

≤ 1 500 g 极低出生体重儿动脉导管的自发关闭

Jana Semberova, MD, PhD^{a,b}, Jan Sirc, MD, PhD^{b,c}, Jan Miletin, MD, FRCPI, FJFICMI^{a,b,c,d}, Jachym Kucera, MD^b, Ivan Berka, MD^b, Sylva Sebkova, MD^b, Sinead O'Sullivan, BMBS^a, Orla Franklin, MB, DCH, MRCPCI, MRCPCH^e, and Zbynek Stranak, MD, PhD^{b,c}

^aDepartment of Neonatology, Coombe Women and Infants Hospital, Dublin, Ireland; ^bInstitute for the Care of Mother and Child, Prague, Czech Republic; ^cThird Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ^dUCD School of Medicine and Medical Sciences, Dublin, Ireland; and ^eDepartment of Paediatric Cardiology, Our Lady's Children's Hospital Crumlin, Dublin, Ireland

Address correspondence to Jan Miletin, MD, FRCPI, FJFICMI, Department of Neonatology, Coombe Women and Infants University Hospital, Cork St, Dublin 8, Ireland. E-mail: miletinj@yahoo.com

缩略语

ANS = antenatal steroid
BPD = bronchopulmonary dysplasia
BW = birth weight
CI = confidence interval
CLD = chronic lung disease
DA = ductus arteriosus
ECHO = echocardiography
GA = gestational age
IUGR = intrauterine growth restriction
IVH = intraventricular hemorrhage
NEC = necrotizing enterocolitis
PDA = patent ductus arteriosus
PVL = periventricular leucomalacia
ROP = retinopathy of prematurity
VLBW = very low birth weight



研究背景: 极低出生体重儿动脉导管未闭的管理仍存在争议。由于自发性闭合频繁发生，因此许多婴儿可能会接受不必要的治疗。小型队列研究的数据表明，不加干预是一种可行的选择。



研究新知: 极低出生体重儿动脉导管未闭十分普遍。26周前出生以及 < 750 g 的婴儿出院时动脉导管未闭的比例显著较高。未来的研究应关注于这一人群。

摘 要

背景 动脉导管未闭 (PDA) 仍是极低出生体重 (VLBW) 儿中颇具挑战性的难题，且治疗措施差异很大。本研究旨在观察一组仅接受 PDA 保守治疗而未给予药物或手术干预的 VLBW 儿的动脉导管自然关闭过程。

方法 本研究是在欧洲 2 个 3 级新生儿病房开展的一项回顾性队列研究。

结果 研究期间，共有 368 名 VLBW 儿出生，排除先天畸形或心脏缺陷后，存活至出院的共有 297 名新生儿。其中，280 名新生儿接受 PDA 保守治疗，他们中有 85% (237 / 280) 在出院前达到动脉导管自然关闭。应用 Kaplan-Meier 模型绘制不同胎龄新生儿以时间为横坐标的 PDA 关闭率曲线。对于胎龄 < 26⁺⁰、26⁺⁰ ~ 27⁺⁶ 周、28⁺⁰ ~ 29⁺⁶ 和 ≥ 30 周的婴儿，其动脉导管的中位关闭时间分别为 71、13、8 和 6 d。对于出生体重 < 750、750 ~ 999、1 000 ~ 1 249 和 1 250 ~ 1 500 g 的婴儿，动脉导管的中位关闭时间分别为 48、22、9 和 8 d。出院前 PDA 关闭与否与新生儿病症之间无统计学关联。

结论 VLBW 儿的 PDA 自发关闭率很高。我们的研究为未来在最小及最年幼婴儿中开展安慰剂对照试验提供了一个平台。

动脉导管未闭 (PDA) 在婴儿中很常见，是支气管肺发育不良 (BPD)、慢性肺疾病 (CLD) 和坏死性小肠结肠炎 (NEC) 等婴儿近期及远期病症发生的高危因素^[1]，但其中的因果关系从未得到确立^[2]。不同医院之间对于 PDA 的治疗实践差别很大^[3]，从全部进行预防性治疗到根据不同标准进行选择治疗，再到完全不治疗，不一而足。

虽然 PDA 可能造成不良的血流动力学影响，例如肺循环充血及体循环低灌注，但 PDA 药物治疗除了能关闭动脉导管以外，研究者未证实是否也能改善 PDA 相关并发症或长期获益^[4-6]。唯一有益的治疗措施似乎是预防性使用吲哚美辛，尽管也不能改善长期预后^[7,8]，但可以降低脑室内出血 (IVH) 发生率和严重的早期肺出血发生率。然而，预防性治疗使很多新生儿接受了不必要的药物治疗，并且可能带来不良反应，尤其是与类固醇激素合用时^[9-11]。PDA 手术结扎也不能获得长期获益^[2]，并与不良结局有关^[12,13]。根据出生后数小时内超声心动图的标准进行早期有针对性的治疗也许是有希望的方法，因为这一方法减少了肺出血，并有可能减少 IVH，从而不必对所有新生儿进行治疗^[14]。

