

期待管理与对乙酰氨基酚早期治疗极早产儿有血流动力学意义的动脉导管未闭的随机对照研究

徐思媛 王冰洁 李政 杨凯栋 王乐瑶 许诺 王珍惜 李敏 高翔羽

(徐州医科大学徐州临床学院/徐州市中心医院新生儿科, 江苏徐州 221009)

[摘要] **目的** 比较期待管理与对乙酰氨基酚早期治疗极早产儿有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)的疗效及安全性。**方法** 前瞻性选取2024年4月—2025年11月收治的日龄4~7 d、诊断为hsPDA的99例极早产儿为研究对象,采用随机数字表法随机分为期待管理组(54例)和对乙酰氨基酚组(45例)。期待管理组不给予药物干预;对乙酰氨基酚组给予对乙酰氨基酚15 mg/(kg·次),每6 h一次,疗程3 d。比较两组入组后3~4 d(相当于日龄7~11 d)、日龄14~17 d和出院/校正胎龄36周时hsPDA率、呼吸支持总时间、谷丙转氨酶和血清胱抑素C等指标,以及少尿、上消化道出血、脑室内出血和支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等发生率的差异。**结果** 对乙酰氨基酚组日龄14~17 d hsPDA率、入组后3~4 d hsPDA率低于期待管理组($P<0.05$)。两组出院/校正胎龄36周时hsPDA率、呼吸支持总时间,以及少尿、上消化道出血、脑室内出血和中重度BPD等发生率的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。入组3~4 d后,对乙酰氨基酚组谷丙转氨酶和血清胱抑素C水平高于期待管理组,入组4 d内每小时尿量低于期待管理组($P<0.05$)。胎龄小和母亲接受辅助生殖技术治疗是极早产儿日龄14~17 d仍存在hsPDA的危险因素(分别 $OR=8.569$ 、 7.092 , $P<0.05$),使用对乙酰氨基酚是其保护因素($OR=0.126$, $P<0.05$)。**结论** 与期待管理相比,hsPDA极早产儿日龄4~7 d口服对乙酰氨基酚能降低日龄14~17 d hsPDA率,且安全性较好,但未能降低出院/校正胎龄36周时hsPDA率、中重度BPD率。[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (7): 856-864]

[关键词] 动脉导管未闭;期待管理;对乙酰氨基酚;极早产儿

Expectant management versus acetaminophen for early treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very preterm infants: a randomized controlled trial

XU Si-Yuan, WANG Bing-Jie, LI Zheng, YANG Kai-Dong, WANG Le-Yao, XU Nuo, WANG Zhen-Xi, LI Min, GAO Xiang-Yu. Department of Neonatology, Affiliated Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University/Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China (Gao X-Y, Email: g.xy@163.com)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of expectant management versus acetaminophen for early treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) in very preterm infants. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted from April 2024 to November 2025, enrolling 99 very preterm infants aged 4 to 7 days diagnosed with hsPDA. Participants were randomly assigned to either the expectant management group ($n=54$), which received no drug intervention, or the acetaminophen group ($n=45$), which received oral acetaminophen at 15 mg/kg every 6 hours for 3 days. Rates of hsPDA persistence at 3-4 days post-enrollment (7-11 days of age), 14-17 days of age, and at discharge or 36 weeks of corrected gestational age were compared between the two groups. Additionally, total duration of respiratory support, serum levels of alanine aminotransferase and cystatin C, and incidences of oliguria, upper gastrointestinal bleeding, intraventricular hemorrhage, moderate to severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) were compared. **Results** The acetaminophen group showed lower rates of hsPDA

[收稿日期] 2026-02-02; [接受日期] 2026-06-01

[基金项目] 江苏省研究生实践创新计划(SJCX24_1554);江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202331)。

[作者简介] 徐思媛,女,硕士研究生。

[通信作者] 高翔羽,男,主任医师。Email: g.xy@163.com。

persistence at 3-4 days post-enrollment and at 14-17 days of age compared to the expectant management group (both $P<0.05$). No significant differences were found between groups at discharge or 36 weeks of corrected gestational age in hsPDA persistence, total respiratory support duration, or incidences of oliguria, upper gastrointestinal bleeding, intraventricular hemorrhage, and moderate to severe BPD (all $P>0.05$). The acetaminophen group exhibited higher serum alanine aminotransferase and cystatin C levels at 3-4 days post-enrollment, and lower hourly urine output within 4 days post-enrollment compared with the expectant management group (all $P<0.05$). Smaller gestational age and assisted reproductive technology were independent risk factors for persistent hsPDA at 14-17 days of age ($OR=8.569$ and 7.092 , respectively; $P<0.05$), while acetaminophen use was an independent protective factor ($OR=0.126$, $P<0.05$).

