

咖啡因联合洛贝林治疗新生儿原发性呼吸暂停的临床研究

涂小琼, 李东方, 贾德昭, 何丹, 王璇

随州市中心医院 新生儿科, 湖北 随州 441300

摘要: **目的** 探讨咖啡因联合洛贝林治疗新生儿原发性呼吸暂停(AOP)的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年6月在随州市中心医院诊治的原发性AOP患儿86例,随机分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组静脉推注盐酸洛贝林注射液,0.3~3 mg/次,重复推注则间隔20~30 min,累计剂量不超过20 mg/d。治疗组静脉推注枸橼酸咖啡因注射液,与盐酸洛贝林注射液交替使用,首剂量20 mg/kg,24 h后以5 mg/kg维持,根据情况追加维持量10 mg/kg,1次/d。两组均连续治疗5 d,如呼吸暂停症状缓解,则继续治疗2 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者临床症状改善情况、血浆 β -内啡肽(β -EP)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平及智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)指数。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为74.42%和93.02%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗48 h后,两组每日AOP发作次数均明显减少($P < 0.05$),且治疗组发作次数明显少于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组用药时间、AOP消失时间和给氧治疗时间均明显短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组 β -EP水平明显降低($P < 0.05$),ET和NO水平明显升高($P < 0.05$),且治疗后治疗组 β -EP、ET、NO水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组MDI和PDI指数均明显升高($P < 0.05$),且治疗组MDI和PDI指数均显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 咖啡因联合洛贝林治疗新生儿原发性AOP可有效调节患儿 β -EP、ET、NO水平,促进脑神经发育,疗效显著。

关键词: 枸橼酸咖啡因注射液; 盐酸洛贝林注射液; 原发性呼吸暂停; β -内啡肽; 内皮素; 智力发育指数; 运动发育指数

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)07 - 1672 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.026

Clinical study on caffeine combined with lobeline in treatment of neonatal primary apnea

TU Xiao-qiong, LI Dong-fang, JIA De-zhao, HE Dan, WANG Xuan

Department of Newborn Pediatrics, Suizhou Central Hospital, Suizhou 441300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of caffeine combined with lobeline in treatment of neonatal primary apnea (AOP). **Methods** Patients (86 cases) with primary apnea in Suizhou Central Hospital from February 2016 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were intravenous injection administered with Lobeline Hydrochloride Injection, 0.3 — 3 mg/time, the interval time was 20 — 30 min for the next injection, and the cumulative dose was less than 20 mg/d. Patients in the treatment group were intravenous injection administered with Caffeine Citrate Injection alternate using with Lobeline Hydrochloride Injection, the initial dose was 20 mg/kg, maintained with 5 mg/kg after 24 h, and additional maintenance dose 10 mg/kg was administered according to the situation, once daily. Patients in two groups were treated for 5 d, if the apnea symptom was alleviated, then continued treatment for 2 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the improvement of clinical symptoms, the plasma β -EP, ET and NO levels, the MDI and PDI indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 74.42% and 93.02%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 48 h, the daily frequency of AOP in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the frequency in the treatment group after treatment was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the medication time, and disappearance time of AOP and oxygen treatment time in the treatment group after treatment was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the β -EP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but ET and NO levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the β -EP、ET and NO levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MDI and PDI indexes in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the MDI and PDI indexes in the

收稿日期: 2018-01-25

作者简介: 涂小琼(1982—), 副主任医师, 本科, 主要从事新生儿科临床工作。E-mail: tuxiaoqiong1982@sina.com

treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Caffeine combined with lobeline in treatment of neonatal primary apnea can effectively regulate the β -EP, ET and NO levels, and promote the development of brain nerve with remarkable curative effect.

Key words: Caffeine Citrate Injection; Lobeline Hydrochloride Injection; apnea of prematurity; β -EP; ET; MDI; PDI

呼吸暂停(AOP)是指新生儿呼吸停顿 ≥ 20 s, 或 < 20 s但伴有明显低氧血症、心动过缓或紫绀, 表现出肌张力明显低下, 易引发脑部缺氧性损伤, 增加颅内出血、神经发育障碍等风险, 严重者可导致死亡^[1]。研究指出, 早产儿血浆 β -内啡肽(β -EP)对呼吸及神经中枢具有抑制作用, 其水平异常升高可引发AOP^[2]。目前临床治疗以降低呼吸功, 改善氧合, 增强呼吸动力为主要原则。洛贝林通过刺激主动脉体与颈动脉窦的N1受体, 使呼吸中枢兴奋, 从而促进呼吸加快, 改善通气, 但由于作用时间较短, 需持续给药才能维持疗效^[3]。咖啡因通过刺激患儿呼吸中枢, 提高每分钟通气量, 改善氧合, 耐受性好, 且半衰期长, 生物利用度较高, 治疗效果较好^[4]。因此, 本研究采用咖啡因联合纳洛酮治疗新生儿原发性AOP, 探讨其临床疗效及对患儿血浆 β -EP、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平与脑神经发育的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年6月在随州市中心医院诊治的86例原发性AOP患儿为研究对象, 其中男47例, 女39例; 胎龄27~35周, 平均胎龄(31.42 ± 2.35)周; 出生体质量1 225~2 150 g, 平均体质量($1 586.77 \pm 236.13$)g; 首次AOP发病时间为出生后2~6 d, 平均时间(2.89 ± 0.47)d。

