

胎龄 ≤ 29 周早产儿血流动力学意义动脉导管未闭的危险因素及临床结局分析

李君亭¹, 罗昕悦², 李向红^{1*}

¹青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

²青岛市市立医院儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月16日

摘要

目的: 回顾性分析胎龄 ≤ 29 周早产儿血流动力学意义动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)的临床特征, 探讨其危险因素及对临床结局的影响。方法: 选取2018年3月至2023年9月于青岛大学附属医院出生并入住新生儿重症监护病房、胎龄 ≤ 29 周的早产儿为研究对象。根据生后2周是否合并hsPDA分为hsPDA组与非hsPDA组。收集新生儿一般情况、孕母情况、住院期间临床资料及PDA药物治疗情况。采用倾向性评分匹配法平衡胎龄、出生体重及性别等基线混杂因素, 并在匹配样本中重新构建以hsPDA为因变量的多因素Logistic回归模型。结果: 共纳入108例早产儿, hsPDA发生率为37.0%。hsPDA组胎龄显著小于非hsPDA组(27.30周vs 28.15周, $P < 0.001$), 需肺表面活性物质治疗的呼吸窘迫综合征比例(77.5% vs 36.8%, $P < 0.001$)及早发败血症比例(25.0% vs 7.4%, $P = 0.010$)显著更高。倾向性评分匹配后, hsPDA组支气管肺发育不良相关肺动脉高压发生率(52.6% vs 21.1%, $P = 0.004$)、机械通气比例(57.9% vs 34.2%, $P = 0.038$)及机械通气时间、氧疗时间、住院时间均显著更高或更长。多因素分析显示, 胎龄($OR = 0.427$, 95%CI: 0.253~0.722)、需肺表面活性物质治疗的呼吸窘迫综合征($OR = 6.872$, 95%CI: 2.527~18.687)及早发败血症($OR = 4.037$, 95%CI: 1.072~15.201)是hsPDA的独立影响因素; 匹配后, 需肺表面活性物质治疗的呼吸窘迫综合征仍与hsPDA发生风险升高相关($OR = 6.211$, 95%CI: 2.222~17.241)。结论: 胎龄较小及需肺表面活性物质治疗的呼吸窘迫综合征是胎龄 ≤ 29 周早产儿发生hsPDA的重要危险因素。hsPDA与支气管肺发育不良相关肺动脉高压、机械通气需求增加以及机械通气、氧疗和住院时间延长相关; 但布洛芬治疗可能影响结局解释, 相关关联仍需在更大样本中通过治疗分层或敏感性分析进一步验证。

关键词

早产儿, 血流动力学意义动脉导管未闭, 危险因素, 临床结局, 支气管肺发育不良相关肺动脉高压

*通讯作者。

Analysis of Risk Factors and Clinical Outcomes of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants Born at ≤ 29 Weeks of Gestation

Junting Li¹, Xinyue Luo², Xianghong Li^{1*}

¹Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 11, 2026; accepted: June 5, 2026; published: June 16, 2026

Abstract

Objective: To retrospectively analyze the clinical characteristics of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) in preterm infants born at ≤ 29 weeks of gestation and to evaluate its risk factors and impact on clinical outcomes. **Methods:** Preterm infants born at ≤ 29 weeks of gestation and admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of The Affiliated Hospital of Qingdao University between March 2018 and September 2023 were included. Infants were divided into hsPDA and non-hsPDA groups according to the presence of hsPDA at 2 weeks after birth. Neonatal characteristics, maternal factors, in-hospital clinical data, and PDA-related pharmacological treatment were collected. Propensity score matching was used to balance baseline confounders, including gestational age, birth weight, and sex. A multivariable Logistic regression model with hsPDA as the dependent variable was re-established in the matched cohort. **Results:** A total of 108 preterm infants were included, and the incidence of hsPDA was 37.0%. The hsPDA group had a lower gestational age than the non-hsPDA group (27.30 weeks vs 28.15 weeks, $P < 0.001$), and higher proportions of respiratory distress syndrome requiring pulmonary surfactant treatment (77.5% vs 36.8%, $P < 0.001$) and early-onset sepsis (25.0% vs 7.4%, $P = 0.010$). After propensity score matching, the hsPDA group had higher rates of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension (52.6% vs 21.1%, $P = 0.004$) and mechanical ventilation (57.9% vs 34.2%, $P = 0.038$), as well as longer durations of mechanical ventilation, oxygen therapy, and hospitalization. Multivariable analysis showed that gestational age (OR = 0.427, 95%CI: 0.253~0.722), respiratory distress syndrome requiring pulmonary surfactant treatment (OR = 6.872, 95%CI: 2.527~18.687), and early-onset sepsis (OR = 4.037, 95%CI: 1.072~15.201) were independently associated with hsPDA. In the matched cohort, respiratory distress syndrome requiring pulmonary surfactant treatment remained associated with increased odds of hsPDA (OR = 6.211, 95%CI: 2.222~17.241). **Conclusion:** Lower gestational age and respiratory distress syndrome requiring pulmonary surfactant treatment are important risk factors for hsPDA in preterm infants born at ≤ 29 weeks of gestation. hsPDA is associated with increased risks of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension and mechanical ventilation, as well as prolonged mechanical ventilation, oxygen therapy, and hospitalization. The potential influence of ibuprofen treatment should be considered when interpreting outcome associations and should be further examined using treatment-stratified or sensitivity analyses in larger cohorts.

