doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506090

论著·临床研究

极早产儿动脉导管未闭是否治疗与支气管肺发育不良发生风险相关性的真实世界研究

王律[1,2] 席俊彦[3] 古健[1] 谭慧园[1] 钟鑫琪[4]

（1.广州医科大学附属第三医院新生儿科/广东省产科重大疾病重点实验室/广东省妇产疾病临床医学研究中心/粤港澳母胎医学高校联合实验室，广东广州 510150；2.广州医科大学附属市八医院新生儿科，广东广州 510440；3.中山大学公共卫生学院医学统计学系/中山大学全球卫生研究中心/中山大学卫生信息研究中心，广东广州 510080；4.广东省人民医院儿科，广东广州 510080）

［摘要］**目的** 探讨发生动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）的极早产儿使用不同布洛芬治疗方案对支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）发生的影响。**方法** 采用病例对照方法，回顾性分析2017年9月—2019年12月入住广州医科大学附属第三医院，且符合纳入标准的230例发生PDA的极早产儿的病例资料，使用逆概率加权法分析使用布洛芬治疗、开始治疗时间和第1个疗程布洛芬总量对BPD发生风险的影响。**结果** 在发生PDA的极早产儿中，接受布洛芬治疗后发生BPD的风险是未接受治疗的0.326倍（*OR*=0.326，95%*CI*：0.134~0.698）。PDA开始治疗日龄≤2周发生BPD的风险是开始治疗日龄>2周的0.393倍（*OR*=0.393，95%*CI*：0.187~0.800）。布洛芬第1个疗程是否采用高剂量（30~50 mg/kg）与BPD发生风险的关联没有统计学意义（*OR*=1.846，95%*CI*：0.903~3.887）。**结论** 在发生PDA的极早产儿中，接受布洛芬治疗、PDA开始治疗日龄≤2周是BPD发生的保护因素，布洛芬第1个疗程采用高剂量可能与BPD发生风险变化无关。

［中国当代儿科杂志，2026，28（2）：220-226］

［关键词］支气管肺发育不良；动脉导管未闭；布洛芬；逆概率加权法；极早产儿

A real-world study on the association between treatment of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants and the risk of bronchopulmonary dysplasia

WANG Lyu, XI Jun-Yan, GU Jian, TAN Hui-Yuan, ZHONG Xin-Qi. Department of Pediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China (Zhong X-Q, Email: zhongxq2016@gzhmu.edu.cn)

Abstract: Objective To examine how different ibuprofen treatment regimens affect the occurrence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in extremely preterm infants with patent ductus arteriosus (PDA). **Methods** A retrospective case-control study was conducted at the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from September 2017 to December 2019. A total of 230 extremely preterm infants with PDA who met the inclusion criteria were included. The inverse probability of treatment weighting method was applied to evaluate the associations of ibuprofen treatment, the age at treatment initiation, and the total ibuprofen dose in the first course with the risk of BPD. **Results** Among extremely preterm infants with PDA, the risk of BPD after ibuprofen treatment was 0.326 times that of infants without treatment (*OR*=0.326, 95%*CI*: 0.134-0.698). Initiating treatment at an age of ≤2 weeks was associated with a 0.393-fold risk of BPD compared with initiation at >2 weeks (*OR*=0.393, 95%*CI*: 0.187-0.800). The use of a high dose (30-50 mg/kg) in the first course of ibuprofen showed no statistically significant association with BPD risk (*OR*=1.846, 95%*CI*: 0.903-3.887). **Conclusions** In extremely preterm infants with PDA, ibuprofen treatment and initiating treatment at an age of ≤2 weeks are protective factors for BPD, while use of a high dose in the first course appears to be unrelated to the risk of BPD. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(2): 220-226]**

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Patent ductus arteriosus; Ibuprofen; Inverse probability of treatment weighting; Extremely preterm infant

