

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.021

文章编号: 1005-8982 (2019) 07-0108-05

枸橼酸咖啡因联合机械通气治疗新生儿 呼吸窘迫综合征的疗效

胡婧, 程雁

(安徽医科大学第二附属医院 儿科, 安徽 合肥 230601)

摘要: **目的** 探讨机械通气联合枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征 (RDS) 的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月—2017 年 6 月安徽医科大学第二附属医院新生儿重症监护病房收治确诊为新生儿 RDS 且需要机械通气的患儿 100 例, 在入院后按照就诊时间随机分成枸橼酸咖啡因 + 机械通气治疗组 (联合组) 以及机械通气治疗组 (对照组)。比较两组间的机械通气时间、给氧时间、住院时间及相关并发症发生率等指标。**结果** 联合组的患儿平均机械通气时间、平均给氧时间均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但平均住院时间和院内感染发生率, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 新生 RDS 患儿给予枸橼酸咖啡因治疗可有效缩短机械通气时间和给氧时间, 但在缩短住院时间及降低院内感染发生率方面无优势。

关键词: 呼吸窘迫综合征, 新生儿; 咖啡因; 机械通气

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Efficacy of Caffeine citrate combined with mechanical ventilation therapy in neonatal respiratory distress syndrome

Jing Hu, Yan Cheng

(Department of Pediatrics, The Second Hospital of Anhui Medical University,
Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of caffeine citrate combined with mechanical ventilation therapy in neonatal respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Totally 100 newborns diagnosed with RDS and requiring mechanical ventilation were enrolled in NICU of our hospital from May 2014 to June 2017. They were randomly divided into the Caffeine citrate + mechanical ventilation treatment group (combination group) and mechanical ventilation treatment group (control group) according to the time of treatment after admission. The indexes of mechanical ventilation time, oxygenation time, hospitalization time and related complication rate were compared between the two groups. **Results** The average mechanical ventilation time of the combination group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, the mean length of hospital stay and the incidence of nosocomial infection were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** The treatment of Caffeine citrate in newborns with RDS can effectively shorten the time of mechanical ventilation and oxygenation, but it has no advantage in shortening the length of hospital stay and reducing the incidence of nosocomial infection.

Keywords: respiratory distress syndrome, newborn; Caffeine; mechanical ventilation

新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS), 又称肺透明膜病 (hyaline membrane

收稿日期: 2018-09-28

disease, HMD), 系缺乏肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 所致, 是早产儿的重要疾病, 生后不久即可出现进行性加重的呼吸困难和呼吸衰竭, 主要见于早产儿, 胎龄越小发生率越高。我国发病率约为 1%, 较欧美国家低^[1]。枸橼酸咖啡因结构上类似于甲基黄嘌呤类药物茶碱和可可碱, 其大部分作用归因于拮抗腺苷受体, 主要是作为中枢神经系统刺激剂而发挥作用, 同时具有肺保护作用, 可以逆转由于高氧暴露导致的结构性和功能性肺损伤, 从而有效缩短患儿机械通气时间及给氧时间, 且可以降低支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生率^[1-2]。安徽医科大学第二附属医院对新生儿重症监护室收治确诊为 RDS 的患儿在机械通气的基础上给予枸橼酸咖啡因治疗, 取得一定疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月—2017 年 6 月本院新生儿重症监护室收治的诊断为 RDS 的患儿 100 例。胎龄 27~36 周, 入院后均使用不同类型的机械通气。患儿入院后按照就诊时间被随机分为枸橼酸咖啡因 + 机械通气治

疗组 (联合组) 54 例 (其中 3 例因经济因素退出该研究, 4 例因其他因素放弃治疗, 47 例完成本研究) 和机械通气治疗组 (对照组) 54 例 (其中 1 例因家庭因素放弃治疗, 53 例完成本研究)。本研究使用的机械通气模式主要有无创正压通气 (nCPAP 及 NIPPV 模式), 常频机械通气 (SIMV 模式) 以及高频机械通气 (HFO 模式), 两组机械通气模式及参数比较, 差异无统计学意义。Apgar 评分由 5 项生命体征 (肤色、心率、呼吸、肌张力、对刺激反应) 组成, 5 项生命体征中的每一项授予分值 0、1 或 2, 然后将 5 项分值相加, 即为 Apgar 评分的分值。RDS 按病情程度可将胸片分为 4 级: I 级: 两肺野普遍透亮度降低 (充气减少), 可见均匀散在的细小颗粒 (肺泡萎陷) 和网状阴影 (细支气管过度充气); II 级: 除 I 级变化加重外, 可见支气管充气征, 延伸至肺野中外带; III 级: 病变加重, 肺野透亮度更加降低, 心缘、膈缘模糊; IV 级: 整个肺野呈白肺, 支气管充气征更加明显, 似凸叶树枝。两组患儿之间性别、胎龄、出生体重、Apgar 评分、RDS 分级以及各类型机械通气模式比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。

