

极 / 超早产儿呼吸暂停防治研究

——不同时机无创正压通气联合咖啡因对呼吸暂停防治研究

李芸芸^{1,2} 王伏东¹ 蒋丽军¹ 梁欢¹ 吴明赴¹

1. 扬州大学附属医院儿科 江苏扬州 225000

2. 扬州大学医学院 江苏扬州 225000

摘要: 目的 不同时机应用非侵入性正压通气联合枸橼酸咖啡因对极 / 超早产儿呼吸暂停的预防、治疗、氧合状况及近期预后的影响。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月本院新生儿科新生儿重症监护病房 (NICU) 收治的符合纳入标准的 66 例极 / 超早产儿进行研究。其中我院出生的 32 名早产儿是观察组; 由扬州地区基层医院转入的 36 名早产儿是对照组。观察组生后立即应用 nCPAP 联合枸橼酸咖啡因治疗, 对照组转入本院 NICU 或转运途中使用 nCPAP 联合枸橼酸咖啡因治疗。两组患儿性别、胎龄、产前激素使用等方面均无明显差异 ($P > 0.05$), 对两组患儿的治疗效果及近期对极 / 超早产儿的预后影响进行了比较。结果 观察组的呼吸暂停发生率比对照组低, 且与对照组相比, 观察组呼吸暂停消失的时间更短 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 观察组的 PH、动脉血氧分压 (PaO₂) 较高, 与对照组相比, 动脉二氧化碳分压 (PaCO₂) 较低 ($P < 0.05$)。观察组在停用非侵入式呼吸机后, 需转用较对照组明显较少的低流量吸氧比例, 且观察组较对照组使用较短的无侵入式呼吸机及住院时间 ($P < 0.05$)。观察组并发症的发生率显著低于对照组, 如呼吸暂停发生率、喂养不耐受、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 等 ($P < 0.05$)。结论 早期应用非侵入式呼吸机正压通气联合咖啡因治疗, 可改善临床预后及极 / 超早产儿的氧合状况, 减少住院时间, 减少不耐喂养及 BPD 等并发症的发生, 对预防及治疗极 / 超早产儿的呼吸暂停有明显优势。

关键词: 无创通气; 早产儿; 呼吸暂停; 早期管理; 预后

在早产儿中, 呼吸暂停现象较为普遍, 尤其是在极早产和超早产的婴儿中。早产儿在呼吸暂停后脑部会出现缺氧性损伤, 不同程度的损伤还会发生在肠胃、肝脏等重要脏器上。通常采用适当的物理刺激、给氧、氨茶碱、咖啡因等治疗, 严重者可以应用机械通气^[1]。极早产儿和超早产儿由于肺发育成熟度较低以及肺表面活性物质生成不足, 导致肺泡表面张力增高, 从而引发肺顺应性减弱, 这是导致呼吸暂停的主要内在因素之一。基于这一认识, 人们对早产儿出生后的早期管理工作更为重视。2019 版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 防治指南推荐有患 RDS 风险的早产儿, 在早期分娩后均应生后立即接受 CPAP 支持, 其优点是减少并发症, 安全性好^[2-3]。有鉴于此, 研究在不同时机应用 NCPAP 联合枸橼酸咖啡因, 重视新生儿重症监护病房 (NICU) 技术, 针对早产儿呼吸暂停的预防、治疗、氧合状况、并发症及近期预后的影响, 为早产儿的预后改善

及后续发育提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 NICU 治疗的极 / 超早产儿为研究对象, 时间为 2018 年 1 月至 2020 年 12 月。本院出生, 新生儿科医师进产房或手术室, 即刻使用 nCPAP 呼吸支持治疗, 将此 32 例应用多功能暖箱接入 NICU 后加用咖啡因治疗的早产儿作为观察组; 在外院出生的 36 名早产儿, 在生后数小时转到本院的 NICU, 作为对照组, 应用 NCPAP 与咖啡因联合治疗。纳入标准 1) 胎龄 ≤ 32 周; 2) 符合《实用新生儿学》中的诊断标准的有呼吸暂停、BPD 等; 3) 具备无创通气辅助治疗指征; 4) 资料齐全; 排除标准 1) 合并先天性心脏病; 2) 脑病、代谢性疾病及重要脏器功能不全者; 3) 先天性的严重发育畸形; 4) 数据没有连续或中途退出现象。观察组中男 19 例, 女 13 例; 胎龄 26-32 周, 平均 30.9 ± 1.5

