

## 对乙酰氨基酚治疗早产儿动脉导管未闭的疗效和安全性

王慧<sup>1</sup>, 郝建民<sup>2</sup>, 邱娟<sup>2</sup>, 张鑫<sup>2</sup>, 李春红<sup>3</sup>, 孟宪英<sup>4</sup>

1. 开封市妇幼保健院 药械科, 2. 妇产科, 河南 开封 475000; 3. 开封市中心医院 妇科, 河南 开封 475000; 4. 开封市第二人民医院 妇产科, 河南 开封 475002

**【摘要】目的** 评价口服对乙酰氨基酚治疗有血流动力学意义的动脉导管未闭(hsPDA)早产儿的疗效和安全性。**方法** 选取2017年6月至2019年5月期间在开封市妇幼保健院治疗的76例hsPDA早产儿。根据随机数字表法随机分为对乙酰氨基酚组( $n=38$ )与布洛芬组( $n=38$ )。布洛芬组患儿给予布洛芬混悬液口服治疗, 20 mg/mL稀释为10 mg/mL, 初始剂量为10 mg/kg, 24 h与48 h后再给予患儿5 mg/kg, 3 d为1个疗程。对乙酰氨基酚组患儿给予对乙酰氨基酚混悬液口服治疗, 32 mg/mL稀释为15 mg/mL, 剂量为15 mg/kg, 每6 h服用1次, 3 d为1个疗程。如患儿导管关闭失败, 则对患儿进行第2疗程用药治疗。治疗前、治疗后比较2组患儿未闭动脉导管(PDA)直径、左肺动脉(LPA)舒张末期血流速度、右心室收缩压(RVSP)等超声心动图指标, 比较2组患儿的临床预后和不良反应发生情况。**结果** 对乙酰氨基酚组患儿PDA直径治疗1个疗程后[(1.7±0.7)mm vs. (2.2±0.6)mm,  $t=3.551$ ,  $P<0.001$ ]及治疗2个疗程后[(1.5±0.4)mm vs. (2.2±0.6)mm,  $t=4.527$ ,  $P<0.001$ ]较治疗前显著降低。在第2疗程后, 对乙酰氨基酚组PDA直径显著低于布洛芬组[(1.5±0.4)mm vs. (1.7±0.5)mm,  $t=2.430$ ,  $P=0.018$ ]。对乙酰氨基酚组与布洛芬组患儿总动脉导管非手术闭合率比较差异无统计学意义(65.8% vs. 63.2%,  $\chi^2=0.831$ ,  $P=0.362$ )。没有患儿发生与布洛芬和对乙酰氨基酚相关不良反应。**结论** 对乙酰氨基酚可以作为早产儿hsPDA的一线药物, 安全有效、耐受性好。

**【关键词】** 早产儿; 动脉导管未闭; 对乙酰氨基酚

**【中图分类号】** R722.6

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2021)02-0040-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.009

## Efficacy and safety of paracetamol in the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants

WANG Hui<sup>1</sup>, HAO Jian-min<sup>2</sup>, QIU Juan<sup>2</sup>, ZHANG Xin<sup>2</sup>, LI Chun-hong<sup>3</sup>, MENG Xian-ying<sup>4</sup>

1. Department of Medicine and Equipment, 2. Department of Gynecology, Kaifeng Maternal and Child Care Center, Henan Kaifeng 475000, China; 3. Department of Gynecology, Kaifeng Central Hospital, Henan Kaifeng 475000, China; 4. Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Kaifeng, Henan Kaifeng 475002, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of oral paracetamol in the treatment of premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA). **Methods** A total of 76 cases of preterm infants with hsPDA treated in Kaifeng Maternal and Child Care Center from June 2017 to May 2019 were selected. According to the random number table method, 76 premature patent ductus arteriosus (PDA) infants were randomly divided into paracetamol group ( $n=38$ ) and ibuprofen group ( $n=38$ ). The children in ibuprofen group were treated with ibuprofen suspension orally, 20 mg/mL diluted to 10 mg/mL, the initial dose was 10 mg/kg; after 24 h and 48 h, the children were given 5 mg/kg; we set 3 days as a course of treatment. The children in paracetamol group were treated with paracetamol suspension orally, 32 mg/mL diluted to 15 mg/mL, the dosage was 15 mg/kg, once every 6 hours, 3 days as a course of treatment. If the catheter closure fails, the child will be treated with medication in the second course. Before and after treatment, the diameter of PDA, left pulmonary artery (LPA) end-diastolic blood flow velocity, right ventricular systolic pressure (RVSP) and other echocardiographic indicators

