doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.009

· 论著 ·

不同给药途径治疗早产儿动脉导管未闭有效性和安全性的 Meta 分析

向裛裛,申悦,孙建,华子瑜(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要]**目的**:系统评价不同药物给药途径治疗早产儿动脉导管未闭的有效性和安全性。**方法**:计算机检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、万方、中国知网、维普数据库,检索时间为建库至 2021 年 9 月 6 日。纳入采用口服用药(试验组)和静脉用药(对照组)治疗早产儿动脉导管未闭的随机对照试验,使用 RevMan 5.3 软件进行分析。**结果**:最终纳入 5 篇文献进行 Meta 分析,共 330 例患儿。Meta 分析结果显示,口服用药组动脉导管闭合率与静脉用药组比较差异无统计学意义(RR=1.04,95%CI 0.96~1.12,P=0.39),两组患儿相关不良反应发生率、病死率及住院时间比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**:当前证据表明,口服用药与静脉用药治疗 PDA 的有效性和安全性无明显差异。受研究数量和质量的影响,仍需开展更多高质量的随机对照研究探讨不同给药途径对不同特征、用药时机的早产儿 PDA 闭合的影响。

[关键词]口服用药;静脉用药;早产儿;动脉导管未闭;Meta 分析
[中图分类号]R722.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)07-0031-06

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Different Drug Administration Routes for the Treatment of Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus

Xiang Lingling, Shen Yue, Sun Jian, Hua Ziyu (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of different drug administration routes for the treatment of premature infants with patent ductus arteriosus. **Methods**: PubMed, EMBase, the Cochrane Library, Wanfang, CNKI and VIP databases were retrieved from the establishment of the database to Sept. 6th, 2021. Randomized controlled trial with oral administration (experimental group) and intravenous administration (control group) for the treatment of ductus arteriosus in preterm infants was included. Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3 software. **Results**: Totally 5 articles were enrolled, including 330 patients. Meta-analysis showed that there was no significant difference in the arterial duct closure rate between the oral administration group and the intravenous administration group (RR=1.04, 95% CI from 0.96 to 1.12, P=0.39). There was no significant difference in the incidence of related adverse drug reactions, mortality and length of stay between two groups (P>0.05). **Conclusion**: Current evidence suggests that there is no significant difference in the efficacy and safety of oral versus intravenous administration for the treatment of PDA. Due to the number and quality of studies, more high-quality randomized controlled studies are still needed to explore the effects of different routes of administration on PDA closure in preterm infants with different characteristics and timing of administration.

[**Keywords**] oral administration; intravenous administration; premature infants; patent ductus arteriosus; Meta-analysis

与足月新生儿相比,早产儿更易发生动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)。有研究表明,胎龄越小、出生体质量越低,PDA 发病率越高[1],如超早早产儿(extremely premature infant,EPI)的 PDA 发病率高达 60%[2]。随着围产医学和新生儿重症监护技术的不断进步,极早早产儿和超早早产儿的存活率也不断提高[3-4],PDA 也成为新生儿病房较常见的疾病。早产儿的动脉导管自发性闭合的速度缓慢,长期 PDA 状态会导致血液左向右分流,称为显著影响血流动力学的 PDA(hemodynamically significant PDA,hsPDA)。有研究发现,hsPDA 与多种疾病(充血性心力衰竭、感染性心内膜炎、支气管肺发育不良、慢性肺疾病、新生儿坏死性小肠结肠炎、代谢性酸中毒、肾衰竭、脑室内出血、肺出血、早产儿视网膜病等)的发病率以及病死率上升有关[5-7]。因此,早期闭合 hsPDA 可以改善早产儿临床结局[8]。

PDA 的治疗主要包括手术结扎治疗和药物治疗[7]。手术结扎治疗 PDA 的疗效肯定,当药物治疗失败,手术结扎治疗不失为一种有效的治疗方法[9]。目前 hsPDA 的治疗仍以药物为主,常用药物包括吲哚美辛、布洛芬及对乙酰氨基酚,均分为静脉制剂和口服制剂。吲哚美辛是最传统的药物治疗手段,但其具有发生肾脏、胃肠

