

· 论著 ·

枸橼酸咖啡因联合无创间歇正压通气治疗早产儿呼吸暂停的临床研究

王 威^{1,*} 刘雨露²

1. 商丘市中心医院 儿科 (河南 商丘 476000)

2. 商丘市第一人民医院新生儿科 (河南 商丘 476000)

【摘要】目的 探究早产儿呼吸暂停(AOP)给予无创间歇正压通气联合枸橼酸咖啡因治疗效果。**方法** 前瞻性纳入2020年7月至2022年6月医院接收的AOP患儿82例,采用区组随机的随机化方案将患儿分为A组和B组,各41例。在常规治疗基础上,A组给予经鼻持续气道正压通气(NCPAP)联合枸橼酸咖啡因治疗,B组给予经鼻间歇正压通气(NIPPV)联合枸橼酸咖啡因治疗。比较两组治疗有效率;比较两组病情恢复情况(无创通气时间、症状消失时间及住院时间);比较治疗前、治疗24h时血气分析指标;比较两组治疗前、治疗12h、治疗24h时氧合指数(OI);比较两组发生的不良事件。**结果** 对比两组治疗有效率,B组更高($P<0.05$);B组无创通气时间、症状消失时间更短($P<0.05$);治疗24h,两组动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)水平降低、动脉血氧分压(PaO_2)水平升高,且B组 PaO_2 水平高于A组, PaCO_2 水平低于A组($P<0.05$);治疗24h两组OI水平高于治疗12h、治疗前,治疗12h两组OI水平高于治疗前,且B组治疗24h、12h时OI水平平均高于A组($P<0.05$);B组不良事件发生率低于A组($P<0.05$)。**结论** 相较于NCPAP而言,NIPPV联合枸橼酸咖啡因治疗AOP的效果好,可缩短症状消失时间和无创通气时间,改善血气分析指标和OI水平,且不良事件发生率低。

【关键词】 早产儿呼吸暂停; 枸橼酸咖啡因; 经鼻持续气道正压通气; 经鼻间歇正压通气; 氧合指数

【中图分类号】 R722

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.016

Clinical Study of Caffeine Citrate Combined with Noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Apnea of Premature Infants

WANG Wei^{1,*}, LIU Yu-lu²

1. Pediatrics of Shangqiu Central Hospital Shangqiu, Henan 476000, Shangqiu Province, China

2. Pediatrics of Shangqiu First People's Hospital Shangqiu, Henan 476000, Shangqiu Province, China

Abstract: Objective To analyze the effect of noninvasive intermittent positive pressure ventilation combined with caffeine citrate in premature infants with apnea (AOP). **Methods** 82 children with AOP received in the hospital from July 2020 to June 2022 were prospectively included. The children were divided into group A and group B by block randomization scheme, with 41 cases each. On the basis of routine treatment, group A used with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) combined with caffeine citrate, group B used nasal intermittent positive airway pressure (NIPPV) combined with caffeine citrate. The effective rates of both groups were compared. The recovery of both groups (non-invasive ventilation time, symptom disappearance time and hospitalization time) was compared. The blood gas analysis indexes were compared before and 24 hours after treatment. The oxygenation index (OI) was compared in both groups before treatment, 12 hours and 24 hours after treatment respectively. Adverse events occurred in both groups during the treatment were observed. **Results** Compared with group A, the effective rate of group B was higher ($P<0.05$). Compared with in group A, the time of non-invasive ventilation and symptom disappearance in group B were shorter ($P<0.05$). The difference was not statistically significant in hospitalization time between both groups ($P>0.05$). After 24 hours of treatment, the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) rised and the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) declined in both groups, and compared with group A, PaO_2 level in group B was higher and PaCO_2 level was lower ($P<0.05$). The OI level of both groups at 24h after treatment was higher than that at 12h and before treatment. The OI level of both groups at 12h after treatment was higher than that before treatment, and compared with group A, the OI level of group B at 24h and 12h after treatment was higher ($P<0.05$). Compared with group A, the incidence of adverse events in group B was lower ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with NCPAP, caffeine citrate combined with NIPPV is effective in the treatment of AOP, which can shorten the time of symptom disappearance and noninvasive ventilation, improve the blood gas analysis index and OI level, and have a low incidence of adverse events.

