

枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗呼吸暂停早产儿的临床效果对比

侯淑萍, 付 荣

濮阳市油田总医院 儿科, 河南 濮阳 457001

摘要: **目的** 对比枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗呼吸暂停(AOP)早产儿的临床效果。**方法** 2016年1月—2017年6月濮阳市油田总医院儿科监护室收治的AOP早产儿190例,按照入院先后顺序随机数表分组,分为观察组与对照组各95例,观察组应用枸橼酸咖啡因治疗,对照组应用氨茶碱治疗。记录与观察两组新生儿箱内吸氧时间与总氧疗时间、AOP消失时间与住院时间及动脉导管未闭(PDA)、支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜病(ROP)等并发症发生情况和不良反应。**结果** 观察组的箱内吸氧时间与总氧疗时间都显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的AOP消失时间与住院时间分别为 (20.44 ± 3.19) h和 (38.29 ± 3.11) d,都显著少于对照组的 (26.55 ± 4.51) h和 (45.33 ± 5.98) d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗期间的动脉导管未闭、支气管肺发育不良、视网膜病变等并发症发生情况对比无显著差异。观察组治疗期间的心动过速、高血糖、喂养不耐受的发生率分别为1.1%、2.1%和3.2%,都显著低于对照组的10.5%、9.5%和12.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 相对于氨茶碱,枸橼酸咖啡因治疗早产儿AOP能促进患儿的康复,缩短氧疗时间,减少不良反应的发生,且不会增加严重并发症的发生。

关键词: 氨茶碱; 枸橼酸咖啡因; 早产儿; 呼吸暂停; 并发症

中图分类号: R722.12

文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-0624-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.024

Comparison of the clinical effects of aminophylline and caffeine citrate in the treatment of apnea preterm infants

HOU Shuping, FU Rong

Pediatric Department, General Hospital of Puyang Oilfield, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To compare the clinical effects of aminophylline and caffeine citrate in the treatment of preterm infants with apnea (AOP). **Methods** From January 2016 — June 2017, 190 cases of preterm infants with AOP admitted in our hospital pediatric care unit were randomly divided into observation group and control group with 95 cases in each group accorded the grouped tables. The observation group was used caffeine citrate treatment, and the control group was used the aminophylline treatment, recorded the prognosis of the two groups. **Results** The oxygen inhalation time and total oxygen therapy time in the observation group were significantly less than that of the control group ($P < 0.05$). The disappearance time of AOP and the time of hospitalization in the observation group were (20.44 ± 3.19) h and (38.29 ± 3.11) d, respectively, which were significantly less than (26.55 ± 4.51) h and (45.33 ± 5.98) d in the control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidence of complications such as patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy during the treatment of the two groups. The incidence of tachycardia, hyperglycemia and feeding intolerance in the observation group were 1.1%, 2.1% and 3.2%, respectively, which were significantly lower than those in the control group 10.5%, 9.5% and 12.6% ($P < 0.05$). **Conclusion** Compares with aminophylline, caffeine citrate in the treatment of AOP in premature infants can promote the rehabilitation of children, shorten the time of oxygen therapy, reduce the occurrence of adverse reactions, and will not increase the incidence of serious complications.

Key words: Aminophylline; caffeine citrate; preterm infants; apnea; complications

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是早产儿的一种常见疾病,在胎龄34~35周的早产

儿中的发病率为7%左右,在胎龄26~27周的早产儿发生率超过50%^[1-2]。现代研究显示早产儿AOP

收稿日期: 2018-02-11

第一作者: 侯淑萍(1972—),女,陕西武功人,本科,副主任医师,研究方向为血液及重症。Tel: 13525267489 E-mail: houshuping_1972@papmedline.cn