作者简介:向裛裛(1994.10-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:972027010@qq.com。
通信作者:华子瑜(1973.01-),女,博士,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:h_ziyu@126.com。

道及神经系统相关并发症的风险[10]。与吲哚美辛相比，布洛芬在导管闭合方面具有相似的效果，且副作用相对较低[10]。对乙酰氨基酚相较前两者使用率低，其有效性及安全性仍有争议[11-13]。由于静脉制剂价格昂贵、可获得性低，而口服药物治疗动脉导管的闭合率似乎更高，且不增加不良反应发生风险[11]，越来越多的医师选择使用口服制剂[14]。目前很多研究倾向于使用口服药物治疗早产儿 hsPDA，但样本量均较小。然而，鲜有研究说明不同用药途径治疗对 hsPDA 闭合的有效性及安全性的影响。因此，本研究采用 Meta 分析方法，对早产儿 hsPDA 不同给药途径治疗的有效性和安全性进行综合评价，以期为临床用药提供参考。

1　资料和方法

1.1　文献纳入标准

（1）研究类型：随机对照试验（RCT）；（2）语种：中、英文；（3）研究对象：胎龄<37 周早产儿，通过超声心动图确诊 PDA，且未经过其他治疗措施；（4）口服用药组（试验组）使用口服吲哚美辛、布洛芬或对乙酰氨基酚进行干预；静脉用药组（对照组）使用静脉吲哚美辛、布洛芬或对乙酰氨基酚治疗；（5）至少包含一项本研究设定的主要和次要结局指标。

1.2　文献排除标准

（1）个案报道、综述、Meta 分析；（2）不能检索到全文的文献。

1.3　结局指标

1.3.1　主要结局指标　PDA 闭合率。

1.3.2　次要结局指标　（1）病死率；（2）肺出血；（3）肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）；（4）新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC），根据 Bell 分级；（5）消化道出血；（6）肠穿孔；（7）脑室内出血（intraventricular hemorrhage，IVH），Ⅰ～Ⅳ级；（8）脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia，PVL）；（9）支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）/慢性肺部疾病（chronic lung disease，CLD），指纠正胎龄≥36 周需要氧疗者；（10）早产儿视网膜病（retinopathy of prematurity，ROP）；（11）败血症，临床或实验室诊断；（12）少尿[<1 mL/（kg·h）]；（13）肾功能损害（血清肌酐升高>1.2 mg/dL）；（14）住院时间。

1.4　检索策略

计算机检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、万方、中国知网、维普数据库，检索时间为建库至 2021 年 9 月 5 日。对于综述和系统综述，追溯原始文献，以补充获取相关文献。中文检索词为早产儿、动脉导管未闭、静脉、静滴、静注、口服、肠道内；检索式以万方数据库为例：（早产儿）AND（动脉导管未闭）AND（（静脉）OR 静滴 OR 静注）AND（（口服）OR（肠道内））。英文检索词为 preterm infant、prematurity、premature infant、patent ductus arteriosus、patency of the ductus arteriosus、PDA、oral、enteral、intraintestinal、intravenous、drip，检索式以 EMBase 为例：（preterm infant OR prematurity OR premature infant）AND（patent ductus arteriosus OR patency of the ductus arteriosus OR PDA）and（oral OR enteral OR intraintestinal）AND（intravenous OR drip）。

1.5　文献筛选过程

经 NoteExpress 软件自动查重及手工查重后去除重复文献；由第一、二作者独立进行文献筛选和资料提取并交叉核对，如意见不统一，请咨询第三作者协助判断。对于信息不全的文献，与作者联系后仍无法获得完整资料者，讨论后决定是否纳入。文献筛选时首先阅读题目和摘要，排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。

1.6　资料提取

（1）纳入研究的基本信息，包括作者、发表时间、国家等；（2）研究对象的基本特征，包括样本量、胎龄等；（3）干预措施的具体细节，包括使用药物及途径、剂量；（4）偏倚风险评价的关键因素；（5）主要和次要结局指标。