［收稿日期］2025-06-18；［接受日期］2025-12-23

［作者简介］王律，女，硕士，主治医师。

［通信作者］钟鑫琪，女，主任医师，教授。Email：zhongxq2016@gzhmu.edu.cn。

长期以来，中到大型的动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）被认为与早产儿多种不良结局相关，如支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）、脑白质软化（periventricular leukomalacia, PVL）、新生儿坏死性小肠结肠炎等[1-2]，因此，临床医生希望通过使用药物关闭动脉导管，从而减少BPD等不良结局的发生。前列腺素E2（prostaglandin E2, PGE2）可以维持动脉导管的开放[3]，而布洛芬作为非选择性环氧合酶（cyclooxygenase, COX）抑制剂，可以通过抑制COX活性，从而抑制PGE2合成，促进动脉导管的闭合[4]；因布洛芬的治疗效果与吲哚美辛相当，且发生新生儿坏死性小肠结肠炎和暂时性肾功能不全的风险较低，近年来越来越多的新生儿救治中心首选布洛芬治疗早产儿PDA[5-6]。

在真实世界中，因PDA与BPD发生之间的关联存在多种混杂因素的影响，关于PDA的治疗时机及剂量一直存在较大争议。本研究采用逆概率加权法（inverse probability of treatment weighting, IPTW）调整潜在的混杂偏倚，实现类随机化，评价布洛芬治疗对合并PDA的极早产儿发生BPD的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2017年9月—2019年12月在广州医科大学附属第三医院新生儿科住院，且发生PDA的230例极早产儿（剔除1例口服药物治疗失败转手术治疗的病例）作为研究对象，所有患儿均接受了标准剂量的肺表面活性物质（pulmonary surfactant, PS）替代治疗。纳入标准：（1）胎龄≥28周，且<32周；（2）住院期间至少完成1次心脏彩超；（3）住院时长≥28 d。排除标准：（1）住院过程中未达到出院标准签字出院，或家属放弃积极治疗；（2）患有遗传代谢性疾病、染色体异常或严重先天畸形；（3）患有先天性心脏病（房间隔缺损、室间隔缺损、PDA除外）；（4）由于外科原因中途转院，或家属要求转院治疗者；（5）签字出院后再次入院者；（6）孕母产前资料或早产儿临床资料缺失。根据是否使用布洛芬分为治疗组（n=90）及对照组（n=140）。治疗组根据首次治疗日龄是否≤2周分为早期治疗亚组（n=71）及晚期治疗亚组（n=19）。根据第1个疗程布洛芬总量是否<30 mg/kg分为低剂量亚组（n=39）及高剂量亚组（n=51）。本研究已通过广州医科大学附属第三医院伦理委员会快审，伦理号为〔2022〕120号，同时豁免签署知情同意书。

1.2 资料收集

通过查阅电子病历系统收集孕母及新生儿的临床资料。（1）孕母：子痫前期、妊娠糖尿病、绒毛膜羊膜炎、产前使用糖皮质激素。（2）新生儿：宫内感染、性别、胎龄、出生体重、小于胎龄儿（small for gestational age infant, SGA）、新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）、早发性肺动脉高压（pulmonary hypertension, PH）、新生儿肺炎、生后28 d内辅助通气时长（有创+无创）、生后28 d内开始糖皮质激素治疗、PDA开始治疗日龄及第1个疗程布洛芬总量，以及历次心脏彩超结果。

1.3 PDA治疗

国内外对于早产儿PDA的管理差异较大，至少有15种策略[6]，有学者推荐使用EL-Khuffash PDA严重程度评分系统[7]指导PDA治疗[8]。美国儿科学会推荐，对日龄>2周仍存在有血流动力学意义的动脉导管未闭（hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA）患儿可尝试使用药物治疗，首选布洛芬[9]。

在研究期间内，我科内尚未统一PDA治疗方案，因此临床医师根据经验对有治疗需要的PDA极早产儿使用布洛芬混悬液（2 g/100 mL，强生公司，国药准字号：H19991011）口服治疗，根据治疗目的共使用1~4个疗程，第1个疗程共使用2~5 d，第1个疗程总量20~50 mg/kg。

1.4 相关诊断标准

BPD的诊断采用美国儿童卫生人类发育研究所于2000年提出的诊断标准[10]：任何氧依赖（吸入气氧浓度>21%）≥28 d的新生儿即诊断为BPD。如胎龄>32周，根据矫正胎龄36周或出院时用氧情况分为：①轻度：未用氧；②中度：吸入氧浓度<30%；③重度：吸入氧浓度≥30%或需机械通气。