Keywords: Apnea of Premature Infants; Caffeine Citrate; Nasal Continuous Positive Airway Pressure Ventilation; Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation; Oxygenation Index

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)大多是原发性的,属于一种常见的早产儿呼吸系统疾病,也是导致早产儿病死的首要原因^[1]。既往临床治疗AOP以黄嘌呤类药物、正压通气等综合治疗为主,其中枸橼酸咖啡因作为目前治疗AOP的首选黄嘌呤类药物,已逐渐取代氨茶碱^[2]。传统机械通气虽可快速直接的改善AOP患者缺氧症状,但并发症较多,容易增加肺部损伤程度^[3]。因此,为避免机械通气带来的并发症损害患儿机体,无创通气技术已成为治疗AOP的主要措施。目前临床无创通气模式主要有经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)和经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV),然而不同的无创通气模式应用于AOP治疗中的效果也不尽相同。鉴于此,本研究将重点比较NCPAP和NIPPV分别与枸橼酸咖啡因联用于AOP中的效果。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入2020年7月至2022年6月医院接收的AOP患儿共82例,患儿家属均签署知情同意书。

纳入标准: AOP符合《实用新生儿学》^[4]中诊断标准,且经临床表现、实验室检查等确诊;于本院出生,且出生后30min内转入新生儿重症监护病房接受救治;胎龄<37周,且体重<2500g;患儿家属依从性较好。排除标准:继发性AOP;合并先天性心脏病、肺炎等;合并早产儿呼吸窘迫综合征;需立即行机械通气;呼吸道发育畸形患儿;患儿家属依从性较差。剔除标准:治疗期间患儿病死。

用计算机程序生成随机数,将随机数字放入密封、不透光的信封中,并在信封上贴上编号,患儿按照编号顺序打开信封,将患儿分成A组和B组各41例。A组中母亲分娩方式:顺产34例,剖宫产7例;胎龄28-36周,平均胎龄(32.14 ± 1.26)周;男21例,女

【第一作者】 王 威,男,主治医师,主要研究方向:新生儿重症。E-mail: kvor13@163.com

【通讯作者】 王 威

20例；5min Apgar评分^[5] 4~8分，平均(6.12±0.76)分。B组中母亲分娩方式：顺产35例，剖宫产6例；胎龄27~36周，平均胎龄(32.09±1.24)周；男22例，女19例；5分钟Apgar评分4~8分，平均(6.09±0.75)分。对比两组基线资料(P>0.05)，有可比性。

1.2 方法 全部患儿均送至新生儿重症监护病房，给予暖箱中保暖，并进行心电监护、营养支持等，患儿发作时给予托背、弹足底等物理刺激以缓解。

A组在常规治疗上给予NCPAP联合枸橼酸咖啡因治疗。采用枸橼酸咖啡因注射液(成都苑东生物制药股份有限公司，国药准字H2013272，规格：1mL：20mg)，第一次剂量给予20mg/kg，20min内静脉滴注，24h后给予5mg/kg剂量维持，1次/d，疗程5~7d。NCPAP步骤如下：采用德国德尔格Babylog 8000型号呼吸机，选择合适的鼻塞型号，采用双鼻塞密闭环路方式治疗，参数设置为呼气末正压4~6cmH₂O，吸入氧浓度21%~30%，当参数呼气末正压<4cmH₂O，吸入氧浓度<21%时可撤机。

B组在常规治疗上给予NIPPV联合枸橼酸咖啡因治疗。枸橼酸咖啡因用法用量同A组。NIPPV步骤如下：采用科曼NV8型号呼吸机，选择合适的鼻塞型号，采用双鼻塞密闭环路方式治疗，持续向气道增加一定的正压力，设置参数为吸气峰压20~25cnH₂O，呼气末正压4~6cmH₂O，吸气时间0.35~0.45s，呼吸频率20~60次/min，吸入氧浓度30%~50%。当参数呼吸频率<20次/min，平均气道压<8cmH₂O，吸入氧浓度<30%时可逐渐撤机。

治疗期间时刻关注患儿生命体征，针对治疗过程中病情恶化的患儿及时给予机械通气治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 主要结局指标 (1)治疗有效率：依据文献4中标准评估两组治疗有效率。治疗24h内呼吸暂停次数<2次/d，连续48h内未复发，且成功撤机为治疗有效，反之为治疗无效；(2)病情恢复情况：记录两组患儿无创通气时间、症状消失时间及住院时间。

1.3.2 次要结局指标 (1)血气分析指标：抽取全部患儿治疗前、治疗24h时2ml桡动脉血，用深圳市理邦精密仪器股份有限公司生产的 i15 型号的 血气分析仪检测动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)；(2)氧合指数(oxygenation index, OI)：记录两组治疗前、治疗12h、治疗24h时OI，OI=动脉血氧分压/吸入氧浓度。

