

早期预测早产儿动脉导管未闭的临床指标研究

曾雅丽^a, 黄鹏^b, 刁诗光^a, 刘晓燕^a, 邱建武^a, 陈亚丽^a

作者单位: 汕头大学医学院附属粤北人民医院, ^a新生儿科, ^b儿科, 广东 韶关 512026

基金项目: 广东省韶关市科技计划项目(2017cx/014)

摘要:目的 探讨可早期预测早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)的临床指标。方法 采用前瞻性观察研究, 选择2017年1—12月生后24 h内入住汕头大学医学院附属粤北人民医院治疗的61例早产儿(胎龄<37周)为研究对象, 超声心动图检查存在早产儿症状性PDA(significant PDA, sPDA)的26例为观察组, 无sPDA的35例为对照组, 其中观察组给予布洛芬混悬液口服治疗后, 第1个疗程结束后复查超声心动图检查, 仍存在sPDA的为持续开放组, 无sPDA的为关闭组。生后检测血浆B型脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白T(cTnT)、降钙素原(PCT)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血小板计数(PLT), 比较观察组与对照组、持续开放组与关闭组各临床指标间的差异, 通过ROC曲线制定药物干预指征。结果 观察组血浆BNP、cTnT、NSE水平分别为(3 483.00 ± 1 560.11) pg/mL、(89.17 ± 35.67) pg/mL、(100.06 ± 84.81) ng/mL, 均高于对照组(2 380.65 ± 1 105.15) pg/mL、(62.62 ± 17.89) pg/mL、(60.69 ± 35.17) ng/mL, 差异有统计学意义($P=0.002, 0.001, 0.037$); PCT、PLT水平在两组中差异无统计学意义($P>0.05$)。各临床指标在关闭组与持续开放组中差异无统计学意义($P>0.05$)。当NSE处于57.28 ng/mL时, 灵敏度0.600, 特异度0.618; BNP处于2 430.00 pg/mL时, 灵敏度0.800, 特异度0.618; cTnT处于67.70 pg/mL时, 灵敏度0.680, 特异度0.618, 需要药物干预。结论 血浆BNP、cTnT、NSE在早期预测早产儿PDA及指导药物治疗方面具有重要意义。

关键词: 动脉导管未闭; 利钠肽, 脑; 肌钙蛋白T; 受体, 降钙素; 磷酸丙酮酸水合酶; 血小板计数; 布洛芬; 早期诊断; 婴儿, 早产

Study on clinical indicators for early prediction of patent ductus arteriosus in premature infants

ZENG Yali^a, HUANG Peng^b, DIAO Shiguang^a, LIU Xiaoyan^a, QIU Jianwu^a, CHEN Yali^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Neonatology, ^bDepartment of Pediatric, Yuebei People's Hospital, Shantou University Medical College, Shaoguan, Guangdong 512026, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical indicators for early prediction of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. **Methods** Sixty-one premature infants (gestational age <37 weeks) in Yuebei People's Hospital affiliated to Shantou University Medical College within 24 hours after birth from January 2017 to December 2017 were selected by a prospective observational study. 26 preterm infants with sPDA were selected as the observation group and 35 preterm infants without sPDA were selected as the control group. The observation group received oral treatment with Ibuprofen suspension, and the first course of treatment ended. After reviewing the echocardiography, there were still sPDAs in the continuous open group and no sPDA in the closed group. The plasma B-type natriuretic peptide (BNP), cardiac troponin T (cTnT), procalcitonin (PCT), neuron-specific enolase (NSE) and platelet (PLT) count were measured after birth. The differences between clinical indexes of the observation group, the control group, the continuous open group and the closed group were compared. The indicators of drug intervention were established by ROC curve. **Results** The plasma BNP, cTnT and NSE in the observation group were higher than those in the control group [(3 483.00 ± 1 560.11) pg/mL vs. (2 380.65 ± 1 105.15) pg/mL, (89.17 ± 35.67) pg/mL vs. (62.62 ± 17.89) pg/mL, and (100.06 ± 84.81) ng/mL vs. (60.69 ± 35.17) ng/mL; $P=0.002, 0.001, 0.037$], there were no significant differences in PCT and PLT levels between the two groups. There was no significant difference in clinical indicators between closed group and continuous open group ($P>0.05$). When NSE was 57.28 ng/mL, sensitivity was 0.600 and specificity was 0.618; when BNP was 2 430.00 pg/mL, sensitivity was 0.800 and specificity was 0.618; when cTnT was 67.70 pg/mL, sensitivity was 0.680 and specificity was 0.618, requiring drug intervention. **Conclusion** The plasma BNP, cTnT and NSE are of great significance in early prediction and the guidance of drug therapy of patent ductus arteriosus in premature infants.

