[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(1): 1-9.
[27] FRAIDENBURG D R, YUAN J X. Hungry for more: autophagy in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Res, 2013, 112(8): 1091-1093.
[28] CHEN R, JIANG M, LI B, et al. The role of autophagy in pulmonary hypertension: a double-edge sword [J]. Apoptosis, 2018, 23(9-10): 459-469.
[29] LEE S J, SMITH A, GUO L, et al. Autophagic protein LC3B confers resistance against hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(5): 649-658.
[30] LI L, WANG X, WANG L, et al. Mammalian target of rapamycin overexpression antagonizes chronic hypoxia-triggered pulmonary arterial hypertension via the autophagic pathway [J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1): 316-322.
[31] MAO M, YU X, GE X, et al. Acetylated cyclophilin A is a major mediator in hypoxia-induced autophagy and pulmonary vascular angiogenesis [J]. J Hypertens, 2017, 35(4): 798-809.
[32] SUGIMOTO R, WARABI E, KATAYANAGI S, et al. Enhanced neointimal hyperplasia and carotid artery remodelling in sequestosome 1 deficient mice [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(6b): 1546-1554.
[33] ISHII T, ITOH K, RUIZ E, et al. Role of Nrf2 in the regulation of CD36 and stress protein expression in murine macrophages: activation by oxidatively modified LDL and 4-hydroxynonenal [J]. Circ Res, 2004, 94(5): 609-616.
[34] KATO F, SAKAO S, TAKEUCHI T, et al. Endothelial cell-related autophagic pathways in Sugen/hypoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 313(5): 899-915.
[35] 牛国梁, 张树友. PI3K/Akt 信号传导通路与肿瘤[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(20): 3994-3996.
[36] 张春雨, 张捷. PI3K/Akt 信号通路与肿瘤细胞凋亡相关研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(24): 1905-1909.
[37] FAN Z, LI C, QIN C, et al. Role of the PI3K/Akt pathway in modulating cytoskeleton rearrangements and phenotype switching in rat pulmonary arterial vascular smooth muscle cells [J]. DNA Cell Biol, 2014, 33(1): 12-19.
[38] SCHERMULY R T, GHOFRANI H A, WILKINS M R, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension [J]. Nature reviews cardiology, 2011, 8(8): 443-455.
[39] CHAI X, SUN D, HAN Q, et al. Hypoxia induces pulmonary arterial fibroblast proliferation, migration, differentiation and vascular remodeling via the PI3K/Akt/p70S6K signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5): 2461-2472.
[40] XIA X D, LEE J, KHAN S, et al. Suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through the downregulation of lysyl oxidase [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(10): 599-606.

（编辑：邓境）
（收稿日期：2020-08-13　修回日期：2021-01-21）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.002

·论著·

布洛芬治疗动脉导管未闭的疗效及并发症研究

孙玄，陈玲，周建华，高金枝，胡晓琳（华中科技大学同济医学院附属同济医院，湖北武汉　430030）

[摘要]**目的**：探讨症状性动脉导管未闭（sPDA）与非症状性动脉导管未闭（nsPDA）经药物干预后关闭率及相关并发症的发生率，以便进一步指导临床应用。**方法**：回顾性分析同济医院新生儿科2016年5月至2019年4月收治的胎龄<34周并于生后1周末行超声心动图诊断为动脉导管未闭（PDA）的早产儿252例，根据是否符合sPDA诊断标准，分为sPDA组（94例）和nsPDA组（158例），nsPDA组分为nsPDA-1组（92例）和nsPDA-2组（66例）。sPDA组所有患儿和nsPDA-1组患儿在住院期间均接受了口服布洛芬治疗；nsPDA-2组患儿在住院期间未接受布洛芬治疗。三组患儿于治疗结束后或出院前均复查超声心动图。收集患儿资料，分析三组早产儿动脉导管关闭率和PDA相关并发症的发生情况。**结果**：sPDA组患儿胎龄、出生体质量均小于nsPDA-1组和nsPDA-2组（$P<0.05$），而nsPDA-1组和nsPDA-2组胎龄和出生体质量比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。口服布洛芬治疗后sPDA组与nsPDA-1组分别有52例和81例患儿动脉导管关闭，关闭率为55.3%和88.0%，而nsPDA-2组有54例早产儿动脉导管自然关闭，关闭率为81.8%，sPDA组动脉导管关闭率低于nsPDA-1组和nsPDA-2组（$P<0.05$），而nsPDA-1组和nsPDA-2组关闭率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。sPDA组肺炎、早产儿支气管肺发育不良（BPD）、喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎（NEC）及颅内出血（IVH）的发生率高于nsPDA-1组和nsPDA-2组（$P<0.05$），而nsPDA-1组和nsPDA-2组上述并发症发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。sPDA组和nsPDA-1组的肾损伤发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$），但均高于nsPDA-2（$P<0.05$）。**结论**：早产儿胎龄越小、出生体质量越低，出现sPDA可能性越大；sPDA早产儿1周后口服布洛芬关闭PDA的疗效较nsPDA早产儿差，并较后者更容易出现早产儿相关并发症（肺炎、BPD、喂养不耐受、NEC及IVH）。

