• 论著 •

不同剂量枸橼酸咖啡因对新生儿原发性呼吸停止患儿血氧指标的影响及安全性分析

孙慧玲1 任 兵2 周 甜1,*

- 1.郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院药学部(河南郑州 450000)
- 2.郑州大学第一附属医院南院区小儿内科(河南郑州 450000)

【摘要】目的分析不同剂量枸橼酸咖啡因对新生儿原发性呼吸停止患儿的治疗情况。方法选取该院在2021年1月至2023年6月期间收治的60例新生儿原发性呼吸停止患儿,在采用首剂量20mg/kg枸橼酸咖啡因治疗时,按随机数字表法予以分组,各30例,低剂量组:采用5mg/kg枸橼酸咖啡因维持治疗;高剂量组则采用10mg/kg剂量维持治疗;对比两组血氧指标及治疗安全性。结果高剂量组治疗效果情况与低剂量组相比,差异不明显(P>0.05)。治疗后高剂量组血氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SaO₂)高于低剂量组,血二氧化碳分压(PaCO₂)低于低剂量组,呼吸停止累积时间、咖啡因使用时间短于低剂量组(P<0.05),而在呼吸机使用时间及住院时间比较(P>0.05)。两组治疗期间的不良反应发生比率以及预后结局发生情况比较(P>0.05)。结论 10mg/kg、5mg/kg剂量枸橼酸咖啡因治疗新生儿原发性呼吸停止均有显著效果,但10mg/kg剂量者血氧分压改善程度迅速,临床症状恢复快。

【关键词】枸橼酸咖啡因;新生儿;原发性呼吸停止

【中图分类号】R272.1 【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.028

Effect and Safety Analysis of Different Doses of Caffeine Citrate on Blood Oxygen Indexes in Neonatal Primary Respiratory Arrest

SUN Hui-ling¹, REN Bing², ZHOU Tian^{1,*}.

- 1.Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
- 2.Department of Pediatric Internal Medicine, The South Branch of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the treatment of different doses of caffeine citrate in children with neonatal primary respiratory arrest. Methods A total of 60 children with neonatal primary respiratory arrest admitted to the hospital from January 2021 to June 2023 were enrolled and grouped according to the random number table method when the first dose of 20mg/kg caffeine citrate was used, and 30 children were grouped according to the random number table method, and the low-dose group: 5mg/kg caffeine citrate was used for maintenance therapy. In the high-dose group, maintenance therapy was used at a dose of 10mg/kg; the blood oxygen indexes and treatment safety of the two groups were compared. Results Compared with the low-dose group, the treatment effect of the high-dose group was not significantly different (P>0.05). After treatment, the high-dose group had higher partial pressure of oxygen (PaO₂) and blood oxygen saturation (SaO₂) than the low-dose group, the partial pressure of blood carbon dioxide (PaCO₂) was lower than that of the low-dose group, the cumulative time of respiratory arrest and caffeine use time were shorter than that of the low-dose group (P<0.05), and the time of use on ventilator and length of hospital stay (P>0.05) were compared. The incidence rate of adverse reactions and the incidence of prognostic outcomes during treatment between the two groups were compared (P>0.05). Conclusion Caffeine citrate at 10mg/kg and 5mg/kg has significant effects in the treatment of neonatal primary respiratory arrest, but the partial pressure of blood oxygen at 10mg/kg improves rapidly and clinical symptoms recover quickly.

Keywords: Caffeine Citrate; Newborn; Primary Respiratory Arrest

原发性呼吸停止是早产儿常见疾病,主要是因呼吸中枢功能尚未发育成熟,从而使新生儿出现超过20s时间的呼吸停止,或伴有皮肤紫绀、皮肤苍白、肌张力减退等^[1]。而在呼吸暂停后,体内血氧饱和度持续下降,影响颅脑血流动力学,从而使其神经发育异常^[2]。枸橼酸咖啡因是临床用于治疗原发性呼吸停止的常用药物,其与氨茶碱有高度相似的作用机制,可对呼吸的兴奋作用高于氨茶碱,半衰期长,安全性高,逐渐替代氨茶碱,成为主要用药,且其效果已得到研究肯定^[3]。但关于枸橼酸咖啡因的用药剂量,临床尚无标准,一般认为药物剂量越高,虽然能够取得一定效果,但药物所带来的不良反应也越多;而低剂量虽然能够降低药物不良反应,但是否能取得理想的治疗效果,依然值得探讨。现本文分析5mg/kg、10mg/kg剂量的枸橼酸咖啡因对原发性呼吸停止的治疗情况,旨为探讨理想且安全的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院在2021年1月至2023年6月期间收治的60例新生儿原发性呼吸停止患儿,按随机数字表法予以分组。

