

[8] 周华, 吉山宝, 姜媛渊, 等. 高渗盐水雾化吸入治疗婴幼儿毛细支气管炎临床随机对照试验 Meta 分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(11): 842-847.

[9] GHANDOURAH H, BHANDAL S, BRUNDLER M A, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome induced by lamotrigine [J]. BMJ Case Rep, 2016, 34(6): 16-19.

[10] 邹丽萍, 王伟, 张艳丽, 等. 黏附分子 CD62P 和 CD44 在毛细支气管炎患儿外周血中的表达及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 40(11): 1200-1203.

[11] TSUCHISAKA A, NUMATA S, TEYE K, et al. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients [J]. Journal of investigative dermatology, 2016, 136(2): 399-408.

[12] 袁艺, 曹玲, 于雪梅, 等. 儿科门诊儿童毛细支气管炎及喘息性支气管炎治疗现状[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(4): 267-270.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2016-05-07 修回日期:2016-08-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.004

· 论 著 ·

枸橼酸咖啡因对改善早产儿辅助通气及呼吸暂停的临床疗效观察

黄琴, 谭田, 余加林 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] **目的:**探讨枸橼酸咖啡因对改善早产儿辅助通气及早产儿呼吸暂停(AOP)的临床疗效。**方法:**回顾性分析2014年1月1日至2014年12月31日于我院新生儿病房住院的早产儿334例,从防治呼吸暂停和辅助通气两方面比较使用枸橼酸咖啡因、氨茶碱、氨茶碱联合纳洛酮这三种治疗方案的临床疗效,观察患儿撤机时胎龄、辅助通气时间、再插管率、呼吸暂停治疗总有效率、呼吸暂停频率、复发率、病死率、住院时间、各种并发症及不良反应发生情况。**结果:**在防治呼吸暂停方面,三组患儿住院期间呼吸暂停发生频率比较差异有统计学意义($\chi^2=34.32, P<0.05$);三组患儿总效率分别为88.6%、74.0%、75.0% ($\chi^2=6.45, P<0.05$);复发率分别为19.0%、24.0%、47.1% ($\chi^2=7.20, P<0.05$)。在辅助通气方面,三组患儿撤机胎龄分别为31.7周、32.0周、32.9周 ($P>0.05$),三组辅助通气时间比较差异无统计学意义(上机时间中位数分别为7.0 d、8.0 d及6.0 d, $P>0.05$),三组撤机后呼吸暂停发生率及再次辅助通气率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。枸橼酸咖啡因组BPD、PDA及NEC的发生率更低 (P 均 <0.05),各组病死率比较差异无统计学意义。**结论:**咖啡因可减少早产儿住院期间呼吸暂停发生频率,提高治疗总有效率,降低呼吸暂停复发率;在辅助通气方面,咖啡因在胎龄、体质量更小及病情更重的情况下可以达到与其他两组相似的临床效果,推测其具有提前撤机胎龄及降低再次辅助通气率的趋势,仍需进一步前瞻性临床随机对照试验证实;咖啡因可能会减少早产儿BPD、PDA及NEC的发生。

[关键词] 早产儿;呼吸暂停;枸橼酸咖啡因;氨茶碱;纳洛酮

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0008-06

Caffeine Citrate on Improving Assisted Ventilation and Apnea of Prematurity

Huang Qin, Tan Tian, Yu Jialin (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of caffeine citrate on improving assisted ventilation and apnea (AOP) of prematurity. **Methods:** Three hundreds and thirty-four neonates diagnosed from January 1, 2014 to December 31, 2014 in NICU of Children's Hospital of Chongqing Medical University were included in the study. The clinical curative effects of caffeine citrate, aminophylline, aminophylline combined with naloxone were compared. Gestational age of withdraw ventilation, assisted ventilation time, recurrent intubation rate, apnea treatment efficacy, frequency of apnea, recurrence rate of apnea, mortality, the mean hospital stay, complications, and adverse reactions were observed. **Results:** The frequency of apnea in three groups were statistically significant ($\chi^2=34.32, P<0.05$), the total efficiency of three groups were 88.6%, 74.0%, 75.0% ($\chi^2=6.45, P<0.05$), the recurrence rates of three groups were 19.0%, 24.0%, 47.1% ($\chi^2=7.20, P<0.05$). The gestational ages of withdraw ventilation of three groups were 31.7 weeks, 32.0 weeks and 32.9 weeks ($P>0.05$), there were no significant differences between three groups on ventilation time (four percentile were 7.0 d, 8.0 d and 6.0 d, $P>0.05$) and incidences of apnea and secondary ventilation after weaning ($P>0.05$). A lower incidences of BPD, PDA and NEC were in caffeine citrate group ($P<0.05$), the mortality rates had no significant differences in three groups. **Conclusion:** Caffeine citrate can reduce apnea frequency, improve total effective rate and reduce recurrence rate. With the condition of lower weigh and smaller gestational age, three kinds of treatment plans have the similar clinical effects on assisted

