

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.01.015
文章编号: 1005-8982 (2024) 01-0094-05

临床研究·论著

低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因对无创 高频辅助通气治疗早产ARDS患儿 脑神经发育的影响*

杨仁智, 蔡枚龄, 李明芳, 杨路, 曹创生
(海南西部中心医院 儿科, 海南 儋州 571700)

摘要: **目的** 探讨低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因对无创高频辅助通气治疗早产急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿脑神经发育的影响。**方法** 选取2020年6月—2022年6月海南西部中心医院收治的84例接受无创高频辅助通气治疗的早产ARDS患儿,按随机数字表法分为研究组和对照组,每组42例。对照组给予低侵入性肺表面活性物质治疗,研究组给予低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因治疗。比较两组患儿的呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间,治疗48h后的临床疗效,治疗前和治疗48h后的动脉血氧分压差值、动脉血二氧化碳分压差值、吸入氧浓度差值、智力发展指数差值、精神运动发育指数差值;采用酶联免疫吸附试验测定血清 β -内啡肽(β -EP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;比较两组并发症情况。**结果** 研究组呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间均短于对照组($P < 0.05$);研究组临床总有效率高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗前后动脉血氧分压差值、动脉血二氧化碳分压差值、吸入氧浓度差值均高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗前后智力发展指数差值和精神运动发育指数差值均高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗前后血清 β -EP差值和GSH-Px差值均高于对照组($P < 0.05$);两组患儿并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因用于无创高频辅助通气治疗的早产ARDS患儿可以缩短治疗时间,改善神经发育,疗效确切,安全可靠。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征;早产儿;脑神经;肺表面活性物质;咖啡因;无创高频辅助通气

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

Effects of low-invasive pulmonary surfactant combined with caffeine on cranial nerve development of premature infants with ARDS treated with non-invasive high-frequency assisted ventilation*

Yang Ren-zhi, Cai Mei-ling, Li Ming-fang, Yang Lu, Cao Chuang-sheng
(Department of Pediatrics, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China)

Abstract: **Objective** To investigate the impact of low-invasive pulmonary surfactant combined with caffeine on neurodevelopment in preterm infants with noninvasive high-frequency oscillatory ventilation (NHFOV) for the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 84 preterm infants diagnosed with ARDS and undergoing noninvasive high-frequency oscillatory ventilation were enrolled from June 2020 to June 2022 at Hainan Western Central Hospital. The infants were randomly divided into a study group and a control group, with 42 infants in each group. The control group received low-invasive pulmonary surfactant treatment, while the study group received low-invasive pulmonary surfactant combined with caffeine. Respiratory outcomes, clinical

收稿日期: 2022-10-19

* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 820QN403)

efficacy after 48 hours of treatment, and various parameters, including arterial oxygen pressure difference, arterial carbon dioxide pressure difference, oxygen inhalation concentration difference, intelligence development index difference, and psychomotor development index difference, were compared between the two groups. Serum levels of β -endorphin (β -EP) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The incidence of complications in both groups was also compared. **Results** The study group showed significantly shorter mechanical ventilation duration, oxygen therapy duration, and hospital stay compared to the control group ($P < 0.05$). The clinical total effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The study group exhibited higher values in arterial oxygen pressure difference, arterial carbon dioxide pressure difference, and oxygen inhalation concentration difference before and after 48 hours of treatment compared to the control group ($P < 0.05$). Intelligence development index difference and psychomotor development index difference in the study group were higher than those in the control group before and after treatment ($P < 0.05$). Serum β -EP difference and GSH-Px difference in the study group were higher than those in the control group before and after treatment ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The use of low-invasive pulmonary surfactant combined with caffeine in preterm infants with ARDS undergoing noninvasive high-frequency oscillatory ventilation can reduce the duration of treatment, improve neurodevelopment, and provide effective and safe therapeutic outcomes.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; premature infants; cranial nerves; pulmonary surfactant; caffeine; non-invasive high-frequency assisted ventilation