Keywords

Preterm Infants, Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus, Risk Factors, Clinical Outcomes, Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension

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

随着围产医学与新生儿重症医学的快速发展,早产儿存活率显著提高,但动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)仍是其临床管理中的常见问题。足月健康新生儿出生后,随着胎盘分离、自主呼吸建立、肺组织膨胀及血氧分压升高,动脉导管平滑肌收缩,多数于生后3天内实现功能性关闭,并于3个月内完成解剖性闭合,形成动脉韧带[1]。若动脉导管在出生后持续开放超过72小时,则称为PDA。早产儿因动脉导管平滑肌层发育不成熟,对前列腺素及一氧化氮敏感性较高,且氧诱导的导管收缩反应较弱,导致出生后早期动脉导管易持续开放[2]。早产儿PDA发生率显著高于足月儿,且随胎龄降低而升高。由于早产儿解剖结构尚未发育完善,受多种理化因素影响,胎龄越小,动脉导管自主闭合的可能性越低[3][4]。

动脉导管持续左向右分流可致肺循环血流量增加、体循环灌注不足,进而引发血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant PDA, hsPDA)。目前hsPDA的定义尚未完全统一,其诊断常需结合超声心动图与临床表现[5]。

早产儿hsPDA的高危因素涉及多方面,除了自身平滑肌层发育薄弱,也受到理化因素及血流动力学因素的影响。研究表明,胎龄、出生体重、感染、组织病理学绒毛膜羊膜炎、血小板的数量及功能、需要肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)治疗的新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)及产前激素使用等均可能为危险因素,目前仍无统一结论。

hsPDA可能引发肺出血、肺水肿、脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC),及早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等不良结局,并导致支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生[1][6],研究显示早产儿hsPDA的复合结局(BPD/死亡)显著升高,持续超过14天的PDA是BPD的危险因素[7][8]。然而,目前关于极早产儿PDA是否需积极治疗仍存争议,各国临床实践中对hsPDA的管理策略亦不一致[9]-[11]。虽有研究表明生后早期给予吲哚美辛可提高PDA闭合率,但也有观点认为早期积极治疗并未显著改善早产儿总体预后,反而可能增加药物相关不良反应风险。因此,需要进一步探讨hsPDA对早产儿临床结局的影响,从而为确定目标人群及最佳治疗时机提供依据,以期患儿最大获益。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

2.1.1. 研究对象

本研究为单中心回顾性研究。选取2018年3月至2023年9月于青岛大学附属医院产科出生并入住新生儿重症监护病房、胎龄 ≤ 29 周的早产儿为研究对象。

纳入标准:(1)胎龄 ≤ 29 周;(2)出生后24h内入院;(3)临床资料及超声心动图结果完整。

排除标准：(1) 出生后 2 周内死亡或放弃治疗；(2) 先天性心脏病(除外 PDA、卵圆孔未闭、房间隔缺损)；(3) 先天畸形或染色体基因异常；(4) 病历资料不完整。

2.1.2. 数据收集

收集新生儿基本情况(胎龄、出生体重、性别、小于胎龄儿、生产方式等)、孕母情况(胎膜早破、多胎、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、产前激素使用、绒毛膜羊膜炎等)及住院期间临床资料(呼吸窘迫综合征需肺表面活性物质治疗、早发/晚发败血症、血小板相关指标、达到全量喂养时间、PDA 药物治疗情况等)。临床结局指标包括主要结局(死亡、脑室内出血、支气管肺发育不良、支气管肺发育不良相关肺动脉高压、坏死性小肠结肠炎 \geq II 期、早产儿视网膜病变)和次要结局(机械通气、机械通气时间、无创通气时间、氧疗时间、住院时间)。hsPDA 诊断标准参照文献[12]。

2.2. 方法

2.2.1. 诊断标准与分组

hsPDA 诊断标准[12]：超声心动图：动脉导管直径 ≥ 1.5 mm，左房与主动脉根部比值 > 1.4 ，肺动脉舒张期存在反流；同时合并以下 6 项临床症状中的 3 项及以上：① 心前区收缩期或者连续性杂音；② 心前区搏动增强；③ 水冲脉；④ 安静时心率 > 180 次/min；⑤ 呼吸情况恶化；⑥ X 线片显示肺血管影增多及心影增大，或存在肺水肿。BPD 诊断标准：参照 2001 年所制定的 BPD 临床诊断和分级标准[13]。支气管肺发育不良相关肺动脉高压诊断标准[14]：① 右心室收缩压 > 35 mmHg；② 右心室收缩压/收缩压 > 0.5 ；③ 任何有双向或从右向左分流的室间隔缺损或 PDA；④ 如果没有三尖瓣反流或分流，则需要符合任何程度的室间隔变平、右室扩张和右室肥大 3 个标准中的 2 个。RDS 诊断标准：参照《实用新生儿学(第 5 版)》中的相关诊断标准[15]。PS 给药指征参照欧洲 RDS 指南[9][16]中 PS 的给药指征：CPAP 压力至少为 6 cmH₂O，FiO₂ $> 30\%$ ，如果胎龄 < 30 周的早产儿需要气管插管维持稳定，应给予 PS 治疗。

根据出生后 2 周时是否有 hsPDA，分为 hsPDA 组和非 hsPDA 组(无 PDA 或存在 PDA 但未达 hsPDA 诊断标准)。

2.2.2. 治疗方案

对于出生后 1 周内超声心动图符合 hsPDA 且经临床综合评估需干预的胎龄 ≤ 29 周早产儿，于出生后 3~7 天给予布洛芬治疗(剂量分别为 10、5、5 mg/kg)。药物治疗决策由患儿血流动力学状态、呼吸支持需求及临床医师判断共同决定，属于 hsPDA 诊断后的临床干预变量；因此，在解释 hsPDA 与临床结局的关系时，需要考虑布洛芬治疗及适应证混杂对结局的潜在影响。

