

· 论著 · 系统性疾病 ·

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

郭挺¹ 傅佳煜² 陈永存^{1,*}

1.福建医科大学附属第二医院(福建泉州 362000)

2.泉州市丰泽区北峰医院(福建泉州 362000)

【摘要】目的 针对罹患有血流动力学显著意义的动脉导管未闭之早产儿群体, 本研究致力于对其在接受布洛芬药物干预过程中所显现出的治疗结局失败现象, 其背后潜藏的各类影响因素, 展开系统性的探究与深度的剖析。**方法** 确定研究时间为2022年1月至2024年1月, 纳选对象均选取医院明确诊断为有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿, 入组对象共计108例, 入院以后均采取布洛芬进行治疗, 依照患儿治疗后动脉导管是否封闭划分为2组, 治疗以后动脉导管未闭的患儿纳入对照组($n=24$), 动脉导管封闭者纳入观察组($n=84$), 分析患儿治疗失败的相关影响因素。**结果** 本次研究资料证实, 入组研究的108例患儿, 治疗失败者共计24例, 失败率为22.22%(24/108)。两组患儿胎龄、出生体质量、动脉导管两端压差、宫内窘迫、窒息史、合并感染、呼吸支持、新生儿临床危险指数评分、左心房与主动脉根部内径比、首次治疗日龄经差异性评估, 所得结果为 $P<0.05$; 出生体质量、新生儿临床危险指数评分、呼吸窘迫综合征、窒息史、动脉导管两端压差、呼吸支持、合并感染属于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独立影响因素, 数值对比结果均为 $P<0.05$ 。**结论** 有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿在采取布洛芬治疗时治疗失败受多因素影响, 导致早产儿呼吸支持以及住院治疗时间延长, 了解相关影响因素采取预防性防控措施对于提升治疗效果具有积极意义。

【关键词】血流动力学意义; 动脉导管未闭; 早产儿; 布洛芬; 治疗失败; 危险因素

【中图分类号】R722.6

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.12.041

Analysis of Risk Factors for Failure of Ibuprofen Therapy in Preterm Infants with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus

GUO Ting¹, FU Jia-yu², CHEN Yong-cun^{1,*}.

1. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

2. Beifeng Hospital of Fengze District, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Abstract: Objective This study aimed to systematically investigate and deeply analyze the underlying influencing factors of treatment failure in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) during ibuprofen intervention. **Methods** The study period was set from January 2022 to January 2024. All participants were prematurely born infants diagnosed with hemodynamically significant PDA in the hospital. A total of 108 cases were enrolled, all of whom received ibuprofen treatment. Based on whether the ductus arteriosus closed after treatment, the infants were divided into two groups: the control group ($n=24$) with PDA remaining open and the observation group ($n=84$) with PDA closure. The relevant influencing factors of treatment failure were analyzed. **Results** The study data confirmed that out of the 108 enrolled infants, 24 experienced treatment failure, resulting in a failure rate of 22.22% (24/108). A comparative assessment of gestational age, birth weight, pressure difference across the ductus arteriosus, intrauterine distress, history of asphyxia, concurrent infection, respiratory support, neonatal clinical risk index score, left atrium-to-aortic root diameter ratio, and age at first treatment day revealed statistically significant differences ($P<0.05$). Birth weight, neonatal clinical risk index score, respiratory distress syndrome, history of asphyxia, pressure difference across the ductus arteriosus, respiratory support, and concurrent infection were identified as independent influencing factors of ibuprofen treatment failure in prematurely born infants with hemodynamically significant PDA, with all comparisons showing statistically significant results ($P<0.05$). **Conclusion** Treatment failure in prematurely born infants with hemodynamically significant PDA during ibuprofen therapy is influenced by multiple factors, leading to prolonged respiratory support and hospitalization. Understanding these influencing factors and implementing preventive measures can significantly improve treatment outcomes.

Keywords: Hemodynamic Significance; Patent Ductus Arteriosus; Premature Infants; Ibuprofen; Treatment Failure; Risk Factor

动脉导管未闭属于极低出生体重儿常见的心脏问题, 具有较高患病率, 达到50.0%^[1]。动脉导管是指, 主动脉弓降部至肺动脉分叉近左肺动脉间的连接导管。对胎儿循环而言, 其属于重要通道。大多情况下在胎儿出生以后于10~15h间自动闭合, 对于表现为动脉导管持续性地不发生功能自动闭合者判定为导管未闭, 有60%~70%者需要接受内科治疗以及外科治疗^[2]。予以动脉导管未闭早产儿环加氧酶抑制剂属于内科治疗

