

东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床研究

马俊苓, 尤鑫, 王小鹏, 田秀英, 赵颖

天津市中心妇产科医院 新生儿科, 天津 300100

摘要: 目的 探讨氢溴酸东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产呼吸暂停患儿(AOP)的安全性及有效性。方法 选取天津市中心妇产科医院2019年1月—2020年1月收治的早产呼吸暂停患儿87例,随机分成对照组(43例)和治疗组(44例)。对照组患儿静脉泵入枸橼酸咖啡因注射液,首剂负荷量20 mg/kg,24 h后以20 mg/(kg·d)的剂量维持,待患儿呼吸暂停消失后,继续使用5~7 d。治疗组患儿在对照组基础上静脉推注氢溴酸东莨菪碱注射液,每次0.03~0.05 mg/kg,4~6 h/次,每日总用量应低于0.1 mg/kg。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者AOP消失时间、总氧疗时间、潮气量、达峰容积比、达峰时间比、每分通气量,血清 β -内啡肽和腺苷水平,及AOP次数。结果 治疗后,对照组临床有效率为83.72%,显著低于治疗组的97.73%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患儿AOP消失时间、总氧疗时间均明显短于对照组($P<0.05$),且潮气量、达峰容积比、达峰时间比及每分通气量均要优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患儿血清 β -内啡肽、腺苷水平均明显低于治疗前,且AOP次数在用药48 h后也明显减少($P<0.05$),且治疗组 β -内啡肽和腺苷水平及AOP次数显著小于对照组($P<0.05$)。结论 氢溴酸东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效确切,能够有效改善患儿临床症状与肺功能。

关键词: 氢溴酸东莨菪碱注射液;枸橼酸咖啡因注射液;早产儿呼吸暂停;潮气量;每分通气量; β -内啡肽

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1381-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.020

Clinical study on scopolamine combined with caffeine citrate in treatment of apnea of prematurity

MA Jun-ling, YOU Xin, WANG Xiao-peng, TIAN Xiu-ying, ZHAO Ying

Department of Neonatology, Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100, China

Abstract: Objective To explore the safety and efficacy of scopolamine combined with caffeine citrate in treatment of apnea of prematurity. **Methods** Children (87 cases) with apnea of prematurity in Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics from January 2019 to January 2020 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (44 cases) groups. Children in the control group were intravenous pumped administered with Caffeine Citrate Injection, first loading dose was 20 mg/kg, and the maintenance dose was 20 mg/(kg·d) after 24 h, and treated for another 5—7 d after the apnea disappeared. Children in the treatment group were iv administered with Scopolamine Hydrobromide Injection on the basis of the control group, 0.03—0.05 mg/kg for 4—6 h, and the total daily dosage should be lower than 0.1 mg/kg. Children in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the disappearance time of AOP, total oxygen therapy time, tidal volume, peak volume ratio, peak time ratio, ventilation volume per minute, and serum β -endorphin level, adenosine, and AOP times in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.72%, which was significantly lower than 97.73% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the disappearance time of AOP and total oxygen therapy time in the treatment group were significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$), and the tidal volume, peak volume ratio, peak time ratio, ventilation volume per minute in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum β -endorphin level and adenosine in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the AOP times were significantly increased ($P<0.05$), and the serum β -endorphin level and adenosine were significantly less than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Scopolamine combined with caffeine citrate is effective in the treatment of

收稿日期: 2020-02-21

基金项目: 天津市科技成果项目(20171522)

作者简介: 马俊苓, 研究方向为新生儿及早产儿疾病诊治。E-mail: jlingma@163.com

premature infants with apnea, and can effectively improve the clinical symptoms and lung function, which is worthy of further promotion and verification in clinical practice.