PDA：动脉导管是胎儿循环中连接肺动脉与主动脉的正常血流通道，通常在生后24~72 h内自发闭合，如生后24~72 h仍处于开放状态即可诊断[11]。

1.5 统计学分析

采用R 4.3.2软件进行统计学分析。计数资料

以频数和百分比（%）描述，两组间比较使用χ^2检验。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）描述，两组间比较使用两样本t检验。由于本研究为回顾性观察性研究，为控制潜在混杂偏倚并估计布洛芬治疗对BPD发生的平均处理效应，采用基于IPTW作为主要分析策略。首先，将所有可能影响治疗分配或BPD结局的基线协变量（孕母：子痫前期、妊娠糖尿病、绒毛膜羊膜炎、产前使用糖皮质激素；新生儿：宫内感染、性别、胎龄、出生体重、SGA、NRDS、早发性PH、新生儿肺炎、生后28 d内辅助通气时长、生后28 d内开始糖皮质激素治疗）纳入二元logistic回归模型，计算每个研究对象接受布洛芬治疗的倾向性评分（propensity score, PS）。随后，以全体研究对象为标准人群，根据PS计算逆概率权重。通过IPTW调整所得的标准人群形成新数据集，在此基础上进行组别的处理效应估计。在生成IPTW权重后，首先评估加权后数据集的规范性和有效性，评价标准为标准人群中治疗组和对照组的协变量分布是否均衡，采用加权χ^2检验（计数资料）或两样本t检验（计量资料）进行分析[12-13]。在确认平衡的基础上，于加权数据集上进行治疗效应分析：首先，使用加权χ^2检验比较两组BPD发生率的差异，以获得平均处理效应。随后，为增强估计的稳健性并提供易于临床解释的效应量，建立了基于加权数据集的二元logistic回归模型。该模型强制纳入本研究关注的核心处理变量（是否接受布洛芬治疗、治疗日龄及第1个疗程布洛芬总量），并将其他基线协变量以逐步向前法筛选后纳入，最终报告调整后的比值比（odds ratio, *OR*）及其95%置信区间。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 PDA治疗与BPD发生的关联

共纳入230例PDA极早产儿，平均胎龄（30.0 ± 1.1）周，平均出生体重（1 284 ± 267）g，其中发生BPD 92例（40.0%）。两组孕母子痫前期、妊娠糖尿病、绒毛膜羊膜炎、产前使用糖皮质激素的比例，以及新生儿宫内感染、性别、SGA、NRDS、生后28 d内开始糖皮质激素治疗等方面比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。治疗组的胎龄、出生体重低于对照组，早发性PH、新生儿肺炎发生率高于对照组，生后28 d内辅助通气时长长于对照组（*P*<0.05）。采用IPTW法控制混杂偏倚后，对照组和治疗组的协变量比较差异均无统计学意义（*P*<0.05），提示IPTW符合规范性和有效性。进一步比较两组间BPD发生情况，采用IPTW法控制混杂偏倚后，对照组和治疗组的BPD发生比例比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。见表1。

