

论著·临床研究

早产儿呼吸暂停药物治疗的研究现状分析

陈超^{1,2} 舒先孝¹ 杨晓燕^{1,2} 石晶¹ 唐军¹ 母得志^{1,2}

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041;
2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 展现近10年来国内外早产儿呼吸暂停(AOP)药物治疗的研究现状, 描绘研究趋势。**方法** 以主题词“早产儿呼吸暂停”及“治疗”在CNKI数据库、以主题词“apnea of prematurity”及“treatment”在MEDLINE数据库检索2006年1月至2015年12月的文献。筛选文献并提取关键词建立共现矩阵, 使用Ucinet 6.2绘制知识图谱。**结果** 共纳入中文关键词26个, 英文关键词20个。中文关键词的共现网络图中居于核心位置的关键词为“早产儿”“呼吸暂停”“原发性呼吸暂停”“纳洛酮”和“氨茶碱”。在英文关键词的共现网络图中, 居于核心位置的关键词为“apnea(呼吸暂停)”“preterm infants(早产儿)”和“caffeine(咖啡因)”。**结论** 目前AOP的药物干预仍以甲基黄嘌呤类为主, 国内主要为氨茶碱, 而国外则采用咖啡因。其他药物如纳洛酮亦被应用于临床。
[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 806-811]

[关键词] 呼吸暂停; 药物治疗; 共词分析; 知识图谱; 早产儿

Current research status of drug therapy for apnea of prematurity

CHEN Chao, SHU Xian-Xiao, YANG Xiao-Yan, SHI Jing, TANG Jun, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yang X-Y, Email: raistlin_shaka@163.com)

Abstract: Objective To investigate the current status of studies on drug therapy for apnea of prematurity (AOP) in the past decade in China and abroad, and to describe the research trends in the field. **Methods** CNKI and MEDLINE were searched with the key words “apnea of prematurity” and “treatment” for articles published in the past decade (January 2006 to December 2015). The articles were screened and the key words were extracted to establish the co-occurrence matrix. Ucinet 6.2 was used to plot the knowledge map. **Results** A total of 26 Chinese key words and 20 English key words were included. Those in the center of the co-existent knowledge map of Chineses keywords were “preterm infants”, “apnea”, “primary apnea”, “naloxone” and “aminophylline”; while “apnea”, “preterm infants” and “caffeine” located in the central place of the co-existent knowledge map of English keywords. **Conclusions** Methylxanthines are still the major drugs for AOP; however, aminophylline is mainly used in China, while caffeine is mainly used in foreign countries. Other drugs such as naltrexone are also used in the clinical treatment of AOP.
[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 806-811]

Key words: Apnea; Drug therapy; Co-word analysis; Knowledge map; Premature infant

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是早产儿呼吸管理中较为常见的问题^[1]。临床最常用甲基黄嘌呤类药物控制AOP发作^[2-3], 而其他药物如多沙普伦、纳洛酮等亦有应用。临床工作者及研究人员对于这些药物在早产儿体内的代谢、药物效果、不良反应等进行了较多研究。

数量不等的关键词被用于反应文献的主要内容。利用聚类分析法对关键词汇对共同出现的情况进行分析, 可以明确学科中各主题之间的关系, 反映该专业的科学研究发展历史的动态和静态结构, 即为共词分析法^[4-5]。通过应用数学、图论学、信息可视化技术等将分析结果转化为知识图谱,

[收稿日期] 2016-04-28; [接受日期] 2016-05-25

[基金资助] 国家临床重点专科建设项目(1311200003303); 国家自然科学基金重点基金(81330016); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(150104、150107); 四川省医学科研青年创新课题(Q14036); 成都市科技惠民项目(2014-HM01-00058-SP)。

[作者简介] 陈超, 男, 硕士研究生, 呼吸治疗师。

[通信作者] 杨晓燕, 女, 主治医师。

可更加简单明了地展示学科专业核心结构、发展历史、前沿领域以及知识架构^[6]。本研究采用共词分析法对AOP药物治疗研究的现状进行分析,绘制知识图谱,展现国内外十年来该领域的研究情况,描绘研究趋势,并提示可能的研究方向。

