

枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿的治疗效果及行为神经评分的影响

张映强，吴柳滨，廖永杏
(广东省水电医院儿科，广东 广州 511340)

【摘要】目的 分析在原发性呼吸暂停早产儿中进行枸橼酸咖啡因治疗的临床疗效，为临床治疗提供参考依据。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 10 月广东省水电医院收治的原发性呼吸暂停早产儿 80 例，按照随机数字表法进行分组，分别为对照组（40 例，氨茶碱注射液治疗）和观察组（40 例，枸橼酸咖啡因注射液治疗），两组患儿均持续用药至症状消失 7 d 后停药，并随访至校正月龄 6 个月。比较两组患儿治疗后的临床疗效，治疗前后的血气指标变化情况，校正月龄 6 个月时的智能发育、精神发育指数（PDI）、运动发育指数（MDI）、新生儿 20 项行为神经测定评分量表（NBNA）评分，以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 观察组患儿临床疗效和临床总有效率均高于对照组，不良反应总发生率低于对照组；与治疗前比，治疗后两组患儿动脉血氧分压和 pH 值均升高，且观察组较对照组均更高，动脉血二氧化碳分压均降低，且观察组较对照组更低；校正月龄 6 个月时，观察组患儿语言、适应性、大运动、精细运动及个人社交评分各项智能发育评分、PDI、MDI、NBNA 评分均较对照组更高（均 $P<0.05$ ）。**结论** 对发生原发性呼吸暂停的早产儿实施枸橼酸咖啡因治疗，临床疗效显著，有利于改善患儿的血气指标，促进患儿的智力水平、神经及运动功能发育，且不良反应较少，安全性较高。

【关键词】 早产；原发性呼吸暂停；枸橼酸咖啡因；行为神经测定评分；运动功能

【中图分类号】 R722.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.14.0070.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.14.023

当机体呼吸暂停时间达到 20 s 以上，且血氧饱和度在 85% 以下，心率降低至 100 次/min 以下，并伴随面色发绀或肌张力下降等临床表现，即可判定为呼吸暂停。早产儿的中枢神经系统发育尚未成熟，更容易发生中枢神经抑制，导致其呼吸暂停率相对较高^[1]。有研究表明，

患儿的胎龄及出生时的体质量越低，呼吸暂停的发生率和严重程度越高^[2]。当早产儿发生呼吸暂停后，极易对患儿的中枢神经系统造成不可逆的损伤，甚至引发颅内出血和新生儿缺血缺氧性脑病等一系列并发症，威胁患儿生命安全^[3]。氨茶碱是目前临床治疗呼吸暂停早产儿

作者简介：张映强，大学本科，主治医师，研究方向：儿科（重症方向）。

参考文献

- [1] 伍宏亮，汪盛，关翰．新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治术对局部晚期前列腺癌的疗效分析[J]．蚌埠医学院学报，2019，44(6): 768-770.
- [2] 江其琦，叶烈夫，吴翔，等．腹腔镜下根治性前列腺切除术联合新辅助内分泌治疗 T3N0M0 期前列腺癌的临床效果[J]．中国当代医药，2021，28(25): 121-123, 127.
- [3] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会微创学组．中国前列腺癌外科治疗专家共识[J]．中华外科杂志，2017，55(10): 721-724.
- [4] 严广斌．视觉模拟评分法[J/CD]．中华关节外科杂志(电子版)，2014，8(2): 273.
- [5] 罗赛美，孟琼，李瑞乾，等．癌症患者生命质量测定量表体系之前列腺癌量表 QLICP-PR 的条目筛选[J]．昆明医科大学学报，2015，36(11): 39-42.
- [6] 方志伟，胡浩，梁晨，等．前列腺癌根治术切缘阳性对患者术后生化复发的影响[J]．临床泌尿外科杂志，2017，32(9): 678-681.
- [7] 陶搏宇，刘浩林，李天杰，等．雄激素受体非依赖性去势抵抗性前列腺癌的研究及治疗进展[J]．国际泌尿系统杂志，2023，43(2): 354-357.
- [8] 张维，骆华，李倩．戈舍瑞林联合比卡鲁胺治疗中老年前列腺癌临床研究[J]．中国药业，2019，28(12): 48-50.
- [9] 高强，张保，史玉强，等．新辅助内分泌治疗后行腹腔镜下前列腺癌根治术治疗局部晚期前列腺癌的临床分析[J]．现代泌尿生殖肿瘤杂志，2018，10(3): 145-148.
- [10] 杜志龙．戈舍瑞林与比卡鲁胺不同给药方式对晚期老年前列腺癌患者血清 PSA、生长因子水平及免疫功能的影响[J]．数理医药学杂志，2022，35(10): 1503-1505.
- [11] 胡凯强．新辅助内分泌治疗联合腹腔镜前列腺癌根治术在高危前列腺癌治疗中临床研究[D]．石家庄：河北医科大学，2021.

