

早产儿动脉导管未闭的临床管理

邹昀翰, 王建辉*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA)一种相对常见的早产儿先天性心脏病, 发生率与胎龄及出生体重呈负相关, 胎龄 < 28周的超早产儿中发生率可达80%以上。血流动力学显著的PDA (hemodynamically significant PDA, hsPDA)持续存在与支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)、坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)、脑室内出血及肺出血等严重并发症密切相关。近年来, 随着越来越多的基础与临床研究的发表, 各角度临床评估方案的提出, 使PDA管理理念发生根本性转变——从“积极干预”走向“保守观察优先、精准筛选获益人群”的个体化管理策略。本文综合近年高质量循证证据, 系统阐述早产儿PDA的遗传学基础、多模态血流动力学评估、治疗的优化选择、循证依据与最新进展, 为临床精准管理提供支持。

关键词

动脉导管未闭, 早产儿, 血流动力学评估, 保守治疗, 药物治疗, 手术治疗

Clinical Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants

Yunhan Zou, Jianhui Wang*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Patent ductus arteriosus (PDA) is a relatively common congenital heart disease in preterm infants,

*通讯作者。

文章引用: 邹昀翰, 王建辉. 早产儿动脉导管未闭的临床管理[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 58-67.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641225

with an incidence inversely proportional to gestational age and birth weight. The incidence can exceed 80% in extremely preterm infants born at <28 weeks' gestation. Persistent hemodynamically significant PDA (hsPDA) is closely associated with severe complications, including bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage, and pulmonary hemorrhage. In recent years, with the publication of an increasing number of basic and clinical studies and the development of various clinical assessment approaches, the paradigm of PDA management has undergone a fundamental shift—from “active intervention” toward individualized management strategies that prioritize conservative observation while precisely selecting beneficiaries for treatment. This review synthesizes recent high-quality evidence to systematically evaluate the genetic basis, multimodal hemodynamic assessment, optimized treatment options, evidence-based rationale, and latest advances in the management of PDA in preterm infants, providing support for evidence-based, precision clinical management.

Keywords

Patent Ductus Arteriosus, Preterm Infants, Hemodynamic Assessment, Conservative Management, Pharmacotherapy, Surgical Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉导管(Ductus Arteriosus, DA)是胎儿期连接着肺动脉与降主动脉之间维持血液循环的重要生理通道,胎儿循环依赖于DA的通畅,75%右心室的输出量需通过DA分流至全身各处,保证全身的氧合,供胎儿生长发育使用。生后随着脐血管被阻断,胎儿循环终止及呼吸建立,肺脏扩张,血氧分压上升,肺循环阻力下降,DA的右向左分流受到限制,前列腺素E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)水平骤降,DA平滑肌收缩,通常在24~72小时内实现功能性关闭。然而,早产儿由于导管平滑肌发育不成熟、对氧的敏感性降低、对PGE₂的舒张作用更为敏感,DA常延迟闭合甚至持续开放,形成动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA)。

PDA的发生率与胎龄及出生体重呈明确负相关。出生后第4天,胎龄30~37周早产儿PDA发生率约10%,而胎龄24周者高达90%以上。出生体重<1500g的极低出生体重儿PDA发生率约30%,<1000g的超低出生体重儿中可达56.2%~80% [1]。近年来随着围生医学的进步,极早产儿及极低出生体重儿救治成功率有了明显提高,这一特殊群体的PDA在自然闭合率及其他合并疾病等方面易有别于相对较成熟的早产儿,但由于临床相关研究证据不足,其PDA的治疗指征在不同国家和地区、不同医疗机构或医疗中心之间存在很大差异。本文旨在综合最新循证证据,为临床决策提供参考。

2. 遗传学与内型

2.1. 前列腺素代谢通路的遗传调控

前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)是维持胎儿DA开放的核心介质。出生后,PGE₂需被迅速降解使得导管闭合。15-羟基前列腺素脱氢酶(15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase, PGDH)是由HPGD基因编码的关键降解酶,负责PGE₂的代谢失活。HPGD基因敲除小鼠的PGE₂水平显著升高,DA未发生正常重塑[2]。