的标准方法, 如布洛芬, 可通过抑制环加氧酶、产生前列腺素E1、E2促进动脉导管闭合, 但是目前内科治疗措施的失败率比较高, 部分患儿最终还需接受外科治疗措施^[3]。动脉导管持续开放, 会大幅增加“脑室内出血、新生儿缺血缺氧性脑病”等并发症, 对早产儿生命安全具有严重危害, 为此明确患儿布洛芬治疗失败的具体危险因素, 及早鉴别高危患儿并及时调整治疗方案尤为重要^[4]。基于上述研究目的, 本研究将108例接

【第一作者】郭挺, 男, 住院医师, 主要研究方向: 儿科。E-mail: a969182519@163.com

【通讯作者】陈永存, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 新生儿。E-mail: 18659559178@163.com

受布洛芬药物干预且被确诊为具有血流动力学显著意义的动脉导管未闭早产儿设定为研究对象，并对其治疗失败的相关危险因素进行回顾性分析与甄别，其最终目的在于为优化临床实践中的诊疗策略与方案构建，提供具有实证意义的参考依据与决策支持，其详尽的研究内容与论述结构阐述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究时间设定至2022年1月至2024年1月，研究入试者均为有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿，入组对象共计108例，均应用布洛芬进行治疗，依照患儿治疗后动脉导管是否封闭划分为2组，其中有24例患儿治疗后表现为动脉导管未闭，纳入对照组，用药后动脉导管封闭的84例患儿纳入观察组，分析其基本信息。对照组中男性15例，剩余9例为女性，胎龄为28-36周，均值为(32.28±1.04)周；出生体质量为1.22~1.49kg，均值为(1.35±0.32)kg；观察组中男性52例，剩余32例为女性，胎龄为28-36周，均值为(32.28±1.12)周；出生体质量为1.23~1.47kg，均值为(1.36±0.35)kg。两组患儿基本信息均录入统计软件分析处理，统计值均为($P>0.05$)，证实研究均衡可比。该研究经我院伦理委员会审批。

纳入标准：纳入研究的早产儿胎龄均小于37周；出生体质量不足1500g；早产儿表现为出生3d以后依然表现为动脉导管开放；基本资料完整；患儿监护人研究知情。排除标准：患有“先天性心脏病、脑出血、染色体异常”等先天性疾病；确诊恶性肿瘤；表现为凝血功能异常者；对于布洛芬存在过敏反应者；治疗中断者；研究中途退出者。

1.2 方法 纳入选组的动脉导管未闭早产儿均采取口服或鼻饲布洛芬

混悬液，所用药物生产企业为上海强生制药有限公司，国药准字号为H19991011，规格：100mL，第一天用药剂量为10mg/kg，第2-3d将用药剂量调整为5mg/kg；治疗效果的观察，需在结束治疗后，借助床旁超声通过心电图检查来判定。对于表现为动脉导管直径超过1.5mm、左向右分流、心室舒张末期主动脉反流、左心房与主动脉根部比超过1.0者判定为动脉导管未闭。动脉导管未闭的布洛芬治疗失败判定标准：在针对该病症连续施用布洛芬药物干预措施满72h后，经由床旁心电图检查手段进行评估，其检查结果依然明确提示动脉导管未能实现生理性闭合的状态^[5]。

1.3 观察指标 观察分析患儿基本资料、动脉导管相关情况等，分析早产儿治疗失败的相关影响因素。

1.4 统计学方法 通过Excel表收集健康问卷资料，采取SPSS 23.0软件包分析数据，计量资料通过“ $\bar{x} \pm s$ ”表示，以“t”检验，计量资料通过“[n/(%)]”表示，以“ χ^2 ”检验，采取多因素Logistic回归分析影响因素， $P<0.05$ 表示差异存在价值。

2 结 果

2.1 治疗效果分析 研究入组的108例动脉导管未闭早产儿，采取布洛芬治疗措施以后，表现为导管未闭的患儿共计24例，治疗失败率为22.22%(24/108)。

2.2 单因素分析 表1显示，“胎龄、出生体质量、呼吸支持”等10项因素，均为动脉导管未闭早产儿布洛芬治疗失败的影响因素($P<0.05$)，如表1。

2.3 多因素分析 表2提示，“出生体质量、窒息史”等7项变量，均为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独立影响因素($P<0.05$)，如表2。

