

动脉导管未闭与支气管肺发育不良发生风险相关性的 Meta 分析

张艳妮,李世玲,邓 春

(重庆医科大学附属永川医院新生儿科,重庆 402160)

摘要:目的 阐明动脉导管未闭(PDA)的管径大小是否与早产儿支气管肺发育不良(BPD)的关系。方法 通过检索 PubMed、EMbase、CochraneLibrary、Web of Science、CNKI 和万方等电子数据库查找 PDA 与支气管肺发育不良发生风险相关性的文献,检索时限截止至 2022 年 10 月。对纳入的文章进行质量评价,计算各比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI),采用 RevMan5.4 软件进行数据分析,用 I-Square(I^2)检验及敏感性分析探索异质性的来源。结果 最终纳入文献 6 篇,均为队列研究,纳入支气管肺发育不良早产儿合计 424 例,同期正常早产儿合计 1024 例。Meta 分析显示:与正常的早产儿相比,患有 PDA 的早产儿发生 BPD 的风险更高,差异有统计学意义($OR=1.49, 95\%CI:1.19\sim1.85, P<0.05$);导管直径 >1.5 mm 的 PDA 患儿发生 BPD 的风险是正常早产儿的 1.75 倍($OR=1.75, 95\%CI:1.20\sim2.53, P<0.05$)。结论 动脉导管未闭的早产儿发生支气管肺发育不良的风险高于动脉导管闭合的早产儿。同时,导管直径 >1.5 mm 的 PDA 早产儿患支气管肺发育不良的风险更高。

关键词:动脉导管未闭;支气管肺发育不良;早产儿

中图分类号:R563

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.18.006

文章编号:1006-1959(2023)18-0033-06

Meta-analysis of the Correlation Between Patent Ductus Arteriosus and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia

ZHANG Yan-ni, LI Shi-ling, DENG Chun

(Department of Neonatology, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: **Objective** To clarify the relationship between the diameter of patent ductus arteriosus (PDA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants. **Methods** The literature on the correlation between PDA and the risk of bronchopulmonary dysplasia was searched by searching PubMed, EMbase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang and other electronic databases until October 2022. The quality of the included articles was evaluated, and the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were calculated. RevMan5.4 software was used for data analysis, and I-Square (I^2) test and sensitivity analysis were used to explore the sources of heterogeneity. **Results** Finally, 6 articles were included, all of which were cohort studies. A total of 424 premature infants with bronchopulmonary dysplasia and 1024 normal premature infants were included. Meta-analysis showed that compared with normal preterm infants, preterm infants with PDA had a higher risk of BPD, and the difference was statistically significant ($OR=1.49, 95\%CI:1.19\sim1.85, P<0.05$); the risk of bronchopulmonary dysplasia in PDA with ductus diameter >1.5 mm was 1.75 times higher than that in normal premature infants ($OR=1.75, 95\%CI:1.20\sim2.53, P<0.05$). **Conclusion** The risk of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with patent ductus arteriosus is higher than that in premature infants with ductus arteriosus closure. At the same time, PDA preterm infants with catheter diameter >1.5 mm have a higher risk of bronchopulmonary dysplasia.

Key words: Patent ductus arteriosus; Bronchopulmonary dysplasia; Premature infant

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿的一种慢性肺部疾病,是由发育中的未成熟肺的损伤和修复之间的失衡引起的。肺泡简化和肺血管畸形是大多数 BPD 患儿的组织病理学特征^[1]。早产儿 BPD 的发生是一个多因素的过程,包括产前和产后暴露。BPD 的变化始于子宫,受到产

前类固醇、胎龄、出生体重、性别和母体炎症的影响。出生后则受机械通气、过量氧气暴露、出生后感染、营养和生长以及某些药物的影响^[2-4]。动脉导管是胎儿循环中一种特殊的结构,在出生后的适应过程中会自动闭合。然而,高达 70%的极早产儿在心肺转换期后可能有持续性动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)。这一人群中的 PDA 与新生儿发病率的增加有关^[5]。PDA 也被认为是 BPD 的危险因素,特别是在使用机械通气超过 48 h 的婴儿中^[6-8]。目前,越来越多的研究认为,对动脉导管分流范围或分流时间的全面评估相比,单纯的动脉导管未闭合并不是 BPD 的重要危险因素。本研究该领域的相关

