

# 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停及预防 支气管肺发育不良的效果

沙春娜<sup>1,2</sup>, 张海鸿<sup>3</sup>

(1.滨州医学院, 山东 烟台 264003;

2.乳山市人民医院儿科, 山东 乳山 264500;

3.滨州医学院附属医院新生儿科, 山东 滨州 256600)

**摘要:**目的 比较枸橼酸咖啡因和氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停(AOP)和预防支气管肺发育不良(BPD)的临床效果。方法 选取 2017 年 9 月~2019 年 9 月乳山市人民医院新生儿科收治的 80 例 AOP 患儿作为研究对象, 采用随机数字表法分为试验组和对照组, 每组 40 例。试验组采用枸橼酸咖啡因治疗, 对照组采用氨茶碱治疗, 比较两组治疗疗效、症状改善及临床结局。结果 试验组治疗 AOP 总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。试验组 AOP 总次数、AOP 消失时间和恢复出生体重时间优于对照组( $P<0.05$ ); 两组 AOP 时间、机械通气时间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组临床结局比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 枸橼酸咖啡因治疗 AOP 疗效确切, 可有效缩短 AOP 总次数、AOP 消失时间、恢复出生体重时间, 不增加不良反应, 安全可靠, 但在预防 BPD 方面还需要大量的临床资料进一步研究。

**关键词:**呼吸暂停; 支气管肺发育不良; 枸橼酸咖啡因; 早产儿

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.02.042

文章编号: 1006-1959(2020)02-0142-02

Effect of Caffeine Citrate on Apnea and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants

SHA Chun-na<sup>1,2</sup>, ZHANG Hai-hong<sup>3</sup>

(1.Binzhou Medical College, Yantai 264003, Shandong, China;

2.Department of Pediatrics, Rushan People's Hospital, Rushan 264500, Shandong, China;

3.Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, Shandong, China)

**Abstract:** Objective To compare the clinical effects of caffeine citrate and aminophylline in the treatment of apnea (AOP) and the prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. Methods A total of 80 children with AOP who were admitted to the neonatal department of Rushan People's Hospital from September 2017 to September 2019 were selected as the research subjects. They were divided into experimental group and control group by random number table method, with 40 cases in each group. The experimental group was treated with caffeine citrate, and the control group was treated with aminophylline. The clinical effects and clinical outcomes were compared between the two groups. Results The total effective rate of AOP in the experimental group was 87.50%, which was higher than 60.00% in the control group ( $P<0.05$ ). The total number of AOP times, AOP disappearance time, and birth weight recovery time in the experimental group were better than those in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in AOP time and mechanical ventilation time between the two groups ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and clinical outcomes between the two groups ( $P>0.05$ ). Conclusion Caffeine citrate is effective in treating AOP, which can effectively shorten the total number of AOP, the time of AOP disappearance, the time to restore birth weight, without increasing adverse reactions, and is safe and reliable. However, a lot of clinical data are needed for further research in the prevention of BPD.

**Key words:** Apnea; Bronchopulmonary dysplasia; Caffeine citrate; Premature infants

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是指早产儿呼吸停止 $\geq 20$  s, 伴有心率减慢 $<100$  次/min 或出现青紫、血氧饱和度降低, 严重时伴面色苍白、肌张力下降。以往临床常使用氨茶碱对 AOP 进行治疗, 可直接松弛支气管和胆道等平滑肌解除痉挛, 但氨茶碱的治疗需监测血药浓度。枸橼酸咖啡因是一种中枢神经系统兴奋剂, 通过刺激呼吸中枢、阻断腺苷受体和改善呼吸肌功能等发挥作用。枸橼酸咖啡因于 2014 年在我国上市, 2017 年 1 月引入我院, 临床使用时间短。本研究探讨枸橼酸咖啡因治疗 AOP 及预防支气管肺发育不良(BPD)的效果, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料 选取乳山市人民医院 2017 年 9 月~

作者简介: 沙春娜(1978.2-), 女, 山东威海人, 本科, 主治医师, 主要从事新生儿疾病的诊治工作

通讯作者: 张海鸿(1961.6-), 女, 山东滨州人, 专科, 副主任医师, 主要从事新生儿疾病的诊治工作

2019 年 9 月收治的 80 例 AOP 患儿作为研究对象, 本研究经医院伦理委员会审批通过, 患儿家属知情同意并签署知情同意书。采用随机数字表法分为试验组和对照组, 每组 40 例。试验组男 17 例, 女 23 例; 胎龄 24~34 周, 平均胎龄( $31.60\pm 2.13$ )周; 体重 0.8~2.5 kg, 平均体重( $1.62\pm 0.37$ )kg。对照组男 23 例, 女 17 例; 胎龄 25~34 周, 平均胎龄( $31.10\pm 2.67$ )周; 体重 0.8~2.5 kg, 平均体重( $1.62\pm 0.40$ )kg。两组性别、胎龄、体重比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准: ①符合《实用新生儿学》<sup>[1]</sup>中关于 AOP 的诊断标准; ②24 周 $\leq$ 胎龄 $\leq$ 34 周。排除标准: 患有严重先天性疾病(中枢神经系统障碍、原发性肺部疾病、代谢紊乱、心血管异常疾病等)者。