表1 IPTW前后对照组与治疗组协变量分布及BPD发生比例的单因素分析

项目	IPTW前				IPTW后			
	对照组 (*n*=140)	治疗组 (*n*=90)	χ^2/t值	*P*值	对照组 (*n*=217.2)	治疗组 (*n*=265.6)	χ^2/t值	*P*值
孕母 [例(%)]								
子痫前期	44(31.4)	27(30.0)	0.007	0.934	70.8(32.6)	95.3(35.9)	0.093	0.712
妊娠糖尿病	30(21.4)	28(31.1)	2.234	0.135	52.7(24.3)	63.7(24.0)	0.007	0.964
绒毛膜羊膜炎	3(2.1)	3(3.3)	0.017	0.897	5.1(2.3)	3.9(1.5)	0.252	0.575
产前使用糖皮质激素	115(82.1)	74(82.2)	0.001	0.999	178.7(82.3)	220.9(83.2)	0.005	0.896
新生儿								
宫内感染 [例(%)]	36(25.7)	24(26.7)	0.001	0.995	61.6(28.4)	53.3(20.1)	0.822	0.225
女性 [例(%)]	61(43.6)	43(47.8)	0.240	0.624	95.1(43.8)	134.3(50.6)	0.718	0.453
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.3 ± 1.0	29.5 ± 1.1	5.095	<0.001	30.1 ± 1.1	30.2 ± 1.1	0.464	0.539
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 323 ± 275	1 223 ± 242	2.910	0.005	1 299 ± 270	1 297 ± 245	–0.042	0.956
SGA [例(%)]	26(18.6)	14(15.6)	0.169	0.681	37.3(17.2)	44.6(16.8)	0.013	0.958
NRDS [例(%)]	127(90.7)	88(97.8)	3.400	0.065	201.9(93.0)	247.5(93.2)	0.003	0.970
早发性PH [例(%)]	34(24.3)	41(45.6)	10.331	0.001	64.7(29.8)	75.2(28.3)	0.005	0.844
新生儿肺炎 [例(%)]	75(53.6)	66(73.3)	8.205	0.004	126.8(58.4)	147.7(55.6)	0.104	0.748
生后28 d内辅助通气时长 ($\bar{x} \pm s$, d)	13 ± 9	19 ± 8	–4.902	<0.001	15 ± 9	14 ± 9	–0.274	0.635

表 1（续）

项目	IPTW 前				IPTW 后			
	对照组 (n=140)	治疗组 (n=90)	χ^2/t 值	P 值	对照组 (n=217.2)	治疗组 (n=265.6)	χ^2/t 值	P 值
生后 28 d 内开始糖皮质激素治疗 [例(%)]	42(30.0)	32(35.6)	0.541	0.462	72.8(33.5)	74.6(28.1)	0.332	0.470
BPD [例(%)]	39(27.9)	53(58.9)	20.707	<0.001	67.1(30.9)	96.7(36.4)	1.231	0.268

注：［IPTW］逆概率加权法；［SGA］小于胎龄儿；［NRDS］新生儿呼吸窘迫综合征；［PH］肺动脉高压；［BPD］支气管肺发育不良。

基于 IPTW 后基线平衡的数据集，以发生 BPD 为因变量进行二元 logistic 回归分析，结果显示，接受布洛芬治疗的患儿发生 BPD 的风险是未接受布洛芬治疗的 0.326 倍（95%*CI*：0.134~0.698）；SGA 发生 BPD 的风险是不存在 SGA 的 2.142 倍（95%*CI*：1.256~3.651）。见表 2。

表 2　IPTW 后 PDA 治疗与 BPD 发生的二元 logistic 回归分析

变量	赋值	*B*	*SE*	*Z*	*P*	*OR*	95% *CI*
接受布洛芬治疗	是=1，否=0	−1.119	0.414	−2.702	0.006	0.326	0.134~0.698
SGA	是=1，否=0	0.761	0.271	2.807	0.005	2.142	1.256~3.651
常量	–	−1.163	0.191	−6.096	<0.001	–	–

注：［PDA］动脉导管未闭；［SGA］小于胎龄儿。“接受布洛芬治疗”为强制纳入模型的处理变量。

2.2　PDA 开始治疗日龄和第 1 个疗程布洛芬总量与 BPD 发生的关联

IPTW 前，早期治疗亚组的胎龄［（29.4 ± 1.0）周］小于晚期治疗亚组［（30.0 ± 1.2）周］；经 IPTW 处理后两组间的协变量比较差异均无统计学意义（P>0.05），提示 IPTW 符合规范性和有效性。进一步比较两组间 BPD 发生情况，采用 IPTW 法控制混杂偏倚后，早期治疗亚组和晚期治疗亚组的 BPD 发生比例比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表 3。

