

枸橼酸咖啡因与氨茶碱在早产儿呼吸暂停中的 治疗效果比较

翟冠豪, 刘雪梅, 王会战
(惠阳三和医院儿科, 广东 惠州 516211)

摘要: **目的** 分析枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停(AOP),对患儿肺功能及血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、 β -内啡肽(β -EP)水平的影响。**方法** 选取2020年3月至2021年5月惠阳三和医院收治的70例AOP患儿为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(35例,采用氨茶碱注射治疗)和观察组(35例,采用枸橼酸咖啡因治疗),两组患儿均连续治疗7 d。比较两组患儿治疗后临床疗效,治疗前后肺功能指标、血清IGFBP-3、 β -EP水平及治疗期间并发症发生情况。**结果** 观察组患儿的临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$);与治疗前比,治疗后两组患儿呼吸频率(RR)均显著降低,但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患儿每分钟通气量(MV)、潮气量(VT)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、呼吸比(TI/TE)、IGFBP-3水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,而 β -EP水平均显著降低,且观察组显著低于对照组(均 $P<0.05$);治疗期间观察组患儿的动脉导管未闭(PDA)、支气管肺发育不良(BPD)、颅内出血(ICH)、坏死性小肠结肠炎(NEC)及早产儿视网膜病变(ROP)的发生率均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 相较于氨茶碱,采用枸橼酸咖啡因治疗AOP患儿,能够提高患儿肺功能,改善机体血清IGFBP-3、 β -EP水平,且并发症少,安全有效。

关键词: 早产儿呼吸暂停;枸橼酸咖啡因;氨茶碱;肺功能;胰岛素样生长因子结合蛋白-3; β -内啡肽

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.21.0021.04

Comparison of the therapeutic effects of Caffeine citrate and Aminophylline in apnea of prematurity

ZHAI Guanhao, LIU Xuemei, WANG Huizhan

(Department of Pediatrics, Huiyang Sanhe Hospital, Huizhou, Guangdong 516211, China)

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effects of Caffeine citrate and Aminophylline on pulmonary function, serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and β -Endorphins(β -EP) levels in premature infants with apnea of prematurity (AOP). **Methods** A total of 70 cases premature infants with AOP who were admitted to Huiyang Sanhe Hospital from March 2020 to May 2021 were selected as the research objects. According to the random number table, they were divided into the control group (35 cases, treated with Aminophylline injection) and the observation group (35 cases, treated with Caffeine citrate), premature infants in the two groups were treated for 7 d continuously. The clinical efficacy, pulmonary function indexes, serum IGFBP-3 and β -EP levels before and after treatment, and the occurrence of complications during treatment of premature infants between the two groups were compared. **Results** The total clinical effective rate of premature infants in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); compared with before treatment, the respiratory frequency (RR) of premature infants in the two groups reduced significantly after treatment, but there was no statistically significant difference between the groups ($P>0.05$); the levels of minute ventilation (MV), tidal volume (VT), peak time ratio (tpfef/TE), peak volume ratio (VPEF/VE), respiratory ratio (TI/TE) and serum IGFBP-3 increased significantly after treatment, and the observation group was significantly higher than the control group; while the level of serum β -EP reduced significantly after treatment, and the observation group were significantly lower than the control group (all $P<0.05$); during the treatment period, the incidence of patent ductus arteriosus (PDA), bronchopulmonary dysplasia (BPD), intracranial hemorrhage (ICH), necrotizing enterocolitis (NEC) and retinopathy of prematurity (ROP) in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Compared with Aminophylline, using Caffeine citrate to treat premature infants with AOP can improve the pulmonary function of the premature infants, improve the body's serum IGFBP-3 and β -EP levels, which has fewer complications and is safe and effective.

Keywords: Apnea of premature; Caffeine citrate; Aminophylline; Pulmonary function; Insulin-like growth factor binding protein-3; β -endorphin.

基金项目: 2020 年惠州市科技计划(医疗卫生)项目(编号: 2020Y309)

作者简介: 翟冠豪, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 早产儿管理及新生儿呼吸系统疾病的诊疗。