Conclusions Early oral acetaminophen treatment in very preterm infants with hsPDA aged 4-7 days reduces the rate of persistent hsPDA at 14-17 days and demonstrates a favorable safety profile compared with expectant management, but does not affect hsPDA persistence at discharge or 36 weeks of corrected gestational age or the rate of moderate to severe BPD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(7): 856-864]

Key words: Patent ductus arteriosus; Expectant management; Acetaminophen; Very preterm infant

有血流动力学意义的动脉导管未闭 (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA) 会延长极早产儿机械通气时间, 升高肺动脉压力, 增加脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 等患病率和病死率^[1]。有学者认为, 若极早产儿出生1周后hsPDA仍未自发闭合且显著影响心肺功能, 可以考虑干预治疗^[1]。近十年来, 临床采用对乙酰氨基酚药物干预及出生第1周内不给予药物或手术干预的期待管理^[2]占比有所升高^[3-4]。BeNeDuctus试验和Baby-OSCAR试验等多项研究及荟萃分析显示, 与期待管理相比, 药物干预能有效促进动脉导管闭合, 但未能改善远期预后, 且存在药物不良反应^[3, 5-8]。目前临床针对极早产儿hsPDA的最优管理策略尚未达成共识。因此, 本团队于2024年4月开展了一项随机对照研究, 旨在比较期待管理与对乙酰氨基酚早期治疗极早产儿hsPDA的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性随机对照试验。选择2024年4月—2025年11月我院收治的诊断为hsPDA的极早产儿为研究对象。纳入标准: (1) 胎龄 <32 周, 日龄4~7 d。(2) 符合hsPDA诊断标准^[9]: 动脉导管内存在连续左向右血流, 导管直径 ≥ 1.5 mm或导管直径与左肺动脉直径之比 ≥ 0.5 , 并具备以下至少1项标准: ①左心房内径与主动脉根部内径之比 ≥ 1.5 ; ②导管内血流流速 ≤ 2.5 m/s或导管两端平均压力差 ≤ 8 mmHg; ③降主动脉舒张期血液反流。排除标准^[5]: (1) 存在环氧化酶抑制剂用药禁忌证; (2) 持续性肺动脉高压; (3) 严重发绀

型先天性心脏病或严重呼吸系统先天畸形等严重先天畸形; (4) 生命体征极不稳定。剔除标准: (1) 先天性遗传代谢性疾病; (2) 相关数据资料不完整。本研究经我院医学伦理委员会批准 (XZXY-LK-20240423-0064), 并在中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR2400084365)。患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 样本量估计

基于文献及预试验的结果, 期待管理组日龄14~17 d hsPDA率约为50%^[10]。依据我院的实际临床情况, 假设对乙酰氨基酚组日龄14~17 d hsPDA率比期待管理组低25%或以上, 将被认为具有临床意义。设定在单侧0.05的显著性水平 ($\alpha=0.05$) 下, 能够检测出两组差异的能力为80% ($\beta=20\%$), 两组样本量相似, 则最终每组所需样本量至少为44例。考虑不超过10%的脱落率, 最初每组需纳入样本量为49例。

1.3 分组及干预方案

采用随机数字表法将患儿随机分为期待管理组 (单数) 和对乙酰氨基酚组 (双数)。多胞胎患儿均采用独立随机分组, 仅当监护人明确要求同胞纳入同一研究组别时例外。期待管理组: 不给予环氧化酶抑制剂干预。对乙酰氨基酚组: 给予口服或鼻饲对乙酰氨基酚混悬液 (上海强生制药有限公司, 国药准字H19990006, 32 mg/mL; 护士用蒸馏水将混悬液稀释至15 mg/mL) 15 mg/(kg·次), 每6 h一次, 疗程3 d^[11-12]。两组患儿均接受以下治疗: 限制液体入量为120 mL/(kg·d)、3 d内暂不增加肠内喂养、光疗时遮盖心前区、纠正贫血、减少各种刺激、允许性高碳酸血症、适当增加呼气末正压, 必要时给予呋塞米、多巴胺等药物治疗^[8, 10]。入组后3~4 d (相当于日龄7~11 d)、日龄14~17 d、出院/校正胎龄36周时 (以先到者为准)

复查超声心动图。需营救治疗标准（同时满足以下3项）：（1）日龄14~17 d仍存在hsPDA；（2）需要呼吸支持力度无法降低甚至增加，或需要有创通气，或需要吸入氧浓度>30%的无创通气^[10]；（3）B型尿钠肽>250 ng/L^[13]。营救治疗选用口服或鼻饲高剂量布洛芬混悬液（上海强生制药有限公司，国药准字H20000359，20 mg/mL；蒸馏水稀释至10 mg/mL，首剂为20 mg/kg，24 h及48 h后再各给予10 mg/kg，均为每日一次^[11]）或/和手术结扎。

