doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504023

论著·临床研究

不同日龄早产儿使用布洛芬治疗动脉导管未闭有效性和安全性的临床研究

文迪[1]　刘洋[1]　陈平忍[1]　樊涛[2]　贺克[1]

（石家庄市第四医院　1.临床药学科；2.新生儿科，河北石家庄　050000）

［摘要］**目的**　观察不同日龄的早产儿使用布洛芬治疗有血流动力学意义的动脉导管未闭（hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA）的有效性和安全性。**方法**　回顾性分析2020年1月—2023年12月石家庄市第四医院新生儿科中胎龄<37周且使用布洛芬治疗hsPDA的患儿资料，将符合标准的100例患儿按照首次布洛芬治疗的日龄分成3组，其中4日龄内用药的为A组，5~7日龄内用药的为B组，7日龄以后用药的为C组。观察比较3组之间临床疗效及安全性指标的差异。**结果**　经治疗，A组的治愈率为92%，有效率为8%；B组的治愈率为72%，有效率为25%；C组的治愈率为60%，有效率为33%，3组间临床疗效差异有统计学意义（P<0.05）。治疗后3组患儿肺出血、消化道出血、胆汁淤积、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、颅内出血、急性肾功能损伤的发生率比较差异均无统计学意义（P>0.05）。**结论**　对于需要药物治疗的hsPDA，越早口服布洛芬，动脉导管闭合率越高，且不会增加不良事件的发生率。　［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1482-1486］

［关键词］动脉导管未闭；布洛芬；用药日龄；早产儿

Efficacy and safety of ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants of different postnatal ages

WEN Di, LIU Yang, CHEN Ping-Ren, FAN Tao, HE Ke. Department of Clinical Pharmacy, Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China (He K, Email: 18633039389@163.com)

Abstract: Objective　To evaluate the efficacy and safety of ibuprofen in treating hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) in preterm infants of different postnatal ages at treatment initiation. **Methods**　Clinical records of infants with gestational age <37 weeks who received ibuprofen for hsPDA in the Department of Neonatology, Fourth Hospital of Shijiazhuang, from January 2020 to December 2023 were retrospectively reviewed. One hundred eligible infants were divided by the postnatal age at the first ibuprofen administration into three groups: group A (≤4 days), group B (5-7 days), and group C (>7 days). Clinical efficacy and safety indicators were compared among groups. **Results**　After treatment, cure rates were 92% in group A, 72% in group B, and 60% in group C, and effective rates were 8%, 25%, and 33%, respectively. Differences in clinical efficacy among the three groups were statistically significant (P<0.05). No significant differences were observed among groups in the incidence of pulmonary hemorrhage, gastrointestinal bleeding, cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, or acute kidney injury (P>0.05). **Conclusions**　For hsPDA requiring pharmacologic therapy, earlier oral ibuprofen administration yields a higher ductal closure rate and does not increase the incidence of adverse events.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1482-1486]

Key words: Patent ductus arteriosus; Ibuprofen; Postnatal age; Preterm infant

在胎儿期，大多数肺动脉血通过动脉导管右向左分流入主动脉，动脉导管在生后不久即出现功能性关闭，若动脉导管在新生儿出生后72 h不能完全关闭，即称为动脉导管未闭（patent ductus

［收稿日期］2025-04-02；［接受日期］2025-10-23
［基金项目］河北省医学科学研究课题计划资助（20231691）。
［作者简介］文迪，女，硕士，主管药师。
［通信作者］贺克，女，主任药师。Email：18633039389@163.com。

arteriosus, PDA）[1]。PDA是早产儿常见的疾病之一，发病率为20%~60%[2]，大部分PDA不需要药物治疗或者手术干预。若动脉导管分流量大，引起血流动力学发生明显改变，则称有血流动力学意义的PDA（hemodynamically significant PDA, hsPDA）。hsPDA可能导致肺水肿、支气管肺发育不良、脑室内出血等严重并发症，通常需要进行药物治疗。

