

枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停的疗效观察

田 强, 崔曙东

南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:观察枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停的疗效。方法:60例原发性呼吸暂停辅助生殖技术后早产儿随机分为2组:①枸橼酸咖啡因组,首剂20 mg/kg,24 h后每日给予维持量5 mg/kg,1次/d;②氨茶碱组,首剂5 mg/kg,12 h后给予维持量2 mg/kg,1次/12 h。比较两组呼吸暂停控制的有效率及近期并发症的发生率。结果:枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停总有效率约为50.0%,而氨茶碱组约为23.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。枸橼酸咖啡因组支气管肺发育不良发生率(36.7%)明显低于氨茶碱组(63.3%)($P < 0.05$)。另外,两组发生早产儿视网膜病和坏死性小肠结肠炎的比例差异无统计学意义。结论:相比于氨茶碱,枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停更有效,并能减少支气管肺发育不良的发生。

[关键词] 辅助生殖技术;早产儿;枸橼酸咖啡因;呼吸暂停;支气管肺发育不良

[中图分类号] R725.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1790-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20181235

近年来辅助生殖技术如卵胞浆内单精子显微注射、体外受精-胚胎移植越来越成熟,成功率越来越高,但是早产仍然是一个突出的问题。尽管早产儿救治的成功率越来越高,但是由于呼吸中枢发育不成熟,早产儿原发性呼吸暂停仍是一个棘手的问题。氨茶碱已广泛用于治疗呼吸暂停,但是其治疗窗窄,不良反应多。枸橼酸咖啡因近年进入国内,国内外研究显示枸橼酸咖啡因控制呼吸暂停的疗效不劣于氨茶碱。但是枸橼酸咖啡因对辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停的疗效尚未明确。另外早产儿的近期并发症如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)高发,并严重影响患儿的生存及生活质量。本研究通过氨茶碱、枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿的呼吸暂停,比较两者控制呼吸暂停的疗效及对近期并发症的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2013年1月—2017年12月在本院新生儿重症监护病房住院的原发性呼吸暂停辅助生殖技术后早产儿60例,采用随机数字法将其分为2组,枸橼酸咖啡因组30例给予枸橼酸咖啡因治疗,男20例,

女10例,胎龄 27^{+3} ~ 30 周,出生体重($1\ 280 \pm 293$)g;氨茶碱组30例给予氨茶碱治疗,男19例,女11例,胎龄 27^{+2} ~ 29^{+4} 周,出生体重($1\ 315 \pm 265$)g。两组性别、胎龄、出生体重差异无统计学意义。两组患儿家属均知情同意。

纳入患儿符合原发性呼吸暂停的诊断标准^[1]:呼吸暂停时间 >20 s,伴有心率减慢(<100 次/min)或出现青紫、血氧饱和度降低和肌张力低下,并排除引起继发性呼吸暂停的多种病因(包括中枢神经系统疾病、原发的肺部疾病、血红蛋白(Hb) <100 g/L,未控制的败血症或休克、明确的代谢性疾病、心血管系统异常、体温异常、阻塞性呼吸暂停等)。

1.2 方法

两组患儿均置于新生儿暖箱,行心电监护,首次出现呼吸暂停后给予托背、刺激足底、给氧、保持呼吸道通畅等处理,并给予药物治疗,并记录呼吸暂停发生次数和处理情况,当药物不能控制出现频繁呼吸暂停而需要机械通气,计入治疗无效病例中。枸橼酸咖啡因组,首剂应用20 mg/kg,24 h后每日给予维持量5 mg/kg,每天1次静脉注射;氨茶碱组,首剂5 mg/kg,12 h后给予维持量2 mg/kg,每12 h 1次静脉注射。用药疗程至矫正胎龄34周或连续监测7 d无呼吸暂停即停药。

疗效判定标准和观察指标,显效:用药24 h内

控制症状, 未再发生呼吸暂停, 呼吸节律正常; 有效: 用药 48 h 内呼吸暂停明显缓解 (<3 次/d), 呼吸节律基本正常; 无效: 用药 48 h 后呼吸暂停仍反复发作 (≥ 3 次/d)^[2]。另外观察两组患儿吸氧时间、BPD、ROP、NEC 的发生率, 必要时进一步处理。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