1 资料与方法

于2016年1月在CNKI数据库以“早产儿呼吸暂停”、“治疗”为主题词,在MEDLINE数据库以“apnea of prematurity”、“treatment”为主题词进行检索,限定文章发表日期为2006年1月~2015年12月,共命中中文文献1136篇、英文文献475篇。对所检索到的文献进行去重处理,同时去掉会议纪要、指南介绍、新闻报道、继教培训项目等后,剩余中文文献257篇、英文文献60篇。利用Excel 2016提取上述文献的关键词建库。阅读原文题目或摘要后将同义词合并为同一个关键词(见表1及表2)并进行词频统计,根据Donohue高频低频词界分公式计算分界阈值,同时依据共词矩阵建立的一般方法对阈值进行适当调整^[7-8],最终将出现频率≥5的共26个中文关键词及出现频率≥3的共20个英文关键词纳入。

利用Excel 2016建立入选关键词的共现关系矩阵,导入Unicet 6.2进行聚类分析及绘制知识图谱。将各关键词之间联系的亲疏关系以结点之间相互距离的远近表示;处于中心位置的关键词则为关系网络中处于核心地位的关键词。此外,以结点的大小反映关键词出现的词频,相互间连线的粗细反应结点彼此之间共现的频率高低。

表1 英文文献同义词对表

关键词	原始同义关键词
preterm infants	premature, newborn, premature infants, preterm, prematurity, infant, prematurity, preterm neonates
methylxanthine	xanthine
aminophylline	theophylline
apnea	apnea of prematurity
gastro-esophageal reflux	gastroesophageal reflux disease
neurodevelopment	neural development
neonates	infant, newborn
doxapram	doxapram hydrochloride

表2 中文文献同义词对表

关键词	原始同义关键词
早产儿	婴儿、早产
新生儿	婴儿、新生
疗效	临床疗效、应用效果、显效率、效果分析
原发性呼吸暂停	原发性呼吸暂停综合征、早产儿呼吸暂停、早产儿原发性呼吸暂停、呼吸暂停、原发性
反复呼吸暂停	呼吸暂停反复发作
呼吸暂停	新生儿呼吸暂停
咖啡因	枸橼酸咖啡因、倍优诺
低出生体重儿	出生时低体重、婴儿、低出生体重
极低出生体重儿	极低出生体质量儿、极低体质量儿、极低体重儿
超低出生体重儿	婴儿、超低出生体质量
舒适护理	护理、舒适
对照试验	对比分析
肌张力减低	肌张力低下、肌张力减弱
nCPAP	N-CPAP、CPAP、持续正压给氧、持续气道正压通气呼吸机、经鼻持续气道正压通气、持续气道正压通气、连续气道正压通气、持续气道正压、鼻塞持续正压通气、正压呼吸、持续正压呼吸
BiPAP	经鼻双水平间歇正压通气
nIPPV	经鼻间歇正压通气、间歇正压通气
甲基黄嘌呤	甲基黄嘌呤类药物、甲基黄嘌呤类药
阿片受体拮抗剂	阿片受体阻滞剂
血浆β-内啡肽	β-内啡肽
氨溴索	沐舒坦
药代动力学	群体药理学、药理学、药物代谢药理学
血药浓度	血药质量浓度

2 结果

2.1 关键词入选情况

共纳入中文关键词26个,各自出现的频率如表3所示。可以看出,与药物相关的关键词共6个,分别为“纳洛酮”、“氨茶碱”、“咖啡因”、“甲基黄嘌呤”、“东莨菪碱”和“多沙普仑”;词频最高者为氨茶碱与纳洛酮。

共纳入英文关键词20个,词频如表4所示。可以看出,与药物相关的关键词共4个,分别为“caffeine(咖啡因)”、“methylxanthine(甲基黄嘌呤)”、“aminophylline(氨茶碱)”和“doxapram(多沙普仑)”;词频最高者为咖啡因。