布洛芬是我国治疗hsPDA的主要药物，其通过非选择性抑制环氧化酶活性来降低血前列腺素E2水平，从而减少前列腺素E2与动脉导管平滑肌细胞表面受体EP4结合，促进动脉导管收缩和闭合[3]。目前多数研究聚焦于不同非甾体抗炎药之间有效性及安全性的差异分析，近年来也有学者将研究方向转向极早产儿和超早产儿治疗差异性的探讨，但是患儿首次用药日龄与布洛芬临床治疗效果之间的相关性临床研究较少。本研究旨在评价不同日龄的新生儿使用布洛芬治疗hsPDA的有效性和安全性，为临床合理、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

回顾性收集2020年1月—2023年12月在我院新生儿科住院的PDA早产儿资料。依据纳入及排除标准进行筛选，符合标准的患儿按照首次使用布洛芬治疗的日龄将其分成3组，其中入院4日龄内用药的为A组，5~7日龄用药的为B组，大于7日龄用药的为C组。本研究已获石家庄市第四医院医学伦理委员会批准（20220134），豁免监护人知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 相关定义及标准　纳入标准：（1）胎龄<37周的早产儿；（2）诊断为PDA，有血流动力学意义，且使用布洛芬治疗；（3）口服布洛芬的剂量为：第1剂10 mg/kg，第2~3剂5 mg/kg，每剂间隔24 h，3 d为1个疗程。排除标准：（1）临床资料不完整；（2）肝肾功能不全者；（3）用药前诊断肺出血、消化道出血、胆汁淤积、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、颅内出血者。

hsPDA诊断标准[4]具体如下。动脉导管直径≥1.5 mm，左房和主动脉根部内径比值>1.4，左向右分流（或双向双期分流）；同时合并以下临床症状中的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）胸部X线片检查显示肺血管影增多及心影增大，或存在肺水肿。其余如肺出血、消化道出血、胆汁淤积、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、颅内出血、急性肾功能损伤、新生儿肺透明膜病的诊断均参照《实用新生儿学》第5版[5]。

1.2.2 观察指标　患儿一般信息：胎龄、分娩方式、性别、出生体重、是否多胎、Apgar评分（1 min、5 min、10 min），出生时血小板计数、治疗前动脉导管内径、是否存在新生儿肺透明膜病；安全性指标：肺出血、消化道出血、胆汁淤积、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、颅内出血、急性肾功能损伤。

1.2.3 有效性评判标准　完成布洛芬治疗疗程后3 d复查超声心动图，依据超声结果和患儿临床症状进行疗效评估。治愈：通过超声检查发现患儿的动脉导管已经关闭，临床症状消失，患儿恢复正常；有效：通过超声检查确定患儿的动脉导管明显缩小，患儿的临床症状有明显的改善；无效：患儿的心脏杂音明显，临床表现显著，超声检查动脉导管的直径未缩小。

1.3 统计学分析

采用IBM SPSS 26.0进行统计分析。满足正态分布的定量资料用（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；不满足正态分布的定量资料以中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Kruskal-Wallis H检验；计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法；多组等级资料采用Kruskal-Wallis H检验，秩和检验后的两两比较采用Bonferroni校正法。P≤0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入100例PDA早产儿，3组患儿的分娩方式、是否多胎、性别、胎龄、Apgar评分（1 min、5 min、10 min）、出生体重、出生时血小板计数、治疗前动脉导管内径大小、是否存在新生儿肺透明膜病等基本资料比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表1。

表 1　患儿一般资料比较

指标	A 组 (n=38)	B 组 (n=32)	C 组 (n=30)	$F/H/\chi^2$ 值	P 值
分娩方式 [n(%)]					
顺产	15(39)	12(38)	12(40)	0.046	0.977
剖宫产	23(61)	20(62)	18(60)		
多胎 [n(%)]	12(32)	11(34)	9(30)	0.141	0.932
性别 [n(%)]					
男性	19(50)	12(38)	16(53)	1.780	0.411
女性	19(50)	20(62)	14(47)		
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	$28^{+3}(27^{+3}, 30)$	$29^{+4}(28^{+4}, 30^{+4})$	$28^{+2}(27^{+2}, 30^{+4})$	2.152	0.341
Apgar 评分 1 min [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	8(7, 9)	8(7, 9)	8(7, 8)	1.932	0.381
Apgar 评分 5 min [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 10)	9(8, 10)	9(8, 9)	2.569	0.277
Apgar 评分 10 min [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(9, 10)	9(8, 10)	9(8, 10)	1.178	0.555
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 095(935, 1 250)	1 155(1 008, 1 400)	1 025(850, 1 215)	3.436	0.179
出生时血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$/L)	216 ± 60	224 ± 69	222 ± 78	0.135	0.874
动脉导管内径 [$M(P_{25}, P_{75})$, mm]	2.6(2.0, 3.0)	2.8(2.2, 3.4)	2.4(2.0, 3.0)	2.762	0.251
新生儿肺透明膜病 [n(%)]	36(95)	32(100)	29(97)	1.670	0.434