Key words: Ductus arteriosus, patent; Natriuretic peptide, brain; Troponin T; Receptors, calcitonin; Phosphopyruvate hydratase; Platelet count; Ibuprofen; Early diagnosis; Infant, premature

动脉导管连接于主动脉弓降部与肺动脉之间,是胎儿期血液循环的重要通道。动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)是指生后 72 h 动脉导管仍持续开放,是新生儿常见的先心病之一。早产儿因动脉导管组织发育不成熟,更易出现 PDA。早产儿症状性 PDA(significant PDA,sPDA)左向右持续分流量大,心肺负荷增加,体循环灌注不足,可引起各种并发症(如慢性肺疾病、早产儿视网膜病变、脑室内出血,坏死性小肠结肠炎等),甚至导致死亡^[1],因此早期诊断、干预有重要意义。超声心动图是诊断 sPDA 的金标准,但不能单独预测 sPDA 的结局,并且床边检查不易普及,存在操作人员主观因素等。因此有必要选择简便、安全、客观的临床指标早期评估早产儿动脉导管预后的临床应用价值,为早产儿 PDA 早期预防、治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—12 月生后 24 h 内入住汕头大学医学院附属粤北人民医院新生儿重症监护病房的 61 例早产儿(胎龄 <37 周)作为研究对象。所有研究对象出生后 3~7 d 行超声心动图检查,根据超声结果分为观察组(sPDA,26 例)和对照组(无 sPDA,35 例)。sPDA 诊断标准^[2-3]为超声心动图证实有 PDA(动脉导管直径大于 1.5 mm),存在左向右分流,并具有以下临床表现之一者:(1)胸骨左缘上方可闻及连续性或收缩期杂音;(2)心前区搏动明显;(3)心率持续大于 160 次/分;(4)水冲脉;(5)脉压差大于 25 mmHg;(6)胸部 X 线示心脏扩大,肺纹理增多。布洛芬为非甾体抗炎药,通过抑制前列腺素的合成,促进动脉导管关闭。观察组给予布洛芬混悬液(扬州市三药制药有限公司,生产批号 20160808-2 至 20170703-2)口服治疗,3 d 后复查超声心动图检查,仍存在 sPDA 的为持续开放组,无 sPDA 的为关闭组。对照组无须使用布洛芬治疗。排除标准:病儿有染色体疾病或合并有其他心脏畸形的早产儿;合并有消化道出血,颅内出血,血小板减少症病儿,不能接受布洛芬口服治疗病儿;提前出院及死亡的病儿。

1.2 方法 采用前瞻性观察研究。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病儿监护人对研究方案签署知情同意书。

1.2.1 超声心动图 汕头大学医学院附属粤北人民医院超声科美国 GE LOGIQ E 便携式多普勒彩超诊断仪,超声科专人操作。

1.2.2 sPDA 药物治疗 符合 sPDA 诊断标准的早产儿,排除药物禁忌证,布洛芬混悬液口服首剂 10 mg/kg,每间隔 24 h 给予第 2、3 剂,均为 5 mg/kg。第 1 个疗程结束后进行超声判定及临床评估,如仍符合 sPDA,进行第 2 疗程布洛芬治疗。

1.2.3 观察指标 记录胎龄,出生体质量,性别,分娩方式,生后 1 d 采集静脉血 1 mL 检测血细胞计数(采用日本希森美康全自动血液体液分析仪 XN-2000,参考值为 $100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$),生后 2~3 d 采集静脉血 2 mL 检测 BNP、cTnT、PCT、NSE(均采用瑞士 Roche cobas 8000 全自动化学发光免疫分析仪,参考值分别为 0~100 pg/mL、0~14 pg/mL、0~0.05 ng/mL、0~15.2 ng/mL)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。计量资料符合正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间应用两独立样本 t 检验;不符合正态分布者以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较应用非参数秩和检验。计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价临床指标的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿一般资料 两组早产儿在胎龄、体质量、性别、分娩方式等一般情况比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。61 例早产儿有 26 例(42.6%)发生 sPDA,经第 1 个疗程布洛芬治疗后复查超声心动图,有 13 例(50%)PDA 仍大于 1.5 mm,经第 2 个疗程治疗后,均未发生 sPDA。见表 1。