Key words: Scopolamine Hydrobromide Injection; Caffeine Citrate Injection; apnea of prematurity; tidal volume; ventilation volume per minute; β -endorphin

早产儿呼吸暂停(AOP)是临床上常见的一种新生儿疾病,通常是指呼吸停止时间超过20 s或呼吸停止时间小于20 s但同时伴有发绀或心率减慢等临床症状的早产儿^[1]。早产儿呼吸暂停的起因、发展均与早产儿呼吸系统较足月儿不够完善、对CO₂敏感性较低、呼吸肌张力弱等因素相关,长时间的呼吸暂停易造成患儿脑损伤,进而导致智力障碍、癫痫等神经系统的后遗症,严重影响患儿的身心健康^[2]。现阶段对于早产儿呼吸暂停的治疗方法主要包括药物治疗,氧疗以及物理刺激等,其中药物治疗因疗效显著,越来越受到临床的重视^[3]。枸橼酸咖啡因是一种新生儿临床上常用的中枢神经系统兴奋剂,具有多种药理活性,其中刺激呼吸中枢,改善呼吸肌张力对于早产儿呼吸暂停具有较好的治疗作用^[4];氢溴酸东莨菪碱是一种莨菪烷生物碱类药物,对早产儿呼吸暂停造成的多器官损伤、脑组织缺氧等有一定的改善作用^[5]。本文旨在探讨早产呼吸暂停患儿采用氢溴酸东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因进行治疗的安全性及有效性,具有一定的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取天津市中心妇产科医院于2019年1月—2020年1月收治的87例早产呼吸暂停患儿作为研究对象,其中男性患儿46例,女性患儿41例,胎龄29~34周,平均出生胎龄(32.6 ± 1.84)周,出生体质量(1.58 ± 0.31) kg,首发早产儿呼吸暂停时间(23.47 ± 11.76) h。

纳入标准:(1)所有患儿均符合《诸福棠实用儿科学(第7版)》中对新生儿呼吸暂停的诊断^[6];(2)患儿呼吸暂停次数 ≥ 3 次/d;(3)患儿监护人均自愿签订伦理委员会的知情同意书并自愿配合进行治疗研究。

排除标准:(1)患儿体质量 ≤ 1.0 kg;(2)患儿为阻塞性呼吸暂停或原发性肺部疾病等原因造成的非原发性呼吸暂停;(3)对东莨菪碱或枸橼酸咖啡因不耐受者;(4)患儿合并有严重的心脑血管疾病。

1.2 药物

枸橼酸咖啡因注射液由国药集团国瑞药业有限

公司生产,规格1 mL:20 mg;产品批号20181107;氢溴酸东莨菪碱注射液由成都第一制药有限公司生产,规格1 mL:0.5 mg;产品批号20181028。

1.3 分组及治疗方法

随机将87例早产呼吸暂停患儿分成对照组(43例)和治疗组(44例),其中对照组患儿男性患儿22例,女性患儿21例,胎龄29~34周,平均出生胎龄(33.0 ± 1.79)周,出生体质量(1.61 ± 0.29) kg,首发AOP时间(23.65 ± 11.54) h;治疗组患儿中男性患儿24例,女性患儿20例,胎龄29~33周,平均出生胎龄(31.9 ± 1.93)周,出生体质量(1.54 ± 0.35) kg,首发AOP时间(23.12 ± 11.88) h。两组患儿的性别、胎龄、出生体质量以及首发AOP时间等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿入院后均采取立即吸氧、置于暖箱并清理呼吸道,同时采用抗生素给予防感染等常规治疗。对照组患儿静脉泵入枸橼酸咖啡因注射液,首剂负荷量20 mg/kg,24 h后以20 mg/(kg·d)的剂量维持,待患儿呼吸暂停消失后,继续使用5~7 d。治疗组患儿则在对照组基础上静脉推注氢溴酸东莨菪碱注射液,每次0.03~0.05 mg/kg,4~6 h/次,每日总用量应低于0.1 mg/kg。两组患儿治疗后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:治疗48 h内患儿原发性呼吸暂停完全消失,呼吸节律正常,各临床症状均明显缓解,且48 h内未见呼吸暂停复发;有效:治疗72 h内患儿原发性呼吸暂停 < 3 次/d,呼吸节律明显好转,各临床症状均有所缓解;无效:治疗72 h后患儿原发性呼吸暂停 ≥ 3 次/d,其他临床症状均无改善。

临床有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 AOP消失时间、总氧疗时间以及AOP次数 责任护士根据患儿开始治疗时间计算患儿AOP消失时间和总氧疗时间,同时记录治疗前后的AOP次数。