注：4 日龄内用药的为 A 组，5~7 日龄内用药的为 B 组，7 日龄以后用药的为 C 组。

2.2　3 组患儿有效性比较

经治疗，A 组的治愈率为 92%（35/38），有效率为 8%（3/38）；B 组的治愈率为 72%（23/32），有效率为 25%（8/32）；C 组的治愈率为 60%（18/30），有效率为 33%（10/30）；3 组患儿临床疗效比较，差异有统计学意义（H=10.086，P=0.006），见表 2。将 A、B、C 3 组分别进行比较，A 组和 B 组临床疗效比较差异无统计学意义（Z=−1.970，P=0.146）；B 组和 C 组临床疗效比较差异无统计学意义（Z=−1.129，P=0.776）；A 组和 C 组临床疗效比较差异有统计学意义（Z=−3.110，P=0.006）。

表 2　患儿临床效果比较　［n（%）］

组别	例数	治愈	有效	无效	H 值	P 值
A 组	38	35(92)	3(8)	0(0)		
B 组	32	23(72)	8(25)	1(3)	10.086	0.006
C 组	30	18(60)	10(33)	2(7)		

注：4 日龄内用药的为 A 组，5~7 日龄内用药的为 B 组，7 日龄以后用药的为 C 组。

2.3　患儿安全性比较

治疗过程中及用药后，统计 A、B、C 3 组患儿发生肺出血、消化道出血、胆汁淤积、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎、颅内出血、急性肾功能损伤的情况，进行比较，其差异均无统计学意义（P>0.05），见表 3。

表 3　临床不良结果比较　［n（%）］

指标	A 组 (n=38)	B 组 (n=32)	C 组 (n=30)	χ^2 值	P 值
肺出血	4(11)	5(16)	4(13)	0.404	0.817
消化道出血	11(29)	8(25)	4(13)	2.414	0.299
胆汁淤积	15(39)	8(25)	6(20)	3.453	0.178
支气管肺发育不良	21(55)	16(50)	20(67)	1.830	0.400
坏死性小肠结肠炎	3(8)	2(6)	2(7)	–	1.000*
颅内出血	17(45)	17(53)	16(53)	0.679	0.712
急性肾功能损伤	1(3)	1(3)	0(0)	–	1.000*

注：*示 Fisher 确切概率法。4 日龄内用药的为 A 组，5~7 日龄内用药的为 B 组，7 日龄以后用药的为 C 组。

3　讨论

不同地区、不同医疗机构对于早产儿 PDA 的治疗方案目前仍存在较大差异，较为统一的建议是不推荐在经超声心动图确认有 hsPDA 之前，对所有超早产儿预防性使用药物。对于经超声心动图确认 hsPDA 患儿，治疗药物（布洛芬或对乙酰氨基酚）、治疗剂量（初始高剂量或常规剂量）、药物剂型（口服或静脉）的选择上均有不同[6-9]，最佳方案仍不明确。

目前大部分临床研究致力于评价不同药物、不同剂量、不同给药方式对临床治疗有效性和安全性的影响，但是不同国家、不同医疗机构对于患儿的首次用药时间要求并不一致。有些医疗机