低剂量组30例,男16例,女14例;胎龄28~36(31.96±1.08)周;出生体重1.10~1.49(1.29±0.36)kg;分娩方式:自然分娩 18例,剖宫产12例。高剂量组30例,男14例,女16例;胎龄 28~36(32.01±1.14)周;出生体重1.10~1.49(1.31±0.35)kg;分娩方式:自然分娩15例,剖宫产15例。两组的基线资料比较 (P>0.05),可对比。

1.2 纳排条件 纳入标准:入组患儿符合原发性呼吸停止标准^[4];呼吸停止时间超过20s,或不足20s,但伴有心率降低、肌张力下降等情况;胎龄<37周;均予以枸橼酸咖啡因治疗;监护者知晓研究,并签署了同意书。排除标准:患儿伴有呼吸窘迫综合征、坏死性肠炎、颅内出血等严重疾病;伴先天性呼吸、消化、神经等系统畸形者;伴先天性心脏病、败血症、水电解质紊乱等患儿;需予以外科手术治疗;活动性气漏者。

1.3 方法 两组患儿均在院进行暖箱保暖、肠内外营养、心电监护,并进行托背、弹足底等刺激性治疗、吸氧,清除口腔分泌物,两组均采用初始剂量20mg/kg枸橼酸咖啡因(国药集团国瑞药业,国药准字H20183216)治疗,静滴30min,若无异常情

况,24h后给予药物维持治疗,低剂量组:采用5mg/kg维持治疗,静滴10min;高剂量组则采用10mg/kg剂量维持治疗,静滴20min。在治疗期间,若无异常情况,根据患儿恢复情况决定停药,一般持续到呼吸停止好转后的第7d。

1.4 观察指标 (1)疗效评价:显效:用药48h内未发生呼吸停止,呼吸节律正常,撤机成功;有效:用药72h内呼吸停止明显缓解,每天发作次数不足3次,呼吸节律基本恢复正常;无效:在用药72h内呼吸停止未得到改善;(2)血氧指标:即在治疗前、治疗24h采集患儿空腹静脉血3mL,采用血气分析仪检测血氧分压(PaO₂)、血二氧化碳分压(PaCO₂)及血氧饱和度(SaO₂);(3)临床症状缓解时间:即记录患儿呼吸停止时间(呼吸停止累计出现的天数)、咖啡因治疗时间、呼吸机使用时间及住院时间;(4)不良反应:心动过速(心率每分钟超过180次)、喂养不耐受、腹胀、电解质紊乱、贫血、便秘等;(5)预后结局:颅内出血、支气管肺发育不良、视网膜病变、坏死性小肠结肠炎、死亡。

1.5 统计学方法 SPSS 26.0统计学软件。计量资料符合正态分布

 $4 \times (x \pm s)$ 表示,采取t检验;计数资料以百分比率(%)表示,采取 $4 \times (x \pm s)$ 表示,采取 $4 \times (x \pm s)$ 表示,

2 结 果

2.1 疗效评价 高剂量组治疗效果情况与低剂量组相比,差异不明显(P>0.05),见表1。

2.2 血氧指标 治疗前患儿血氧指标比较(P>0.05),而在治疗24h 两组患儿血氧指标明显改善,其中高剂量组的血氧指标改善程度好于低剂量组(P<0.05),见表2。

2.3 临床症状缓解时间 高剂量组的呼吸停止累积时间、咖啡因使用时间短于低剂量组(P<0.05),而在呼吸机使用时间及住院时间比较(P>0.05),见表3。

2.4 不良反应 高剂量组治疗期间的不良反应发生比率与低剂量组比较,差异不明显(P>0.05),见表4。

2.5 预后结局 两组预后结局发生情况比较,差异不明显 (*P*>0.05),见表5。

表1 两组疗效评价比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
高剂量组(n=30)	21(70.00)	8(26.67)	1(3.33)	29(96.67)
低剂量组(n=30)	18(60.00)	9(30.00)	3(10.00)	27(90.00)
x ²				0.268
Р				0.605

表3 两组临床症状缓解时间比较(d)

组别	呼吸停止累积时间	咖啡因使用时间	呼吸机使用时i	间 住院时间
高剂量组(n=30)	3.22±0.42	12.24±2.08	7.15±1.85	21.48±2.08
低剂量组(n=30)	4.86±0.73	14.96±2.15	7.28±1.90	22.16±2.37
t	10.666	4.980	0.269	1.181
Р	0.001	0.001	0.789	0.242