作者简介:黄琴(1990.05~),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿呼吸系统疾病研究,E-mail: 965604379@qq.com。

通讯作者:余加林,男,教授,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: yujialin486@126.com。

ventilation, it can be speculated that caffeine citrate has the trend to lessen the gestational age when off-ventilation and lower secondary assisted ventilation rate. Caffeine citrate also can reduce the incidences of premature BPD, PDA and NEC.

[**Keywords**] prematurity; apnea; caffeine citrate; aminophylline; naloxone

呼吸暂停是新生儿(特别是早产儿)常见临床症状之一。呼吸暂停发生率与新生儿胎龄和体质量有关,胎龄在 30~31 周呼吸暂停发生率为 54%,明显高于 32~33 周的 15%或 34~35 周的 7%,在矫正胎龄 36~38 周后可自行缓解^[1]。呼吸暂停时间过长可导致脑及其他脏器缺氧性损伤,甚至猝死,因此,积极预防、及时治疗呼吸暂停非常重要。呼吸暂停的治疗包括给予甲基黄嘌呤类、纳洛酮、氨溴索、多沙普仑等药物治疗及非药物治疗。近十年来,国内对于呼吸暂停的药物治疗集中于氨茶碱或氨茶碱联合纳洛酮,并证实两者均对呼吸暂停有临床疗效^[2,4]。而枸橼酸咖啡因为西方国家常用药物,且为新生儿重症监护病房常用的 10 种处方药物之一^[5]。国外大样本研究报道,枸橼酸咖啡因可减少气管插管率、正压通气时间、供氧时间等,可减少治疗费用,这种效益很大程度上取决于减少机械通气时间^[6]。2011 年我国引进枸橼酸咖啡因并应用于临床,国内关于枸橼酸咖啡因应用于患儿的疗效、不良反应及远期影响的研究较少。我院 2014 年开始将枸橼酸咖啡因应用于临床,本研究回顾性分析枸橼酸咖啡因对早产儿呼吸暂停(AOP)防治效果及对于辅助通气的影响,并与氨茶碱、氨茶碱联合纳洛酮进行比较。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以“枸橼酸咖啡因、氨茶碱、纳洛酮”为关键词,回顾

性检索 2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在重庆医科大学附属儿童医院新生儿病房住院并接受枸橼酸咖啡因、氨茶碱或氨茶碱联合纳洛酮治疗的患儿,共 334 例。排除数据缺失 32 例,足月儿 26 例及入院后因抢救无效并 24 h 内死亡患儿 9 例,共纳入 267 例。

纳入标准:(1)胎龄<37 周。(2)呼吸暂停指呼吸停止时间超过 20 s,或<20 s 伴有心率减慢和血氧饱和度下降或面色发绀^[10];结合患儿临床诊断,均为混合性呼吸暂停。(3)呼吸暂停防治,24 h 内发生≥3 次需要任何形式干预的呼吸暂停时用药为治疗用药;24 h 内发生<3 次呼吸暂停时用药为预防用药^[11]。(4)辅助通气方面,入院后不管使用任何形式的辅助通气,包括常频辅助通气、高频通气及经鼻持续正压通气且通气时间大于 24 h,不包括通气中 24 h 内死亡的患儿。

