

# Mechanism of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants and Its Effects on Various Organs

Gaerdi<sup>1</sup> Arigong Gaowa<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Neonatology Department of Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Preterm patent ductus arteriosus is one of the most controversial topics in neonatology, and it is challenging for clinicians to identify hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Catheter closure requires complex interactions between multiple mechanisms and underlying genetic factors and is regulated by them. This paper focuses on the mechanism of patent ductus arteriosus in preterm infants and its effects on various organs. It provides clinicians with a better understanding of patent ductus arteriosus, identifies hemodynamic changes, and thus makes a comprehensive assessment of it, which may help to stratify children at risk and ensure appropriate diagnosis, monitoring, and timely intervention.

## Keywords

preterm infants; patent ductus arteriosus; mechanism; influence

## 早产儿动脉导管未闭的机制及其对各脏器的影响

嘎尔迪<sup>1</sup> 阿日贡高娃<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区妇幼保健院新生儿科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 摘要

早产儿动脉导管未闭是新生儿科最有争议的话题之一, 识别有血流动力学意义的动脉导管未闭对临床医生具有挑战性。导管闭合需要多种机制与潜在遗传因素的复杂相互作用, 并受其调节。论文主要探讨了早产儿动脉导管未闭的机制及其对各脏器的影响, 使临床医生更清楚地了解动脉导管未闭, 识别血流动力学改变, 从而对其进行综合评估, 可能有助于对患儿进行危险分层, 确保适当的诊断、监测和及时的干预治疗。

## 关键词

早产儿; 动脉导管未闭; 机制; 影响

## 1 引言

随着围产医学和新生儿救护技术水平的提升, 早产儿存活率呈逐年上升趋势。动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 是早产儿的常见疾病, 是指出生后动脉导管 (ductus arteriosus, DA) 开放持续 72 小时以上。胎龄越小, 体重越低, DA 持续开放的风险越高。DA 开放会使血流动力学发生改变, 引起肺循环血流量增加和体循环血流量减少, 称为有血流动力学意义的动脉导管未闭 (hemodynamically significant PDA, hsPDA), 导致多种并

发症的发生, 与早产儿的预后密切相关。PDA 应根据症状的严重程度和短期临床结果对每个婴儿进行个体化治疗。

## 2 DA 的胚胎解剖学

DA 大约在胎儿出生第 29 天由左第六胚胎弓背侧形成, 在妊娠第 8 周形成, 它连接左肺动脉和左锁骨下动脉的远端降主动脉。动脉导管的大小和形状对血流阻力和分流程度有重要影响。随着妊娠的进展, 动脉导管变得更长, 更弯曲。胎儿出生后与胎盘循环的连接中断, 随着呼吸的建立, 肺动脉压力和阻力迅速下降, 动脉血氧含量上升, 前列腺素因胎盘来源丧失和肺循环清除减少。DA 通过功能性收缩和解剖性重塑形成动脉韧带<sup>[1]</sup>。

## 3 DA 闭合的病理机制

在足月儿中, 增加的壁内压会导致血管收缩和肌肉层的相对缺氧, 从而引发细胞凋亡。在早产儿中, 由于动脉导

【作者简介】嘎尔迪 (1998-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事新生儿疾病研究。

【通讯作者】阿日贡高娃 (1974-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 本科, 主任医师, 从事新生儿疾病研究。

管的内膜垫发育不完整或缺失,成熟收缩平滑肌细胞少,因此需要更大程度的收缩来达到相似程度的缺氧,DA关闭经常不能发生,这解释了为什么早产儿导管更容易因出生后因素而重新开放。