1.4 资料收集

记录患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式、5 min Apgar评分、小于胎龄儿、呼吸窘迫综合征、使用肺表面活性物质、有创通气、仅无创通气、临床诊断早发型败血症、生后72 h平均每日入量、光疗时遮盖心前区、入组前血红蛋白与红细胞分布宽度比值、平均血小板体积与血小板分布宽度比值、25-羟维生素D、hsPDA内径、B型尿钠肽、血小板计数、谷丙转氨酶、血清总胆红素、血清胱抑素C、血清肌酐、每小时尿量，以及入组3 d内输注红细胞悬液及使用多巴胺情况。

记录母亲是否接受辅助生殖技术治疗、分娩前7 d内应用完整糖皮质激素疗程、妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎膜早破>18 h等。

1.5 观察指标

主要指标：日龄14~17 d hsPDA率。

次要指标：（1）入组后3~4 d hsPDA率、需营救治疗率、高剂量布洛芬治疗率、手术结扎治疗率、出院/校正胎龄36周时hsPDA率；（2）入组至日龄14~17 d期间少尿率（8 h尿量<8 mL/kg）、肺出血率、上消化道出血率、粪便隐血阳性率，以及Ⅱ~Ⅲ期坏死性小肠结肠炎、肠穿孔、Ⅲ~Ⅳ级脑室内出血等发生率；（3）呼吸支持总时间、中重度BPD发生率、首次筛查需治疗的早产儿视网膜病发生率及病死率等结局；（4）入组3~4 d后B型尿钠肽、血小板计数、谷丙转氨酶、血清总胆红素、血清胱抑素C、血清肌酐水平，以及入组后4 d内每小时尿量。

1.6 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，

组间比较采用两样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析极早产儿日龄14~17 d仍存在hsPDA的影响因素，采用Hosmer-Lemeshow检验回归模型拟合度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究期间符合纳入标准118例，排除/剔除19例，最终纳入99例，其中有3对双胞胎和1组三胞胎，所有多胞胎均接受了随机分组。最终期待管理组54例，对乙酰氨基酚组45例。两组一般资料比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表1。

2.2 两组疗效及安全比较

对乙酰氨基酚组日龄14~17 d hsPDA率、入组后3~4 d hsPDA率低于期待管理组（ $P<0.05$ ）。两组需营救治疗率、高剂量布洛芬治疗率、手术结扎治疗率、出院/校正胎龄36周时hsPDA率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组入组至日龄14~17 d期间少尿率、肺出血率、上消化道出血率、粪便隐血阳性率，以及Ⅱ~Ⅲ期坏死性小肠结肠炎、肠穿孔、Ⅲ~Ⅳ级脑室内出血等发生率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组呼吸支持总时间、中重度BPD发生率、首次筛查需治疗的早产儿视网膜病发生率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表2。两组剔除8例，包括日龄第6天转院1例（期待管理组）、日龄第5~7天自动出院4例（两组各2例）、死亡3例（期待管理组1例于日龄第5天死亡，对乙酰氨基酚组2例分别于日龄第5天、第7天死亡）。日龄7 d后均无死亡病例。

2.3 两组实验室指标比较

入组3~4 d后，对乙酰氨基酚组谷丙转氨酶、血清胱抑素C水平高于期待管理组，入组4 d内每小时尿量低于期待管理组（ $P<0.05$ ）。期待管理组入组3~4 d后B型尿钠肽低于入组前（ $P<0.05$ ）。对乙酰氨基酚组入组3~4 d后B型尿钠肽、每小时尿量低于入组前，血清胱抑素C及血清肌酐高于入组前（ $P<0.05$ ）。见表3。