作者简介:张艳妮(1997.12-),女,湖南邵阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事儿科疾病相关研究

通讯作者:邓春(1968.5-),女,四川绵阳人,博士,主任医师,主要从事新生儿支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠等疾病的研究

文献进行荟萃分析,以阐明动脉导管的管径大小是否与早产儿的BPD有关。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)和万方数据库,检索时限从建库至2022年10月,查找有关动脉导管未闭与支气管肺发育不良的研究,同时追溯相关文献的参考文献,语种限中文和英文。本研究遵守系统审查和荟萃分析(PRISMA)准则首选报告项目提出的建议^[9],并已在 Prospero 上进行注册,编号为 CRD42022364147。

1.1.1 英文文献检索词和检索式 以 PubMed 为例:
(((Ductus Arteriosus, Patent) OR (patent ductus arteriosus)) OR (ductus arteriosus)) OR (PDA)) AND
(((Dysplasia, Bronchopulmonary) OR (Bronchopulmonary dysplasia)) OR (BPD))。

1.1.2 中文文献检索词和检索式 以 CNKI 为例:
((篇摘=‘支气管肺发育不良’) AND (篇摘=‘动脉导管未闭’))。

1.2 文献纳入标准 ①研究类型:病例对照研究或队列研究;②研究对象:支气管肺发育不良的早产儿和正常早产儿中患有动脉导管未闭的部分早产儿;③提供了可以用来分析 PDA 和 BPD 之间关系的基本数据;④有完善超声心动图检查用来估计动脉导管分流的严重程度。

1.3 文献排除标准 ①无法提取原始数据且通过各种渠道索取无果,数据计算有误或质量较差的文献(NOS 评分<3分);②对于重复发表的文献,只收集所选研究方法描述的最详细、最完整的研究数据;③综述、病例报告、病例分析、社论、动物研究、细胞研究。

1.4 文献筛选 由2名审查员根据纳入和排除标准独立筛选文献,从筛选的研究中提取数据,第3名审查员检查数据提取的完整性和准确性。

1.5 资料提取 从每项研究中提取的数据包括第一作者姓名、发表年份、研究区域、数据中心数量、样本量、研究设计、动脉导管未闭的持续时间和分流程程度、孕周和出生体重等。

1.6 文献质量评价 使用纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 分别对纳入研究进行质量评价。该量表总分为9分,由选择偏向(0~4分)、可比性(0~2分)和结局(0~3分)组成。3名

评估者独立评估每项研究的方法质量,任何差异都通过讨论解决。1~3、4~6、7~9分分别为低、中、高质量文献。

1.7 统计学方法 使用 RevMan5.4 软件对研究进行 Meta 分析。异质性检验采用 I^2 统计量和 P 值检验,若无显著异质性($P>0.10$, $I^2<50\%$),则采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。同时应用敏感性分析,逐个将每个研究从分析中移除,比较取出前后的 OR 值。当 OR 值有重大变化时,选择排除异质性较大的文献。纳入文献是否存在偏倚采用漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 文献检索结果及特征 共检索到文献 7359 篇,其中中文文献 876 篇,英文文献 6483 篇。排除重复发表文献 3087 篇,初步阅读标题或摘要剔除文献 4250 篇,因缺乏相关暴露、必要的结果或无法获得全文等排除 18 篇文献,最终纳入 6 篇文献^[5,10-14]。文献筛选流程见图 1。6 项研究均为回顾性队列研究,包括 424 例支气管肺发育不良患儿和 1024 例正常早产儿,所有研究都发表于 2012–2022 年,5 项研究为胎龄<28 周的早产儿^[5,10-13],3 项研究在欧洲进行^[5,13,14],1 项在我国^[12],2 项在美国^[10,11]。所有研究都描述了 PDA 和 BPD 的诊断标准,包括临床表现和超声心动图。纳入研究的一般情况见表 1。