[关键词]动脉导管未闭；布洛芬；早产儿；并发症
[中图分类号]R722.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)08-0006-05

基金项目：湖北省卫生计生科研项目，编号WJ2019M125。
作者简介：孙玄（1992.07-），女，博士，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：514366627@qq.com。
通讯作者：陈玲（1964.01-），女，博士，教授，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：chenling@tjh.tjmu.edu.cn。

Efficacy and Complications of Ibuprofen in the Treatment of Patent Ductus Arteriosus

Sun Xuan, Chen Ling, Zhou Jianhua, Gao Jinzhi, Hu Xiaolin (*Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the closure rate of symptomatic patent ductus arteriosus (sPDA) and non-symptomatic patent ductus arteriosus (nsPDA) after drug intervention and analyze the incidence of related complications, so as to further guide the clinical application. **Methods**: Retrospective analysis was performed on 252 cases of preterm infants with gestational age < 34 weeks and diagnosed as patent ductus arteriosus (PDA) by echocardiography at the first weekend after birth from the neonatology department of Tongji Hospital from May 2016 to Apr. 2019. According to the sPDA diagnostic criteria, all patients were divided into 94 cases in the sPDA group and 158 cases in the nsPDA group. The nsPDA group was divided into 92 cases in the nsPDA-1 group and 66 cases in the nsPDA-2 group. All children in the sPDA group and the nsPDA-1 group received oral ibuprofen during the hospitalization. Children in the nsPDA-2 group were not treated with ibuprofen during the hospitalization. Echocardiography was reviewed on all preterm infants after treatment or before discharge. Clinical data of three groups were collected to analyze the closure rate of PDA and the incidence of complications related to PDA. **Results**: The gestational age and birth weight of children in the sPDA group were lower than those in the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P<0.05$), yet there was no significant difference in gestational age and birth weight between the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P>0.05$). After oral ibuprofen treatment, ductus arteriosus was closed in 52 cases in the sPDA group and 81 cases in the nsPDA-1 group, and the closure rate was 55.3% and 88.0%. In the nsPDA-2 group, 54 cases of preterm infants had natural ductus arteriosus closure, with the closure rate of 81.8%. The ductus arteriosus closure rate in the sPDA group was lower than that in the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P<0.05$), yet there was no significant difference in the closure rate of ductus arteriosus between the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P>0.05$). The incidence of pneumonia, bronchopulmonary dysplasia (BPD), feeding intolerance, necrotizing enterocolitis (NEC) and intracranial hemorrhage (IVH) in the sPDA group was higher than that in the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P<0.05$), yet there was no statistically significant difference in the incidence of above complications between the nsPDA-1 group and the nsPDA-2 group ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of renal injury between the sPDA group and the nsPDA-1 group ($P>0.05$), but both were higher than those in the nsPDA-2 group ($P<0.05$). **Conclusion**: The incidence of sPDA is higher in preterm infants with younger gestational age and lower birth weight. Preterm infants with sPDA have poor efficacy in oral ibuprofen treatment, and are more likely to have related complications (pneumonia, BPD, feeding intolerance, NEC and IVH).