2.3. 统计分析

2.3.1. 基线处理

本研究用倾向性评分匹配平衡 hsPDA 组与非 hsPDA 组间的混杂因素(胎龄、出生体重、性别)，使用最近邻匹配法(卡钳值 0.02)进行 1:1 匹配。

2.3.2. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计分析软件对收集的数据进行统计学分析。定性资料以例数和构成比(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；计量资料采用直方图和 Shapiro-Wilk 检验评估正态性，符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；不符合正态分布者以中位数 M(Q1, Q3)表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。为减少基线混杂因素影响，将胎龄、出生体重和性别纳入倾向性评分模型，通过 Logistic 回归计算每例患儿的倾向性评分，采用最近邻匹配法对 hsPDA 组和非 hsPDA 组进

行 1:1 匹配, 卡钳值为 0.02。多因素 Logistic 回归分析中, 将 hsPDA 赋值为 1、非 hsPDA 赋值为 0; 分类变量以未暴露或未发生为参照, $OR > 1$ 表示 hsPDA 发生风险升高, $OR < 1$ 表示 hsPDA 发生风险降低。匹配前以单因素分析中差异有统计学意义的因素为候选自变量构建多因素模型; 匹配后在匹配样本中重新建立多因素 Logistic 回归模型, 重点评估需肺表面活性物质治疗的 RDS 及早发败血症与 hsPDA 的独立关联。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本信息

本研究共纳入胎龄 ≤ 29 周的早产儿 108 例, 平均胎龄为 (27.68 ± 0.99) 周, 平均出生体重为 (1034.87 ± 163.95) g, 男 61 例 (56.5%), 女 47 例 (43.5%)。hsPDA 组 40 例, 非 hsPDA 组 68 例, hsPDA 发生率为 37.0%。hsPDA 组中 28 例 (70.0%) 接受药物治疗, 非 hsPDA 组中 11 例 (16.2%) 接受药物治疗。hsPDA 组死亡 1 例 (2.5%), 非 hsPDA 组无死亡病例, 所有患儿均未行 PDA 结扎术。

不同胎龄早产儿 hsPDA 发生率分别为: ≤ 26 周 60.0% (3/5)、 $26^{+1} \sim 27$ 周 56.5% (13/23)、 $27^{+1} \sim 28$ 周 42.1% (16/38)、 $28^{+1} \sim 29$ 周 19.0% (8/42), 随胎龄降低, hsPDA 发生率升高 ($P = 0.011$)。不同出生体重组间 hsPDA 发生率差异无统计学意义 ($P = 0.797$)。如表 1 及表 2, 图 1 及图 2。

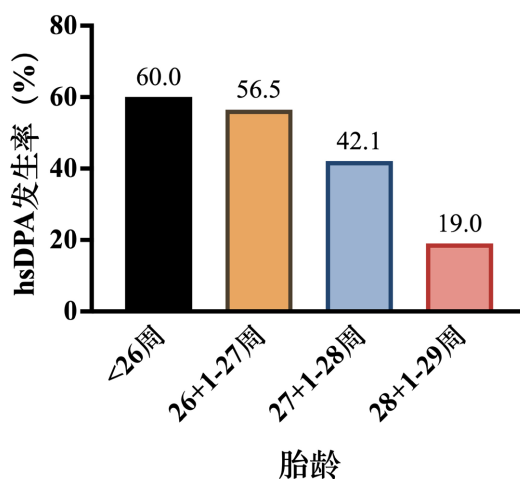


Figure 1. Incidence rate of hsPDA among preterm infants according to gestational age
图 1. 不同胎龄早产儿 hsPDA 发生率

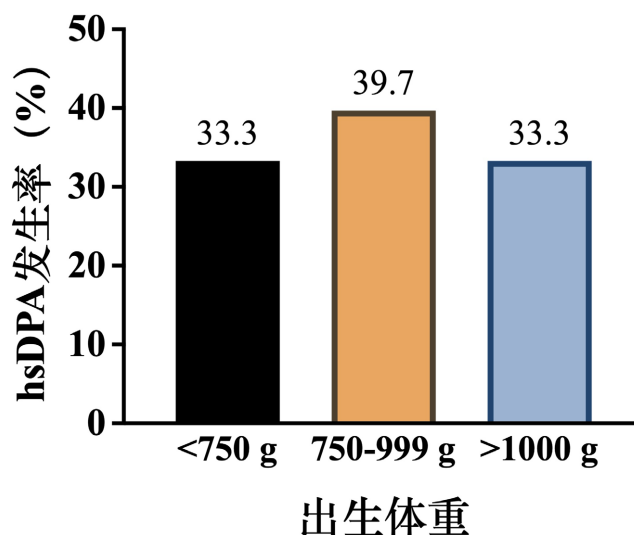
Table 1. Incidence of hsPDA among preterm infants according to gestational age

表 1. 不同胎龄早产儿 hsPDA 发生情况

胎龄	hsPDA 组(例)	非 hsPDA 组(例)	总例数(例)	hsPDA 发生率(%)
≤ 26 周	3	2	5	60.0
$26^{+1} \sim 27$ 周	13	10	23	56.5
$27^{+1} \sim 28$ 周	16	22	38	42.1
$28^{+1} \sim 29$ 周	8	34	42	19.0
总数	40	68	108	37.0
χ^2 值				11.122
P 值				0.011

Table 2. Incidence of hsPDA among preterm infants according to birth weight**表 2.** 不同出生体重早产儿 hsPDA 发生情况

出生体重(g)	hsPDA 组(例)	非 hsPDA 组(例)	总例数(例)	hsPDA 发生率(%)
<750 g	1	2	3	33.3
750~999 g	25	38	63	39.7
≥1000 g	14	28	42	33.3
总数	40	68	108	37.0
χ^2 值				0.454
<i>P</i> 值				0.797