发生率与胎龄及出生体质量成反比, AOP 会引起新生儿一系列的病生理改变, 从而导致新生儿的预后不良^[3-4]。AOP 的主要治疗方法包括机械通气治疗与药物治疗等, 药物治疗主要包括多沙普仑、甲基黄嘌呤类药物、阿片受体拮抗剂等, 甲基黄嘌呤类药物主要包括氨茶碱及枸橼酸咖啡因^[5-6]。甲基黄嘌呤类药物为非选择性腺苷受体拮抗剂, 能通过提高延髓呼吸中枢对二氧化碳的敏感性, 解除呼吸抑制, 改善机体氧合作用^[7-8]。氨茶碱为早期常见的甲基黄嘌呤类药物, 有一定的治疗效果, 但氨茶碱治疗安全范围较窄, 当血药浓度过大时可出现毒性反应^[9]。近年来, 相关研究已经报道了枸橼酸咖啡因在早产儿 AOP 中的应用研究^[10-11], 但本地区报道较少, 且部分早产儿的治疗要求比较高。本文具体对比了氨

茶碱与枸橼酸咖啡因治疗早产儿 AOP 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2016 年 1 月—2017 年 6 月期间濮阳市油田总医院儿科监护室收治的早产儿 AOP 190 例, 纳入标准: 胎龄小于 34 周, 体质量小于 2 000 g; 单胎分娩患儿; 患儿家长知情同意本研究; 呼吸暂停时间 > 20 s; 符合 AOP 的诊断标准; 研究得到伦理委员会的批准。排除标准: 先天畸形患儿; 低血糖、坏死性小肠结肠炎患儿; 严重感染、颅内出血、电解质紊乱患儿。按照入院先后顺序随机数表分组, 分为观察组与对照组各 95 例, 两组新生儿的性别、出生体质量、胎龄、1 min Apgar 评分对比无显著差异。见表 1。

表 1 两组新生儿一般资料对比

Table 1 Comparison on general data of two groups

组别	n/例	性别/例		出生体质量/kg	胎龄/周	1 min Apgar 评分
		男	女			
对照	95	54	41	1611.94±562.10	30.98±1.84	5.38±1.44
观察	95	50	45	1684.24±431.43	31.39±2.14	5.42±1.09

1.2 治疗方法

观察组: 应用枸橼酸咖啡因 (意大利凯西制药有限公司, 规格 1 mL : 20 mg, 批号 15218) 治疗, 首剂 20 mg/kg 静脉注射, 24 h 后给予维持量 5 mg/(kg·d), 静脉注射, 当 AOP 消失 7 d 后停药。

对照组: 应用氨茶碱 (河南润弘制药股份有限公司, 规格 0.25 g : 2 mL, 批号 1603242) 治疗, 首剂 5 mg/kg 静脉注射, 12 h 后给予维持量 2 mg/(kg·次), 2 次/d, 静脉注射, 当 AOP 消失 7 d 后停药。

两组患儿均安置于暖箱床, 均给予心电监护、重症监护、抗感染、静脉营养、纠酸等综合治疗。

1.3 观察指标

(1) 记录与观察两组新生儿箱内吸氧时间与总氧疗时间。(2) 记录两组的 AOP 消失时间与住院时间。(3) 记录两组动脉导管未闭 (PDA)、支气管肺发育不良 (BPD)、早产儿视网膜病 (ROP) 等发生情况。(4) 记录两组在治疗期间出现的不良反应, 包括心动过速、高血糖、喂养不耐受等。

1.4 统计方法

选择 SPSS 21.00 软件进行分析, 计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分比表示, 计量资料与计数数据的对比为 t 检验与 χ^2 分析。

2 结果

2.1 箱内吸氧时间与总氧疗时间对比

观察组的箱内吸氧时间与总氧疗时间都显著少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组箱内吸氧时间与总氧疗时间对比

Table 2 Comparison on oxygen inhalation time and total oxygen therapy time between two groups

组别	n/例	箱内吸氧时间/d	总氧疗时间/d
对照	95	27.18±4.13	7.09±2.81
观察	95	10.44±2.18*	3.29±1.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 AOP 消失时间与住院时间对比

观察组的 AOP 消失时间与住院时间分别为 (20.44±3.19) h 和 (38.29±3.11) d, 都显著少于对照组的 (26.55±4.51) h 和 (45.33±5.98) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 并发症情况对比

两组治疗期间的 BPD、PDA、视网膜病变等并

表3 两组 AOP 消失时间与住院时间对比
Table 3 Comparison on AOP disappearance time and hospitalization time between two groups

