

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.012

论著·临床研究

枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的比较

许景林 王瑞泉 陈冬梅

(福建省泉州市儿童医院新生儿科, 福建 泉州 362000)

【摘要】 **目的** 探讨枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效与安全性。**方法** 回顾性分析2013年3月至2014年3月收治的125例诊断为原发性呼吸暂停的早产儿的临床资料,根据治疗措施不同分为枸橼酸咖啡因组($n=65$)和氨茶碱组($n=60$)。比较两组治疗的有效率及不良反应发生率。**结果** 枸橼酸咖啡因组有效56例(86%),氨茶碱组有效43例(72%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);枸橼酸咖啡因组发生心动过速1例、烦躁不安5例、喂养不耐受7例、电解质紊乱2例、高血糖5例,各种不良反应的发生率均低于氨茶碱组($P<0.05$)。**结论** 枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效优于氨茶碱,不良反应发生率较低。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1129-1132]

【关键词】 枸橼酸咖啡因; 氨茶碱; 原发性呼吸暂停; 早产儿

Comparison of caffeine citrate and aminophylline for treating primary apnea in premature infants

XU Jing-Lin, WANG Rui-Quan, CHEN Dong-Mei. Department of Neonatology, Children's Hospital of Quanzhou, Quanzhou, Fujian 362000, China (Email: 363142715@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in the treatment of primary apnea in premature infants. **Methods** The clinical data of 125 premature infants with primary apnea from March 2013 to March 2014 were retrospectively analyzed. According to the therapeutic strategy, the patients were divided into caffeine citrate group ($n=65$) and aminophylline group ($n=60$). The overall response rates and adverse reaction rates in the two groups were compared. **Results** The overall response rate in the caffeine citrate group was 86% (56 cases), which was significantly higher than that in the aminophylline group (72%, 43 cases) ($P<0.05$). The adverse reactions in the caffeine citrate group included tachycardia (1 case), restlessness (5 cases), feeding intolerance (7 cases), electrolyte disturbance (2 cases), and high blood glucose (5 cases), the incidence of which was significantly lower than that in the aminophylline group ($P<0.05$). **Conclusions** Caffeine citrate is more effective and causes fewer adverse reactions than aminophylline in the treatment of primary apnea in premature infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1129-1132]

Key words: Caffeine citrate; Aminophylline; Primary apnea; Premature infant

早产儿原发性呼吸暂停是目前新生儿重症监护中面临的主要临床问题之一,是一种危及生命的情况,发病率高。早产儿呼吸暂停的发生率与胎龄和出生体重呈反比,胎龄34~35周的早产儿仅有7%发生呼吸暂停,而胎龄26~27周的早产儿呼吸暂停发生率为78%;出生体重<1000g的早产儿呼吸暂停发生率为84%^[1]。如不及时处理,易

引起脑损伤,甚至死亡。有报道胎龄<32周早产儿呼吸暂停和心动过缓发作的天数与3岁时神经系统发育异常密切相关^[2]。2013年10月国内引入枸橼酸咖啡因以前,早产儿呼吸暂停的药物治疗主要是使用氨茶碱,但其药效不甚理想,更重要的是心率增快等不良反应发生率高。我科回顾性分析了近一年应用枸橼酸咖啡因和氨茶碱治疗早

[收稿日期] 2014-04-10; [接受日期] 2014-06-07

[作者简介] 许景林,男,本科,医师。

产儿原发性呼吸暂停的疗效及安全性，现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年3月至2014年3月本院新生儿重症监护病房收治的125例诊断有原发性呼吸暂停的早产儿的临床资料，枸橼酸咖啡因上市前（2013年3~9月）诊断为早产儿原发性呼吸暂停的患儿均采用氨茶碱治疗，共60例；而枸橼酸咖啡因上市后（2013年10月~2014年3月）入组的病人采用枸橼酸咖啡因治疗，共65例。枸橼酸咖啡因组中，男40例，女25例，胎龄26~32⁺6周48例，33~36⁺6周17例，出生体重<1000g 14例，1000g~33例，1500~2500g 18例；氨茶碱组中，男36例，女24例，胎龄26~32⁺6周46例，33~36⁺6周14例，出生体重<1000g 12例，1000g~31例，1500~2500g 17例。两组性别、胎龄、出生体重差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。所有治疗均获得医院伦理委员会批准和家长知情同意。

1.2 诊断标准

原发性呼吸暂停的诊断标准参照《实用新生儿》（第4版）^[1]：呼吸暂停时间>20s，伴有心率减慢<100次/min或出现青紫、血氧饱和度降低和肌张力低下，并排除引起继发性呼吸暂停的多种病因（包括中枢神经系统疾病、原发的肺部疾病、Hb<100g/L、未控制的败血症或休克、明确的代谢性疾病、心血管系统异常、体温异常、阻塞性呼吸暂停等）。

