

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.007

早产儿动脉导管未闭超声参数预测早期自然关闭的价值*

杨正春¹,冉素真¹,沈红霞¹,魏俊¹,张焜¹,黄泽君^{2△}

(1. 重庆市妇幼保健院超声科 400013; 2. 重庆市肿瘤医院超声科 400030)

[摘要] **目的** 探讨早产儿动脉导管未闭超声参数预测早期自然关闭的价值。**方法** 对 2013 年 10 月至 2014 年 10 月在重庆市妇幼保健院出生的早产儿 110 例进行前瞻性研究,早产儿分别于 1、3、7 d 行超声心动图检查,首次检查测量左心房收缩末期内径(LA)、主动脉根部内径(AO)及动脉导管相关参数分流束最细处宽度及导管最大分流速。出生后 7 d 内动脉导管仍开放者为动脉导管未闭组;7 d 内动脉导管自然关闭者为对照组,并进行组间比较。**结果** (1)早产儿动脉导管于 3、7 d 内自然关闭率分别为 70.9%(78/110)、78.2%(86/110);(2)动脉导管未闭组与对照组对比:LA/AO 大于对照组($P<0.01$);分流束最细处宽度大于对照组($P<0.01$);最大分流速低于对照组($P<0.05$);(3)动脉导管未闭早期自然关闭 LA/AO、分流束导管最细处宽度及导管最大分流速的最佳临界点值分别为 1.32 mm、2.56 mm 及 185.5 cm/s。**结论** 彩超对预测早产儿动脉导管未闭早期能否自然关闭具有重要意义。

[关键词] 超声检查,多普勒,彩色;动脉导管未闭;早产儿**[中图分类号]** R722**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)16-2180-03

Evaluation of predicting the ductus arteriosus closure in preterm infants by echocardiography*

Yang Zhengchun¹, Ran Suzhen¹, Shen Hongxia¹, Wei Jun¹, Zhang Kun¹, Huang Zejun^{2△}

(1. Department of Ultrasonography, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China;

2. Department of Ultrasonography, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the values of echocardiographic parameters for predicting the spontaneous closure of the ductus arteriosus in preterm infants. **Methods** A retrospective study of 110 preterm infants from October 2013 to October 2014 in our hospital was done. Examination was done at 1, 3, 7 d with echocardiography for those infants. Diameter of left atrium(LA), aortic root(AO) and arterial canal-related parameters (the smallest width of ductal color Doppler flow jet and the maximum velocity at the ductus) at first. Preterm infants in this study were divided into two groups. The early patent ductus arteriosus group included ones whoes ductus didn't closed spontaneous in 7 d, and the control group included ones whoes ductus closed spontaneous in 7 d, and then the echocardiographic parameters between the two groups were compared. **Results** (1)The rates of ductus arteriosus spontaneous closure in preterm infants at 3, 7 d were 70.9%(78/110), 78.2%(86/110), respectively. (2)When compared with the control group, The rate of LA/AO in patent ductus arteriosus group were higher than that of the control group($P<0.01$); The smallest width of ductal color Doppler flow jet in patent ductus arteriosus group were bigger than that of the control group($P<0.01$); The maximum velocity at the ductus in patent ductus arteriosus group were lower than that of the control group($P<0.05$). (3)The best critical points of the LA/AO, the smallest width of ductal color Doppler flow jet and the maximum velocity at the ductus of the spontaneous ductus arteriosus closure in preterm infants were 1.32 mm, 2.56 mm and 185.5 cm/s, respectively. **Conclusion** Echocardiography plays a significant role in prediction of the spontaneous closure of the ductus arteriosus in preterm infants.

[Key words] echocardiography, doppler, color; patent ductus arteriosus; preterm infant

近年来,国外报道早产儿的发生率呈持续上升趋势,美国发生率为 12%~13%,欧洲等其他发达国家为 5%~9%^[1]。随着新生儿重症监护及治疗技术的发展,早产儿的存活率不断提高,同时早产儿并发症的预防及治疗也已成为新生儿医学发展的重要方向。动脉导管未闭是一种较常见的先天性心脏病,约占先天性心脏病的 10%~15%,早产儿发病率较成熟儿高^[2]。当动脉导管左向右分流量大于体循环的 50%时,可出现肺血流增多、体循环血流减少,引起体循环各脏器灌注减少,可能引发脑室内出血^[3]、肺水肿^[4]、坏死性小肠结肠炎、支气管及肺发育不良等^[5-6],严重者可导致死亡。但药物治疗可能对早产儿的肝功能及肾功能有一定的药物不良反应^[6-7]。动脉导管未闭的诊断通常为超声心动图结合临床症状,但到目前为止,仍没有预测动脉导管未闭能否自然关闭的临床或超声诊断