2.2. HPGD 基因变异与治疗方式的相关性

Sampath 等针对极低出生体重儿, 根据 DA 的自发闭合、药物闭合或手术闭合进行分类, 检测尿液中前列腺素 E 代谢产物(Prostaglandin E Metabolite, PGEM)水平并分析 HPGD 基因 rs8752、rs2612656 和 rs9312555 三个位点的变异。校正胎龄和性别后发现, 携带 rs8752 任何次要等位基因使自发闭合或药物闭合的发生率显著高于手术闭合。对三个变异的单倍型分析也得到同样结论。更为关键的是, 对布洛芬产生反应的极低出生体重儿, 其尿液中 PGEM 水平显著低于无反应者($P=0.003$), 提示 PG 降解能力可能影响药物疗效[3]。

据推测, 在 HPGD 基因特定变异存在的情况下, 药物治疗促进 PG 降解, 减少了手术干预。揭示了 PDA 闭合的遗传基础, 为个体化治疗提供了潜在依据。基于 HPGD 基因型的精准给药策略有望提高药物疗效, 减少不必要的手术干预。在超早产儿或极低出生体重儿出生时进行 HPGD 基因型筛查, 对于携带特定基因型(如 rs8752 次要等位基因)的患儿进行早期识别, 利用其药物闭合成功率较高的特征进行早期积极药物治疗, 可能有助于避免不必要的过度治疗; 反之, 对于药物闭合可能性低的患儿, 可更早考虑介入封堵, 缩短 hsPDA 暴露时间, 减少并发症风险。

2.3. 早产儿内型与 PDA

Villamor 等研究发现: 绒毛膜羊膜炎(感染/炎症内型)与 PDA 风险增加相关; 胎儿生长受限(胎盘功能不全内型)呈负相关。妊娠期高血压疾病(高血压内型)与吲哚美辛治疗反应率增加相关, 研究指出不同内型可能影响药物疗效[4]。对于感染/炎症内型的患儿, 其 PDA 的发生可能与 COX-2 介导的炎症通路激活相关, 选择对 COX-2 抑制作用更强的药物或增加药物剂量或疗程进而获得更高的闭合率。对于高血压内型的患儿, 其对药物治疗的反应性较高, 可期望更低剂量或更短疗程的治疗以减少药物相关不良反应。这些假设有待前瞻性研究验证, 但为未来实现“基于内型的精准治疗”提供了方向。

3. 多模态血流动力学评估体系的进展

血流动力学显著的 PDA (hemodynamically significant PDA, hsPDA)可致肺循环血流量增加、促进中性粒细胞募集和炎症反应、肺水肿、肺顺应性下降, 导致气体交换障碍, 需增加吸氧浓度和机械通气支持, 延长机械通气时间, 进一步加重肺损伤, 增加支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)风险[5]。在早产狒狒模型中, PDA 持续开放 2 周可致肺泡发育停滞, 而早期药物关闭 PDA 可改善肺泡化[6]。Gentle 等[7]研究表明: 生后 28 天仍存在 PDA 的患儿, BPD 相关肺动脉高压(BPD-PH)发生率显著升高(44% vs 21%, $P < 0.001$); 每增加 1 个月的 PDA 暴露时长, BPD-PH 或死亡的概率增加(系数 0.40, $P < 0.001$)。

而体循环窃血可致脑、肾、肠道等重要脏器灌注不足, 增加脑室内出血、坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)及急性肾损伤的可能性[8]-[10]。Veldhuis 等对 66 例胎龄 < 28 周早产儿的 5 年随访研究发现, hsPDA 患儿在 5 岁时运动发育受损, 特别是“瞄准和抓取”子域表现较差, 提示持续性 PDA 可能影响远期神经发育[11]。江倩男等对 511 例胎龄 ≤ 32 周早产儿进行回顾性分析, 发现 hsPDA 是肺出血发生的独立危险因素($OR = 3.820, P < 0.05$); PDA 严重程度评分(PDA_{sc})与肺出血合并 hsPDA 患儿死亡具有相关性, 对死亡预测具有一定的临床价值[12]。孔祥博应用动脉自旋标记成像检测极早产儿脑灌注情况, 纳入 150 例 28 周 $<$ 胎龄 < 32 周的极早产儿, 发现 hsPDA 同 Apgar 评分和脑白质损伤有相关性, 但经药物或手术治疗关闭 DA 后, hsPDA 对极早产儿后期脑灌注无影响[13]。hsPDA 对于指导治疗及预测预后均有重要意义, 但目前对其仍未统一判定标准。