表 1 两组一般资料比较

项目	期待管理组 (n=54)	对乙酰氨基酚组 (n=45)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
患儿资料				
男性 [例(%)]	29(54)	29(64)	1.172	0.279
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.9 $\pm$ 1.6	30.2 $\pm$ 1.4	-0.993	0.323
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 262 $\pm$ 325	1 282 $\pm$ 335	-0.289	0.773
剖宫产 [例(%)]	29(54)	24(53)	0.001	0.971
5 min Apgar评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	8(8, 9)	9(8, 9)	-0.810	0.418
小于胎龄儿 [例(%)]	14(26)	13(29)	0.109	0.742
呼吸窘迫综合征 [例(%)]	28(52)	28(62)	1.074	0.300
使用肺表面活性物质 [例(%)]	47(87)	40(89)	0.079	0.779
有创通气 [例(%)]	22(41)	17(38)	0.090	0.764
仅无创通气 [例(%)]	32(59)	28(62)	0.090	0.764
临床诊断早发型败血症 [例(%)]	8(15)	6(13)	0.044	0.833
生后 72 h 内平均每日摄入量 ($\bar{x} \pm s$, mL/(kg·d))	78.9 $\pm$ 5.3	79.0 $\pm$ 5.1	-0.091	0.927
光疗时遮盖心前区 [例(%)]	22(41)	20(44)	0.138	0.710
入组前血红蛋白与红细胞分布宽度比值 ($\bar{x} \pm s$)	1.01 $\pm$ 0.17	1.05 $\pm$ 0.15	-1.042	0.300
入组前平均血小板体积与血小板分布宽度比值 ($\bar{x} \pm s$)	0.65 $\pm$ 0.16	0.68 $\pm$ 0.13	-0.938	0.351
入组前 25-羟维生素 D [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	16.2(11.5, 25.0)	12.78(10.2, 21.9)	-1.476	0.140
入组前动脉导管未闭内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	1.98 $\pm$ 0.54	2.02 $\pm$ 0.52	-0.396	0.693
入组 3 d 内输注红细胞悬液 [例(%)]	3(6)	4(9)	0.063	0.802
入组 3 d 内使用多巴胺 [例(%)]	5(9)	3(7)	0.010	0.920
母亲资料 [例(%)]				
接受辅助生殖技术治疗	8(15)	6(13)	0.044	0.833
分娩前 7 d 内应用完整糖皮质激素疗程	39(72)	34(76)	0.141	0.707
妊娠高血压	11(20)	13(29)	0.970	0.325
妊娠糖尿病	9(17)	10(22)	0.488	0.485
胎膜早破>18 h	15(28)	10(22)	0.401	0.526

表 2 两组疗效及安全性比较

项目	期待管理组 (n=54)	对乙酰氨基酚组 (n=45)	χ^2/t 值	P值
日龄 14~17 d 仍有 hsPDA [例(%)]	23(43)	8(18)	7.027	0.008
入组后 3~4 d 仍有 hsPDA [例(%)]	30(56)	13(29)	7.104	0.008
需营救治疗 [例(%)]	9(17) ^a	4(9)	1.302	0.254
高剂量布洛芬治疗 [例(%)]	8(15)	2(4)	1.877	0.171
手术结扎治疗 [例(%)]	2(4)	2(4)	0.000	1.000
出院/校正胎龄 36 周仍有 hsPDA [例(%)]	8(15)	4(9)	0.809	0.368
入组至日龄 14~17 d [例(%)]				
少尿	2(4)	7(16)	2.861	0.091
肺出血	6(11)	5(11)	0.000	1.000
上消化道出血	12(22)	8(18)	0.301	0.583
粪便隐血阳性	15(28)	10(22)	0.401	0.526
Ⅱ~Ⅲ期坏死性小肠结肠炎	3(6)	4(9)	0.063	0.802
肠穿孔	1(2)	3(7)	0.488	0.485
Ⅲ~Ⅳ级脑室内出血	2(4)	4(9)	0.427	0.513
呼吸支持总时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	38.5 $\pm$ 10.0	37.4 $\pm$ 8.0	0.573	0.568
中重度 BPD [例(%)]	3(6)	5(11)	0.409	0.522
首次筛查需治疗的早产儿视网膜膜病 [例(%)]	3(6)	3(7)	0.000	1.000

注：[hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭；[BPD] 支气管肺发育不良。^a1 例患儿接受高剂量布洛芬营救治疗失败后，接受了手术结扎治疗。

表 3 两组入组前后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	期待管理组 (n=54)	对乙酰氨基酚组 (n=45)	t值	P值
B 型尿钠肽 (ng/L)				
入组前	356 ± 61	371 ± 47	-1.372	0.173
入组 3~4 d 后	321 ± 60	320 ± 50	0.012	0.991
t值	3.034	4.949		
P值	0.003	<0.001		
血小板计数 ($\times 10^9/L$)				
入组前	268 ± 65	278 ± 59	-0.779	0.438
入组 3~4 d 后	263 ± 77	256 ± 72	0.466	0.642
t值	0.392	1.601		
P值	0.696	0.113		
谷丙转氨酶 (U/L)				
入组前	17 ± 4	19 ± 6	-1.710	0.091
入组 3~4 d 后	18 ± 4	21 ± 6	-2.219	0.029
t值	-1.163	-1.255		
P值	0.247	0.213		
血清总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)				
入组前	178 ± 54	198 ± 50	-1.899	0.061
入组 3~4 d 后	174 ± 48	185 ± 45	-1.089	0.279
t值	0.314	1.285		
P值	0.754	0.202		
血清胱抑素 C (mg/L)				
入组前	1.49 ± 0.14	1.46 ± 0.13	1.215	0.227
入组 3~4 d 后	1.46 ± 0.10	1.55 ± 0.09	-4.434	<0.001
t值	1.206	-3.890		
P值	0.231	<0.001		
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)				
入组前	55 ± 15	52 ± 16	1.090	0.278
入组 3~4 d 后	54 ± 13	58 ± 15	-1.575	0.119
t值	0.486	-1.995		
P值	0.628	0.049		
每小时尿量 [$\text{mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]				
入组前 24 h	3.6 ± 0.7	3.6 ± 0.6	-0.380	0.705
入组 4 d 内	3.4 ± 0.8	2.8 ± 0.8	3.977	<0.001
t值	0.809	5.654		
P值	0.420	<0.001		