有证据显示，基于理论，部分婴儿可能从 PDA 关闭中获益，但是这类治疗的指征及方式目前尚未明确，并且在相当多的婴儿中，PDA 自发关闭数量也相当多^[15,16]。因此，一种保守的、非干预的 PDA 治疗方式也许是一种选择^[17,18]。在有关治疗方式、时机和指征的新证据出现之前，我们采用这种保守的治疗方案，对任何干预类型都采用高阈值，并定期进行床旁超声心动图 (ECHO) 随访。

我们的目的是回顾性研究一个接受保守治疗的出生体重 (BW) ≤ 1500 g 的极低出生体重 (VLBW) 婴儿队列，呈现他们出院之前的 PDA 自然病程。本研究的次要目的是比较 PDA 关闭与未关闭者在某些新生儿病症发生率上的差异。

方 法

研究设计

我们回顾性分析了欧洲 2 个 3 级医院的 NICU 病房中定期进行 ECHO 监测的 VLBW 婴儿数据。这 2 个中心分别是捷克共和国布拉格母婴保健研究所 (中心 1) 和爱尔兰都柏林库姆妇幼医院 (中心 2)。在开始采集数据之前，这 2 个中心已开展了针对 PDA 的床旁 ECHO 监测。我们分析了 2012 年 2 月—2013 年 6 月中心 1 以及 2013 年 6 月—2014 年 6 月中心 2 的数据。这 2 个中心的伦理委员会批准了数据使用。因为这是一项回顾性研究，因此无需签署知情同意书。

参与研究的 2 家医院在婴儿机械通气、营养支持、血流动力学管理和出院指征等方面的管理策略相似，而且对于 PDA 的治疗均同样保守，对任何干预的阈值都非常谨慎。

无先天畸形和染色体异常的所有 VLBW 婴儿为合格的纳入对象。排除除了罹患 PDA 和 (或) 卵圆孔未闭以外还患有其他先天性心脏病的婴儿，与 PDA 无关的获得性心脏病 (例如：感染性心内膜炎、心肌梗死和双胎输血综合征) 的婴儿，以及住院随访资料不完整的婴儿。研究期间死亡的婴儿未被纳入主要分析。

功能性 ECHO 和 PDA 治疗

出生后 1 周内行首次 ECHO 检查，之后每隔 1 ~ 2 周进行复查，直至动脉导管关闭或患儿出院。所有进行床旁 ECHO 检查的医师都经过培训且操作技术熟练。2 个中心的超声检查均使用飞利浦 CX50 超声系统 (Phillips, Andover, MA)。

首次 ECHO 检查不仅关注有关动脉导管的参数，同时也观察心脏解剖结构。之后的随访超声监测主要关注于 PDA 是否关闭以及反映导管血流动力学影响的参数，包括导管直径、分流类型、最大及最小流速、左心房与主动脉比值、有无二尖瓣关闭不全、腹主动脉血流以及左肺动脉舒张末期血流^[19-20]。