3.1. 超声心动图核心参数的优化与更新

超声心动图是诊断 PDA 及评估其血流动力学意义的金标准。其中导管直径、左心房与主动脉根部内径比值(Left Atrium to Aortic root ratio, LA/Ao)、降主动脉舒张期反向血流、左肺动脉舒张末期流速等关键参数尤为重要。McNamara 等提出的 PDA 分级系统将超声参数与临床决策相结合: 中型 hsPDA 定义为导管直径 1.5~3.0 mm、非限制性血流、LA/Ao 1.5~2.0; 大型 hsPDA 定义为导管直径 > 3.0 mm、LA/Ao > 2.0、降主动脉舒张期血流逆流[14]。

国内《床旁功能性超声心动图评估早产儿动脉导管未闭血流动力学专家共识(2025)》中提到: DA 直径是评估 PDA 血流动力学的重要指标, 临床应用时需校正体重或左肺动脉直径; 推荐使用胸骨上窝切面或高位胸骨旁切面, 于 PDA 最窄处测量直径。同时, DA 血流的分流类型中增长型和非限制型分流与显著的左向右分流相关, 是 hsPDA 的重要标志[15]。

易有人认为左心房容积较 LA/Ao 更具有临床意义, 存在降主动脉舒张期反向血流的患儿尤甚, 可更准确地预测血流动力学意义[16]。Moronta 等进一步发现, 超声心动图显示前负荷较低的患儿对乙酰氨基酚的治疗反应率更高($P < 0.001$) [17]。

3.2. 生物标志物的系统评价证据

B 型利钠肽(B-type Natriuretic Peptide, BNP)及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)在容量负荷及压力负荷增加时由心室肌细胞分泌, 是评估 hsPDA 的重要辅助指标之一。BNP 诊断 hsPDA 的敏感度为 88%, 特异度为 92%; NT-proBNP 的敏感度为 90%, 特异度为 84% [18]。

3.3. 心肺联合超声指导的精准治疗

Zhang 等将患儿随机分为传统治疗组(根据临床症状及导管直径/体重比使用布洛芬)与心肺联合超声指导组(根据每日两次的超声评估, 在出现导管直径或血流速度增加等演变性生理改变时启动治疗)。研究结果显示: 心肺超声指导组患儿初始呼气末正压更高, 接受布洛芬治疗时间更早, PDA 闭合率更高, 手术结扎率更低, 中重度 BPD 风险显著降低[19]。

4. 保守治疗

4.1. 定义与策略

保守治疗又称期待管理, 指不主动针对 PDA 使用前列腺素合成酶抑制剂等药物或结扎/介入等手术干预, 通过限制液体摄入、优化呼吸支持、维持血流动力学稳定等措施, 等待 DA 自然闭合。主要适用于无症状或血流动力学影响轻微的 PDA 患儿。

4.2. 自然闭合率

多项观察性研究显示, 早产儿 PDA 的自然闭合率远高于既往认知。出生体重 ≤ 1500 g 的早产儿 67% 的 PDA 可在出院前自发闭合, 胎龄 < 28 周的患儿自发闭合率仍可达 56% [20]。73% 的极早产儿 PDA 出院前可自然闭合[21]。

4.3. 循证依据

PDA-TOLERATE 试验、BeNeDuctus 试验和 Baby-OSCAR 试验均纳入胎龄 < 28 周早产儿进行早期常规治疗与保守治疗对比研究。结果均显示两组复合结局无显著差异, 但早期治疗组在晚发败血症风险[22]、BPD 发生率[23]、死亡率呈[24]有所升高。然而 Buvanewaran 等 2025 年纳入 10 项 RCT 共 2035 例

早产儿的 Meta 分析和 Parikh 等 2026 年发表的综述系统均指出生后 2 周内积极治疗与死亡或中重度 BPD 复合结局风险增加相关[25] [26]。Mitra 等发表于 Cochrane Library (2025 年)的系统评价进一步分层分析了干预时机的影响: 极早期治疗(≤ 72 小时)可降低手术结扎需求(RR 0.50; 95% CI: 0.32~0.79), 但死亡率、慢性肺病、严重脑室内出血、NEC 及神经发育损伤方面无显著差异; 早期治疗(≤ 7 天)与保守治疗相比, NEC 风险呈升高趋势(RR 2.34; 95% CI: 0.86~6.41) [27]。

4.4. 适应证与争议

基于上述证据, 2025 年 AAP 临床报告明确提出以下核心推荐[1]:

- 1) 预防性干预不推荐: 无论胎龄或出生体重, 不推荐基于 PDA 状态的预防性药物干预;
- 2) 早期常规治疗不获益: 无论血流动力学意义如何, 不推荐在生后 <72 小时或 $<7\sim 14$ 天进行早期常规治疗;
- 3) 保守管理是合理默认策略: 适用于多数早产儿;
- 4) 选择性治疗可考虑于 2 周后: 对于生后 2 周以上仍存在 hsPDA 的患儿, 可考虑药物闭合;
- 5) 持续性 hsPDA 可考虑手术: 若药物治疗失败或存在相关禁忌, 可经导管封堵或手术结扎。

保守治疗的主要争议在于: 延迟干预使部分患儿更长时间暴露于 hsPDA 对脑、肾、肠道等重要脏器灌注的影响, 可能增加 BPD、肺出血等相关风险[28] [29]。需结合多模态评估精准识别高危患儿[8]。

5. 药物治疗的优化选择

5.1. 药物种类与机制

目前用于关闭 PDA 的药物主要为前列腺素合成酶抑制剂, 包括:

5.2. 吲哚美辛

作为前列腺素酶抑制剂, 是传统一线药物。可降低血液中内源性前列腺素含量, 促进导管平滑肌收缩, 发挥关闭 DA 的作用, 但 NEC、肾损伤及脑室旁白质损伤等不良反应较多, 地位下降。

5.3. 布洛芬

非选择性环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)抑制剂, 通过抑制 COX-2 受体, 减少 COX 介导的花生四烯酸的代谢产物前列腺素 E2 的产生, 增强导管平滑肌细胞对钙离子的收缩反应, 促进导管收缩, 使 DA 闭合, 但有胃肠道反应、肺动脉高压、高胆红素血症和肾功能损伤等不良反应; 2025 年 AAP 临床报告明确将布洛芬列为一线首选药物, 优于吲哚美辛[1]。这一推荐基于 Ohlsson 等进行 Meta 分析显示布洛芬与吲哚美辛关闭 PDA 的疗效相当(RR 0.94; 95% CI: 0.80~1.10), 但布洛芬组 NEC 风险更低(RR 0.68; 95% CI: 0.47~0.99), 暂时性肾功能不全发生率也更低[30]。

剂量与给药途径和时间临床上也存在争议: 标准剂量方案为: 首剂 10 mg/kg, 24 小时后 5 mg/kg, 再 24 小时后 5 mg/kg。对于胎龄 ≥ 26 周的患儿, 布洛芬关闭率约 70.3% [31]。但 Mitra 等提出大剂量口服布洛芬(首剂 15~20 mg/kg, 后 7.5~10 mg/kg)的有效率显著优于常规剂量及静脉给药[32]。药代动力学研究证实, 口服与静脉布洛芬在早产儿中的药物暴露水平和峰浓度相当, 支持口服给药的可行性[33]。国内早产儿的对映体特异性药代动力学研究显示, 口服布洛芬后活性 S-异构体的浓度显著高于非活性 R-异构体, S/R 比值平均达 7.7 倍, 提示存在显著的 R-向 S-异构体单向转化, 支持口服的优越疗效[34]。且 Kaur 等探讨了口服布洛芬治疗 hsPDA 期间继续微量肠内喂养与禁食对达到全肠内喂养(150 ml/kg/d)时间无明显差异; 喂养不耐受发生率、NEC、消化道出血等次要结局均无显著差异[35]。

5.4. 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚通过抑制前列腺素合成酶的过氧化物酶活性发挥作用, 近年来越来越多地应用于胎龄 < 24 周的超声早产儿。但临床上用药剂量及给药方式与时间仍存在争议。Olowoyeye 等纳入 21 项 RCT 共 1902 例早产儿进行分析[36]: 与安慰剂相比, 口服和静脉均有效关闭 PDA; 口服给药优于静脉给药。EPAR 试验显示, 生后 6 小时内开始静脉对乙酰氨基酚治疗可显著降低 5 天内需要干预的 PDA 比例, 且导管闭合率更高[37]。Bouazza 等采用贝叶斯连续再评估方法确定了超早产儿(胎龄 23~26 周)预防性静脉对乙酰氨基酚的最小有效剂量: 负荷剂量 25 mg/kg, 继以 10 mg/kg/6h 维持 5 天[38]。

