

大学学报, 2020, 42(4): 424-427.

(3) 梁静, 赵雪静. 射频消融术治疗子宫肌瘤 206 例临床疗效分析 (J). 陕西医学杂志, 2016, 45(2): 249.

(4) 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 (J). 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.

(5) 焦晓坤, 秦淑芬, 谢秀丽, 等. 自拟消结化瘤汤联合射频消融术对老年子宫肌瘤患者的疗效及相关因子的影响 (J). 河北医药, 2020, 42(7): 1075-1078.

(6) 窦勇, 王福建. 超声引导下自凝刀射频消融术对子宫肌瘤患者血清激素、氧化应激及免疫功能的影响 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(17): 3304-3307.

(7) 李会敏, 黄蓓蓓. 经腹超声引导聚桂醇辅助射频消融术治疗子宫肌瘤对患者血流分级疼痛性激素水平的影响 (J). 河北医学, 2020, 26(8): 1241-1246.

(8) 吴蕾, 古航, 朱莉华, 等. 射频消融术联合宫瘤消胶囊治疗子宫肌瘤的临床效果 (J). 中国病案, 2020, 21(11): 101-104.

(9) 甘雨. 超声引导下经阴道行射频消融术治疗子宫肌瘤的疗效及对患者子宫功能的影响 (J). 中国妇幼保健, 2018, 33(3): 668-670.

(10) 麻莉, 冯莉, 程波, 等. 较大子宫肌瘤米非司酮联合射频消融治疗后组织病理学变化研究 (J). 临床军医杂志, 2014, 42(5): 491-494.

(11) 赫利利, 朱艳, 陆翠玲. 超声引导下射频消融治疗子宫肌瘤的临床分析 (J). 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 629-630.

(12) 冯淑娟, 王雁. 子宫肌瘤射频消融术后并发症 23 例分析 (J). 西北国防医学杂志, 2015, 36(2): 120-122.

[文章编号] 1007-0893(2022)03-0117-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.03.036

氨茶碱及枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿血氧指标的影响

单秋歌 吕景雨 张霖宇

(漯河医学高等专科学校第二附属医院, 河南 漯河 462000)

[摘要] **目的:** 探讨早产儿原发性呼吸暂停应用氨茶碱及枸橼酸咖啡因治疗对其血氧指标的影响。**方法:** 选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月漯河医学高等专科学校第二附属医院收治的原发性呼吸暂停早产儿 84 例, 按随机数表法分为对照组和观察组, 每组 42 例, 对照组予以氨茶碱治疗, 观察组予以枸橼酸咖啡因治疗, 比较两组早产儿的临床药效、治疗前后的血氧指标、血清 β -内啡肽 (β -EP) 水平以及用药安全性。**结果:** 观察组早产儿治疗总有效率为 95.24%, 高于对照组的 78.57%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组早产儿治疗前的血氧指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组早产儿动脉血氧分压 (PaO_2)、氧合指数 (OI) 高于对照组, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组早产儿血清 β -EP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组血清早产儿 β -EP 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组早产儿出现心动过速、喂养不耐受及电解质紊乱等不良反应的总发生率为 7.14%, 低于对照组的 23.81%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 枸橼酸咖啡因用于原发性呼吸暂停早产儿的治疗效果显著, 安全性较高, 且在改善血氧指标、下调血清 β -EP 水平等方面的效果也优于氨茶碱。

[关键词] 原发性呼吸暂停; 早产儿; 氨茶碱; 枸橼酸咖啡因

[中图分类号] R 722.6 **[文献标识码]** B

Effects of Aminophylline and Caffeine Citrate on Blood Oxygen Index in Premature Infants with Primary Apnea

SHAN Qiu-ge, LYU Jing-yu, ZHANG Lin-yu

(The Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Henan Luohe 462000)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of aminophylline and caffeine citrate on blood oxygen index in premature