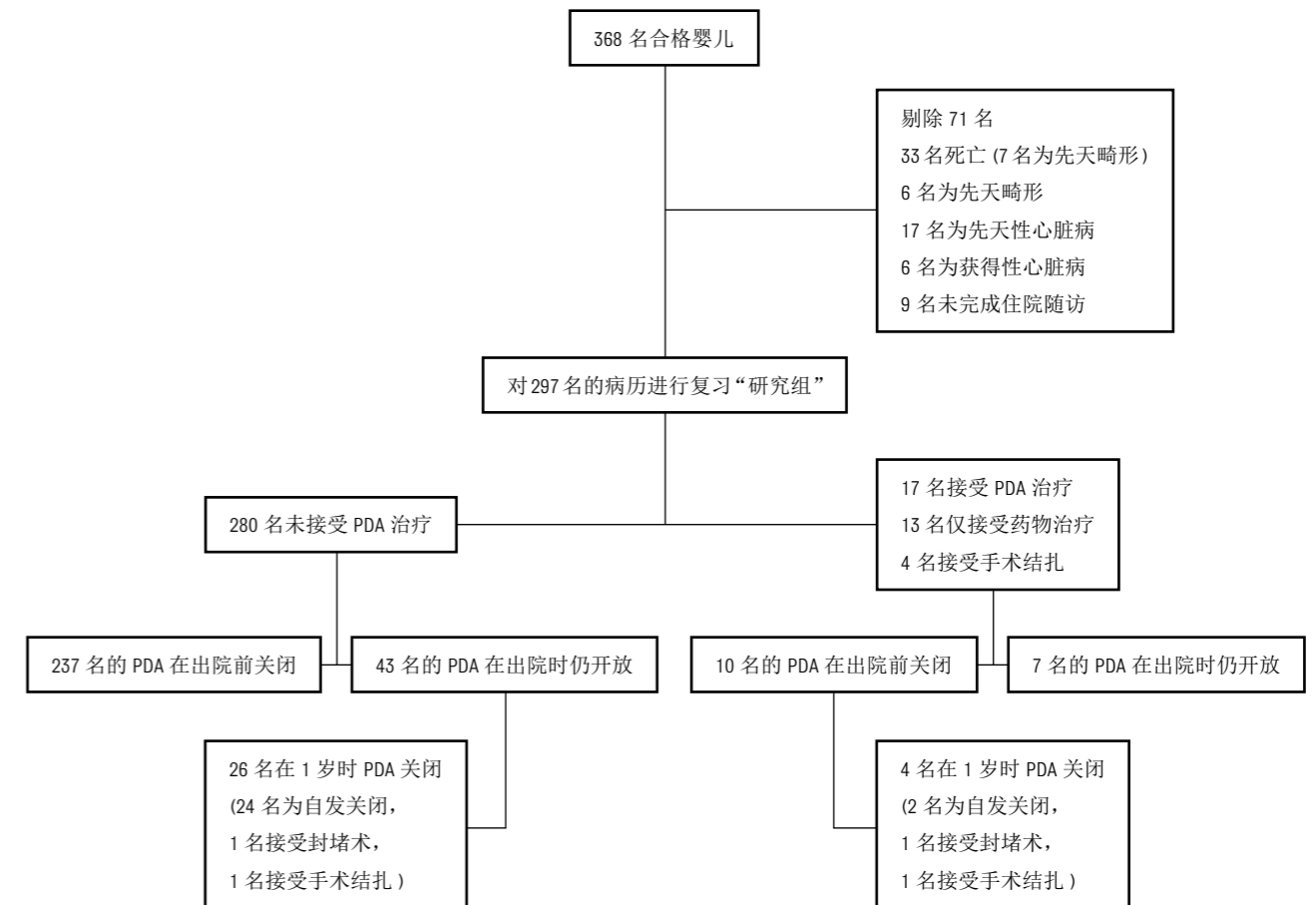


图 1 研究流程确定的合格婴儿总人数

导管关闭 (DA) 定义为使用彩色多普勒检测不到的经动脉导管的分流，2 周之后再次复查以再次确认 DA。所有超声指标均被录入患儿的病历，并作为临床决策的参考。本研究仅使用与动脉导管未闭有关的资料。

经治临床主治医师根据与 PDA 有关的临床表现和超声特征，谨慎决定是否进行治疗以及选择治疗方式。

数据收集

收集每一名婴儿的人口学资料：胎龄、BW、性别、使用产前类固醇 (ANS)、多胎妊娠和宫内生长受限 (IUGR) (BW $<$ 第 10 百分位)。收集临床结局数据，包括出院前是否存活、PDA 药物治疗、

手术结扎或介入治疗、BPD (定义为矫正胎龄 36 周仍不能离氧)、III 和 IV 度 IVH、脑室旁白质软化 (PVL)、 \geq II b 期 NEC 以及 \geq III 级婴儿视网膜病 (ROP)。以上诊断均根据佛蒙特牛津协作网制定的标准^[21]。

早发和晚发型败血症的诊断根据 Chiesa 等^[22]提出的标准，有感染的临床表现且血培养阳性的新生儿以及 (或) 有感染的临床表现、实验室检查阳性而血培养阴性的新生儿可诊断为败血症。

对出院时 PDA 仍然开放的患儿进行的出院后数据收集工作，主要是收集进一步治疗的资料，包括手术结扎或介入治疗以及随访计划。数据收集至患儿出生后 12 个月，数据来源于患儿的家庭医生和 (或) 心脏科医生。

结局

主要结局是记录一个 VLBW 婴儿大型队列中 PDA 的关闭时间或持续开放情况， 这组婴儿未接受过 PDA 药物或手术治疗， 因此记录的是 PDA “自然病程”。 次要结局是比较住院期间 PDA 自然关闭者与未关闭者婴儿的人口学特征和结局的差别。

统计学分析

根据数据类型选择 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行数据分析。 应用 Kaplan-Meier 模型分析不同胎龄 (GA) 和出生体重的婴儿的动脉导管未闭发生率。 组间比较采用 Bonferroni 校正法。 我们采用 Cox 前向逐步回归法分析能够预测 PDA 开放的变量， 检测的变量包括 GA、 BW、 性别、 多胎妊娠、 ANS 和 IUGR。 Cox 回归是评估不同变量影响某一特定事件发生时间的方法 (在我们的研究中， 这一事件是指出院时 PDA 仍开放)。 然后，