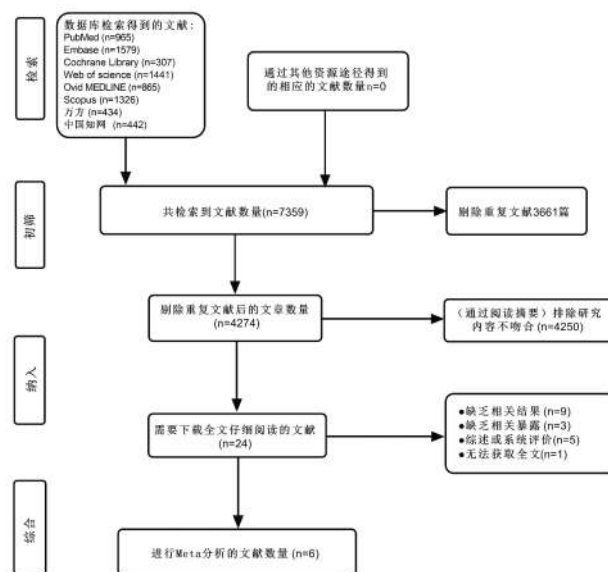


图1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者及年份	国家	研究类型	混杂因素匹配	样本量
Deng Y 2022	China	RC	胎龄<28 周,机械通气持续时间	135
Mirza H 2019	America	RC	胎龄<29 周,孕妇绒毛膜羊膜炎,机械通气时间,严重 IVH	273
Clyman RI 2020	America	RC	胎龄<28 周,出生第 1 天内插管,LOS,液体限制,任何 PDA 治疗	423
Schena F 2015	Italy	RC	胎龄<28 周,出生体重,5 min Apgar 评分,RDS,外科治疗	242
Sellmer A 2013	Denmark	RC	胎龄<28 周	183
Tauzin L 2012	France	RC	25~31 周,性别,出生体重,产前激素使用,早发或迟发型败血症,表面活性物质的应用,机械通气时间,液体限制	192

第一作者及年份	PDA 导管大小	PDA 持续时间	NOS(分)
Deng Y 2022	PDA, 1.009 (0.977~1.043) >2.5 mm, 1.060 (1.005~1.118) >1.5 mm, 0.998 (0.959~1.039)	-	8
Mirza H 2019	>1.5 mm, 1.37(1.03~1.82)	持续 PDA 1.37(1.03~1.82)	7
Clyman RI 2020	>1.5 mm	<7 d, 0.36(0.09~1.36) 7~13 d, 1.46(0.67~3.14) ≥14 d, 4.09(2.32~7.22)	6
Schena F 2015	<1.5 mm, 1.08(0.78~1.49) >1.5 mm, 1.7(1.09~2.66)	>7 d	8
Sellmer A 2013	PDA, 2.4(0.8~7.6) <1.5 mm, 1.0(0.2~4.7) >1.5 mm, 3.7(1.0~14)	>3d	9 6
Tauzin L 2012	1.547 (0.428~5.594)	持续 PDA 1.547 (0.428~5.594)	

注:IVH:脑室内出血;LOS:迟发型败血症;RC:回顾性队列研究

2.2 纳入文献偏倚风险评估 在 6 项研究中,4 项研究的评分在 7 分以上^[5, 11, 12, 13],2 项研究的评分为 6 分^[10, 14],见表 2。

2.3 Meta 分析

2.3.1 PDA 与 BPD 的关系 共 6 项研究^[5, 10-14]报告了 PDA 与 BPD 发生的关系,其结果存在明显的异质性($I^2=62\%$, $P=0.04$)(图 2),因此进行敏感性分析,发现 Deng Y 等^[12]的研究是异质性的主要来源,故将其排除,再进行 Meta 分析,结果显示 PDA 早产儿发生