表 1 两组一般资料的比较

组别	n	男/女/例	胎龄/周/例		平均胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/g/例			平均体重/(g, $\bar{x} \pm s$)
			27~29 ^周	30~35 ^周		<1 000	1 000~1 500	>1 500	
联合组	47	33/14	19	28	31.11 ± 2.03	2	30	15	1 476.38 ± 263.29
对照组	53	42/11	17	36	31.60 ± 1.64	1	25	27	1 607.74 ± 439.50
t/χ ² 值		1.083	0.754		-1.350		3.912		-1.784
P 值		0.298	0.385		0.180		0.141		0.078

组别	Apgar 评分/($\bar{x} \pm s$)	RDS 分级/($\bar{x} \pm s$)	机械通气模式/例			
			nCPAP	NIPPV	SIMV	HFO
联合组	8.39 ± 1.40	2.32 ± 0.89	8	15	18	6
对照组	8.91 ± 1.71	2.57 ± 0.95	7	22	20	4
t/χ ² 值	-1.612	1.337		1.547		
P 值	0.110	0.184		0.671		

1.2 治疗方法

1.2.1 基础治疗 所有患儿在确诊 RDS 后均在 12 h 内予以外源性 PS (肺表面活性物质) 气管内注入替代治疗, 必要时给予第 2 剂或者第 3 剂, 同时予以机械

通气支持以及维持内环境稳定、营养支持、防治感染等治疗。

1.2.2 联合组 在基础治疗的同时给予枸橼酸咖啡因治疗 [负荷量为 20 mg/(kg·d), 静滴时间 30 min,

24 h 后给予维持量 $5 \sim 10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 如患儿住院期间出现呼吸暂停则予以物理刺激、气囊面罩加压通气等处理。

1.2.3 对照组 予基础治疗, 如患儿住院期间出现呼吸暂停仅予以物理刺激、气囊面罩加压通气等处理, 未给予枸橼酸咖啡因以及其他兴奋呼吸的药物应用。

1.3 分析指标

收集两组的机械通气时间、给氧时间、住院时间、院感发生率、呼吸暂停发生频率以及并发症发生率等资料。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验; 计数

资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间机械通气及给氧时间情况

两组间平均机械通气时间、给氧时间及呼吸暂停发生次数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组高于联合组。但两组间住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组相关并发症发生情况

联合组 BPD 发生率较对照组低 ($P < 0.05$), 两组间其他并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组间机械通气及给氧时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	机械通气时间 /d	给氧时间 /d	住院时间 /d	呼吸暂停 / 次
联合组	47	4.26 \pm 3.07	5.49 \pm 5.22	29.96 \pm 19.45	3.42 \pm 4.07
对照组	53	6.25 \pm 5.95	9.28 \pm 9.15	24.21 \pm 10.82	7.67 \pm 2.83
<i>t</i> 值		-2.135	-2.582	1.854	-5.998
<i>P</i> 值		0.036	0.012	0.067	0.000

表 3 两组各并发症的发生率的比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	BPD		心律失常		胃肠道功能障碍		NEC	
		否	是	否	是	否	是	否	是
联合组	47	45 (95.7)	2 (4.3)	42 (89.4)	5 (10.6)	28 (59.6)	19 (40.4)	44 (93.6)	3 (6.4)
对照组	53	41 (77.4)	12 (22.6)	50 (94.2)	3 (5.8)	39 (73.6)	14 (26.4)	49 (92.5)	4 (7.5)
χ^2 值		6.994		0.269		2.212		0.052	
<i>P</i> 值		0.008		0.604		0.137		0.820	

组别	PDA		PPHN		肺部感染		肺出血		电解质紊乱	
	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是
联合组	31 (66.0)	16 (34.0)	44 (93.6)	3 (6.4)	45 (95.7)	2 (4.3)	47 (100.0)	0 (0.0)	36 (76.6)	11 (23.4)
对照组	33 (62.3)	20 (37.7)	48 (90.6)	5 (9.4)	48 (90.6)	5 (9.4)	52 (98.1)	1 (1.9)	44 (83.0)	9 (17.0)
χ^2 值	0.148		0.319		1.065		1.279		0.642	
<i>P</i> 值	0.701		0.572		0.302		0.258		0.423	