were compared between the two groups. The clinical prognostic indicators and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The diameter of PDA in the paracetamol group decreased significantly after the first course of treatment [(1.7±0.7) mm vs. (2.2±0.6) mm,  $t=3.551$ ,  $P<0.001$ ], and the second courses of treatment [(1.5±0.4) mm vs. (2.2±0.6) mm,  $t=4.527$ ,  $P<0.001$ ]. After the second course of treatment, the diameter of PDA in paracetamol group was significantly lower than that in ibuprofen group [(1.5±0.4) mm vs. (1.7±0.5) mm,  $t=2.430$ ,  $P=0.018$ ]. There was no significant difference in the non-operative closure rate of common ductus arteriosus between the paracetamol group and the ibuprofen group (65.8% vs. 63.2%,  $\chi^2=0.831$ ,  $P=0.362$ ). No adverse reactions associated with ibuprofen and paracetamol occurred. **Conclusion** Paracetamol can be used as the first choice for early treatment of PDA in premature infants, and it is an effective and well tolerated first-line drug for PDA in premature infants.

【Key words】 premature infants; patent ductus arteriosus; paracetamol

有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)是早产儿发病和死亡的常见病因,有超过40%的早产儿受这一疾病影响<sup>[1]</sup>。进行快速充分的治疗对于预防hsPDA并发症具有重要意义。动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)结扎术是最有效的hsPDA治疗方法,但该方法为侵入性,会引发其他并发症。前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)对维持包括人类在内的哺乳动物子宫导管通畅发挥重要作用<sup>[2]</sup>。抗前列腺素是无创PDA封堵术的良好选择<sup>[3]</sup>。布洛芬是一种非甾体类抗炎药,可抑制环氧化酶1(cyclooxygenase 1, COX-1)和COX-2产生,环氧化酶-2是花生四烯酸转化为多种前列腺素必需的酶。与布洛芬不同,对乙酰氨基酚虽然同样可抑制PGE<sub>2</sub>生成,但其主要通过抑制PGE<sub>2</sub>的过氧化酶发挥作用,而非甾体类抗炎药主要通过抑制COX发挥作用。由于环氧化酶抑制剂具有潜在不良反应,因此评价可能的替代药物对乙酰氨基酚治疗早产儿hsPDA的疗效和安全性具有重要意义<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究旨在比较口服对乙酰氨基酚与布洛芬治疗早产儿hsPDA的疗效和安全性,为早产儿hsPDA的治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2017年6月至2019年5月期间在开封市妇幼保健院(以下简称我院)治疗的76例hsPDA早产儿。根据随机数字表法,将早产儿随机分为对乙酰氨基酚组( $n=38$ )与布洛芬组( $n=38$ )。2组患儿胎龄、分娩方式、性别、出生时体重、PDA分流严重程度、Apgar

评分及超声心动图参数等基线临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性(均 $P>0.05$ )。

PDA超声心动图诊断标准:①PDA直径 $>1.4$  mm;②肺动脉舒张期反流;③左房内径/主动脉内径(left atrium to aortic root ratio, LA/Ao) $>1.4$  mm。hsPDA的诊断标准符合以上全部PDA的超声心动图诊断标准及以下至少3项临床表现:①心前区搏动增强;②安静时心动过速;③胸部X线片显示心源性肺水肿或心脏扩大及肺血管影增多;④胸骨左缘有收缩期或连续性杂音;⑤水冲脉;⑥无法解释的呼吸状况恶化。

纳入标准:①患儿出生后15 h~10 d内诊断为hsPDA;②胎龄小于34周;③出生24 h内入院治疗。排除标准:①资料不全或治疗不完整的患儿;②合并复杂性先天性心脏病或室间隔缺损患儿;③丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高( $>40$  U/L)、肠穿孔、少尿症(8 h尿量 $<8$  mL/kg)、血小板减少症(血小板计数 $<50\times 10^9$ /L)、血肌酐升高( $>159.1$   $\mu$ mol/L)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis of newborn, NEC)及出血性疾病患儿。本研究经过我院伦理委员会批准(审批号:K-2017-032),患儿家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 干预方法** 所有患儿均接受详细的围产临床检查、标准的新生儿护理,并监测治疗药物的安全性。布洛芬组患儿给予布洛芬混悬液(生产厂家:上海强生制药有限公司;批准文号:国药准字H19991011;规格:100 mL:2 g)口服治疗,20 mg/mL稀释为10 mg/mL,初始剂量为10 mg/kg,24 h与48 h后再给予患儿5 mg/kg,3 d为1个疗程。如患儿导管关闭

