

· 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(PaO_2)、血氧饱和度(SaO_2)高于低剂量组,血二氧化碳分压($PaCO_2$)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($P<0.05$),而在呼吸机使用时间以及住院时间比较($P>0.05$)。两组治疗期间的不良反应发生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 (PaO_2) and blood oxygen saturation (SaO_2) than the low-dose group, the partial pressure of blood carbon dioxide ($PaCO_2$) 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,影响颅内血流动力学,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,旨在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 纳入排除标准 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(国药集团国药瑞药业,国药准字H20183216)治疗,静滴30min,若无异常情

【第一作者】孙慧玲,女,药师,主要研究方向:小儿用药。E-mail: SUNHUILINGLING1987@163.com

【通讯作者】周甜,男,主管药师,博士,主要研究方向:抗肿瘤药物发现与机制研究。E-mail: 18911585968@163.com

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 & 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、支气管肺炎发育不良、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

经($\bar{x} \pm s$)表示，采取t检验；计数资料以百分比率(%)表示，采取 χ^2 检验；P<0.05为差异有统计学意义。

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)
χ^2				0.268
P				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
P	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 (mmHg)		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 ^a	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 ^a	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
P	0.774	0.001	0.740	0.001	0.734	0.001

注：与同组的治疗前数据相比，^aP<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)
χ^2							1.071
P							0.301

表5 两组预后结局发生情况比较[n(%)]

组别	颅内出血	支气管肺炎发育不良	视网膜病变	坏死性小肠结肠炎	死亡
高剂量组(n=30)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)
低剂量组(n=30)	3(10.00)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
χ^2	0.218	0.268	0.351	-	0.351
P	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，常会减少颅内血流量，频繁多次发作，使颅内血流量急剧减少，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、支气管肺炎发育不良、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PaO₂、SaO₂高于低剂量组，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)。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