1.3.3 安全性评估 记录两组治疗期间不良事件发生情况，包括鼻损伤、腹胀、支气管肺发育不良、呼吸机相关性肺炎等。

1.4 统计学方法 以SPSS 25.0分析数据，计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示，以t检验，多时点以重复度量方差分析检验；计数资料用n(%)表示，以 χ^2 检验，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗有效率 A组治疗有效31例，无效10例，治疗有效率为75.61%(31/41)；B组治疗有效38例，无效3例，治疗有效率为92.68%(38/41)。对比两组治疗有效率，B组更高($\chi^2=4.479$ ，P=0.034)。

2.2 病情恢复情况 对比组间无创通气时间、症状消失时间，B组更短(P<0.05)。两组间住院时间比较，差异无统计学意义(P>0.05)。如表示1所示。

表1 病情恢复情况比较				
组别	例数	无创通气时间/h	症状消失时间/h	住院时间/d
A组	41	48.56±4.64	52.17±5.12	35.17±3.52
B组	41	39.68±3.85	43.34±4.36	34.83±3.43
t	-	9.432	8.411	0.445
P	-	<0.001	<0.001	0.658

2.3 血气分析指标 两组治疗前PaO₂、PaCO₂水平对比，差异无统计学意义(P>0.05)；治疗24h，两组PaO₂水平升高，PaCO₂水平降低，且B组PaO₂水平高于A组，PaCO₂水平低于A组(P<0.05)。如表2所示。

表2 血气分析指标比较(mmHg)				
时间	组别	例数	PaO ₂	PaCO ₂
治疗前	A组	41	44.25±4.67	57.28±5.72
	B组	41	43.69±4.59	56.67±5.64
	t	-	0.548	0.486
	P	-	0.586	0.628
治疗24h	A组	41	64.68±6.45 ^a	46.18±4.57 ^a
	B组	41	72.44±7.04 ^a	41.25±4.11 ^a
	t	-	5.214	5.135
	P	-	<0.001	<0.001

注：与同组治疗前同指标对比，^aP<0.05；

2.4 OI 两组治疗前OI水平比较，差异无统计学意义(P>0.05)；治疗24h两组OI水平高于治疗12h、治疗前，治疗12h两组OI水平高于治疗前，且B组治疗24h、12h水平均高于A组(P<0.05)。如表3所示。

表3 OI比较(mmHg)				
组别	例数	治疗前	治疗12h	治疗24h
A组	41	148.38±14.62	189.62±18.85	243.25±24.32
B组	41	147.42±14.55	223.45±22.19	262.09±26.15
F _{组间} P _{组间}			55.099 <0.001	
F _{时点} P _{时点}			479.869 <0.001	
F _{组间·时点} P _{组间·时点}			13.249 <0.001	

2.5 不良事件 治疗期间，A组鼻损伤3例，腹胀9例，支气管肺发育不良4例，呼吸机相关性肺炎4例，共发生不良事件20例，发生率为48.78%(20/41)；B组鼻损伤2例，腹胀4例，支气管肺发育不良2例，呼吸机相关性肺炎2例，共发生不良事件10例，发生率为24.39%(10/41)；B组不良事件发生率低于A组($\chi^2=5.256$ ，P=0.022)。

3 讨 论

有研究表明，胎龄越小的早产儿发生AOP的风险更大^[6]。AOP如不及时治疗，容易导致心动过缓、低氧血症、呼吸衰竭，损害患儿神经发育系统，导致一系列后遗症，甚至增加病死风险。目前临床除了药物治疗、物理刺激外，应用无创呼吸支持治疗AOP一直是临床关注的重点。早期给予有效的无创呼吸支持不仅能够改善AOP患儿通气功能，还可能减少机械通气的使用，缓解患儿病情，降低致残率和致死率^[7]。目前，临床无创呼吸支持多采用NCPAP和NIPPV两种方式，但关于两种方式联合枸橼酸咖啡因治疗AOP的报道尚不多见。因此，本研究将进一步比较NCPAP和NIPPV联合枸橼酸咖啡因治疗AOP的临床效果。