表 3　IPTW 前后早期治疗亚组与晚期治疗亚组协变量分布及 BPD 发生比例的单因素分析

项目	IPTW 前				IPTW 后			
	早期治疗亚组 (n=71)	晚期治疗亚组 (n=19)	χ^2/t 值	P 值	早期治疗亚组 (n=90.2)	晚期治疗亚组 (n=87.8)	χ^2/t 值	P 值
孕母 [例(%)]								
子痫前期	21(30)	6(32)	0.001	0.999	28.3(31)	31.0(35)	0.080	0.782
妊娠糖尿病	21(30)	7(37)	0.108	0.742	27.3(30)	35.1(40)	0.490	0.493
绒毛膜羊膜炎	2(3)	1(5)	0.001	0.999	2.2(2)	3.1(4)	0.080	0.782
产前使用糖皮质激素	58(82)	16(84)	0.001	0.999	72.8(81)	68.4(78)	0.044	0.837
新生儿								
宫内感染 [例(%)]	19(27)	5(26)	0.001	0.999	23.2(26)	17.3(20)	0.307	0.588
女性 [例(%)]	34(48)	9(47)	0.001	0.999	44.9(50)	36.2(41)	0.357	0.559
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.4 ± 1.0	30.0 ± 1.2	1.872	0.045	29.5 ± 1.1	29.6 ± 1.1	−0.204	0.842
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 218 ± 245	1 242 ± 238	0.387	0.704	1 230 ± 246	1 205 ± 240	0.371	0.717
SGA [例(%)]	11(15)	3(16)	0.001	0.999	13.8(15)	10.4(12)	0.151	0.704
NRDS [例(%)]	69(97)	19(100)	0.001	0.999	85.0(94)	87.8(100)	2.126	0.142
早发性 PH [例(%)]	33(46)	8(42)	0.007	0.936	40.7(45)	30.2(34)	0.588	0.454
新生儿肺炎 [例(%)]	54(76)	12(63)	0.701	0.402	68.5(76)	68.1(78)	0.024	0.880
生后 28 d 内辅助通气时长 ($\bar{x} \pm s$, d)	18.8 ± 8.0	18.8 ± 8.3	0.012	0.990	18.4 ± 8.1	21.3 ± 7.3	−1.390	0.175
生后 28 d 内开始糖皮质激素治疗 [例(%)]	26(37)	6(32)	0.019	0.890	32.5(36)	32.2(37)	0.002	0.965
BPD [例(%)]	42(59)	11(58)	<0.001	1.000	50.2(56)	61.6(70)	1.103	0.305

注：［IPTW］逆概率加权法；［SGA］小于胎龄儿；［NRDS］新生儿呼吸窘迫综合征；［PH］肺动脉高压；［BPD］支气管肺发育不良。

表4为基于IPTW后基线平衡的数据集，以发生BPD为因变量进行二元logistic回归分析，结果显示，控制了逐步回归纳入模型的协变量后，PDA开始治疗日龄≤2周发生BPD的风险是开始治疗日龄>2周的0.393倍（95%*CI*：0.187~0.800），提示PDA开始治疗日龄≤2周是BPD发生的保护因素；第1个疗程布洛芬总量的偏回归系数没有统计学意义，提示第1个疗程布洛芬总量≥30 mg/kg与BPD发生风险没有关联；患有新生儿肺炎发生BPD的风险是无新生儿肺炎的2.966倍（95%*CI*：1.434~6.253），提示新生儿肺炎是BPD发生的危险因素。

表4　IPTW后PDA开始治疗日龄、第1个疗程布洛芬总量与BPD发生的关联

变量	赋值	*B*	*SE*	*Z*	*P*	*OR*	95% *CI*
PDA开始治疗日龄	≤2周=1，>2周=0	−0.933	0.369	−2.530	0.011	0.393	0.187~0.800
第1个疗程布洛芬总量	≥30 mg/kg=1，<30 mg/kg=0	0.613	0.370	1.654	0.098	1.846	0.903~3.887
新生儿肺炎	是=1，否=0	1.087	0.373	0.791	0.003	2.966	1.434~6.253
常量	–	−0.170	0.386	−0.442	0.658	–	–

