

不同剂量枸橼酸咖啡因对早产儿撤机近期疗效研究

黄晓晨 庄方莉 刘永兴
(河南省许昌市中心医院 许昌 461000)

摘要:目的:探讨不同剂量枸橼酸咖啡因对早产儿呼吸机撤离的效果,为实现早产儿尽早成功撤机给予指导。方法:将 2018 年 1 月~2019 年 5 月在 NICU 收治的 84 例接受机械通气支持治疗的早产儿为研究对象,按照随机数字表法分为试验组和参照组,各 42 例。两组在撤机前按负荷剂量[20 mg/(kg·d)]用枸橼酸咖啡因,参照组采取常规维持量[5 mg/(kg·d)],试验组采取高维持量[10 mg/(kg·d)],对比两组撤机成功率、机械通气时间、用氧天数及 NICU 治疗时间,观察两组不良反应发生情况。结果:试验组撤机成功率为 97.62%,高于参照组的 87.20%($P<0.05$);试验组的机械通气时间、用氧天数、NICU 治疗时间均短于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组撤机后不良反应发生率为 7.14%,参照组为 2.90%,组间比较无显著性差异($P>0.05$)。结论:高维持量应用枸橼酸咖啡因能有效提升早产儿撤机成功率,缩短辅助通气时间,不良反应较少,近期疗效更确切。

关键词:早产儿;枸橼酸咖啡因;撤机成功率;并发症

中图分类号:R722.6

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.06.019

新生儿临床抢救技术的发展及机械辅助通气的广泛应用,使早产儿存活率获得显著提升,但相关并发症发生率也随之升高,特别是支气管、肺泡发育不良会增加极低体质量早产儿的致死率和致残率。早产儿通常需进行机械通气治疗,但因呼吸系统发育不全,呼吸肌力不足,在撤机后往往因呼吸暂停而再次进行机械通气。临床研究表明^[1],长期氧疗、机械通气是早产儿发生慢性肺部病变的主要因素,因而如何成功尽早撤机,恢复早产儿自主呼吸是临床需重视和解决的问题。临床上甲基黄嘌呤类药物可有效改善膈肌收缩性,增加通气量,提高中枢神经系统兴奋性,有助于拔管撤机,提高撤机成功率^[2]。但是当前国内临床对于此类药物维持剂量尚无明确统一界定。本研究观察我院 NICU 收治的 84 例机械辅助通气治疗早产儿撤机用药,旨在探讨枸橼酸咖啡因的用法及效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 以我院 2018 年 1 月~2019 年 5 月 NICU 收治的 84 例机械辅助通气早产儿为研究对象。纳入标准:(1)症状、体征、影像学等检查确诊,符合相关诊断标准;(2)胎龄 <32 周;(3)Apgar 评分,5 min 6~8 分;(3)出生时间 <24 h;(4)家属知晓本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)严重感染、先心病、呼吸系统畸形;(2)出生 7 d 内死亡;(3)机械通气 >28 d。按照随机数字表法分为试验组和参照组,各 42 例。试验组男 23 例,女 19 例;胎龄 28~31 周,平均 (29.8 ± 1.4) 周;出生体质量 1.14~2.08 kg,平均 (1.23 ± 0.14) kg。参照组男 22 例,女 20 例;胎龄 29~31 周,平均 (30.1 ± 1.2) 周;出生体质量 1.12~2.10 kg,平均 (1.25 ± 0.20) kg。两组一般资料(性别、胎龄、出生体质量)对比无显著性差异($P>$

0.05)。本研究经我院医学伦理委员会同意及批准。

1.2 治疗方法 两组早产儿均置于保温箱内,行鼻式持续气道正压通气(NCPAP)支持治疗,并给予原发病治疗,补液、营养支持、保暖、纠正水电解质及酸碱失衡等治疗,呼吸窘迫患儿给予适量肺表面活性剂替代治疗,200 mg/kg,气管内给药,必要时重复用药。无创辅助正压通气,采用 NCPAP 模式,呼吸末正压(PEEP)初调为 6 cm H₂O,依照外周血氧饱和度(SpO₂)调整 FIO₂,SpO₂ 目标值是 90%~94%,在病情稳定后逐步调整 PEEP <4 cm H₂O,FIO₂ <0.3 ,在无呼吸暂停、心动过缓,经皮氧饱和度(TcSO₂)降低,呼吸做功未增加的情况下可撤机。试验组在拔管前给予枸橼酸咖啡因(国药准字 H20184023),负荷剂量 20 mg/kg,30 min 内静脉给药,24 h 后按 10 mg/(kg·d)维持至拔管,10 min 内静脉给药;参照组按试验组负荷剂量给药,24 h 后按 5 mg/(kg·d)维持至拔管,10 min 内静脉给药。