周; 平均出生体重 $1326.23 \pm 276.2\text{g}$, 其中出生体质量 (very low birth weight, VLBW) 极低早产儿 22 例, 出生体质量 (extremely low birth weight, ELBW) 超低早产儿 2 例; 对照组中男 16 例, 女 20 例; 胎龄 26–32 周, 平均 30.8 ± 1.2 周; 平均出生体重 $1364.3 \pm 192.0\text{g}$, 其中 VLBW 早产儿 25 例, ELBW 早产儿 2 例。两组患儿性别、产前激素的使用、分娩方法上无明显差异 ($p > 0.05$), 两组患儿比较有意义, 见表 1。此研究经扬州大学附属伦理委员会审定通过 (2020–YKL06–03)。

1.2 方法

包括多功能保暖保湿温箱的使用、心电监护、经皮血氧饱和度持续监测、生长发育所需热卡的提供、感染的适当预防和治疗等, 两组早产儿均用以上常规支持进行治疗。观察组患儿本院出生后, 由事先准备好的新生儿科医师进入产房或手术室, 立即给予 nCPAP 呼吸支持, 呼吸机初始设置值为, 呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) $5\text{--}6\text{cmH}_2\text{O}$, 吸氧浓度为 25%~40%, 具体数值根据患儿动脉血氧实时分压值调整, 温箱运转入 NICU 后, 加咖啡因 (上海禾丰制药有限公司, 规格: 1ml: 20mg) 治疗, 首日用量为枸橼酸咖啡因 20 mg/kg , 缓慢静脉注射治疗, 24h 后维持

计量 5 mg/kg , 每 24h 缓慢注射一次; 对照组患儿均由基层医院经转运入住我院 NICU 后进行上述联合治疗, 入院平均时间为 1–3h。

1.3 观察指标

(1) 氧合状态包括 PH、PaO₂、PaCO₂ 在治疗前以及治疗 24 小时后的值, 用氧时间、无创呼吸机使用时间和住院时间, 呼吸暂停的发生率和持续时间都包括在内。

(2) 记录 BPD、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、喂养不耐受等病例数。

1.4 统计学分析

本研究采用 SPSS25.0 软件对计量、计数资料实施检验, 计量资料采用 t 检验, 以均数 $\pm$ 标准差表示; 计数资料采用卡方检验, 以率 (%) 表示。以 $P < 0.05$ 为指标, 具有统计学上的差异。

2 结果

2.1 一般资料

在性别、胎龄、出生体重、产前激素使用、分娩方式等方面对两组患儿进行比较, 无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 1 早产儿性别对比、胎龄对比、出生体质量对比

项目	观察组	对照组	统计值	P
例数	32	36		
性别 (男 / 女)	19/13	16/20	$t=0.39$	> 0.05
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.9 ± 1.5	30.8 ± 1.2	$t=0.97$	> 0.05
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1326.3 ± 276.2	1364.3 ± 192.0	$\chi^2=2.46$	> 0.05
产前使用激素 (例)	21 (70.0%)	19 (63.3%)		
分娩方式 (顺产 / 剖宫产)	12/20	12/24	$\chi^2=0.3$	> 0.05

2.2 两组需转用低流量吸氧的时间对比、无创呼吸机使用时间 & 住院时间对比

小于对照组, 且观察组使用无创呼吸机的时间及住院时间均较短 ($P < 0.05$)。

观察组停用无创呼吸机后需转用低流量吸氧比例明显

表 2 两组早产儿转成低流量吸氧比例、使用无创呼吸机时间和住院时间对比

指标	观察组	对照组	统计值	P
转为低流量吸氧比例 (%)	15.63 (5/32)	30.56 (11/36)	$\chi^2 = 7.11$	0.07
无创呼吸机使用时间 (d)	5.17 ± 4.88	7.23 ± 7.35	$t = 19.33$	0.01
住院时间 (d)	29.70 ± 7.91	34.27 ± 7.39	$t = 31.23$	< 0.05

2.3 两组早产儿治疗 24h 后及初血气分析值对比

治疗前, pH、PaO₂ 及 PaCO₂ 两组早产儿无明显差别 ($P > 0.05$); 治疗后, 与对照组相比, 观察组 pH、PaO₂ 较高, PaCO₂ 较低, 且观察组血气分析指标较对照组更理想 ($P < 0.05$)。