**Figure 2.** Incidence rate of hsPDA among preterm infants according to birth weight**图 2.** 不同出生体重早产儿 hsPDA 发生率

3.2. 基线资料

3.2.1. 临床基线资料比较

hsPDA 组胎龄显著小于非 hsPDA 组[27.30 (26.45, 27.90)周 vs 28.15 (27.23, 28.50)周, $P < 0.001$], 需 PS 治疗的 RDS 比例(77.5% vs 36.8%, $P < 0.001$)及早发败血症比例(25.0% vs 7.4%, $P = 0.010$)显著更高。两组出生体重、性别、多胎、剖宫产、胎膜早破 ≥ 18 h、胎盘绒毛膜羊膜炎、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、产前激素使用、小于胎龄儿、生后窒息等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 3。

Table 3. Comparison of clinical baseline characteristics between the hsPDA and non-hsPDA groups**表 3.** hsPDA 组与非 hsPDA 组临床基线资料比较

因素	非 hsPDA 组(n = 68)	hsPDA 组(n = 40)	Z/ χ^2 值	<i>P</i> 值
胎龄(w)	28.15 (27.23, 28.50)	27.30 (26.45, 27.90)	-3.707	0.000
出生体重(g)	995.00 (900.00, 1150.00)	985.00 (882.50, 1122.50)	-0.958	0.338
性别(例/%)	37 (54.4)	25 (62.5)	0.674	0.412
多胎(例/%)	9 (13.2)	11 (27.5)	3.396	0.065
剖宫产(例/%)	41 (60.3)	20 (50.0)	1.086	0.297

续表

胎膜早破 ≥ 18 h (例/%)	23 (33.8)	9 (22.5)	1.549	0.213
胎盘绒毛膜羊膜炎(例/%)	17 (25.0)	14 (35.0)	1.231	0.267
妊娠期糖尿病(例/%)	17 (25.0)	6 (15.0)	1.503	0.220
妊娠期高血压(例/%)	18 (26.5)	9 (22.5)	0.212	0.645
产前激素(例/%)	61 (89.7)	37 (92.5)	0.234	0.629
SGA (例/%)	2 (2.9)	1 (2.5)	0.018	0.893
生后窒息(例/%)	36 (52.9)	26 (65.0)	1.498	0.221
需要 PS 治疗的 RDS (例/%)	25 (36.8)	31 (77.5)	16.740	0.000
早发败血症(例/%)	5 (7.4)	10 (25.0)	6.558	0.010

将胎龄、出生体重、性别纳入倾向性评分模型，对 hsPDA 组和非 hsPDA 组进行倾向性评分匹配后 hsPDA 组需要 PS 治疗的 RDS 比例明显高于非 hsPDA 组(76.3% vs 34.2%, $P = 0.000$)，且 hsPDA 组早发败血症比例明显高于非 hsPDA 组(26.3% vs 10.5%, $P = 0.076$)。

倾向性评分匹配后两组在胎龄、出生体重、性别、多胎、剖宫产、胎膜早破 ≥ 18 h、胎盘绒毛膜羊膜炎、孕母妊娠期糖尿病、孕母妊娠期高血压、产前激素、SGA、生后窒息、早发败血症方面差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。详见表 4。

Table 4. Comparison of clinical baseline characteristics between the hsPDA and non-hsPDA groups after propensity score matching

表 4. 倾向性评分匹配后 hsPDA 组与非 hsPDA 组临床基线资料比较

因素	非 hsPDA 组(n = 38)	hsPDA 组(n = 38)	Z/ χ^2 值	P 值
胎龄(w)	27.55 (27.00, 28.13)	27.40 (26.60, 28.00)	-1.083	0.279
出生体重(g)	990.00 (845.00, 1105.00)	990.00 (887.50, 1130.00)	-0.354	0.724
性别(例/%)	22 (57.9)	24 (63.2)	0.220	0.639
多胎(例/%)	6 (15.8)	11 (28.9)	1.894	0.169
剖宫产(例/%)	19 (50.0)	19 (50.0)	0.000	1.000
胎膜早破 ≥ 18 h (例/%)	11 (28.9)	9 (23.7)	0.271	0.602
绒毛膜羊膜炎(例/%)	10 (26.3)	13 (34.2)	0.561	0.454
妊娠期糖尿病(例/%)	7 (18.4)	5 (13.2)	0.396	0.529
妊娠期高血压(例/%)	7 (18.4)	9 (23.7)	0.317	0.574
产前激素(例/%)	33 (86.8)	36 (94.7)	1.416	0.234
SGA(例/%)	0 (0.0)	1 (2.6)	1.013	0.314
生后窒息(例/%)	27 (71.1)	24 (63.2)	0.536	0.464
需要 PS 治疗的 RDS (例/%)	13 (34.2)	29 (76.3)	13.625	0.000
早发败血症(例/%)	4 (10.5)	10 (26.3)	3.152	0.076

3.2.2. 两组间血小板相关数据比较

两组在血小板计数、血小板压积、平均血小板体积、血小板体积分布宽度方面差异均无统计学意义($P \geq 0.05$)。详见表 5。倾向性评分匹配后两组在血小板计数、血小板压积、平均血小板体积、血小板体积分布宽度间差异无统计学意义。详见表 6。

Table 5. Comparison of platelet-related indices between the hsPDA and non-hsPDA groups before propensity score matching
表 5. 倾向性评分匹配前 hsPDA 组与非 hsPDA 组血小板相关数据比较

因素	非 hsPDA 组(n = 68)	hsPDA 组(n = 40)	Z 值	P 值
血小板计数($10^9/L$)	174.50 (126.75, 238.75)	176.00 (112.00, 229.25)	0.506	0.613
血小板压积(%)	0.19 (0.13, 0.24)	0.17 (0.11, 0.24)	0.516	0.606
平均血小板体积(fL)	10.15 (9.17, 11.00)	9.90 (9.17, 10.67)	0.592	0.554
血小板体积分布宽度(%)	15.45 (10.88, 16.80)	16.40 (10.88, 17.15)	-1.569	0.117

Table 6. Comparison of platelet-related indices between the hsPDA and non-hsPDA groups after propensity score matching
表 6. 倾向性评分匹配后 hsPDA 组与非 hsPDA 组血小板相关数据比较