枸橼酸咖啡基因组共 151 例,其中应用于呼吸暂停防治的 50 例(分析疗效时排除完全不符合使用规范 6 例),应用于辅助通气的 101 例;氨茶碱组共 54 例,其中应用于呼吸暂停防治的 31 例(分析疗效时排除完全不符合使用规范 4 例),应用于辅助通气的 23 例;氨茶碱联合纳洛酮组共 62 例,其中应用于呼吸暂停防治的 21 例(分析疗效时排除完全不符合使用规范 1 例),应用于辅助通气的 41 例。每组间疾病谱有差异,咖啡基因组及氨茶碱联合纳洛酮组呼吸衰竭发生率更高($P<0.05$),咖啡基因组新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、严重感染、贫血、低钙或低镁发生率高于其他两组(P 均<0.05)。见表 1。

表 1 三组患儿疾病谱比较

例(%)

组别	例数	呼吸衰竭	NRDS	严重感染	贫血	低钙或低镁
枸橼酸咖啡基因组	151	91(60.3) ^a	67(43.7) ^{ab}	78(51.7) ^{ab}	112(74.2) ^{ab}	70(46.4) ^{ab}
氨茶碱组	54	19(35.2)	14(25.9)	22(40.7)	15(57.4)	15(27.8)
氨茶碱联合纳洛酮组	62	39(62.9) ^c	16(25.8)	24(38.7)	36(58.1)	20(32.3)
χ^2		11.80	9.07	6.44	8.00	7.45
P		0.00	0.01	0.04	0.02	0.02

注:a、c 与氨茶碱组比较, $P<0.05$;b 与氨茶碱联合纳洛酮组比较, $P<0.05$ 。

1.2 用药方法

各种药物具体用法:枸橼酸咖啡因首剂负荷量 20 mg/kg,24 h 后给予维持量 5~10 mg/kg,每天一次;氨茶碱首剂负荷量 5 mg/kg,12 h 后给予维持量 2 mg/kg,均为每 12 h 一次或每 8 h 一次;氨茶碱联合纳洛酮组,氨茶碱使用方法同氨茶碱组,6 h 后予以纳洛酮负荷剂量 0.10 mg/kg,维持剂量 0.05 mg/kg,每 12 h 一次,两者交替使用,以上均为静脉用药。同时治疗可以继发呼吸暂停的原发疾病。

用药指征:发生呼吸暂停(混合性)或具有呼吸暂停高危因素患儿;进行辅助通气准备脱机前 24~72 h 或非

计划脱机前 6 h 内^[7,9]。停药指征:呼吸暂停停止后 3~5 d 停药^[10];对于辅助通气的患儿,枸橼酸咖啡因停药标准为医师根据临床经验决定,但推荐为连续 5 d 不需要气道正压通气^[7],或一般在 34~35 周前停用^[7,11]。氨茶碱及纳洛酮辅助通气时的停药指征由于没有文献支持,根据经验一般在撤机后停用,或连续 5 d 不需要气道正压通气,或用药至 34 周前^[2]。

1.3 观察指标

从呼吸暂停防治及辅助通气两个方面分别比较枸橼酸咖啡因、氨茶碱或氨茶碱联合纳洛酮这三组不同治疗方案的临床疗效。观察患儿撤机时胎龄、辅助通气时

间、再插管率、呼吸暂停治疗总有效率、呼吸暂停频率、复发率、病死率、住院时间、各种并发症及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

显效:呼吸暂停在 24 h 内缓解或明显减少,发作频率从频繁发作(≥6 次/天)减少为时常发作(3~5 次/天)或偶有发作(≤2 次/天)^[11],或从时常发作减少为偶有发作;有效:用药 48 h~72 h 内呼吸暂停缓解或发作次数明显减少,呼吸节律基本正常;无效:用药 72 h 之后呼吸暂停仍发作频繁^[12]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

呼吸暂停频率:用同期住院人天数的呼吸暂停累计频数表示,住院期间呼吸暂停频率=(住院期间呼吸暂停累计次数×1 000)/(暴露人群同期住院人天数×1 000),暴露人群同期住院人天数=总人数×平均住院天数。

1.5 统计学方法

正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料用 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示。应用 Stata 12.0 软件,根据分组及数据特点采用秩和检验(K-W 或 H 检验)、方差分析,率的检验采用卡方检验(或 Fisher 精确概率法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2.1.1 辅助通气 三组患儿胎龄比较差异有统计学意义($P < 0.05$),咖啡因组胎龄最小,氨茶碱及氨茶碱联合纳洛酮组比较差异无统计学意义;咖啡因组出生体质量较其余两组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),氨茶碱及氨茶碱联合纳洛酮组比较差异无统计学意义;其余一般资料比较差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 辅助通气方面三组患儿一般资料比较