1.7　文献质量评价

由 2 名研究者独立使用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具[15]进行文献质量评价。

1.8　统计学方法

应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析，计数资料采用相对危险度（risk ratio，RR）为效应指标，计量资料采用试验组和对照组均值差（mean difference，MD）为效应指标，$P<0.05$ 为差异有统计学意义，各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 I^2 检验进行异质性分析。当 $I^2\leqslant 50\%$ 且 $P\geqslant 0.1$ 时，表明无统计学异质性，采用固定效应模型；当 $I^2>50\%$ 且 $P<0.1$ 时，表明有统计学异质性，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理，或只行描述性分析。本研究根据口服药物的不同类型（吲哚美辛、布洛芬、对乙酰氨基酚）进行亚组分析。

2　结果

2.1　文献检索结果

初检出相关文献 238 篇，通过纳入标准和排除标准，初步纳入 7 项 RCT[13-14,16-20]，文献筛选流程及结果见图 1。

2.2　纳入研究偏倚风险评价结果与基本特征

纳入的 7 项 RCT 中，2 项存在高风险偏倚[13,19]，最终纳入 5 项，共 330 例患者。文献质量评价结果见表 1，最终纳入的 5 项 RCT 的基本特征见表 2。

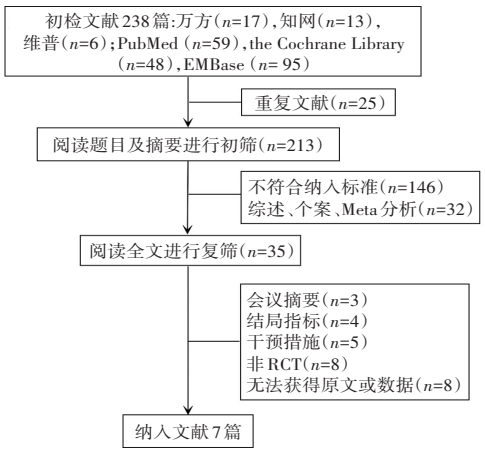


图 1　文献筛选流程

2.3　Meta 分析结果

2.3.1　PDA 闭合率　5 项 RCT 均报道了研究对象的 PDA 闭合情况,试验组(94.6%)较对照组(88.9%)动脉导管闭合率高 5.7%,采用随机效应模型合并(I^2 = 58%, P = 0.05),两组患儿 PDA 闭合率比较差异无统计学意义(RR = 1.04, 95%CI 0.96~1.12, P = 0.39),见图 2。

表 1　纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	年份	随机方法	分配隐藏	盲法		失访/退出	选择性报告	其他偏倚来源
				研究者和受试者	结果评价者			
Meena V 等[13]	2020	高风险	高风险	不确定	不确定	低风险	不确定	不确定
Erdeve O 等[14]	2012	低风险	低风险	不确定	不确定	低风险	不确定	不确定
Aly H 等[16]	2007	低风险	低风险	不确定	低风险	低风险	不确定	不确定
Cherif A 等[17]	2008	低风险	低风险	不确定	低风险	低风险	不确定	不确定
Gokmen T 等[18]	2011	低风险	低风险	不确定	低风险	低风险	不确定	不确定
Pistulli E 等[19]	2014	高风险	高风险	不确定	低风险	高风险	不确定	不确定
Dash S K 等[20]	2015	低风险	低风险	不确定	不确定	低风险	不确定	不确定

表 2　纳入文献的一般资料

纳入研究	国家	样本量/例 (T/C)	胎龄/周 (T/C)	体质量/g (T/C)	试验组			对照组			次要结局指标
					药物	给药途径	用量/(mg/kg)	药物	给药途径	用量/(mg/kg)	
Erdeve O 等[14]	土耳其	36/34	26.4±1.1/26.3±1.3	892±117/872±123	布洛芬	鼻饲	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	布洛芬	静脉	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	①~⑦⑨⑩⑫⑭
Aly H 等[16]	美国	12/9	31.2±2.5/32.9±1.6	1 521±398/1 884±485	布洛芬	鼻饲	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	吲哚美辛	静脉	0.2,q12h×3 d	②④~⑥
Cherif A 等[17]	突尼斯	32/32	29.3±1.2/28.3±1.1	1 222±188/1 198±158	布洛芬	鼻饲	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	布洛芬	静脉	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	①④⑥~⑨⑪~⑭
Gokmen T 等[18]	土耳其	52/50	28.5±1.9/28.7±2.1	1 170±297/1 205±366	布洛芬	鼻饲	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	布洛芬	静脉	首剂 10,维持 5,q24h×3 d	①③~⑤⑦⑨~⑪⑭
Dash S K 等[20]	印度	36/37	28.5±2.7/28.9±2.6	989±299/1 027±262	对乙酰氨基酚	鼻饲	15,q6h×7 d	吲哚美辛	静脉	0.2,q24h×3 d	①②④⑤⑩⑪