2.4 极早产儿日龄 14~17 d 仍存在 hsPDA 的影响因素分析

根据日龄 14~17 d 是否存在 hsPDA, 分为 hsPDA 组 (31 例) 和无 hsPDA 组 (68 例), 两组进行与 hsPDA 可能相关的单因素比较后 (表 4), 将 $P < 0.2$ 的 9 个自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 胎龄、母亲接受辅助生殖技术治疗和使用对乙酰氨基酚是极早产儿日龄 14~17 d 仍存在

hsPDA 的影响因素, 3 个指标的方差膨胀因子分别为 1.118、1.079 与 1.225, 均 < 10 , 无显著多重共线性。Hosmer-Lemeshow 检验显示模型拟合良好 ($\chi^2 = 5.654$, $P = 0.686$)。结合分类赋值, 结果显示, 胎龄每减小 1 周、母亲接受辅助生殖技术治疗, 患儿日龄 14~17 d 仍存在 hsPDA 的风险分别升高了 7.569 倍、6.092 倍; 使用对乙酰氨基酚, 患儿日龄 14~17 d 仍存在 hsPDA 的风险降低了 87.4%。见表 5。

表 4 极早产儿日龄 14~17 d 仍存在 hsPDA 的影响因素单因素比较

项目	无 hsPDA 组 (n=68)	hsPDA 组 (n=31)	χ^2 值	P 值
母亲资料 [例(%)]				
接受辅助生殖技术治疗	6(9)	8(26)	3.756	0.053
分娩前 7 d 内应用完整糖皮质激素疗程	51(75)	22(71)	0.179	0.672
妊娠高血压	17(25)	7(23)	0.068	0.794
妊娠糖尿病	13(19)	6(19)	0.001	0.978
胎膜早破>18 h	16(24)	9(29)	0.342	0.559
患儿资料				
男性 [例(%)]	39(57)	19(61)	0.136	0.712
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.7 $\pm$ 0.9	28.4 $\pm$ 1.5	-9.662	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 390 $\pm$ 304	1 011 $\pm$ 207	-6.288	<0.001
剖宫产 [例(%)]	39(57)	14(45)	1.272	0.259
5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 9)	8(8, 9)	-1.179	0.238
小于胎龄儿 [例(%)]	18(26)	9(29)	0.070	0.791
呼吸窘迫综合征 [例(%)]	38(56)	18(58)	0.041	0.839
使用肺表面活性物质 [例(%)]	58(85)	29(94)	0.697	0.404
有创通气 [例(%)]	24(35)	15(48)	1.529	0.216
仅无创通气 [例(%)]	44(65)	16(52)	1.529	0.216
临床诊断早发型败血症 [例(%)]	10(15)	4(13)	0.000	1.000
生后 72 h 内平均每日摄入量 ($\bar{x} \pm s$, mL/(kg·d))	79.1 $\pm$ 5.3	78.7 $\pm$ 5.1	-0.293	0.770
光疗时遮盖心前区 [例(%)]	27(40)	15(48)	0.657	0.418
入组前血红蛋白与红细胞分布宽度比值 ($\bar{x} \pm s$)	1.05 $\pm$ 0.16	0.98 $\pm$ 0.15	-2.171	0.032
入组前平均血小板体积与血小板分布宽度比值 ($\bar{x} \pm s$)	0.69 $\pm$ 0.14	0.61 $\pm$ 0.13	-2.535	0.013
入组前 25-羟维生素 D [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	16.18(10.81, 25.66)	12.78(8.17, 16.91)	-2.580	0.010
入组前动脉导管未闭内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	1.9 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.6	1.704	0.092
入组 3 d 内输注红细胞悬液 [例(%)]	4(6)	3(10)	0.068	0.795
入组 3 d 内使用多巴胺 [例(%)]	4(6)	4(13)	0.626	0.429
使用对乙酰氨基酚 [例(%)]	37(54)	8(26)	7.027	0.008
入组至日龄 14~17 d 少尿 [例(%)]	7(10)	2(6)	0.058	0.810
入组前 B 型尿钠肽 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	368 $\pm$ 54	352 $\pm$ 59	-1.350	0.180
入组 3~4 d 后 B 型尿钠肽 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	316 $\pm$ 51	330 $\pm$ 62	1.173	0.244
入组前血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	276 $\pm$ 60	265 $\pm$ 70	-0.735	0.464
入组 3~4 d 后血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	258 $\pm$ 73	260 $\pm$ 75	0.127	0.532
治疗前 24 h 每小时尿量 ($\bar{x} \pm s$, mL/(kg·h))	3.6 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.7	-0.735	0.464
入组 4 d 内每小时尿量 ($\bar{x} \pm s$, mL/(kg·h))	3.1 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.9	0.627	0.532