表 3 入选中文关键词及其词频

关键词	词频	关键词	词频	关键词	词频
早产儿	160	新生儿	14	血药浓度	6
纳洛酮	147	极低出生体重儿	13	反复呼吸暂停	6
氨茶碱	140	呼吸中枢	12	新生儿病房	6
呼吸暂停	128	药物治疗	8	东莨菪碱	5
原发性呼吸暂停	118	心动过缓	8	肌张力减低	5
咖啡因	39	内啡肽	8	药效学	5
疗效	27	甲基黄嘌呤	7	喂养不耐受	5
nCPAP	25	颅内出血	7	多沙普伦	5
治疗	14	药代动力学	6		

表 4 入选英文关键词及其词频

关键词	词频	关键词	词频
Apnea	46	continuous positive airway pressure	5
Caffeine	39	bronchodilator agent	4
preterm infants	34	treatment outcome	4
methylxanthine	15	retinopathy of prematurity	3
central nervous system stimulant	12	very low birth weight infant	3
aminophylline	11	follow-up study	3
neonates	7	doxapram	3
bradycardia	5	carbon dioxide	3
bronchopulmonary dysplasia	5	adenosine receptor	3
randomized controlled trial	5	gastro-esophageal reflux	3

2.2 关键词共现网络图

中文关键词的共现网络图(图 1)中居于核心地位的关键词为“早产儿”、“呼吸暂停”、“原发性呼吸暂停”、“纳洛酮”和“氨茶碱”。提示近十年来我国对 AOP 的主要药物干预措施为氨茶碱及纳洛酮。关键词“咖啡因”处于相对较外围且结点较小,但与核心地位的关键词之间连线较粗,提示相互联系较为紧密,说明近年来咖啡因自在国内上市后受到了较多关注,围绕咖啡因治疗 AOP 的研究可能正在成为热点。关键词“多沙普伦”处于最外围,提示目前我国仍较少使用该药物。此外,在网络图中也可以看到“药代动力学”、“血药浓度”及“药效学”等关键词的出现,虽其处于相对外围的位置,但结点较大,提示临床工作者对甲基黄嘌呤药物在 AOP 人群的

体内代谢过程具有较强的兴趣。

在入选英文关键词的共现网络图(图 2)中,居于核心地位的关键词为“apnea(呼吸暂停)”、“preterm infants(早产儿)”和“caffeine(咖啡因)”。提示国外目前将咖啡因作为 AOP 的一线治疗药物。而关键词“aminophylline(氨茶碱)”则处于相对较外围,且与核心部分的联系亦不紧密,与国内情况有所不同。关键词“doxapram(多沙普伦)”处于最外围,提示国外目前亦较少使用该药物进行 AOP 的干预。而“bronchopulmonary dysplasia, BPD(支气管肺发育不良)”、“retinopathy of prematurity, ROP(早产儿视网膜膜病)”及“follow-up study(随访研究)”的出现,提示在国外受关注的不仅是 AOP 干预的近期结果,亦包括了对远期预后的随访。

儿呼吸暂停 (CAP) 试验的系列结果提示安慰剂干预的 AOP 患儿发生 BPD 者远多于咖啡因治疗者; 当这些患儿达到矫正胎龄 18~21 月时, 死亡或出现神经系统不良预后事件如脑性瘫痪、认知障碍等的比例也远高于经咖啡因干预者^[10-11]。

根据国内外现行的指南或建议, AOP 的干预药物主要为甲基黄嘌呤类, 主要包括氨茶碱及咖啡因^[2-3,12]。从关键词筛选结果及共现网络图可以看出, 甲基黄嘌呤类药物在国内外均居于该领域受关注的核心地位。不同的是, 我国近十年来用于 AOP 防控的一线药物主要为氨茶碱, 而国外则为咖啡因, 可能与后者在国内上市较晚有关。系统评价结果显示二者都能有效地控制 AOP 的发生, 但咖啡因的不良反应发生率相对较低^[13], 因而目前大多数欧美国家均将其作为首选。在国内研究的关键词共现网络图中亦可看出, 咖啡因虽处于相对外围的位置, 但结点相对较大且与其他核心关键词联系较为紧密, 提示咖啡因自上市以来正在成为研究热点, 在国内的应用正日益增多。

