

咖啡因联合氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察

秦怀雪, 赵 静, 周 敏, 何松南, 余朱丽, 尹梦迪

成都市中西医结合医院 儿科, 四川 成都 610097

摘要:目的 探讨枸橼酸咖啡因注射液联合氨茶碱注射液治疗早产儿呼吸暂停的临床疗效。方法 选取2017年1月—2018年1月成都市中西医结合医院收治的早产儿呼吸暂停患儿132例为研究对象,使用随机数表法分为对照组和治疗组,每组各66例。对照组患儿静脉泵入氨茶碱注射液,首次剂量为5 mg/kg,12 h后以2 mg/kg的剂量持续静脉注射,1次/12 h。治疗组患儿在对照组治疗的基础上静脉注射枸橼酸咖啡因注射液,首次剂量20 mg/kg,24 h后给予维持量5 mg/kg,1次/d。两组患儿均连续治疗1周后停药。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为74.24%、89.40%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患儿72 h内发生呼吸暂停次数、24 h内呼吸暂停消失时间、治疗期间总用氧时间、需要有创通气例数均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组发生心率加快、电解质紊乱、体温增高的情况明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 枸橼酸咖啡因注射液联合氨茶碱注射液治疗早产儿呼吸暂停具有较好的临床疗效,可改善临床症状,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 枸橼酸咖啡因注射液; 氨茶碱注射液; 早产儿呼吸暂停; 临床症状; 不良反应

中图分类号: R971; R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)02-0397-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.027

Clinical observation of caffeine combined with aminophylline in treatment of apnea in premature infants

QIN Huai-xue, ZHAO Jing, ZHOU Min, HE Song-nan, YU Zhu-li, YIN Meng-di

Department of Pediatrics, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610097, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Caffeine Citrate Injection combined with Aminophylline Injection in treatment of apnea in premature infants. **Methods** Premature infants (132 cases) with apnea in Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 66 cases. Patients in the control group were intravenous pumping administered with Aminophylline Injection, first dosage 5 mg/kg, after 12 h, continuous intravenous injection of 2 mg/kg, once every 12 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Caffeine Citrate Injection on the basis of the control group, first dosage 20 mg/kg, after 24 h, maintenance dosage 5 mg/kg, once daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptoms and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.24% and 89.40%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequency of apnea within 72 h, the disappearance time of apnea within 24 h, the total oxygen consumption time during treatment, and the number of cases requiring invasive ventilation in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidents of heart rate acceleration, electrolyte disturbance, body temperature increase in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Caffeine Citrate Injection combined with Aminophylline Injection has clinical curative effect in treatment of apnea in premature infants, can improve clinical symptoms, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Caffeine Citrate Injection; Aminophylline Injection; apnea in premature infants; clinical symptom; adverse reaction

收稿日期: 2018-11-05

作者简介: 秦怀雪(1973—),女,本科,研究方向为新生儿相关疾病。E-mail: pen12_gchong@163.com

早产儿呼吸暂停是指早产儿呼吸停止时间超过20 s、心率小于100次/min,或伴有血氧饱和度降低、肌张力低下等现象,是新生儿重症监护中面临的主要临床问题之一^[1-2]。新生儿原发性呼吸暂停最主要的原因是早产,但发病机制仍不清楚,目前多倾向于与早产儿呼吸中枢发育不完善,导致其对低氧、高碳酸血症的呼吸刺激反应不敏感,肺牵张反射被抑制有关。氨茶碱作为早产儿兴奋呼吸中枢的药物应用于临床已超过30年,通过增加机体对于CO₂的敏感性来兴奋呼吸中枢。国外已有多项临床研究报道枸橼酸咖啡因在治疗早产儿呼吸暂停方面临床效果更理想^[3]。本研究选取成都市中西医结合医院收治的132例早产儿呼吸暂停患儿为研究对象,旨在探究联合应用枸橼酸咖啡因注射液与氨茶碱注射液的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年1月成都市中西医结合医院收治的早产儿呼吸暂停患儿132例为研究对象,其中男69例,女63例;胎龄27~37周,平均胎龄(30.2±1.6)周;出生体质量900~2 200 g,平均体质量(1 336±428)g。所有患儿的诊断标准符合《危重急症的诊断与治疗》中早产儿呼吸暂停^[4]。本研究均与患儿监护人签订知情同意书,并经医院伦理委员会批准。排除发育异常、有遗传和代谢方面疾病、因其他因素未到评估时间者。