注: [hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭。

表 5 极早产儿日龄 14~17 d 仍存在 hsPDA 的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
胎龄(周)	<28=4, 28~28 ⁺ =3, 29~29 ⁺ =2, 30~30 ⁺ =1, $\geq 31=0$	2.148	0.608	12.478	<0.001	8.569(2.602~28.223)
出生体重(g)	连续变量	-0.001	0.002	0.217	0.641	0.999(0.995~1.003)
入组前血红蛋白与红细胞分布宽度比值	连续变量	0.208	2.757	0.006	0.940	1.231(0.006~273.730)
入组前平均血小板体积与血小板分布宽度比值	连续变量	2.376	3.516	0.457	0.499	10.766(0.011~10 586.039)
入组前 25-羟维生素 D (ng/mL)	连续变量	0.014	0.060	0.059	0.808	1.015(0.903~1.140)
入组前动脉导管未闭内径(mm)	连续变量	-0.231	0.919	0.063	0.802	0.794(0.131~4.808)
母亲接受辅助生殖技术治疗	接受=1, 未接受=0	1.959	0.963	4.135	0.042	7.092(1.073~46.853)
使用对乙酰氨基酚	使用=1, 期待管理=0	-2.075	0.881	5.544	0.019	0.126(0.022~0.706)
入组前 B 型尿钠肽 (ng/L)	连续变量	0.000	0.007	0.001	0.978	1.000(0.986~1.014)
常量		-4.437	6.417	0.478	0.489	

3 讨论

对乙酰氨基酚主要通过抑制过氧化物酶使前列腺素E2生成下调,从而促进动脉导管收缩。对乙酰氨基酚对环氧化酶-1影响较小,故其不良反应少于吲哚美辛与布洛芬^[14]。口服对乙酰氨基酚用于早产儿hsPDA关闭的治疗疗效优于静脉给药途径^[15],常规剂量15 mg/(kg·次),每6 h一次,疗程3 d^[16]。大多数学者不建议极早期(日龄3 d内)开始药物干预^[5-6],但hsPDA持续超过1周有可能影响心肺功能及预后,且药物干预的疗效也随着日龄增加而降低^[1, 3-4],故本研究采用的方案为早期(日龄4~7 d)口服对乙酰氨基酚。

本研究显示,与期待管理相比,日龄4~7 d存在hsPDA的极早产儿口服对乙酰氨基酚能促进治疗后3~4 d时hsPDA关闭,降低日龄14~17 d仍存在hsPDA的风险。多项研究也证实,早期口服对乙酰氨基酚能有效促进极早产儿hsPDA关闭^[17-18]。本研究在干预结束后约1周(日龄14~17 d)时,两组hsPDA闭合率均较前有所增加,且对乙酰氨基酚组仍高于期待管理组。Baby-OSCAR试验纳入了653例hsPDA超早产儿,在生后72 h内给予布洛芬或安慰剂治疗,结果显示,在日龄14~21 d时,布洛芬组hsPDA闭合(或缩小)率仍高于安慰剂组(55.5% vs 37.0%)^[6]。

本研究显示,与期待管理相比,hsPDA极早产儿在日龄4~7 d接受对乙酰氨基酚治疗,对需营救治疗率、呼吸支持总时间、中重度BPD发生率及出院/校正胎龄36周时hsPDA率无明显影响。Potsiurko等^[18]的研究结果也显示,早期治疗组出院时hsPDA率与期待管理组相似(17% vs 22%),早期治疗也未明显减少BPD/死亡复合结局。Mitra等^[2]系统回顾了早期治疗胎龄<37周或出生体重<2 500 g新生儿hsPDA的有效性及安全性,结果显示,早期治疗增加了药物暴露,未能减少需要手术结扎或导管封堵治疗率。而一项回顾性研究显示,对胎龄<29周hsPDA早产儿使用对乙酰氨基酚进行早期治疗,hsPDA手术结扎治疗率下降了50%^[19]。上述研究结果并不一致,考虑可能主要与纳入人群的胎龄差异较大有关。