注:T 为试验组;C 为对照组;①病死率;②肺出血;③PH;④NEC;⑤消化道出血;⑥肠穿孔;⑦IVH;⑧PVL;⑨BPD/CLD;⑩ROP;⑪败血症;⑫少尿;⑬肾功能损害;⑭住院时间

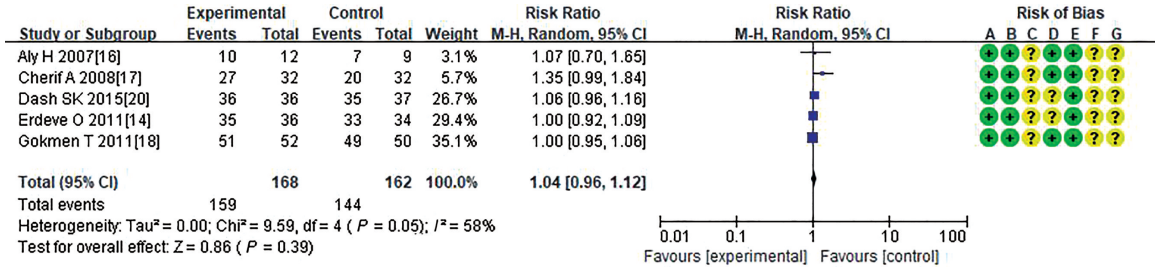


图 2　口服药物对早产儿 PDA 闭合危险的森林图

2.3.2　PDA 相关并发症发生率　试验组与对照组病死率比较差异无统计学意义(RR = 1.17, 95% CI 0.67~2.05, P = 0.58),两组患儿肺出血(RR = 0.53, 95% CI 0.04~6.92, P = 0.63)、PH(RR = 0.14, 95% CI 0.01~2.52, P = 0.18)、BPD/CLD(RR = 0.82, 95% CI 0.56~1.20, P = 0.31)、NEC(RR = 0.77, 95% CI 0.34~1.72, P = 0.52)、消化道出血(RR = 1.57, 95% CI 0.69~3.56, P = 0.28)、肠穿孔(RR = 0.33, 95% CI 0.01~7.89, P = 0.50)、IVH(RR = 1.16, 95% CI 0.71~1.88, P = 0.56)、PVL(RR = 1.00, 95% CI 0.15~6.67, P = 1.00)、ROP(RR = 0.82, 95% CI 0.60~1.14, P = 0.24)、败血症(RR = 0.99, 95% CI 0.73~1.34, P = 0.94)、少尿(RR = 0.14, 95% CI 0.01~2.26, P = 0.19)、血清肌酐水平升高(RR = 0.14, 95% CI 0.01~2.26, P = 0.19)发生率比较差异均无统计学意义,见表 3。其中仅有 Cherif A 等[17]明确报道了两组患儿 PVL、少尿、血清肌酐水平升高的发生率,仅在对照组出现了肾功能损害的表现。