然而, 对乙酰氨基酚的远期神经发育安全性备受关注。挪威母婴队列的研究显示, 母亲妊娠期长期使用对乙酰氨基酚(≥ 29 天)与后代注意缺陷多动障碍(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)风险升高相关[39]。Bauer 等发现产前对乙酰氨基酚暴露与 ADHD、自闭症谱系障碍之间存在关联, 尤其是 ADHD [40]。然而, 目前尚无研究证实对远期神经发育的影响。Oncel 等随访发现口服对乙酰氨基酚与布洛芬治疗 PDA 的早产儿在 18~24 月龄的神经发育结局无显著差异[41]。尽管对乙酰氨基酚短期疗效确切, 但在超早产儿中应权衡利弊, 避免盲目推广。

5.5. 联合用药

动物实验显示: 联合用药(布洛芬 + 对乙酰氨基酚)对离体 DA 的收缩作用显著优于单药($P < 0.05$)。临床研究显示联合用药组导管闭合率显著高于布洛芬单药和对乙酰氨基酚单药[42]。

5.6. 安全性比较

肾功能: Mitra 等指出: 与吲哚美辛相比, 布洛芬显著降低少尿风险, 对乙酰氨基酚较布洛芬进一步降低少尿风险。血肌酐水平方面, 布洛芬较吲哚美辛平均降低 $8.12 \mu\text{mol/L}$, 对乙酰氨基酚较布洛芬平均降低 $10.61 \mu\text{mol/L}$ 。胃肠道安全性: 布洛芬较吲哚美辛显著降低 NEC 风险; 对乙酰氨基酚较布洛芬降低消化道出血可能[27]。

6. 手术治疗的变革与经导管封堵术的突破

6.1. 手术结扎的地位变化

美国国家数据库显示, 极低出生体重儿手术结扎率已从 2014 年的 4.4% 降至 2021 年的 0.84% [1]。手术结扎虽可确切闭合导管, 但存在声带麻痹、气胸、乳糜胸、术后血流动力学不稳定等风险[43]。可降低死亡率, 但增加了 BPD 及神经发育损伤风险[44] [45]。

手术时机仍存争议: 有研究指出早期手术可缩短插管及住院时间, 改善神经系统预后[46], 降低中重度 BPD 发生率[47]。Lee 等对 422 例极低出生体重儿的回顾性研究显示, 早期手术结扎组与首次布洛芬治疗组在院内死亡和严重 BPD 发生率上无显著差异, 但早期手术组 BPD 发生率显著低于晚期手术组[48]。

6.2. 经导管封堵术的突破性进展

6.2.1. 国际进展

2019 年美国 FDA 批准 Amplatzer Piccolo 封堵器用于体重 $\geq 700 \text{ g}$ 婴儿的 PDA 封堵, 使经导管封堵术在超低体重人群中进行成为可能[49]。随着超早产儿存活率的提高, 经导管封堵逐渐超过手术结扎成为首选的手术方式[1] [50]。

6.2.2. 国内突破: “青岛方案”

《极低或超低出生体重儿经导管动脉导管未闭封堵术专家共识》是国内首个针对 PDA 介入封堵的专

家共识[51]。从术前评估、手术适应证、操作规范及围术期管理进行全面阐述,提出的“青岛方案”解决了超低体重儿介入治疗的技术难题。泮思林教授团队在2025年的单中心研究中总结了极低出生体重儿经导管封堵的早期及中期结局[52]:手术成功率100%,87.5%患儿术中平稳;1例出现轻度左肺动脉受压,经调整后缓解;25%患儿术后24小时内出现一过性高血压,经利尿镇静后缓解;无通气/氧合衰竭、残余分流、封堵器移位或栓塞;存活出院率100%;6个月随访时,所有患儿存活且情况良好,无残余分流、左肺动脉狭窄及主动脉缩窄。

6.2.3. 神经发育结局

Biouss 等比较了胎龄 <27 周超早产儿接受经导管封堵与手术结扎的 2 年神经发育结局,在死亡或严重神经发育损伤方面无显著差异,但经导管封堵组脑室周围白质软化发生率有所升高,干预中位日龄显著大于手术组[53]。其指出较长的 PDA 分流暴露时间可能影响神经系统结局,早期经导管封堵能否改善预后尚待验证。

7. 结论与展望

早产儿 PDA 的管理已从“一刀切”的干预模式向个体化、精准化转变。基于 HPGD 基因型与早产儿内型的精准给药策略、超声指导的动态管理方案、靶向药物递送系统的开发及潜在生物标志物的发现——随着越来越多基础与临床研究的开展,为精准医疗提供了理论支持。对 PDA 病理生理机制认识的深入和技术手段的进步,使早产儿 PDA 的个体化管理更加精准、安全、有效。但目前无论是 hsPDA 的判定标准、PDA 的评估工具,还是临床治疗方案,均尚未统一。早产儿 PDA 的临床管理仍具有重要研究价值。