表 3 两组早产儿治疗 24h 后血气分析值对比

指标	时间点	观察组 (n=32)	对照组 (n=36)	t	P
pH	治疗前	7.19 ± 0.04	7.10 ± 0.03	1.31	0.55
	治疗 24h 后	7.38 ± 0.03	7.34 ± 0.06	2.36	< 0.05
PaO ₂ (mmHg)	治疗前	58.1 ± 7.5	55.2 ± 8.3	1.07	0.41
	治疗 24h 后	88.2 ± 6.4	72.1 ± 7.5	2.53	< 0.05
PaCO ₂ (mmHg)	治疗前	55.6 ± 5.8	58.5 ± 6.3	1.15	0.76
	治疗 24h 后	41.3 ± 5.0	43.1 ± 5.3	4.52	< 0.05

2.4 两组呼吸暂停的发生率、呼吸暂停持续的时间比较 组的呼吸暂停持续时间要短 ($P < 0.05$)。
与对照组相比, 观察组呼吸暂停的比例较低, 且观察

表 4 两组早产儿呼吸暂停对比

指标	观察组	对照组	统计值	P
呼吸暂停发生率 (%)	46.88 (15/32)	83.33 (30/36)	$\chi^2=24.27$	<0.05
呼吸暂停消失时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	5.6 ± 9.80	8 ± 7.23	$t=9.20$	<0.05

2.5 两组早产儿合并症发生率比较 NEC、IVH; 观察组总体近期预后要好于对照组 ($P < 0.05$)。
观察组比对照组低的是早产儿喂养不耐受、BPD、

表 5 两组早产儿并发症比较 (%)

组别	喂养不耐受	BPD	NEC	PDA	IVH	总体
观察组 (n=32)	17 (51.13)	4 (12.50)	3 (9.35)	13 (40.63)	18 (56.25)	
对照组 (n=36)	24 (66.67)	9 (25.00)	5 (3.13)	17 (47.22)	25 (69.44)	
χ^2	3.62	1.98	0.09	2.55	1.52	10.81
p	<0.05	<0.05	0.85	0.11	0.22	0.001

3 讨论

在极 / 超早产儿中, 伴有青紫、心率变慢的呼吸暂停尤为常见。其与胎龄、出生体重成反比。早产儿的呼吸中枢发育不健全, 呼吸系统组织没有发育成熟, 造成调节功能较弱, 肺顺应性较差, 肺的代偿能力不足, 使其容易呼吸暂停, 对极 / 早产儿的存活质量造成严重影响^[1]。频繁的、持续时间长的呼吸暂停很容易造成患儿脑以及全身器官产生严重损伤^[3-4]。因此, 临床上需要采取有效的防治措施来避免、减少呼吸暂停, 为早产儿呼吸管理提供依据。

在我国, 极 / 超早产儿通常伴随着极 / 超低出生体重婴儿, 其中 VLBW、ELBW 早产儿发生率分别为 0.7% 和 0.2%^[6], 这类早产儿由于各器官系统均处于发育不成熟的状态, 需要专业的救护措施和团队的介入来帮助其改善生存质量^[8-9]。VLBW、ELBW 早产儿于三级医疗机构接受分娩管理, 并在出生后即刻转入重症监护, 是确保其存活并最大限度减少损伤的首要且至关重要步骤。若未能迅速实施恰当的复苏手段, 可能会加剧病情, 对预后造成深远的不良影响, 乃至危及生命^[7]。这一出生后的紧急时段, 常被誉为“黄金数分钟”乃至“黄金首小时”, 涵盖了产房内的初步复苏、安全转运以及 NICU 的专业技术支持等一系列干预措施, 诸如呼吸与循环系统的支持, 以及体温稳定、血糖水平监测、内部环境稳定的维持等^[8], 尽可能避免和减少对新生儿损伤, 从而降低严重并发症及后遗症的发生。而关键在于加强产房复苏技术的精进和新生儿科医疗护理团队的建设, 这与目前推崇的 NICU 技术前移到产房的理念相契合, 包括提前预热暖箱为