国外研究者自上世纪八十年代开始对甲基黄嘌呤类药物在早产儿体内的代谢进行研究, 发现其在早产儿体内的代谢过程与成人完全不同^[14-15]。甲基黄嘌呤类药物在体内主要经细胞色素 P450 酶的 CYP1A2 代谢成为各种活性产物^[16], 而 CYP1A2 的活性在胎儿期及新生儿期均较低^[17]; 且 CYP1A2 的基因多态性本身可能会影响其活性^[18]。本课题组前期研究亦揭示, 氨茶碱在极低出生体重儿体内的代谢过程与成人完全不同^[19]。因此, 不能将甲基黄嘌呤类药物在成人体内的代谢过程直接外延到早产儿, 有必要对甲基黄嘌呤类药物在 AOP 人群中的体内代谢过程进行研究。关键词“药代动力学”、“血药浓度”及“药效学”等的出现正说明了国内对于该方向的密切关注。

多沙普伦为作用于呼吸中枢的强呼吸兴奋剂, 其作用与剂量相关^[20]。在临床上多被用于控制甲基黄嘌呤类药物治疗效果不理想的 AOP^[20-21]。系统评价显示用药 48 h 内 AOP 的发生明显减少, 但尚缺乏足够的资料以评估其安全性及长期有效性^[22]。一些研究发现多沙普伦可能导致高血压及易激惹, 而其尚可能造成脑血流速度及含氧量下降, 致使神经系统的不良预后^[23-24]。但亦有随访研究认为与对照组相比, 多沙普伦并不会增加使用者神经

发育迟滞的风险^[25]。此外, 多沙普伦注射液中所含的苯甲醇可引起代谢性酸中毒及 Q-T 间期延长^[3]。因而临床上对多沙普伦的应用持谨慎态度^[23], 目前仍未将其作为一线用药, 这与可视化图谱中多沙普伦居于相对外围且结点较小的结果相一致。

在中文知识图谱中, 纳洛酮居于核心地位, 提示国内较多地将纳洛酮应用于 AOP 的管理。国内的学者认为 AOP 发生时, 脑缺氧可促使内源性阿片类物质的释放, 导致血浆 β -内啡肽升高, 加重呼吸抑制并加重缺氧, 而纳洛酮可透过血脑屏障拮抗这一过程, 因而可用于 AOP 的管理^[21]。国内较多文献均报道了纳洛酮、特别是在联合氨茶碱使用时治疗 AOP 效果较为理想^[21,26-27]。但系统评价认为, 由于原始文献质量有限, 存在多种偏倚风险, 应谨慎对待纳洛酮用于 AOP 治疗的效果优于氨茶碱的结论^[28]。此外, 一项国外的研究发现, AOP 患儿血浆 β -内啡肽水平高于无 AOP 者, 然而使用纳洛酮前后患儿的血浆 β -内啡肽水平并无明显变化, 因而纳洛酮可能并不能减少呼吸暂停的发生^[29], 但该研究样本量较小。故对于纳洛酮在 AOP 中的应用, 尚需要更有力的基础及临床研究结果加以论证。

本研究尚存在一定的局限性。首先, 关键词本身是未规范的自然语词^[30]。其选择标准及表述方式的不统一, 一定程度上可能影响结果的准确度。从表 1 及表 2 可以看出, 一组同义关键词在不同的文献中可能有数个不同的表述方式, 虽在提取时经过了统一化处理, 但仍存在了“甲基黄嘌呤”与“氨茶碱”、“咖啡因”等含义交叉的关键词并存的情况。在阅读原文后发现并不能对这些关键词进行简单地拆分或合并。部分文献的关键词为数据库所提取, 导致无意义的低频关键词过多, 影响了高频低频界分的阈值。提示在未来的论文撰写过程中应当尽量使用规范统一的关键词, 更加准确地概括研究内容, 便于进行学科情报分析。其次, 从文献筛选情况可以看出, CAP 试验的结果奠定了咖啡因的一线药物地位^[10-11], 故国外的文献数量相对较少。国外研究更多见于本世纪初。文献纳入数量的有限使得关键词选取数量受到了一定限制, 未能涵盖到研究的所有领域。最后, 基于已发表文献的研究存在一定滞后性, 且并未涵盖目前正在进行的项目。但本研究的结