[收稿日期] 2021 - 11 - 12

[作者简介] 单秋歌, 女, 主治医师, 主要研究方向是小儿呼吸、内分泌方向。

infants with primary apnea. **Methods** 84 premature infants with primary apnea admitted to the Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College from August 2019 to August 2021 were randomly divided into a control group and an observation group by random number table method. The control group was treated with aminophylline and the observation group was treated with caffeine citrate. The clinical efficacy, blood oxygen index, serum β -endorphin (β -EP) level and medication safety of preterm infants were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.24%, higher than 78.57% in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood oxygen index between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) and oxygenation index (OI) in the observation group were higher than those in the control group, while the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum β -EP level between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the serum β -EP level in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions such as tachycardia, feeding intolerance and electrolyte disorder in the observation group was 7.14%, lower than 23.81% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Caffeine citrate has significant therapeutic effect and high safety in the treatment of premature infants with primary apnea, and its effect on improving blood oxygen index and reducing serum β -EP level is better than that of aminophylline.

(**Keywords**) Primary apnea; Premature infant; Aminophylline; Caffeine citrate

原发性呼吸暂停是一种以心率减缓（低于 $100 \text{次} \cdot \text{min}^{-1}$ ）、呼吸停止（超过 20 s）以及氧饱和度下降（低于 85 %）等为主要表现的综合征，多发于早产儿群体，尤其是体质量 $< 1500 \text{g}$ 的早产儿，原发性呼吸暂停的患病率更是达到了 50 % 甚至更高^[1]。原发性呼吸暂停会严重扰乱早产儿的大脑血流，导致其神经发育迟缓，故而争取对该病的尽早处理至关重要。目前，临床针对原发性呼吸暂停的治疗多采用甲基黄嘌呤类药物，如氨茶碱、枸橼酸咖啡因等。其中氨茶碱对原发性呼吸暂停的治疗已得到大量临床实践的肯定，而枸橼酸咖啡因投入临床使用的时间相对较短，但相关报道认为，其用于原发性呼吸暂停的治疗同样有较理想的效果，并且药物相关性不良反应明显少于氨茶碱^[2-3]。现为探究该两种甲基黄嘌呤类药物用于原发性呼吸暂停早产儿血氧指标的改善作用及其安全性，本研究以 84 例原发性呼吸暂停早产儿为例进行了临床对照研究，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月漯河医学高等专科学校第二附属医院收治的原发性呼吸暂停早产儿 84 例为研究对象，按随机数表法分为对照组和观察组，每组 42 例，对照组男婴 23 例，女婴 19 例，胎龄 28 ~ 34 周，平均胎龄 (30.47 ± 0.92) 周；出生体质量 957 ~ 2139 g，平均出生体质量 (1479.46 ± 210.48) g。观察组男婴 25 例，女婴 17 例，胎龄 28 ~ 34 周，平均胎龄 (30.50 ± 0.89) 周；出生体质量 952 ~ 2145 g，平均出生体质量 (1482.51 ± 213.30) g。两组早产儿一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《实用新生儿学(第4版)》^[4]

中关于原发性呼吸暂停的判定依据；(2)于出生 24 h 内入院接受系统救治；(3)呼吸暂停发作频次超过 6 次；(4)早产儿家属知情同意并参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1)继发性呼吸暂停；(2)伴严重先天性疾病；(3)合并心血管系统疾病以及代谢性疾病。

1.3 方法

两组早产儿均接受常规心电监护、暖箱保暖、密切监测病情以及维持气道通畅等处理。

1.3.1 对照组 予以氨茶碱注射液（天津金耀药业有限公司，国药准字 H12020987）治疗，调整负荷量为 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，于 30 min 内完成给药，12 h 后按 $2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的用量维持，每 12 h 静脉滴注 1 次，若经此治疗后早产儿呼吸暂停症状仍反复发作，则可适当追加 $3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每 8 h 用药 1 次。持续治疗和监测 7 d。