表 3　次要结局二分类变量事件情况

结局指标	文献序号	试验组	对照组	异质性		RR(95%CI)	P
				I^2	P		
死亡	[14,17-18,20]	21/156	18/153	0	0.94	1.17(0.67~2.05)	0.58
肺出血	[14,16,20]	3/84	5/80	57%	0.10	0.53(0.04~6.92)	0.63
PH	[14,18]	0/88	1/84	-	-	0.14(0.01~2.52)	0.18
BPD/CLD	[14,17-18]	30/120	35/116	0	0.96	0.82(0.56~1.20)	0.31
NEC	[14,16-18,20]	10/168	13/162	0	0.82	0.77(0.34~1.72)	0.52
消化道出血	[14,16,18,20]	11/136	7/130	0	0.69	1.57(0.69~3.56)	0.28
肠穿孔	[14,16-17]	0/80	1/75	-	-	0.33(0.01~7.89)	0.50
IVH	[14,17-18]	26/120	22/116	0	0.96	1.16(0.71~1.88)	0.56
PVL	[17]	2/32	2/32	-	-	1.00(0.15~6.67)	1.00
ROP	[14,18,20]	32/124	39/121	0	0.39	0.82(0.60~1.14)	0.24
败血症	[14,17-18,20]	51/156	51/153	31%	0.22	0.99(0.73~1.34)	0.94
少尿	[17]	0/32	3/32	-	-	0.14(0.01~2.66)	0.19
血清肌酐升高	[17]	0/32	3/32	-	-	0.14(0.01~2.66)	0.19

2.3.3　住院时间　共纳入 3 项 RCT 讨论关于两组患儿住院时间的差异[14,17-18],试验组和对照组住院时间比较差异无统计学意义(MD = −2.51, 95% CI −5.21~0.19, P = 0.07),见图 3。

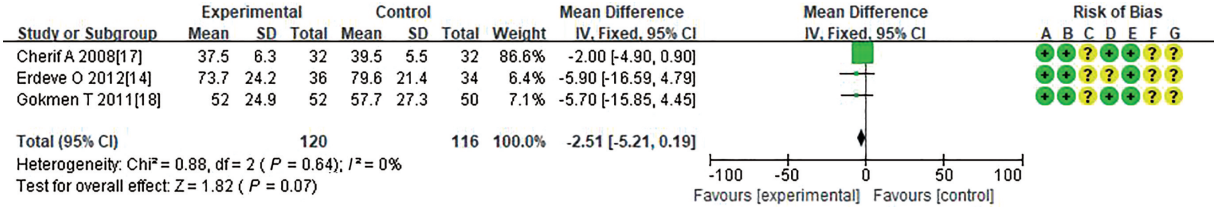


图 3　口服药物对早产儿住院时间影响的森林图

3　讨论

PDA 在早产儿中发病率较高，67%的极低出生体质量儿的 PDA 在出生 7 d 后会自动关闭导管，94%在出院时会自动关闭[21]，多数患儿在 2 岁时可实现解剖上闭合[22]。因此，PDA 治疗时机的选择仍有争议。hsPDA 对早产儿呼吸、循环、消化、神经等多系统发育均有影响，所以大多数研究认为对于 hsPDA 应该积极治疗[23]。Zonnenberg I 等[24]曾对 67 项 RCT 进行了系统评价，发现 hsPDA 的定义缺乏统一共识，但近 2/3 的研究主要通过可疑的体征与超声心动图来诊断 hsPDA，而仅有 1/3 的研究把呼吸系统症状（呼吸支持增加或氧气需求增加等）作为 hsPDA 诊断标准的一部分。此外，人们希望通过脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、氨基末端前利钠肽（amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）等生物标志物辅助客观地判断 PDA 治疗阈值。Kulkarni M 等[25]系统分析了 21 项研究，但由于研究对象胎龄、出生体质量等临床特征以及实验室检验方法差异较大，标志物统一的临床阈值难以实现。本研究纳入对象的胎龄和出生体质量不同，不同研究对 hsPDA 的定义或 PDA 干预时机的选择存在差异，均可能影响药物治疗对 PDA 的闭合作用。因此，仍有待高质量的研究验证不同的用药途径对不同特征对象、用药时机对 PDA 的闭合的影响，帮助临床医师对不同人群制定针对性药物治疗方案。

由于药物治疗开始时间越早，PDA 闭合率越高[26]，近年来也有不少研究提出预防性药物治疗 PDA。预防性药物治疗即生后 12～24 h 开始的治疗。Ohlsson A 等[27]发现预防性使用布洛芬可减少早产儿第 3～4 天的自发闭合率，降低后期因抢救治疗使用环氧化酶抑制剂和手术的概率，减少Ⅲ～Ⅳ级 IVH 的发病率，但存在增加少尿、血清肌酐水平升高和消化道出血的风险。虽然预防性药物治疗有部分短期益处，但它会导致过度治疗，增加药物不良反应的风险[28]。因此，目前对于早期预防性药物治疗的必要性仍有很大争议。

