

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.023

❖ 临床研究 ❖

肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因治疗 NRDS 疗效及其对患者血气指标、炎症因子的影响

唐云, 张琳

(常州市妇幼保健院新生儿科, 常州医学中心, 南京医科大学, 江苏 常州 213000)

【摘要】目的: 探究肺表面活性物质(PS)联合枸橼酸咖啡因(CC)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)疗效。**方法:** 回顾性分析收治的 NRDS 患儿资料, 根据治疗方法的不同分为 PS 组(给予基础治疗联合 PS 治疗)和 CC + PS 组(在 PS 组基础上联合应用 CC 治疗), 应用倾向性匹配评分法, 每组各纳入 103 例。比较两组患儿临床指标, 治疗前后动脉血气指标[氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、血氧饱和度(SpO_2)、剩余碱(BE)]、炎症指标和不良反应。**结果:** CC + PS 组给氧时间、机械通气时间、住院时间均低于 PS 组($P < 0.05$); 治疗后, 两组 PaO_2 、 SpO_2 、pH 值均升高($P < 0.05$), 且 CC + PS 组高于 PS 组($P < 0.05$); PaCO_2 、hs-CRP、IL-18、NLR 炎症指标水平均下降($P < 0.05$), 且 CC + PS 组低于 PS 组($P < 0.05$)。**结论:** PS 联合 CC 可缩短 NRDS 患儿机械通气时间和住院时间, 改善其炎症状态, 且具有良好安全性, 值得临床应用。

【关键词】 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质; 枸橼酸咖啡因; 血气指标; 超敏 C 反应蛋白

【中图分类号】 R722.1

【文献标志码】 A

Efficacy of pulmonary surfactant combined with caffeine citrate on NRDS and its influence on blood gas indicators and inflammatory factors of patients

TANG Yun, ZHANG Lin

(Department of Neonatology, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of pulmonary surfactant (PS) combined with caffeine citrate (CC) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** The data of children with NRDS were retrospectively analyzed. According to different treatment methods, the above children were divided into PS group (basic treatment combined with PS treatment) and CC + PS group (CC treatment on the basis of PS group), and 103 cases were included in each group by propensity matching scoring method. The clinical indicators, arterial blood gas indicators [partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), blood oxygen saturation (SpO_2), base excess (BE)] and inflammatory indicators before and after treatment and adverse reactions were compared between groups. **Results:** The oxygen supply time, mechanical ventilation time and hospitalization time were shorter in CC + PS group than those in PS group ($P < 0.05$). After treatment, the PaO_2 , SpO_2 and PH value were enhanced in both groups ($P < 0.05$), and the CC + PS group was higher than the PS group ($P < 0.05$). The PaCO_2 , hs-CRP, IL-18, NLR, and inflammatory indicators were decreased ($P < 0.05$), and the CC + PS group was lower than the PS group ($P < 0.05$). **Conclusion:** PS combined with CC can shorten the mechanical ventilation time and hospitalization time of NRDS children, improve the inflammatory status, and has good safety, which is worthy of clinical application

【Key words】 Neonatal respiratory distress syndrome; Pulmonary surfactant; Caffeine citrate; Blood gas indicators; Hypersensitive C-reactive protein

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是一种以早产和晚期早产儿为主的呼吸系统疾病, 主要症状表现为新生儿呼吸困难、心率下降、呼吸暂停等。目前普遍认为

NRDS 的发生与肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)合成不足或缺乏有关^[1]。目前, 我国 NRDS 的致残率和死亡率较高, 且 NRDS 的发病率呈逐年升高趋势, 可能对患儿大脑器官功能造成严重损害,

基金项目: 江苏省常州市卫健委科技项目(QN202131)

作者简介: 唐云(1988-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: tangyun080788@163.com