标准^[8]。故若能寻求一种无创、准确、快捷的检查方法预测早产儿动脉导管能否早期自然关闭具有重要的临床价值和广泛的应用前景。而超声心动图检查具有无创、快捷的特点,特别适合早产儿动脉导管未闭的早期诊断。本研究旨在探讨早产儿动脉导管未闭超声参数预测其早期自然关闭的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2013 年 10 月至 2014 年 10 月出生后 24 h 内到重庆市妇幼保健院新生儿科住院首次检查存在动脉导管未闭的早产儿(孕周小于 37 周)进行前瞻性研究,不包括 7 d 内死亡者、合并其他先天性心脏病者(除卵圆孔未闭、三尖瓣生理性反流外)及 7 d 内因临床需要接受药物治疗者或手术关闭的动脉导管未闭治疗者,共计 110 名。分为动脉导管未闭组(出生后 7 d 内动脉导管仍开放者)及对照组(7 d 内动脉导管

* 基金项目:重庆市卫计委面上项目(20142103)。 作者简介:杨正春(1978-),主治医师,硕士,主要从事儿科超声诊断研究工作。

△ 通讯作者, E-mail: hzj1981@126.com。

自然关闭者)。动脉导管未闭组 24 例,男 11 例,女 13 例,出生孕周为 $30^{+2} \sim 36^{+6}$ 周,平均出生孕周 (33.3 ± 1.5) 周,体质量 $(2\ 230.9 \pm 325.5)$ g;对照组 86 例,男 42 例,女 44 例,出生孕周为 $30^{+2} \sim 36^{+6}$ 周,平均出生孕周 (33 ± 1.2) 周,体质量 $(2\ 246.5 \pm 306.5)$ g。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 GE Vividi(美国 GE 公司)彩色多普勒超声诊断仪,心脏探头(型号:6S;频率:3.0~7.0 MHz)。

1.2.2 检查时间及图像、数据采集 出生后 24 h 内入院,分别于 1、3、7 d 行超声心动图检查。由同一名经验丰富的超声医师使用同一台超声诊断仪完成图像采集、数据的测量。左心室长轴切面用 M 型测量左心房收缩末期内径(left atrial diameter, LA)、主动脉根部内径(aortic root inside diameter, AO)。大动脉短轴切面观察动脉导管是否闭合,若未闭合则观察动脉导管分流的方向,测量彩色血流最细处宽度并于动脉导管肺动脉侧测量最大左向右分流速度。各超声参数均测 3 个心动周期取其平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件分析数据,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿动脉导管自然关闭的时间与例数 110 名早产儿出生后 3 d 及 7 d 内动脉导管自然关闭率分别为 70.9%(78/110)及 78.2%(86/110);未关闭率分别为 29.1%(32/110)及 21.8%(24/110),见图 1、2。