[**Keywords**] patent ductus arteriosus; ibuprofen; preterm infants; complications

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)发病率与早产儿胎龄相关,国外研究指出,胎龄≥30 周早产儿 PDA 发生率为 10 %,而胎龄 25 ~ 29 周早产儿 PDA 发生率高达 80%[1]。持续性 PDA 可导致早产儿血流动力学发生紊乱,产生一系列临床症状,称之为症状性动脉导管未闭(symptomatic patent ductus arteriosus, sPDA),使患儿住院时间延长,严重者甚至危及生命[2-3]。目前国内外研究对早产儿 PDA 的管理仍存在许多争议,由于缺乏充足的循证医学证据,对早产儿的 PDA 是否应进行干预、何时何种方式干预仍不明确,早期积极性干预与症状性治疗的争议仍然存在[4-5]。吲哚美辛和布洛芬均为非选择性环氧合酶抑制剂,为目前临床上 PDA 一线治疗药物,文献报道布洛芬治疗 PDA 的成功率为 70% ~ 85%[6-7]。但目前少有研究探讨布洛芬对早产儿 sPDA 和非症状性动脉导管未闭(non-symptomatic patent ductus arteriosus, nsPDA)的疗效,及其对 PDA 相关并发症发生率的影响。本研究旨在比较布洛芬治疗早产儿 sPDA 和 nsPDA 的疗效,同时对药物治疗后各组患儿 PDA 相关并发症的发生情况进行分析,为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 5 月至 2019 年 4 月同济医院新生儿科收治的早产儿。纳入标准:(1)胎龄<34 周,生后 24 h 内入住新生儿科;(2)于生后第 1 周末完善超声心动图检查并诊断为 PDA;(3)临床资料完整。排除标准:(1)存在布洛芬用药禁忌证之一,如血小板减少症(血小板计数<50×10^9/L)、出血性疾病、少尿(每小时尿量<1 mL/kg)、血清肌酐升高(>1.8 mg/dL)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis,NEC)或肠穿孔[8];(2)生后早期(1 周内)发生败血症、NEC 或死亡;(3)存在严重消化道或泌尿系统畸形、遗传代谢性疾病、染色体异常;(4)合并需维持动脉导管持续开放的严重先天性心脏病如法洛四联征等。研究期间共收治<34 周早产儿 1 044 例,其中 252 例生后第 1 周诊断为 PDA,纳入研究。本研究经医院伦理委员会批准实施,患儿家长均知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 sPDA 诊断标准 具有以下 6 项中 3 项临床表现,同时符合超声心动图诊断标准[9]。临床表现:(1)胸骨左缘闻及收缩期或连续性杂音;(2)心前区搏动增强;(3)水冲脉;(4)安静时心率>180 次/分;(5)无法解释的呼吸状况恶化;(6)胸部 X 线片显示肺血管影增多及心脏扩大或肺水肿征象。超声心动图诊断标准:(1)左心房内径/主动脉内径≥1.5 mm;(2)肺动脉瓣舒张期返

流;(3)动脉导管内径>1.5 mm。

1.2.2　分组及治疗方法　根据 sPDA 诊断标准将 252 例早产儿分为 sPDA 组 94 例和 nsPDA 组 158 例,nsPDA 组根据住院期间是否接受过布洛芬治疗分为 nsPDA-1 组(92 例)和 nsPDA-2 组(66 例)。

治疗方法:sPDA 组和 nsPDA-1 组患儿住院期间在诊断明确后均接受了口服布洛芬治疗,布洛芬(上海强生制药有限公司,布洛芬混悬滴剂 15 mL,0.6 g)应用方法:首剂 10 mg/kg,第 2、3 剂各 5 mg/kg,口服,每日 1 次。且所有治疗患儿均于生后第 1 周末至第 2 周应用布洛芬,并于疗程结束后 3 d 内复查超声心动图。而 nsPDA-2 组早产儿在住院期间未给予药物关闭动脉导管,生后第 2 周末或出院前均已复查超声心动图。