失败,则第2疗程以每日剂量5 mg/kg继续服用3 d。对乙酰氨基酚患儿给予对乙酰氨基酚混悬液(生产厂家:上海强生制药有限公司;批准文号:国药准字H20000360;规格:30 mL:0.96 g)口服治疗,32 mg/mL稀释为15 mg/mL,剂量为15 mg/kg,每6 h服用1次,3 d为1个疗程。如患儿导管关闭失败,则第2疗程以同样剂量继续服用3 d。

**1.2.2 观察指标** ①比较2组患儿在治疗1个疗程后、2个疗程后的超声心动图指标,采用超声扫描仪与探头对患儿进行超声检测。检测患儿的动脉导管分流方向、PDA直径、左肺动脉(left pulmonary artery, LPA)舒张末期血流速度、反相舒张情况、右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)及LA/Ao。PDA分流分为轻、中和重度。轻度分流是指PDA直径<1.5 mm,中度分流是指PDA直径1.5~2.0 mm,重度分流是指PDA直径>2.0 mm。如患儿经超声心动图证实hsPDA治疗失败,则给予患儿手术结扎PDA;②比较2组患儿临床预后情况,临床预后指标包括:治疗1个疗程、2个疗程后PDA关闭情况、导管闭合手术情况、正压通气时间、机械通气时间、住院时间、支气管肺发育不良(broncho pulmonary dysplasia, BPD)情况及死亡率等;③评价患儿用药不良反应发生情况,比较治疗前后2组患儿血液学、肾脏和肝脏指标,用药期间记录患儿NEC、脑室内出血(intraventricular haemorrhage, IVH)、少尿发生率。使用全自动血液分析仪检测全血细胞计数(complete blood count, CBC)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。使用全自动生化分析仪检测血清总胆红素和直接胆红素、血清ALT及天冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)。入院时进行胸部和心脏后前位平片检查,必要时重复检查。腹部平片(直立和仰卧)诊断NEC,并进行分期。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验进行比较。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用成组 $t$ 检验,治疗前后比较采用配对 $t$ 检验。以 $P$

<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患儿治疗前、第1疗程后及第2疗程后超声心动图参数比较

**2.1.1 布洛芬组组内比较** 布洛芬组患儿PDA直径第1疗程后[(2.0 $\pm$ 0.6) mm vs. (2.5 $\pm$ 0.6) mm,  $t=3.599$ ,  $P<0.001$ ]、第2疗程后[(1.7 $\pm$ 0.5) mm vs. (2.5 $\pm$ 0.6) mm,  $t=5.812$ ,  $P<0.001$ ]均较治疗前显著降低,差异有统计学意义。第1疗程后LPA舒张末期血流速度[(0.28 $\pm$ 0.12) m/s vs. (0.37 $\pm$ 0.10) m/s,  $t=3.552$ ,  $P<0.001$ ]和RVSP[(32 $\pm$ 11) mm Hg vs. (43 $\pm$ 8) mm Hg,  $t=5.146$ ,  $P<0.001$ ](1 mm Hg=0.133 kPa)与治疗前比较显著降低,差异有统计学意义。第2疗程后LPA舒张末期血流速度与RVSP较第1疗程比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。见表1。

**2.1.2 对乙酰氨基酚组组内比较** 对乙酰氨基酚组患儿PDA直径第1疗程后[(1.7 $\pm$ 0.7) mm vs. (2.2 $\pm$ 0.6) mm,  $t=3.551$ ,  $P<0.001$ ]、第2疗程后[(1.5 $\pm$ 0.4) mm vs. (2.2 $\pm$ 0.6) mm,  $t=4.527$ ,  $P<0.001$ ]均较治疗前显著降低。LPA舒张末期血流速度第1疗程后[(0.25 $\pm$ 0.11) m/s vs. (0.33 $\pm$ 0.11) m/s,  $t=3.170$ ,  $P=0.002$ ]及第2疗程后[(0.20 $\pm$ 0.07) m/s vs. (0.33 $\pm$ 0.11) m/s,  $t=3.980$ ,  $P<0.001$ ]均较治疗前显著降低。对乙酰氨基酚组RVSP值第1疗程后[(36 $\pm$ 10) mm Hg vs. (43 $\pm$ 11) mm Hg,  $t=3.122$ ,  $P=0.003$ ]及第2疗程后[(21 $\pm$ 11) mm Hg vs. (43 $\pm$ 11) mm Hg,  $t=6.421$ ,  $P<0.001$ ]均较治疗前显著降低。见表1。