果仍能提示国内外关于 AOP 药物治疗的研究现状及其整体知识构架, 为未来的研究提供思路及方向。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(3): 188-191.
- [3] 叶鸿瑁. 呼吸暂停[M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 245-247.
- [4] 钟伟金, 李佳. 共词分析法研究(一)——共词分析的过程与方式[J]. *情报杂志*, 2008, 27(5): 70-72.
- [5] 冯璐, 冷伏海. 共词分析方法理论进展[J]. *中国图书馆学报*, 2006, 32(2): 88-92.
- [6] 秦长江, 侯汉清. 知识图谱——信息管理与知识管理的新领域[J]. *大学图书馆学报*, 2009, (1): 30-37.
- [7] 王宪磊. 信息管理论[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2004: 333.
- [8] 储节旺, 郭春侠. EXCEL 实现共词分析的方法——以国内图书情报领域知识管理研究为例[J]. *情报杂志*, 2011, 30(3): 45-49.
- [9] Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(9): 1097-1105.
- [10] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [11] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1893-1902.
- [12] Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): 1-7.
- [13] Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (12): CD000140.
- [14] Gorodischer R, Karplus M. Pharmacokinetic aspects of caffeine in premature infants with apnoea[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 22(1): 47-52.
- [15] Pacifici GM. Clinical pharmacology of theophylline in preterm infants: effects, metabolism and pharmacokinetics[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2014, 10(4): 297-303.
- [16] 陈尧, 周宏灏. 咖啡因体内代谢及其应用的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(4): 256-260.
- [17] Cazeneuve C, Pons G, Rey E, et al. Biotransformation of caffeine in human liver microsomes from fetuses, neonates, infants and adults[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37(5): 405-412.
- [18] 辛勤, 梁国成, 刘会臣. CYP1A2 基因多态性对药物代谢的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24): 3378-3380.
- [19] 杨晓燕, 赵静, 石晶, 等. 不同剂量氨茶碱在极低出生体重儿中的药代动力学及药效学研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(11): 1171-1175.
- [20] Yost CS. A new look at the respiratory stimulant doxapram[J]. *CNS Drug Rev*, 2006, 12(3-4): 236-249.
- [21] 黎念, 谭毅. 早产儿呼吸暂停治疗研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2014, 7(6): 558-563.
- [22] Henderson-Smart DJ, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (4): CD000074.
- [23] Prins SA, Pans SJ, van Weissenbruch MM, et al. Doxapram use for apnoea of prematurity in neonatal intensive care[J]. *Int J Pediatr*, 2013, 2013: 251047.
- [24] Roll C, Horsch S. Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants[J]. *Neuropediatrics*, 2004, 35(2): 126-129.
- [25] Ten Hove CH, Vliegthart RJ, Te Pas AB, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after doxapram for apnea of prematurity[J]. *Neonatology*, 2016, 110(1): 21-26.
- [26] 李文斌, 常立文, 刘伟, 等. 氨茶碱联合纳洛酮防治早产儿呼吸暂停与枸橼酸咖啡因疗效比较[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(18): 1381-1384.
- [27] 黄书炜. 纳洛酮治疗早产儿呼吸暂停的临床疗效观察[J]. *广州医学院学报*, 2012, 40(6): 81-82.
- [28] 陈敏, 张伶俐, 曾力楠, 等. 纳洛酮治疗早产儿呼吸暂停疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(24): 2076-2080.
- [29] MacDonald MG, Moss IR, Kefale GG, et al. Effect of naltrexone on apnea of prematurity and on plasma beta-endorphin-like immunoreactivity[J]. *Dev Pharmacol Ther*, 1986, 9(5): 301-309.
- [30] 魏端斌. 基于关键词的情报学研究主题分析[J]. *情报科学*, 2006, 24(9): 1400-1404.

(本文编辑: 王庆红)