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是早产儿的常见病、多发病。早产儿胎龄较小, 体重较轻, 机体各器官系统尚未发育完全。早产儿肺部发育不全, 肺表面活性物质合成不足, 导致肺泡萎陷损伤, 出生后容易发生呼吸困难或呼吸暂停, ARDS 发生率高达 60%^[1]。临床多采用无创高频辅助通气结合肺表面活性物质进行治疗, 其中, 无创高频辅助通气可增加气体交换, 提高氧合作用, 减轻肺损伤^[2]; 肺表面活性物质可以改善患儿的肺泡表面张力, 采用低侵入性肺表面活性物质注入技术可以减轻气道和肺损伤, 有利于肺表面活性物质在肺部均匀分布, 进而改善肺顺应性^[3]。临床研究发现, 早产儿呼吸暂停影响脑血流动力学, 可导致脑部短暂缺氧, 进而影响脑神经发育^[4]。此外, 早产 ARDS 患儿长时间应用机械通气容易增加呼吸机相关并发症发生风险, 且患儿频繁呼吸暂停容易导致缺氧性脑损伤^[5]。有研究报道, 咖啡因可减少早产儿机械通气时间和用氧时间, 并且穿透脑屏障的能力较强, 对早产儿的神经发育有积极作用^[6]。然而, 低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因对无创高频辅助通气治疗早产 ARDS 患儿脑神经发育的影响尚不清楚, 基于此, 本研究拟探讨低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因的具体应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 6 月海南西部中心医

院收治的 84 例接受无创高频辅助通气治疗的早产 ARDS 患儿, 按照随机数字表法分为研究组和对照组, 每组 42 例。纳入标准: 符合《2015 年版“儿童急性呼吸窘迫综合征: 儿童急性肺损伤会议共识推荐”指南解读》^[7] 的诊断标准, 均经影像检查确诊; 单胎; 胎龄 28 ~ 36 周。排除标准: 先天性心脏病、气胸、肠闭锁; 严重感染或休克; 重度窒息; 心肝肾严重功能障碍; 免疫系统疾病。两组的性别构成、胎龄、出生体重、分娩方式比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 患儿家属签署知情同意书。

表 1 两组基本资料比较 ($n=42$)

组别	男/女/ 例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式	
				剖宫产	自然分娩
研究组	24/18	31.67 \pm 1.36	1.34 \pm 0.27	27	15
对照组	26/16	31.43 \pm 1.19	1.38 \pm 0.30	29	13
χ^2/t 值	0.198	0.861	0.642	0.214	
P 值	0.657	0.392	0.522	0.643	

1.2 方法

所有患儿给予无创高频辅助通气治疗。参数设置: 吸入氧浓度 25% ~ 40%, 平均气道压 6 ~ 10 cmH₂O, 频率 6 ~ 13 Hz, 振幅 15 ~ 30 cmH₂O (约为平均气道压的 2 ~ 3 倍), I:E 为 1:1 ~ 1:2。对照组给予低侵入性肺表面活性物质治疗, 采用一次性呼吸吸引导管吸净口鼻腔分泌物, 患儿取仰卧位,

在呼吸机辅助下通过可视喉镜打开气道,将呼吸导管插入合适深度,快速注入肺表面活性物质(猪肺磷脂注射液,意大利凯西制药,国药准字:H20140848),并注入少量空气,防止药物残留,然后拔出细管,每次用药 200 mg/kg,若 12 h 后有明显低氧血症再次给药,重复给药通常控制在 3 次以内。研究组给予低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因治疗,微量泵静脉注射枸橼酸咖啡因(山西国润制药,国药准字:H20183092),用量 20 mg/kg,24 h 后维持量为 10 mg/kg,枸橼酸咖啡因平均治疗时间为 (10.72 ± 1.47) d。