1.2 分组和治疗方法

使用随机数表法分为对照组和治疗组,每组各66例。其中对照组男34例,女32例;胎龄27~36周,平均胎龄(30.0±1.7)周;出生体质量900~2 100 g,平均体质量(1 420±380)g。治疗组男35例,女31例;胎龄27~37周,平均胎龄(30.3±1.2)周;出生体质量900~2 200 g,平均体质量(1 350±406)g。两组患儿的一般资料无统计学差异,具有可比性。

对照组患儿静脉泵入氨茶碱注射液(广州白云山明兴制药有限公司生产,规格2 mL:0.25 g,产品批号20161011),首次剂量为5 mg/kg,12 h后以2 mg/kg的剂量持续静脉注射,1次/12 h。治疗组患儿在对照组治疗的基础上静脉注射枸橼酸咖啡因注射液(山西国润制药有限公司生产,规格1 mL:20 mg,产品批号20170101),首次剂量20 mg/kg,24 h后给予维持量5 mg/kg,1次/d。两组患儿均连续治疗1周后停药。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

显效:治疗后24 h内未出现反复呼吸暂停,48 h内未发生呼吸暂停;有效:治疗后24~48 h未出现反复呼吸暂停,72 h内未发生呼吸暂停;无效:治疗后72 h仍发生反复呼吸暂停或加重,需进一步呼吸支持(气管插管机械通气)。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

记录并比较两组患儿治疗后72 h内发生呼吸暂停次数、24 h内呼吸暂停消失时间。

记录并比较两组患儿治疗期间总用氧时间、需要有创通气例数。

1.5 不良反应观察

记录两组患儿不良反应发生情况。药物不良反应包括心率加快、喂养不耐受、电解质紊乱、体温增高等症状。

1.6 统计学分析

使用SPSS 22.0分析软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以频数表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效20例,有效29例,总有效率为74.24%;治疗组显效31例,有效28例,总有效率为89.40%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	66	20	29	17	74.24
治疗	66	31	28	7	89.40*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组临床症状比较

治疗后, 治疗组患儿 72 h 内发生呼吸暂停次数、24 h 内呼吸暂停消失时间、治疗期间总用氧时间、需要有创通气例数均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不良反应比较

治疗中, 治疗组发生心率加快、喂养不耐受、电解质紊乱, 体温增高的例数明显低于对照组, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 66$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 66$)

组别	72 h 内发生呼吸暂停次数/次	24 h 内呼吸暂停消失时间/s	总用氧时间/h	需要有创通气例数/例
对照	13.2 ± 2.4	56.2 ± 11.3	132.0 ± 29.4	25
治疗	7.0 ± 1.5*	37.5 ± 12.8*	101.2 ± 0.6*	12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患儿不良反应发生情况的比较

Table 3 Comparison of adverse reactions in two groups of children

组别	n/例	心率加快/例	喂养不耐受/例	电解质紊乱/例	体温增高/例	发生率/%
对照	66	7	12	6	3	42.42
治疗	66	2	4	3	3	18.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