早产儿呼吸暂停 (apnea of prematurity, AOP) 是新生儿科常见的疾病之一, 指呼吸停止超过 20 s 或呼吸停止不足 20 s, 但伴有心跳减慢、皮肤青紫或苍白、肌肉张力减低等状况, 若长期、反复发作将引起患儿脑部缺氧、脑神经损伤, 从而影响患儿身体机能。氨茶碱属于甲基黄嘌呤类药物, 也是目前临床上用于治疗 AOP 最常见的药物之一, 但其会造成低血压、心动过速、胃肠道出血等不良反应^[1]。枸橼酸咖啡因也属于甲基黄嘌呤类药物, 能够竞争性抑制腺苷与其受体结合, 提高机体对二氧化碳的敏感性, 增加膈肌收缩力, 从而兴奋呼吸中枢, 改善氧合, 且其具有半衰期长, 生物利用度高、毒性较低等优点, 临床上也被用于 AOP 患儿的治疗^[2]。因此, 本研究旨在探讨枸橼酸咖啡因与氨茶碱对 AOP 患儿肺功能及血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)、 β -内啡肽 (β -EP) 水平的影响, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 5 月惠阳三和医院收治的 70 例 AOP 患儿作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 (35 例) 和观察组 (35 例)。对照组中男患儿 20 例, 女患儿 15 例; 胎龄 28~35 周, 平均 (31.62±0.56) 周; 出生体质量 1 302~1 758 g, 平均 (1 480.50±130.33) g; 出生后开始出现呼吸暂停时间 2~5 d, 平均 (3.69±0.85) d。观察组中男患儿 21 例, 女患儿 14 例; 胎龄 29~35 周, 平均 (31.75±0.19) 周; 出生体质量 1 318~1 780 g, 平均 (1 490.42±170.50) g; 出生后开始出现呼吸暂停时间 2~6 d, 平均 (3.71±1.62) d。两组患儿性别、胎龄、出生体质量及出生后开始出现呼吸暂停时间等一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《实用新生儿学》^[3]中关于 AOP 的诊断标准者; 孕周≤36 周者; 出生体质量低于 2 000 g 者等。排除标准: 伴有心血管系统疾病者; 伴有感染性疾病者; 先天发育异常或畸形者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 且患儿法定监护人签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患儿予以暖箱保暖、心电监护等常规治疗。对照组患儿在常规治疗的基础上采用氨茶碱氯化钠注射液 (四川奇力制药有限公司, 国药准字 H10980207, 规格: 100 mL : 氨茶碱 0.25 g 与氯化钠 0.9 g) 治疗, 首次用药剂量为 5 mg/kg 体质量, 静脉滴注 30 min 以上, 12 h 后改为维持剂量 2.5 mg/kg 体质量, 每 12 h 滴注 1 次。观察组患儿在常规治疗的基础上采用枸橼酸咖啡因注射液 (山西国润制药有限公司, 国药准字 H20183092, 规格: 1 mL : 20 mg) 治疗, 首次用药剂量为 20 mg/kg 体质量, 静脉滴注 30 min 以上, 24 h 后改用维持剂

量 5 mg/kg 体质量, 1 次 /d, 若 AOP 仍发作频繁, 则增加药量至维持剂量 10 mg/kg 体质量。两组患儿均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标 ①临床疗效。比较两组患儿治疗后临床疗效, 用药 24 h 内症状完全缓解, 未再发生呼吸暂停, 呼吸规律为显效; 用药 48 h 症状明显缓解, 呼吸基本正常 (呼吸暂停 <3 次 /d) 为有效; 用药 48 h 临床症状未缓解, 仍频繁发生呼吸暂停 (≥ 3 次 /d) 则为无效^[3]。临床总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。②肺功能。治疗前后采用肺功能仪 (上海耶格医疗器械有限公司, 型号: MS-Diffussion) 检测两组患儿呼吸频率 (RR)、每分钟通气量 (MV)、潮气量 (VT)、达峰时间比 (TPTEF/TE)、达峰容积比 (VPEF/VE) 及呼吸比 (TI/TE) 等指标水平。③血清 IGFBP-3、 β -EP 水平。治疗前后采集两组患儿空腹外周静脉血 2 mL, 离心 (3 500 r/min, 10 min) 处理后, 取血清, 采用放射免疫法检测血清 IGFBP-3、 β -EP 水平。④并发症。观察两组患儿动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 及早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 的发生情况。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理, 计数资料用 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后观察组患儿的临床总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	35	8(22.86)	15(42.86)	12(34.29)	23(65.71)
观察组	35	15(42.86)	17(48.57)	3(8.57)	32(91.43)
χ^2 值					6.873
P 值					<0.05

2.2 肺功能 与治疗前比, 治疗后两组患儿 RR 水平均显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后两组患儿 MV、VT、TPTEF/TE、VPEF/VE、TI/TE 水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 血清 IGFBP-3、 β -EP 水平 与治疗前比, 治疗后两组患儿血清 IGFBP-3 水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 而两组患儿血清 β -EP 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均