从 Cox 回归中得出的风险比表示为相差 1U (例如： 1 个孕周) 的风险 (概率) 比。 接受药物或手术治疗的婴儿未被纳入 Kaplan-Meier 模型或回归分析。 统计学分析采用 IBM SPSS 24.0.0.0 软件 (IBM Corp, Armonk, NY) 进行。

结 果

研究期间， 共有 368 名 VLBW 婴儿出生； 中心 1 有 242 名， 中心 2 有 126 名。 排除 71 名婴儿 (图 1)。 297 名 VLBW 婴儿 (研究组) 的数据合格， 被纳入分析。 研究组的平均体重为 1112 ± 269 g， 平均 GA 为 29 ± 2 周。 其中， 48% 为男孩， 42% 为多胎妊娠， 17% 为小于 GA 婴儿， 89% 接受过部分或全量 ANS。

接受 PDA 治疗的患儿

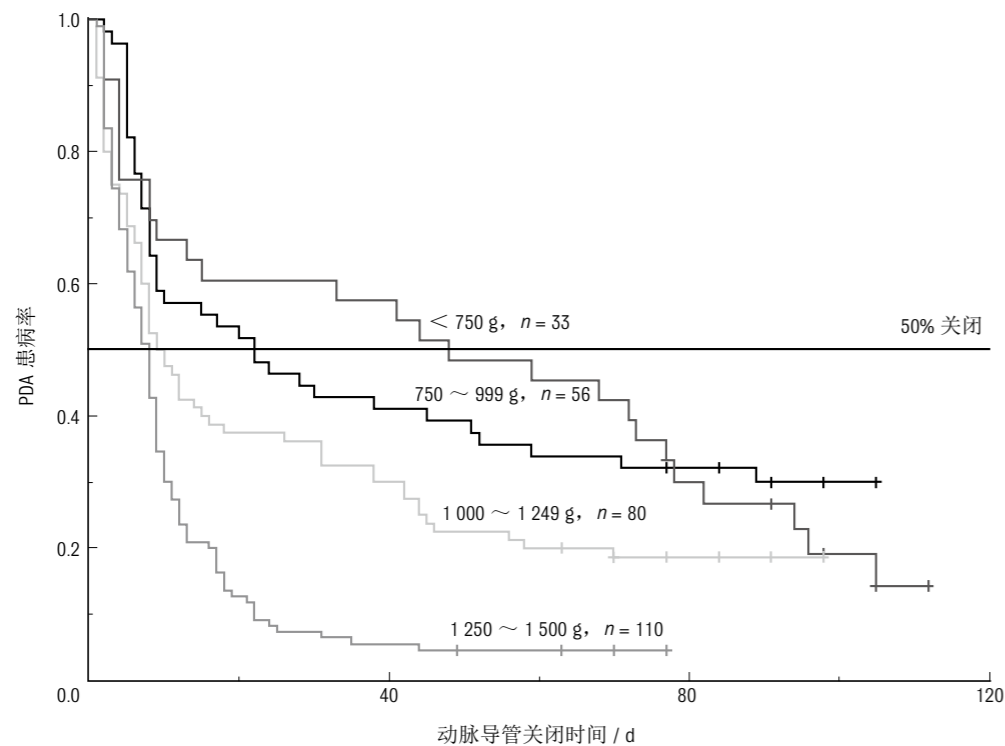


图 2 不同 BW 婴儿出院前随时间变化的 PDA 患病率。水平线代表 50% 的关闭率。“加号”标示在动脉导管关闭前就出院的删失患儿。

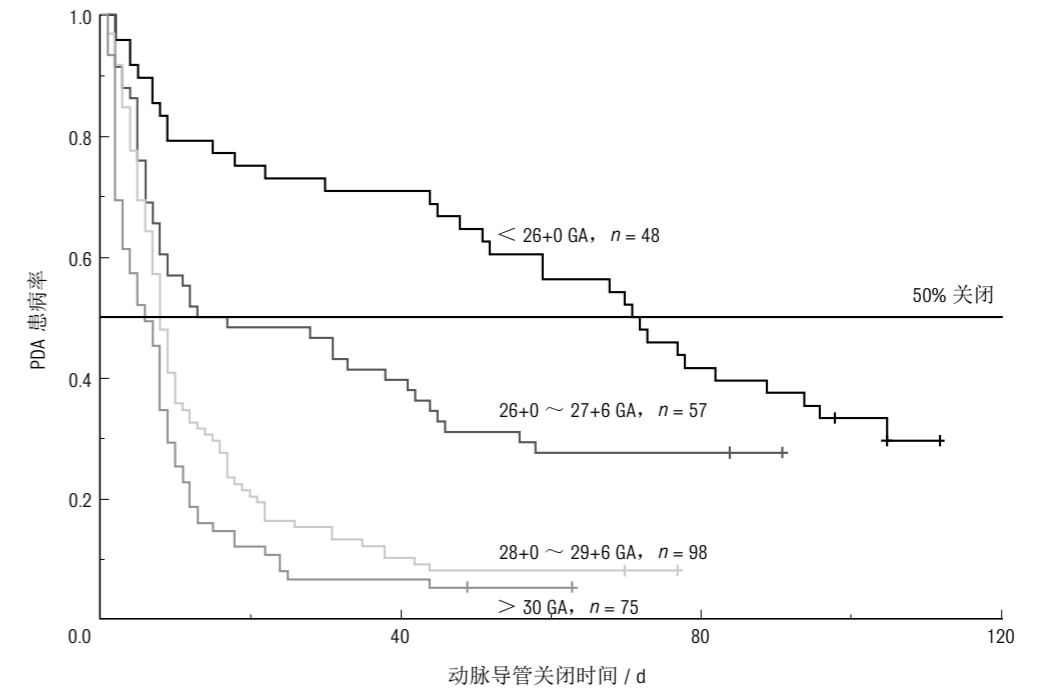


图 3 不同 GA 婴儿出院前随时间变化的 PDA 患病率。水平线代表 50% 的关闭率。“加号”标示在动脉导管关闭前就出院的删失患儿。

研究组 297 名婴儿中， 17 名接受 PDA 治疗， 14 名接受药物治疗， 1 名之后接受 PDA 结扎手术， 另 3 名婴儿之前未接受过药物治疗而直接接受 PDA 结扎手术。在接受药物治疗的婴儿中， 6 名 PDA 关闭， 7 名未关闭。

PDA 的保守治疗

280 名婴儿继续接受真正保守的 PDA 处理。其中， 237 名 (85%) 在出院前 PDA 自然关闭。Kaplan-Meier 模型揭示了不同 GA 随时间推移的 PDA 关闭比率。对于该组婴儿而言， $GA < 26^+0$ 、 $26^+0 \sim 27^+6$ 、 $28^+6 \sim 29^+6$ 和 ≥ 30 周婴儿动脉导管的中位关闭时间 [95% 可信区间 (CI)] 分别为 71 d (51 ~ 91)、 13 d (0 ~ 34)、 8 d (7 ~ 9) 和 6 d (4 ~ 8)。