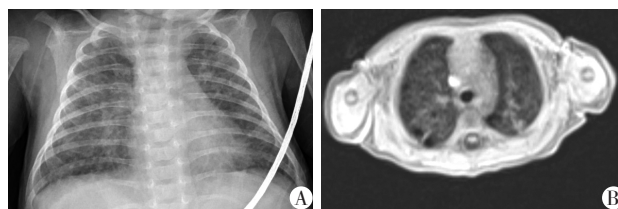
枸橼酸咖啡因组中卵胞浆内单精子显微注射 7 例, 体外受精-胚胎移植 23 例, 双胎 12 例; 而氨茶碱组中卵胞浆内单精子显微注射 5 例, 体外受精-胚胎移植 25 例, 双胎 10 例。氨茶碱组呼吸暂停的首发时间为生后 (3.7 ± 2.1) d, 次数为 (9.2 ± 1.7) 次/d, 治疗 3 d 后呼吸暂停次数为 (5.2 ± 2.5) 次/d; 而枸橼酸咖啡因组呼吸暂停的首发时间为生后 (3.5 ± 1.4) d, 次数为 (9.0 ± 1.4) 次/d, 治疗后呼吸暂停减少为 (3.5 ± 2.6) 次/d, 明显少于氨茶碱组 ($P < 0.05$)。其中枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停总有效率约为 50.0%, 而氨茶碱约为 23.3%, 枸橼酸咖啡因优于氨茶碱, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

枸橼酸咖啡因组吸氧时间 (27.9 ± 19.1) d 较氨茶碱组 (37.4 ± 16.5) d 更短, 差异有统计学意义; 其中枸橼酸咖啡因组发生 BPD 的早产儿 11 例, 而氨茶碱组发生 BPD 的早产儿 19 例, 枸橼酸咖啡因组明显少于氨茶碱组, 29 例 BPD 均为轻中度, 经药物治疗后好转, 1 例发生重度 BPD, 后家长放弃抢救治疗 (图 1、2)。枸橼酸咖啡因组中 3 例、氨茶碱组中 2 例发生 NEC, 均经内科保守治疗后好转。两组中各有 2 例发生 ROP, 后至专科医院诊治好转。枸橼酸咖啡因组与氨茶碱组相比, NEC、ROP 发生率的差异无统计学意义。

3 讨 论

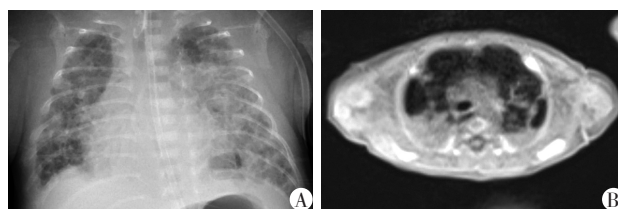
研究显示辅助生殖技术妊娠后新生儿的早产发生率比自然妊娠儿高^[3], 为了提高辅助生殖的成功率, 多胎妊娠率增高, 其与早产密切相关; 孕母的不孕因素, 年龄大, 孕前多次宫颈操作引起宫颈机能不全、下生殖道感染引起胎膜早破等亦与早产有关。

呼吸暂停在早产儿较常见, 反复持续的呼吸暂



A: 胸片示两肺纹理增多模糊, 两肺透亮度欠均, 见散在小透亮区及弥漫性分布片状及条索状模糊影; B: 胸部 MRI 示 T1 序列两肺弥漫性磨玻璃样稍高信号影及类圆形低信号, 呈网格及蜂窝状改变。

图 1 枸橼酸咖啡因组中 1 例 BPD 患儿影像资料



A: 胸片示两肺纹理呈网格状、蜂窝状, 两肺见多发斑片状高密度影, 部分实变, 内见充气支气管; B: 胸部 MRI 示 T1 序列两肺弥漫性蜂窝状低信号影及多发斑片状高信号影。

图 2 氨茶碱组中 1 例 BPD 患儿影像资料

停可引起脑及其他脏器缺氧性损害, 最终病死率及致残率升高^[4]。呼吸暂停是自限性疾病, 故对其的对症支持治疗尤为重要, 包括托背、弹足底等物理刺激, 药物和呼吸机辅助通气治疗。甲基黄嘌呤类药物, 如氨茶碱、枸橼酸咖啡因, 是控制呼吸暂停最常用的药物, 其通过非特异性阻断腺苷 A1 及 A2A 受体, 刺激呼吸中枢、提高 CO₂ 敏感性、扩张支气管和增强膈肌收缩力, 增加分钟通气量, 纠正呼吸暂停^[5]。关于枸橼酸咖啡因与氨茶碱控制呼吸暂停的疗效比较尚有争议, 有研究显示枸橼酸咖啡因控制呼吸暂停的疗效与氨茶碱相当, 但是心动过速、喂养不耐受等不良反应更小^[6]; 亦有研究显示枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停优于氨茶碱^[7]。