构制定了相对保守的治疗方案，对于hsPDA的患儿，药物治疗至少延迟到出生后8日龄[10]；有些医疗机构的平均治疗时间为生后4日龄[11]；还有些新生儿重症监护室提倡尽早治疗，即对于所有确诊大型PDA的早产儿在出生后24~48 h内就给予药物治疗[12]。本研究结果表明使用布洛芬治疗早产儿hsPDA时，生后4日龄内用药，动脉导管闭合率92.1%，7日龄后用药，动脉导管闭合率60.0%，治愈率相差32.1%，临床疗效差异显著，表明初始治疗时间越早，临床疗效越好。这与Gupta等[13]的一项研究结果相似，其研究表明，早期使用布洛芬治疗可使动脉闭合或收缩率增加18%；Rutledge等[14] 2024年发表的研究结果显示，开始药物治疗时，年龄每增加7 d，PDA关闭的可能性就会降低59%（*P*=0.04）。一篇Meta分析纳入68项随机试验，包括不同治疗药物、常规剂量和大剂量静脉用布洛芬，常规剂量和大剂量口服布洛芬，口服对乙酰氨基酚及安慰剂等诸多不同方案。结果显示，大剂量口服或静脉用布洛芬在7日龄内关闭PDA的效果最佳[15]。推迟首次药物治疗时间导致布洛芬有效性降低的具体原因尚不明确，可能与随日龄增加早产儿肝脏细胞色素酶P450逐渐成熟，肝脏对布洛芬清除率明显增加，药物半衰期迅速缩短，血药浓度降低有关；也可能与早产儿长时间暴露于导管分流，对血管产生了潜在的破坏性影响有关。

使用非甾体抗炎药可能导致胃肠道、心血管、肝脏、肾脏等系统损伤[16]。有研究报道新生儿使用布洛芬治疗PDA可能发生胃肠道穿孔、急性肾衰竭和颅内出血等不良反应[17]。其主要发生机制可能与布洛芬使脑、胃肠道及肾脏血流量减少有关。本研究结果提示，早期药物治疗并没有降低支气管肺发育不良、颅内出血的发生率。同样，早期药物治疗亦没有因为患儿日龄小，循环系统、消化系统黏膜等发育不完全而增加肺出血、坏死性小肠结肠炎、急性肾功能损伤的发生风险。本研究结果显示，越早口服布洛芬消化道出血的比例越高（29% vs 25% vs 13%），但是3组之间的差异并没有统计学意义。最近一项研究提示口服布洛芬可能会增加患有PDA的极低出生体重儿罹患胆汁淤积性肝病的风险[18]，本研究结果显示，A组用药后发生胆汁淤积的比例为39%，B组为25%，C组为20%，表明初始治疗时间越晚，发生胆汁淤积的比例越低。其机制可能与布洛芬的肝毒性有关，早产儿各脏器尚未发育成熟，日龄越大的早产儿肝脏细胞色素酶P450发育相对越成熟，布洛芬代谢越快，发生胆汁淤积的可能性越小。但是在本研究中，3组之间的差异没有统计学意义，可能与样本量较少有关，需要进一步研究。

随着现代医学的发展，超早产儿、极早产儿的存活率越来越高，PDA的患病率与胎龄成反比。有研究统计，胎龄28周以下的早产儿超过60%在出生后7日龄或更长时间仍患有PDA[19]。通过PDA的从左向右分流会产生血流动力学紊乱，特别是在分流量较大或显著的情况下，导致全身灌注不足和肺过度循环，进而导致肺水肿、支气管肺发育不良、脑室内出血等严重并发症。超早产儿和极早产儿合并疾病较多，初期生命体征不稳定，亦有患儿不能耐受肠内喂养或因特殊病理状态如活动性出血、急性肾损伤等推迟药物治疗，导致在实际临床治疗过程中，并没有办法对PDA的治疗时间作出明确规定。依据本研究结果，在患儿基本情况稳定的情况下，对于需要治疗的hsPDA，越早口服布洛芬，动脉导管闭合率越高。对于因特殊病理生理状态而推迟治疗的早产儿亦可以本研究为参考，制定更精准的个性化治疗方案，进而减少需要手术封堵动脉导管早产儿的比例。