早产儿保暖、心电和经皮血氧饱和度监测、合理用药防治感染、静脉和肠道营养支持以及早期无创呼吸支持等一系列措施。极 / 超早产儿可以获得生后的第一道保障。因此早产儿出生后“黄金 1 小时”内的妥善处理, 对其预后影响意义重大^[8-9]。

极 / 超早产儿生后易发生暂时性呼吸困难, 易患 RDS^[10], 因肺泡表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 生成不足, 使肺扩张不完全, 肺顺应性差^[11]。因此, 生后常需要外源性呼吸机通气支撑才能维持肺泡开放, 建立规律的呼吸^[12-13]。2019 版欧洲新生儿 RDS 防治指南推荐有 RDS 风险的早产儿, 均应出生后立即接受 CPAP 支持^[2], NCPAP 对早产儿提供整个呼吸周期的压力, 使早产儿的肺泡功能残气量增加, 肺泡表面张力降低, 肺氧合功能提高^[2], 本研究中, 经过治疗, 与对照组相比, 观察组 pH、PaO₂ 较高, PaCO₂ 较低, 且观察组血气分析指标较对照组更理想 ($P < 0.05$), 此结论同前指南所述; 同时, 持续的呼吸道正压通气具有一定的带动作用, 使患儿减少了呼吸做功, 提高了呼吸效率, 进而抑制了肋间神经的反射, 从而起到预防或减轻呼吸暂停的发生。而咖啡因作为腺苷受体拮抗剂, 可使延髓呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性增强^[14-15]。早期两者连用, 可使脑的继发性损伤降低。此外, 咖啡因的半衰期较长 (约 100 h), 早期给药可更快达到血药稳态, 缩短呼吸不稳定期^[16-18]。

本研究中的观察组来自于我院产科, 产房 / 手术室分娩后就有 NICU 技术团队通过预设好的呼吸机等设备为其提供早期呼吸支持, 给予 nCPAP 治疗, 经多功能暖箱进入

NICU 后立即联合咖啡因进行治疗; 由基层转入的对照组, 入院时龄为 1-3h, 上述联合治疗经 120 转入本院新生儿重症监护室后实施。呼吸暂停发生率在观察组与对照组分别为 46.88%、83.33%, 呼吸暂停消失时间分别为 5.6 天、8 天, 住院时间分别为 29.70 天、34.27 天, 其结果表明, 与对照组相比, 观察组的呼吸暂停发生率有明显下降, 两组的呼吸暂停消失时间及住院时间有明显差异, 且有统计学意义; 研究结果中观察组、对照组 nCPAP 应用平均时间分别为 5.17 天、7.23 天, 呼吸机使用时间观察组比对照组短 2.06 天, 而且观察组停用呼吸机后, 需用低流量吸氧的比例 (15.63%) 也较对照组 (30.56%) 明显下降。其中氧合状况改善观察组同样优于对照组, 治疗 24h 后监测血气分析值发现, 观察组 pH、PaO₂ 均值分别为 7.38、88.2mmHg, 高于对照组的 7.34、72.1mmHg; 同时观察组 PaCO₂ 为 41.3mmHg 低于对照组 43.1mmHg, 观察组血气分析指标较对照组更为理想 ($P < 0.05$), 这表示早期应用 nCPAP 患儿由于气道获得合适的正压, 使其肺泡得到适当扩张, 气体交换更有效, 从而迅速改善患儿氧合状况^[5]。此外, 有多个既往研究结果显示早期给予极 / 超早产儿无创正压辅助通气, 能使早产儿 BPD 发生率明显下降^[19], 本研究中观察组 BPD 发生率同样明显低于对照组, 且喂养不耐受出现比例也明显减少 ($P < 0.05$); 不过, 与对照组相比, PDA、NEC 及 IVH 发生率下降却不明显 ($P > 0.05$), 早产儿胎龄和出生体重是相关并发症独立危险因素, 可扩大样本, 以便开展更深入的研究。

本研究结果表明, 使用 NCPAP 联合咖啡因对早产儿呼吸暂停的防治效果显著, 尽早应用效果更佳, 可减少住院期间并发症的发生, 改善早产儿预后, 缩短住院时间, 进而降低住院费用, 具有经济学价值。早期联合治疗后呼吸暂停的发生率较低, 消失时间较短, 应用 NCPAP 可使整体用氧时间明显减少, 从而减少了早产患儿长时间、高浓度吸氧过程中所产生的毒副作用^[17-18]。同时在治疗过程中加用加温湿化装置, 就能保持呼吸道的通畅程度, 维持气道的完整性, 表明采用 nCPAP 对早产儿呼吸暂停具有预防作用。