续表 3

组别	高血糖		肝功能损害		肾功能损害		惊厥		是否发生院感	
	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是
联合组	44 (93.6)	3 (6.4)	46 (97.9)	1 (2.1)	46 (97.9)	1 (2.1)	47 (100.0)	0 (0.0)	34 (72.3)	13 (27.7)
对照组	52 (98.1)	1 (1.9)	52 (98.1)	1 (1.9)	53 (100.0)	0 (0.0)	52 (98.1)	1 (1.9)	33 (62.3)	20 (37.7)
χ^2 值	1.311		0.007		1.521		1.279		1.144	
<i>P</i> 值	0.252		0.932		0.217		0.258		0.285	

注: NEC: 坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis); PDA: 动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus); PPHN: 持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension)

3 讨论

新生儿 RDS 典型的临床表现一般为生后 6 h 内出现呼气性呻吟、吸气三凹征、呼吸窘迫, 病情呈进行性加重趋势, 继而出现呼吸暂停、青紫、呼吸衰竭等^[3]。对 RDS 治疗, 主要措施有产前预防、产房复苏、PS 治疗、机械通气、并发症治疗等。RDS 的防治目标是尽早干预、尽可能提高早产儿的存活率, 同时最大程度争取减少潜在不良反应, 早产儿如果存在 RDS 风险, 推荐生后先使用持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP), 如有 RDS 症状可早期选择性使用 PS, 尽可能避免机械通气或缩短机械通气时间。如果有 RDS 症状, $FiO_2 > 0.30$ 才能维持正常 $TcSO_2$, 推荐 INSURE 技术予以 PS 治疗^[4]。尽管治疗手段不断成熟, RDS 患儿仍然可能会出现 PDA、PPHN、肺部感染、肺出血等并发症, 远期还会有支气管肺发育不良风险, 影响生存质量, 增加家庭及社会压力。因此, 如何改良治疗方案以及改善早产儿远期预后是目前 NICU 医生考虑首要问题。

枸橼酸咖啡因属于甲基磺嘌呤类药物, 在药效上类似于茶碱类, 但与茶碱类相比起来有较多的优点, 比如有更大的安全治疗浓度范围、更长的半衰期、给药方便以及副作用少等^[5], 枸橼酸咖啡因主要是作为中枢神经系统刺激剂而发挥作用, 可能的作用机制包括: ①刺激呼吸中枢, 可以使得呼吸神经元产生增加, 该作用在新生儿期尤其重要^[6], 对预防呼吸暂停和兴奋呼吸主要是通过抑制脑干呼吸中枢的吸气神经细胞腺苷受体而发挥作用, 从而提高机体对血 CO_2 升高的敏感性, 增加每分钟通气量, 同时可能会降低缺氧所导致的呼吸抑制^[7]; ②改善膈肌收缩力和气道功能, 有报道显示极低出生体重儿在使用负荷剂量的枸橼酸咖啡因 30 min 后, 可以增加膈肌的电活动^[8], 枸橼酸咖啡因

可用于支气管扩张功能, 在一组合并有 BPD 的早产儿中使用枸橼酸咖啡因证实枸橼酸咖啡因可以提高呼吸功能^[9]。枸橼酸咖啡因在治疗早产儿呼吸暂停中的疗效已被临床指南推荐使用^[10-11]。

有文献提出, 枸橼酸咖啡因具有抗炎作用, 除增强呼吸神经输出, 抑制炎症是枸橼酸咖啡因在新生儿使用中发挥益处的最可能机制, 最近 3 次的动物模型研究支持之一观点, 其中一项早产兔的研究显示枸橼酸咖啡因可以逆转由于高氧暴露导致的功能性和结构性肺损伤^[12]。鉴于上述作用机制对一些需较长时间机械通气的早产儿, 尤其是极低出生体重儿及超低出生体重儿, 可以在一定程度提高拔管的成功率, 降低撤机失败率, 同时可以缩短机械通气时间及给氧时间。曾有大样本的随机对照试验证实枸橼酸咖啡因可以缩短机械通气的持续时间并可以降低 BPD 的发生率, 并且该患儿随访至 5 岁并未发现该药物的远期不良反应^[13]。因此除应用于早产儿呼吸暂停治疗外, 新生儿学专家也推荐枸橼酸咖啡因作为新生儿呼吸治疗的重要部分, 主要用于 RDS 的治疗^[14], 无创正压通气下为减少呼吸暂停风险也推荐使用^[15], 推荐最终目标是尽可能避免机械通气或缩短机械通气时间。

本研究结果显示, 枸橼酸咖啡因治疗组的机械通气及给氧时间均较对照组短, 呼吸暂停发生次数较对照组少, 另外 BPD 的发生率治疗组患儿较对照组低, 该结果在早期的针对枸橼酸咖啡因的研究中就已经被证实过^[16], 与其他文献一致, 显示枸橼酸咖啡因在 RDS 中的有效作用。虽然住院时间、院内感染及相关并发症发生率之间无差异, 考虑与早产儿胃肠喂养、免疫机制不稳定等多种混合因素有关。另外本研究中显示两组患儿 PDA、PPHN、肺部感染及肺出血发生率无差异。