通讯作者: 张琳。E-mail: jzhanglin@126.com

进而影响患儿正常生长发育^[2]。目前增加血氧水平、给予表面活性剂、并发症治疗及其他综合治疗是 NRDS 治疗原则,应用机械通气等呼吸支持手段是关键措施,可有维持机体充分氧合,防止肺泡萎陷,为患儿提供良好的呼吸支持^[3]。经长期试验证实,通过气管插管外源性补充 PS 可有效降低 NRDS 患儿的死亡率和改善晚期并发症,PS 治疗已成为 NRDS 的标准治疗方法^[4]。枸橼酸咖啡因 (caffeine citrate, CC) 是一种甲基黄嘌呤类药物,具有兴奋呼吸中枢的作用,是当前临床新生儿呼吸管理的常用药物,被认为是治疗 NRDS 较为安全、有效的药物^[5]。随着 NRDS 研究的不断深入,有研究^[6]发现,在补充 PS 的同时联合 CC 可刺激呼吸中枢,有效改善患儿血气指标及降低并发症发生率。在此研究基础上,为进一步探究 PS 与 CC 联合治疗对患儿气道炎症状态的影响并明确其作用机制,本研究欲探究 PS 联合 CC 对 NRDS 的炎症指标等方面的影响。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		胎龄(周)	出生体质量(kg)	5 min 新生儿 窒息评分(分)	分娩方式	
	男	女				顺产	剖宫产
PS 组($n=103$)	57(55.34)	46(44.66)	31.47 ± 1.18	1.69 ± 0.38	8.15 ± 0.96	45(43.69)	58(56.31)
CC + PS 组($n=103$)	59(57.28)	44(42.72)	31.65 ± 1.23	1.74 ± 0.32	8.23 ± 1.12	48(46.60)	55(53.40)
t/χ^2 值	0.079		1.072	1.021	0.550	0.176	
P 值	0.779		0.285	0.308	0.583	0.674	

1.2 方法

所有患儿均给予机械通气辅助呼吸、营养支持、预防感染等基础治疗,采用双水平正压呼吸机,吸入氧浓度设置为 40% ~ 50%,氧流量 5 ~ 8 L/min,温度 36.9 ~ 37.2 °C,呼吸频率 14 次/min,初始呼气末正压 1.02 ~ 2.04 cmH₂O,每 5 min 增加 1.02 cmH₂O,直至 6.12 cmH₂O,维持 3 ~ 4 mL/kg 的潮气量。PS 组联合注射 PS(华润双鹤药业) 70 mg/kg,每支用 2 mL 注射用水稀释,待药品复温到室温后,应用细塑料导管注入肺内,注入时间 10 ~ 15 s,注意监测患儿呼吸循环情况,必要时在第一次给药 12 ~ 24 h 后重复给药 1 次,最多 3 次。

CC + PS 组在 PS 组基础上联合应用 CC 注射液(华润双鹤利民药业) 20 mg/kg,缓慢输注 30 min,间隔 24 h 后,给予维持剂量 5 mg/kg,输液泵缓慢输注 10 min,连续治疗 7 d。停药后注意观察患儿呼吸情况。

1.3 观察指标

(1) 临床指标:比较两组患儿给氧时间等临床指标。(2) 动脉血气指标:于治疗前后,使用血气分析仪(明德生物,PT 1000)检测两组患儿 PaO₂、

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 3 月至 2023 年 9 月常州市妇幼保健院收治的 206 例 NRDS 患儿为研究对象。纳入标准:(1) 诊断为 NRDS^[7];(2) 出生 24 h 内出现 NRDS;(3) 胎龄 28 ~ 34 周;(4) 在本院接受机械通气者;(5) 临床资料完整者。排除标准:(1) 无有效自主呼吸者;(2) 先天性呼吸系统畸形;(3) 患有严重先天性心脏病等;(4) 患有染色体疾病;(5) 对本研究使用药物过敏者。根据治疗方法的不同分为 PS 组(给予基础治疗联合 PS 治疗)和 CC + PS 组(在 PS 组基础上联合应用 CC 治疗)。应用倾向性匹配评分法(卡钳值设置为 0.01, 1:1 匹配),每组各纳入 103 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获医院理论委员会审批。见表 1。

PaCO₂、SpO₂、血 pH 值。(3) 炎症指标:于治疗前后,采集两组患儿空腹静脉血,检测血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)水平(酶联免疫吸附法),并使用血细胞分析仪(迈瑞医疗,BC-6800)检测外周血中性粒细胞、淋巴细胞,计算中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。(4) 不良反应:记录两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料(胎龄、出生体重、临床指标等)均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较

CC + PS 组给氧时间、机械通气时间、住院时间均低于 PS 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	给氧时间(h)	机械通气时间(h)	住院时间(d)
PS 组 (n=103)	9.14 ± 1.23	11.31 ± 2.10	20.86 ± 2.63
CC + PS 组 (n=103)	8.28 ± 1.27	10.72 ± 2.07	20.12 ± 2.47
t 值	4.937	2.031	2.082
P 值	<0.001	0.044	0.039

2.2 两组患者动脉血气指标比较

治疗前,两组患者 PaO₂、SpO₂、pH 值比较,差异均无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后,两组患者

PaO₂、SpO₂、pH 值均升高 (P < 0.05),且 CC + PS 组均高于 PS 组 (P < 0.05);PaCO₂ 均下降 (P < 0.05),且 CC + PS 组均低于 PS 组 (P < 0.05)。见表 3。

2.3 两组患者炎症指标比较

治疗前,两组患者 hs-CRP、IL-18、NLR 水平比较,差异均无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后,两组患者 hs-CRP、IL-18、NLR 水平均下降 (P < 0.05),且 CC + PS 组均低于 PS 组 (P < 0.05)。见表 4。