基于 BW 来看， $BW < 750$ 、 $750 \sim 999$ 、 $1000 \sim 1249$ 和 $1250 \sim 1500$ g 的婴儿， 其动脉导管的中位关闭时间 (95% CI) 分别为 48 d (9 ~ 87)、 22 d (6 ~ 38)、 9 d (6 ~ 12) 和 8 d (7 ~ 9) (图 2 和 3)。 $GA < 26^+0$

周与 $> 28^+0$ 周， 以及 $BW < 1250$ g 与 > 1250 g 的婴儿， 动脉导管的中位关闭时间差异有统计学意义 (表 1)。

Cox 前向逐步回归分析显示， 当纳入所有变量时， GA 是导管关闭唯一有统计学意义的预测指标 ($P < 0.0001$ ， 风险比为 1.28， 95% CI: 1.20 ~ 1.36)。但是， 因为 GA 与 BW 呈显著线性相关 ($r^2 = 0.54$ ， $P < 0.0001$)， 我们结合以下其他检验变量， 分别对 GA 和 BW 进行检验 (性别、 多胎妊娠、 ANS 和 IUGR)。由于未纳入 GA， BW 成为预测导管关闭有统计学意义的一项指标 ($P < 0.0001$ ， 风险比为 1.002， 95% CI: 1.001 ~ 1.002)。在排除 BW 的模型中， GA 依然是唯一有统计学意义的导管关闭的预测指标 ($P < 0.0001$ ， 风险比为 1.29， 95% CI: 1.21 ~ 1.38)。在这 2 种模型中， 性别、 多胎妊娠、 ANS 和 IUGR 均不是有统计学意义的预测指标。

出院时导管关闭与 PDA 开放婴儿的比较

单因素分析显示，在接受真正的保守治疗的组中，PDA 自然关闭与 PDA 依然开放的婴儿的一些严重新生儿疾患 (BPD、III ~ IV 度 IVH、PVL、≥ II b 期 NEC、≥ III 级 ROP) 的差异无统计学意义

