

枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对神经发育的影响

鲁志力, 杨超, 李志鑫, 宋冰洁
(乐山市人民医院儿科, 四川 乐山 614000)

摘要: 探讨不同枸橼酸咖啡因治疗方案对早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效和神经发育的影响, 分析本院收治的 80 例呼吸窘迫综合征早产儿临床资料, 在采用枸橼酸咖啡因负荷量(每天, 20 mg/kg) 24 h 后, 分别使用维持量为每天 10 mg/kg 枸橼酸咖啡因(为观察组)或使用每天 5 mg/kg 维持量(为对照组)。结果显示, 与治疗前相比, 两组治疗后 β -内啡肽(β -EP)显著降低, 智力发展指数(MDI)、精神运动指数(PDI)显著提高。与对照组比较, 且观察组 β -EP 降低幅度较大。结果说明, 枸橼酸咖啡因每天 10 mg/kg 维持量比 5 mg/kg 更有利于提高早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效, 同时可改善神经发育。

关键词: 枸橼酸咖啡因; 早产儿呼吸窘迫综合征; 神经发育

中图分类号: R722

文献标识码: A

Clinical efficacy of caffeine citrate in the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants and its effect on neurodevelopment

LU Zhili, YANG Chao, LI Zhixin, SONG Bingjie

(Department of Pediatrics, Leshan People's Hospital, Leshan 614000, Sichuan, China)

Abstract: To investigate the effects of different caffeine citrate treatment regimens on the clinical efficacy and neurodevelopment of premature infants with respiratory distress syndrome. The clinical data of 80 premature infants with respiratory distress syndrome admitted to our hospital were prospectively analyzed. After 24 hours, caffeine citrate load (20 mg/kg per day) was given, and the infants were treated with maintenance dose (10 mg/kg per day) as the observation group, caffeine citrate maintenance dose (5 mg/kg per day) as the control group. Results showed, compared to before treatment, beta-endorphin (β -EP) in the two groups was significantly lower, the intelligence development index (MDI) and psychomotor index (PDI) of the two groups were significantly higher. In conclusion, the maintenance dose of caffeine citrate (10 mg/kg per day) is more beneficial to improve the clinical efficacy of respiratory distress syndrome in premature infants than that (5 mg/kg per day), and at the same time it can also improve neurological development.

Key words: caffeine citrate; premature infants with respiratory distress syndrome; neurological development

呼吸窘迫综合征是由于肺发育不成熟和肺表面活性物质的缺乏所致, 多见于早产儿, 临床表现为出生后 6h 内出现进行性呼吸困难伴发绀, 严重者会导致死亡。绝大多数呼吸窘迫综合征早产儿需要呼吸支持, 经鼻双水平正压通气在临床已广泛用于治疗呼吸窘迫综合征早产儿。但长期机械通气可增加患儿相关并发症的发生几率, 因此探索呼吸窘迫综合征早产儿治疗新药物尤为重要。有报道枸橼酸咖啡因对呼吸窘迫综合征早产儿有一定疗

效^[1-3], 但最佳维持剂量尚未统一。因此。本研究选取 2016 年 6 月至 2018 年 12 月本院收治的 80 例呼吸窘迫综合征早产儿临床资料进行分析, 探讨两种不同维持量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对神经发育的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月至 2018 年 12 月本院收治的 80 例呼吸窘迫综合征早产儿临床资料, 根据治疗不

同方案将呼吸窘迫综合征早产儿分为观察组与对照组,每组各 40 例。其中,观察组 40 例,男 18 例,女 22 例;胎龄 28 ~ 34 周,平均胎龄(30.59 ± 1.31)周,出生体重 1.12 ~ 2.29 kg,平均体重(1.91 ± 0.42)kg。对照组 40 例,男 20 例,女 20 例;胎龄 28 ~ 33 周,平均胎龄(30.52 ± 1.21)周,出生体重 1.10 ~ 2.28 kg,平均体重(1.90 ± 0.40)kg。两组患者的性别、胎龄、出生体重等一般资料相比无明显差别,无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