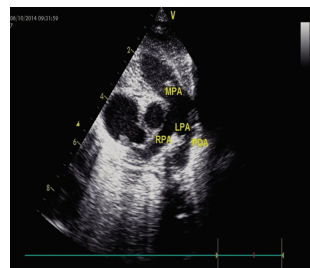


图 1 动脉导管未闭超声二维图像

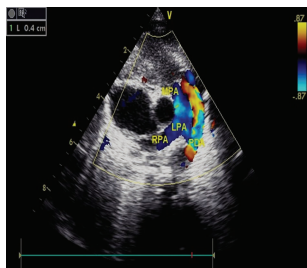


图 2 动脉导管未闭超声彩色多普勒图像

2.2 首次超声检查测值比较 动脉导管未闭组的 LA/AO、分流束最细处宽度均高于对照组 ($P < 0.01$),最大分流速度低于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.3 出生后 1 d 超声心动图参数 ROC 曲线结果比较 通过绘制 ROC 曲线得出动脉导管未闭早期自然关闭 LA/AO、分流束导管最细处宽度及导管最大分流速的最佳临界点分别为 1.32 mm、2.56 mm 及 185.5 cm/s。其为临界点预测早产儿动脉导管未闭早期自然关闭的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比,见表 2。LA/AO 的阳性似然比及阴性似然比分别为 3.46、0.31,即当 LA/AO > 1.32 mm 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿的 3.46 倍,当 LA/AO < 1.32 mm 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿的约 0.31 倍。分流束最细处宽度的阳性似然比及阴性似然比分别为 9.41、0.13,即当动脉导管内径大于 2.56 mm 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿的 9.23 倍,当动脉导管内径小于 2.56 mm 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿的约 0.13 倍。最大分流速度的阳性似然比及阴性似然比分别为 5.40、0.23,即当最大分流速小于 185.5 cm/s 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿

的 5.40 倍,当最大分流速大于 185.5 cm/s 时,该早产儿来自动脉导管未闭组患儿的可能性是来自对照组患儿的约 0.23 倍。

表 1 出生后 1 d 两组超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=86)	动脉导管未闭组 (n=24)	P
LA/AO	1.20 ± 0.08	1.32 ± 0.05	<0.01
分流束最细处宽度(mm)	2.10 ± 0.40	3.50 ± 0.60	<0.01
最大分流速度(cm/s)	216.36 ± 45.13	178.76 ± 43.25	<0.05

表 2 出生后 1 d 两组超声心动图参数 ROC 曲线结果比较

项目	最佳 临界点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性 似然比	阴性 似然比
LA/AO	1.32	75.6	78.2	3.47	0.31
分流束最细处宽度(mm)	2.56	88.5	90.6	9.41	0.13
最大分流速度(cm/s)	185.50	80.5	83.6	5.40	0.23

3 讨论

动脉导管是连接于主肺动脉和左锁骨下动脉开口以远的降主动脉之间的通道^[9],在胎儿时期是血液循环的主要通道。胎儿时期动脉导管呈持续开放状态是多种因素作用的结果,最主要的因素是花生四烯酸代谢产物前列腺素(prosta glandin, PGE2)与 PGI2 及氧分压低的作用^[10]。新生儿较胎儿期氧分压突然增加,抑制平滑肌钾离子通道,导致钙离子流入,引起动脉导管管壁平滑肌的收缩导致管壁增厚、管腔闭塞。足月儿动脉导管未闭一般在出生后 2 d 内发生完全性功能关闭^[10]。而早产儿动脉导管平滑肌发育不良,同时其平滑肌对氧分压的反应较成熟儿敏感性低,总之,胎龄越小,体质量越低,动脉导管未闭发生率越高^[11]。本研究中早产儿动脉导管早期未自然关闭率为 21.8%(24/110),与国内外的相关报道一致^[2,11]。

早产儿动脉导管发生率高,但目前国内外尚未见超声参数预测早产儿动脉导管早期自然关闭的相关文献报道。通过本研究发现,早产儿 LA/AO 比值动脉导管未闭组大于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。究其原因与动脉导管未闭的血流动力学改变有关,动脉导管未闭引起的病理生理学改变主要是通过导管引起的分流,分流量的大小与导管的内径及主、肺动脉的压差有关。由于主动脉在收缩期和舒张期的压力均超过肺动脉压,因而有连续不断的左向右分流的血液通过未闭动脉导管,使肺循环及左心房、左心室、升主动脉的血流量增加,左心负荷加重,导致左心房扩大^[12]。动脉导管未闭组经动脉导管分流量大,导致左心负荷加重,从而导致左心房增大,故 LA/AO 值大于对照组。反之,LA/AO 值越大,早期自然关闭的可能性越小。同时发现分流束最细处的宽度动脉导管未闭组明显大于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。可能原因有两方面,一方面由于动脉导管未闭组动脉导管管壁平滑肌发育不良情况较对照更明显导致动脉导管内径更宽,故动脉导管管壁收缩力较差^[11],从而导致早期自然关闭的可能性降低;另一方面由于动脉导管内径越宽,左向右分流量就越大,这也导致自然关闭的可能性降低。此外,本研究发现,动脉导管未闭组导管最大分流速度低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),原因在于动脉导管的自然关闭与导管的粗细有关,根据