注：［PDA］动脉导管未闭。“PDA开始治疗日龄”与“第1个疗程布洛芬总量”为强制纳入模型的处理变量。

3　讨论

PDA尤其是hsPDA被认为与BPD的发生密切相关[14-15]，但BPD的发生受多种危险因素的影响，如胎龄、出生体重、宫内感染、呼吸机相关性肺损伤等[16-17]。本研究通过IPTW调整潜在的混杂偏倚，控制混杂因素后发现，对于发生PDA的极早产儿，使用布洛芬治疗是BPD发生的保护性因素，且早期治疗（生后≤2周）效果优于晚期治疗，第1个疗程使用高剂量（30~50 mg/kg）并不能减少BPD的发生。

Relangi等[18]在一项前瞻性队列研究中比较了两个不同时期的PDA管理策略对早产儿临床结局的影响，发现对于胎龄23~30周发生PDA的极早产儿，与第一时期积极使用药物或手术关闭动脉导管相比，在第二时期较少接受治疗的PDA早产儿结局更差，包括BPD和与BPD相关的死亡结局。在另一项纳入胎龄<29周早产儿的随机对照试验中也发现早期使用布洛芬关闭动脉导管能降低BPD发生率[19]。本研究发现，对极早产儿的PDA进行积极治疗后，BPD发生风险降低，与上述结果[19]相符。前列腺素和一氧化氮通常被认为是维持动脉导管开放的主要物质[20-21]，布洛芬通过非选择性地抑制COX活性来降低血清中PGE2水平，从而减少PGE2与动脉导管平滑肌细胞表面前列腺素E受体4结合，促进动脉导管收缩和闭合[3]，动脉导管的闭合终止了血液分流对肺造成的损伤，从而减少BPD的发生。国外一项不成熟的灵长类动物模型研究发现，接受布洛芬治疗的动物中，肺上皮钠离子通道表达增加，这可能导致肺液体清除率增加，肺水肿减轻，因此布洛芬对肺的有益作用也有可能归因于布洛芬的肺液清除作用，而不只是因为导管的关闭减少或阻止了血液分流对肺造成的损伤[22]。

田权秀等[1]的研究结果显示，PDA分流时间≥7 d是极早产儿发生BPD的独立危险因素；Mirza等[23]在一项关于极早产儿PDA持续时间与BPD发生风险的研究中发现，当PDA持续时间>2周时，BPD发生风险比无PDA或PDA持续时间≤2周的极早产儿明显增加。本研究发现，发生PDA的极早产儿，在生后≤2周开始治疗，BPD发生风险减低，考虑的原因为早期治疗使PDA持续时间缩短，因PDA分流造成的肺淤血减轻或消失，肺损伤持续时间缩短，BPD发生风险降低。另一方面，Engbers等[24]在一项前瞻性研究中分析了67例胎龄24~30周（中位胎龄26周）接受布洛芬治疗的PDA早产儿血浆样本的药代动力学，发现出生后随着日龄的增加布洛芬代谢快速增加，考虑随着日龄的增加，布洛芬有效血药浓度降低，关闭导管的效应减弱，因此，晚期治疗效果不及早期治疗。Carneiro等[25]研究发现，随着日龄的增加，增加布洛芬的剂量未能达到与早期治疗相似的疗效。

Yeung等[26]在一项荟萃分析中发现，与标准剂量相比，高剂量布洛芬治疗并未显著增加第1个疗程后PDA关闭率。Dornelles等[27]研究发现，高剂量与低剂量布洛芬相比，在第1个疗程结束后PDA闭合率（高剂量组56.8% vs 低剂量组51.5%，*P*=0.999）以及BPD发生率（高剂量组50% vs 低剂量组51.5%，*P*=0.999）比较差异无统计学意义。

本研究发现，与低剂量组相比，高剂量组并不能减少BPD发生，与Dornelles等[27]研究相符，但本研究中高剂量组部分患儿第1个疗程布洛芬总量为30 mg/kg，较上述研究[26-27]高剂量组40 mg/kg总量低，且由于部分患儿在第1个疗程布洛芬治疗后未复查心脏彩超，所以无法统计治疗后动脉导管的闭合率，无法评估治疗效果对BPD发生的影响，可能结果会存在一定的偏倚。

