺素水平较高等因素影响, 导致动脉导管常持续开放, 并容易进展为 hsPDA, 引起血流动力学紊乱及心、脑、肺等相关并发症^[4]。hsPDA 的治疗主要包括药物治疗和手术结扎治疗。目前布洛芬是临床上治疗 hsPDA 的一线药物, 但布洛芬治疗常导致 hsPDA 关闭失败而需手术结扎治疗。本研究中, 31.7% 的患儿布洛芬治疗失败需手术结扎治疗, 手术中位日龄为 23 d, 与一项欧洲大样本研究^[13]一致。

血流动力学的改变是 hsPDA 最显著的特征, 动脉导管的开放程度及分流量的大小是影响全身血流动力学改变的关键因素^[14]。持续开放的动脉导管会明显增加肺血流量及左心室容量负荷, 同时减少体循环血流量, 并导致心力衰竭、肺出血、脑损伤等不良结局^[15-16]。导管直径越宽, 左向右分流越大, 药物疗效越差而可能需手术治疗^[17]。有研究显示, 动脉导管直径增大是 hsPDA 可能需手术治疗的高危因素^[18-19]。Kwinta 等^[20]发现需要手术结扎治疗的导管直径为 2.6 mm。本研究结果显示, 布洛芬+手术组导管直径显著高于布洛芬组。通过 ROC 曲线分析显示, 动脉导管直径最佳截断值为 2.85 mm 时能较好预测 hsPDA 布洛芬治疗

失败可能需手术结扎治疗, AUC 为 0.715, 灵敏度为 73.5%, 特异度 62.7%, 与上述研究^[20]相似。

hsPDA 常引起脑血流动力学的改变。大脑中动脉 RI 值是反映脑血管阻力的重要指标, 与脑血流动力学的改变密切相关。大脑中动脉血管阻力增加, 使脑组织氧摄取增加, 脑灌注和脑氧合减少。有报道显示, 大脑中动脉 RI 值 >0.7 是脑血管功能失调的重要标志之一, 当大脑中动脉 RI 值 >0.75 , 则提示存在缺血缺氧^[21]。动脉导管分流量越大, 大脑中动脉 RI 值升高越明显, 在分流较大的 hsPDA 中, 大脑中动脉 RI 值为 0.82~1.20^[22-24]。本研究单因素分析显示, 布洛芬+手术组大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 比例明显高于布洛芬组; 二元 logistic 回归分析结果显示大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 是 hsPDA 布洛芬治疗失败可能需手术治疗的危险因素。并且在 ROC 曲线分析中, 本研究发现大脑中动脉 RI 值 ≥ 0.80 是预测 hsPDA 布洛芬治疗失败需手术治疗的重要指标, AUC 为 0.640, 灵敏度为 86.8%, 特异度为 60.1%。

hsPDA 常导致患儿对呼吸机依赖, 尤其是药物治疗失败需手术结扎的患儿有创机械通气时间明显延长。有研究显示, 药物治疗失败需手术治疗的患儿有创机械通气时间的中位数为 25 d^[9]。本研究显示, 布洛芬治疗失败需手术患儿中位有创机械通气时间为 23 d, 高于布洛芬组。这与 hsPDA 的

病理特征密切相关。一方面, 动脉导管持续开放增加了肺循环血容量, 损害毛细血管内皮并刺激炎症导致肺水肿^[25]。同时, 早产儿因肺泡表面活性物质缺乏而发生肺水肿、肺顺应性降低^[15]; 另一方面, 长期的机械通气使炎性介质分泌增加, 抑制新生血管生长、损害肺泡发育、加重肺水肿。以上因素的相互作用, 导致hsPDA患儿对有创机械通气的依赖, 且增加长期住院的风险^[25-26]。本研究中, 有创机械通气时间延长是hsPDA患儿布洛芬治疗失败需手术治疗的危险因素。根据ROC曲线分析, 总有创机械通气时间最佳截断值为16 d, 可以预测hsPDA布洛芬治疗失败需进行手术结扎治疗, AUC为0.781, 灵敏度为70.0%, 特异度为77.1%。

本研究的不足之处有: 本研究为单中心回顾性病例对照研究, 样本量相对较小; 在大脑中动脉RI值分析中, 由于资料不全, 布洛芬组仅纳入84例早产儿; 纳入分析的影响因素较多, 可能存在混杂因素等。

综上所述, 动脉导管直径增大、大脑中动脉RI值 ≥ 0.80 、有创机械通气时间延长是hsPDA早产儿布洛芬治疗失败的高危因素。动脉导管直径 > 2.85 mm、大脑中动脉RI值 ≥ 0.80 、有创机械通气时间 > 16 d对hsPDA早产儿布洛芬治疗失败需手术治疗具有预测价值, 尤其是三者联合预测价值更高, AUC为0.843, 灵敏度为86.5%, 特异度为75.0%。因此, 对于动脉导管直径 > 2.85 mm、大脑中动脉RI值 ≥ 0.80 、有创机械通气时间 > 16 d的hsPDA早产儿布洛芬治疗失败可能性大, 需考虑手术结扎治疗。