1.5.2 肺功能检测 患儿治疗停药后采用肺功能仪对其肺功能相关指标进行检测,包括潮气量、达峰容积比、达峰时间比以及每分通气量。

1.5.3 血清 β -内啡肽、腺苷水平 采集患儿治疗前后全血 2 mL 进行低温高速离心后, 取上清液采用人 β -内啡肽检测试剂盒(上海晨易生物科技有限公司)、人腺苷检测试剂盒(上海信裕生物技术有限公司)对患儿血清 β -内啡肽、腺苷水平进行检测, 具体检测方法为酶联免疫吸附法。

1.6 不良反应

两组患儿治疗期内均出现了一些药物不良反应, 如心动过速、排尿困难或尿潴留、烦躁不安、坏死性小肠结肠炎等, 其责任护士负责详细记录并统计。

1.7 统计学数据处理

本次研究数据处理采用了 SPSS 19.0 软件, 血清 β -内啡肽、腺苷水平, AOP 消失时间、总氧疗时间以及 AOP 次数等计数资料采用 t 检验, 而临床有效率和不良反应发生率等计量资料则采用卡方检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 15 例, 有效 21 例, 无效 7 例, 临床总有效率为 83.72%; 治疗组显效 18 例, 有效 25 例, 无效 1 例, 临床总有效率为 97.73%,

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患儿相关指标比较

治疗后, 治疗组患儿 AOP 消失时间、总氧疗时间均明显短于对照组, 且肺功能相关指标潮气量、达峰容积比、达峰时间比及每分通气量均要优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患儿血清 β -内啡肽、腺苷水平和 AOP 次数比较

治疗后, 两组患儿血清 β -内啡肽、腺苷水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且 AOP 次数在用药 48 h 后也明显减少 ($P < 0.05$), 且治疗组 β -内啡肽和腺苷水平及 AOP 次数显著小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患儿治疗期间不良反应发生率之间比较

治疗期间, 治疗组患儿出现心动过速 1 例, 排尿困难或尿潴留 1 例, 坏死性小肠结肠炎 1 例, 不良反应发生率为 6.82%; 对照组患儿出现心动过速 2 例, 烦躁不安 1 例, 不良反应发生率为 6.98%, 且两组患儿不良反应发生率之间比较差异无统计学意义。

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	15	21	7	83.72
治疗	44	18	25	1	97.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	AOP 消失时间/d	总氧疗时间/d	潮气量/(mL·kg ⁻¹)	达峰容积比/%	达峰时间比/%	每分通气量/[L·(min·kg) ⁻¹]
对照	43	4.55 ± 1.17	24.76 ± 4.76	7.53 ± 1.45	33.52 ± 3.68	32.15 ± 4.85	0.47 ± 0.09
治疗	44	2.98 ± 0.99*	18.73 ± 3.98*	8.62 ± 1.39*	38.15 ± 3.47*	36.73 ± 4.73*	0.56 ± 0.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患儿血清 β -内啡肽、腺苷和 AOP 次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum β -endorphin, adenosine, and AOP times between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	β -内啡肽/(ng·mL ⁻¹)		腺苷/(μ g·L ⁻¹)		AOP/(次数·d ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	0.61 ± 0.21	0.40 ± 0.15*	43.19 ± 8.41	33.66 ± 6.07*	7.28 ± 1.31	1.43 ± 0.57*
治疗	44	0.63 ± 0.19	0.22 ± 0.10*▲	42.73 ± 8.73	27.63 ± 4.85*▲	7.36 ± 1.26	0.81 ± 0.35*▲

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

3 讨论

呼吸暂停是新生儿科常见的一种高危病症,主要以低体重早产儿最为常见,对于极低体重早产儿有90%以上具有呼吸暂停症状。呼吸暂停时间过长易造成患儿各个器官因缺氧而发生继发性损害,其中脑损伤严重者甚至可造成猝死的发生^[8]。目前对于原发性呼吸暂停的具体发病机制虽不清晰,但大量研究表明早产儿呼吸中枢不完善可能是造成呼吸暂停的主要原因,不完善的呼吸中枢对升高的CO₂敏感性降低,导致神经元冲动减少,这将进一步抑制呼吸中枢,从而引起呼吸暂停的发生^[9]。枸橼酸咖啡因是新生儿临床常用药物,相对于氨茶碱其安全性和有效性更高,是2013年欧洲呼吸窘迫综合征指南中对早产儿呼吸暂停的推荐用药^[10]。大量研究表明咖啡因对于早产儿呼吸暂停短期和长期的临床应用均体现出了其高安全性的特点,该药物主要是通过阻断腺苷受体以刺激呼吸中枢,进而达到改善呼吸肌张力从而起到治疗早产儿呼吸暂停的作用^[11]。氢溴酸东莨菪碱是从植物中提取分离的一种胆碱能受体阻断剂,具有改善微循环、兴奋呼吸中枢等药理作用,同时还具有较强的中枢镇静作用,对早产儿呼吸暂停有一定的治疗效果^[12]。