纳入标准: 符合《实用新生儿学》^[5]中关于原发性呼吸暂停的相关诊断标准; 胎龄 < 37 周, 出生体质量 $< 2 500$ g, 性别不限; 患儿每日AOP发作次数 ≥ 3 次, 伴有肌张力低下; 经医院伦理委员会批准, 患儿家属均书面知情同意。

排除标准: 患儿出生体质量 < 800 g; 严重颅内出血、缺氧缺血性脑病等神经系统疾病患儿; 合并心血管系统异常及代谢性疾病患儿; 呼吸道、肺部等部位发育畸形患儿; 合并先天性遗传病患儿。

1.2 药物

盐酸洛贝林注射液由上海禾丰制药有限公司生产, 规格1 mL: 3 mg/支, 产品批号160109; 枸橼酸咖啡因注射液由Alfasigma S.p.A.生产, 规格1 mL: 20 mg, 产品批号151109。

1.3 分组及治疗方法

随机将86例患儿分为对照组和治疗组, 每组各43例。其中对照组男24例, 女19例; 胎龄27~34周, 平均胎龄(30.83 ± 2.46)周; 出生体质量1 225~2 106 g, 平均体质量($1 542.67 \pm 240.02$)g; 首次AOP发病时间为出生后2~6 d, 平均时间(2.79 ± 0.32)d。治疗组男23例, 女20例; 胎龄28~35周, 平均胎龄(31.61 ± 2.27)周; 出生体质量1 258~2 150 g, 平均体质量($1 601.25 \pm 238.53$)g; 首次AOP发病时间为出生后2~6 d, 平均时间(2.93 ± 0.51)d。两组患儿的性别、胎龄、出生体质量、发病时间等临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患儿均给予基础治疗, 包括保暖、营养供给、常规心电监护、保持呼吸道通畅及维持内环境平衡, 首次发生呼吸暂停后立即采取托背、刺激足底、常规给氧等措施, 同时配合药物治疗。对照组静脉推注盐酸洛贝林注射液, 0.3~3 mg/次, 必要时可重复使用, 间隔时间为20~30 min, 累计剂量不超过20 mg/d。治疗组静脉推注枸橼酸咖啡因注射液, 与盐酸洛贝林注射液交替使用, 首剂量20 mg/kg, 24 h后给予维持量5 mg/kg, 1次/d, 若呼吸暂停发生频次未减少, 追加维持量为10 mg/kg, 1次/d。两组均连续治疗5 d, 如呼吸暂停症状缓解, 则继续治疗2 d停药。

1.4 疗效评定标准^[6]

显效: 治疗48 h内临床症状明显缓解, 呼吸节律正常, 原发性AOP消失, 且持续48 h未复发; 有效: 治疗72 h内临床症状缓解, 呼吸节律有所好转, 原发性AOP发作次数 < 3 次/d; 无效: 治疗72 h后临床症状未得到缓解, 甚至加重, 原发性AOP发作次数 ≥ 3 次/d。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善情况 观察并记录两组患儿治疗前后每日AOP发作次数、用药时间、AOP消失时间和给氧治疗时间。

1.5.2 血浆 β -EP、ET及NO水平 分别于治疗前后采集两组患儿外周静脉血3 mL, 放入含10% EDTA- Na_2 的无菌管中, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min离心20

min, 分离血浆置于-70 ℃保存待检, 采用放射免疫法检测血浆 β-EP 及 ET 水平, 并采用硝酸还原酶法检测 NO 水平, 操作步骤严格按照说明书进行。

1.5.3 脑神经发育情况^[7] 治疗前后分别应用中国儿童发展中心 (CDCC) 制定的婴幼儿智能发育量表对两组患儿脑神经发育情况进行评分, 量表包括智能量表和精神运动量表, 分别用智力发育指数 (MDI) 和运动发育指数 (PDI) 表示, 其中智能量表评定感知敏锐性、分辨能力、对外界反应能力等能力, 共 121 个条目, 精神运动量表用以评定运动协调能力及操作技巧行为能力的发展, 共 61 个条目, 分数越高, 表示脑神经发育情况越好。