一般资料	枸橼酸咖啡组(101 例)	氨茶碱组(23 例)	氨茶碱联合纳洛酮组(41 例)	χ^2 或 H	P
性别(男/女)	66/35	12/11	22/19	2.46	>0.05
胎龄/周	30.9(29.7,32.0) ^b	31.3(30.0,32.7)	32.1(30.0,34.0)	6.78	<0.05
出生体质量/g	1 500.0(1 250.0,1 740.0) ^{a,b}	1 640.0(1 425.0,2 190.0)	1 620.0(1 450.0,2 050.0)	6.80	<0.05
入院年龄/h	2.0(1.0,16.0)	3.0(1.0,28.0)	2.0(5.0,19.0)	2.01	>0.05
分娩方式(顺产/剖宫产)/例	53/47*	13/10	24/16*	0.58	>0.05
单多胎(单/多)/例	68/33	16/7	31/10	0.95	>0.05
妊娠期并发症(有/无)/例	61/40	10/13	22/19	2.34	>0.05
5 min Apgar 评分/分	9.0(8.0,10.0)	9.0(7.0,9.0)	8.0(7.0,10.0)	5.32	>0.05

注:a 与氨茶碱组比较, $P < 0.05$;b 与氨茶碱联合纳洛酮组比较, $P < 0.05$,* 表示 1 例患儿未统计分娩方式。

2.1.2 呼吸暂停防治 出生体质量咖啡因组与氨茶碱联合纳洛酮组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且两

组出生体质量均低于氨茶碱组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他一般资料比较差异无统计学意义。见表 3。

表 3 呼吸暂停防治方面三组患儿一般资料比较

一般资料	枸橼酸咖啡组(44 例)	氨茶碱组(27 例)	氨茶碱联合纳洛酮组(20 例)	χ^2 或 H	P
性别(男/女)	23/21	16/11	12/8	0.49	>0.05
胎龄/周	31.3(29.7,32.9)	33.1(31.0,34.0)	32.0(29.6,34.0)	3.32	>0.05
出生体质量/g	1 600.0(1 307.5,1 880.0) ^a	1 890.0(1 555.0,2 450.0)	1 500.0(1 420.0,2 000.0) ^a	6.55	<0.05
入院年龄/h	21.5(5.0,264.0)	336.0(11.5,636.0)	134.0(16.0,360.0)	2.09	>0.05
分娩(顺产/剖宫产)/例	31/13	13/12*	8/11 [#]	5.14	>0.05
单多胎(单/多)/例	28/16	21/6	11/9	2.85	>0.05
妊娠期并发症(有/无)/例	21/23	15/12	8/12	1.13	>0.05
5 min Apgar 评分/分	10.0(9.0,10.0)	10.0(8.0,10.0)	9.0(8.0,10.0)	3.04	<0.05

注:a 与氨茶碱组比较, $P < 0.05$,* 表示 2 例患儿未统计分娩方式,#表示 1 例患儿未统计分娩方式。

2.2 三组患儿临床疗效比较

2.2.1 辅助通气 三组撤机前用药时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),咖啡因组在胎龄及出生体质量更低、病情更重的情况下,三组撤机时胎龄分别为 31.7 周、32.0 周、32.9 周,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。同时三组患儿 75% 辅助通气时间分别为 ≤ 7 d、 ≤ 8 d、 ≤ 6 d,咖啡因组辅助通气时间短于氨茶碱组,与氨茶碱联合纳洛酮组相比只长 1 d,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。三组撤机后呼吸暂停发生率及再次

辅助通气率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患儿好转率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.2 呼吸暂停防治 枸橼酸咖啡因可减少住院期间呼吸暂停发生频率,咖啡因组呼吸暂停复发率低于其他两组,而氨茶碱联合纳洛酮组复发率最高(47.1%),考虑与样本量及低出生体质量有关。三组用药时间及住院时间比较差异有统计学意义,可能与胎龄、出生体质量、病情的严重程度及 NICU 医师用药规范有关。见表 5。