2023年一项荟萃分析显示,与期待管理相比,口服或静脉注射对乙酰氨基酚,均未增加坏死性小肠结肠炎的发生率^[15]。本研究也显示,对乙酰氨基酚组安全性指标均未明显高于期待管理组,

提示早期口服对乙酰氨基酚具有较好的安全性。但2025年一项荟萃分析显示,与期待管理相比,早期药物治疗增加了校正胎龄36周/出院时死亡或中重度BPD的复合结局发生率(56.2% vs 50.8%)。这可能与期待管理组和早期治疗组纳入患儿的胎龄过小[(26.2±1.7)周 vs (26.3±1.7)周]、出生体重过低[(874.7±222.1)g vs (897.7±216.5)g]有关^[20]。

本研究中,两组患儿入组3~4 d后B型尿钠肽水平均低于入组前,可能与hsPDA闭合后左心前负荷降低有关。对乙酰氨基酚主要通过细胞色素P4502E1衍生代谢物诱导细胞损伤,而新生儿期肝脏中的细胞色素P4502E1表达较低,故对乙酰氨基酚对新生儿肝毒性较低^[21-22]。多项研究显示,对乙酰氨基酚治疗极/超早产儿hsPDA均未出现相关肝毒性^[23-24]。但本研究显示,入组3~4 d后,对乙酰氨基酚组谷丙转氨酶高于期待管理组,提示对乙酰氨基酚对极早产儿可能存在轻微肝毒性,应注意监测随访。对乙酰氨基酚还可能通过肾脏细胞色素P4502E1衍生代谢物造成肾损伤^[22]。本研究显示,入组3~4 d后,对乙酰氨基酚组血清胱抑素C高于期待管理组(仍明显低于新生儿急性肾损伤定义,即血清胱抑素C≥2.2 mg/L,或血清胱抑素C升高≥25%^[25]),入组后4 d内每小时尿量低于期待管理组[仍明显高于少尿界值1 mL/(kg·h)],两组血清肌酐水平无显著差异,提示对乙酰氨基酚可造成极早产儿轻微肾功能损伤,但整体安全性尚可。

本研究多因素logistic分析结果显示,母亲接受辅助生殖技术治疗是日龄14~17 d仍存在hsPDA的危险因素,可能与接受辅助生殖的孕母,其胎儿更容易发生早产、宫内发育不良等围产期并发症有关^[26],但该因素95%置信区间跨度较大且下限趋近于1,关联结果稳定性欠佳。并且,多因素logistic分析仅揭示关联,不能确立因果,需要更多相关研究进一步明确。

综上所述,与期待管理相比,hsPDA极早产儿日龄4~7 d口服对乙酰氨基酚能减少日龄14~17 d hsPDA率,且安全性较好,但未能减少出院/校正胎龄36周时的hsPDA率及中重度BPD率。本研究系基于单中心极早产儿的研究,结果外推受限,尤其缺少足够证据证明本研究结论适用于更需要治疗hsPDA的超早产儿。