表1 单因素分析表[n/(%)]

| 因素 | 变量 | 对照组(n=24) | 观察组(n=84) | t/ χ^2 | P |
|----------------|------|---------------|---------------|-------------|-------|
| 胎龄/周 | | 29.46±3.05 | 33.72±2.71 | 6.588 | 0.000 |
| 出生体质量(g) | | 1276.69±19.65 | 1365.63±17.52 | 21.344 | 0.000 |
| 动脉导管两端压差(mmHg) | | 24.36±2.69 | 18.25±3.05 | 8.872 | 0.000 |
| 首次治疗日龄(d) | | 5.32±0.82 | 4.05±0.69 | 7.619 | 0.000 |
| 左心房与主动脉根部内径比 | >1.4 | 19(79.17) | 36(42.86) | 9.847 | 0.002 |
| | ≤1.4 | 5(20.83) | 48(57.14) | | |
| 呼吸支持 | 是 | 10(41.67) | 12(14.29) | 8.628 | 0.003 |
| | 否 | 14(58.33) | 72(85.71) | | |
| 合并感染 | 是 | 16(66.67) | 29(34.52) | 7.935 | 0.005 |
| | 否 | 8(33.33) | 55(65.48) | | |
| 窒息史 | 是 | 13(54.17) | 25(29.76) | 4.875 | 0.027 |
| | 否 | 11(45.83) | 59(70.24) | | |
| 宫内窘迫 | 是 | 15(62.50) | 32(38.09) | 4.523 | 0.033 |
| | 否 | 9(37.50) | 52(61.90) | | |
| 新生儿临床危险指数评分 | >5分 | 17(70.83) | 34(40.48) | 6.902 | 0.009 |
| | ≤5分 | 7(29.17) | 50(59.52) | | |

表2 多因素分析表

| 变量 | 回归系数 | 标准误差 | Wald x ² | P | OR | 95%CI |
|-------------|--------|-------|---------------------|-------|-------|-------------|
| 出生体质量 | 0.089 | 0.027 | 6.273 | 0.000 | 1.072 | 1.027~1.283 |
| 新生儿临床危险指数评分 | -0.285 | 0.281 | 1.956 | 0.009 | 0.671 | 0.380~1.732 |
| 呼吸窘迫综合征 | 1.293 | 0.195 | 43.283 | 0.033 | 3.172 | 2.537~5.472 |
| 窒息史 | 0.244 | 0.183 | 2.736 | 0.027 | 1.352 | 0.942~1.806 |
| 动脉导管两端压差 | 0.225 | 0.201 | 1.284 | 0.000 | 1.377 | 0.824~1.853 |
| 呼吸支持 | 0.365 | 0.369 | 4.352 | 0.003 | 1.695 | 1.069~9.652 |
| 合并感染 | 0.245 | 0.539 | 3.685 | 0.005 | 1.685 | 0.856~6.352 |

3 讨 论

动脉导管属于胎儿循环的正常通道，在出生以后动脉导管闭合对于促进循环转换十分关键，大多新生儿在出生以后于10~15h内实现功能性关闭，将超过72h未发生闭合者判定为动脉导管未闭^[6]。由于早产儿动脉导管平滑肌，会对“血浆前列腺素水平、高氧反应”有直接影响，故而导致动脉导管持续开放，很容易进展为有血流动力学意义的动脉导管未闭，进而引起血流动力学紊乱，诱发相关并发症^[7]。现阶段，针对有血流动力学意义的动脉导管未闭所采取的治疗措施以药物治疗、手术治疗为主，其中布洛芬属于该疾病治疗的一线药物，但是有调查研究资料证实有部分患儿在治疗失败以后需要采取手术治疗^[8]。

本调查研究证实，入组的“有血流动力学意义”的动脉导管未闭早产儿治疗失败者共24例，失败率达到22.22%，分析患儿治疗失败影响因素较为复杂，其中“生体质量、呼吸窘迫综合征、呼吸支持”等7项变量，均属于是“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独立影响因素($P<0.05$)。具体原因分析：对于罹患有血流动力学显著意义的动脉导管未闭的早产儿而言，其临床表现出的一个核心且显著的病理生理特征即为全身范围内的血流动力学紊乱，在此之中，动脉导管自身的开放口径大小以及经由其分流的血流量多寡，均构成驱动全身血流动力学发生改变的决定性关键因素^[9~10]，一旦动脉导管处于持续性的开放状态未能闭合，则必然会引发流向肺循环的血流量出现显著性的攀升，并同时导致左心室的容量负荷承受着明显的加重，体循环血流量随之减少，进而引起相关不良结局，如肺出血、心力衰竭、脑损伤等，如果导管直径越宽导致左向右分流越大，药物治疗效果越差^[11]。更为复杂的是，叠加于上述病理生理基础之上，具有血流动力学影响的动脉导管未闭这一病理状态，其频繁地成为诱发早产患儿对呼吸机辅助通气手段产生依赖性的重要原因之一。而动脉导管持续开放导致肺循环血容量增加，造成毛细血管内皮损害，刺激炎症诱发肺水肿，再加上早产儿缺乏肺泡表面活性物质，继而出现肺水肿，表现为肺顺应性降低，长时间的呼吸支持干预，会促成体内炎性介质的分泌水平呈现上调趋势，并对新生血管的形成过程产生抑制效应，进而损害肺泡的正常发育^[13]。连锁反应之一，便是肺水肿状况的进一步恶化。前述各项病理、生理环节的相互作用与恶性叠加，最终致使具有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿，对有创机械通气等高级呼吸支持措施形成