的常用药物，有助于增强患儿的膈肌收缩力，改善呼吸功能，但部分患儿会出现过敏症状及酸碱平衡紊乱等不良反应，整体疗效有待进一步提高^[4]。枸橼酸咖啡因属于一种中枢神经系统兴奋剂，其能够提升患儿的呼吸中枢兴奋性，对呼吸暂停疗效较好，有利于改善早产儿的呼吸困难症状，促进疾病转归^[5]。基于此，本研究旨在分析将枸橼酸咖啡因用于原发性呼吸暂停早产儿治疗中的临床疗效和安全性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 10 月广东省水电医院收治的原发性呼吸暂停早产儿 80 例，按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组（40 例）中男患儿 23 例，女患儿 17 例；胎龄 29~34 周，平均（31.35±0.86）周；剖宫产 15 例，经阴道产 25 例。观察组（40 例）中男患儿 21 例，女患儿 19 例；胎龄 29~35 周，平均（31.52±0.89）周；剖宫产 14 例，经阴道产 26 例。两组患儿基线资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），有可比性。纳入标准：（1）符合《实用新生儿学（第 4 版）》^[6]中原发性呼吸暂停的相关诊断标准；（2）呼吸暂停时间 >20 s，同时伴随心率减慢或嘴唇青紫、血氧饱和度下降、肌张力减弱；（3）胎龄 <37 周。排除标准：（1）伴发先天性神经系统相关性疾病；（2）伴先天性心脏病；（3）伴遗传系统疾病；（4）成功分娩后发现颅内发生出血。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的相关要求，且患儿法定监护人均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 将早产儿放置在暖箱中，对其进行心电图监护并密切观察患儿的病情和生命体征。若早产儿首次发生原发性呼吸暂停，则需要对早产儿行给氧、托背以及足底刺激干预，在早产儿发生原发性呼吸暂停 24 h 内，对其实施常规治疗及持续性气道正压通气治疗。给予对照组患儿静脉注射氨茶碱注射液（河南润弘制药股份有限公司，国药准字 H41022266，规格：2 mL：0.25 g/支），首次用药剂量为 5 mg/kg 体质量，12 h 后进行维持用药，药物剂量为 2 mg/kg 体质量，每间隔 12 h 静脉注射 1 次，如果早产儿发生频繁性呼吸暂停，则需要将氨茶碱的维持剂量调整至 3 mg/kg 体质量，每间隔 8 h 进行 1 次静脉注射。给予观察组患儿静脉注射枸橼酸咖啡因注射液（成都苑东生物制药股份有限公司，国药准字 H20163401，规格：1 mL：20 mg/支），首次用药剂量为 20 mg/kg 体质量，持续用药 24 h 后进行维持用药，药物剂量 5~10 mg/kg 体质量（如维持剂量为 5 mg/kg 体质量，呼吸暂停仍频繁发作则将剂量增加至 10 mg/kg 体质量），每间隔 24 h 静脉注射 1 次，两组患儿需要用药至症状消失（无需辅助通气）7 d 后停药，并随访至校正月龄 6 个月。