综上所述, NICU 技术进产房对早产儿早期呼吸管理具有重要优势, 应用持续的呼吸道正压给氧联合咖啡因, 可以预防和治疗早产儿出生后出现的呼吸暂停、改善患儿的氧合、减少并发症、改善早产儿的预后, 为其后续生长发育打下坚实基础。

参考文献:

- [1] Li SJ, Feng Q, Tian XY, et al. Delivery room resuscitation and short-term outcomes of extremely preterm and extremely low birth weight infants: a multicenter survey in North China[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134.(13): 1561-1568.
- [2] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update[J]. Neonatology, 2019, 115 (4): 432-450.
- [3] 林坚, 许志有, 韩萍, 董战玲, 等. 经鼻持续正压通气联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果. 南昌大学学报 (医学版), 2017, 57(4): 24 ~ 26.
- [4] 黎念, 谭毅. 早产儿呼吸暂停治疗研究进展. 中国临床新医学 2014, 6(7): 558 ~ 563.
- [5] 秦浩, 武梦骅. 无创通气联合咖啡因对新生儿 NRDS 并呼吸暂停的血气分析、氧合状况及并发症的影响. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(4): 175 ~ 179.
- [6] 陈超, 袁琳. 早产儿出生时和生后早期呼吸支持指南解读, 中国实用儿科杂志 2015, 30(2): 108 ~ 111.
- [7] 李晋辉, 母得志. 早产儿临床管理中的热点问题探讨. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版) 2020, 16(1): 1 ~ 7.
- [8] 孙艺, 胡琼燕, 甄宏, 唐晓燕. 早产儿生后黄金 1 小时救护措施的研究进展. 四川医学 2021, 42(2): 200 ~ 204.
- [9] 江苏省 NICU 母乳喂养质量改进临床研究协作组. 极低 / 超低出生体重儿经验性使用抗生素与早期结局关系的临床研究 [J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2023, 38(2): 80-85.
- [10] Harriman TL, Carter B, Dail RB, et al. Golden hour protocol for preterm infants: a quality improvement project[J]. Adv Neonatal Care, 2018, 18(6): 462-470.
- [11] 张丹, 邵玉, 富建华, 等. 咖啡因在极 / 超低出生体重早产儿机械通气撤机中应用的临床疗效 [J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(4): 254-257.
- [12] 钱苗, 余章斌, 陈小慧, 等. 不同强度复苏的出生体重 <1500g 早产儿临床特征分析——多中心回顾性调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(06): 593-598.
- [13] 江苏省新生儿复苏临床研究协作组. 江苏省 28 家医院胎龄 <32 周早产儿早期稳定管理状况调查 [J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2023, 38(1): 12-17.
- [14] 赵鹏, 林晓璐. 加温湿化高流量鼻导管通气联合枸

枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果观察 [J]. 反射疗法与康复医学, 2024, 5(15): 131-134.

[15] 任永勤, 成晓燕. 加温加湿高流量鼻导管通气与经鼻持续气道正压通气分别联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停反复发作的效果及对预后结局的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(17): 95-99.

[16] 李慧丽. 早产儿呼吸暂停采取 NCPAP 联合枸橼酸咖啡因治疗的临床效果分析 [J]. 中国实用医药, 2024, 19(06): 1-5.

[17] 刘大伟, 高艳. 枸橼酸咖啡因联合经鼻双水平气道正压通气治疗早产儿呼吸暂停的临床效果 [J]. 中国当代医

药, 2023, 30(27): 97-100.

[18] 王威, 刘雨露. 枸橼酸咖啡因联合无创间歇正压通气治疗早产儿呼吸暂停的临床研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(07): 37-38+44.

[19] 赵小鹏, 吕回, 陆琰, 等. 早期无创呼吸支持结合暂时性气管插管 PS 应用治疗新生儿呼吸窘迫综合征失败的高危因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(18): 3093-5

作者简介:

李芸芸 (1998—), 女, 汉族, 湖南省郴州市人, 本科, 单位: 扬州大学, 研究方向: 儿科学、新生儿、早产儿方向。