观察组采用枸橼酸咖啡因负荷量(每天,20 mg/kg),24 h 后改用维持量(每天,10 mg/kg),静脉注射,每天一次。对照组采用枸橼酸咖啡因负荷每天 20 mg/kg,24 h 后改用维持量(每天,5mg/kg)静脉注射,每天一次。枸橼酸咖啡因因为山西国润制药有限公司产品,批准文号:国药准字 H20183092

1.3 观察指标

(1)比较两组患者疗效:患儿皮肤青紫、三凹征、呻吟等一般临床症状消失,体征消失;有效:患儿、皮肤青紫、三凹征、呻吟等一般临床症状出现好转,体征出现明显好转;;无效:患儿临床症状无明显改变,体征无明显变化甚至可能出现恶化。总有效率(%)=[显效+有效]/总例数 $\times 100\%$ 。(2)采用放射免疫法测定治疗前、后血浆 β -内啡肽(β -EP)水平。观察患儿精神运动指数(PDI)与智力发展指数(MDI),采用婴幼儿智能发育量表(CDCC)测定治疗前后 PDI 与 MDI 水平。(3)比较两种不良反应,包括心动过速、尿量过多、消化不良、高血糖、喂养困难等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,组间差异比较应用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的疗效比较

与对照组比较,观察组总有效率明显增高,无效率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体见表 1。

表 1 两组患者的疗效比较 (例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	15(37.50)	20(50.00)	5(12.50) ^a	35(87.50) ^a
对照组	10(25.00)	15(37.50)	15(37.50)	25(60.00)

与对照组相比,^a $P < 0.05$ ($n = 40$)

2.2 两组患者 β -EP、MDI、PDI

治疗前,两组患者的 β -EP、MDI、PDI 水平相比无明显差别,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患者的 β -EP 水平平均比均降低,MDI、PD 水平平均比均升高,与对照组相比,观察组的 β -EP 水平降低幅度比大,MDI、PD 水平升高幅度比较大,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。具体见表 2。

表 2 两组患者 β -EP、MDI、PDI 比较

组别	时间	β -EP(ng/L)	MDI(分)	PDI(分)
观察组	治疗前	320.50 $\pm$ 10.35	82.21 $\pm$ 0.32	85.51 $\pm$ 10.34
	治疗后	144.51 $\pm$ 6.32 ^{ab}	95.59 $\pm$ 0.39 ^{ab}	98.51 $\pm$ 5.31 ^{ab}
对照组	治疗前	314.51 $\pm$ 11.32	83.33 $\pm$ 0.32	86.90 $\pm$ 11.62
	治疗后	194.51 $\pm$ 8.56 ^b	89.89 $\pm$ 0.39 ^b	90.51 $\pm$ 8.34 ^b

与对照组同时期相比,^a $P < 0.05$;与治疗前相比,^b $P < 0.05$ ($n = 40$)

2.3 比较两组患者不良反应情况

不良反应包括心动过速、尿量过多、消化不良、高血糖、喂养困难等。两组不良反应总发生率无明显差别($P > 0.05$),具体见表 3。

表 3 比较两组患者不良反应情况(例,%)

组别	心动过速	尿量过多	消化不良	高血糖	总发生率
观察组	1(2.50%)	2(5.00%)	1(2.50%)	2(5.00%)	6(15.00%) ^a
对照组	2(5.00%)	3(7.50%)	0(0.00%)	2(5.00%)	7(17.50%)

与对照组相比,^a $P < 0.05$ ($n = 40$)

3 讨 论

甲基黄嘌呤类药物代表药物有咖啡因、茶碱及氨茶碱,主要用于早产儿呼吸暂停。最近有报

道^[4-6]枸橼酸咖啡因对呼吸窘迫综合征早产儿有一定疗效,枸橼酸咖啡因具有安全范围大、生物利用度高、肠道内吸收效果好、无需监测血药浓度、半衰期长等优点,但其使用的最佳维持剂量尚未统一。