1.3 观察指标

①两组患儿的呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间。②临床疗效。于治疗 48 h 后评定,显效:呼吸困难恢复正常,肺部病变明显吸收;有效:呼吸困难基本恢复正常,肺部病变部分吸收;无效:呼吸困难未恢复,肺部病变无吸收或加重;总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[8]。③治疗前和治疗 48 h 后的动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、吸入氧浓度。④治疗前和治疗 48 h 后的智力发展指数、精神运动发育指数,采用 CDCC 婴幼儿智能发育量表评定^[9],CDCC 包括智力发展指数与精神运动发育指数两部分,每部分评分 100 分,得分越高代表神经发育情况越好。⑤ β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平。治疗前和治疗 48 h 后采集患儿空腹静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心分离血清,取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定血清 β -EP 和 GSH-Px 水平,试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司。⑥并发症。包括心动过速、消化道出血、血糖异常、肺出血、坏死性小肠结肠炎等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间比较

两组患儿的呼吸机使用时间、用氧时长、住院

时间比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组均短于对照组。见表 2。

表 2 两组患儿呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间比较
($n=42, \bar{x} \pm s$)

组别	呼吸机使用时间/h	用氧时长/h	住院时间/d
研究组	93.78 \pm 12.69	71.52 \pm 10.26	17.91 \pm 3.28
对照组	124.35 \pm 15.86	103.48 \pm 13.57	23.75 \pm 4.06
t 值	9.754	12.175	7.251
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患儿临床疗效比较

研究组显效 25 例,有效 14 例,对照组显效 15 例,有效 17 例。两组患儿的临床总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.459, P=0.035$),研究组高于对照组。见表 3。

表 3 两组患儿临床疗效比较 [$n=42$, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	25(59.52)	14(33.33)	3(7.14)	39(92.86)
对照组	15(35.71)	17(40.48)	10(23.81)	32(76.19)

2.3 两组患儿治疗前后动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、吸入氧浓度差值比较

两组患儿治疗前后的动脉血氧分压差值、动脉血二氧化碳分压差值、吸入氧浓度差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组均高于对照组。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、吸入氧浓度差值比较 ($n=42, \text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)

组别	动脉血氧分压差值	动脉血二氧化碳分压差值	吸入氧浓度差值
研究组	17.43 \pm 3.26	16.43 \pm 2.94	0.52 \pm 0.09
对照组	7.55 \pm 1.37	8.43 \pm 1.28	0.42 \pm 0.07
t 值	18.107	16.169	5.684
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 两组患儿治疗前后智力发展指数和精神运动发育指数差值比较

两组患儿治疗前后的智力发展指数差值和精神运动发育指数差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组均高于对照组。见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后智力发展指数差值和精神运动发育指数差值比较 ($n=42$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	智力发展指数差值	精神运动发育指数差值
研究组	14.29 ± 2.67	13.42 ± 2.35
对照组	9.81 ± 1.71	9.30 ± 1.62
<i>t</i> 值	9.157	9.355
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.5 两组患儿治疗前后血清 β-EP 和 GSH-Px 差值比较

两组患儿治疗前后的血清 β-EP 差值和 GSH-Px 差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05), 研究组均高于对照组。见表 6。

2.6 两组患儿并发症发生率比

两组患儿并发症发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.730, P=0.393$)。见表 7。

表 6 两组患儿治疗前后血清 β-EP 差值和 GSH-Px 差值比较 ($n=42$, $\bar{x} \pm s$)

组别	β-EP 差值/(ng/L)	GSH-Px 差值/(mg/L)
研究组	158.66 ± 23.84	84.17 ± 15.22
对照组	118.72 ± 19.41	44.27 ± 7.36
<i>t</i> 值	8.420	15.295
<i>P</i> 值	0.000	0.000

表 7 两组患儿总并发症发生率比较 ($n=42$)