**2.1.3 2组间比较** 2组患儿在第1疗程后的超声心动图指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),第2疗程后,对乙酰氨基酚组LPA舒张末期血流速度[(0.20 $\pm$ 0.07) m/s vs. (0.27 $\pm$ 0.06) m/s,  $t=3.187$ ,  $P=0.003$ ]、RVSP[(21 $\pm$ 11) mm Hg vs. (31 $\pm$ 13) mm Hg,  $t=2.527$ ,  $P=0.017$ ]和LA/Ao[(1.08 $\pm$ 0.05) vs. (1.24 $\pm$ 0.15),  $t=6.238$ ,  $P<0.001$ ]较布洛芬组显著降低,差异有统计学意义。在第2疗程后,对乙酰氨基酚

组PDA直径显著低于布洛芬组[(1.5±0.4)mm vs. (1.7±0.5)mm,  $t=2.430$ ,  $P=0.018$ ],差异有统计学意义。见表1。

## 2.2 2组患儿临床预后比较

2组患儿治疗1个疗程及2个疗程后动脉导管非手术闭合率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.477$ ,  $0.282$ ,  $P=0.490$ ,  $0.595$ )。治疗后,2组患儿总动脉

导管非手术闭合率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.831$ ,  $P=0.362$ )。在闭合后没有患儿导管重新开放。2组患儿包括导管闭合术、正压通气时间、机械通气时间、住院时间、BDP发生率及死亡率等其他临床预后指标比较差异无统计学差异(均  $P>0.05$ )。见表2。

表1 2组患儿治疗前、治疗1、2疗程后超声心动图参数比较

类别	布洛芬组				对乙酰氨基酚组				P值*	P值 <sup>△</sup>	P值 <sup>#</sup>
	治疗前 (n=38)	1疗程后 (n=38)	2疗程后 (n=19)	P值	治疗前 (n=38)	1疗程后 (n=38)	2疗程后 (n=16)	P值			
分流方向[n(%)]				0.681				0.517	0.159	0.961	0.571
由左至右	34(89.5)	16(42.1)	14(60.8)		33(86.8)	14(36.8)	12(75.0)				
由右至左	4(10.5)	3(7.9)	0(0.00)		2(5.3)	2(5.3)	1(6.3)				
双向分流	0(0)	0(0)	0(0)		3(7.9)	0(0)	0(0)				
关闭	0(0)	19(50.0)	5(26.3)		0(0)	22(57.9)	3(18.8)				
PDA直径(mm, $\bar{x}\pm s$ )	2.5±0.6	2.0±0.6	1.7±0.5	<0.001	2.2±0.6	1.7±0.7	1.5±0.4	<0.001	0.091	0.084	0.018
LPA舒张末期血流速度(m/s, $\bar{x}\pm s$ )	0.37±0.10	0.28±0.12	0.27±0.06	<0.001	0.33±0.11	0.25±0.11	0.20±0.07	<0.001	0.659	0.260	0.003
反相舒张[n(%)]				0.108				0.999	0.159	0.657	0.995
是	10(26.3)	5(13.2)	5(21.7)		8(21.1)	8(21.1)	3(23.1)				
否	25(65.8)	33(86.8)	18(78.3)		30(78.9)	30(78.9)	10(76.9)				
无舒张	3(7.9)	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	0(0)				
RVSP(mm Hg, $\bar{x}\pm s$ )	43±8	32±11	31±13	<0.001	43±11	36±10	21±11	<0.001	0.857	0.087	0.017
LA/Ao ( $\bar{x}\pm s$ )	1.15±0.41	1.17±0.13	1.24±0.15	0.457	1.15±0.12	1.14±0.13	1.08±0.05	0.085	1.000	0.318	<0.001