1.3.2 观察组 予以枸橼酸咖啡因（意大利凯西制药公司，进口药品注册证 H20130109）治疗，调整负荷量为 $20 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，经静脉滴注给药，于 30 min 内滴注完毕，24 ~ 48 h 后给予 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的用量维持，每日 1 次。持续治疗和监测 7 d。

1.4 观察指标

(1)临床疗效^[5]：①显效为早产儿症状在用药 $< 24 \text{h}$ 得到控制，呼吸节律复常，且未再次发生呼吸暂停；②有效为早产儿呼吸暂停发作频次在治疗 $< 48 \text{h}$ 明显减少，每日少于 3 次，呼吸节律基本复常；③无效为早产儿经超过 48 h 的用药治疗后症状仍反复发作，每日发作频次超过 3 次，呼吸节律仍未恢复正常。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。(2)血氧指标：采用深圳市麦迪聪公司生产的血气分析仪 (BG-800E 型) 对早产儿治疗前及治疗后 72 h 的动脉血氧分压 (arterial

partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide in artery, PaCO₂) 进行检测, 并按照“PaO₂/吸氧体积分数 (fraction of inspired oxygen, FiO₂)”公式计算氧合指数 (oxygenation index, OI)。(3) 血清 β-内啡肽 (Serum β-Endorphins, β-EP) 水平: 于治疗前及治疗后 72 h 采血 2.5 mL, 在转速 3000 r·min⁻¹ 下离心处理后, 按照放射免疫法测定两组早产儿的血清 β-EP 水平。(4) 用药安全性: 统计两组早产儿用药期间出现喂养不耐受、心动过速、电解质紊乱及高血糖等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿临床疗效比较

观察组早产儿治疗总有效率为 95.24%, 高于对照组的 78.57%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组早产儿临床疗效比较 (n = 42, n (%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	9(21.43)	24(57.14)	9(21.43)	33(78.57)
观察组	19(45.24)	21(50.00)	2(4.76)	40(95.24) ^a

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 两组早产儿治疗前后的血氧指标比较

治疗前, 两组早产儿的血氧指标比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 观察组早产儿 PaO₂、OI 值高于对照组, PaCO₂ 值低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组早产儿治疗前后的血氧指标比较

(n = 42, $\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	时间	PaCO ₂	PaO ₂	OI
对照组	治疗前	53.02 ± 4.99	54.83 ± 4.52	223.04 ± 19.16
	治疗后	39.01 ± 3.38	76.49 ± 5.32	351.02 ± 17.82
观察组	治疗前	52.97 ± 5.12	54.79 ± 4.61	221.97 ± 18.25
	治疗后	34.95 ± 3.02 ^b	81.32 ± 6.25 ^b	383.52 ± 20.78 ^b

注: PaCO₂ — 血氧分压; PaO₂ — 二氧化碳分压; OI — 氧合指数。

与对照组治疗后比较, ^b*P* < 0.05。

2.3 两组早产儿治疗前后血清 β-EP 水平比较

治疗前, 两组早产儿血清 β-EP 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, 观察组血清早产儿 β-EP 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组早产儿治疗前后血清 β-EP 水平比较

(n = 42, $\bar{x} \pm s$, pg·mL⁻¹)

组别	治疗前	治疗后
对照组	608.33 ± 182.06	411.58 ± 112.59
观察组	613.42 ± 178.59	253.17 ± 92.42 ^c

注: β-EP — β-内啡肽。
与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05。

2.4 两组早产儿不良反应发生情况比较

观察组早产儿出现心动过速、喂养不耐受及电解质紊乱等不良反应的总发生率为 7.14%, 低于对照组的 23.81%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 4。

表 4 两组早产儿不良反应发生情况比较 (n = 42, n (%))

组别	心动过速	喂养不耐受	电解质紊乱	高血糖	总发生
对照组	3(7.14)	3(7.14)	2(4.76)	2(4.76)	10(23.81)
观察组	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	0(0.00)	3(7.14) ^d