表 1 两组早产儿的一般资料对比

组别	例数	性别(男/女)/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量/(g, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式(阴道分娩/剖宫产)/例
对照组	35	17/18	33.6 $\pm$ 1.5	2 027 $\pm$ 543	11/24
观察组	26	13/13	33.9 $\pm$ 1.3	1 955 $\pm$ 405	11/15
$t(\chi^2)$ 值		0.012	0.809	0.564	0.766
P 值		0.912	0.422	0.575	0.382

2.2 两组早产儿各临床指标的比较 两组早产儿中,观察组血浆 BNP、cTnT、NSE 均大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),PCT、PLT 在两组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血浆 NSE、BNP、cTnT 用于早期预测早产儿 sPDA 的 ROC 分析结果 血浆 NSE、BNP、cTnT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.696、0.736、0.752,提示

这三项临床指标用于早期预测早产儿 sPDA 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),面积的 95% 置信区间分别为(0.560 ~ 0.832)、(0.603 ~ 0.869)、(0.621 ~ 0.882)。NSE 处于 57.28 ng/mL 时,灵敏度为 0.600,特异度为 0.618;BNP 处于 2 430.00 pg/mL 时,灵敏度为 0.800,特异度为 0.618;cTnT 处于 67.70 pg/mL 时,灵敏度为 0.680,特异度为 0.618,结合超声心动图及临床表现结果,可诊断 sPDA,需要药物干预。

2.4 关闭组与持续开放组各临床指标比较 观察组中,经第 1 个疗程布洛芬治疗后,关闭组与持续开放组患儿各临床指标比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

新生儿出生后随呼吸建立、动脉血氧分压升高及前列腺素分泌减少,动脉导管平滑肌收缩,于生后 10~15 h 动脉导管发生功能性关闭,3 个月达解剖学关闭。早产儿因动脉导管肌层发育不成熟,对氧诱导平滑肌收缩的机制不成熟,对血管活性物质的反应敏感性降低,导致生后动脉导管不能及时关闭。PDA 的左向右分流,可导致肺循环血流量过多和体循环血流量减少,早产儿重要器官对低灌注敏感常引起一系列并发症,甚至死亡^[4]。早产儿胎龄越小,出生体质量越低,PDA 的发生率越高,体质量小于 1 500 g 的极低出生体质量儿 PDA 的发生率 50%~70%。胎龄小于 28 周早产儿 PDA 发生率高于 75%^[5]。在本研究中,早产儿 PDA 的发生率为 42.6%,考虑与本研究对象中体质量小于 1 500 g 的早产儿占比小有关。

超声心动图是诊断 PDA 的金标准,目前临床上认为超声提示 PDA 直径大于 1.5 mm 为 sPDA 诊断指标之一^[6]。但是超声心动图不能预测 PDA 的结

局,也不能指导临床更早期干预。选择适当的临床指标早期判断早产儿动脉导管预后及指导早期干预非常重要^[7]。

早产儿出生往往合并宫内窘迫,缺氧窒息,宫内感染,新生儿呼吸窘迫综合征等,均可加重早产儿动脉导管的持续开放,有血流动力学改变的 PDA 可进一步加重心脏负荷及颅脑损伤等。BNP 可以反映左心室功能的变化,cTnT 可以早期反映心肌损伤,NSE 在新生儿窒息引起神经元损伤后可大量释放,新生儿感染可引起 PCT 升高及 PLT 减少。故通过早期检测上述临床指标,可了解早产儿窒息、脏器功能损害、感染等程度,从而进一步判断早产儿动脉导管预后,达到早期干预的目的。

窒息是早产儿的常见死因,可引起多脏器功能损害,其中心脏是最易受损的主要脏器之一,窒息又可以加重动脉导管持续开放,加重肺血容量和左心室容量负荷。BNP 主要由心室肌细胞合成与分泌,但心室的储备量很少。当心室容量和压力负荷增加时,心肌细胞受到牵张刺激,促使 BNP 合成,并释放入血,故血浆 BNP 能敏感而特异地反映心室功能尤其是左室功能变化。胎儿时期 BNP 即有表达,生后 1 周内血浆 BNP 水平生理性升高,与宫内窘迫、生后失去胎盘低压力系统、心室容量及压力负荷增加等有关^[8]。PDA 引起心脏容量及压力负荷升高,刺激 BNP 进一步上升^[9]。近年来文献报道,BNP 已成为评价早产儿有显著血流动力学影响的 PDA(hsPDA)严重程度的有效的生物标志物^[10]。Mine 等^[11]研究显示,出生 24~96 h 早产儿 hsPDA 组血 BNP 水平显著高于非 hsPDA 组。Holmström 等^[9]结合临床及超声心动图的研究后,认为血浆 BNP 水平在 PDA 的早产儿异常偏高,并能反映导管