**1.3 方法** 两组患儿均进行常规治疗, 保暖、静脉营

养、刺激足底、吸氧、复苏气囊面罩正压通气、呼吸支持等。对照组采用氨茶碱注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020987,规格:2 ml/0.25 g)治疗,首次负荷量 5 mg/kg,12 h 后给予维持量 2 mg/kg,12 h/次。试验组采用枸橼酸咖啡因注射液(意大利凯西制药公司,国药准字 H20130109,规格:1 ml/20 mg)治疗,首次负荷量 20 mg/kg,静脉输注 30 min,24 h 后给予维持量 10 mg/kg,静脉输注 10 min,1 次/d。两组停药指征:呼吸暂停持续 5~7 d 无发作或矫正胎龄 34 周停药。

1.4 观察指标 比较两组治疗疗效、症状改善及临床结局。治疗疗效:①显效:呼吸暂停早产儿应用黄嘌呤类药物,48 h 内呼吸暂停消失;②有效:72 h 内呼吸暂停改善;③无效:72 h 后呼吸暂停频繁发作或加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。症状改善:包括 AOP 时间、AOP 总次数、AOP 消失时间、恢复出生体重时间、机械通气时间。临床结局:包括 BPD、脑室出血、早产儿视网膜病。

表 1 两组症状改善比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	n	AOP 时间	AOP 总次数	AOP 消失时间	恢复出生体重时间	机械通气时间
试验组	40	2.85±3.08	3.50±3.74	2.15±2.51	9.28±5.41	11.63±18.09
对照组	40	3.85±5.54	7.68±7.28	8.70±12.06	13.40±6.26	13.64±19.20
t		0.997	3.227	3.362	3.172	0.231
P		0.322	0.002	0.002	0.002	0.820

### 3 讨论

AOP 是新生儿常见疾病,以原发性多见,主要与肺发育不成熟有关,胎龄越小、体重越低越易发生,胎龄 30 周~31 周的 AOP 发生率 54%,胎龄<29 周或出生体重<1000 g 的早产儿 AOP 发生率几乎达 100%<sup>[2]</sup>。若治疗不及时,极易出现缺氧性脑损伤、颅内出血、呼吸衰竭、肺出血及 BPD 等,严重者可危及生命。目前我国一线治疗药物主要为氨茶碱,为非选择性腺苷受体拮抗剂,可兴奋呼吸中枢,减少呼吸肌疲劳,从而改善氧合,但由于氨茶碱的血药浓度范围较窄,并且对中枢神经系统、心血管系统有一定不良影响,因此使用时存在风险。

枸橼酸咖啡因是甲基黄嘌呤类药物,通过兴奋呼吸,提高呼吸中枢对二氧化碳的敏感性,从而促进膈肌收缩,最终解除呼吸抑制。由于其药物半衰期长,不需要监测血药浓度,逐渐被临床使用。本研究结果显示,试验组治疗有效率高于对照组( $P<0.05$ );试验组 AOP 总次数、AOP 消失时间和恢复出生体重时间方面优于对照组( $P<0.05$ ),其主要原因为枸橼酸咖啡因能够刺激呼吸中枢,增加每分钟通气量,还可降低膈肌疲劳,从而提高呼吸肌的收缩力<sup>[3]</sup>,因此可有效缩短 AOP 总次数、AOP 消失时间、恢复出生体重时间。两组临床结局比较,差异均无统计学意义

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组治疗疗效比较 试验组显效 32 例、有效 3 例、无效 5 例,总有效率为 87.50%(35/40);对照组显效 20 例、有效 4 例、无效 16 例,总有效率为 60.00%(24/40);试验组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=7.813, P=0.010$ )。

2.2 两组症状改善比较 试验组 AOP 总次数、AOP 消失时间和恢复出生体重时间优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 AOP 时间、机械通气时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.3 两组临床结局比较 试验组出现 BPD 5 例、ROP 3 例、脑室出血 1 例;对照组出现 BPD 7 例、ROP 2 例、脑室出血 6 例;两组临床结局比较,差异均无统计学意义( $\chi^2=0.392, 0.213, 3.914, P=0.755, 1.000, 0.108$ )。

义( $P>0.05$ ),但试验组 BPD 发生率低于对照组,其原因可能为枸橼酸咖啡因可改善肺顺应性,降低气道阻力,减少呼吸机依赖性肺损伤和机械通气时间,减轻肺纤维化<sup>[4]</sup>。试验组脑出血发生率低于对照组,其原因与枸橼酸咖啡因可使脑血流量减少,从而使生发基质减少出血。

综上所述,枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效确切,可有效缩短 AOP 总次数、AOP 消失时间、恢复出生体重时间,不增加不良反应发生率,安全可靠,但在预防 BPD 方面还需要大量的临床资料进一步研究。

### 参考文献:

- [1]邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,2011:416-422.
- [2]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].儿科药学杂志,2017,23(3):56-59.
- [3]刘洋,董文斌.咖啡因对早产儿支气管肺发育不良的预防作用[J].中国当代儿科杂志,2018,20(7):598-603.
- [4]封云,程锐,赵莉,等.早期或晚期使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停的临床分析[J].中国当代儿科杂志,2018,20(12):979-984.

收稿日期:2019-11-28;修回日期:2019-12-09

编辑/杜帆