1.3 观察指标 （1）临床疗效。依据《实用新生儿学（第 4 版）》^[6]评估两组患儿的临床疗效，显效：药物治疗 24 h 内，患儿无呼吸暂停反应，呼吸节律保持在相对正常状态下；有效：药物治疗 24 h 内，患儿的呼吸暂停复发次数明显减少，每天 <3 次，呼吸节律存在轻微异常；无效：药物治疗 24 h 内，患儿尚未自主呼吸反应。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。（2）血气指标。分别于治疗前后采集两组患儿 2 mL 动脉血，检测动脉血二氧化碳分压、动脉血氧分压及 pH 值，仪器采用血气分析仪（武汉明德生物科技股份有限公司，鄂械注准 20192222635，型号：ST2000）。（3）智能发育评分。患儿矫正月龄达到 6 个月时，采用 Gesell 发育量表^[7]评估智能发育情况，Gesell 发育量表由语言、适应性、大运动、精细运动、个人社交评分 5 个维度组成，各个维度总分均为 100 分，分值越高说明患儿智能发育越好。（4）精神发育指数（PDI）、运动发育指数（MDI）、新生儿 20 项行为神经测定评分量表（NBNA）评分。校正月龄 6 个月时，根据贝利婴幼儿智能发育量表^[8]分别评估两组患儿治疗前后的精神、运动发育水平，其中 PDI 满分 120 分， ≥ 80 表示精神发育正常，分值越高说明患儿精神发育越好；MDI 满分 120 分， ≥ 80 表示运动发育正常，分值越高代表患儿运动发育越好；根据 NBNA^[9]评估两组患儿的神经发育功能，NBNA 满分 40 分， ≥ 37 分表示神经发育正常，分值越高代表患儿神经发育越好。（5）不良反应。统计两组患儿治疗期间不良反应发生情况，包括电解质紊乱、喂养不耐受、心动速度过快、高血糖等。不良反应总发生率为各项不良反应发生率之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验；计量资料经 S-W 法检验证实符合正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 观察组患儿临床疗效和临床总有效率均较对照组更高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），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 | 40 | 12(30.00) | 16(40.00) | 12(30.00) | 28(70.00) |
| 观察组 | 40 | 20(50.00) | 17(42.50) | 3(7.50) | 37(92.50) |
| Z/χ^2 值 | | | 2.471 | | 6.646 |
| P 值 | | | <0.05 | | <0.05 |

2.2 两组患儿血气指标比较 与治疗前比，治疗后两组患儿动脉血氧分压和 pH 值均升高，且观察组均高于对照

组；动脉血二氧化碳分压均降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患儿智能发育评分比较 与对照组比，观察组患儿校正月龄 6 个月时的语言、适应性、大运动、精细运动、个人社交各个维度的智能发育评分均更高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患儿 PDI、MDI、NBNA 评分比较 与对照组比，校正月龄 6 个月时观察组患儿 PDI、MDI、NBNA 评分均更高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 4。

| 表 4 两组患儿 PDI、MDI、NBNA 评分比较（分， $\bar{x} \pm s$ ） | | | | |
|---|----|-------------|-------------|------------|
| 组别 | 例数 | PDI | MDI | NBNA |
| 对照组 | 40 | 96.23±7.35 | 100.65±6.49 | 36.32±0.64 |
| 观察组 | 40 | 109.16±5.75 | 114.65±3.65 | 38.65±0.76 |
| <i>t</i> 值 | | 8.763 | 11.892 | 14.831 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注：PDI：精神发育指数；MDI：运动发育指数；NBNA：新生儿 20 项行为神经测定评分量表。

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较 观察组患儿发生电解质紊乱、喂养不耐受等不良反应总发生率低于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 5。

| 表 5 两组患儿不良反应发生情况比较 [例 (%)] | | | | | | |
|----------------------------|----|----------|---------|---------|---------|-----------|
| 组别 | 例数 | 电解质紊乱 | 喂养不耐受 | 心动速度过快 | 高血糖 | 总发生 |
| 对照组 | 40 | 4(10.00) | 3(7.50) | 3(7.50) | 3(7.50) | 13(32.50) |
| 观察组 | 40 | 2(5.00) | 1(2.50) | 1(2.50) | 1(2.50) | 5(12.50) |
| χ^2 值 | | | | | | 4.588 |
| <i>P</i> 值 | | | | | | <0.05 |