2.3 三组患儿并发症及不良反应发生情况

结果见表 6。咖啡因组与其他两组比较,支气管肺发育不良(BPD)及动脉导管未闭(PDA)的发生率更低($P<0.05$)。同时咖啡因组坏死性小肠结肠炎(NEC)的

发生率较其他两组低,而氨茶碱与氨茶碱联合纳洛酮组 NEC 的发生率比较差异无明显统计学意义。三组早产儿视网膜病变(ROP)及听力损害的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 辅助通气方面三组患儿临床疗效比较

疗效指标	枸橼酸咖啡因组(101 例)	氨茶碱组(23 例)	氨茶碱联合纳洛酮组(41 例)	χ^2 或 H	P
住院时间/d	36.3±24.0	26.6±15.2	29.3±19.5	4.37	>0.05
通气方式(无创/有创)/例	36/65	5/18	9/32	3.52	>0.05
通气时间/d	4.0(2.0,7.0)	4.0(2.0,8.0)	3.0(1.0,6.0)	0.97	>0.05
撤机前用药时间/d	2.0(1.0,4.0)	1.0(1.0,4.0)	1.5(1.0,3.0)	5.30	>0.05
撤机胎龄/周	31.7(30.0,33.0)	32.0(30.3,33.8)	32.9(30.1,34.9)	4.55	>0.05
再次辅助通气率 [*] /%	3.0	8.6	7.3	2.05	>0.05
撤机后呼吸暂停发生率/%	22.8	30.4	29.2	0.99	>0.05
预后好转率/%	80.2	69.6	75.8	1.38	>0.05

注: * 再次辅助通气率,不管是有创通气还是无创通气。

表 5 在呼吸暂停防治方面三组患儿临床疗效比较

临床特征及指标	枸橼酸咖啡因组(44 例)	氨茶碱组(27 例)	氨茶碱联合纳洛酮组(20 例)	χ^2 或 H	P
住院时间/d	29.2±13.4 ^{ab}	20.4±11.3	25.8±20.3	9.59	<0.05
用药时间/d	9.0(5.0,19.0) ^a	6.0(3.0,8.0)	8.0(1.0,15.0)	8.23	<0.05
首次呼吸暂停时间/d	7.5(3.0,19.0)	17.0(7.0,28.0)	8.0(5.0,30.0)	3.89	>0.05
住院期间呼吸暂停频率/‰	328.5 ^{ab}	433.9	457.4	34.32	<0.05
总有效率/%	88.6 ^{ab}	74.1	75.0	6.45	<0.05
复发率/%	19.0 ^{ab}	24.0	47.1	7.20	<0.05
预后好转率/%	95.5	81.5	75.0	4.56	>0.05

注: a 与氨茶碱组比较, $P<0.05$; b 与氨茶碱联合纳洛酮组比较, $P<0.05$ 。

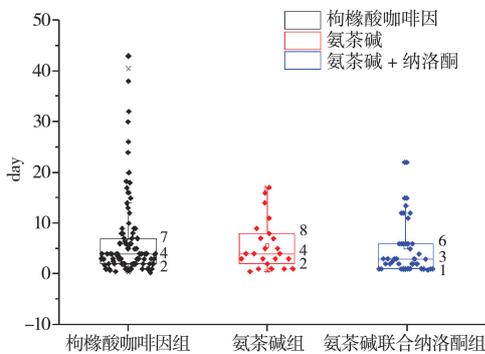


图 1 三组患儿辅助通气时间比较

表 6 三组患儿并发症及不良反应比较 %

组别	例数	听力损害	BPD	PDA	NEC	ROP
枸橼酸咖啡因组	151	3.3	13.2 ^{ab}	28.5 ^{ab}	7.9 ^{ab}	8.6
氨茶碱组	54	1.9	25.9	42.6	20.4	14.8
氨茶碱联合纳洛酮组	62	0.0	24.2	43.5	19.4	9.7
χ^2		2.24	6.11	6.29	8.16	1.70
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: a 与氨茶碱组比较, $P<0.05$; b 与氨茶碱联合纳洛酮组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