(表 2)。

然而，如果在比较时纳入接受过治疗的婴儿，那么 PDA 关闭婴儿与 PDA 未关闭婴儿除了 GA 和 BW 存在显著差异以外，严重 IVH 发生率的差异也有统

表 1 不同 BW 和 GA 组自发性 DA 关闭时间的比较 ($P < 0.05$ 为有统计学意义)

| 280 名婴儿 | 至动脉导管关闭的时间 / d, 中位数 (95% CI) | | 组间两两比较, P 值 (Mantel-Cox Log Rank 检验) | 多重比较的校正 P 值 (Bonferroni 校正) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|----------|-------------------------------------------|----------------------------------|
| | IQR [Q1, Q3] | | | |
| | 中位数 SE (Kaplan-Meier) | | | |
| ≤ 750 g ^a | 48 (9 ~ 87) | [8, 94] | — | — |
| | | 20 | 0.700 ^b | > 0.999 ^b |
| | | | 0.058 ^c | 0.347 ^c |
| | | | < 0.001 ^d | < 0.001 ^d |
| 751 ~ 1 000 g ^b | 22 (6 ~ 38) | [7, NA] | 0.700 ^a | > 0.999 ^a |
| | | 8 | — | — |
| | | | 0.042 ^c | 0.255 ^c |
| | | | < 0.001 ^d | < 0.001 ^d |
| 1 001 ~ 1 250 g ^c | 9 (6 ~ 12) | [3, 44] | 0.058 ^a | 0.347 ^a |
| | | 2 | 0.042 ^b | 0.255 ^b |
| | | | — | — |
| | | | < 0.001 ^d | 0.002 ^d |
| 1 251 ~ 1 500 g ^d | 8 (7 ~ 9) | [3, 12] | < 0.001 ^a | < 0.001 ^a |
| | | 1 | < 0.001 ^b | < 0.001 ^b |
| | | | < 0.001 ^c | 0.002 ^c |
| | | | — | — |
| < 26 ⁺⁰ GA ^e | 71 (51 ~ 91) | [18, NA] | — | — |
| | | 10 | 0.028 ^f | 0.169 ^f |
| | | | < 0.001 ^g | < 0.001 ^g |
| | | | < 0.001 ^h | < 0.001 ^h |
| 26 ⁺⁰ ~ 27 ⁺⁶ GA ^f | 13 (0 ~ 34) | [6, NA] | 0.028 ^e | 0.169 ^e |
| | | 11 | — | — |
| | | | 0.001 ^g | 0.003 ^g |
| | | | < 0.001 ^h | < 0.001 ^h |
| 28 ⁺⁰ ~ 29 ⁺⁶ GA ^g | 8 (7 ~ 9) | [5, 17] | < 0.001 ^e | < 0.001 ^e |
| | | 1 | 0.001 ^f | 0.003 ^f |
| | | | — | — |
| | | | 0.027 ^h | 0.164 ^h |
| > 30 GA ^h | 9 (4 ~ 8) | [2, 11] | < 0.001 ^e | < 0.001 ^e |
| | | 1 | < 0.001 ^f | < 0.001 ^f |
| | | | 0.027 ^g | 0.164 ^g |
| | | | — | — |

BW 和 GA 组的比较结果 P 值分别以 a、b、c、d 以及 e、f、g、h 标注。NA: 不适用 (因为 Q3 位于住院期以外); IQR: 四分位数间距; Q1: 第 25 百分位; Q3: 第 75 百分位。

表 2 出院前 PDA 自发关闭与未关闭的 VLBW 婴儿人口学特征和临床结局的比较

| 特征和结局 | PDA 关闭组 (237 名) | PDA 未关闭组 (43 名) | P |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| GA / 周, 均数 ± SD | 29.2 ± 2.3 | 27.5 ± 2.0 | 0.000 1 |
| 出生体重 / g, 均数 ± SD | 1 145 ± 264 | 1 004 ± 239 | 0.001 |
| ANS / n (%) | 215 (91) | 37 (86) | 0.404 |
| 多胎妊娠 / n (%) | 99 (42) | 19 (45) | 0.867 |
| 性别: 男性 / 女性 | 50, 50 | 44, 56 | 0.510 |
| IUGR / n (%) | 41 (17) | 6 (14) | 0.665 |
| 严重 IVH (III 和 IV 级) / n (%) | 2 (1) | 2 (5) | 0.113 |
| PVL / n (%) | 4 (2) | 1 (2) | 0.573 |
| BPD / n (%) | 24 (10) | 8 (19) | 0.123 |
| ≥ II b 级 NEC / n (%) | 2 (1) | 1 (2) | 0.395 |
| ≥ III 期 ROP / n (%) | 4 (2) | 0 (0) | > 0.999 |

未接受 PDA 治疗的 DA 自然进展婴儿 (280 名)。

计学意义: PDA 关闭组有 2 名 (1%), PDA 未关闭组有 4 名 (8%) ($P = 0.008$)。

出院后随访

在出院时动脉导管未关闭且未接受过药物治疗的 43 名患儿中, 24 名 (56%) 发生 PDA 的自发性关闭。6 名患儿门诊失访。我们反复核对了这 6 名患儿在各自国家唯一的胸外科和心血管中心 (爱尔兰都柏林库姆妇幼医院, 捷克共和国布拉格 Motol 大学医院) 的资料, 未发现他们接受过手术治疗或有心力衰竭的记录。只有 2 名婴儿在出院后接受动脉导管人工关闭, 1 名接受手术结扎, 1 名接受经皮导管介入治疗。11 名婴儿的 PDA 仍然开放, 但出院后 1 年内都无明显影响。7 名婴儿在药物治疗失败出院时, PDA 依然开放, 其中 2 名出院后自然关闭, 1 名接受手术结扎, 1 名接受经皮导管介入治疗; 其中, 3 名在出院 1 年后, PDA 仍未关闭。总体而言, 在 12 月龄时, 261 名 (93%) 婴儿的 PDA 关闭。