1.6 不良反应

观察并记录治疗期间两组患儿是否发生烦躁不安、传导阻滞、心动过速等不良反应。

1.7 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 20.0 对相关临床数据进行分析处理, 计数资料采用率表示, 进行检验, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 19 例, 有效 13 例, 无效 11 例, 临床总有效率为 74.42%; 治疗组患者显效 28 例, 有效 12 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 93.02%, 两组临床总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善情况比较

治疗 48 h 后, 两组每日 AOP 发作次数均明显减少 ($P < 0.05$), 且治疗组发作次数明显少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组用药时间、AOP 消失时间和给氧治疗时间均明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血浆 β-EP、ET、NO 水平比较

治疗后, 两组 β-EP 水平明显降低, ET 和 NO 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 β-EP、ET、NO 水平变化幅度均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	19	13	11	74.42
治疗	43	28	12	3	93.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AOP 发作次数/(次·d ⁻¹)		用药时间/d	AOP 消失时间/d	给氧治疗时间/d
		治疗前	治疗 48 h 后			
对照	43	7.15 ± 1.24	1.69 ± 0.15*	8.07 ± 1.54	5.23 ± 1.14	25.64 ± 4.93
治疗	43	7.28 ± 1.41	0.76 ± 0.13* [▲]	5.27 ± 1.16 [#]	2.78 ± 0.61 [#]	18.75 ± 3.62 [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组比较: [#] $P < 0.05$;
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血浆 β-EP、ET、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on plasma β-EP, ET and NO levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	β-EP/(ng·L ⁻¹)	ET/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	328.56 ± 42.30	48.87 ± 9.81	51.76 ± 10.11
		治疗后	306.83 ± 30.62*	53.73 ± 10.04*	66.28 ± 9.75*
治疗	43	治疗前	330.27 ± 38.76	48.14 ± 9.26	52.03 ± 10.23
		治疗后	232.65 ± 21.19* [▲]	62.95 ± 10.72* [▲]	87.79 ± 10.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 MDI 和 PDI 指数比较

治疗后, 两组 MDI 和 PDI 指数均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);

且治疗后治疗组 MDI 和 PDI 指数均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 MDI 和 PDI 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on the MDI and PDI indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MDI 指数		PDI 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	89.63 ± 9.41	98.71 ± 8.39*	90.24 ± 9.32	99.46 ± 8.63*
治疗	43	88.25 ± 8.76	106.13 ± 7.68*▲	90.05 ± 7.81	106.79 ± 7.42*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现烦躁不安 1 例, 轻度传导阻滞 1 例, 心动过速 1 例, 不良反应发生率为 6.98%, 治疗组出现烦躁不安 1 例, 心动过速 1 例, 不良反应发生率为 4.65%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

原发性 AOP 是新生儿, 特别是早产儿的临床常见疾病, 易引起脑部缺氧性损伤, 导致脑积水、肺组织损伤、脑神经发育异常等, 其发病率与胎龄密切相关, 胎龄越小, 发病率越高^[8]。胎龄较小的新生儿神经系统、呼吸中枢等发育尚不完善, 神经细胞间树突及突触较少, 低氧时对 CO_2 刺激的敏感性不高, 且间歇性低氧引发低碳酸血症, 使其呼吸不稳定, 每分钟通气量下降, 进而导致 AOP 的发生^[9]。此外, 有研究显示, 早产儿血浆 β -EP 水平异常升高是 AOP 反复发作的主要因素。 β -EP 可使脑干神经元细胞对 CO_2 刺激的反应敏感性降低, 对通气功能产生抑制, 进而抑制呼吸, 且其作用具有广泛性, 能够影响心血管系统, 使交感神经紧张性降低, 引起心率减慢, 从而间接刺激自身释放量增加, 使 AOP 加重^[2]。同时, AOP 引发 ET、NO 水平失衡, 血流动力学发生改变, 血流量及血管张力异常, 抑制血管有效收缩舒张, 出现一系列并发症, 不利于预后^[10]。

目前, 临床对于新生儿原发性 AOP 的治疗手段主要包括氧疗、低浓度 CO_2 刺激、药物治疗、持续气道正压通气或机械通气等, 常用药物为氨茶碱、多沙普仑等, 但治疗效果有限, 且低血压、惊厥、胃肠道出血等不良反应发生风险较高^[11-12]。洛贝林是一种常用的中枢兴奋剂, 通过选择性刺激主动脉