1.3 治疗方法

两组患儿均置于新生儿暖箱，行心电监护，并由我科训练有素的护士专门观察和记录。在维持内环境稳定基础上，首次发生呼吸暂停后给予托背、刺激足底、给氧、保持呼吸道通畅等处理，并给予药物治疗。应用枸橼酸咖啡因治疗组，首剂20mg/kg，24h后每日给予维持量5mg/kg，每天1次静脉注射，若呼吸暂停仍频繁，追加维持量为10mg/kg，每天1次静脉注射，连续监测

7d无呼吸暂停，则停药；应用氨茶碱治疗组，首剂5mg/kg，12h后给予维持量2mg/kg，每12h1次静脉注射，若呼吸暂停仍频繁，追加维持量为3mg/kg，每8h1次静脉注射，连续监测7d无呼吸暂停，则停药。治疗期间如呼吸暂停仍频发者，改用其他治疗措施如经鼻持续气道正压通气或呼吸机治疗，并视为无效。

1.4 疗效判定标准

显效：用药24h内控制症状，未再发生呼吸暂停，呼吸节律正常；有效：用药48h内呼吸暂停明显缓解（<3次/d），呼吸节律基本正常；无效：用药48h后呼吸暂停仍反复发作（≥3次/d）。

1.5 统计学分析

应用SPSS 10.0统计软件对数据进行统计学分析，计数资料用百分率表示，组间比较采用卡方检验或校正卡方检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿疗效比较

氨茶碱组总有效率为72%，其中显效18例，有效25例；枸橼酸咖啡因组总有效率为86%，其中显效20例，有效36例。枸橼酸咖啡因组疗效优于氨茶碱组，两组比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表1。

表1 两组呼吸暂停患儿疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
氨茶碱组	60	18(30)	25(42)	17(28)	43(72)
枸橼酸咖啡因组	65	20(31)	36(55)	9(14)	56(86)
χ^2 值					3.975
P值					0.046

2.2 两组患儿不良反应发生率比较

氨茶碱组发生心动过速9例、烦躁不安13例、喂养不耐受15例、电解质紊乱9例、高血糖12例；枸橼酸咖啡因组发生心动过速1例、烦躁不安5例、喂养不耐受7例、电解质紊乱2例、高血糖5例。枸橼酸咖啡因组各不良反应发生率明显低于氨茶碱组，两组比较差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。见表2。

表 2 两组患儿不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	心动过速*	烦躁不安	喂养不耐受	电解质紊乱	高血糖
氨茶碱组	60	9(15)	13(22)	15(25)	9(15)	12(20)
枸橼酸咖啡因组	65	1(2)	5(8)	7(11)	2(3)	5(8)
χ^2 值		5.962	4.943	4.357	5.527	4.022
P 值		0.015	0.026	0.037	0.019	0.044

注：* 该列数据使用校正卡方检验。

3 讨论

新生儿呼吸暂停是新生儿尤其是早产儿中的一种常见疾病，如果不及时有效地进行治疗就有可能导致一系列的后遗症，重者甚至死亡。有报道，早产儿呼吸暂停对早产儿 1 岁时神经发育预后具有重要影响^[4]。因此对于早产儿原发性呼吸暂停的患儿采取积极有效的抢救措施可以明显地减少该病的伤残率及病死率。我科在综合治疗的基础上使用枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的临床结果显示枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效优于氨茶碱，且不良反应率明显降低，经统计学处理差异有统计学意义。

氨茶碱和咖啡因均属于甲基黄嘌呤类药物，是非选择性腺苷受体拮抗剂，其作用机制主要是通过刺激呼吸中枢，增加每分通气量，提高对二氧化碳的敏感性，来达到兴奋呼吸，解除呼吸抑制的目的，同时均能刺激膈肌收缩，减轻膈肌疲劳，并改善呼吸肌收缩力，增加心脏排出，改善氧合作用。系统评价显示咖啡因和氨茶碱在开始治疗的 2~7 d 内均能有效减轻呼吸暂停的发生^[5]。但因氨茶碱治疗安全范围较窄，通常血药浓度在 5 mg/L 以上能产生有效性，当血药浓度 >13 mg/L 即可产生毒性作用，影响中枢神经系统及心血管系统，表现为心动过速、烦躁不安、过敏、恶心、腹痛、厌食、癫痫发作、高血糖及电解质紊乱等。鉴于氨茶碱的治疗量与中毒量相当接近且一般医院又无监测血药浓度的条件，如果用药剂量把握不当就会出现毒副作用。而本研究采用的咖啡因为枸橼酸咖啡因，含咖啡因有效成分为 50%，早产儿咖啡因半衰期的延长导致血药浓度波动小，并允许 24 h 的用药间隔，基础负荷剂量 20 mg/kg，24 h 后给予维持量，每次 5 mg/kg，1 次/d，推荐静脉注射，给药时间超过 10 min，也可口服，吸收快且完全，用于早产儿的生物利