作者贡献声明：徐思媛负责研究设计和实施、数据收集、论文撰写；王冰洁、李政、杨凯栋、王乐瑶、许诺、王珍惜、李敏负责研究实施、数据收集；高翔羽负责研究指导、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ghouse F, Idrobo Zapata C, Kasam Shiva PK, et al. Closing the gap: investigation of various approaches in the management of patent ductus arteriosus[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45009. PMID: 37829984. PMCID: PMC10565609. DOI: 10.7759/cureus.45009.
- [2] Mitra S, Scrivens A, Fiander M, et al. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 6(6): CD013278. PMID: 40548426. PMCID: PMC12183776. DOI: 10.1002/14651858.CD013278.pub3.
- [3] Kaluarachchi DC, Rysavy MA, Carper BA, et al. Secular trends in patent ductus arteriosus management in infants born preterm in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network[J]. *J Pediatr*, 2024, 266: 113877. PMID: 38135028. PMCID: PMC10922632. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.113877.
- [4] Kaluarachchi DC, Rysavy MA, Do BT, et al. Changes in patent ductus arteriosus management and outcomes in infants born at 26-28 weeks' gestation[J]. *J Pediatr*, 2025, 279: 114456. PMID: 39732160. PMCID: PMC11903134. DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.114456.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Padavia F, Treluyer JM, Cambonie G, et al. Paracetamol concentrations and time-course of ductus arteriosus diameter in extremely preterm neonates: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64(11): 1681-1691. PMID: 40889095. DOI: 10.1007/s40262-025-01567-4.
- [8] 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.
- [9] Nawaytou H, Hills NK, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and the risk of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(2): 547-554. PMID: 36804505. PMCID: PMC10403370. DOI: 10.1038/s41390-023-02522-4.
- [10] 王乐瑶, 施鸿珊, 张崇巽, 等. 极早产儿动脉导管未闭营救治疗效与安全性的前瞻性研究[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2023, 38(10): 615-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.10.008.
- [11] 高翔羽. 极/超早产儿有血流动力学意义的动脉导管未闭的管理策略[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2024, 39(2): 65-69. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2024.02.001.
- [12] 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.
- [13] 王乐瑶, 王冰洁, 高翔羽. 早产儿动脉导管未闭诊断治疗的辅助指标和方法研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(4): 381-384. PMID: 38527513. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231216-00432.
- [14] Hammerman C, Bin-Nun A, Abdaljalil H, et al. Dual therapy vs. monotherapy for the patent ductus arteriosus: a systematic review [J]. *Pediatr Cardiol*, 2022, 43(5): 935-942. PMID: 35378610. DOI: 10.1007/s00246-022-02888-y.
- [15] Olowoyeye A, Nnamdi-Nwosu O, Manalastas M, et al. A network meta-analysis of intravenous versus oral acetaminophen for patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Cardiol*, 2023, 44(4): 748-756. PMID: 36422654. DOI: 10.1007/s00246-022-03053-1.
- [16] Goyal N, Haribalakrishna A, Krishnamurthy B. A comparison of different dosing regimen of intravenous paracetamol for hemodynamically significant patent ductus arteriosus closure in premature neonates <32 weeks: a prospective observational study [J]. *J Perinatol*, 2024, 44(10): 1463-1469. PMID: 38622217. DOI: 10.1038/s41372-024-01966-8.
- [17] Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 12(12): CD010061. PMID: 36519620. PMCID: PMC12045062. DOI: 10.1002/14651858.CD010061.pub5.
- [18] Potsiurko S, Dobryanskyy D, Sekretar L, et al. Randomized noninferiority trial of expectant management versus early treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2024, 41(6): 730-738. PMID: 35213904. DOI: 10.1055/a-1782-5860.
- [19] Castaldo MP, Neary E, Bischoff AR, et al. Rectal acetaminophen improves shunt volume and reduces patent ductus arteriosus ligation in extremely preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2023, 40(11): 1223-1231. PMID: 34583409. DOI: 10.1055/s-0041-1735214.
- [20] Buvaneswarran S, Wong YL, Liang S, et al. Active treatment vs expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2025, 179(8): 877-885. PMID: 40423988. PMCID: PMC12117495. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2025.1025.
- [21] Wright CJ, McCulley DJ, Mitra S, et al. Acetaminophen for the

- patent ductus arteriosus: has safety been adequately demonstrated?[J]. *J Perinatol*, 2023, 43(10): 1230-1237. PMID: 37169914. PMCID: PMC10626600. DOI: 10.1038/s41372-023-01697-2.
- [22] Akakpo JY, Ramachandran A, Rumack BH, et al. Lack of mitochondrial Cyp2E1 drives acetaminophen-induced ER stress-mediated apoptosis in mouse and human kidneys: inhibition by 4-methylpyrazole but not N-acetylcysteine[J]. *Toxicology*, 2023, 500: 153692. PMID: 38042273. PMCID: PMC11097675. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153692.
- [23] Bouazza N, Cambonie G, Flamant C, et al. Prophylactic intravenous acetaminophen in extremely premature infants: minimum effective dose research by Bayesian approach[J]. *Paediatr Drugs*, 2024, 26(1): 83-93. PMID: 37978159. PMCID: PMC10770203. DOI: 10.1007/s40272-023-00602-w.
- [24] Giuliatti JM, Sharpe AD. Evaluation of serum acetaminophen concentration utility for closure of patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2024, 29(4): 404-409. PMID: 39144388. PMCID: PMC11321801. DOI: 10.5863/1551-6776-29.4.404.
- [25] Xu X, Nie S, Xu H, et al. Detecting neonatal AKI by serum cystatin C[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(7): 1253-1263. PMID: 36977125. PMCID: PMC10356146. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000125.
- [26] Singh N, Malhotra N, Mahey R, et al. In vitro fertilization as an independent risk factor for perinatal complications: single-center 10 years cohort study[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2023, 27(2): 197-203. PMID: 37014951. PMCID: PMC10279444. DOI: 10.5935/1518-0557.20220041.
- (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)