表2 两组血氧指标比较

组别	PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ (r	nmHg)	SaO ₂ (%)		
	治疗前	治疗24h	治疗前	治疗24h	治疗前	治疗24h	
高剂量组(n=30)	70.25±4.28	48.53±4.12°	49.82±4.16	75.25±5.10 ^a	41.73±4.18	84.28±5.28 ^a	
低剂量组(n=30)	69.93±4.31	56.83±4.35°	50.18±4.20	64.20±5.07 ^a	42.10±4.20	72.10 ± 5.08^{a}	
t	0.289	7.588	0.334	8.416	0.342	9.105	
Р	0.774	0.001	0.740	0.001	0.734	0.001	

注:与同组的治疗前数据相比,°P<0.05

表4 两组不良反应发生比率[n(%)]

组别	心动过速	喂养不耐	受 腹胀	电解质紊	乱 贫血	便秘	发生率
高剂量组(n=30)	2(6.67)	2(6.67)	3(10.00)	3(10.00)	1(3.33)	3(10.00)	14(46.67)
低剂量组(n=30)	3(10.00)	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	2(6.67)	4(13.33)	18(60.00)
x ²							1.071
Р							0.301

表5 两组预后结局发生情况比较[n(%)]

组别	颅内出血 支	气管肺发育不良	视网膜病变	坏死性小肠结	肠炎 死亡
高剂量组(n=3	30) 2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)
低剂量组(n=3	30) 3(10.00)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
x ²	0.218	0.268	0.351	-	0.351
<u>P</u>	0.640	0.605	0.554	-	0.554

3 讨 论

原发性呼吸停止是新生儿常见的问题,其发病机制尚未明确,其发生与胎龄有关,新生儿胎龄越小,呼吸中枢系统未发育成熟等,使其发病风险明显增加^[5]。但新生儿发生原发性呼吸停止后,常会减少颅脑血流量,频繁多次发作,使颅脑血流量急剧减少,甚至导致脑损伤,诱发相关后遗症^[6]。甲基黄嘌呤类药物是治疗新生儿原发性呼吸停止的有效方法,其中枸橼酸咖啡因属于常用的甲基黄嘌呤类药物,能够刺激呼吸中枢的兴奋性,甚至将其兴奋性传至大脑皮层,利于呼吸肌功能的增强,改善肺代偿能力,从而能增加患儿吸气、呼气时间,改善其呼吸功能^[7]。但关于枸橼酸咖啡因的使用剂量,临床缺乏系统性报道。

当前,关于枸橼酸咖啡因的使用剂量,一般在给予初始剂量20mg/mL时,可给予5mg/mL、10mg/mL药物维持,研究发现,高剂量组治疗效果、治疗期间的不良反应发生率及颅内出血、支气管肺发育不良、视网膜病变、坏死性小肠结肠炎等发生率与低剂量组相比,差异不明显(P>0.05)。结果提示,采用枸橼

酸咖啡因治疗新生儿原发性呼吸停止均取得理想效果,可有效避免治疗不良反应的发生,改善其预后。朱萍等^[8]研究证实氨茶碱和枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸停止均有一定的效果,但与氨茶碱相比,枸橼酸咖啡因可减少早产儿呼吸暂停发作次数和持续时间、改善患儿血气指标、降低脑白质损伤发生率。分析原因是枸橼酸咖啡因可促进大脑皮质的兴奋性,刺激患儿呼吸中枢系统的兴奋性,进而能改善患儿呼吸功能^[9];同时可提高机体骨骼肌张力、机体代谢率及耗氧量,增加肺部通气量^[10]。因此枸橼酸咖啡因的治疗效果及患儿预后与药物剂量的关系不太大,直接性肯定了枸橼酸咖啡因的治疗优势。

研究发现,治疗后高剂量组 PaO_2 、 SaO_2 高于低剂量组, $PaCO_2$ 低于低剂量组,呼吸停止累积时间、咖啡因使用时间短于低剂量组(P<0.05)。结果表明10mg/kg枸橼酸咖啡因能够缩短呼吸停止持续时间,减少药物剂量,促进患儿血氧分析改善。汪瑜等[11]研究表明10mg/kg枸橼酸咖啡因对原发性呼吸停止的治疗安全性及有效性优于5mg/kg剂量治疗情况,与本次研究结论相

符合。分析原因:枸橼酸咖啡因疏水性强,进入人体后可迅速分布,无组织聚集性,安全性更高;同时枸橼酸咖啡因能够刺激髓质内呼吸中枢兴奋性,增加人体对二氧化碳的兴奋性,促进二氧化碳清除,进而能改善患儿血氧分析^[12];另外可增加人体的骨骼肌张力及膈肌收缩力,促进肺通气量,提高人体代谢率及耗量,进而能改善患儿血气分析指标^[13]。而在低剂量枸橼酸咖啡因的应用,对中枢神经系统A1与A2受体进行拮抗,进而能促进有的皮层的兴奋性;而高剂量药物可抑制中枢神经系统磷酸二酯的释放,促进中枢神经系统环磷酸腺苷的释放,进而能改善细胞内钙浓度,提高呼吸中枢的兴奋性,以此能进一步提高临床治疗效果,改善患儿血氧分压;另外高剂量药物能提高肺牵张反射能力,促进支气管舒张,缓解膈肌疲劳程度,在短时间内促进患儿恢复,以此能缩短疾病持续时间及药物使用时间,降低咖啡因使用剂量。