PaO₂可评估缺氧情况，PaCO₂可判断通气状况，OI可衡量气道氧合能力程度，三者常作为临床反映呼吸功能的重要指标^[8]。本研究结果显示，B组PaO₂高于A组，PaCO₂水平低于A组，且B组治疗24h、12h水平均高于A组，说明相较于NCPAP，NIPPV联合枸橼酸咖啡因治疗AOP可改善血气分析指标和OI水平。分析原因在于，NIPPV基于NCPAP的技术上给予一定频率的间歇正压，促使咽部压力出现间隙升高，继而使上呼吸道压力得以增加，激发患儿自主呼吸能力，提高PaO₂，促进肺泡二氧化碳排出，降低二氧化碳潴留，改善OI^[9]。同时枸橼酸咖啡因能够迅速的渗入脑脊液中，增强呼吸中枢作用，还能够提高患儿膈肌的收缩力，增强患儿心脏输出量与氧结合能力^[10]。

(下转第44页)

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病主要由于环境等各种原因造成机体不完全可逆气流受限,临床发现其极易引发呼吸衰竭等肺部疾病,会导致患者的通气功能出现障碍,进而加重对患者的生命安全的威胁^[5]。尼可刹米会使皮下呼吸加深,兴奋呼吸中枢系统,但单药使用尼可刹米未达理想临床效果^[6]。并且在临床应用的过程中,甲泼尼龙琥珀酸钠的剂量使用不当可能会导致患者出现免疫异常等不良反应,因此在使用过程中应当格外注意使用剂量。

血流通过肺循环对肺动脉毛细血管产生的侧压力即肺动脉压,是检测血流动力学的重要指标。FEV1%是用来检测第一秒呼气量占用力肺活量的比值,是临床用于检查肺功能的常用检测项目,可用于评价机体是否存在气流受限^[7]。甲泼尼龙琥珀酸钠可以透过细胞膜与受体结合,发挥抗炎、抗过敏的活性,其是一种糖皮质激素,可用于治疗自身免疫系统疾病以及重症感染过渡期,提高患者机体免疫力^[8]。尼可刹米可以刺激患者的呼吸中枢,降低二氧化碳在机体中的存留时间,其会加大对患者机体潮气量和氧供,是临床上常用的呼吸兴奋剂。甲泼尼龙琥珀酸钠具有显著的抗炎效果,且其半衰期短、起效迅速,可以有效改善患者肺功能^[9]。本研究结果显示,治疗后观察组患者的临床总有效率、FEV1%、FEV1/FVC水平高于对照组,肺动脉压、心率、呼吸低于对照组,表明COPD合并呼吸衰竭患者使用小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠联合尼可刹米进行治疗有助于调整患者呼吸状态和心率,提升治疗效果。

PaCO₂、PaO₂可以反映氧分子或二氧化碳在血中的所产生的张力或压力,血氧饱和度与细胞的正常代谢有着直接联系,过低则导致机体出现呼吸急促等不良症状,因此保持正常的血氧饱和度有助于增强肺功能^[10]。甲泼尼龙琥珀酸钠联合尼可刹米可以提升气管对于受体兴奋剂的敏感程度,可以促进血管收缩,提升对二氧化碳的敏感性和血氧饱和度,有助于改善支气管堵塞现象,

减轻炎症反应。本研究结果显示,与对照组相比较,观察组患者治疗后的PaO₂、血氧饱和度均更高,PaCO₂均更低,表明甲泼尼龙琥珀酸钠联合尼可刹米可以改善COPD合并呼吸患者的血氧饱和度和肺功能。

综上所述,小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠联合尼可刹米可以改善COPD合并呼吸患者的肺功能、血氧饱和度和呼吸状况,减少不良反应的发生情况,且疗效显著,值得临床应用推广。

参考文献

- [1]熊志华,张秋彬.COPD患者左心功能及其与系统性炎症标志物的关系[J].罕少疾病杂志,2022,29(6):68-69,98.
- [2]王琦,杨秀芝,刘晓黎,等.吸烟对布地奈德福莫特罗粉雾化吸入治疗COPD患者的效果及FeNO水平的影响[J].罕少疾病杂志,2021,28(1):23-24.
- [3]宋灵洁,李红,程曦.慢性阻塞性肺疾病患者下呼吸道病原菌与死亡影响因素研究[J].成都医学院学报,2021,16(4):477-481.
- [4]王辰,迟春花,陈荣昌,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):871-877.
- [5]彭永校,张文莹,彭伟奖.小剂量甲强龙联合呼吸兴奋剂治疗慢阻肺并呼吸衰竭临床疗效及不良反应分析[J].现代医院,2019,19(1):84-87.
- [6]陈湖海,黄涛.莫西沙星溶液雾化吸入对慢阻肺合并呼吸衰竭患者多项指标的影响[J].临床肺科杂志,2018,22(1):115-117.
- [7]赵岩.慢阻肺并呼吸衰竭患者采用小剂量甲强龙联合呼吸兴奋剂治疗的效果分析[J].中国疗养医学,2019,28(8):891-893.
- [8]宋欣.慢阻肺并呼吸衰竭行小剂量甲强龙联合呼吸兴奋剂治疗的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2021,15(15):202-204.
- [9]郭麒.慢阻肺合并呼吸衰竭患者应用小剂量甲强龙联合呼吸兴奋剂治疗的效果观察[J].现代诊断与治疗,2020,31(10):1529-1530.
- [10]伍胜孟,陈文慧,林会泳.小剂量甲强龙联合呼吸兴奋剂治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的疗效[J].中国实用医药,2021,16(24):119-122.