表 2 两组早产儿临床指标的比较

组别	例数	BNP/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	cTnT/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	PCT/[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	NSE/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	PLT/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
对照组	35	2 380.65 $\pm$ 1 105.15	62.62 $\pm$ 17.89	3.44(1.10, 8.51)	60.69 $\pm$ 35.17	224.51 $\pm$ 62.69
观察组	26	3 483.00 $\pm$ 1 560.11	89.17 $\pm$ 35.67	3.64(1.29, 9.30)	100.06 $\pm$ 84.81	222.88 $\pm$ 54.14
$t(Z)$ 值		3.232	3.484	(-0.350)	2.229	0.106
P 值		0.002	0.001	0.726	0.033	0.916

注:BNP 为 B 型脑钠肽、cTnT 为肌钙蛋白 T、PCT 为降钙素原、NSE 为神经元特异性烯醇化酶、PLT 为血小板计数

表 3 早产儿动脉导管未闭 26 例经布洛芬混悬液口服治疗后动脉导管关闭组与持续开放组临床指标比较

组别	例数	BNP/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	cTnT/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	PCT/[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	NSE/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	PLT/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
关闭组	13	3 622.60 $\pm$ 1 743.77	83.42 $\pm$ 30.61	3.45(1.42, 9.14)	93.46 $\pm$ 84.10	235.26 $\pm$ 54.78
持续开放组	13	3 292.63 $\pm$ 1 326.15	97.00 $\pm$ 41.86	3.82(0.89, 9.78)	108.45 $\pm$ 89.04	206.00 $\pm$ 50.81
$t(Z)$ 值		0.543	0.944	(-0.285)	0.441	1.412
P 值		0.592	0.354	0.775	0.663	0.171

注:BNP 为 B 型脑钠肽、cTnT 为肌钙蛋白 T、PCT 为降钙素原、NSE 为神经元特异性烯醇化酶、PLT 为血小板计数

的分流程度。Sanjeev 等^[12]将临床怀疑 hsPDA 的早产儿纳入研究,发现高 BNP 水平与 hsPDA 具有相关性,同时进一步证明 BNP 水平在动脉导管闭合后显著下降。本研究显示,早产儿 sPDA 的血浆 BNP 水平高于无 sPDA 患儿,与文献结果一致,BNP 对于早期预测早产儿动脉导管预后有重要提示意义,当 BNP 大于 2 430.00 pg/mL 时,建议尽早药物治疗。Choi 等^[13]在一项前瞻性队列研究中测定 66 例早产儿出生第 3 天的 BNP 水平,同时进行超声评价,依据临床和超声心动图的标准定义,发展成为 hsPDA 的早产儿,血浆 BNP 水平(2 896 ng/L)与无 hsPDA 早产儿(489 ng/L)及 DA 已闭合早产儿(82 ng/L)相比较差异有统计学意义。黄慧洁等^[14]研究表明氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)值为 2 478 pmol/L 时其对诊断 PDA 的特异性是 86%,敏感性是 86%。各项研究中 BNP、NT-proBNP 的临界值制定的范围不一致,可能与研究对象纳入标准、检测日龄、检测方法和试剂不同有关,需要临床进一步行前瞻性研究完善诊断标准。