1.3 撤机指征 根据以下指征计划或实施拔管撤机:(1)原发病病情控制并明显好转;(2)恢复自主呼吸;(3)同步间歇指令通气(SIMV)或者压力支持等通气时,较低通气状态下动脉血气指标无异常。

1.4 观察指标 (1)比较两组撤机成功率,在用药后 48 h 内完成撤机,并在撤机 24 h 内未发生呼吸暂停或呼吸窘迫,或在拔管撤机后 72 h 内反复出现呼吸窘迫,但是不需要重新插管通气的视为成功;在用药 48 h 内不能撤机,或者在撤机后 72 h 内仍出现频繁呼吸窘迫,需重新进行辅助通气,视为失败。(2)比较两组临床效果,机械通气时间、NICU 治疗时间、用氧天数。(3)比较两组不良反应发生情况(喂养不耐受、心动过速、高血糖、水电解质紊乱)。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS20.0 统计学软件

分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组撤机成功率对比 治疗后,试验组撤机成功 41 例,成功率为 97.62%;参照组撤机成功 35 例,成功率为 83.33%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $\chi^2 = 26.003$)。

2.2 两组临床效果对比 治疗后,试验组患儿的机械通气时间、用氧天数以及 NICU 治疗时间均短于参照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床效果对比($d, \bar{x} \pm s$)				
组别	n	机械通气时间	NICU 治疗时间	用氧天数
试验组	42	7.13 $\pm$ 2.20	42.17 $\pm$ 2.103	21.37 $\pm$ 3.04
参照组	42	9.07 $\pm$ 2.32	47.33 $\pm$ 2.26	23.80 $\pm$ 3.47
t		8.028	7.284	9.102
P		0.017	0.001	0.000

2.3 两组不良反应发生情况对比 撤机后,试验组不良反应总发生率为 7.14%,低于参照组的 9.52%,但组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况对比[例(%)]						
组别	n	喂养不耐受	心动过速	高血糖	水电解质紊乱	总发生
试验组	42	1 (2.38)	1 (2.38)	0 (0.00)	1 (2.38)	3 (7.14)
参照组	42	1 (2.28)	0 (0.00)	2 (4.76)	1 (2.38)	4 (9.52)
χ^2						0.252
P						0.433

3 讨论

机械辅助通气是临床治疗早产儿呼吸暂停、呼吸窘迫等最具安全性和有效性的方法,主要通过改善和提高功能残气量与肺容积,确保气道处在扩张状态,从而提高功能残气量。但患儿恢复自主呼吸,拔管撤机是一个棘手问题,机械通气时间增加可能会出现多种并发症,且机械通气时间越长,气道损伤、肺损伤以及呼吸机相关性肺炎等并发症发生风险越大,死亡率会越高。所以,临床上积极探究与早产儿成功撤机的配合治疗方法。

甲基黄嘌呤类药物是治疗早产儿呼吸暂停常用有效药物,氨茶碱、咖啡均属于其甲基衍生物,两者的药理作用基本相似,但作用强度有较大差异。氨茶碱的安全性较小,通常在用药后会出现喂养不耐受、心动过速、高血糖及电解质紊乱等不良反应^[3]。咖啡因属于中枢神经系统兴奋剂,其主要作用机制^[4]: (1) 咖啡因可增加脏器对 CO₂ 敏感性,同时降低 CO₂ 阈值,在动脉 PCO₂ 水平时可以产生刺激呼吸的作用; (2) 咖啡因为非选择性腺苷受体拮抗剂,主要阻断 A1 和 A2a 受体发挥其药理作用, 且对腺苷