Schmid B 等^[7]研究指出,(10 mg/kg)维持量枸橼酸咖啡因的安全性较好,亦有研究报道维持量选择范围可在每天 5~20mg/kg^[8]。但其用量并非越大越好。Frymoyer A 等^[9]研究认为,枸橼酸咖啡因剂量为 15 mg/kg,大脑动脉血流下降 20%左右。早产儿发生呼吸窘迫综合征后,脑组织发生缺血缺氧现象,从而刺激大脑皮层异常放电,加剧神经功能损伤,进一步延缓神经发育^[10-12]。

本研究发现,在采用枸橼酸咖啡因负剂量每天 20 mg/kg,后改用维持量每天 10 mg/kg 比改用维持量每天 5 mg/kg,总有效率显著肾高,结果提示,枸橼酸咖啡因维持量每天 10 mg/kg 比每天 5 mg/kg 更有利于提高早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效。 β -EP 由下丘脑垂体分泌,与神经系统应激损伤相关,可以用作反应神经系统损伤的血清学评估,其数值与神经系统的损伤成正比。而婴幼儿智能发育量表评估得出智力发展指数和精神运动指数可以为无创性的评估,适合随访新生儿的智力与运动的发育情况,其数值与神经系统的损伤成反比。本研究结果显示,两组治疗后 β -EP 较治疗前显著降低,且观察组降低幅度较对照组大,两组治疗后智力发展指数(MDI)、精神运动指数(PDI)较治疗前显著提高,说明枸橼酸咖啡因维持量每天 10 mg/kg 比每天 5 mg/kg 更有利于改善早产儿呼吸窘迫综合征患者的神经发育。两组心动过速、尿量过多、消化不良、高血糖、喂养困难等不良反应总发生率无明显差别。本研究的不足之处在研究的样本量较少,还需后续大样本量研究。

总之,每天枸橼酸咖啡因维持量 10 mg/kg 比 5 mg/kg 更有利于提高早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效,而不增加不良反应,同时可改善患者的神经发育。

参考文献:

- [1] 张靖. 枸橼酸咖啡因联合鼻间歇正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(12): 2293-5.
- [2] 高方, 施央群. 氨茶碱、枸橼酸咖啡因以及氨茶碱联合纳洛酮治疗新生儿呼吸窘迫综合征早产儿的疗效及对其血清维生素 A 与促肾上腺皮质激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 3925-7.
- [3] SHIVAKUMAR M, JAYASHREE P, NAJIH M, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine and aminophylline for apnea of prematurity in preterm (≤ 34 weeks) neonates: a randomized controlled trial[J]. Indian Pediatr, 2017, 54(4): 279-83.
- [4] 金宝, 高翔羽, 杨波, 等. 枸橼酸咖啡因联合双水平正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(6): 656-8.
- [5] 闭宏娟, 梁燕婷, 韦秋芬, 等. 无创 NIPPV 联合咖啡因在新生儿呼吸窘迫综合征中的撤机应用分析[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(6): 894-6.
- [6] ENDESFELDER S, WEICHELT U, STRAUSS E, et al. Neuroprotection by caffeine in hyperoxia-induced neonatal brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 187-90.
- [7] SCHMID 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): 564-72.
- [8] 秦怀雪, 赵静, 周敏, 等. 咖啡因联合氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 397-400.
- [9] FRYMOYER A, SU F, GRIMM PC, et al. Theophylline population pharmacokinetics and dosing in children following congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass [J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(9): 1084-93.
- [10] DJORDJEVIC S, JOVIC-STOSIC J, KILIBARDA V, et al. Determination of flumazenil in serum by liquid chromatography-mass spectrometry: application to kinetics study in acute diazepam overdose[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(2): 146-51.
- [11] ZHOU QQ, DAI YH, DU XP, et al. Aminophylline restores glucocorticoid sensitivity in a guinea pig model of sudden sensorineural hearing loss induced by lipopolysaccharide[J]. Sci Reports, 2017, 7(1): 2736-40.
- [12] 闫淑媛, 刘震宇, 钱红艳, 等. 不同胎龄及出生体质量早产儿早期神经发育的纵向研究[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(6): 425-9.

(本文编辑:秦旭平)