注: 与对照组比较, ^d*P* < 0.05。

3 讨论

近些年, 得益于我国医疗技术的迅猛发展, 我国对危重症新生儿的救治水平明显提升, 早产儿存活率也有了更高的保障。原发性呼吸暂停作为一种新生儿重症, 多在早产儿群体中发生, 且以体质量低于 1500 g 早产儿最常见。相关资料显示, 原发性呼吸暂停的发生与早产儿脑干呼吸控制中枢发育不完善有密切关系, 早产儿胎龄越低, 其越有可能存在脑干呼吸控制中枢发育不良, 罹患原发性呼吸暂停的风险也越大^[6-7]。而原发性呼吸暂停会严重损害早产儿的中枢神经系统, 给其成长发育带来不利影响, 故而一旦确诊, 争取尽早规范的临床处理非常重要。

目前临床针对原发性呼吸暂停的处理仍以药物作为首要选择, 氨茶碱属于较常用于原发性呼吸暂停的治疗药物, 其主要作用于人体的呼吸中枢部位, 可增强该部位对二氧化碳的反应性, 进而起到兴奋呼吸反应的作用, 在纠正早产儿的呼吸暂停方面有明显效果; 然而, 研究报道认为, 氨茶碱对早产儿原发性呼吸暂停的治疗虽有一定作用, 但用药期间会对机体的糖降解产生干扰, 可导致糖降解率降低, 进而增加高血糖的发生可能性^[8-9]。另有资料指出, 氨茶碱可增加机体耗氧量, 并且有可能诱发心动过速、癫痫发作等多种不良反应, 用于早产儿原发性呼吸暂停的治疗也有一定的局限性^[10]。

枸橼酸咖啡因是一种甲基黄嘌呤类药物, 其也属于非特异性腺苷受体拮抗剂, 主要药理作用在于能够增强中枢化学感受器对二氧化碳的敏感度, 抑制细胞内环磷酸腺苷的降解, 使环磷酸腺苷含量处于较高水平, 进而持续兴奋呼吸中枢, 达到促进膈肌收缩、改善氧合等作

用。与氨茶碱对比, 枸橼酸咖啡因不易干扰机体的糖降解, 同时还存在生物利用度高、半衰期较长、脂溶性较强以及易于渗入脑脊液等多重特点^[11-12]。此外, 枸橼酸咖啡因的有效血药浓度相对较低, 因而使用该药治疗期间也无需对其浓度做常规监测^[13]。黄珊华等^[14]研究了52例早产儿原发性呼吸暂停的临床资料, 表明采用枸橼酸咖啡因治疗有效率可达到93.75%, 而氨茶碱的用药总有效率仅为71.43%, 采用枸橼酸咖啡因对早产儿原发性呼吸暂停的治疗效果明显较氨茶碱占优势。冯祖章^[15]在一项关于160例原发性呼吸暂停早产儿的治疗研究中发现早产儿经枸橼酸咖啡因静脉注射的效果优于氨茶碱, 并且还有效减少多种并发症发生, 在用药安全方面更为有保障。本研究结果显示, 观察组早产儿经枸橼酸咖啡因治疗后总有效率明显提升, 其各项血氧指标(PaO₂、PaCO₂及OI值)的改善优于对照组, 并且发生心动过速、电解质紊乱以及喂养不耐受等不良反应的早产儿低于对照组($P < 0.05$), 提示在原发性呼吸暂停早产儿群体中, 予以枸橼酸咖啡因的临床效果以及安全性均更加理想、可靠, 优于氨茶碱; 这与上述研究存在较大的相似度。究其原因, 可能与枸橼酸咖啡因的疏水性作用, 使其能够无视血脑屏障, 能够更快速渗入脑脊液, 对呼吸中枢具有更强的刺激作用有关, 并且其半衰期长达100h, 相对也利于药效的持续、稳定发挥; 其用药安全性高于氨茶碱, 主要是因为枸橼酸咖啡因对机体糖降解率基本无影响, 同时血浆波动较小, 故而能够有效减少心动过速、高血糖等不良反应的发生, 提高早产儿的用药耐受性。