3 讨论

早产儿因为其肺部和及其他相关器官的发育成熟度较差，容易出现呼吸功能和代谢功能的异常反应，原发性呼吸暂停属于早产儿中发病率最高的呼吸系统相关性疾病之

一。早产儿原发性呼吸暂停的发生与其呼吸中枢功能发育不全具有密切关联，主要由早产儿的外周化学感受器对于缺氧反应的敏感性较差所致。

如果早产儿发生持续性原发性呼吸暂停，则易引发患儿出现低氧血症及反射性心动速度过慢等情况，从而降低其脑部的氧气供应量，对患儿的脑部神经造成不可逆的损伤，进而影响患儿的智力发育^[10]。因此，采取及时有效的干预措施，促进患儿呼吸功能的恢复，促进其身体、神经、智能发育是治疗原发性呼吸暂停早产儿的关键。

氨茶碱和枸橼酸咖啡因均属于非选择性的腺苷受体拮抗剂，能够对患儿的呼吸中枢产生刺激作用，有助于提升化学感受器对二氧化碳的敏感性，增加患儿的通气量，使低氧性呼吸抑制程度进一步降低，但部分患儿对氨茶碱易出现过敏反应^[11]。本研究结果显示，与对照组比，观察组患儿临床疗效和总有效率均更高；治疗后观察组患儿动脉血氧分压和 pH 值均高于对照组；动脉血二氧化碳分压低于对照组，这提示对原发性呼吸暂停早产儿实施枸橼酸咖啡因治疗，临床疗效显著，可有效改善患儿的通气功能。枸橼酸咖啡因能够通过刺激患儿的呼吸中枢，快速改善患儿的呼吸抑制情况，同时，该药物可以对膈肌产生刺激作用，使其发生收缩，有利于增加通气量，改善患儿的肺部功能，进而提升其临床治疗效果^[12]。

本研究中，与对照组比，校正月龄 6 个月时观察组患儿的智能发育评分及 PDI、MDI、NBNA 评分均更高，这提示枸橼酸咖啡因对患儿的大脑具有较好的保护作用。枸橼酸咖啡因的机体吸收效率更高，半衰期更长，并且咖啡因具有疏水性特点，能够顺利地经过血脑屏障，更容易对早产儿的中枢神经系统进行修复，促进患儿的神经功能、运动功能发育及大脑智力水平的提高^[13]。本研究中，观察组患儿发生电解质紊乱、高血糖等不良反应的总发生率低于对照组，这提示将枸橼酸咖啡因应用于原发性呼吸暂停早产儿的治疗

| 表 2 两组患儿血气指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ） | | | | | | | |
|-----------------------------------|----|------------------|-------------|---------------|-------------|-----------|------------|
| 组别 | 例数 | 动脉血二氧化碳分压 (mmHg) | | 动脉血氧分压 (mmHg) | | pH 值 | |
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 40 | 59.76±5.67 | 45.29±4.80* | 49.44±4.94 | 69.83±5.44* | 7.34±0.20 | 7.37±0.02* |
| 观察组 | 40 | 59.89±5.86 | 40.25±3.28* | 49.33±4.85 | 78.34±6.89* | 7.32±0.13 | 7.44±0.06* |
| <i>t</i> 值 | | 0.101 | 5.483 | 0.100 | 6.131 | 0.530 | 7.000 |
| <i>P</i> 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

| 表 3 两组患儿智能发育评分比较（分， $\bar{x} \pm s$ ） | | | | | | |
|---------------------------------------|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 组别 | 例数 | 语言 | 适应性 | 大运动 | 精细运动 | 个人社交 |
| 对照组 | 40 | 82.34±2.13 | 82.10±1.32 | 81.32±1.08 | 74.32±2.03 | 88.02±1.14 |
| 观察组 | 40 | 97.57±1.28 | 85.93±2.28 | 86.51±2.56 | 86.14±2.28 | 97.29±2.07 |
| <i>t</i> 值 | | 38.762 | 9.194 | 11.814 | 24.488 | 24.809 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