深度依赖，显著提升其需要接受长期住院治疗的风险系数^[14]。动脉导管两端所形成的压力差增加，驱动导管内的峰值流速加快，伴随肺血流量的增多，由高血流量状态所引发的血流剪切力效应，是导致血管结构发生重塑、内皮细胞遭受损伤以及肺动脉压力持续增高的核心机制^[15]。此外，布洛芬治疗失败的发生，与早产儿出生时的体质量水平间存在显著的统计学关联性，且这种关联性还表现为，随患儿宫内生长受限程度的加深，治疗所呈现的效果会趋于更差^[16]。为此，针对上述布洛芬治疗失败的影响因素还需提前预见，密切观察患儿治疗效果并进行治疗方案及时改进。

综上所述，具有血流动力学意义的动脉导管未闭早产儿，在接受布洛芬治疗时，其失败结局背后所牵涉的影响因素呈现出高度复杂性与多维性。基于此复杂性，在对该类患儿治疗的全过程中，须对所有相关潜在影响因素予以高度重视与密切的动态监测。

参考文献

- 陈凌, 张文杰, 杨利丽, 等. 不同剂量布洛芬口服治疗极低出生体重儿有血流动力学影响的动脉导管未闭的临床效果 [J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52 (6): 730~733.
- 吴梓琪, 张漪, 周茜茜, 等. 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 [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 343~349.
- 刘伟伟. 血小板计数对PDA极低出生体重儿布洛芬治疗失败的影响 [J]. 辽宁医学杂志, 2022, 36 (6): 39~42.
- 孔东雯, 都银铃, 范亚萍, 等. 富含血小板血浆与布洛芬悬液治疗早产儿动脉导管未闭的疗效及安全性分析 [J]. 中国处方药, 2022, 20 (7): 102~104.
- 李玲玲. 布洛芬治疗极低出生体重早产儿动脉导管未闭的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2020, 38 (5): 45~47.
- 瞿色华, 彭万胜, 尹淮祥, 等. 口服布洛芬治疗极低出生体质量儿动脉导管未闭及与脑出血相关性分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46 (12): 1702~1706.
- 林明静, 冯琼, 明静, 等. 布洛芬治疗时机对早产儿动脉导管未闭疗效及氨基末端脑钠肽前体影响 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (9): 1018~1020.
- 孙玄, 陈玲, 周建华, 等. 布洛芬治疗动脉导管未闭的疗效及并发症研究 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27 (8): 6~10.
- 黄栋钦, 肖建佳, 胡伟滨, 等. 口服布洛芬混悬液与吲哚美辛治疗早产儿动脉导管未闭的疗效和安全性对比 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (5): 138~139.
- 梁颖娜, 包莉娜, 李立新. 吲哚美辛肠溶片与布洛芬口服治疗早产儿动脉导管未闭的效果及对血清FC、cTnT、CK-MB水平的影响 [J]. 中国医学创新, 2020, 17 (10): 53~56.
- 王新, 张成元. 不同剂量布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭疗效观察 [J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42 (06): 446~448.
- 徐青青. 布洛芬混悬液治疗新生儿动脉导管未闭的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (34): 109~110.
- 王万丽, 杨关山. 不同剂量布洛芬治疗动脉导管未闭极低出生体质量儿效果及安全性 [J]. 儿科药学杂志, 2020, 26 (5): 29~32.
- 黄丽峰, 唐书生. 布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭失败的影响因素分析 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25 (12): 11~14.
- 李二娜, 刘静炎, 王凯, 等. MRI在早产儿缺血缺氧性脑损伤诊断及预后脑发育评估中的应用观察 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (3): 26~29.
- 洪菲, 宋磊, 季菊花, 等. 磁共振波谱成像联合弥散加权成像在早产儿脑白质损伤诊断及预后评估中的应用 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22 (2): 28~31.

(收稿日期: 2024-10-08)

(校对编辑: 韩敏求)