作者贡献声明: 吴梓琪负责采集、分析数据及撰写文章; 张漪、周茜茜参与研究设计; 刘沁、程实参与数据采集; 夏世文负责研究设计并指导文章修改。

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(10): 674-681. PMID: 10974130. DOI: 10.1056/NEJM200009073431001.
- [2] Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, et al. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane systematic reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD013588. PMID: 37039501. PMCID: PMC10091483. DOI: 10.1002/14651858.CD013588.pub2.
- [3] Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: does it matter? [J]. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2020, 7(1): 9-12. PMID: 32373696. PMCID: PMC7193069. DOI: 10.1016/j.ijpam.2019.12.001.
- [4] Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e20201209. PMID: 33093140. PMCID: PMC7605084. DOI: 10.1542/peds.2020-1209.
- [5] 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. PMID: 12014386. DOI: 10.1007/s00431-002-0915-y.
- [6] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD003481. PMID: 32045960. PMCID: PMC7012639. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
- [7] Lee JH, Lee HJ, Park HK, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm neonates weighing less than 1500 g: a 9-year single center experience[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 144. PMID: 32552772. PMCID: PMC7298442. DOI: 10.1186/s13019-020-01191-2.
- [8] Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(3): CD003951. PMID: 23543527. PMCID: PMC7027388. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.pub3.
- [9] 姜静婧, 李正红, 张朕杰, 等. 有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿手术治疗危险因素巢式病例对照研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(3): 210-214. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220425-00449.
- [10] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 423-442. PMID: 25580815. PMCID: PMC4303848. DOI: 10.3390/nu7010423.
- [11] Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis[J]. *Adv Neonatal Care*, 2011, 11(3): 149-154. PMID: 21730906. DOI: 10.1097/ANC.0b013e31821ba28e.
- [12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [13] Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, et al. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a European population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes[J]. *Neonatology*, 2017, 111(4): 367-375. PMID: 28125815. DOI: 10.1159/000454798.
- [14] Tissot C, Singh Y. Neonatal functional echocardiography[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(2): 235-244. PMID: 32068595. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000887.
- [15] Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(4): 235-

242. PMID: 29958703. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.05.006.
- [16] Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage[J]. *J Pediatr*, 2000, 137(1): 68-72. PMID: 10891824. DOI: 10.1067/mpd.2000.106569.
- [17] 刘太祥, 马晓路, 陈正, 等. 极低出生体重儿动脉导管未闭手术结扎时机的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(5): 500-506. PMID: 35644189. PMCID: PMC9154378. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2112151.
- [18] Toyoshima K, Isayama T, Kobayashi T, et al. What echocardiographic indices are predictive of patent ductus arteriosus surgical closure in early preterm infants? A prospective multicenter cohort study[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(6): 512-518. PMID: 31256929. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.004.
- [19] Masutani S, Isayama T, Kobayashi T, et al. Ductus diameter and left pulmonary artery end-diastolic velocity at 3 days of age predict the future need for surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a post-hoc analysis of a prospective multicenter study[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(6): 487-492. PMID: 34481720. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.08.007.
- [20] Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, et al. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus? [J]. *Neonatology*, 2009, 95(2): 141-148. PMID: 18776728. DOI: 10.1159/000153098.
- [21] 孙红光, 於晓平, 戚庭月. 早产儿大脑中动脉血流参数与脑损伤关系的探讨[J]. *医学影像学杂志*, 2009, 19(8): 950-952. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2009.08.005.
- [22] Ecury-Goossens GM, Raets MM, Camfferman FA, et al. Resistive indices of cerebral arteries in very preterm infants: values throughout stay in the neonatal intensive care unit and impact of patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(9): 1291-1300. PMID: 27259991. PMCID: PMC4943974. DOI: 10.1007/s00247-016-3615-x.
- [23] Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, et al. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity[J]. *Eur J Pediatr*, 1999, 158(6): 484-487. PMID: 10378397. DOI: 10.1007/s004310051125.
- [24] Camfferman FA, de Goederen R, Govaert P, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(Suppl 1): 50-58. PMID: 32218536. PMCID: PMC7098887. DOI: 10.1038/s41390-020-0777-x.
- [25] Mashally S, Nield LE, McNamara PJ, et al. Late oral acetaminophen versus immediate surgical ligation in preterm infants with persistent large patent ductus arteriosus[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1937-1944. PMID: 30007780. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.098.
- [26] Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(1): 27-32. PMID: 30343505. DOI: 10.1111/chd.12691.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)