因素	非 hsPDA 组(n = 38)	hsPDA 组(n = 38)	Z 值	P 值
血小板计数($10^9/L$)	163.50 (126.75, 228.75)	184.50 (113.00, 242.25)	-0.327	0.743
血小板压积(%)	0.18 (0.13, 0.22)	0.18 (0.11, 0.24)	-0.068	0.946
平均血小板体积(fL)	10.35 (9.18, 11.30)	9.90 (9.10, 10.60)	-1.478	0.137
血小板体积分布宽度(fL)	16.30 (11.05, 16.83)	16.40 (10.75, 17.15)	-0.608	0.543

3.3. 临床结局比较

hsPDA 组 BPD 相关肺动脉高压发生率(52.5% vs 19.1%, $P < 0.001$)、机械通气比例(57.5% vs 26.5%, $P = 0.001$)显著高于非 hsPDA 组, 且机械通气时间、无创通气时间、氧疗时间及住院时间均显著更长(均 $P < 0.01$)。两组在 BPD、坏死性小肠结肠炎 \geq II 期、脑室内出血、早产儿视网膜病变、晚发败血症及达全量喂养时间等方面差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。如表 7。

Table 7. Comparison of clinical outcomes between the hsPDA and non-hsPDA groups
表 7. hsPDA 组与非 hsPDA 组临床结局比较

因素	非 hsPDA 组(n = 68)	hsPDA 组(n = 40)	Z/ χ^2 值	P 值
BPD (例/%)	53 (77.9)	36 (90.0)	2.526	0.112
NEC \geq II 期(例/%)	7 (10.3)	1 (2.5)	2.231	0.135
IVH (例/%)	10 (14.7)	9 (22.5)	1.055	0.304
ROP (例/%)	14 (20.6)	14 (35.0)	2.724	0.099
BPD-PH (例/%)	13 (19.1)	21 (52.5)	13.011	0.000
晚发败血症(例/%)	18 (26.5)	5 (12.5)	2.933	0.087
达到全量喂养时间(d)	23.50 (18.00, 36.00)	30.00 (20.25, 41.00)	-1.713	0.087
机械通气(例/%)	18 (26.5)	23 (57.5)	10.296	0.001

续表

机械通气时间(d)	0.00 (0.00, 1.00)	4.50 (0.00, 21.50)	-3.956	0.000
无创通气(例/%)	68 (100.0)	40 (100.0)	-	1.000
无创通气时间(d)	44.00 (29.00, 55.75)	59.50 (45.00, 77.75)	-3.402	0.001
氧疗时间(d)	56.50 (36, 77.25)	85 (52.25, 113.25)	-3.792	0.000
住院时间(d)	75.50 (62.25, 93.00)	92.50 (78.00, 126.00)	-3.446	0.001

倾向性评分匹配后,hsPDA 组较非 hsPDA 组 BPD 相关肺动脉高压发生率(52.6% vs 21.1%, $P=0.004$)、机械通气比例(57.9% vs 34.2%, $P=0.038$)仍较高,机械通气时间、氧疗时间及住院时间亦显著延长($P<0.05$),以上差异均有统计学意义。

两组在 BPD、NEC \geq II 期、IVH、ROP、晚发败血症、达到全量喂养时间、无创通气、无创通气时间差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。如表 8 及图 3。

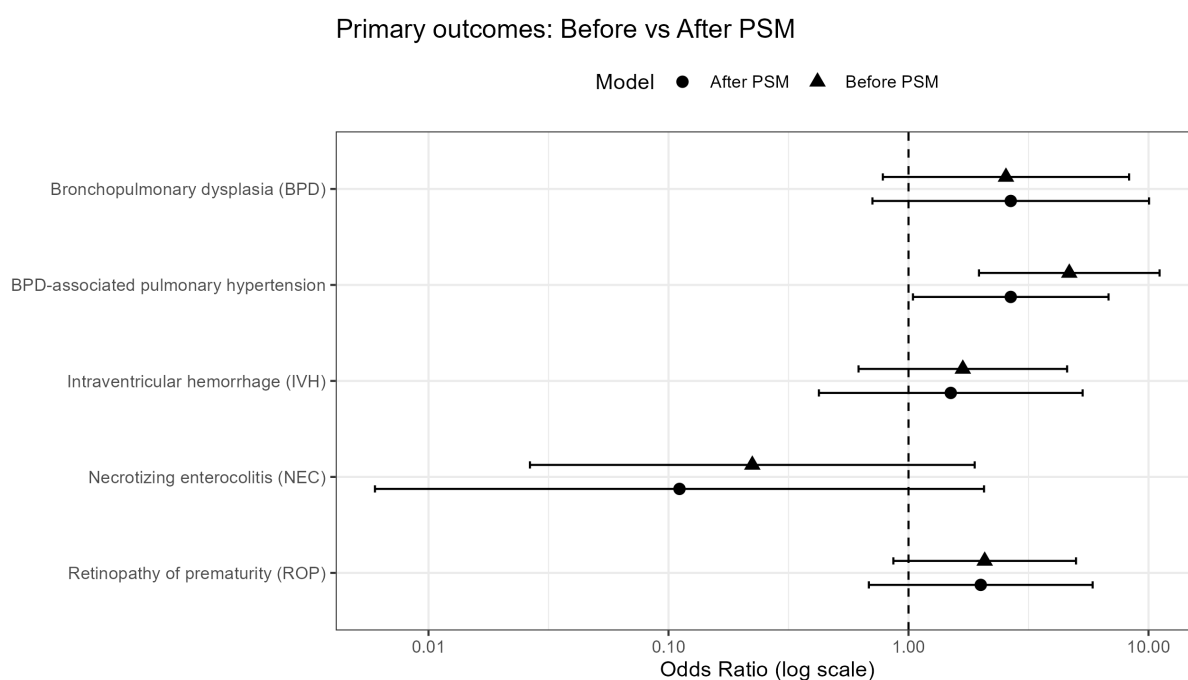


Figure 3. Forest plot comparing major clinical outcomes between the hsPDA and non-hsPDA groups before and after propensity score matching