受体作用会引起继发性去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT、乙酰胆碱和谷氨酸等神经递质释放^[5]; (3) 早产儿的胎龄越小,膈肌越易疲劳,胸壁易变形对膈肌运动有反射性抑制,使得膈肌发育不佳,胸壁前后径短。咖啡因通过增加细胞内 Ca²⁺ 浓度和肌质网对 Ca²⁺ 通透性,改善和强化膈肌收缩,减轻膈肌运动的疲劳度,同时改善呼吸肌收缩力,进而提升心脏排出,增强氧合作用,减少低氧血症发生,改善肺通气。有研究显示^[6],在出生 24 h 内用咖啡因预防性治疗可有效提高肺表面张力和肺功能。动物实验研究表明,接受机械通气的早产儿服用咖啡因后,气道阻力显著降低,顺应性显著增强,改善肺脏气体交换功能^[7]。但枸橼酸咖啡因在应用中可能会出现易激惹、烦躁、心动过速、高血压等不良反应。大多和用药剂量及浓度有关,临床用药中一旦出现不良反应必须及时测定血浆药物浓度,并要适当减少剂量和降低浓度。因此,临床上如增大剂量首先要考虑用药安全性。有研究表明,枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停治疗中的有效浓度在 5~20 mg/L,在确保药效同时,浓度低于 50 mg/L 时不良反应发生率很低,临床安全性更高。现阶段国内外主要关注用药负荷量和(或)维持剂量是否能确保早产儿稳定的用药浓度。然而,在增加和(或)维持剂量时,应充分考虑易感患儿中给药方法与咖啡因浓度间的关系。早产儿出生后 7 d 内的咖啡因清除率会增加,半衰期减少,加上肝酶系统不成熟的代谢能力,同时也取决于肾脏功能的作用,在出生后 8 周内自 120 h 减少到 60 h。本研究结果显示,试验组成功撤机率为 97.62%,高于参照组的 83.33% ($P < 0.05$)。且试验组患儿的通气时间、用氧天数以及 NICU 治疗时间均显著短于参照组 ($P < 0.05$)。由此表明,适当增加维持量有助于提高撤机成功率,提高临床疗效。同时,试验组不良反应总发生率为 7.14%,低于参照组的 9.52%,但组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$),表明增加枸橼酸咖啡因维持量不会增加不良反应发生风险。

综上所述,为提高早产儿成功率,在早产儿围拔管期间应用高维持剂量的枸橼酸咖啡因可显著提高撤机成功率,同时能够有效缩短辅助通气时间,实现良好的近期疗效,值得临床应用。

参考文献

[1]卢金淼,朱琳,李静,等.枸橼酸咖啡因在早产儿和足月新生儿中的药动学及其在呼吸暂停治疗中的应用进展[J].中国药理学杂志,2017,52(21):1884-1888
[2]肖景霞,张成云,安丽花.枸橼酸咖啡因应用于极早早产儿的临床疗效分析[J].中国中西医结合儿科学,2019,11(1):69-71 (下转第 81 页)

2.2 两组治疗前后血糖水平比较 治疗 3 个月后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平均较治疗前显著降

低, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)		2 h PG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
研究组	43	9.28± 1.76	6.13± 0.74*	11.35± 2.19	8.27± 1.26*	8.79± 2.01	6.63± 1.18*
对照组	43	9.21± 1.54	7.10± 1.05*	11.20± 1.95	10.35± 1.12*	8.72± 1.83	7.83± 1.04*
t		0.196	4.952	0.335	8.091	0.169	5.003
P		0.845	<0.001	0.738	<0.001	0.866	<0.001

注: 与本组治疗前相比, * $P<0.05$ 。

2.3 两组低血糖发生情况比较 研究组发生低血糖 2 例, 发生率为 4.65% (2/43)。对照组发生低血糖 6 例, 发生率为 13.95% (6/43)。研究组低血糖发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=1.240, P=0.265$)。

3 讨论

近年来, 由于多数 2 型糖尿病患者长期服用磺脲类药物, 导致磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病发生率呈逐渐升高趋势。相关数据统计显示, 磺脲类药物继发性失效糖尿病每年发生率占糖尿病发病率的 5%~15%, 5 年累积发生率则高达 50%, 日益成为临床治疗糖尿病的难题^[2]。目前 2 型糖尿病磺脲类药物继发性失效发生机制尚未完全明确, 普遍认为可能与胰岛细胞功能进行性衰退密切相关^[3-4]。因此, 临床针对此类患者应采取更为合理、可靠的治疗方式, 以改善患者胰岛细胞功能, 控制血糖水平。