表 3 两组动脉血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		SpO ₂ (%)		pH 值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PS 组 (n=103)	48.15 ± 6.23	54.06 ± 4.16 *	62.41 ± 4.15	44.25 ± 6.42 *	67.40 ± 7.31	83.32 ± 5.65 *	7.12 ± 0.12	7.32 ± 0.07 *
CC + PS 组 (n=103)	47.84 ± 6.27	55.76 ± 5.23 *	62.39 ± 4.07	40.18 ± 6.54 *	67.38 ± 7.32	86.23 ± 5.23 *	7.11 ± 0.11	7.44 ± 0.08 *
t 值	0.356	2.582	0.035	4.507	0.020	2.755	0.623	11.457
P 值	0.722	0.011	0.972	<0.001	0.984	0.006	0.534	<0.001

* P < 0.05,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(m · L ⁻¹)		IL-18(ng · L ⁻¹)		NLR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PS 组 (n=103)	20.48 ± 3.58	16.75 ± 2.57 *	4.21 ± 1.13	3.13 ± 1.07 *	12.58 ± 1.75	10.46 ± 1.23 *
CC + PS 组 (n=103)	21.13 ± 3.45	15.23 ± 2.12 *	4.13 ± 1.20	2.85 ± 0.95 *	12.63 ± 1.69	9.42 ± 1.56 *
t 值	1.327	4.630	0.493	1.986	0.209	5.313
P 值	0.186	<0.001	0.623	0.048	0.835	<0.001

* P < 0.05,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者不良反应

两组患儿治疗期间未见药物相关的不良反应。

3 讨论

NRDS 具有病情重、进展快、并发症多、死亡率高的特性,是早产儿呼吸衰竭和死亡的主要病因,同时存活患儿生存质量较差。研究^[8-10]报道,我国部分地区 NRDS 在新生儿中占 1.22% ~ 6.56%,且 NRDS 整体预后较差,尤其是早产儿、低体重儿、巨大儿,重症监护治疗及后续合并症的康复费用给患儿家庭及社会带来巨大的经济压力。目前,临床主要采取机械通气联合 PS 治疗,可降低 NRDS 并发症,增加患儿有效存活率。但仍有部分重症患儿伴发肺部慢性疾病,可能出现呼吸暂停,进而发生脑白质损伤^[11]。CC 具有中枢兴奋和支气管舒张作用,可增强呼吸驱动和改善肺通气量,降低呼吸暂停发作,从而改善患者预后,广泛应用于 NRDS 呼吸管理中^[12]。当前关于 PS 联合 CC 对 NRDS 患儿炎症指标的影响的相关研究较少。

本研究显示,CC + PS 组给氧时间、机械通气时间、住院时间均低于 PS 组,说明 PS 联合 CC 可有效

缩短 NRDS 机械通气时间。国外研究^[13]发现,患有中枢性睡眠呼吸暂停的新生儿在连续服用咖啡因 3 天后,其呼吸暂停、低氧血症和通气不足显著改善。研究^[14-15]报道,应用咖啡因可缩短新生儿在重症监护病房的住院时间和机械通气时间,预防性使用咖啡因甚至可明显降低新生儿机械通气比例,这与本研究结果一致。这主要是因为 CC 为兴奋呼吸药物,其作用机制是较大剂量下可直接兴奋延髓呼吸中枢、使呼吸加深加快、增强二氧化碳感受器敏感性,拮抗腺苷受体而产生兴奋效应,可舒缓支气管,促进患儿自主呼吸,缩短辅助通气时间^[12]。

PaO₂ 是机体缺氧敏感指标,PaCO₂ 反映肺泡通气量水平,SpO₂ 是血液中血氧的浓度,是呼吸循环重要生理参数^[16]。治疗后,CC + PS 组 PaO₂、SpO₂、pH 值均高于 PS 组,PaCO₂ 低于 PS 组,说明 PS 联合 CC 可有效改善组织血管缺氧情况。分析可能原因,CC 可兴奋呼吸中枢,增加呼吸频率,抑制吸气神经细胞腺苷受体,从而提高机体对二氧化碳浓度升高的敏感性和反应能力,缓解低氧血症,促进肺部血氧供应,提高肺顺应性,从而达到改善患儿血气指标的目的^[12]。