图 3. 倾向性评分匹配前后 hsPDA 组与非 hsPDA 组主要结局比较森林图

Table 8. Comparison of clinical outcomes between the hsPDA and non-hsPDA groups after propensity score matching

表 8. 倾向性评分匹配后 hsPDA 组与非 hsPDA 组临床结局比较

因素	非 hsPDA 组(n = 38)	hsPDA 组(n = 38)	Z/ χ^2 值	P 值
BPD (例/%)	30 (78.9)	34 (89.5)	1.583	0.208
NEC \geq II 期(例/%)	1 (2.6)	1 (2.6)	0.000	1.000
IVH (例/%)	4 (10.5)	8 (21.1)	1.583	0.208
ROP (例/%)	8 (21.1)	13 (34.2)	1.645	0.200

续表

BPD-PH (例/%)	8 (21.1)	20 (52.6)	8.143	0.004
晚发败血症(例/%)	8 (21.1)	5 (13.2)	0.835	0.361
达到全量喂养时间(d)	25.50 (18.00, 39.00)	29.50 (20.00, 40.50)	-0.925	0.355
机械通气(例/%)	13 (34.2)	22 (57.9)	4.290	0.038
机械通气时间(d)	0.00 (0.00, 1.00)	4.50 (0.00, 20.50)	-2.954	0.003
无创通气(例/%)	38 (100.0)	38 (100.0)	-	1.000
无创通气时间(d)	50.50 (29.75, 62.00)	59.00 (43.50, 68.00)	-1.949	0.051
氧疗时间(d)	56.50 (44.50, 84.25)	81.50 (50.00, 111.75)	-2.686	0.007
住院时间(d)	80.50 (65.50, 94.25)	90.50 (78.00, 124.00)	-2.385	0.017

3.4. hsPDA 危险因素的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄(OR = 0.427, 95%CI: 0.253~0.722)、需肺表面活性物质治疗的 RDS (OR = 6.872, 95%CI: 2.527~18.687)及早发败血症(OR = 4.037, 95%CI: 1.072~15.201)是 hsPDA 的独立影响因素。倾向性评分匹配后,在匹配样本中重新构建以 hsPDA 为因变量的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,需肺表面活性物质治疗的 RDS 仍与 hsPDA 发生风险升高相关($\beta = 1.824$, OR = 6.211, 95%CI: 2.222~17.241, $P < 0.001$);早发败血症与 hsPDA 的关联未达到统计学显著性(OR = 3.036, 95%CI: 0.761~12.106, $P = 0.116$)。如表 9 及表 10。

Table 9. Multivariable Logistic regression analysis of risk factors for hsPDA in preterm infants born at ≤ 29 weeks of gestation
表 9. 胎龄 ≤ 29 周早产儿 hsPDA 危险因素 Logistic 多因素回归分析

因素	β	WALD 值	P 值	OR	95%CI
胎龄	-0.850	10.092	0.001	0.427	0.253~0.722
需要 PS 治疗的 RDS	1.927	14.260	0.000	6.872	2.527~18.687
早发败血症	1.375	4.254	0.003	4.037	1.072~15.201

Table 10. Multivariable Logistic regression analysis of risk factors for hsPDA in preterm infants born at ≤ 29 weeks of gestation after propensity score matching
表 10. 倾向性评分匹配后胎龄 ≤ 29 周早产儿 hsPDA 危险因素 Logistic 多因素回归分析

因素	β	WALD 值	P 值	OR	95%CI
需要 PS 治疗的 RDS	1.824	12.134	0.000	6.211	2.222~17.241
早发败血症	1.110	2.476	0.116	3.036	0.761~12.106

3.5. hsPDA 对临床结局的影响

本研究采用 Kaplan-Meier 生存分析评估 hsPDA 对新生儿住院时间、呼吸支持时间及氧疗时间的影响。结果显示,hsPDA 显著延长新生儿住院时间($P = 0.012$),显著延长呼吸支持时间($P = 0.011$)与氧疗时间($P = 0.0082$)。生存曲线显示,hsPDA 组在各时间点的累积出院概率均低于非 hsPDA 组,且曲线早期即出现分离并持续至观察终点(图 4~6)。上述结果提示,hsPDA 与新生儿呼吸支持依赖及住院周期延长显著相关。

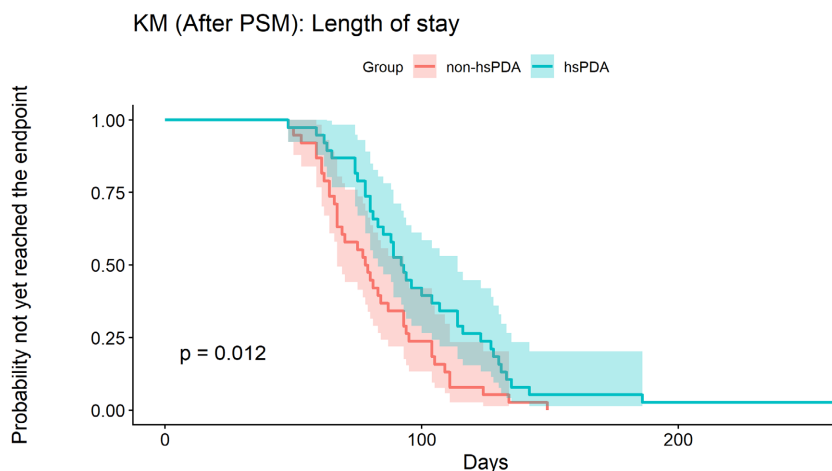


Figure 4. Analysis of the effect of hsPDA on hospitalization duration in neonates
图 4. hsPDA 对新生儿住院时间的影响分析