吲哚美辛是第一个静脉应用于治疗 PDA 的药物，且一直作为国外 PDA 治疗的首选药物沿用至今[29]。与静脉注射制剂相比，口服药物价格相对低廉，容易获得，所以如果找到可替代静脉药物的口服药物是很有必要的。更多的研究仅关注不同药物对 PDA 的疗效，如 Ohlsson A 等[27]研究发现布洛芬对 PDA 闭合作用更有优势，且降低发生少尿的风险。Dani C 等[30]的一项 RCT 显示，对乙酰氨基酚较吲哚美辛也有一定优势。然而，针对不同用药途径的研究较少，虽然有多个回顾性研究发现口服用药组和静脉用药组动脉导管闭合率比较差异无统计学意义[13,31-35]，其中口服用药组发生少尿、血肌酐水平升高等肾功损害的可能性大[33-34]。但高质量的 RCT 研究少，多数研究样本量小、研究方法具有局限性，所以口服制剂的有效性及安全性仍有争议[36]。通过改变用药途径扩大不同药物治疗优势的研究，郭明等[11]系统评价了布洛芬治疗 PDA 的疗效和安全性，研究发现口服布洛芬较静脉用布洛芬动脉导管闭合率高（RR = 0.72，95% CI 0.62～0.85，P<0.01），而两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。Edison P E 等[37]也初步证明布洛芬口服和静脉用药在早产新生儿中的药代动力学具有可比性。Neumann R 等[38]对比了口服布洛芬与静脉用布洛芬或吲哚美辛的疗效差异，但纳入文献仅 2 篇，均为回顾性研究，样本量较小。以上证据提示不同药物的不同用药方式可能存在差异。由于相关证据数量及质量有限，在获得更多关于疗效、安全性和长期结果的数据之前，PDA 的药物首选方法仍有争议。本文纳入 5 项 RCT，详细评估了纳入研究的偏倚风险，比较了口服与静脉两种给药方式治疗早产儿 PDA 的治疗效果、不良反应及住院时间。结果显示，两种给药方式在 PDA 闭合率方面效果和不良反应发生率相似。

本研究纳入的病例数有限，各个研究对可能出现的药物相关疾病的报道并不完善。也未能找到足够的研究，探讨不同药物或用药剂量在不同用药途径的疗效如何。以上因素均可能使得研究结果具有一定局限性。

当前证据表明，口服用药与静脉用药对 PDA 的疗效相似，且发生肾脏、消化、循环及神经系统不良反应的发生率无明显差异。仍需开展高质量的研究，探讨关于不同的用药途径对不同特征、用药时机的早产儿 PDA 闭合的影响，为临床医师在 PDA 治疗方案的选择提供参考。

参考文献：

[1] IYER P, EVANS N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994, 70(2): F112-F117.

[2] SELLMER A, BJERRE J V, SCHMIDT M R, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3 [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(6): F505-F510.