β -EP在原发性呼吸暂停的发生发展过程中扮演着重要角色, 其对呼吸中枢神经有抑制性, 并可影响脑干对二氧化碳的敏感度, 可导致早产儿病情反复发作, 最终造成不良后果。冯祖章^[15]的研究表明, β -EP在早产儿脐血中的水平远远高于足月儿, 这是导致早产儿罹患原发性呼吸暂停以及病情反复发作的一个重要原因。本研究发现, 观察组用药后 β -EP水平显著降低; 说明枸橼酸咖啡因除了具有上述作用外, 一定程度上还有助于调节早产儿的 β -EP水平。其原因可能是枸橼酸咖啡因能够更有效改善呼吸中枢, 缓解膈肌疲劳, 可加快改善早产儿呼吸暂停症状, 促使其机体应激反应减轻, 进而减少了 β -EP的表达^[16]。

综上所述, 枸橼酸咖啡因用于原发性呼吸暂停早产儿的治疗, 对提升临床药效、改善早产儿血氧指标、下调 β -EP水平等均有良好助益, 同时其用药安全性较氨茶碱也更有保障。但本研究也存在一些不足, 如纳入样本量较少、未开展多中心研究等, 并且关于枸橼酸咖啡因

对早产儿智力发育的改善情况等也有待进一步探索。

〔参考文献〕

- (1) 侯小霞, 贺孝良, 雷云侠, 等. 不同维持量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效(J). 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(13): 94-95.
- (2) 黄海燕, 陆岸锋, 黄国盛, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗对早产儿神经心理发育影响的比较(J). 中国临床新医学, 2018, 11(1): 14-17.
- (3) 陈明双, 杨军. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停临床比较研究(J). 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 32-35.
- (4) 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(M). 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 245-247.
- (5) 李桥辉, 蓝雪容, 缪涛瀚. 短疗程枸橼酸咖啡因在早产儿原发性呼吸暂停中的临床效果及安全性(J). 广州医药, 2019, 50(4): 45-48.
- (6) 龙芳, 邹静静, 陈露雨. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的效果及对早产儿智能发育的影响(J). 白求恩医学杂志, 2018, 16(5): 489-491.
- (7) 李碧燕. 枸橼酸咖啡因在早产儿原发性呼吸暂停中的临床价值研究(J). 中国实用医药, 2021, 16(14): 108-110.
- (8) 钟迪, 龙芳, 邹静静, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床效果(J). 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(24): 21-23.
- (9) 黄会芝, 胡晓峰, 温晓红, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗对呼吸暂停早产儿神经发育的影响(J). 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2): 147-149.
- (10) 纪小艺, 吴敏, 杨戎威, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停临床疗效及对血 β -内啡肽的影响(J). 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(11): 954-957.
- (11) 叶锐棠, 吴小芸, 吴盼仪, 等. 枸橼酸咖啡因和氨茶碱对早产儿原发性呼吸暂停防治的效果及安全性比较(J). 泰山医学院学报, 2019, 40(6): 457-458.
- (12) 狄义红. 氨茶碱与枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿的疗效比较(J). 河南医学研究, 2020, 29(9): 1650-1651.
- (13) 宋会鸽. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效与安全性(J). 中国实用医刊, 2018, 45(7): 121-122.
- (14) 黄珊华, 林春繁, 林艳, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效对比(J). 中国临床医生杂志, 2018, 46(3): 359-361.
- (15) 冯祖章. 枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿早期肺功能及智能发育的影响研究(J). 中国儿童保健杂志, 2019, 27(6): 664-668.
- (16) 黄玉焕. 高维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的临床疗效及安全性观察(J). 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 54-57.