本研究虽然探讨了不同日龄早产儿使用布洛芬治疗PDA的有效性和安全性，但是也存在一些局限性：本研究为单中心回顾性研究，样本量相对较小，未来需开展多中心、大样本前瞻性研究以进一步验证结果的稳定性。本研究提示布洛芬在不同日龄的早产儿体内的代谢可能存在一定差异，未来将深入研究布洛芬在早产儿中的群体药代动力学，细化用药方案，为临床提供参考。

作者贡献声明：文迪负责数据分析、论文撰写；刘洋、樊涛、陈平忍负责数据收集、整理和分析；文迪、贺克负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 王乐瑶, 徐思媛, 高翔羽. 早产儿动脉导管未闭不同药物治疗方案的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230904-00157.

[2] Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al. Expectant management or early ibuprofen for patent ductus arteriosus[J]. N

Engl J Med, 2023, 388(11): 980-990. PMID: 36477458. DOI: 10.1056/NEJMoa2207418.

[3] 程小航, 王凡. 前列腺素在动脉导管未闭中的作用研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2024, 51(2): 86-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2024.02.004.

[4] Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the preterm infant[M]// Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012: 751-761.

[5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[6] Shahmirzadi G, Nooripour S, Ziari A, et al. Comparison of gastrointestinal complications of paracetamol and ibuprofen in the management of infants with patent ductus arteriosus: a randomized clinical trial study[J]. Int J Prev Med, 2021, 12: 48. PMID: 34211679. PMCID: PMC8223912. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_387_19.

[7] Mitra S, de Boode WP, Weisz DE, et al. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 4(4): CD013588. PMID: 37039501. PMCID: PMC10091483. DOI: 10.1002/14651858.CD013588.pub2.

[8] Yeung T, Shahroor M, Jain A, et al. Efficacy and safety of high versus standard dose ibuprofen for patent ductus arteriosus treatment in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2022, 15(3): 501-510. PMID: 35404294. DOI: 10.3233/NPM-210968.

[9] Luo H, He J, Xu X, et al. The impact of the route of administration on the efficacy and safety of the drug therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis[J]. PeerJ, 2024, 12: e16591. PMID: 38304184. PMCID: PMC10832619. DOI: 10.7717/peerj.16591.

[10] Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, et al. 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[J]. Am J Perinatol, 2020, 37 (2): 216-223. PMID: 31600791. PMCID: PMC9940607. DOI: 10.1055/s-0039-1697672.

[11] Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al. Effect of early targeted treatment of ductus arteriosus with ibuprofen on survival without cerebral palsy at 2 years in infants with extreme prematurity: a randomized clinical trial[J]. J Pediatr, 2021, 233: 33-42.e2. PMID: 33307111. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.008.

[12] NICU of Iowa's University. Guidelines for PDA screening and management in extremely preterm neonates[EB/OL]. [2025-03-01]. https://www.healthcare.uiowa.edu.

[13] Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, et al. Trial of selective early treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen[J]. N Engl J Med, 2024, 390(4): 314-325. PMID: 38265644. PMCID: PMC7615774. DOI: 10.1056/NEJMoa2305582.

[14] Rutledge AD, Wahlquist AE, Patel EU, et al. Patent ductus arteriosus response to treatment by course and associations with perinatal and clinical factors[J]. Am J Perinatol, 2024, 41(S01): e1759-e1768. PMID: 37201531. DOI: 10.1055/s-0043-1768962.

[15] Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2018, 319(12): 1221-1238. PMID: 29584842. PMCID: PMC5885871. DOI: 10.1001/jama.2018.1896.

[16] Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180: 114147. PMID: 32653589. PMCID: PMC7347500. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.

[17] Cheema HA, Majeed Z, Hayat T, et al. Expectant management of patent ductus arteriosus for preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am Heart J, 2023, 266: 179-183. PMID: 37567354. DOI: 10.1016/j.ahj.2023.07.007.

[18] Shen X, Huang Y, Guo H, et al. Oral ibuprofen promoted cholestatic liver disease in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(2): 101495. PMID: 32723673. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.06.019.

[19] Chan B, Singh Y. Personalized evidence-based management of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2023, 11(1): 7. PMID: 38248877. PMCID: PMC10816643. DOI: 10.3390/jcdd11010007.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）