1.3　观察指标

1.3.1　三组早产儿围产期情况　比较三组早产儿胎龄、出生体质量、性别、分娩方式、小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)、胎膜早破>24 h 及围产期窒息的发生情况等。

1.3.2　三组早产儿动脉导管关闭率　记录 sPDA 组和 nsPDA-1 组在接受口服布洛芬治疗后的动脉导管关闭情况,并与 nsPDA-2 组未接受布洛芬治疗动脉导管的关闭率进行比较。

1.3.3　三组早产儿 PDA 相关并发症的发生情况　记录三组早产儿诊断 PDA 后肺炎、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、喂养不耐受、Bell 分期Ⅱ期以上 NEC、颅内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)及急性肾损伤等 PDA 相关并发症发生情况。急性肾损伤诊断标准[10]:血清肌酐≥0.3 mg/dL 或患儿血清肌酐最低值的 150%,同时合并尿量减少[≤1 mL/(kg·h)]。喂养不耐受诊断需满足以下任意 1 项[11]:(1)频繁呕吐,每天超过 3 次以上;(2)奶量不增或减少,持续 3 d 以上;(3)胃残余量超过上次喂养量的 1/3 或 24 h 胃残余量超过总喂养量的 1/4;(4)腹胀,24 h 腹围增加>1.5 cm 伴有肠型;(5)胃内咖啡物,大便潜血阳性,第 2 周末每次喂入量<8 mL/kg。BPD、NEC 和 IVH 诊断标准参照《实用新生儿学》第 5 版诊断标准[10]。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料均进行正态性检验,不服从正态分布的数据采用 M(Q_1,Q_3)描述,三组组间比较采用多个独立样本非参数检验 Kruskal-Wallis 法。计数资料采用百分数描述,三组组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　三组早产儿围产期情况比较

sPDA 组患儿胎龄和出生体质量小于 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组(P<0.05),但 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组患儿胎龄和出生体质量比较差异无统计学意义(P>0.05)。三组早产儿分娩方式、SGA、胎膜早破>24 h、围产期窒息的发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1　三组早产儿围产期情况比较

组别	例数	男性	胎龄/周	出生体质量/g	剖宫产/例(%)	窒息/例(%)	SGA/例(%)	胎膜早破/例(%)	母亲年龄/岁
sPDA 组	94	55(58.5)	30.1(27.7,31.6)*	1 300.0(1 050.0,1 575.9)*	63(67.0)	82(87.2)	20(21.3)	33(35.1)	31.0(27.0,36.0)
nsPDA-1 组	92	42(45.7)	31.5(29.5,32.9)	1 545.0(1 265.0,1 855.0)	69(75.0)	77(82.7)	13(14.1)	26(28.3)	30.0(27.0,33.0)
nsPDA-2 组	66	39(59.1)	31.9(30.7,33.0)	1 615.0(1 395.0,1 870.0)	48(72.7)	51(77.3)	9(13.6)	24(36.4)	29.5(27.0,33.3)
χ^2 或 H		4.039	27.437	28.664	1.524	2.784	2.301	1.462	2.830
P		>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:*为 sPDA 组分别与 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组比较,P<0.05

2.2　三组早产儿动脉导管关闭率

口服布洛芬疗程结束后,sPDA 组 52 例患儿动脉导管关闭,关闭率为 55.3%;nsPDA-1 组 81 例患儿动脉导管关闭,关闭率为 88.0%;nsPDA-2 组复查超声心动图 54 例患儿动脉导管自然关闭,关闭率为 81.8%。三组患儿比较差异有统计学意义(P<0.05);sPDA 组关闭率显著低于 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组(P<0.05),但 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组组间关闭率比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3　药物治疗后三组患儿 PDA 相关并发症发生情况比较

三组早产儿肺炎、BPD、喂养不耐受、NEC、IVH 及肾损伤发生率比较差异均有统计学意义(P<0.05)。sPDA 组肺炎、BPD、喂养不耐受、NEC 及 IVH 的发生率高于 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组(P<0.05),而 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组上述 PDA 并发症发生率比较差异无统计学意义(P>0.05);sPDA 组和 nsPDA-1 组的肾损伤发生率比较差异无统计学意义(P>0.05),但均高于 nsPDA-2 组(P<0.05)。见表 2。