新生儿死亡率

符合研究纳入标准的婴儿的总死亡率为 9% (33 / 368)。7 名患儿死于严重的先天畸形, 其余 26 名婴儿也均于出院前死亡; 19 名于出生后 7 d 内死亡, 7 名之后死亡。死亡婴儿的平均体重 (789 ± 256 g) 和 GA (25.5 ± 2 周) 均显著低于存活婴儿 ($P < 0.000 1$)。IVH 和 NEC 发生率也显著高于存活婴儿 (52% vs 2%, 26% vs 1%, $P < 0.000 1$)。但是, 主要死因分别是早发或晚发感染 (10 名婴儿), 其次是严重 IVH (7 名婴儿, IVH 影响了病情已十分严重的婴儿的进一步治疗) 和 NEC (5 名婴儿)。4 名婴儿发生肺出血, 在 1 名婴儿中被认为是死亡的主要原因。在 7 d 内死亡的 19 名婴儿中, 10 名完成床旁 ECHO 检查, 均患有 PDA。他们均未接受药物治疗。在 7 d 后死亡的 7 名婴儿中, 3 名被认为死于 NEC。在这 7 名婴儿中, 6 名死亡时 PDA 仍未关闭, 其中 2 名曾经接受过相同的药物治疗, 但均未取得明显的疗效。

符合研究标准的婴儿的总体结局与佛蒙特牛津协作网数据的比较见表 3。

讨 论

本组数据呈现了一个接受了未经干预的保守处理的 VLBW 婴儿的大样本回顾性队列的 PDA“自然史”。

表 3 本研究中所有合格婴儿 (BW ≤ 1 500 g) 与佛蒙特牛津协作网 (BW 为 401 ~ 1 500 g, GA 为 22⁺⁰ ~ 29⁺⁶ 周) 新生儿结局 (包括死亡和先天畸形) 的比较

| 参 数 | 合格婴儿 (368 名) | 2013 年佛蒙特牛津 协作网 (60 562 名) |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| 死亡率 / % [Q1, Q3] | 9.0 | 14.6 [9.0, 18.4] |
| CLD / % [Q1, Q3] | 14.6 | 24.5 [10.5, 30.7] |
| 严重 IVH (III 和 IV 级) / % [Q1, Q3] | 5.0 | 8.1 [3.5, 10.6] |
| PVL / % [Q1, Q3] | 2.4 | 2.9 [0.0, 4.1] |
| ≥ II b 级 NEC / % [Q1, Q3] | 3.6 | 4.6 [0.0, 6.5] |
| 严重 ROP (≥ III 期) / % [Q1, Q3] | 2.4 | 6.2 [0.0, 8.3] |

正如 Kaplan-Meier 图所展示的，PDA 于出院前自发关闭的概率取决于年龄和体重。尽管自发关闭率在有些 GA 和 BW 分组间存在显著差异，但即使是在最小、最年幼的婴儿中，自发关闭也大多发生在出院前，尤其是在 GA < 26 周 (68%) 和 BW < 750 g (76%) 的婴儿中。

我们从分析中剔除死亡婴儿。然而，在死亡的 26 名婴儿中，16 名婴儿的死因记录可能与 PDA 有关，包括 7 名 IVH 患儿、5 名 NEC 患儿和 4 名肺出血患儿（无论是与 IVH 有关或单独存在）。出生后 7 d 内死亡的 10 名婴儿接受了床旁 ECHO 检查，均发现有 PDA，但均未接受 PDA 药物治疗。我们可以推测一些死亡婴儿的结局可能受到早期 PDA 治疗的影响。但是，这种治疗的标准目前尚不清楚。

未接受治疗的婴儿的并发症无显著差异。组间差异缺少统计学意义的原因可能是样本量偏小而不足以检测出这些发生率较低的并发症的差异，但也可能是因为近年来这些并发症的发生率下降，与既往的危险因素诸如 PDA 之间的关系被削弱。将研究组中接受治疗的婴儿纳入单因素分析时，严重 IVH 发生率在 PDA 已关闭与直至出院后 PDA 才关闭的婴儿之间存在显著差异。我们假设，治疗失败本身与严重 IVH 之间不存在因果关系，这是因为没有婴儿接受早期治疗；所有的治疗均是在出生 3 d 后才开始的。这一结果或许可以反映，即使接受了 PDA 治疗，病情最严重的婴儿的 PDA 可能仍未关闭。