体及颈动脉体处的化学感受器, 使呼吸中枢、血管运动中枢、迷走神经中枢处于兴奋状态, 呼吸频率增加, 潮气量增大, 从而改善通气, 调节体内酸碱平衡, 减轻临床症状。咖啡因是一种非选择性腺苷受体拮抗剂, 作用于呼吸中枢, 可使其 CO_2 敏感性提高, 每分钟通气量增加, 从而兴奋呼吸, 作用于膈肌, 可缓解膈肌疲劳, 增强呼吸肌的收缩力, 具有改善氧合, 消除呼吸抑制的作用^[13]。有研究指出, 在临床治疗早期 (2~7 d) 使用咖啡因可有效降低患儿 AOP 发作次数^[14]。同时, 研究报道^[15], 临床使用咖啡因治疗原发性 AOP 能够有效提高新生儿, 尤其是超低出生体重患儿出生 1 周内的撤去呼吸机的成功率。咖啡因具有较高的脂溶性, 可迅速渗入脑脊液, 新生儿耐受性较好, 对于降低认知功能发育延迟及脑瘫的发生效果比较理想^[16]。咖啡因由于半衰期较长, 血浆深度波动范围较小, 且易于吸收完全, 在新生儿中的生物利用度基本达到 100%, 可有效缓解临床症状^[17]。此外, 研究表明^[18], 咖啡因有效临床应用浓度为 5~20 mg/L, 当血药浓度 < 50 mg/L 时很少发生不良反应, 临床应用安全性较高。

本研究结果显示, 治疗后治疗组临床疗效总有效率明显高于对照组, 说明咖啡因联合洛贝林治疗新生儿原发性 AOP 能够有效改善临床症状, 缓解病情, 疗效显著。与对照组相比, 治疗组治疗 48 h 后每日 AOP 发作次数明显减少, 用药时间、AOP 消失时间和给氧治疗时间均显著偏低, 进一步说明二者联合使用可有效减缓 AOP 发作, 改善通气。治疗后, 与对照组相比, 治疗组血浆 β -EP 水平明显降低, 而 ET、NO 水平均明显升高, 表明二者联合使用能够调节 β -EP 水平, 有效抑制 β -EP 生物活

性,同时平衡 ET、NO 水平,改善血流量。治疗后治疗组 MDI、PDI 指数均明显高于对照组,表明二者联合使用能够有效促进神经与运动功能发育。

综上所述,咖啡因与洛贝林联合使用可有效减缓 AOP 发作,调节血浆 β -EP、ET 及 NO 水平,提高 MDI、PDI 指数,疗效显著。

参考文献

- [1] 毛 健. 早产儿呼吸暂停与间歇性缺氧 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(10): 617-621.
- [2] 张雪峰. 新生儿血浆 β -内啡肽的变化规律及纳络酮治疗早产儿原发性呼吸暂停研究 [D]. 北京: 北京大学, 2004.
- [3] 吕建兴, 武巧元, 王 一. 有创无创序贯通气联合呼吸兴奋剂治疗慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭临床观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(26): 3963-3964.
- [4] 陈英娟, 高 燕, 孙秀红, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效观察 [J]. 海峡药学, 2015, 30(2): 307-308.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 395-398.
- [6] 吴希如, 李万镇. 临床儿科学 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 450-452.
- [7] 范存仁. 婴幼儿智能发育测验手册 [M]. 北京: 团结出版社, 1998: 34-36.
- [8] 晋茉莉, 王爱丽, 张 丽. 早产儿呼吸暂停对近远期生长发育的影响分析 [J]. 西南国防医药, 2017, 27(8): 839-841.
- [9] 马盼盼, 刘亭君, 高玉先. 新生儿呼吸暂停与急性胆红素脑病 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 1474-1476.
- [10] 底胜峰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 NO、ET-1、GMP-140、VWF 水平变化及临床意义 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2004.
- [11] 金珍蕾. 纳洛酮与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效及对患儿血浆 β -内啡肽水平的影响 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16(4): 548-549.
- [12] 杜立中. 早产儿呼吸暂停的药物治理 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2): 88-92.
- [13] 张 磊, 高 瑛, 孙建伟, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(8): 789-791.
- [14] 查 琳, 刘 伟. 枸橼酸咖啡因和氨茶碱对极低出生体重早产儿临床预后及脑神经发育的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 421-423.
- [15] Maitre N L, Chan J, Stark A R, *et al.* Effects of caffeine treatment for apnea of prematurity on cortical speech-sound differentiation in preterm infants [J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(3): 307-313.
- [16] Atik A, Harding R, Matteo R D, *et al.* Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain [J]. *Neurotoxicology*, 2017, 58(1): 94-102.
- [17] 栗 燕, 毛 劲. 咖啡因对早产儿呼吸暂停的治疗效果及安全性分析 [J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2194-2197.
- [18] Mohammed S, Nour I, Shabaan A E, *et al.* High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 949-956.