[3] SHIM J W, JIN H S, BAE C W. Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea: comparison with other countries [J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(Suppl 1): S25-S34.
[4] HWANG J H, JUNG E, LEE B S, et al. Survival and morbidities in infants with birth weight less than 500 g: a nationwide cohort study [J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(31): e206.
[5] El H M, VAKSMANN G, RAKZA T, et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(5): F419-F422.
[6] MCNAMARA P J, SEHGAL A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(6): F424-F427.
[7] GILLAM-KRAKAUER M, MAHAJAN K. Patent ductus arteriosus [M]. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
[8] HAGADORN J I, SHAFFER M L, TOLIA V N, et al. Covariation of changing patent ductus arteriosus management and preterm infant outcomes in Pediatrix neonatal intensive care units [J]. J Perinatol, 2021, 41(10): 2526-2531.
[9] WEISZ D E, MORE K, MCNAMARA P J, et al. PDA ligation and health outcomes: a Meta-analysis [J]. Pediatrics, 2014, 133(4): e1024-e1046.
[10] 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.
[11] 郭明, 王亚楠, 许家科, 等. 布洛芬治疗早产儿动脉导管关闭有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(4): 415-426.
[12] FAKHRAEE S H, BADIEE Z, MOJTAHEDZADEH S, 等. 口服消炎痛和布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 399-403.
[13] MEENA V, MEENA D S, RATHORE P S, et al. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates--a randomized controlled trial [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2020, 13(2): 130-135.
[14] 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.
[15] FELLOW J P H S, ALTMAN D G. Assessing risk of bias in included studies [M]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series, 2011.
[16] ALY H, LOTFY W, BADRAWI N, et al. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study [J]. Am J Perinatol, 2007, 24(5): 267-270.
[17] CHERIF A, KHROUF N, JABNOUN S, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus [J]. Pediatrics, 2008, 122(6): e1256-e1261.
[18] GOKMEN T, ERDEVE O, ALTUG N, et al. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus [J]. J Pediatr, 2011, 158(4): 549-554.
[19] PISTULLI E, HAMITI A, BUBA S, et al. The association between patent ductus arteriosus and perinatal infection in a group of low birth weight preterm infants [J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(1): 42-48.
[20] DASH S K, KABRA N S, AVASTHI B S, et al. Enteral paracetamol or intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2015, 52(7): 573-578.
[21] NEMEROFSKY S L, PARRAVICINI E, BATEMAN D, et al. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1,000 grams [J]. Am J Perinatol, 2008, 25(10): 661-666.
[22] ROMAGNOLI V, PEDINI A, SANTONI M, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born before 30 weeks' gestation: high rate of spontaneous closure after hospital discharge [J]. Cardiol Young, 2018, 28(8): 995-1000.
[23] JHAVERI N, SOLL R F, CLYMAN R I. Feeding practices and patent ductus arteriosus ligation preferences--are they related? [J]. Am J Perinatol, 2010, 27(8): 667-674.
[24] ZONNENBERG I, DE WAAL K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review [J]. Acta Paediatr, 2012, 101(3): 247-251.
[25] KULKARNI M, GOKULAKRISHNAN G, PRICE J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review [J]. Pediatrics, 2015, 135(2): e510-e525.
[26] RENNIE J M, DOYLE J, COOKE R W. Early administration of indomethacin to preterm infants [J]. Arch Dis Child, 1986, 61(3): 233-238.
[27] OHLSSON A, SHAH S S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): D4213.
[28] 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.
[29] PATEL J, MARKS K A, ROBERTS I, et al. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus [J]. Lancet, 1995, 346(8969): 255.
[30] DANI C, LISTA G, BIANCHI S, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial [J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(3): 807-816.
[31] SANCAK S, GOKMEN Y T, TOPCUOGLU S, et al. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(1): 135-139.
[32] HEO M J, LEE O S, LIM S C. Comparative evaluation for the use of oral ibuprofen and intravenous indomethacin in Korean infants with patent ductus [J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(9): 1673-1683.
[33] LEE C H, CHEN H N, TSAO L Y, et al. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants [J]. Pediatr Neonatol, 2012, 53

(6): 346-353.
[34] 阮婉芬, 潘敏仪. 静脉与口服消炎痛治疗早产儿动脉导管未闭的比较[J]. 中华当代医学, 2004, 2(3): 13-14.
[35] 陆长东, 李其, 何爱兰, 等. 静脉注射和口服吲哚美辛治疗早产儿动脉导管未闭疗效比较[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(7): 558-559.
[36] SIVANANDAN S, AGARWAL R. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: selecting the agent and route of administration [J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(2): 123-138.
[37] EDISON P E, CHEN S, YEO C L, et al. Pharmacokinetics of oral versus intravenous ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus: a pilot randomised controlled study [J]. J Paediatr Child Health, 2021. doi: 10.1111/jpc.15720.
[38] NEUMANN R, SCHULZKE S M, BÜHRER C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and Meta-analysis [J]. Neonatology, 2012, 102(1): 9-15.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-09-21　修回日期:2021-12-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.010

· 论著 ·

脓毒症患儿尿肝型脂肪酸结合蛋白、血清热休克蛋白 72 水平检测对早期急性肾损伤及预后的评估价值

杨珊, 贾文 (四川省都江堰市妇幼保健院, 成都　611830)