早产儿呼吸暂停是指呼吸停止时间超过 20 s, 伴有紫绀、行动过缓等临床现象。胎儿胎龄越小, 体质量越轻, 早产儿呼吸暂停的发生率越高。早产儿呼吸暂停的临床预后多不理想, 如若病情反复发作则会导致患儿大脑缺氧, 脑神经发育迟缓, 甚至造成患儿死亡^[1]。现阶段认为早产儿呼吸暂停的主要致病因素包括: 早产儿的呼吸系统生理功能发育尚不完备; 体内儿茶酚胺等神经递质分泌不足, 导致呼吸调节功能障碍; 患儿内分泌激素感受器对机体低氧血症反应滞后, 提高呼吸暂停的概率; 缺氧和酸中毒可直接作用于呼吸中枢, 进而导致呼吸暂停^[6]。

目前, 甲基黄嘌呤类药物作为治疗早产儿呼吸暂停的主要药物已得到全球医学界的广泛认可。此类药物主要包括茶碱类、枸橼酸咖啡因。氨茶碱对于早产儿呼吸暂停的药理作用可以从药效学和药动学两个方面进行阐述。在药效学方面, 氨茶碱能够松弛支气管平滑肌, 增加患者缺氧时的通气功能; 在药动学方面, 氨茶碱在体内释放出茶碱, 使其蛋白结合率高达 60%, 兴奋呼吸中枢, 改善氧合^[7-10]。但茶碱类药物容易出现不良反应, 影响其疗效^[11]。

目前, 已有临床研究肯定了咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床价值^[12]。其药理机制主要是通过提高机体对 CO_2 的敏感性, 达到兴奋呼吸中枢的目的。与氨茶碱比较, 咖啡因治疗呼吸暂停不良反应发生率更低, 研究发现咖啡因可降低患儿不良反应发生率, 如心动过速、喂养不耐受等^[13-15]。本研究结果表明, 枸橼酸咖啡因与氨茶碱联合治疗早产儿呼吸暂停比仅氨茶碱治疗方案临床有效率更高, 患儿在治疗后 72 h 内发生呼吸暂停次数、24 h 内呼吸暂停消失时间、治疗期间总用氧时间、需要有创通气例数均有效降低, 且不良反应发生情况降低。

综上所述, 枸橼酸咖啡因注射液联合氨茶碱注射液治疗早产儿呼吸暂停具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵 婧, 母得志. 早产儿呼吸暂停诊治进展 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(3): 291-294.
- [2] 陈 超. 早产儿呼吸暂停的防治 [J]. 小儿急救医学, 2003, 10(4): 204-206.
- [3] 黎 念, 谭 毅. 早产儿呼吸暂停治疗研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2014, 7(6): 558-563.

- [4] 王德炳, 张树基. 危重急症的诊断与治疗(儿科学) [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1996. 80.
- [5] 杨庆南, 朱建幸, 谢利娟, 等. 不同 PEEP 水平的鼻塞持续正压通气对早产儿反复呼吸暂停的疗效观察 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010, 30(7): 871-873.
- [6] 曲德勇, 李 慧. 早产儿呼吸暂停发病机制及治疗进展 [J]. 泰山医学院学报, 2013, 34(3): 233-235.
- [7] 王 恒, 张 伟. 氨茶碱临床应用研究进展 [J]. 中国社区医师, 2010(5): 14.
- [8] 张明文, 王海良. 氨茶碱的临床用药实例分析 [J]. 实用药物与临床, 2010, 13(3): 205-207.
- [9] 谭 磊. 多索茶碱与氨茶碱治疗支气管哮喘临床疗效的对比观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(8): 11-12.
- [10] 李岚芳. 持续应用小剂量氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的临床观察 [J]. 海南医学院学报, 2011, 17(7): 977-978.
- [11] 倪映华. 茶碱治疗早产儿呼吸暂停的疗效研究 [D]. 杭州: 浙江大学药学院, 2010.
- [12] Schmidt B, Robeas R S, Davis P, *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 2112-2121.
- [13] 徐景武, 武兆磊, 陈泳涛, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停临床应用观察 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 215-217.
- [14] 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]. 中国妇幼保健, 2015, 30(2): 307-308.
- [15] 许景林, 王瑞泉, 陈冬梅. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的比较 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1129-1132.