组别	心动过速 例(%)	消化道出血 例(%)	血糖异常 例(%)	肺出血 例(%)	坏死性小肠结肠炎 例(%)	总并发症发生率/%
研究组	2(4.76)	0(0.00)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	14.29
对照组	3(7.14)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)	21.43

3 讨论

早产儿 ARDS 是一种急危重症, 临床主要表现为进行性呼吸困难, 严重者可导致患儿死亡^[10]。早产儿 ARDS 主要由肺发育不成熟及肺表面活性物质缺乏所致, 胎儿一般于胎龄 24 ~ 25 周开始合成肺表面活性物质, 至胎龄 35 周时开始快速大量合成, 早产儿肺表面活性物质合成不足导致肺泡张力增加, 肺泡萎陷使肺通气及换气功能障碍^[11]。机械通气和肺表面活性物质是治疗早产儿 ARDS 的有效方法, 通过改善气体交换, 减轻肺部损伤^[12]。有研究指出, 早产儿 ARDS 不仅损伤肺功能, 且脑组织缺血缺氧可刺激大脑皮层异常放电, 引起神经功能损伤, 进而延缓神经发育^[13]。因此, 在治疗早产 ARDS 患儿肺部通气功能障碍的同时, 应重视脑神经损伤对神经发育的影响。

本研究结果显示, 研究组呼吸机使用时间、用氧时长、住院时间均短于对照组, 且研究组总有效率高于对照组, 说明低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因用于无创高频辅助通气治疗的早产 ARDS 患儿可以缩短治疗时间, 疗效确切。咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物, 具有生物利用度高, 肠道吸收好, 半衰期长等优点, 常用于治疗早产儿呼吸暂停, 能够迅速渗入中枢神经系统, 刺激延髓呼吸中枢, 增加

呼吸活动^[14]。本研究结果显示, 研究组治疗前后动脉血氧分压差值、动脉血二氧化碳分压差值、吸入氧浓度差值均高于对照组, 且研究组治疗前后智力发展指数差值和精神运动发育指数差值均高于对照组, 说明低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因用于无创高频辅助通气治疗的早产 ARDS 患儿可以改善肺通气及神经发育。研究发现, 咖啡因可以阻断腺苷受体, 刺激呼吸中枢, 增强化学感受器对二氧化碳的敏感性, 从而加快呼吸频率^[15]。此外, 咖啡因可以快速深入脑脊液, 调节组织腺苷 A1 受体, 进而发挥神经保护作用^[16]。王琳等^[17]研究报道, 枸橼酸咖啡因用于治疗呼吸暂停新生儿, 可以修复受损脑白质, 促进后期神经发育。本研究中, 研究组治疗前后血清 β-EP 差值和 GSH-Px 差值均高于对照组。β-EP 由下丘脑垂体分泌, 与神经系统损伤有关, 并且可以抑制呼吸中枢, 降低脑组织对二氧化碳的敏感性^[18]。GSH-Px 是一种重要的抗氧化剂, 能够阻断脂质过氧化链式反应, 清除有害氧自由基^[19]。咖啡因可以增加通氧量, 改善呼吸状态, 并且对脑白质的完整性有保护作用, 改善脑组织缺氧状态, 减轻氧化应激损伤, 对调节血清 β-EP、GSH-Px 水平有重要作用^[20]。本研究中研究组与对照组患儿并发症发生率比较, 差异无统计学意义, 说明咖啡因用于早产 ARDS 患儿安全可靠。临床研究表明, 咖啡因

药效发挥快,药物安全浓度范围广,临床应用安全性较高^[21]。

综上所述,低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因用于无创高频辅助通气治疗的早产 ARDS 患儿可以缩短治疗时间,改善神经发育,疗效确切,安全可靠。然而,本研究样本量小,降低统计效能,仍需增加样本量证实研究结果。

参 考 文 献 :