## 4 DA 闭合的分子机制

### 4.1 前列腺素 E<sub>2</sub> ( prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> )

PGE<sub>2</sub> 是调节 DA 通路的最重要的前列腺素,通过诱导离子通道和磷酸二酯酶基因表达实现功能性产后关闭,通过诱导内膜增厚实现解剖学关闭。PGE<sub>2</sub> 主要通过 EP4 受体发挥作用,EP4 激活电压门控钾通道(k<sub>v</sub>),外向 K<sup>+</sup> 电流增加,从而诱导膜超极化,抑制 Ca<sup>2+</sup> 通过电压门控 L 型钙通道(Ca<sub>L</sub>)内流,降低细胞内钙。PGE<sub>2</sub> 还激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),cAMP 激活蛋白激酶(protein kinase, PKA),PKA 抑制肌球蛋白轻链肌酸激酶(myosin light chain creatine kinase, MLCK)。MLCK 的抑制阻断了肌球蛋白轻链的磷酸化,血管收缩受到抑制,从而发生血管扩张。PGE<sub>2</sub>-EP4 介导的 Fibulin-1 整合了内皮下区细胞外基质(extracellular matrices, ECMS)并促进平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)向内腔迁移,导致内膜增厚和 DA 闭合。由于早产儿 DA 与 EP2、EP3 和 EP4 受体结合增强,对 PGE<sub>2</sub> 的敏感性升高,且肺发育不成熟,不能完全代谢 PGE<sub>2</sub>,致其在体内蓄积。

### 4.2 一氧化氮 ( nitric oxide, NO )

NO 由血管腔内皮和血管内皮的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生,通过环单磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)作用维持 DA 的通畅。产生后,它扩散到 SMC 中,与可溶性鸟苷酰环化酶结合,生成 cGMP。cGMP 激活 cGMP 依赖性蛋白激酶(cGMP-dependent protein kinase, PKG),从而诱导血管扩张。NO 也通过诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)在 SMC 中少量形成,这有助于导管松弛。由于早产儿的离子通道表达较低,与足月儿相比,氧诱导的功能性血管收缩减弱,且未成熟导管对 NO 的血管舒张作用更敏感。

### 4.3 一氧化碳 ( carbon monoxide, CO )

产生 CO 的 HEM 加氧酶 1 和 HEM 加氧酶 2 存在于 DA 的内皮细胞和平滑肌细胞中。CO 通过抑制 O<sub>2</sub> 感知细胞色素 P450 而扩张导管,从而中断内皮素-1 信号传导。在生理条件下产生的 CO 对导管通畅似乎可以忽略不计,但在内毒素血症等升高的情况下,它可能对导管有松弛作用。

### 4.4 内皮素 -1 ( endothelin-1, ET-1 )

ET-1 在导管肌肉中合成,其合成在出生时上调,并与 PaO<sub>2</sub> 的增加呈正相关。此外,对 ET-1 或其受体的药物抑制可以减少氧诱导的导管收缩。ET-1 也可以通过抑制某些 K<sup>+</sup> 通道发挥作用,或者 ET-1 介导的抑制可能先于 K<sup>+</sup> 通道发挥作用。

### 4.5 其他

涉及细胞色素 P450 酶系统、异前列烷、维甲酸和 rho 激酶途径的机制有助于氧诱导的收缩过程。转化生长因

子-β、白细胞介素-15、细胞外基质的产生和 notch 信号也有助于解剖闭合。另外,在血管收缩的过程中,内皮细胞的脱离产生一个损伤部位,血小板堵塞开始形成。遗传因素可能在这些机制的不同水平上发挥作用。血流量增加所产生的压力,液体超载,以及由皮质醇水平介导的炎症因子也可能影响导管的通畅。

## 5 hsPDA 对各脏器的影响

如果 DA 保持开放,则肺动脉压力的出生后适应性下降以及左心室压力和全身血管阻力的增加会使血液从左向右分流,这导致肺循环过度和体循环灌注不足。除了全身和肺血管阻力外,PDA 的大小和形状、妊娠情况和胎龄、潜在的医学风险因素、化学介质和所用药物是导致器官急性或慢性损伤的临床决定性因素。特别是在循环的舒张期,从体循环到肺循环的血流量被窃取,器官流量减少,导致器官受损,影响脑、心肌、肾和肠道灌注的自动调节失败。尽管 hsPDA 可能对新生儿发病率有影响,如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、神经发育障碍以及最终的死亡率,但 hsPDA 和这些疾病之间因果关系的明确证据很少。