组别	n/例	AOP 消失时间/h	住院时间/d
对照	95	26.55±4.51	45.33±5.98
观察	95	20.44±3.19*	38.29±3.11*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

发症发生情况对比无显著差异。见表4。

2.4 不良反应情况对比

观察组治疗期间的心动过速、高血糖、喂养不耐受的发生率分别为 1.1%、2.1%和 3.2%，都显著低于对照组的 10.5%、9.5%和 12.6%，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表5。

表4 两组并发症发生情况对比

Table 4 Comparison on incidence of complications between two groups

组别	n/例	动脉导管未闭		支气管肺发育不良		视网膜病变	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	95	3	3.2	4	4.2	4	4.2
观察	95	4	4.2	3	3.2	4	4.2

表5 两组不良反应情况对比

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心动过速		高血糖		喂养不耐受	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	95	10	10.5	9	9.5	12	12.6
观察	95	1	1.1*	2	2.1*	3	3.2*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

AOP 最常见于早产儿,在低出生体质量早产儿的发生率接近 40%。AOP 反复发作可引起脑室周围白质软化,导致出现耳聋、脑瘫等严重预后,甚或发生猝死。物理治疗和药物治疗为早产儿 AOP 的主要治疗方法,物理治疗有利于保持新生儿的气道通畅,兴奋肺泡牵张感受器,防治肺泡萎陷,起到缓解病情的目的^[12-13]。

在药物治疗中,甲基黄嘌呤类药物可刺激呼吸中枢对提高 CO_2 敏感,扩张支气管,可增加呼吸肌如膈肌的收缩力,增加通气量^[14]。氨茶碱在上个世纪 70 年代就开始应用于治疗早产儿 AOP,可兴奋周围化学感受器,减轻呼吸肌疲劳,增强呼吸肌收缩力,并有直接兴奋呼吸中枢的作用。咖啡因可以降低外周化学感受器的二氧化碳阈值,增加其敏感性^[15];也对兴奋性 G 蛋白与中枢腺苷受体 A2A 的耦联起到了阻断作用,使腺苷酸环化酶和钙通道活性增强,促进了去甲肾上腺素、谷氨酸、多巴胺、乙酰胆碱、5-羟色胺等神经递质的释放^[16]。本研究显示观察组的箱内吸氧时间与总氧疗时间都显著少

于对照组 ($P<0.05$);观察组的 AOP 消失时间与住院时间分别为 (20.44±3.19) h 和 (38.29±3.11) d,都显著少于对照组的 (26.55±4.51) h 和 (45.33±5.98) d ($P<0.05$)。主要在于枸橼酸咖啡因较氨茶碱刺激膈肌收缩的作用更强,从而能够更有效的防止膈肌疲劳,以起到改善氧合、增加心脏排出的作用。

早产儿呼吸中枢发育尚未成熟,可使维持呼吸中枢的神经元功能不全,从而导致 AOP。且新生儿对二氧化碳通气反应的敏感性减弱,当出现膈肌收缩力,就可诱导 AOP 的发生^[17]。氨茶碱和咖啡因同属甲基黄嘌呤类药物,其对早产儿原发性 AOP 治疗的疗效相似,不过咖啡因有更长的药物半衰期,为此每天只需要给药 1 次,这比茶碱每天给药 2 次更加方便,也容易控制剂量^[18-19]。本研究显示两组治疗期间的动脉导管未闭、支气管肺发育不良、视网膜病变等并发症发生情况对比无显著差异;观察组治疗期间的心动过速、高血糖、喂养不耐受的发生率分别为 1.1%、2.1%和 3.2%,都显著低于对照组的 10.5%、9.5%和 12.6% ($P<0.05$)。有研究表

明, 咖啡因可经早产儿的胃肠道完全吸收, 与茶碱相比具有更少的不良反应^[20-21]。还有研究表明枸橼酸咖啡因可以显著降低BPD、PDA的发生率, 降低了脑性瘫痪和认知发育滞后的发生率^[22-23]。