本研究亦发现SGA及新生儿肺炎与BPD发生存在关联。Groene等[28]、虞竹梅等[29]发现当胎儿宫内生长受限时发生BPD的风险增加，胎儿宫内生长受限可能是宫内缺氧及母亲子痫前期的结果，慢性缺氧影响胎盘功能，从而导致肺发育异常；C反应蛋白是BPD严重程度的独立危险因素[30]，当早产儿发生宫内感染、肺炎或脓毒症时，可导致炎症反应、氧化应激和肺内皮损伤，从而中断肺发育并导致BPD[31]。

综上所述，虽然目前PDA保守治疗成为一种趋势[5, 32]，但本研究显示在发生PDA的极早产儿中，接受布洛芬治疗、开始治疗日龄≤2周是BPD发生的保护因素，提示临床上某部分早产儿仍会受益于PDA治疗；另一方面，本研究发现第1个疗程采用高剂量（30~50 mg/kg）布洛芬治疗并不能减少BPD发生风险，提示临床可采取低剂量布洛芬治疗以减少药物不良反应。

本研究为回顾性研究，较多实时的临床信息收集不及时，尽管采用IPTW充分调整了已知混杂因素，并通过加权后基线特征差异无统计学意义验证了模型的准确性，但无法完全排除未测量混杂因素的存在。基于现有数据和已识别的混杂因素，本研究的主要结论是稳健的，未来仍需收集更全面的混杂数据以进一步验证结果的可靠性。

作者贡献声明：王律负责数据收集、统计学分析及论文撰写；席俊彦负责统计学分析及对论文的重要知识内容进行批判性修订；钟鑫琪负责研究指导及论文修改；古健、谭慧园负责数据收集。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 田权秀, 韩爱民, 徐艳. 动脉导管未闭与极低出生体重早产儿支气管肺发育不良的相关性分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志（电子版）, 2023, 19(6): 675-682. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2023.06.008.

[2] Ruoss JL, Bazacliu C, Giesinger RE, et al. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(5): 101120. PMID: 32513596. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101120.

[3] Yokoyama U, Oka S, Saito J. Molecular mechanisms regulating extracellular matrix-mediated remodeling in the ductus arteriosus [J]. Semin Perinatol, 2023, 47(2): 151716. PMID: 36906477. DOI: 10.1016/j.semperi.2023.151716.

[4] Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): CD003951. PMID: 12917997. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.

[5] Al-Turkait A, Szatkowski L, Choonara I, et al. Management of patent ductus arteriosus in very preterm infants in England and Wales: a retrospective cohort study[J]. BMJ Paediatr Open, 2022, 6(1): e001424. PMID: 36053632. PMCID: PMC8928285. DOI: 10.1136/bmjpo-2022-001424.

[6] 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.

[7] El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge[J]. J Pediatr, 2015, 167(6): 1354-1361. e2. PMID: 26474706. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.028.

[8] Smith A, Mullaly R, Franklin O, et al. Reproducibility of the EL-Khuffash PDA Severity Score and PDA diameter measurements in extremely preterm infants[J]. Early Hum Dev, 2023, 184: 105832. PMID: 37515829. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105832.

[9] Ambalavanan N, Aucott SW, Salavitabar A, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Pediatrics, 2025, 155(5): e2025071425. PMID: 40288780. DOI: 10.1542/peds.2025-071425.

[10] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729. PMID: 11401896. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.

[11] Gleason CA, Juul SE. Avery's Diseases of the Newborn[M]. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 790-800.

[12] 方积乾. 真实世界研究的统计方法（一）: 倾向性匹配和逆概率加权[J]. 中华生物医学工程杂志, 2023, 29(5): 578-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20230808-00305.

[13] Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies[J]. Stat Med, 2015, 34(28): 3661-3679. PMID: 26238958. PMCID: PMC4626409. DOI: 10.1002/sim.6607.

[14] Deng Y, Zhang H, Zhao Z, et al. Impact of patent ductus

arteriosus shunt size and duration on risk of death or severe respiratory morbidity in preterm infants born in China[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(8): 3131-3140. PMID: 35838780. PMCID: PMC9352633. DOI: 10.1007/s00431-022-04549-x.