参考文献

- [1] Ambalavanan, N., Aucott, S.W., Salavitarab, A., Levy, V.Y., Eichenwald, E., Ambalavanan, N., *et al.* (2025) Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, **155**, e2025071425. <https://doi.org/10.1542/peds.2025-071425>
- [2] Yokoyama, U., Minamisawa, S. and Ishikawa, Y. (2010) Regulation of Vascular Tone and Remodeling of the Ductus Arteriosus. *Journal of Smooth Muscle Research*, **46**, 77-87. <https://doi.org/10.1540/jsmr.46.77>
- [3] Sampath, H.J., Krishnan, P., Trinh, V. and Parton, L.A. (2024) Genetic Foundation of Prostaglandin Metabolism Influences Patent Ductus Arteriosus Closure in Extremely Low Birth Weight Infants. *American Journal of Perinatology*, **42**, 43-51. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787172>
- [4] Villamor, E., Borges-Luján, M. and González-Luis, G. (2023) Association of Patent Ductus Arteriosus with Fetal Factors and Endotypes of Prematurity. *Seminars in Perinatology*, **47**, Article ID: 151717. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151717>
- [5] Willis, K.A. and Weems, M.F. (2018) Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Congenital Heart Disease*, **14**, 27-32. <https://doi.org/10.1111/chd.12691>
- [6] Clyman, R.I. and Hills, N.K. (2023) Patent Ductus Arteriosus (PDA) and Pulmonary Morbidity: Can Early Targeted Pharmacologic PDA Treatment Decrease the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia? *Seminars in Perinatology*, **47**, Article ID: 151718. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151718>
- [7] Gentle, S.J., Travers, C.P., Clark, M., Carlo, W.A. and Ambalavanan, N. (2023) Patent Ductus Arteriosus and Development of Bronchopulmonary Dysplasia-associated Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 921-928. <https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0570oc>
- [8] Ruoss, J.L., Bazacliu, C., Giesinger, R.E. and McNamara, P.J. (2020) Patent Ductus Arteriosus and Cerebral, Cardiac, and Gut Hemodynamics in Premature Neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **25**, Article ID: 101120. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101120>
- [9] Schena, F., Francescato, G., Cappelleri, A., Picciolli, I., Mayer, A., Mosca, F., *et al.* (2015) Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, **166**, 1488-1492. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.012>
- [10] Mirza, H., Garcia, J., McKinley, G., Hubbard, L., Sensing, W., Schneider, J., *et al.* (2019) Duration of Significant Patent

- Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **39**, 1648-1655. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0496-5>
- [11] Veldhuis, M.S., Dix, L.M.L., Breur, J.M.P.J., de Vries, W.B., Koopman, C., Eijssermans, M.J.C., *et al.* (2024) Role of Patent Ductus Arteriosus in Preterms in Long-Term Outcome. *Early Human Development*, **190**, Article ID: 105953. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.105953>
- [12] 江倩男, 刘婷婷, 刘莹莹, 等. 动脉导管未闭严重程度在胎龄 ≤ 32 周早产儿肺出血发生和死亡中的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(10): 1575-1583.
- [13] 孔祥博, 宋昊, 秦璠玥, 等. 基于动脉自旋标记技术探讨动脉导管未闭对极早产儿后期脑灌注的影响[J]. 发育医学电子杂志, 2025, 13(3): 175-181.
- [14] McNamara, P.J. and Sehgal, A. (2007) Towards Rational Management of the Patent Ductus Arteriosus: The Need for Disease Staging: Table 1. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **92**, F424-F427. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.118117>
- [15] 中华医学会围产医学分会围产影像学组. 床旁功能性超声心动图评估早产儿动脉导管未闭血流动力学专家共识 (2025) [J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2026, 41(1): 2-10.
- [16] Karimi, M.R., Bischoff, A.R., Riley, E., Zerwic, L., McNamara, P.J., Hyland, R.M., *et al.* (2024) Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Volume and Comparative Analysis to Left Atrial to Aortic Root Ratio in Premature Neonates and Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Echocardiography*, **41**, e15890. <https://doi.org/10.1111/echo.15890>
- [17] Moronta, S.C., Bischoff, A.R., Ryckman, K.K., Dagle, J.M., Giesinger, R.E. and McNamara, P.J. (2024) Clinical and Echocardiography Predictors of Response to First-Line Acetaminophen Treatment in Preterm Infants with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Perinatology*, **44**, 379-387. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01883-w>
- [18] Kulkarni, M., Gokulakrishnan, G., Price, J., Fernandes, C.J., Leeflang, M. and Pammi, M. (2015) Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptides in Preterm Neonates: A Systematic Review. *Pediatrics*, **135**, e510-e525. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1995>
- [19] Zhang, Y., Gao, S. and Ju, R. (2025) Treatment Status and Progress of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age New-Borns and Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Clinical Research*, **38**, 146-150.
- [20] Semberova, J., Sirc, J., Miletin, J., Kucera, J., Berka, I., Sebkova, S., *et al.* (2017) Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics*, **140**, e20164258. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4258>
- [21] Rolland, A., Shankar-Aguilera, S., Diomandé, D., Zupan-Simunek, V. and Boileau, P. (2014) Natural Evolution of Patent Ductus Arteriosus in the Extremely Preterm Infant. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **100**, F55-F58. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306339>
- [22] Clyman, R.I., Liebowitz, M., Kaempf, J., Erdevé, O., Bulbul, A., Håkansson, S., *et al.* (2019) PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-To-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *The Journal of Pediatrics*, **205**, 41-48.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.012>
- [23] Hundscheid, T., Onland, W., Kooi, E.M.W., Vijlbrief, D.C., de Vries, W.B., Dijkman, K.P., *et al.* (2023) Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *New England Journal of Medicine*, **388**, 980-990. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2207418>
- [24] Gupta, S., Subhedar, N.V., Bell, J.L., *et al.* (2024) Selective Early Treatment versus Expectant Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: The Baby-OSCAR Trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **109**, F123-F130.
- [25] Buvanewarran, S., Wong, Y.L., Liang, S., Quek, S.C. and Lee, J. (2025) Active Treatment vs Expectant Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatrics*, **179**, 877-885. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2025.1025>
- [26] Parikh, N.A. and Velu, S. (2026) Patent Ductus Arteriosus: Emerging Trial Evidence Firmly Supports Conservative Management in Preterm Infants. *Current Opinion in Pediatrics*, **38**, 200-206. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001543>
- [27] Mitra, S., de Boode, W.P., Weisz, D.E. and Shah, P.S. (2023) Interventions for Patent Ductus Arteriosus (PDA) in Preterm Infants: An Overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, CD013588. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013588.pub2>
- [28] Clyman, R.I., Hills, N.K., Liebowitz, M. and Johng, S. (2019) Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-To-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death before 36 Weeks. *American Journal of Perinatology*, **37**, 216-223. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697672>
- [29] Deng, Y., Zhang, H., Zhao, Z., Du, J., Bai, R. and McNamara, P.J. (2022) Impact of Patent Ductus Arteriosus Shunt Size and Duration on Risk of Death or Severe Respiratory Morbidity in Preterm Infants Born in China. *European Journal of*