cTnT 特异性存在于心肌细胞内,2002 年公布的“心肌损伤标志物的应用准则”中建议,将 cTnT 或心肌肌钙蛋白 I(cTnI)取代肌酸激酶同工酶(CK-MB)成为检出心肌损伤的金标准^[15]。新生儿窒息后心肌损伤或心功能障碍发生率高达 50%~78%^[16]。有研究表明血清 cTnT 水平能评估围产窒息新生儿心肌细胞损伤严重程度,cTnT 持续升高预示着严重的心血管问题和较差的预后^[17]。国外一项研究结果显示:cTnT 水平与 PDA 导管内径、左心房/主动脉内径比密切相关;布洛芬促进动脉导管关闭或结扎动脉导管后,cTnT 水平也随之显著下降;cTnT 水平的升高提示 PDA 对心肌的潜在损害^[18]。国内杨长仪等^[19]研究显示 cTnT 水平与动脉导管直径呈正相关,治疗前 PDA 组早产儿的血清 cTnT 高于非 PDA 组。通过测定 cTnT 可以了解早产儿 PDA 的心肌损伤程度。本研究中,sPDA 组 cTnT 水平高于非 sPDA 组,考虑研究对象中包括一部分窒息早产儿,窒息引起心肌缺血缺氧,发生变性、坏死和细胞膜破损时,cTnT 因其分子量较小而弥散进入细胞间质,较早地出现在外周血中,并且其清除较慢,血中浓度持续较长。相对于临床常用的心肌损伤检测指标 CK-MB,cTnT 的敏感性和特异性更高,能更早地提供诊断依据。故对于合并心肌损伤的 PDA 患儿,cTnT 在早期预测早产儿动脉导管预后方面具有重要意义,cTnT 大于 67.70 pg/mL 时,建议尽早药物治疗促进动脉导管关闭。

NSE 是糖酵解途径中的关键酶,主要位于神经元及神经内分泌细胞,可作为神经损伤的特异性标志物^[20]。有研究显示新生儿缺血缺氧性脑损伤后血液、脑脊液中 NSE 峰值出现在损伤后 8 h,在损伤后 2~11 d,血液中 NSE 再出现升高趋势^[21]。围生期窒息的早产儿,NSE 的血清浓度可间接反映窒息的严重程度,窒息可加重动脉导管的持续开放,从而进一步加重脑细胞损伤^[22]。国内也有研究表明早产儿 PDA 血流速度大小与超声显像侧脑室灰度值呈正相关,有血流动力学的 PDA 早产儿容易发生脑白质损伤,需要及时干预^[23]。因为 NSE 不是心肌损伤及心脏负荷增大的生物标志物,所以国内外几乎没有关于 NSE 和早产儿 PDA 预后相关性的研究报道。NSE 是预测神经元损伤的标志物,可以反映新生儿窒息的程度,同样也可尝试用来预测早产儿 PDA 引起的血流动力学影响。在本研究中,早产儿 sPDA 组 NSE 水平高于非 sPDA 患儿,提示 sPDA 早产儿相比于非 sPDA 早产儿存在脑损伤的机会更大,NSE 对早期预测动脉导管预后有一定的临床价值,指导早产儿 PDA 的早期干预。

在本研究中,sPDA 组早产儿经治疗后,持续开放组与关闭组的血浆 BNP、cTnT、NSE 水平均无明显差异,生后早期血浆 BNP、cTnT、NSE 水平不能预测 sPDA 治疗后的转归,考虑研究中未监测治疗前后的临床指标变化,另外还可能存在引起 BNP、cTnT、NSE 进一步升高的其他原发性疾病,如新生儿呼吸窘迫综合征、肺动脉高压、心力衰竭、败血症等。

PCT 是临床常用且指导意义较大的重要细菌感染生物标志物,可早期诊断,敏感性和特异性都高。血清 PCT 在细菌感染 2~3 h 迅速升高,6~12 h 达高峰,临床通常将 PCT > 0.5 ng/mL 作为严重细菌感染或脓毒血症的阈值。细菌感染可引起血中前列环素的代谢产物升高,影响早产儿动脉导管关闭。而对于年龄小于 72 h 的新生儿,建议 PCT > 10 ng/mL 才考虑严重的细菌感染^[24]。本研究显示,早产儿生后 2~3 d 的 PCT 水平在 sPDA 及非 sPDA 患儿中差异无统计学意义,在两组早产儿中,PCT 的均数小于 10,考虑入选早产儿中极少合并早发型感染,对本试验无明显指导意义。

国外有血小板驱使动脉导管闭合的概念,新生鼠动脉导管收缩时,内皮细胞功能障碍、剥蚀,导致胶原纤维暴露,可使血小板立即聚集至动脉导管的腔面,形成血小板栓子,封闭动脉导管原发性收缩遗留的残腔。使用非甾体类抗炎药物时,可提高血小板介导的血栓形成过程。故出生血小板水平可