注:LPA表示左肺动脉;RVSP表示右心室收缩压;LA/Ao表示左房内径/主动脉内径;\*表示2组患儿治疗前比较;<sup>△</sup>表示2组患儿1疗程后比较;<sup>#</sup>表示2组患儿2疗程后比较

表2 2组患儿临床预后比较

类别	布洛芬组	对乙酰氨基酚组	t/ $\chi^2$ 值	P值
1疗程后动脉导管非手术关闭[n(%)]	19(50.0)*	22(44.7)*	0.477	0.490
2疗程后动脉导管非手术关闭[n(%)]	5(26.3) <sup>△</sup>	3(18.8) <sup>#</sup>	0.282	0.595
总导管非手术关闭[n(%)]	24(63.2)	25(65.8)	0.831	0.362
动脉导管结扎术[n(%)]	2(5.3)	0(0.0)	2.054	0.152
正压通气时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	12±5	10±4	1.259	0.212
机械通气时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	12±4	11±4	1.359	0.178
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	26±9	30±11	0.558	0.578
BDP[n(%)]	3(7.9)	2(5.3)	0.214	0.644
死亡[n(%)]	2(5.3)	1(2.6)	0.347	0.556

注:BDP表示支气管肺发育不良;\*表示总例数38例;<sup>△</sup>表示总例数19例;<sup>#</sup>表示总例数16例



### 2.3 2组患儿不良反应发生情况比较

治疗前与治疗后2组患儿血液学、肾脏和肝脏指标组内比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。治疗后,2组患儿以上指标组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。所有患儿接受布洛芬和对乙酰氨基酚的耐受性较好,没有患儿发生与布洛芬和对乙酰氨基酚相关的皮疹、胃炎、血小板减少、肝或肾功能不全NEC及IVH等不良反应。

## 3 讨论

早产儿的动脉导管可能发生关闭延迟、持续保持开放状态,称为PDA。而PDA可导致患儿发生IVH、肺水肿、NEC、BPD等并发症,重症PDA患儿有较高的死亡率<sup>[6-7]</sup>。PDA患儿通常需要进行手术治疗或药物治疗,目前传统的治疗药物为COX抑制剂,如吲哚美辛或布洛芬等。但COX抑制剂有较大的不良反应,寻找不良反应更少、疗效更高且对布洛芬治疗无效的PDA患儿疗效较好的药物具有重要的意义。

对乙酰氨基酚不是治疗PDA早产儿的一线药物,仅作为对布洛芬禁忌的PDA早产儿的替代治疗药物。本研究表明,口服对乙酰氨基酚和布洛芬对hsPDA早产儿PDA的关闭同样有效。2组患儿在第1个疗程和第2个疗程结束后,对乙酰氨基酚组患儿未闭动脉导管的关闭率与布洛芬组患儿的关闭率相当,2组患儿总导管非手术关闭率相当。治疗2个疗程后,超声心动图结果表明对乙酰氨基酚组的LPA、RVSP和LA/Ao比率较布洛芬组患儿显著降低。以上结果提示对乙酰氨基酚可以作为治疗早产儿PDA的有效、耐受性好的第一线药物。

其他类似研究评价了对乙酰氨基酚对极低出生体重儿PDA的疗效<sup>[8-12]</sup>,其中5项研究报告治疗后导管闭合率为71%~100%。相关研究比较了口服对乙酰氨基酚与布洛芬对PDA关闭的疗效,结果显示口服对乙酰氨基酚和布洛芬对PDA闭合同样有效<sup>[4-5]</sup>。Dang等<sup>[13]</sup>进行了口服布洛芬和对乙酰氨基酚治疗hsPDA疗效的随机对照试验,发现对乙酰氨基酚组有65例(81.2%)患儿的导管闭合,而布洛芬组则有63例(78.8%)患儿的导管闭合,2种疗法的动脉导管闭

合率没有显著差异( $P=0.693$ )。第1疗程后,45例(56.3%)对乙酰氨基酚组的患儿和38例(47.5%)布洛芬组的患儿导管闭合( $P=0.268$ )。在继续进行药物治疗后,每组各有另外4例患儿的导管闭合( $P=0.62$ )。Oncel等<sup>[14]</sup>进行了一项随机临床试验,结果表明在第1疗程后,布洛芬组的患儿中有77.5%(31/40)PDA完全闭合,对乙酰氨基酚片组的患儿中有72.5%(29/40)PDA完全闭合( $P=0.6$ )。