综上所述, 相对于氨茶碱, 枸橼酸咖啡因治疗早产儿AOP能促进患儿的康复, 缩短氧疗时间, 减少不良反应的发生, 且不会增加严重并发症的发生。

参考文献

- [1] Koch G, Datta A N, Jost K, et al. Caffeine citrate dosing adjustments to assure stable caffeine concentrations in preterm neonates [J]. J Pediatr, 2017, 12(191): 50-56.
- [2] 李才荣, 李 婷, 王玮琳, 等. 枸橼酸咖啡因早期治疗对早产呼吸暂停患儿肺功能的影响及安全性评价 [J]. 中国药业, 2017, 26(1): 59-61.
- [3] Faubion S S, Kapoor E, Kling J M, et al. Data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality (DREAMS): A cohort profile [J]. Maturitas, 2018, 1(107): 44-49.
- [4] 贾小红, 张 倩, 高红霞, 等. 不同剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(5): 658-660.
- [5] Seyedsadjadi N, Berg J, Bilgin A A, et al. Significant relationships between a simple marker of redox balance and lifestyle behaviours; relevance to the framingham risk score [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187713.
- [6] Patel R M, Zimmerman K, Carlton D P, et al. Early caffeine prophylaxis and risk of failure of initial continuous positive airway pressure in very low birth weight infants [J]. J Pediatr, 2017, 11(190): 108-111.
- [7] 吴文旭, 梁艺耀. 枸橼酸咖啡因注射液治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 47-49.
- [8] Abdel Wahed M A, Issa H M, Khafagy S M, et al. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 9(22): 1-5.
- [9] Tabacaru C R, Jang S Y, Patel M, et al. Impact of caffeine boluses and caffeine discontinuation on apnea and hypoxemia in preterm infants [J]. J Caffeine Res, 2017, 7(3): 103-110.
- [10] Sbaraglia F, De Riso M, Riccioni M E, et al. Does caffeine improve respiratory rate during remifentanyl target controlled infusion sedation? A case report in endoscopic sedation [J]. J Opioid Manag, 2017, 13(2): 125-127.
- [11] 傅晶晶, 叶丽娟, 金巧燕, 等. 枸橼酸咖啡因针治疗新生儿呼吸暂停的干预措施研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 256-257, 259.
- [12] Doyle L W, Ranganathan S, Cheong J L Y. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(10): 1318-1324.
- [13] Endesfelder S, Weichelt U, Schiller C, et al. Caffeine protects against anticonvulsant-induced neurotoxicity in the developing rat brain [J]. Neurotox Res, 2017, 32(3): 460-472.
- [14] 冯秀芳, 王 莉, 常 霞. 不同剂量咖啡因用于早产儿呼吸暂停的临床效果比较 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(11): 1689-1692.
- [15] Shivakumar M, Jayashree P, Najih M, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine and aminophylline for apnea of prematurity in preterm (≤ 34 weeks) neonates: A randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2017, 54(4): 279-283.
- [16] Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? [J]. Pediatr Neonatol, 2017, 58(5): 391-397.
- [17] 邵 玉. 咖啡因在新生儿的临床应用进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(2): 135-138.
- [18] 仇盛盛, 陈燕云, 徐助亚, 等. 枸橼酸咖啡因和鼻塞间歇正压通气治疗早产儿呼吸暂停的效果比较 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(1): 86-88.
- [19] Schmidt B, Roberts R S, Anderson P J, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: An 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial [J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(6): 564-572.
- [20] 朱月娥, 莫春燕, 敖丽云, 等. 不同剂量咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停不良反应及临床结局的影响 [J]. 北方药学, 2017, 14(2): 154-155.
- [21] Zhang S, Zhou R, Li B, et al. Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy [J]. FASEB J, 2017, 31(8): 3334-3348.
- [22] Uppari N P, Joseph V, Bairam A. Respiratory responses to progesterone and allopregnanolone following chronic caffeine treatment in newborn female rats [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2017, 7(240): 32-40.
- [23] 邓云森, 李盛强, 徐晓清, 等. 氨茶碱与枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的治疗效果对照 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(8): 1438-1439.