BPD 的风险是非 PDA 早产儿的 1.49 倍($OR=1.49, 95\%CI: 1.19\sim1.85, P=0.0004$),见图 3。

2.3.2 导管直径>1.5 mm 的 PDA 与 BPD 的关系 有 3 项研究^[5, 10, 13]报告了导管直径>1.5 mm 的 PDA 对发生 BPD 的影响,森林图显示导管直径>1.5 mm 的 PDA 患儿发生 BPD 的风险是非 PDA 早产儿的 1.75 倍($OR=1.75, 95\%CI: 1.20\sim2.53, P<0.05$),见图 4。

2.3.3 发表偏倚 通过绘制漏斗图考察本研究中是否存在发表偏倚,漏斗图对称,没有发表偏倚,见图 5。

表 2 纳入研究的偏倚风险评估

第一作者及年份	暴露队列的代表性	非暴露队列的选择	暴露的确定	研究开始前没有研究对象发生结局事件	设计可比性	分析可比性	结局事件的评估	随访时间	评分(分)
Deng Y 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Mirza H 2019	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Clyman RI 2020	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Schena F 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sellmer A 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Tauzin L 2012	1	0	1	1	1	1	1	0	6

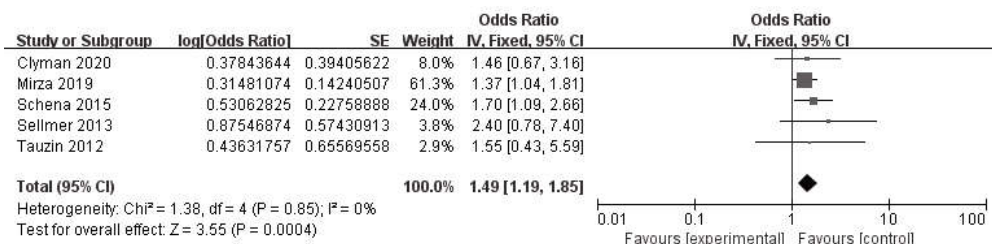


图 2 PDA 与 BPD 关系的森林图

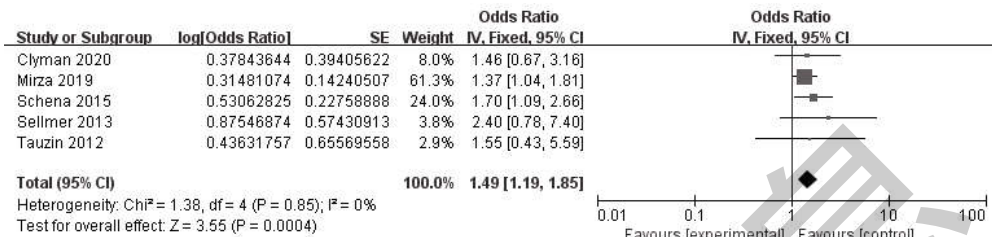


图 3 PDA 与 BPD 关系的森林图 (排除异质后)