用度接近 100%，0.5 h 达到有效血药浓度（5~20 $\mu\text{g/mL}$ ）^[6]。另咖啡因脂溶性高，故渗透入脑脊液更迅速^[7]，新生儿易于耐受。咖啡因的临床效应浓度为 5~20 mg/L，低于 50 mg/L 时很少出现不良反应，且其半衰期长，血浆浓度波动范围小，因而临床使用较氨茶碱安全；咖啡因还能改善膈肌低频疲劳，其对膈肌收缩力的增强作用亦强于氨茶碱。

因此建议把枸橼酸咖啡因作为抢救新生儿呼吸暂停的首选药物^[8]，Clark 等^[9]进行的全美大样本流行病学研究显示，枸橼酸咖啡因在 NICU 最常用药物中位列第 6，国外已基本取代了氨茶碱在早产儿呼吸暂停中的应用，国内因最近枸橼酸咖啡因的引入，也开始逐渐取代了氨茶碱。本品使用期间会出现机体氧耗量增加，并可导致患儿生长减慢，有报道枸橼酸咖啡因会引起代谢率和氧耗增加约 20% 左右，提示在给予此类药物治疗时需适当增加患儿的热量摄入^[6]。国外有报道咖啡因可提高撤机成功率，特别是超低出生体重儿出生后 1 周内的撤机成功率^[10]。同样，机械通气中的早产儿接受咖啡因治疗能降低 BPD 发生率，及需要治疗的动脉导管未闭（PDA）患者的比例^[11]。最近，对甲基黄嘌呤类药物治疗早产儿呼吸暂停安全性的研究显示，咖啡因能显著降低脑瘫和认知发育延迟的发生^[12]，提示咖啡因可能在神经发育中起重要作用。因枸橼酸咖啡因在国内上市时间短，相关报道仍较少，尤其在极早产儿中使用的最佳剂量和其对新生儿的近期及远期不良反应还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, et al. Apnea of prematurity: what's new[J]. Arch Pediatr, 2010, 17(2): 186-190.
- [2] Janvier A, Khairy M, Kokkoti A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants[J]. J Perinatol, 2004, 24(12): 763-768.

- [3] 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,2011:245-247.
- [4] 张国庆,邵肖梅,陆春梅.NICU出院早产儿1岁时神经发育预后及干预依从性对其的影响[J].中国当代儿科杂志,2007,9(3):193-197.
- [5] Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups[J]. J Pediatr, 2010, 156(3): 382-387.
- [6] Mueni E, Opiyo N, English M. Caffeine for the management of apnea in preterm infants[J]. Int Health, 2009, 1(2): 190-195.
- [7] Fredholm BB, Battig K, Holman J, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use[J]. Pharmacol Rev, 1999, 51(1): 83-133.
- [8] Gannon BA. Theophylline or caffeine: which is best for apnea of prematurity[J]. Neonatal Netw, 2000, 19(8): 33-36.
- [9] Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set[J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 1979-1987.
- [10] Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (1): CD000139.
- [11] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [12] Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, et al. Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour[J]. J Paediatr Child Health, 2011, 47(4): 167-172.
- (本文编辑:万静)

· 消息 ·

第五届全国、全军儿科细胞治疗学学习班暨高峰论坛通知

由中华医学会再生医学会、干细胞工程学会、中国医师协会神经修复学会、中国生物医药协会再生医学分会主办,中国人民解放军海军总医院儿科承办的第五届全国、全军儿科细胞治疗学学习班暨高峰论坛将于2015年4月17~19日在北京举行,4月16日全天报到。

本次会议将邀请国内外知名专家介绍细胞治疗学及再生医学研究现状与进展,讲述各种干细胞、免疫细胞及其他成体细胞疗法,涉及NICU、ICU、血液、肿瘤、神经、自身免疫、免疫缺陷、遗传代谢、内分泌、消化、呼吸等小儿多系统难治性疾病。参加人员将授予全国、军队和北京市继续教育学分。

会务组联系人:邱甜甜,电话:18911187776,邮箱:hjzyerke@163.com。

中国人民解放军海军总医院
2014年11月1日