我们的结果与其他已发表的 PDA 保守治疗的研究结果一致^[17-18]。与 Sung 等^[18] 近期发表的研究相比，本研究队列中，GA < 26 周婴儿的导管平均关闭时间更晚，出院时 PDA 依然开放的比例也更高（分别为 32% 和 5%）。这一差别或许可以解释为液体管理方案的不同。Sung 等^[18] 在出生后 7 ~ 28 d 实施了严格的液体限制，平均每日液体入量为 107 ± 20 ~ 115 ± 21 mL / kg。在我们的研究中，未进

行常规限液，且 2 家医疗中心均未使用利尿剂。但是，2 个队列中，GA 为 23 ~ 26 周的婴儿的 CLD 发生率相似，分别为 34.5%（本研究）和 38%^[18]。

我们队列的婴儿的总死亡率和严重新生儿并发症发生率，与大型数据库的数据具有可比性，包括 PDA 治疗方案不同的医疗中心。我们的这项真正接受 PDA 非干预处理的大样本婴儿队列研究的结果，通过阐明保守治疗的相对安全性，或许对今后开展安慰剂对照试验有所鼓励。

婴儿早期的 PDA 自发关闭在病历记录中较常见^[23]，我们的研究结果与之一致。当心脏科医生认为需要人工关闭动脉导管时，介入封堵术似乎是合适的选择，这是因为该术式较手术结扎的创伤小很多。由于后期药物治疗的效果较差^[6]，且治疗指征不明，因此在决定关闭动脉导管之前，婴儿早期选择等待或许有益。

鉴于本研究的回顾性属性，因此需要谨慎解读研究结果。我们的研究也存在其他明显的局限性。虽然在出生后 1 周内进行了首次 ECHO 检查，之后每隔 1 ~ 2 周进行定期复查，但是检查的时间不尽相同。决定要进行治疗的原因并不统一，有时也难以用回顾性研究予以解释。在数据分析时，未纳入 PDA 超声检查的参数或临床上有意义的表现。而且，不同医院的出院政策也可能存在很大差别，因此我们计算了矫正胎龄 36 周时的 PDA 关闭率。在 280 名接受保守治疗的婴儿中，矫正胎龄 36 周时总的 PDA 关闭率是 83%，而出院时是 85%。

结 论

正如这项对 PDA 不进行干预而仅给予保守治疗的婴儿队列所显示的，PDA 自发关闭在 VLBW 婴儿中较常见。出院时，动脉导管永久关闭的比例与 GA 和 BW 呈负相关。研究结果支持已有数据，即保守

治疗是可行的，且不会增加新生儿并发症率和死亡率。然而，就生理学而言，部分婴儿可能从 PDA 治疗中获益，但是对于哪些婴儿能够从中获益的标准，目前尚未给出定义。这些标准可以通过随机对照试验予以确定，而我们的保守治疗的结果为今后的安慰剂对照研究提供了一个平台，因为对于这类研究而言，已证实使用安慰剂是安全的。

（胡洋 译 姜毅、杜军保 校）

参 考 文 献

- 1 Schena F, et al. J Pediatr. 2015;166(6):1488–1492
- 2 Benitz WE. J Perinatol. 2010;30(4):241–252
- 3 Slaughter JL, et al. Eur J Pediatr. 2016;175(6):775–783
- 4 Bose CL, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(6):F498–F502
- 5 Benitz WE, et al. Pediatrics. 2016;137(1):e20153730
- 6 Ohlsson A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD004213
- 7 Schmidt B, et al. N Engl J Med. 2001;344(26):1966–1972
- 8 Alfaleh K, et al. Pediatrics. 2008;121(2). Available at: www.

- pediatrics.org/cgi/content/full/121/2/e233
- 9 Mercanti I, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(suppl 3):14–20
- 10 Watterberg KL, et al. Pediatrics. 2004;114(6):1649–1657
- 11 Kelleher J, et al. Pediatrics. 2014;134(5). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/134/5/e1369
- 12 Kabra NS, et al. J Pediatr. 2007;150(3):229–234.e1
- 13 Clyman R, et al. J Pediatr. 2009;154(6):873–876
- 14 Kluckow M, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(2):F99–F104
- 15 Nemerofsky SL, et al. Am J Perinatol. 2008;25(10):661–666
- 16 Clyman RI, et al. Semin Perinatol. 2012;36(2):123–129
- 17 Rolland A, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(1):F55–F58
- 18 Sung SI, et al. J Pediatr. 2016;177:66–71.e1
- 19 Condò M, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(1):F35–F38
- 20 Mertens L, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(10):1057–1078
- 21 Horbar JD. Pediatrics. 1999;103(1 suppl E):350–359
- 22 Chiesa C, et al. Clin Infect Dis. 1998;26(3):664–672
- 23 Herrman K, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(1):F48–F50

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2017;140(2):e20164258*】