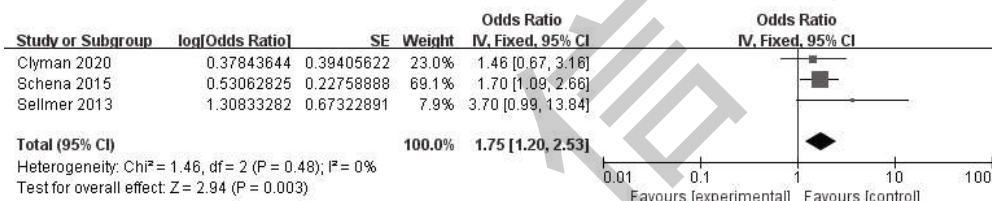


图 4 导管直径>1.5 mm 的 PDA 与 BPD 关系的森林图

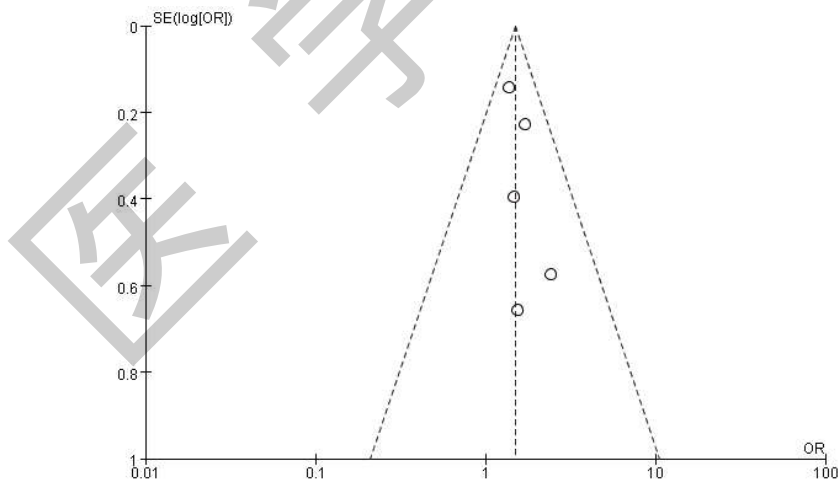


图 5 漏斗图

3 讨论

支气管肺发育不良为引起持续性呼吸窘迫的慢性肺部疾病,其病因复杂,至今尚未阐明。在过去的十几年来,许多研究探讨了动脉导管未闭与支气管肺发育不良发生风险的关系,但至今仍无明确结论。

本次 Meta 分析结果表明,动脉导管未闭可以增

加早产儿支气管肺发育不良的风险,这可能涉及以下机制:动脉导管未闭在极低出生体重儿中几乎普遍存在,由于出生后肺血管阻力降低,全身血管阻力增加,出生后血流方向由右向左变为由左向右。动物和人类观察研究的证据表明,长期接触血流动力学显著的动脉导管未闭可能会导致肺水肿、肺顺应性

下降、肺功能受损和肺泡发育受阻,从而导致支气管肺发育不良的发生^[15-17]。肺泡表面与周围毛细血管床之间距离的增加限制了气体分子的扩散,临床上以低氧血症为特征。这些影响可以通过吸入氧气或增加肺泡扩张压来缓解。然而,临床前数据表明^[18],暴露于未成熟肺中的高氧可导致肺泡阻塞,并形成异质性、简化的肺结构。同时,肺血流量的增加会使血管静水压升高,导致肺水肿和肺顺应性下降^[19-21],需要增加机械支持的程度和时间,这可能会导致呼吸机所致肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)。长期暴露于机械通气可诱导新生儿肺泡细胞凋亡和炎症级联,从而导致支气管肺发育不良的发生^[5,20]。

本研究结果表明,更严重的动脉导管未闭婴儿患支气管肺发育不良的风险增加。这与 El-Khuffash A 等^[22]的研究相符合,该研究表明,根据在动脉导管未闭治疗期间测量的有血流动力学意义的超声心动图标准,动脉导管未闭严重程度的综合评分可以预测晚期支气管肺发育不良或死亡的发生。

在大多数极早产儿中,动脉导管未闭在胎龄完全纠正之前自发关闭,其呼吸结果也得到改善,中到重度支气管肺发育不良的发生率随之下降^[23-25]。尽管有证据表明动脉导管未闭和支气管肺发育不良之间有很强的相关性,但许多动脉导管未闭治疗的随机对照试验并没有证明包括支气管肺发育不良在内的新生儿发病率有任何持续的下降^[26-28]。在最近的 PDA-TOLERATE 试验中,早期治疗并没有降低早产儿支气管肺发育不良或死亡的风险^[29]。事实上,一些研究表明,通过内科或外科治疗动脉导管未闭与支气管肺发育不良的恶化有关^[30,31],这可能与动脉导管未闭治疗相关的并发症,如肺液潴留和肺部炎症有关。患者选择、动脉导管未闭分类、支气管肺发育不良诊断以及接受治疗的患者的阶段和年龄,这些显著的实际差异可能是导致结果不一致的因素。可能有一部分患有动脉导管未闭的支气管肺发育不良患者可能从动脉导管关闭中受益,或者可能面临动脉导管关闭的风险。因此,未来的研究应该在研究设计中考虑多个变量,以确定支气管肺发育不良患者的这些亚组。