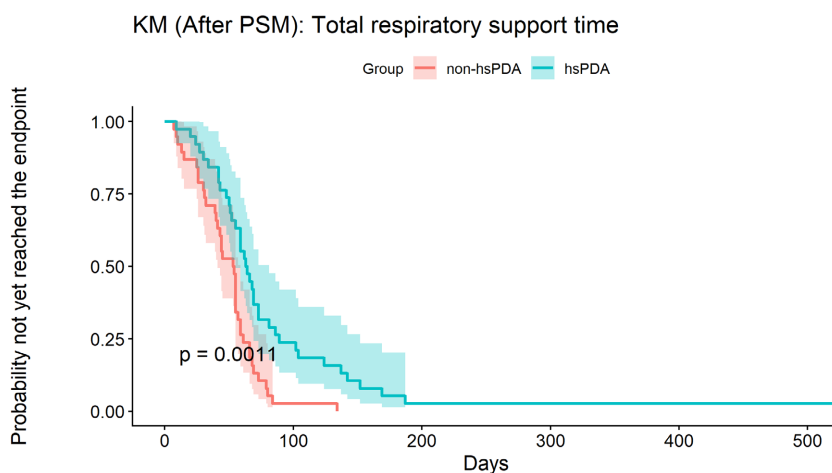


Figure 5. Analysis of the effect of hsPDA on respiratory support duration in neonates
图 5. hsPDA 对新生儿呼吸支持时间的影响分析

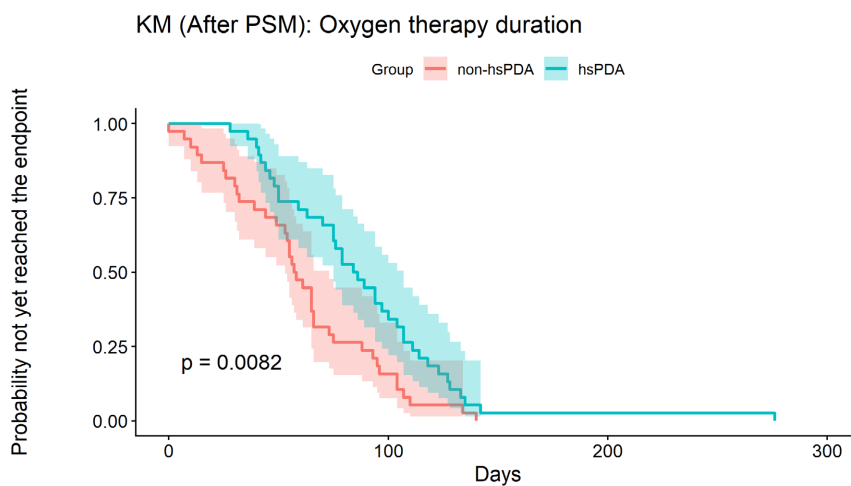


Figure 6. Analysis of the effect of hsPDA on oxygen therapy duration in neonates
图 6. hsPDA 对新生儿氧疗时间的影响分析

4. 讨论

动脉导管在胎儿循环中起着至关重要的作用，胎儿期它作为主动脉和肺动脉之间的桥梁。新生儿出生后，动脉导管会迅速对新的生理环境做出反应，开始收缩过程，并在出生后的 2 至 3 天内完成功能性闭合。这一过程是新生儿适应外界生活的关键步骤，标志着从胎儿循环到成人循环的转变。然而，在早产儿中，动脉导管的平滑肌可能尚未完全成熟，这表现为平滑肌层的不成熟、导管直径较大、管壁较薄、肌肉组织较少以及内膜垫不充分。这些解剖和生理上的不成熟使得动脉导管在尝试收缩时可能无法实现完全闭合。此外，早产儿的氧诱导动脉导管收缩机制不成熟，这些因素共同导致了早产儿中 PDA 的高发生率。

PDA 在早产儿中最常见。本研究显示，胎龄 ≤ 29 周早产儿生后 2 周时 hsPDA 发生率为 37.0%，且胎龄越小，发生率越高。这与早产儿动脉导管平滑肌发育不成熟、氧诱导收缩机制不完善以及对前列腺素高敏感性有关。本研究证实胎龄是 hsPDA 的独立影响因素，与既往研究一致[3]。此外，需肺表面活性物质治疗的 RDS 是 hsPDA 的另一重要危险因素。匹配前多因素分析显示其 OR 为 6.872，匹配后重新建立多因素 Logistic 回归模型后，其 OR 仍为 6.211，提示该关联方向稳定，未因胎龄、出生体重及性别匹配而消失。需肺表面活性物质替代治疗的 RDS 通常提示肺部病变较重，肺组织损伤可增加炎症介质释放，严重肺部疾病可能降低前列腺素清除率，从而促进动脉导管持续开放[11]；同时，严重呼吸衰竭所致肺血管阻力升高及血流动力学改变也可能增加导管关闭困难[6] [17]。严重 RDS 患儿应用肺表面活性物质后，氧合及呼吸性酸中毒迅速改善，肺循环阻力下降，左向右分流可能加重，从而促使 PDA 表现为血流动力学显著状态[18]。