[摘要]**目的**:探讨尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及血清热休克蛋白 72(Hsp72)对脓毒症患儿继发急性肾损伤(AKI)及预后的预测价值。**方法**:选取 2018 年 6 月至 2021 年 4 月都江堰市妇幼保健院儿童重症监护病房(PICU)收治的脓毒症患儿 216 例,根据其是否发生 AKI 分为 AKI 组(80 例)和非 AKI 组(136 例),并根据 AKI 的分期标准进一步将 AKI 组分为 AKI-1 期组(28 例)、AKI-2 期组(23 例)及 AKI-3 期组(29 例)。根据 28 d 的生存情况将患儿分为存活组(165 例)和死亡组(51 例)。比较各组尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平对脓毒症患儿继发 AKI 及预后的预测价值;采用单因素 Logistic 回归法分析尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平升高与脓毒症患儿继发 AKI 和发生死亡的风险相关性。**结果**:AKI 组患儿尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平高于非 AKI 组($P<0.05$);尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平 AKI-3 期组>AKI-2 期组>AKI-1 期组>非 AKI 组;死亡组尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平高于存活组($P<0.05$)。ROC 曲线显示,尿 L-FABP、血清 Hsp72 和尿 L-FABP+血清 Hsp72 预测脓毒症患儿继发 AKI 的曲线下面积(AUC)为 0.893、0.823、0.920,尿 L-FABP+血清 Hsp72 的 AUC 高于尿 L-FABP、血清 Hsp72 (Z 分别为 5.819、4.972, $P<0.05$),其灵敏度和特异度分别为 89.4%和 80.6%;尿 L-FABP、血清 Hsp72 和尿 L-FABP+血清 Hsp72 预测脓毒症患儿预后的 AUC 为 0.786、0.817、0.902,尿 L-FABP+血清 Hsp72 的 AUC 高于尿 L-FABP、血清 Hsp72 (Z 分别为 4.763、3.796, $P<0.05$),其灵敏度和特异度分别为 89.6%和 80.9%。Logistic 回归分析显示,尿 L-FABP、血清 Hsp72 水平升高与脓毒症患儿继发 AKI 和发生死亡的风险显著相关($P<0.05$)。**结论**:尿 L-FABP、血清 Hsp72 是预测脓毒症患儿继发 AKI 及预后的有效指标,两者联合检测有助于提高 AKI 诊断和预后评估的效能。

[关键词]脓毒症;急性肾损伤;肝型脂肪酸结合蛋白;热休克蛋白 72
[中图分类号]R978.6　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)07-0036-05

Evaluation Value of Urinary Liver Type Fatty Acid Binding Protein and Heat Shock Protein 72 in Early Acute Kidney Injury and Prognosis in Children with Sepsis

Yang Shan, Jia Wen (*Maternal and Child Health Care Hospital of Dujiangyan, Chengdu*　611830, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the predictive value of urinary liver type fatty acid binding proteins (L-FABP) and serum heat shock proteins (Hsp72) on acute kidney injury (AKI) and prognosis in children with sepsis. **Methods**: Totally 216 children with sepsis treated in the pediatric intensive care unit (PICU) of Dujiangyan Maternal and Child Health Hospital from Jun. 2018 to Apr. 2021 were extracted to be divided into the AKI group ($n=80$) and non-AKI group ($n=136$) according to the occurrence of AKI. According to the staging standard of AKI, AKI group was further divided into the AKI-1 group ($n=28$), AKI-2 group ($n=23$) and AKI-3 group ($n=29$). According to the 28 d survival, the children were divided into the survival group ($n=165$) and death group ($n=51$). The levels of urinary L-FABP and serum Hsp72 among different groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of urinary L-FABP and serum Hsp72 levels for secondary AKI and prognosis in children with sepsis. Univariate Logistic regression was used to analyze the correlation between the elevated levels of urinary L-FABP and serum Hsp72 and the risk of secondary AKI and death in children with sepsis. **Results**: The levels of urinary L-FABP and serum Hsp72 in AKI group were

作者简介:杨珊(1983.06-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: zeyang200606@163.com。