β-内啡肽是一种广泛分布在消化道、神经系统以及内分泌器官中的内源性吗啡样物质,其不但具有很强的镇痛效应,同时还对呼吸运动的频率及幅度有一定的抑制作用^[13]。大量研究表明早产儿呼吸暂停可引起血清β-内啡肽水平显著升高,进而引发呼吸抑制的发生,因此普遍认为β-内啡肽与呼吸暂停的发生与发展密切相关^[14]。腺苷是抑制性神经递质中的一种,有研究表明腺苷与γ-氨基丁酸的协同作用可导致早产儿对CO₂的敏感性下降,进而抑制呼吸中枢,诱发呼吸暂停的发生,因此腺苷水平对于呼吸暂停的严重程度也有一定的预测作用^[15]。本次研究结果显示,治疗后治疗组患儿血清β-内啡肽、腺苷水平均明显低于对照组,两组之间相比较均具有显著性差异,说明氢溴酸东莨菪碱与枸橼酸咖啡因联用能够明显降低血清β-内啡肽、腺苷水平,这对于改善早产儿的呼吸暂停,从分子水平上降低呼吸抑制频率均起到了积极作用。另外本次研究结果还显示,治疗后治疗组患者的临床总有效率要显著

高于对照组,且治疗后的AOP发生频率治疗组也要显著低于对照组,两组之间比较差异均具有显著性,但两组患儿治疗期间的不良反应发生率之间比较无显著性差异,这也就说明氢溴酸东莨菪碱与枸橼酸咖啡因联用在治疗早产儿呼吸暂停效果显著,且具有协同增效之功。

综上所述,氢溴酸东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效确切,能够有效改善患儿临床症状与肺功能,值得在临床上进一步推广验证。

参考文献

- [1] 张雪峰,童笑梅,叶鸿瑁.早产儿原发性呼吸暂停研究进展[J].国外医学:儿科学分册,2004,31(3):134-137.
- [2] 杜立中.早产儿呼吸暂停的药物治疗[J].中国实用儿科杂志,2015,30(2):88-92.
- [3] 甘献梅.早产儿呼吸暂停的治疗进展[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(6):3-4.
- [4] 刘洪杰,朱艳萍.枸橼酸咖啡因在新生儿期的临床应用进展[J].中国医药导报,2015,12(33):69-73.
- [5] 谷福根,吴春芝,岳文.东莨菪碱的临床应用研究进展[J].中国药房,2008,19(11):870-873.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002:468-469.
- [7] 吴希如,李万镇.临床儿科学[M].北京:科学出版社,2005:450-452.
- [8] 刘林霞,张玉侠.早产儿呼吸暂停非药物干预的研究进展[J].中华护理杂志,2014,49(1):99-103.
- [9] 田欣,韦红.早产儿呼吸暂停发病机制的研究进展[J].重庆医学,2010,39(17):2387-2389.
- [10] 冯琪.欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南[J].中国新生儿科杂志,2007,22(6):387-394.
- [11] 黄琴,余加林.枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停研究进展[J].儿科药理学杂志,2017,23(3):56-59.
- [12] 陈美传.东莨菪碱在儿科临床应用近况[J].右江医学,1994,22(1):29-33.
- [13] 王松.β-内啡肽的临床应用研究进展[J].中国综合临床,2000,16(4):255-256.
- [14] 陆中权,张信良,林忠东.早产儿原发性呼吸暂停血浆β-内啡肽作用机制探讨[J].中华儿科杂志,1999,37(2):76-78.
- [15] 黄海燕.早产儿原发性呼吸暂停病因分类、发病机制及治疗研究进展[J].内科,2014,9(6):732-734.