(收稿日期:2022-10-11)

(校对编辑:姚丽娜)

(上接第38页)

本研究还显示,两组治疗有效率比较,B组更高,且B组无创通气时间、症状消失时间均短于A组,说明相较于NCPAP,NIPPV联合枸橼酸咖啡因应用于AOP患儿中效果更好,可缩短无创通气时间及症状消失时间。分析原因在于,由于部分AOP患儿自主呼吸能力降低,呼吸暂停次数较频繁,NCPAP难以有效提高必需的呼吸支持。而NIPPV不管患儿有无自主呼吸,都可以通过事先按照设置的频率、压力等辅助患儿进行通气,激发患儿自主呼吸运动,起到强效的呼吸支持作用,使得气体能够更有效地到达患儿肺部,增加气体交换率,改善患儿的肺容量,从而更有效地改善患儿的通气功能^[11]。

此外,本研究对比两组不良事件发生率,B组低于A组,说明相较于NCPAP,枸橼酸咖啡因联合NIPPV治疗AOP不良事件发生率低。分析原因可能为,NIPPV可提供更加稳定的气道压力,缓解呼吸肌的疲劳;同时枸橼酸咖啡因还有助于减少呼吸机使用时间,二者联合能发挥协同作用,减少不良事件的发生^[12]。然而NIPPV临床使用中仍需注意,任何一种无创通气目前都无法完全取代有创机械通气,当AOP患儿出现明显呼吸衰竭时,仍需及时转为机械通气治疗,以免延误治疗。

综上所述,相较于NCPAP,枸橼酸咖啡因联合NIPPV治疗AOP效果好,可缩短症状消失时间和无创通气时间,改善血气分析指标和OI水平,且不良事件发生率低。

参考文献

- [1]相胜霞,刘丹,马雨萌,等.呼吸机持续气道正压通气联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停给药时间与临床疗效的关系[J].中国医学装备,2021,18(3):117-120.
- [2]张琳.枸橼酸咖啡因与氨茶碱在早产儿呼吸暂停治疗中的效果比较[J].河南医学研究,2020,29(34):6452-6454.
- [3]刘笑艺,童笑梅.早产儿有创机械通气初次撤机失败相关危险因素分析[J].中国当代儿科杂志,2021,23(6):569-574.
- [4]邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2018:610-612.
- [5]Laptook AR.Neonatal and infant death:the Apgar score reassessed[J].Lancet,2014,384(9956):1727-1728.
- [6]张映红,马兰.对比氨茶碱与枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停新生儿对其神经行为和后期神经发育的影响[J].贵州医药,2021,45(8):1241-1243.
- [7]黄继刚,饶文繁,张雪,等.无创高频振荡通气与经鼻持续气道正压通气对早产儿原发性呼吸暂停的疗效分析[J].现代医学,2019,47(1):70-74.
- [8]傅正,苏晋豫,白志余.PaO₂、PaCO₂、SaO₂对呼吸衰竭病人病情发生发展的影响[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(6):623-625.
- [9]秦浩,武梦骅.无创通气联合咖啡因对新生儿NRDS合并呼吸暂停的血气分析、氧合状况及并发症的影响[J].湖南师范大学学报:医学版,2021,18(4):175-179.
- [10]Schmidt B,Roberts RS,Anderson PJ,et al.Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial[J].JAMA Pediatr,2017,171(6):564-572.
- [11]江进平,张志群.两种通气方式治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J].中华全科医学,2019,17(1):98-100.
- [12]冀京雷,范雪爱.同步经鼻间歇正压通气联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停效果研究[J].中国妇幼保健,2019,34(8):1790-1793.

(收稿日期:2022-10-15)

(校对编辑:姚丽娜)