表 2　药物治疗后三组患儿 PDA 相关并发症的比较　例(%)

组别	例数	肺炎	BPD	喂养不耐受	NEC	IVH	肾损伤
sPDA 组	94	65(69.1)[a]	62(66.0)[a]	58(61.7)[a]	16(17.0)[a]	71(75.5)[a]	48(51.1)
nsPDA-1 组	92	37(40.2)	34(37.0)	38(41.3)	5(5.4)	53(57.6)	42(45.7)
nsPDA-2 组	66	22(33.3)	14(21.2)	24(36.4)	1(1.5)	38(57.6)	17(25.8)[b]
χ^2		24.585	34.202	12.297	13.675	6.812	10.768
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:a 为 sPDA 组分别与 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组比较,P<0.05;b 为 nsPDA-2 组分别与 sPDA 组与 nsPDA-1 组比较,P<0.05

3　讨论

动脉导管未闭是早产儿的常见疾病,当通过动脉导管的左向右分流引起机体血流动力学紊乱,并出现一系

列临床症状时,称为症状性动脉导管未闭(sPDA)。本研究结果提示,sPDA 组患儿胎龄及出生体质量均小于 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胎龄越小,早产儿各器官系统发育越不成熟,持续的动脉导管未闭更易导致血流动力学紊乱,并产生临床症状,使 sPDA 发生率增加。Dani C 等[12]研究指出,胎龄越小早产儿,PDA 发生血流动力学紊乱的比例越高,胎龄 23~24 周、25~28 周早产儿发生 sPDA 的比例分别为 70% 和 59%。因此,对于胎龄较小的早产儿,PDA 持续存在应引起临床高度重视,避免发展为 sPDA。

目前国内外研究对早产儿 PDA 的治疗时机和治疗药物选择仍存在较大争议。本研究选用目前临床上较为常用的布洛芬作为 PDA 治疗药物,不少研究表明布洛芬和吲哚美辛在治疗早产儿 PDA 方面的有效性相似,但布洛芬不良反应更少[13-15]。本研究结果显示布洛芬治疗疗程结束后,sPDA 组动脉导管关闭率明显低于 nsPDA-1 组,而 nsPDA-1 组口服布洛芬后 PDA 关闭率与 nsPDA-2 组自然关闭率比较差异无统计学意义。因此,当早产儿 PDA 存在临床症状时,药物治疗效果较差。Liebowitz M 等[16]的研究指出,早产儿 PDA 延迟性药物治疗较预防性药物治疗动脉导管关闭率显著降低,PDA 持续时间明显延长。Conrad C 等[17]也认为,当 PDA 出现临床症状时再予药物治疗,患儿动脉导管关闭率较低。此外 Dani C 等[12]提示,胎龄越小,药物治疗血流动力学紊乱 PDA 的失败率更高。而本研究 sPDA 组早产儿胎龄和出生体质量均明显小于 nsPDA-1 组,提示小胎龄和低出生体质量也可能影响 PDA 治疗成功率。因此,由于 sPDA 组早产儿药物疗效较差,对于胎龄越小、出生体质量越低的早产儿,应在出现临床症状前尽早给予药物干预 PDA,以提高治疗成功率;对于胎龄较大的 nsPDA 患儿,由于药物治疗与保守治疗效果无明显差异,可优先选择综合干预措施来促进动脉导管关闭。