中, 安全性更高。这可能与氨茶碱可能导致原发性心动过速, 易引发患儿心律失常反应, 增加早产儿的机体耗氧量, 引发电解质紊乱等一系列不良反应有关^[14]。

综上, 枸橼酸咖啡因治疗原发性呼吸暂停早产儿临床疗效显著, 有利于改善患儿的血气指标, 促进患儿的智力水平、神经及运动功能发育, 且不良反应较少, 安全性较高, 具有良好的应用价值, 值得临床推广。

参考文献

[1] 张映红, 马兰. 对比氨茶碱与枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停新生儿对其神经行为和后期神经发育的影响 [J]. 贵州医药, 2021, 45(8): 1241-1243.

[2] 刘志华, 史莉莉, 岳金超, 等. 低剂量与高剂量枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿呼吸暂停次数相关不良反应事件和临床结局的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26(2): 215-218.

[3] 蔡枚龄, 羊才进, 羊威, 等. 低侵入微创给予肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果及对血气指标通气时间的影响 [J]. 河北医学, 2023, 29(8): 1335-1340.

[4] 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.

[5] 吴小芸, 顾昊, 荣菊, 等. 胎龄对早期枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的影响 [J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39 (9): 662-666.

[6] 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.

[7] 冯锦红. Gesell 发育量表对孤独症儿童早期行为特征的分析 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(34): 83-85.

[8] 吴利, 王淮燕, 李玖玲, 等. 贝利婴幼儿发展量表 (第 3 版) 在筛查测试婴幼儿认知发育中的应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3): 33-35.

[9] 耿淑霞. 缺氧缺血性脑病新生儿血清高迁移率蛋白 1 水平与炎症因子、新生儿行为神经测定评分关系及其对预后的预测价值 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(12): 1688-1691.

[10] 朱洪斌, 高彩云, 闫爱霞, 等. 无创双水平正压通气联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿频繁呼吸暂停的效果观察 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (24): 6171-6175.

[11] 王玲玲, 温晓红, 黄金华, 等. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停及对神经发育影响的比较 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(11): 1176-1178.

[12] 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.

[13] 林夏云, 郑婷婷, 黄惠敏, 等. 枸橼酸咖啡因对低出生体重呼吸暂停早产儿临床疗效、神经功能发育影响及用药安全性 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(12): 2851-2854, 2859.

[14] 周洁, 吉玲, 王新华, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(4): 23-26.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者, 加强各个学科的学术交流, 2024 年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目, 内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著, 以及对学科研究现状、进展的综述等, 请登录本刊网站 (<http://xdyx.ijournals.cn>) 查询来稿要求。本刊会在杂志上提前预告部分重点专题, 希望各学科的专家、学者以及相关的人员踊跃投稿, 本刊将优先安排 (特别提示: 专题的刊出不会影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的专家、学者能在此分享研究心得, 共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2024 年部分重点专题

| | | | | | |
|-------|--------|--------|----------|--------|--------|
| 第 1 期 | 心内科专题 | 第 7 期 | 骨伤科专题 | 第 13 期 | 肿瘤专题 |
| 第 2 期 | 呼吸内科专题 | 第 8 期 | 糖尿病研究专题 | 第 14 期 | 麻醉医学专题 |
| 第 3 期 | 消化内科专题 | 第 9 期 | 泌尿系统疾病专题 | 第 15 期 | 儿科专题 |
| 第 4 期 | 神经内科专题 | 第 10 期 | 肝胆疾病专题 | 第 16 期 | 老年医学专题 |
| 第 5 期 | 妇科专题 | 第 11 期 | 肛肠疾病专题 | 第 17 期 | 康复医学专题 |
| 第 6 期 | 产科专题 | 第 12 期 | 口腔科专题 | 第 18 期 | 耳鼻喉科专题 |