表 2 两组患者肺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RR(次/min)		MV[L/(min·kg)]		VT(mL/kg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	58.20±4.58	43.27±3.16*	0.36±0.11	0.42±0.12*	6.85±0.55	8.36±0.74*
观察组	35	58.11±4.67	42.43±2.51*	0.37±0.14	0.59±0.07*	6.88±0.59	9.02±0.68*
<i>t</i> 值		0.081	1.231	0.332	7.239	0.220	3.885
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	TPTEF/TE(%)		VPEF/VE(%)		TI/TE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	31.20±0.52	33.25±0.43*	30.51±0.56	33.63±0.28*	0.68±0.20	0.78±0.19*
观察组	35	31.22±0.58	36.78±0.74*	30.50±0.55	35.98±0.17*	0.69±0.22	0.89±0.23*
<i>t</i> 值		0.152	24.401	0.075	42.443	0.199	2.181
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。RR：呼吸频率；MV：每分钟通气量；VT：潮气量；TPTEF/TE：达峰时间比；VPEF/VE：达峰容积比；TI/TE：呼吸比。

$P<0.05$)，见表 3。

表 3 两组患儿血清 IGFBP-3、 β -EP 指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IGFBP-3(mg/L)		β -EP(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	44.60±6.89	65.22±8.36*	333.81±40.25	183.45±21.60*
观察组	35	46.32±7.07	81.77±9.41*	336.70±37.64	128.67±15.33*
<i>t</i> 值		1.031	7.779	0.310	12.235
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。IGFBP-3：胰岛素样生长因子结合蛋白-3； β -EP： β -内啡肽。

2.4 并发症 观察组患儿 PDA、BPD、ICH、NEC 及 ROP 的发生率均显著低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 4。

表 4 两组患儿并发症发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	PDA	BPD	ICH	NEC	ROP
对照组	35	9(25.71)	12(34.29)	13(37.14)	6(17.14)	9(25.71)
观察组	35	2(5.71)	3(8.57)	3(8.57)	0(0.00)	1(2.86)
χ^2 值		5.285	6.873	8.102	4.557	7.467
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：PDA：动脉导管未闭；BPD：支气管肺发育不良；ICH：颅内出血；NEC：坏死性小肠结肠炎；ROP：早产儿视网膜病变。

3 讨论

新生儿易发生 AOP，与其呼吸中枢和呼吸系统解剖结构发育不完善有关，肺泡通气量、潮气量较小，肺代偿能力差，肺牵张反射较弱，当呼吸负荷增加时，则易发生呼吸暂停，且新生儿出生胎龄和出生体质量越低，则发病率越高，若前期处理不当，可能导致患儿 ICH 甚至临床死亡的现象。氨茶碱可直接刺激呼吸中枢产生兴奋，增加其对二氧化碳的敏感性，起到抑制磷酸二酯酶，增加环磷酸腺苷水平的作用，从而提高呼吸功能，减少呼吸暂停发

作^[4]。虽然氨茶碱在疗效上值得肯定，但其带来的并发症较多，在使用安全性上的控制难度较大，一旦使用药物后患儿出现血药浓度偏高，极易引发心动过速、心律失常等不良反应^[5]。

枸橼酸咖啡因的作用机制类似于氨茶碱，其大部分通过拮抗腺苷受体 A1 和 A2 两种亚型发挥作用来刺激中枢神经系统，扩张气管，改善膈肌通气功能，从而改善呼吸功能^[6]；且枸橼酸咖啡因血药浓度稳定，安全性更好，并发症也较少，目前在临床中已有用枸橼酸咖啡因代替氨茶碱治疗的尝试^[7]。肺功能指标是检验呼吸系统的必要手段之一，主要用于早期肺、气道病变，可评估病变程度和评定治疗效果等，其中 RR 主要用来监测和评估患者呼吸速度，RR 过快或过慢都需重点关注；TPTEF/TE 和 VPEF/VE 是评价气道阻塞的重要标准，其水平升高，则表明患儿的气道阻塞障碍得以改善，呼吸功能增强；MV 与 VT 主要用作判断肺功能，指标数值越高，表示肺功能越完善；TI/TE 是指每次呼气和吸气所占的时间比例，其水平越低，表明患儿呼吸功能越差^[8]。本研究中，治疗后观察组患儿的临床总有效率显著高于对照组，MV、VT、TPTEF/TE、VPEF/VE、TI/TE 水平均显著高于对照组，并发症发生率均显著低于对照组，表明相较于氨茶碱，枸橼酸咖啡因治疗 AOP，更易刺激患儿中枢神经兴奋，改善患儿肺部气泡弹性和通气功能，从而提高肺功能，且治疗效果显著，安全性较高。

原发性 AOP 会影响患儿心脑血管的供血、供氧量，反复发作会导致患儿智力低下、身体机能受损，从而影响正常生活。血清 IGFBP-3 是一种能够调节细胞代谢水平、促进神经器官生长发育的胰岛素样因子结合蛋白，其水平越高，则表示调节细胞代谢的能力越好； β -EP 是一种受应激反应后会大量释放的内源性阿片肽， β -EP 含量的上