研究表明，左向右分流的 PDA 会增加 BPD-PH 的发生率[19]，hsPDA 通过过多的肺血流对肺部产生损伤，持续存在的 hsPDA 会导致肺泡结构特征发生改变，肺血流量增加，经过早产儿不成熟的肺血管床加重了肺部的炎症反应，再加上内皮细胞功能障碍和血管活性介质如内皮素-1、前列腺素以及一氧化氮的不平衡，导致肺血管重塑和肺血管阻力增加而引起肺动脉高压的发生[20] [21]。我们的研究发现 hsPDA 与 BPD-PH 的发生相关，提示动脉导管持续分流对肺血管发育的影响，需要对 hsPDA 患儿进行定期超声评估。hsPDA 显著增加支气管肺发育不良相关肺动脉高压的风险，并导致机械通气时间、氧疗时间及住院时间延长。这可能是由于 hsPDA 导致的肺血流量增加，引起肺水肿、顺应性下降及炎症反应，进而加重肺损伤和肺血管重塑。本研究中 hsPDA 组氧疗时间及住院时间明显高于非 hsPDA 组，考虑与肺损伤及 BPD-PH 有关。

需要指出的是，布洛芬治疗可能是影响本研究结局解释的重要因素。本研究中 hsPDA 组多数患儿接受布洛芬治疗，非 hsPDA 组亦有少数患儿因早期 PDA 接受药物干预。布洛芬治疗可能通过促进导管关闭、降低肺循环容量负荷而改善呼吸结局，也可能因影响肾脏灌注、肠道灌注、液体管理及喂养进程而影响住院结局。因此，本研究观察到的 hsPDA 与 BPD-PH、机械通气、氧疗及住院时间延长之间的关系，不宜简单解释为 hsPDA 自然病程的纯因果效应，而应理解为 hsPDA 疾病严重程度及其临床处理策略共同作用下的结局关联。由于本研究样本量有限，未能在未接受药物治疗患儿中进行限制性敏感性分析，也未能在 hsPDA 组内按是否接受布洛芬治疗进行充分分层比较。后续研究应在更大样本中采用治疗分层、逆概率加权或时间依赖性模型，以进一步区分 hsPDA 本身与药物治疗对临床结局的独立影响。

综上，胎龄较小及需肺表面活性物质治疗的 RDS 是胎龄 ≤ 29 周早产儿发生 hsPDA 的重要危险因素；匹配后重新构建多因素 Logistic 回归模型仍支持需肺表面活性物质治疗的 RDS 与 hsPDA 发生风险升高相关。临床应重视极早产儿 PDA 的动态超声监测，尤其需关注合并重度 RDS 并接受肺表面活性物质治疗的患儿。hsPDA 与 BPD-PH、机械通气需求增加及住院时间延长相关，但其结局解释需同时考虑

布洛芬治疗及适应证混杂的影响。未来应通过多中心、大样本研究及治疗分层敏感性分析进一步明确hsPDA自然病程、治疗干预和远期结局之间的关系。

声 明

本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号: QYFYWZLL42015), 家长均签署知情同意书。

参考文献

- [1] Benitz, W.E., Watterberg, K.L., Aucott, S., Cummings, J.J., Eichenwald, E.C., Goldsmith, J., *et al.* (2016) Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, **137**, e20153730. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>
- [2] Su, B., Lin, H., Chiu, H., Tsai, M., Chen, Y. and Lu, I. (2020) Therapeutic Strategy of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology*, **61**, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.10.002>
- [3] Lee, J.A., Sohn, J.A., Oh, S. and Choi, B.M. (2020) Perinatal Risk Factors of Symptomatic Preterm Patent Ductus Arteriosus and Secondary Ligation. *Pediatrics & Neonatology*, **61**, 439-446. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.016>
- [4] Clyman, R.I., Couto, J. and Murphy, G.M. (2012) Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse than No Treatment at All? *Seminars in Perinatology*, **36**, 123-129. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.022>
- [5] Malviya, M.N., Ohlsson, A. and Shah, S.S. (2013) Surgical versus Medical Treatment with Cyclooxygenase Inhibitors for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, CD003951. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003951.pub3>
- [6] 陈涵强, 杨文庆, 杨长仪. 动脉导管未闭早产儿血清皮质醇水平变化及临床意义[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(2): 106-110.
- [7] 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>
- [8] 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>
- [9] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., te Pas, A., *et al.* (2019) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology*, **115**, 432-450. <https://doi.org/10.1159/000499361>
- [10] 中华医学会儿科分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [11] 钱爱民, 程瑞, 顾昕玥, 等. 中国极早产儿动脉导管未闭的治疗现状[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(10): 896-901.
- [12] Jain, A. and Shah, P.S. (2015) Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*, **169**, Article 863. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0987>
- [13] Jobe, A.H. and Bancalari, E. (2001) Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- [14] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(3): 163-168.
- [15] 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.
- [16] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., *et al.* (2016) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2016 Update. *Neonatology*, **111**, 107-125. <https://doi.org/10.1159/000448985>
- [17] Waleh, N., Seidner, S., McCurnin, D., Yoder, B., Liu, B.M., Roman, C., *et al.* (2005) The Role of Monocyte-Derived Cells and Inflammation in Baboon Ductus Arteriosus Remodeling. *Pediatric Research*, **57**, 254-262. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000148278.64777.ef>
- [18] Clyman, R.I., Mauray, F., Heymann, M.A. and Roman, C. (1989) Influence of Increased Pulmonary Vascular Pressures on the Closure of the Ductus Arteriosus in Newborn Lambs. *Pediatric Research*, **25**, 136-142. <https://doi.org/10.1203/00006450-198902000-00006>

-
- [19] Echtler, K., Stark, K., Lorenz, M., Kerstan, S., Walch, A., Jennen, L., *et al.* (2009) Platelets Contribute to Postnatal Occlusion of the Ductus Arteriosus. *Nature Medicine*, **16**, 75-82. <https://doi.org/10.1038/nm.2060>
- [20] Bancalari, E., Claure, N. and Gonzalez, A. (2005) Patent Ductus Arteriosus and Respiratory Outcome in Premature Infants. *Neonatology*, **88**, 192-201. <https://doi.org/10.1159/000087582>
- [21] 范浩钦, 王丹, 庄严, 等. 极早产儿支气管肺发育不良相关肺动脉高压危险因素及预后分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(6): 338-343.