甘精胰岛素是临床治疗磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病患者常用药物, 属于人工合成的胰岛类似物, 经由皮下注射进入机体后, 可相对稳定、持续释放胰岛素单位, 有利于控制且维持血糖水平, 还可恢复患者对药物敏感性, 改善胰岛细胞功能^[5]。但单独应用时存在疗效不明显、不良反应多等局限性, 需联合其他药物共同治疗。因此, 本研究在甘精胰岛素治疗基础上联合应用阿卡波糖片治疗磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病患者, 结果显示研究组治疗总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 提示两者联合可取得显著疗效。阿卡波糖片是临床最常见 α -糖苷酶抑制剂之一, 可通过抑制人体肠道分解多糖, 避免小肠吸收碳水化合物, 达到减少血糖飘移, 降低血糖水平的目的^[6]。且阿卡波糖片还可加快胰高血糖素、胆囊

收缩素释放, 抑制胃部排空, 从而有效降低患者食欲, 明显控制餐后血糖水平^[7]。本研究中, 治疗 3 个月后研究组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平低于对照组 ($P<0.05$), 提示阿卡波糖片 + 甘精胰岛素可明显降低磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病患者血糖水平。分析原因主要在于甘精胰岛素具有补充基础胰岛素作用; 阿卡波糖片具有降低餐后血糖指标作用, 两者联合应用可有效提高血糖达标率^[8]。研究组低血糖发生率仅为 4.65%, 提示阿卡波糖片 + 甘精胰岛素治疗发生低血糖风险低。

综上所述, 阿卡波糖片 + 甘精胰岛素应用于磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病患者治疗疗效显著, 可明显降低患者血糖水平, 且低血糖发生率低。

参考文献

[1]李翔,祁梅,史春.西格列汀联合门冬胰岛素 30 治疗磺脲类药物继发性失效 2 型糖尿病临床观察[J].中国医师进修杂志,2016,39(3): 258-260

[2]李冬玲,李远,陈燕铭.甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖治疗磺脲类药物继发性失效的 2 型糖尿病的疗效观察[J].现代药物与临床, 2017,32(3):423-427

[3]马剑,王春儿.胰岛素泵持续输注门冬胰岛素强化治疗对磺脲类药物继发性失效的 T₂DM 患者胰岛功能与炎性因子的影响[J].江苏医药,2016,42(14):1592-1595

[4]莫小庆,黄春,周波,等.沙格列汀联合二甲双胍对磺脲类失效的 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响[J].西北药学杂志,2018,33(3):395-398

[5]杨华,许学忠,祁平,等.甘精胰岛素注射液联合阿卡波糖片治疗继发性磺脲类药物失效的 2 型糖尿病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(3):219-221

[6]刘莹,李喆.甘精胰岛素注射液联合阿卡波糖片治疗磺脲类继发性失效的 2 型糖尿病的疗效[J].中国社区医师,2018,34(16):30,32

[7]刘勇华,涂萍,吴和平.甘精胰岛素注射液联合格列美脲片和阿卡波糖片治疗磺脲类药物继发性失效的 2 型糖尿病患者效果分析[J].黑龙江医学,2018,42(1):63-64

[8]李革.阿卡波糖片联合甘精胰岛素治疗继发性磺脲类药物失效的 2 型糖尿病的价值[J].医学理论与实践,2018,31(13):1930-1931

(收稿日期: 2020-01-18)

(上接第 44 页)

[3]刘芳,涂燕青,王景香.纳洛酮联合氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效[J].实用中西医结合杂志,2015,15(7):54-55

[4]谭艳鸣,段妮,易明,等.不同剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的临床应用[J].中国新生儿科杂志,2016,31(2):129-132

[5]黄琴,谭田,余加林.枸橼酸咖啡因对改善早产儿辅助通气及呼吸暂

停的临床疗效观察[J].儿科药理学杂志,2016,22(12):8-13

[6]Mohammed S,Nour I,Shabaan AE,et al.High versus low-dose caffeine for apnea of Prematurity a randomized controlled trial[J].Eur J Pediatr,2015,174(7):949-956

[7]张李霞,徐景武,高平明.枸橼酸咖啡因在早产儿撤机中的应用[J].热带医学杂志,2017,17(4):514-516,529

(收稿日期: 2019-12-09)