能影响早产儿动脉导管的关闭^[25]。但本研究中的早产儿出生 PLT 在 sPDA 及非 sPDA 中差异无统计学意义,两组患儿 PLT 均数大于 $100 \times 10^9/L$,处于正常范围。宫内感染、窒息、免疫性因素是常见引起新生儿早发型血小板减少的原因,窒息/缺氧所致血小板减少程度轻,很少为重症。血小板减少程度与感染严重程度及预后密切相关^[26]。本研究中早产儿血浆 PCT 均数处于正常范围值,提示严重的先天性感染病例少。仍需更大样本的研究来证实 PLT 水平对动脉导管的影响。进一步研究可选择早发型败血症早产儿作为研究对象,探讨 PCT 及 PLT 水平对 PDA 的预测作用。

综上所述,生后检测血浆 BNP、cTnT、NSE 对于早期预测早产儿 PDA 具有重要意义,根据 ROC 曲线结果,可指导早期药物治疗,尽早关闭动脉导管。但是本研究结果对于早产儿 sPDA 药物治疗后的疗效评估缺乏指导意义,下一步研究可监测药物治疗前后的临床指标变化。本研究样本量偏小,在今后的工作中,需加大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] WARDLE AJ, OSMAN A, TULLOH R, et al. Patent ductus arteriosus: an analysis of management [J]. *Cardiol Young*, 2014, 24(5): 941-943.
- [2] 茅晓楠. 症状性动脉导管未闭的诊断 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(3): 235-238.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-482.
- [4] JAIN A, SHAH PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(9): 863-872.
- [5] ROLLAND A, SHANKAR-AGULLERA 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.
- [6] ARLETTAZ R. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 147.
- [7] BENITZ WE, BHOMBAL S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(5): 302-307.
- [8] KIM JS, SHIM EJ. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Korean Circ J*, 2012, 42(3): 192-196.
- [9] HOLMSTRÖM H, HALL C, THAULOW E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(2): 184-191.
- [10] KULKARNI M, GOKULAKRISHNAN G, PRICE J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2015, 135(2): e510-e525. DOI: 10.1542/peds.2014-1995.
- [11] MINE K, OHASHI A, TSUJI S, et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(8): e347-e352. DOI: 10.1111/apa.12273.
- [12] SANJEEV S, PETTERSEN M, LUA J, et al. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates [J]. *J Perinatol*, 2005, 25(11): 709-713.
- [13] CHOI BM, LEE KH, EUN BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(3): e255-e261. DOI: 10.1542/peds.2004-1837.
- [14] 黄慧洁, 崔树利, 王志杰, 等. N-端脑钠肽前体水平监测在早产儿动脉导管未闭诊断评估中的作用 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(23): 3258-3260.
- [15] 杨振华, 潘柏申, 许俊堂, 等. 心肌损伤标志物的应用准则 [J]. *中华医学检验杂志*, 2009, 25(3): 185-189.
- [16] 刘淑芳, 虞人杰, 王俊怡. 新生儿窒息后心肌损伤的临床研究 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(4): 279-284.
- [17] RAJAKUMAR PS, BHAT BV, SRIDHAR MG, et al. Cardiac enzyme levels in myocardial dysfunction in newborns with perinatal asphyxia [J]. *Indian J Pediatr*, 2008, 75(12): 1223-1225.
- [18] EL-KHUFFASH AF, MOLLOY EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(3): 350-353.
- [19] 杨长仪, 方凌毓, 杨文庆, 等. 心肌损伤标记物在动脉导管未闭早产儿的变化和临床意义 [J]. *中华围产医学杂志*, 2011, 14(11): 676-681.
- [20] 裘艳梅, 侯洪涛, 王炜, 等. 动脉血气分析、神经烯醇化酶及血清神经胶质纤维酸性蛋白在早产儿脑损伤早期诊断中的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(17): 2847-2850.
- [21] SUN J, LI J, CHENG G, et al. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(8): e316-e320. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02679.x.
- [22] 肖富明. 神经元特异性烯醇化酶和 S-100 蛋白的检测在判断新生儿脑损伤预后中的临床应用价值分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, (17): 5336-5337. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.17.084.
- [23] 陆俊秀, 杨冰岩, 陈敬国, 等. 血流动力学改变对动脉导管未闭早产儿脑白质损伤发生的影响 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(3): 287-291.
- [24] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257.
- [25] ECHTLER K, STARK K, LORENZ M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus [J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 75-82.
- [26] 罗智花, 王杨, 王琍琍. 新生儿血小板减少症 126 例临床分析 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(1): 137-136.

(收稿日期: 2018-12-05, 修回日期: 2019-01-25)