### 5.1 对肺的影响

早产儿心肌由于收缩效率低下、缺乏顺应性,在前负荷增加的情况下,舒张功能障碍可加重肺血流量增加的不良后果,降低肺顺应性,与呼吸支持和机械通气需求增加相关,导致肺损伤。肺损伤伴肺泡化受损、感染和肺循环过度易导致慢性肺实质改变。由于肺循环过度、液压重新分配至下游毛细血管滤过部位、左心功能不全和持续肺动脉高压,PDA 会造成肺出血的风险。有趣的是,极早产儿由于肺血管阻力增加,即使在 DA 较大时,也可能限制肺血流,从而降低导管闭合的迫切性。PDA 患儿气管插管和分流时间长与中重度 BPD 的风险增加有关,但目前所采用的早期靶向药物治疗,似乎不会改变 BPD 的发病率。手术结扎 PDA 也与慢性肺部疾病的发展显著相关,并且独立于未成熟妊娠、其他动脉导管未闭相关变量或其他已知与慢性肺部疾病相关的围产期和新生儿危险因素,这些发现增加了新生儿期手术结扎的益处和风险之间的不确定性<sup>[2]</sup>。

### 5.2 对心血管的影响

由于心肌发育不成熟,患有 hsPDA 的早产儿可能无法适应左心房前负荷的突然增加,不能适当调节其收缩性能,随着疾病的进展,左心室将无法维持每搏量,进一步发生肺充血、全身灌注不足和严重的终末器官损害。冠脉血流的充足性是决定左心室提供心输出量能力的一个因素。冠脉血流依赖于灌注压,灌注压是主动脉舒张压和心室舒张压的差值。由于心肌内压在收缩期与主动脉压一样高,冠状动脉血流主要来源于舒张期。当 PDA 较大时,主动脉舒张压降低,左心室舒张压升高,因此灌注率明显降低。除了灌注压降低之外,更快的心率和左室收缩期射血时间的轻度延长减少了舒张期的总持续时间,从而减少了冠脉血流量。患有

hsPDA 的婴儿的舒张压和平均血压较低,可能导致冠状动脉灌注受损和心肌功能受损,不能满足升高的心肌需氧量,引起肌钙蛋白升高<sup>[3]</sup>。

### 5.3 对胃肠道的影响

在早产儿早期,DA 持续开放引起的胃肠道缺血可表现为喂养不耐受。PDA 相关 NEC 的机制是腹腔或肠系膜血流紊乱,由“窃血效应”引起,从而导致肠灌注不足。腹主动脉和肠系膜上动脉舒张期血流逆转在 PDA 早产儿中很常见,同时肠系膜上静脉和门静脉血流量也会减少。PDA 和 NEC 之间的相互作用是复杂的,PDA 和其闭合药物均可减少肠系膜血流,是需要外科治疗 NEC 的独立危险因素<sup>[4]</sup>,似乎都与自发性肠穿孔(spontaneous intestinal perforation, SIP)相关。

### 5.4 对大脑的影响

导管前心输出量的增加可能导致脑再灌注损伤,左心室功能障碍和脑自动调节功能受损会使脑血流量的改变以及 IVH 和白质损伤,长时间暴露在血流增加的环境中会导致脑血管重构,进而导致组织缺血,随后的神经发育障碍可能会加剧。早产独立于 PDA 的存在,与脑室内出血、脑室周围白质软化和学龄期表现受损相关。在 hsPDA 的情况下可能发生的脑灌注减少,会降低脑电图或振幅整合脑电图测得的功能性脑活动。脑电活动受脑灌注不足的影响,因为需要氧气来维持大脑中的跨膜离子梯度<sup>[5]</sup>。PDA 持续时间的延长与小脑生长降低和神经发育不良有关。虽然有研究报道,早期 PDA 治疗可降低 IVH 的严重程度,但并未显示长期疗效的改善。还有研究者发现出生后 10 天内行手术治疗 PDA 的早产儿,中重度神经发育障碍的风险显著增加<sup>[6]</sup>。