- [1] DARGAVILLE P A, KAMLIN C O F, ORSINI F, et al. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome: the OPTIMIST-a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2478-2487.
- [2] 黄丽娟. 枸橼酸咖啡因改善早产儿辅助通气及呼吸暂停的临床效果及安全性分析[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(13): 1686-1688.
- [3] ZHU X W, FENG Z C, LIU C J, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with moderate respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial[J]. *Neonatology*, 2021, 118(3): 325-331.
- [4] YOU H X, HUANG X N. Effect of pulmonary surfactant on the prevention of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3642-3649.
- [5] 孙红格, 王惠霞. 机械通气治疗 ARDS 患儿并发症风险调查及其与 PEWS、实验室相关指标的关系[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(11): 851-855.
- [6] FARAMARZI F, SHIRAN M, RAFATI M, et al. Prediction of pharmacokinetic values of two various dosages of caffeine in premature neonates with apnea[J]. *Indian J Pharmacol*, 2021, 53(2): 108-114.
- [7] 许峰, 王荃, 钱素云. 2015年版"儿童急性呼吸窘迫综合征:儿童急性肺损伤会议共识推荐"指南解读[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(5): 323-326.
- [8] 鲁志力, 杨超, 李志鑫, 等. 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[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(1): 42-44.
- [9] 范存仁. CDCC 婴幼儿智能发育量表的编制[J]. *心理学报*, 1989, 21(2): 130-140.
- [10] SÜVARI L, HELVE O M, KARI M A, et al. Glucocorticoids, sodium transport mediators, and respiratory distress syndrome in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(5): 1253-1260.
- [11] WALTHER F J, CHAN H, SMITH J R, et al. Aerosol, chemical and physical properties of dry powder synthetic lung surfactant for noninvasive treatment of neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16439.
- [12] MALAKIAN A, ARAMESH M R, AGAHIN M, et al. Non-invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 301.
- [13] 傅启义, 蔡浩, 陈若红, 等. 血清 BDNF、VitB12、Tau 蛋白水平与缺氧缺血性脑病早产儿脑神经发育的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6): 969-972.
- [14] TIAN C L, LI D N, FU J H. Molecular mechanism of caffeine in preventing bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 902437.
- [15] INES F, HUTSON S, COUGHLIN K, et al. Multicentre, randomised trial of preterm infants receiving caffeine and less invasive surfactant administration compared with caffeine and early continuous positive airway pressure (CaLI trial): study protocol[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1): e038343.
- [16] LIN Y C, TAN Y L, YEN T A, et al. Specific premature groups have better benefits when treating apnea with caffeine than aminophylline/theophylline[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 817624.
- [17] 王琳, 杨洋. 枸橼酸咖啡因对呼吸暂停新生儿脑白质损伤及后期神经发育的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(11): 1939-1941.
- [18] 王珍, 屠春林. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者日间嗜睡的影响因素[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(8): 1193-1197.
- [19] 刘彦洁, 郝伟华, 姜芳, 等. 疏辛酸对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者睡眠呼吸情况及相关生化指标的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(7): 1343-1346.
- [20] CATERINO M, RUOPPOLO M, COSTANZO M, et al. Sex affects human premature neonates' blood metabolome according to gestational age, parenteral nutrition, and caffeine treatment[J]. *Metabolites*, 2021, 11(3): 158.
- [21] GAO X B, ZHENG Y, YANG F, et al. Developmental population pharmacokinetics of caffeine in Chinese premature infants with apnoea of prematurity: a post-marketing study to support paediatric labelling in China[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(3): 1155-1164.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 杨仁智, 蔡枚龄, 李明芳, 等. 低侵入性肺表面活性物质联合咖啡因对无创高频辅助通气治疗早产 ARDS 患儿脑神经发育的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(1): 94-98.

Cite this article as: YANG R Z, CAI M L, LI M F, et al. Effects of low-invasive pulmonary surfactant combined with caffeine on cranial nerve development of premature infants with ARDS treated with non-invasive high-frequency assisted ventilation[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(1): 94-98.