- Pediatrics*, **181**, 3131-3140. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04549-x>
- [30] Ohlsson, A., Walia, R. and Shah, S.S. (2020) Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight (or Both) Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD003481. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003481.pub8>
- [31] Ohlsson, A. and Shah, P.S. (2020) Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD010061. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010061.pub4>
- [32] Mitra, S., Florez, I.D., Tamayo, M.E., Mbuagbaw, L., Vanniyasingam, T., Veroniki, A.A., *et al.* (2018) Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **319**, 1221-1238. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1896>
- [33] Edison, P.E., Chen, S., Yeo, C.L., Allen, J.C., Poon, W.B., Baral, V.R., *et al.* (2021) Pharmacokinetics of Oral versus Intravenous Ibuprofen for Closure of Patent Ductus Arteriosus: A Pilot Randomised Controlled Study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **58**, 397-403. <https://doi.org/10.1111/jpc.15720>
- [34] Xiao, D., Jin, Y., Zhang, M., Di, X., Fu, L., Jiang, C., *et al.* (2023) Chiral Pharmacokinetics of Ibuprofen Enantiomers in Chinese Preterm Neonates with Patent Ductus Arteriosus Using a Validated UHPLC-MS/MS Method. *Journal of Chromatography B*, **1227**, Article ID: 123765. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123765>
- [35] Kaur, S., Manerkar, S., Mondkar, J., Kalamdani, P., Patra, S. and Kalathingal, T. (2023) The Dilemma of Feeding during the Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Oral Ibuprofen in Preterm Infants ≤ 30 Weeks of Gestation—A Randomized Controlled Trial. *Journal of Perinatology*, **43**, 203-208. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01597-x>
- [36] Olowoyeye, A., Nnamdi-Nwosu, O., Manalastas, M. and Okwundu, C. (2022) A Network Meta-Analysis of Intravenous versus Oral Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus. *Pediatric Cardiology*, **44**, 748-756. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-03053-1>
- [37] Schindler, T., Smyth, J., Bolisetty, S., Michalowski, J., Mallitt, K., Singla, A., *et al.* (2021) Early Paracetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*, **118**, 274-281. <https://doi.org/10.1159/000515415>
- [38] Bouazza, N., Cambonie, G., Flamant, C., Rideau, A., Tauzin, M., Patkai, J., *et al.* (2023) Prophylactic Intravenous Acetaminophen in Extremely Premature Infants: Minimum Effective Dose Research by Bayesian Approach. *Pediatric Drugs*, **26**, 83-93. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00602-w>
- [39] Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R.E., Knudsen, G.P., Magnus, P., Susser, E., *et al.* (2017) Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*, **140**, e20163840. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>
- [40] Bauer, A.Z., Kriebel, D., Herbert, M.R., Bornehag, C. and Swan, S.H. (2018) Prenatal Paracetamol Exposure and Child Neurodevelopment: A Review. *Hormones and Behavior*, **101**, 125-147. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.003>
- [41] Eras, Z., Uras, N., Canpolat, F., Erdeve, O., Oguz, S. and Oncel, M. (2017) Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *American Journal of Perinatology*, **34**, 1185-1189. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601564>
- [42] Jasani, B., Weisz, D.E., Reese, J. and Jain, A. (2023) Combination Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus: Rationale and Evidence. *Seminars in Perinatology*, **47**, Article ID: 151720. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151720>
- [43] Clyman, R., Cassady, G., Kirklin, J.K., Collins, M. and Philips, J.B. (2009) The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, **154**, 873-876. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.005>
- [44] Weisz, D.E., Mirea, L., Rosenberg, E., Jang, M., Ly, L., Church, P.T., *et al.* (2017) Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatrics*, **171**, 443-449. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.5143>
- [45] Kabra, N.S., Schmidt, B., Roberts, R.S., Doyle, L.W., Papile, L. and Fanaroff, A. (2007) Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *The Journal of Pediatrics*, **150**, 229-234.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.039>
- [46] Fonseca, E., Georgiev, S.G., Gorenflo, M. and Loukanov, T.S. (2013) Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Benefits of Early Surgical Closure. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **22**, 391-396. <https://doi.org/10.1177/0218492313480051>
- [47] Wang, H., Jain, A., Weisz, D.E. and Moraes, T.J. (2021) Trends in Patent Ductus Arteriosus Ligation in Neonates and Changes in Outcomes: A 10-Year Multicenter Experience. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 3250-3257. <https://doi.org/10.1002/ppul.25576>
- [48] Lee, W.Y., Yum, S.K., Seo, Y., Kim, S., Shin, J.A. and Lee, C. (2024) Patent Ductus Arteriosus Management in Very-

-
- Low-Birth-Weight Prematurity: A Place for an Early Operation? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **65**, ezae123. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae175>
- [49] Sathanandam, S., Agrawal, H., Chilakala, S., Johnson, J., Allen, K., Knott-Craig, C., *et al.* (2019) Can Transcatheter PDA Closure Be Performed in Neonates \leq 1000 Grams? The Memphis Experience. *Congenital Heart Disease*, **14**, 79-84. <https://doi.org/10.1111/chd.12700>
- [50] Seyam, O., Frishman, W.H. and Aronow, W.S. (2026) Contemporary Management Strategies for Patent Ductus Arteriosus. *Cardiology in Review*. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000001204>
- [51] 中华医学会儿科学分会心血管学组新生儿心脏病协作组, 中国医师协会心血管医师分会儿童心血管专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. 极低或超低出生体重儿经导管动脉导管未闭封堵术专家共识(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(5): 477-483.
- [52] Liu, J., Gao, W., Liu, Z., Zhao, K., Luo, G., Gao, S., *et al.* (2025) Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Early Results and Midterm Follow-Up. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1650335. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1650335>
- [53] Biouss, G., Antoun, L., Rahman, S., *et al.* (2025) Comparison of Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Preterm Infants Under-Going Trans-Catheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus Compared to Surgical Ligation. *Journal of Perinatology*, **45**, 321-328.