呼吸暂停主要是早产儿呼吸中枢不成熟及对缺氧、二氧化碳潴留应答能力低导致,一些并存的疾病状态(如严重感染、PDA、胃食管反流、惊厥、严重贫血、低血

容量、母体的药物中毒或急慢性疼痛、腹胀、上呼吸道畸形、代谢紊乱等)也可导致。目前主要治疗方法包括药物和非药物治疗。非药物治疗主要包括体位改变、物理刺激(抚触、弹足底等)、体温调节、各种辅助通气等;药物治疗包括茶碱类、枸橼酸咖啡因及纳洛酮等药物。甲基黄嘌呤类药物主要通过腺苷酸受体调节呼吸模式,增强通气驱动,提高化学受体对二氧化碳的敏感性,提高膈肌收缩力,刺激中枢神经系统等机制发挥作用。纳洛酮主要通过降低血中 β -内啡肽水平,从而减少对呼吸中枢抑制作用。对于枸橼酸咖啡因在临床中的应用,2013 年欧洲 RDS 指南对呼吸暂停治疗药物作出推荐:(1)早产儿呼吸暂停应该使用咖啡因治疗;(2)咖啡因有助于准备撤机的早产儿;(3)有机机械通气高危因素,体质量低于 1 250 g 需要无创呼吸机辅助通气的早产儿同样应使用咖啡因^[8]。2013 年底咖啡因在国内才开始应用,其在上述这些推荐情况中的应用效果值得探讨和与其他常规药物比较。

本研究结合国内情况,回顾性分析咖啡因的应用情况及疗效,并与氨茶碱及氨茶碱联合纳洛酮进行比较。在辅助通气方面,本研究结果表明,在呼吸衰竭、NRDS、严重感染、贫血及低钙低镁等因素影响下,继发呼吸暂停发生率增加;在出生体质量更低及胎龄更小的情况下,原发呼吸暂停发生率增加。咖啡因撤机时胎龄及辅助通气时间与其他两组比较差异无统计学意义,撤机后

再次辅助通气率及呼吸暂停发生率比较差异无统计学意义。因此,可以推测在一般情况(包括胎龄及体质量等)及合并疾病差异无统计学意义的情况下,咖啡因具有提前撤机作用,同时有缩短辅助通气时间的效果,可提高拔管成功率及减少撤机后呼吸暂停发生率。这种推测与 2006 年 CAP 研究^[9]结论及 Smart 的 Meta 分析^[13-15]结果相符,需进一步前瞻性临床随机对照大样本试验来证实。

在住院期间混合性呼吸暂停的防治方面,枸橼酸咖啡因效果明显,可减少住院期间呼吸暂停频率,总有效率高于其他两组,同时咖啡因可减少呼吸暂停的复发率,这与大多数研究结论一致,如 2006 年 CAP 研究及 2015 年国内许景林等^[16]前瞻性对照研究均表明咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效显著。但对于咖啡因与氨茶碱或氨茶碱联合纳洛酮的疗效比较仍存在争议。2010 年 Davis P G 等的系统评价显示,咖啡因和氨茶碱在治疗第 2~7 天均能有效减轻呼吸暂停的发生^[9]。2015 年徐景武等^[17]研究也提示,枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效与氨茶碱无明显差异,但咖啡因组不良反应发生率低于氨茶碱组。而 2014 年许景林等^[18]、李文斌等^[2]研究均提示,枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效优于氨茶碱。也有研究表明,在用药初期咖啡因组呼吸暂停的发生频率明显低于氨茶碱组,但经过 1 周的药物治疗后,氨茶碱与咖啡因的效果基本相当^[11]。但是,临床上以混合性呼吸暂停多见,占 53%~71%^[10],而以上研究大多数纳入对象均为原发性呼吸暂停,故大多数研究结论是否适用于临床,其合并疾病是否会影响疗效,值得进一步研究证实。

2006 年 CAP 短期研究结果证实,枸橼酸咖啡因对 NEC 的发生没有明显影响^[7],但有国外文献报道枸橼酸咖啡因组可以抑制肠道革兰阴性或阳性细菌的移位^[19]。本研究结果证实,枸橼酸咖啡因组早产儿在住院期间 NEC 的发生率低于其他两组,但两者关系存在争议,需要进一步研究。同时,本研究结果显示,咖啡因组 BPD 及 PDA 的发生率更低,其机制及相关性须进一步研究。在 ROP 及听力损害方面三组比较差异无统计学意义,与国外研究相一致。在病死率方面三组比较差异有统计学意义,与 2006 年 Schmidt B 等^[7]关于新生儿呼吸暂停的短期研究结论相一致。