[15] Abbas KS, Al-Matary A, Elabd R, et al. Exploring the relation between patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia: insights from national inpatient sample[J]. Ann Pediatr Cardiol, 2024, 17(4): 250-256. PMID: 39698427. PMCID: PMC11651393. DOI: 10.4103/apc.apc_118_24.

[16] Dankhara N, Holla I, Ramarao S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis and pathophysiology[J]. J Clin Med, 2023, 12(13): 4207. PMID: 37445242. PMCID: PMC10342614. DOI: 10.3390/jcm12134207.

[17] Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, et al. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: evidence-based concepts and lung-protective strategies[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 557. PMID: 35160009. PMCID: PMC8836835. DOI: 10.3390/jcm11030557.

[18] Relangi D, Somashekar S, Jain D, et al. Changes in patent ductus arteriosus treatment strategy and respiratory outcomes in premature infants[J]. J Pediatr, 2021, 235: 58-62. PMID: 33894266. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.04.030.

[19] Bussmann N, Smith A, Breatnach CR, et al. Patent ductus arteriosus shunt elimination results in a reduction in adverse outcomes: a post hoc analysis of the PDA RCT cohort[J]. J Perinatol, 2021, 41(5): 1134-1141. PMID: 33686119. DOI: 10.1038/s41372-021-01002-z.

[20] Crockett SL, Berger CD, Shelton EL, et al. Molecular and mechanical factors contributing to ductus arteriosus patency and closure[J]. Congenit Heart Dis, 2019, 14(1): 15-20. PMID: 30468303. PMCID: PMC6393200. DOI: 10.1111/chd.12714.

[21] 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.

[22] McCurnin D, Seidner S, Chang LY, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung[J]. Pediatrics, 2008, 121(5): 945-956. PMID: 18450898. PMCID: PMC11790498. DOI: 10.1542/peds.2007-2051.

[23] Mirza H, Garcia J, McKinley G, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants[J]. J Perinatol, 2019, 39(12): 1648-1655. PMID: 31554913. DOI: 10.1038/s41372-019-0496-5.

[24] Engbers AGJ, Flint RB, Völler S, et al. Enantiomer specific pharmacokinetics of ibuprofen in preterm neonates with patent ductus arteriosus[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(10): 2028-2039. PMID: 32250464. PMCID: PMC7495289. DOI: 10.1111/bcp.14298.

[25] Carneiro L, Bouissou A, Favrais G. Increasing the dose of ibuprofen with postnatal age to close a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(8): 3527-3535. PMID: 37204599. DOI: 10.1007/s00431-023-04986-2.

[26] 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.

[27] Dornelles LV, Corso AL, Silveira RDC, et al. Comparison of two dose regimens of ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in preterm newborns[J]. J Pediatr (Rio J), 2016, 92(3): 314-318. PMID: 26946966. DOI: 10.1016/j.jped.2015.09.009.

[28] Groene SG, Spekman JA, Te Pas AB, et al. Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia after fetal growth restriction: lessons from a natural experiment in identical twins [J]. EClinicalMedicine, 2021, 32: 100725. PMID: 33554092. PMCID: PMC7851769. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100725.

[29] 虞竹梅, 刘安诺, 肖娟, 等. 早产儿支气管肺发育不良危险因素的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(3): 356-366. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0544.

[30] He W, Zhang L, Feng R, et al. Risk factors and machine learning prediction models for bronchopulmonary dysplasia severity in the Chinese population[J]. World J Pediatr, 2023, 19(6): 568-576. PMID: 36357648. PMCID: PMC10198877. DOI: 10.1007/s12519-022-00635-0.

[31] Ebrahimi ME, Romijn M, Vliegenthart RJS, et al. The association between clinical and biochemical characteristics of late-onset sepsis and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(7): 2147-2154. PMID: 33629121. PMCID: PMC7904512. DOI: 10.1007/s00431-021-03981-9.

[32] Runte KE, Flyer JN, Edwards EM, et al. Variation of patent ductus arteriosus treatment in very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2021, 148(5): e2021052874. PMID: 34675131. DOI: 10.1542/peds.2021-052874.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）