本研究中枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停比氨茶碱更有效。与氨茶碱相比, 枸橼酸咖啡因脂溶性更好, 更易进入血脑屏障, 使中枢浓度接近血浆水平, 以达到药效。氨茶碱治疗浓度非常接近毒性水平, 而枸橼酸咖啡因治疗窗更宽。氨茶碱药物半衰期 30 h, 而枸橼酸咖啡因长达 103 h。有研究显示高剂量的枸橼酸咖啡因更易控制呼吸暂停发作, 缩短机械通气时间, 提高拔管成功率^[8]。新生儿时期枸橼酸咖啡因主要通过肾脏代谢, 早产儿肾脏功能发育不成熟, 枸橼酸咖啡因清除率下降, 血药浓度增高, 可能增强其纠正呼吸暂停的疗效。本研究中枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停的总有效率为 50%, 低于鄢爱红等^[7]的研究结果, 可

能与本组早产儿胎龄更小有关。

进一步研究发现枸橼酸咖啡因组 BPD 发生率为 36.7%, 而氨茶碱组 BPD 发生率为 63.3%, 枸橼酸咖啡因可明显减少 BPD 的发生。很早以前, CAP 研究即指出与安慰剂相比, 使用枸橼酸咖啡因可明显减少 BPD 的发生率^[9]。枸橼酸咖啡因通过改善肺的顺应性、降低气道阻力、增强膈肌收缩力、增加分钟通气量, 促进机械通气的撤离, 缩短吸氧时间, 减少肺部炎症, 改善气道重构, 从而预防 BPD 的发生^[10]。最近的研究发现早期使用枸橼酸咖啡因更能降低 BPD 的发生^[11], 而本研究中枸橼酸咖啡因使用时间为生后 (3.5 ± 1.4) d, 故更能减少 BPD 的发生。

本研究中枸橼酸咖啡因组 NEC 发生率较高, 与 Taha 等^[12]研究结果相符, 其可能与枸橼酸咖啡因会减少肠系膜动脉血流有关^[13], 但是与氨茶碱组相比差异无统计学意义。

枸橼酸咖啡因控制呼吸暂停疗效明确, 相比氨茶碱, 其治疗窗宽, 不良反应小, 同时早产儿肝肾功能发育不成熟, 需进一步研究明确枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停的最优剂量。

综上所述, 相比于氨茶碱, 枸橼酸咖啡因治疗辅助生殖技术后早产儿呼吸暂停更有效, 并能改善其近期并发症。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] 柳岩, 尹莉莉. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(34): 7119-7120
- [3] 柏宏伟, 任春娥, 韩海艳, 等. 辅助生殖技术后新生儿早产状况研究的 Meta 分析[J]. 潍坊医学院学报, 2013, 35(4): 246-249
- [4] Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants [J]. JAMA, 2015, 314(6): 595-603
- [5] Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, et al. Caffeine therapy in preterm infants [J]. World J Clin Pediatr, 2015, 4(4): 81-93
- [6] Nagasato A, Nakamura M, Kamimura H. Comparative study of the efficacy and safety of caffeine and aminophylline for the treatment of apnea in preterm infants [J]. Yakugaku Zasshi, 2018, 138(2): 237-242
- [7] 鄢爱红, 汪斌, 郭笔君, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的安全性及疗效比较[J]. 当代医学, 2017, 23(19): 115-117
- [8] Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, et al. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(7): 949-956
- [9] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2112-2121
- [10] Dobson NR, Patel RM. The role of caffeine in noninvasive respiratory support [J]. Clin Perinatol, 2016, 43(4): 773-782
- [11] Dobson NR, Patel RM, Smith PB, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants [J]. J Pediatr, 2014, 164(5): 992-998
- [12] Taha D, Kirkby S, Nawab U, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. J Mater Fet Neonat Med, 2014, 27(16): 1698-1702
- [13] Wahed MAA, Issa HM, Khafagy SM, et al. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates [J]. J Matern Fet Neonat Med, 2017, 22(3): 1-5

[收稿日期] 2018-03-13