早产儿生后动脉导管持续开放早期即可出现明显的左向右分流,导致肺循环血流量增加,易于发生肺充血、肺水肿甚至呼吸衰竭。El-Khuffash A 等[18]指出,动脉导管分流量越大,BPD 发生的风险越高。此外,Schena F 等[19]也指出,sPDA 持续时间每增加 1 周,BPD 发生率增加约 70%。动脉导管分流引起体循环血流量减少,可导致重要脏器如肠、肾和脑血流灌注不足,最终导致一系列并发症,如喂养不耐受、NEC、肾功能受损、IVH、脑室旁白质软化(PVL)和脑瘫等[20-21]。本研究指出,经过药物治疗后,sPDA 组患儿肺炎、BPD、喂养不耐受、NEC 及 IVH 的发生率均高于 nsPDA-1 组和 nsPDA-2 组,而 nsPDA-1 组与 nsPDA-2 组早产儿上述并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示 sPDA 早产儿经口服布洛芬治疗后各种并发症发生率仍较 nsPDA 早产儿高,口服布洛芬治疗并不能降低 sPDA 患儿相关并发症的发生率。研究指出,sPDA 或延迟性药物治疗可导致相关并发症如肺出血、重度 IVH、慢性肺部疾病、脑血流紊乱及心力衰竭等发生率明显升高[22]。Kluckow M 等[23]选择胎龄<29 周的早产儿,于生后 12 h 内完善超声心动图诊断 PDA 后立即给予吲哚美辛治疗,结果发现,生后早期吲哚美辛治疗较出现症状后药物治疗可显著降低肺出血和 IVH 的发生率。因此,由于 sPDA 药物治疗并发症发生率较高,对于早产儿尤其是胎龄较小的早产儿,sPDA 应重视早发现、早治疗,尽可能避免更多、更严重的并发症发生。此外,本研究证实,sPDA 组和 nsPDA-1 组的肾损伤发生率比较差异无统计学意义,但均显著高于 nsPDA-2 组。布洛芬作为非选择性环氧化酶抑制剂,血管收缩作用显著,可导致肾脏血供减少,从而发生少尿、肾损伤甚至肾衰竭[14],因此在口服布洛芬治疗 PDA 的同时需密切监测患儿尿量及肾功能的变化。

综上所述,本研究认为胎龄及出生体质量越小的早产儿,sPDA 发生率越高;sPDA 早产儿出生 1 周后口服布洛芬治疗其疗效低于 nsPDA 患儿,并较后者更容易出现相关并发症(肺炎、BPD、喂养不耐受、NEC 及 IVH)。提示胎龄越小、体质量越低早产儿发生 sPDA 的风险越高,故应考虑尽早给予药物及综合干预措施来促进动脉导管关闭,提高极早早产儿的存活率和降低远期并发症发生率。

参考文献:

[1] CLYMAN R I, COUTO J, MURPHY G M. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? [J]. Semin Perinatol, 2012, 36(2): 123-129.

[2] MIREA L, SANKARAN K, SESHIA M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias [J]. J Pediatr, 2012, 161(4): 689-694.

[3] SEHGAL A, MCNAMARA P J. The ductus arteriosus: a refined approach [J]. Semin Perinatol, 2012, 36(2): 105-113.

[4] JAIN A, SHAH P S. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates [J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(9): 863-872.

[5] SALLMON H, KOEHNE P, HANSMANN G. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus [J]. Clin Perinatol, 2016, 43(1): 113-129.

[6] DEMIREL G, ERDEVE O, DILMEN U. Pharmacological management of PDA: oral versus intravenous medications [J]. Curr Clin Pharmacol, 2012, 7(4): 263-270.

[7] ERDEVE O, YURTTUTAN S, ALTUG N, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(4): F279-F283.

[8] 李娜, 富建华. 早产儿动脉导管未闭药物治疗现状及进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(1): 72-76.

[9] MALVIYA M N, OHLSSON A, SHAH S S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. Cochrane