局部或全身前列腺素(prostaglandin,PG)水平与胎儿出生后PDA与否密切相关。PG合成酶有2个活性位点,即过氧化物酶和环氧合酶,作用的位点不同发挥的催化效应也不尽相同。环氧合酶能够催化花生四烯酸合成PG的起始阶段,环氧合酶作用于花生四烯酸使其氧化并形成PGG<sub>2</sub>,PGG<sub>2</sub>接着作用于过氧化物位点形成PGH<sub>2</sub>,布洛芬作用于花生四烯酸底物环氧合酶活性位点。对乙酰氨基酚可作用于PG合成酶的过氧化物活性位点,激活过氧化物酶需要的过氧化物浓度比环氧合酶低10倍。在过氧化物浓度较低时,对乙酰氨基酚对PG的抑制作用更高。由此可见对乙酰氨基酚是治疗不同病情PDA的理想药物<sup>[15-19]</sup>。

在安全性方面,本研究结果显示对乙酰氨基酚在胃肠穿孔或出血、NEC、BPD、IVH、血小板减少、肝或肾功能不全方面与布洛芬一样安全。Oncel等<sup>[14]</sup>和Dang等<sup>[13]</sup>报告2种药物在肾脏和肝脏变量方面均具有耐受性和安全性,并且主要并发症发生率比较没有统计学差异。Terrin等<sup>[12]</sup>的研究也显示,在服用对乙酰氨基酚期间和之后无肝或肾不耐受的迹象。

综上所述,本研究表明对乙酰氨基酚是一种有效且耐受性良好的hsPDA治疗方法,对乙酰氨基酚的导管闭合率与布洛芬相当,对乙酰氨基酚治疗的患儿LPA、RVSP和LA/Ao降低。因此,对乙酰氨基酚可以作为治疗早产儿PDA的一线药物,安全有效、耐受性好。

### 【参考文献】

- [1] 杨玉兰,杨琳,苏锦珍,等.早产儿动脉导管未闭的危险因素及其早期心功能的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(6):425-429.
- [2] 楚冲,董念国.动脉导管的开闭及其细胞分子机制[J].华中科技大学学报(医学版),2017,46(6):724-727.
- [3] Karabulut B, Paytoncu S. Efficacy and safety of oral paracetamol

- vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants[J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(2): 113-121.
- [4] Oncel M Y, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(1): 94.
- [5] 陈俊, 田鸾英, 吴本清, 等. 对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭的多中心随机对照研究[J]. *广东医学*, 2019, 40(4): 535-538.
- [6] 钟隽鏖, 张静, 赵小琴, 等. 血小板相关指标对早产儿有血流动力学意义的动脉导管未闭的早期预测价值[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2018, 33(6): 406-409.
- [7] Lee J A. Practice for preterm patent ductus arteriosus; focusing on the hemodynamic significance and the impact on the neonatal outcomes[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(7): 245-251.
- [8] Dash S K, Kabra N S, Avasthi B S, et al. Enteral paracetamol or intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(7): 573-578.
- [9] Sancak S, Gokmen Y T, et al. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(1): 135-139.
- [10] Le J, Gales M A, Gales B J. Acetaminophen for patent ductus arteriosus[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(2): 241-246.
- [11] Ohlsson A, Shah P S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD010061.
- [12] Terrin G, Conte F, Scipione A, et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates[J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40(1): 21.
- [13] Dang D, Wang D, Zhang C, et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e77888.
- [14] Oncel M Y, Yurttutan S, Erdevi O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 510-514.
- [15] 李娜, 富建华. 早产儿动脉导管未闭药物治疗现状及进展[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2018, 33(1): 72-76.
- [16] 吕小明, 武辉. 对乙酰氨基酚治疗早产儿动脉导管未闭的研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12): 967-969.
- [17] Ding Y, Wang X, Wu Y, et al. Effects of prophylactic oral ibuprofen on the closure rate of patent ductus arteriosus in premature infants[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12206.
- [18] Cuzzolin L, Bardanzellu F, Fanos V. The dark side of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: could paracetamol be the solution? [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(8): 855-868.
- [19] Khuwuthyakorn V, Jatuwattana C, Silvilairat S, et al. Oral indomethacin versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus: a randomised controlled study in very low-birthweight infants [J]. *Paediatr Int Child Health*, 2018, 38(3): 187-192.

收稿日期: 2020-01-08      本文编辑: 任洁