本研究不足之处为分组样本量有限,分组一般资料比较存在差异。但本研究从另一个方面反应咖啡因及氨茶碱在临床实际应用情况,对于临床医师而言,在病情更危重时,特别是 NICU 的早产儿使用咖啡因可获得更大的益处。同时临床用药指征及停药指征需进一步规范。

总之,咖啡因在防治早产儿呼吸暂停方面是有效的,可减少住院期间呼吸暂停频率,提高呼吸暂停治疗总体有效率及降低复发率,但与氨茶碱及氨茶碱联合纳

洛酮相比哪个疗效更好仍存在争议,需进一步临床研究证实。在辅助通气方面,咖啡因组在病情更严重及出生胎龄体质量更低的情况下,可以与氨茶碱及氨茶碱联合纳洛酮这两种治疗方案达到相似临床效果,但仍需进一步的前瞻性临床随机对照大样本试验来证实,才可以作出在辅助通气方面咖啡因的临床疗效是优于其他两种治疗方案的推测。同时咖啡因可能帮助减少住院期间 BPD 及 PDA 的发生率,但仍需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] STOKOWSKI L A. A primer on Apnea of prematurity [J]. Adv Neonatal Care, 2005, 5(3): 155-170.
- [2] 李文斌,常立文,刘伟,等. 氨茶碱联合纳洛酮防治早产儿呼吸暂停与枸橼酸咖啡因疗效比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(18): 1381-1384.
- [3] 张丽. 氨茶碱与纳洛酮联合应用治疗早产儿原发性呼吸暂停综合征 72 例临床效果观察[J]. 中国社区医师(医学专业). 2013, 15(8): 30-31.
- [4] 李建业,朱永耀,戴正亮. 氨茶碱联合纳洛酮在早产儿原发性呼吸暂停治疗中的应用[J]. 中国实用医药, 2012, 7(14): 49-51.
- [5] OROZCO G H, MOTA-ROJAS D, VILLANUEVA D V, et al. Caffeine therapy for apnoea of prematurity: pharmacological treatment [J]. African journal of pharmacy and pharmacology, 2011, 5(4): 564-571.
- [6] DUKHOVNY D, LORCH S A, SCHMIDT B, et al. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity [J]. Pediatrics, 2011, 127(1): e146-155.
- [7] SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [8] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update [J]. Neonatology, 2013, 103(4): 353-368.
- [9] DAVIS P G, SCHMIDT B, ROBERTS R S, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups [J]. Pediatr, 2010, 156: 382-387.
- [10] 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: 245-247.
- [11] MARIA S, FLORA B, SOPHIA L M. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomised controlled trial [J]. Journal of paediatrics and child health, 2009, 45(10): 587-592.
- [12] 张焯文. 纳洛酮联合氨茶碱对新生儿呼吸暂停的治疗分析 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(6): 51-52.
- [13] HENDERSON-SMAERT D J, DE PAOLI A G. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2010(12): CD000140.
- [14] HENDERSON-SMAERT D J, STEER P A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2010(1): CD000273.
- [15] HENDERSON-SMAERT D J, DAVIS P G. Prophylactic

methylxanthines for extubation in preterm infants [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2010, 12(12): CD000139.

[16] 许景林, 林贵第, 王瑞泉, 等. 枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿的疗效研究[J]. 中国小儿急救, 2015, 22(4): 262-265.

[17] 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.

[18] 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.