综上所述,10mg/kg、5mg/kg剂量枸橼酸咖啡因治疗新生儿原发性呼吸停止均有显著效果,但10mg/kg剂量者血氧分压改善程度迅速,临床症状恢复快,可减少咖啡因使用剂量。

参考文献

- [1] 文诗雨, 马红, 李悦, 等. 咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(6): 545-549.
- [2] 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.
- [3] Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, et al. Duration of caffeine for apnea of prematurity-A randomized controlled trial [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88 (12): 1174-1179.
- [4] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 12.
- [5] Sabsabi B, Harrison A, Banfield L, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure and apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Perinatol, 2022, 39 (12): 1314-1320.

- [6]于梅,温晓红.不同剂量枸橼酸咖啡因对呼吸暂停新生儿肠道菌群的影响研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21 (2): 147-150.
- [7] Miao Y, Zhou Y, Zhao S, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2022, 17 (9): e0274882.
- [8]朱萍,李德亮,张伟业. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2021,38(1):66-69.
- [9]张磊,孙岩,孙建伟,等.枸橼酸咖啡因注射液与氨茶碱注射液治疗低体重呼吸暂停早产儿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(7):816-819.
- [10]涂秀英,范娟,王建辉.不同剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果及对体重增长的影响[J].重庆医学,2021,50(10):1676-1679.
- [11] 汪瑜, 杨冬. 不同剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的临床疗效及安全性观察 [J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1583-1584.
- [12]王静,潘兆军,杨利丽,等.枸橼酸咖啡因注射液治疗极低出生体重儿呼吸暂停的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(13):1440-1442.
- [13]包正荣, 马艳, 白梦思, 等. 咖啡因不同维持方式预防早产儿呼吸暂停的效果 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (15): 1936-1941.

(收稿日期: 2023-08-25) (校对编辑: 江丽华)

(上接第66页)

特征性图像表现。但本研究抽取样本量较少,研究结果准确性还 有待提升,后续可以进一步扩大样本量,从而进一步提升研究结 果准确性,为心肌炎患儿诊断提供更多参考依据。

综上所述,通过心脏MRI可以准确检查心肌炎,特别是cTnT、pro-BNP浓度越高的患儿,心脏MRI图像会出现明显的特异性,但是需要注意的是心脏MRI在心肌炎检查中还是具有一定局限,可以和其他辅助检查联合使用,从而提升临床诊断结果准确性。

参考文献

- [1] M. Fronza, P. Thavendiranathan, V. Chan, 等. COVID-19疫苗相关性心肌炎心肌损伤的MRI表现[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45 (6): 728-729.
- [2] 玉晓, 苏雅拉图, 佟玉清, 等. 卡托普利联合磷酸肌酸钠治疗感染性心肌炎的疗效及对血清IMA、HMGB1水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32 (15): 2289-2293.
- [3] 罗猛, 刘洋, 杨添添, 等. 心肌淀粉样变性患者的临床特征及预后分析 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(4): 367-371.
- [4]朱建峰,李君,黄吕,等.心通颗粒对病毒性心肌炎小鼠炎症反应及心肌损伤的保护作用[J].中华医院感染学杂志,2021,31(21):3216-3220.
- [5] 罗飞, 李树仁, 郝潇, 等. 新型冠状病毒肺炎相关心肌炎发病机制的研究进展[J]. 中

国全科医学, 2021, 24(20): 2589-2593.

- [6]许德星, 万发银, 张静怡, 等. 三七总黄酮通过miR-223-3p/F0X01分子轴缓解病毒性心 肌炎炎症反应和细胞损伤[J]. 病毒学报, 2021, 37(4): 781-789.
- [7] 姚晓利, 冯迎军, 李莹莹, 等. 儿童甲型流感病毒暴发性心肌炎2例临床分析并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(5): 377-380.
- [8] B. Baessler, C. Luecke, J. Lurz, 等. 伴有急慢性心衰症状心肌炎的心脏MRI及心肌T1、T2图纹理分析[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(6):727.
- [9] 弋佩玉, 闻浩. 不同剂量磷酸肌酸钠治疗病毒性心肌炎患儿的效果观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(12): 48-49.
- [10]代慧琳,赵楠,周羽.卡托普利通过缓解氧化应激改善心肌炎患儿心泵功能的临床研究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(12):50-52.

(收稿日期: 2023-04-25) (校对编辑: 江丽华)