Database Syst Rev, 2013, 2013(3): D3951.
[10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 598-857.
[11] 张巍, 童笑梅, 王丹华. 早产儿医学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 162.
[12] DANI C, MOSCA F, CRESI F, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23-24 weeks' gestation: should we pay more attention? [J]. Early Hum Dev, 2019(135): 16-22.
[13] IRMESI R, MARCIALIS M A, ANKER J V, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(27): 3132-3152.
[14] KHUWUTHYAKORN V, JATUWATTANA C, SILVILAIRAT S, et al. Oral indomethacin versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus: a randomised controlled study in very low-birthweight infants [J]. Paediatr Int Child Health, 2018, 38(3): 187-192.
[15] LOOMBA R, NIJHAWAN K. Ibuprofen versus indomethacin for medical closure of the patent arterial duct: a pooled analysis by route of administration [J]. Cureus, 2015, 7(6): e274.
[16] LIEBOWITZ M, CLYMAN R I. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes [J]. J Pediatr, 2017(187): 119-126.
[17] CONRAD C, NEWBERRY D. Understanding the pathophysiology, implications, and treatment options of patent ductus arteriosus in the neonatal population [J]. Adv Neonatal Care, 2019, 19(3): 179-187.
[18] EL-KHUFFASH A, JAMES A T, CORCORAN J D, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge [J]. J Pediatr, 2015, 167(6): 1354-1361.
[19] SCHENA F, FRANCESCATO G, CAPPELLERI A, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia [J]. J Pediatr, 2015, 166(6): 1488-1492.
[20] BENITZ W E. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? [J]. J Perinatol, 2010, 30(4): 241-252.
[21] DE ALBUQUERQUE BOTURA C, DA ROCHA B A, BALENSIEFER T, et al. Oral pharmacological treatment for patent ductus arteriosus in premature neonates with hemodynamic repercussions [J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(11): 1080-1083.
[22] SU B H, LIN H Y, CHIU H Y, et al. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants [J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(2): 133-141.
[23] KLUCKOW M, JEFFERY M, GILL A, et al. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(2): F99-F104.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-09-17 修回日期:2020-12-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.003

· 论著 ·

小儿尿道下裂成形术中应用纳布啡对 CHEOPS 疼痛评分和 Ramsay 镇静评分的影响

朱明,章嘉平 (上海儿童医学中心,上海 200127)

[摘要]**目的**:探讨纳布啡对尿道下裂成形术患儿术后镇痛及镇静作用。**方法**:将 2017 年 6 月至 2018 年 12 月我院收治的 60 例接受尿道下裂成形术患儿按照随机数字表法分为纳布啡组(N 组)、曲马多组(T 组)和空白对照组(C 组),每组 20 例,在手术结束前 15 min,N 组静脉注射纳布啡 0.2 mg/kg,T 组静脉注射曲马多 1.0 mg/kg,C 组静脉注射生理盐水 2.0 mL,比较三组患儿临床效果。**结果**:N 组、T 组 CHEOPS 疼痛评分在术后 4 h(T1)、8 h(T2)、12 h(T3)、24 h(T4)、48 h(T5)时间点均显著低于 C 组($P<0.05$),N 组在不同时间点 CHEOPS 疼痛评分低于 T 组;N 组患儿 Ramsay 镇静评分在 T1、T2、T3、T4、T5 时间点分别为(3.0±0.6)分、(2.9±0.6)分、(2.9±0.7)分、(2.7±0.6)分、(2.5±0.7)分,均显著高于 T 组、C 组($P<0.05$);T 组患儿 Ramsay 评分在 T1、T2、T3 时间点分别为(2.1±0.5)分、(2.0±0.6)分、(2.0±0.6)分,均显著高于 C 组($P<0.05$);三组患儿在不同时间点心率(HR)、血氧饱和度(SpO_2)指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);C 组患儿恶心呕吐发生率显著高于 N 组、T 组($P<0.05$),三组患儿呼吸抑制、头晕头痛、患者静脉自控镇痛(PCIA)按压次数、嗜睡、皮肤瘙痒等不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**:纳布啡应用于小儿尿道下裂成形术的镇痛、镇静效果好,患儿复苏期平稳,不良反应少。

[关键词]小儿;尿道下裂成形术;纳布啡;CHEOPS 疼痛评分;Ramsay 镇静评分
[中图分类号]R726.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)08-0010-04

作者简介:朱明(1974.04-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿童麻醉临床工作,E-mail: zhuming7446@sina.cn。
通讯作者:章嘉平(1978.01-),男,大学本科,主治医师,主要从事儿童麻醉临床工作,E-mail: jumping114@hotmail.com。