### 5.5 对肾脏的影响

早产是 AKI 的高危因素,因为肾脏发育不全可导致肾小球滤过率降低。同时,hsPDA 会导致心肺回路内的液体滞留,降低早产儿肾脏灌注,肾氧合受到影响,从而促进 AKI 的发生,表现为少尿(尿量 $< 1\text{mL/kg/h}$ )、血肌酐升高和低钠血症。超声可能显示肾动脉舒张期血流减少、缺失或逆转。肾脏灌注不足激活代偿性肾素-血管紧张素-醛固酮系统,该系统始于肾脏肾小球旁细胞释放肾素。肾素激活导致外周血管收缩的信号通路,保留钠和水并扩张血管。也有学者认为 hsPDA 早产儿的 AKI 发生率与无或非 hsPDA 早产儿相似,可能只是反映了未成熟肾脏系统的生理性发育过程<sup>[7]</sup>。

### 5.6 对其他的影响

hsPDA 通过改变外周组织氧合和微血管流动影响微循环,功能性血管密度降低,灌注量由大血管向小血管转移,血流的再分配可能是维持生理代谢的一种代偿机制<sup>[8]</sup>。长时间暴露在 PDA 分流引起的血流模式改变下可能导致缺氧或高氧的发作,导致新生视网膜血管异常,是早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的危险因素<sup>[9]</sup>。还有研究者发现伴 PDA 的早产儿在幼儿时期听力受损的风险增加,PDA 可能是听力损伤的危险因素之一<sup>[10]</sup>。

## 6 讨论

PDA 分流大、全身灌注不足和早产儿疾病发病率增加之间的联系是明确的。因各地区医疗水平存在差异,评估 PDA 患者的能力各不相同,干预的最佳时机仍然难以确定。目前越来越多临床医生选择保守治疗,识别 PDA 患者血流动力学改变显得尤为重要。临床医生需要充分了解 PDA 对各脏器的影响,对于采用保守治疗方法的证据需要仔细解释,并应谨慎采用统一的方法。

### 参考文献

- [1] May LA, Masand PM, Qureshi AM, Jadhav SP: The ductus arteriosus: a review of embryology to intervention. *Pediatr Radiol* 2023, 53(3): 509-522.
- [2] Harkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M: Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018, 31(19): 2576-2583.
- [3] Vaisbourd Y, Sharif D, Riskin A, Yaniv L, Dinur G, Amen K, Bader D, Kugelman A: The effect of patent ductus arteriosus on coronary artery blood flow in premature infants: a prospective observational pilot study. *J Perinatol* 2020, 40(9): 1366-1374.
- [4] El Manouni El Hassani S, Niemarkt HJ, Derikx JPM, Berkhout DJC, Ballon AE, de Graaf M, de Boode WP, Cossey V, Hulzebos CV, van Kaam AH et al: Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study. *Eur J Pediatr* 2021, 180(2): 617-625.
- [5] Chock VY, Bhombal S, Variane GFT, Van Meurs KP, Benitz WE: Ductus arteriosus and the preterm brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023, 108(2): 96-101.
- [6] Gudmundsdottir A, Brostrom L, Skiold B, Kallen K, Serenius F, Norman M, Aden U, Bonamy AE: The type and timing of patent ductus arteriosus treatment was associated with neurodevelopment when extremely preterm infants reached 6.5 years. *Acta Paediatr* 2021, 110(2): 510-520.
- [7] Seo ES, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS: Changes in Serum Creatinine Levels and Natural Evolution of Acute Kidney Injury with Conservative Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants at 23-26 Weeks of Gestation. *J Clin Med* 2020, 9(3).
- [8] Hiedl S, Schwepcke A, Weber F, Genzel-Boroviczeny O: Microcirculation in preterm infants: profound effects of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010, 156(2): 191-196.
- [9] Ruoss JL, Bazacliu C, Giesinger RE, McNamara PJ: Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020, 25(5): 101120.
- [10] Hee Chung E, Chou J, Brown KA: Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr* 2020, 9(Suppl 1): S3-S8.