与枸橼酸咖啡因可能相关的不良反应包括：对心脏的不良反应，如心动过速、血压升高等，对中枢神经系统的刺激作用，例如烦躁不安、易激惹、惊厥及颤抖等，对胃肠道的影 响，例如坏死性小肠结肠炎等。在研究中观察到的相关并发症可能与早产本身或者一些疾病相关，也可能与枸橼酸咖啡因相关，但这两者之间区别起来比较困难，心动过速是所报道的枸橼酸咖啡因相关不良反应中最常见的，但近期有研究认为常规剂量的枸橼酸咖啡因对心脏的心率变异性、心率及血压等方面无明显有害的影响^[17]。枸橼酸咖啡因可减慢肠系膜动脉的血流流速，这与 NEC 的发生可能相关，但本研究中相关的并发症发生率两组比较无差异，因此，枸橼酸咖啡因在 RDS 的应用中是比较安全的。

随着研究的深入，近期还有研究指出，枸橼酸咖啡因除上述作用外，还具有脑白质保护作用，有动物实验证实慢性缺氧可以通过激活腺苷受体而导致脑室旁白质损伤，因此枸橼酸咖啡因可以通过拮抗腺苷受体而对脑白质产生保护作用，同时给新生小鼠使用枸橼酸咖啡因可以逆转缺氧导致的异常少突胶质细胞变成熟^[18]，本研究也随访本组中早产儿，因为时间间隔短，数据还在收集 中，本文中未显示神经系统远期随访结果。枸橼酸咖啡因的早期预防性应用不仅可以减少机械通气的使用并且可以增加无创正压通气的成功率，而且可能减少其他的早产相关并发症^[19]。预防性应用在许多的 NICU 中被推广，后续更深入的研究仍需开展。

参 考 文 献：

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 395-398.
- [2] WEICHEL T U, CAY R, SCHMITZ T, et al. Prevention of hyperoxia-mediated pulmonary inflammation in neonatal rats by caffeine[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(4): 966-973.
- [3] KOROGLU O A, MACFARLANE P M, BALAN K V, et al. Anti-inflammatory effect of caffeine is associated with improved lung function after lipopolysaccharide induced amnionitis[J]. *Neonatology*, 2014, 106(3): 235-240.
- [4] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2013 update[J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 107-125.
- [5] HENDERSON-SMART D J, STEER P A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD000273.
- [6] ATIK A, HARDING R, DE MATTEO R, et al. Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain[J]. *Neurotoxicology*, 2017, 58(1): 94-102.
- [7] JULIEN C A, JOSEPH V, BAIRAM A. Caffeine reduces apnea frequency and enhances ventilatory long-term facilitation in rat pups raised in chronic intermittent hypoxia[J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(2): 105-111.
- [8] PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q, et al. The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(10): 565-568.
- [9] DAVIS J M, BHUTANI V K, STEFANO J L, et al. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1989, 6(1): 49-52.
- [10] VATLACH S, ARAND J, ENGEL C, et al. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity[J]. *Neonatology*, 2014, 105(2): 108-111.
- [11] SCHOEN K, YU T, STOCKMANN C, et al. Use of methylxanthine therapies for the treatment and prevention of apnea of prematurity[J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(2): 169-177.
- [12] NAGATOMO T, JIMENEZ J, RICHTER J, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced functional and structural lung damage in preterm rabbits[J]. *Neonatology*, 2016, 109(4): 274-281.
- [13] KRIBS A, HUMMLER H. Ancillary therapies to enhance success of non-invasive modes of respiratory support - approaches to delivery room use of surfactant and caffeine[J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 21(3): 212-218.
- [14] LISTA G, FABBRI L, POLACKOVA R, et al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants: A European post authorization safety study[J]. *Neonatology*, 2016, 109(3): 221-227.
- [15] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2013 update[J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 107-125.
- [16] VATLACH S, ARAND J, ENGEL C, et al. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity[J]. *Neonatology*, 2014, 105(2): 108-111.
- [17] ULANOVSKY I, HALELUYA N S, BLAZER S, et al. The effects of caffeine on heart rate variability in newborns with apnea of prematurity[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(8): 620-623.
- [18] BACK S A, CRAIG A, LUO N L, et al. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(6): 696-705.
- [19] PATEL R M, LEONG T, CARLTON D P, et al. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(2): 134-140.

(王荣兵 编辑)