本次研究分析了动脉导管未闭与支气管肺发育不良的关系,但存在以下局限性:①本次所有研究都是回溯性的,因此可能存在发表偏倚的风险;②尽管

本研究通过 P 检验对研究间的异质性进行了度量,但本次纳入分析的研究数量有限,这将影响异质性的统计检验力。随着未来越来越多的研究报道,早产儿动脉导管未闭与支气管肺发育不良风险的关系值得进一步的评估。

综上所述,动脉导管未闭与早产儿支气管肺发育不良之间存在相关性,持续的导管直径 >1.5 mm 的动脉导管未闭婴儿患支气管肺发育不良的风险增加。因此,强调动脉导管未闭的早期筛查和早期治疗对降低支气管肺发育不良的风险非常重要。但该结论还有待多中心、大样本、高质量的队列研究来证实。

参考文献:

- [1]Kalikkot Thekkeveedu R,Guaman MC,Shivanna B.Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology[J].Respir Med,2017,132:170-177.
- [2]Viscardi RM.Perinatal inflammation and lung injury[J].Semin Fetal Neonatal Med,2012,17(1):30-35.
- [3]Trembath A,Laughon MM.Predictors of bronchopulmonary dysplasia[J].Clin Perinatol,2012,39(3):585-601.
- [4]Carmichael SL,Kan P,Gould JB,et al.Maternal prepregnancy body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia[J].Pediatr Res,2017,82(1):8-13.
- [5]Schena F,Francescato G,Cappelleri A,et al.Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia[J].J Pediatr,2015,166(6):1488-1492.
- [6]Brown ER.Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus[J].J Pediatr,1979,95(5 Pt 2):865-866.
- [7]Cokyaman T,Kavuncuoglu S.Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: A 3-year retrospective study[J].North Clin Istanbul,2019,7(2):124-130.
- [8]Clyman RI,Hills NK,Cambonie G,et al.Patent ductus arteriosus, tracheal ventilation, and the risk of bronchopulmonary dysplasia[J].Pediatr Res,2022,91(3):652-658.
- [9]Moher D,Liberati A,Tetzlaff J,et al.Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J].PLoS Med,2009,6:e1000097.
- [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.
- [11]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.

[12] 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.

[13] Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(6): F505–F510.

[14] Tauzin L, Joubert C, Noel AC, et al. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low–birth-weight infants[J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(4): 419–423.

[15] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta–analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603–605.

[16] Chang LY, McCurnin D, Yoder B, et al. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(3): 299–302.

[17] Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): 1020–1030.

[18] Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(2): 640–646.

[19] Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation[J]. *Biol Neonate*, 1980, 38(1–2): 96–105.

[20] Groneck P, Götz–Speer B, Oppermann M, et al. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high–risk preterm neonates[J]. *Pediatrics*, 1994, 93(5): 712–718.

[21] Herget J, Hampl V, Povysilova V, et al. Long–term effects of prenatal indomethacin administration on the pulmonary circulation in rats[J]. *European Respiratory Journal*, 1995, 8(2): 209–215.

[22] 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.

[23] de Carvalho Nunes G, Wutthigat P, Simoneau J, et al. Natural evolution of the patent ductus arteriosus in the extremely premature newborn and respiratory outcomes[J]. *J Perinatol*, 2022, 42(5): 642–648.

[24] Semberova J, Sirc J, Miletin J, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g [J]. *Pediatrics*, 2017, 140(2): e20164258.

[25] Rolland A, Shankar–Aguilera S, Diomandé D, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100 (1): F55–F58.

[26] Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat[J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(1): 46–51.

[27] Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): CD003481.

[28] Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 689–94.e1.

[29] Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA–TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate–to–Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age[J]. *J Pediatr*, 2019, 205: 41–48.e6.

[30] Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population–Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes[J]. *Neonatology*, 2017, 111(4): 367–375.

[31] Sung SI, Chang YS, Chun JY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants[J]. *J Pediatr*, 2016, 177: 66–71.e1.

收稿日期: 2022–11–14; 修回日期: 2022–12–07

编辑/成森