流体力学的原理推测,导管越粗,两端压力差越小,分流流速越低,反之分流流速越快。当肺动脉压下降后,分流束通过收缩的导管受压将产生一个左向右的快速分流束,这标志导管正处于关闭状态,故对照组分流速高于动脉导管未闭组。此外,在本研究中通过绘制 ROC 曲线得出 LA/AO、导管最细处宽度及最大分流速度的最佳临界点分别为 1.32 mm、2.56 mm 及 185.5 cm/s。并得出相应的灵敏度、特异度,并测算出阳性似然比、阴性似然比。其中分流束最细处的宽度的灵敏度、特异度、阳性似然比及阴性似然比的试验指标最为理想,对临床具有重要的指导意义。若通过超声预测动脉导管自然关闭的可能性很小,临床医师将需采取干预措施^[13]。

综上所述,超声心动图参数对预测早产儿动脉导管未闭早期能否自然关闭具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. *Lancet*, 2008, 371(966): 75-84.
- [2] Aranda JV, Clyman R, Cox B, et al. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial on intravenous ibuprofen L-Lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely Low-Birth-Weight infants[J]. *Am J Perinatol*, 2009, 26(3): 235-245.
- [3] Sehgal A, Mcnamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(2): 105-113.
- [4] Evans N. Diagnosis of tile pretern patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(2): 114-122.
- [5] Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(11): 578-585.
- [6] Vieux R, Desandes R, Boubred F, et al. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of Life[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(2): 267-274.
- [7] Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): 1020-1030.
- [8] 陈佳, 李秋平, 张幸, 等. 早产儿动脉导管未闭高危因素分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(6): 377-381.
- [9] Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(2): 98-104.
- [10] Obladen M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure[J]. *Neonatology*, 2011, 99(2): 83-89.
- [11] Kluckow M. Oral ibupmfen and the patent ductus arteriosus: a new approach to an old problem[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(1): 4-5.
- [12] 纪东露. 经胸超声心动图在特发性肺动脉高压诊断中的临床价值[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(10): 101-103.
- [13] Ethington PN, Smith PB, Katakam LA, et al. Treatment of patent ductus arteriosus with bidirectional flow in neonates[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(5): 381-384.

(收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-18)

(上接第 2179 页)

284(29): 19705-19715.

- [9] Takano T, Tsutsumi S, Tomisato W, et al. Geranylgeranylacetone protects Guinea pig gastric mucosal cells from gastric stressor-induced apoptosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(7): 1546-1553.
- [10] Ke Y, Ning T, Wang B. Establishment and characterization of a SV40 transformed human fetal gastric epithelial cell line-GES-1[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1994, 16(1): 7-10.
- [11] Sun ZR, Liu HM, Yang ZZ, et al. Intestinal trefoil factor activates the PI3K/Akt signaling pathway to protect gastric mucosal epithelium from damage[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1123-1132.
- [12] Liu XH, Zhao LG, Liang J, et al. Component analysis and structure identification of active substances for anti-gastric ulcer effects in Radix Astragali by liquid chromatography and tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 960: 43-51.
- [13] Wu HL, Duan ZT, Jiang ZD, et al. Increased endoplasmic reticulum stress response is involved in Clopidogrel-Induced apoptosis of gastric epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74381.
- [14] Guo LH, Chen W, Zhu HT, et al. Helicobacter pylori Induces Increased Expression of the Vitamin D Receptor in Immune Responses[J]. *Helicobacter*, 2014, 19(1): 37-47.
- [15] Sysa-Shah P, Xu Y, Guo X, et al. Geranylgeranylacetone blocks Doxorubicin-Induced cardiac toxicity and reduces cancer cell growth and invasion through RHO pathway inhibition[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(7): 1717-1728.
- [16] Kim YW, Lee WH, Choi SM, et al. DA6034 promotes gastric epithelial cell migration and wound-healing through the mTOR pathway[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2): 397-405.
- [17] Wang L, Yu L, Zhang TL, et al. HMGB1 enhances embryonic neural stem cell proliferation by activating the MAPK signaling pathway[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(8): 1631-1639.
- [18] Hoshino T, Suzuki K, Matsushima TA, et al. Suppression of alzheimer's Disease-Related phenotypes by geranylgeranylacetone in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76306.
- [19] Hoogstra-Berends F, Meijering RA, Zhang DA, et al. Heat shock Protein-Inducing compounds as therapeutics to restore proteostasis in atrial fibrillation[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(3): 62-68.
- [20] Luo FC, Zhao L, Deng J, et al. Geranylgeranylacetone protects against morphine-induced hepatic and renal damage in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 694-700.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2015-02-16)