胆总管结石并胆囊结石患者内镜逆行胰胆管造影术后行腹腔镜胆囊切除术的时间选择分析

王 轶

(白山市中心医院普外一科, 吉林 白山 134300)

摘要: **目的** 分析胆总管结石合并胆囊结石患者内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后不同时间行腹腔镜胆囊切除术(LC)治疗的临床效果。**方法** 选择2018年2月至2019年12月白山市中心医院收治的80例胆总管结石并胆囊结石患者作为研究对象,根据随机数字表法分成对照组和观察组,各40例,均行ERCP术治疗,对照组患者于ERCP术后4~15 d行LC治疗,观察组患者于ERCP术后1~3 d行LC治疗,两组患者均于术后随访7 d。比较两组患者术后7 d临床疗效,手术相关临床指标,术前与术后7 d血清肝功能、炎症因子指标,术后7 d结石清除率与并发症发生情况。**结果** 术后7 d观察组患者临床总有效率显著高于对照组;观察组患者术中出血量显著少于对照组,手术时间和住院时间均显著短于对照组;与术前比,术后3 d两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBil)及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)水平均显著降低,且观察组显著低于对照组;而白细胞介素-10(IL-10)水平显著升高,且观察组显著高于对照组(均 $P<0.05$);术后7 d观察组患者并发症总发生率、结石清除率均低于对照组,但组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 胆总管结石合并胆囊结石患者ERCP术后早期行LC治疗,可更有效减少患者术中出血量,缩短住院时间,有效保护机体肝功能,降低炎症应激反应,改善患者预后。

关键词: 胆总管结石合并胆囊结石;内镜逆行胰胆管造影术;腹腔镜胆囊切除术;肝功能;炎症因子

中图分类号: R575.6+2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.21.0024.05

作者简介: 王轶,大学本科,主治医师,研究方向:肝胆外科疾病的诊疗。

升会对新生儿造成脑损伤^[9]。本研究中,治疗后观察组患儿IGFBP-3水平显著高于对照组,而 β -EP水平显著低于对照组,表明枸橼酸咖啡因相较于氨茶碱治疗AOP,能更有效地抑制患儿脑损伤。分析其原因可能为,枸橼酸咖啡因中咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物,是中枢神经系统的兴奋剂,能够刺激和兴奋呼吸中枢乃至大脑皮层;此外,咖啡因还可强化肺牵张反射,增加呼吸肌收缩、舒张支气管、缓解膈肌疲劳、增加心排出量,从而增加血氧供给量,且枸橼酸咖啡因脂溶性比氨茶碱更高,更易透过血脑屏障,吸收代谢速率更快,有效血药浓度范围更广,能够保证患儿脑部供血和供氧充足^[10]。

综上,相较于氨茶碱,采用枸橼酸咖啡因治疗AOP患儿,能够提高患儿肺功能,调节机体血清IGFBP-3、 β -EP水平,且并发症少,疗效显著,建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 何苑棉. 早产低体重呼吸暂停患儿应用不同剂量枸橼酸咖啡因及与氨茶碱治疗疗效比较[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(1): 70-72, 81.
- [2] 申新田, 梁小琴, 郭惠娟, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效及不良反应观察[J]. 中国医药科学, 2018, 8(14): 65-67, 96.
- [3] 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.
- [4] 陈明双, 杨军. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停临床比较研究[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 32-35.
- [5] 贾南, 党晓平, 马歆花, 等. 枸橼酸咖啡因联合氨溴索治疗对呼吸暂停早产儿脑神经及肺功能的影响[J]. 海军医学杂志, 2019, 40(6): 544-547, 557.
- [6] 孙璐双, 林新宇, 郑家峰, 等. 不同维持量枸橼酸咖啡因对早产儿呼吸暂停的疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(8): 20-23.
- [7] 冯祖章. 枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿早期肺功能及智能发育的影响研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(6): 664-668.
- [8] 狄薇, 冯静, 康波, 等. 枸橼酸咖啡因对呼吸暂停早产儿肺功能及血气指标的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(5): 566-568.
- [9] 黄秋生, 张伟峰, 孙振宏, 等. 早产儿血清IGF-1、IGFBP-3浓度与孕周、胎龄及体重相关性探讨[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(18): 2984-2986.
- [10] 张金蓉, 熊甜甜, 江泓. 枸橼酸咖啡因对呼吸暂停早产儿的血气和 β -内啡肽的改善作用[J]. 空军医学杂志, 2018, 34(4): 269-271.