[19] MOUMEN C W, TIR TOUIL MEDDAH A, LÉKÉ A, et al. Establishment of the intestinal microflora and regulation of bacterial translocation after caffeine citrate treatment during postnatal period in rat [J]. Archives de pediatrie, 2012, 19(10): 1015-1020.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-12-11 修回日期:2016-03-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.005

· 论 著 ·

不同剂量牛肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究

李文¹, 孙爱荣², 姜红³, 赵日明⁴, 许平⁵, 刘建红⁶, 张成元⁷, 牛世平⁸, 江丽⁹, 邱丙平¹⁰, 姚国¹¹, 张志明¹², 陈为兵¹³, 刘秀香¹⁴, 王瑜¹⁵ (1. 山东大学齐鲁医院, 山东济南 250012; 2. 临沂市妇幼保健院, 山东临沂 276004; 3. 青岛大学医学院附属医院, 山东青岛 266003; 4. 莒县人民医院, 山东日照 276500; 5. 聊城市人民医院, 山东聊城 252002; 6. 济南市儿童医院, 山东济南 250022; 7. 潍坊市妇幼保健院, 山东潍坊 261011; 8. 淄博市妇幼保健院, 山东淄博 255000; 9. 德州市人民医院, 山东德州 253045; 10. 滕州市中心医院, 山东滕州 277500; 11. 泰安市中心医院, 山东泰安 271000; 12. 胜利油田中心医院, 山东东营 257034; 13. 日照市人民医院, 山东日照 276800; 14. 滨州医学院附属医院, 山东滨州 256603; 15. 济宁医学院附属医院, 山东济宁 272000)

[摘要] 目的:探讨不同剂量牛肺表面活性物质(珂立苏)治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效。方法:选取我院2012年9月至2014年9月收治的227例新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)早产儿作为研究对象,均给予牛肺表面活性物质治疗,将患儿随机分为标准剂量组(70 mg/kg)117例、高剂量组(100 mg/kg)110例,比较两组用药后1 h、6 h、12 h、24 h、48 h呼吸机参数、血气指标、通气时间和并发症发生率。结果:高剂量组用药6 h、12 h、24 h、48 h平均气道压(MAP)低于标准剂量组($P < 0.05$);高剂量组用药1 h、6 h、12 h、24 h、48 h后吸入氧浓度(FiO_2)低于标准剂量组($P < 0.05$)。高剂量组用药1 h、6 h、24 h、48 h动脉血二氧化碳分压(PCO_2)均低于标准剂量组,动脉血氧分压(PO_2)高于标准剂量组($P < 0.05$);高剂量组用药6 h、12 h、24 h后氧合指数(OI)均低于标准剂量组($P < 0.05$)。高剂量组新生儿肺表面活性物质(PS)用药次数、通气时间均少于标准剂量组($P < 0.05$)。高剂量组并发症发生率为8.18%,低于标准剂量组的18.80%($P < 0.05$)。结论:牛肺表面活性物质治疗NRDS时,首剂用药剂量应满足100 mg/kg,安全有效。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征;早产儿;牛肺表面活性物质;用药剂量;血气指标

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0013-04

Different Doses of Bovine Pulmonary Surfactant in the Treatment of Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Li Wen¹, Sun Airong², Jiang Hong³, Zhao Riming⁴, Xu Ping⁵, Liu Jianhong⁶, Zhang Chenyuan⁷, Niu Shiping⁸, Jiang Li⁹, Qiu Bingping¹⁰, Yao Guo¹¹, Zhang Zhiming¹², Chen Weibing¹³, Liu Xiuxiang¹⁴, Wang Yu¹⁵ (1. Qilu Hospital, Shandong University, Shandong Ji'nan 250012, China; 2. Maternal and Child Health Care Hospital of Linyi City, Shandong Linyi 276004, China; 3. Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 4. People's Hospital of Juxian County, Shandong Rizhao 276500, China; 5. People's Hospital of Liaocheng City, Shandong Liaocheng 252002, China; 6. Children's Hospital of Ji'nan City, Shandong Ji'nan 250022, China; 7. Maternal and Child Health Care Hospital of Weifang City, Shandong Weifang 261011, China; 8. Maternal and Child Health Hospital of Zibo City, Shandong Zibo 255000, China; 9. People's Hospital of Dezhou City, Shandong Dezhou 253045, China; 10. Central People's Hospital of Tengzhou City, Shandong Tengzhou 277500, China; 11. Central Hospital of Tai'an City, Shandong Tai'an 271000, China; 12. Central Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257034, China; 13. People's Hospital of Rizhao, Shandong Rizhao 276800, China; 14. Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong Binzhou 256603, China; 15. Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong Jining, 272000, China)

作者简介:李文(1969.02~),女,博士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:liwz@sina.com。