CRP 水平异常增高可在一定程度上反映 NRDS 感染的严重程度^[17];IL-18 在多种炎症或感染性疾病中具有重要调节作用。研究^[18]显示,NRDS 血清 IL-18 水平、NLR 水平升高,且与病情严重程度及预后关系密切,IL-18、NLR 可作为 NRDS 患儿病情严重程度及预后的评估指标。另外,有研究发现,胎儿全身炎症反应会对胎儿肺脏等多个器官系统造成损害,是影响胎儿肺发育的重要因素,且炎症因子水平还会随支气管肺发育不良病情加重而升高,评估 NRDS 患儿炎症因子可预测支气管肺发育情况。本研究显示,治疗后,CC + PS 组 hs-CRP、IL-18、NLR 水平均低于 PS 组,说明 PS 联合 CC 可有效抑制 NRDS 炎症状态。刘东等^[19]研究也显示,NRDS 患儿在 CC 治疗后,体内炎症水平下降。Weichelt 等^[20]对经大鼠模型研究表明,咖啡因可减轻氧暴露导致的中性粒细胞和巨噬细胞在肺部的浸润,抑制白细胞介素等促炎介质表达,从而缓解肺损伤。

综上,PS 联合 CC 可缩短 NRDS 患儿机械通气时间和住院时间,改善其炎症状态,且具有良好安全性,值得临床应用。

参考文献

[1] Liu L,Wang Y,Zhang Y,*et al.* Comparison of the Montreux definition with the Berlin definition for neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *European Journal of Pediatrics*,2023,182(4):1673 - 1684.

[2] 超未成熟儿与超低出生体重儿研究协作组. 超未成熟儿与超低出生体重儿临床救治结局分析[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*,2020,35(2):108 - 112.

[3] 金许芳,庄千艳,阮爱丽. 经鼻间歇正压通气与同步间歇指令通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的比较[J]. *川北医学院学报*,2022,37(11):1484 - 1487.

[4] Qing Q,Zha P,Dai LY,*et al.* Effect of different ventilation methods combined with pulmonary surfactant on neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *World Journal of Clinical Cases*,2023,11(25):5878 - 5886.

[5] Yuan Y,Yang Y,Lei X,*et al.* Caffeine and bronchopulmonary dysplasia: Clinical benefits and the mechanisms involved[J]. *Pediatric Pulmonology*,2022,57(6):1392 - 1400.

[6] 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.

[7] 王卫平,孙锬,常立文. 儿科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018:110.

[8] 曾令芳,陈玲,金彩凤,等. 未足月胎膜早破孕妇早产潜伏期、终止妊娠时机、分娩方式对妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育学杂志*,2022,30(10):2321 - 2324,2329.

[9] 宋丹,梅花,谢华,等. 内蒙古部分地区新生儿呼吸窘迫综合征诊治现状的多中心调查分析[J]. *中国小儿急救医学*,2019,26(2):107 - 112.

[10] 钟丽花,王亚洲,李欣. 海南省新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查分析[J]. *临床肺科杂志*,2019,24(1):10 - 13.

[11] Desai RK,Yildiz Atar H,Lakshminrusimha S,*et al.* Use of surfactant beyond respiratory distress syndrome, what is the evidence? [J]. *Journal of Perinatology*,2024,44(4):478 - 487.

[12] Wan L,Huang L,Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants[J]. *Pediatric Pulmonology*,2020,55(10):2635 - 2640.

[13] Shah AS,Leu RM,Shah SP,*et al.* Images: Caffeine therapy for central sleep apnea, hypoxemia, and hypoventilation in a term neonate [J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine*,2023,19(5):1005 - 1008.

[14] Niaz H,Jalil J,Adil M,*et al.* Early vs late caffeine therapy in preterm infants: analysis of clinical outcome [J]. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*,2021,71(2):503 - 06

[15] Elmowafi M,Mohsen N,Nour I,*et al.* Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*,2022,35(25):6053 - 6061.

[16] 陈俊豪,温玲玲. LISA 技术对新生儿呼吸窘迫综合征患儿血气指标的影响及不良反应观察[J]. *中国妇幼保健*,2023,38(6):1029 - 1032.

[17] 杜云龙,付德龙,樊小如. 血清 YKL-40、CRP 水平与新生儿呼吸窘迫综合征严重程度及预后的关系[J]. *安徽医学*,2024,45(2):180 - 184.

[18] Beattie G,Cohan CM,Victorino GP. Predicting acute respiratory distress syndrome in severe blunt trauma: the utility of interleukin-18[J]. *Surgical Infections*,2021,22(9):948 - 954.

[19] 刘东,陈丽,徐艳珍,等. 早产儿应用枸橼酸咖啡因对体质量及炎症水平的影响[J]. *儿科药学杂志*,2020,26(12):18 - 21.

[20] Weichelt U,Cay R,Schmitz T,*et al.* Prevention of hyperoxia-mediated pulmonary inflammation in neonatal rats by caffeine[J]. *European Respiratory Journal*,2013,41(4):966 - 973.

(收稿日期:2024 - 06 - 15 修回日期:2024 - 08 - 09)