

· 临床研究 ·

# 纳络酮联合氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效观察

吴正文, 姚毅, 王娇蕴

(四川省达州市中心医院儿科 635000)

**摘要:**目的 观察氨茶碱联合纳络酮治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效。方法 将 62 例原发性呼吸暂停早产儿随机分为治疗组和对照组, 各 31 例。两组患儿在首次发生呼吸暂停后均给予氨茶碱负荷量 5 mg/kg, 于 20 min 内静脉滴注, 12 h 后给予 2.5 mg/kg 维持量, 12 h 静脉滴注 1 次。治疗组同时加纳洛酮, 首次予 0.1 mg/kg 静脉注射, 继而按 0.1 mg/kg 加 10% 葡萄糖液 20 mL 以 0.02~0.04 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 静脉泵入。结果 治疗组总有效率为 93.5%, 对照组为 67.7%, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 氨茶碱联合纳洛酮治疗早产儿原发性呼吸暂停比单用氨茶碱更有效。

**关键词:** 早产儿; 原发性呼吸暂停; 氨茶碱; 纳洛酮

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.038

中图分类号: R722.1; R563.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)15-2027-02

## Aminophylline plus naloxone in treatment of primary apnea of premature infants

WU Zheng-wen, YAO Yi, WANG Jiao-yun

(Department of Pediatrics, Central Hospital of Dazhou, Sichuan 635000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical benefits of aminophylline plus naloxone in treatment of primary apnea of premature infants. **Methods** 62 cases were divided into treatment group and contrast group. 31 cases were in the treatment group, 31 cases were in the contrast group. When the infant appeared apnea symptom, aminophylline 5 mg/kg, the loading dose, were given at 20 min with vein infusion, after 12 h, aminophylline usage was 2.5 mg/kg, the maintenance dose, every 12 h intravenous drip once. Plus naloxone in treatment group, naloxone usage was 0.1 mg/kg firstly, intravenous injection, and then 0.1 mg/kg with intravenous pump to be followed by a 10% and 20 mL glucose injection, speed is 0.02-0.04 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>. **Results** The total effective rate of in the treatment group were 93.5%, much higher than that in contrast group 67.7%. The difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Aminophylline plus naloxone in treatment of primary apnea of premature infants showed better benefit compared with aminophylline alone.

**Key words:** premature infant; primary apnea; aminophylline; naloxone

早产儿原发性呼吸暂停是一种严重的临床症状, 如不及时抢救, 则易导致死亡。本科 2004 年 1 月至 2009 年 6 月应用纳洛酮与小剂量氨茶碱联合治疗早产儿原发性呼吸暂停 31 例, 取得良好效果, 现报道如下。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择 2004 年 1 月至 2009 年 6 月本科收治的符合早产儿呼吸暂停诊断<sup>[1]</sup> 的患儿 62 例, 排除低氧血症、低血糖、电解质紊乱、呼吸系统疾病、颅内出血、胃食管反流、先天性心脏病等所致的继发性呼吸暂停。全部病例用抽签法随机分为治疗组和对照组, 各 31 例。两组患儿在胎龄、出生体质量、性别、首次呼吸暂停时间等方面比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	胎龄 (月, $\bar{x} \pm s$ )	出生体质量 (g, $\bar{x} \pm s$ )	首次呼吸暂停时间 (s, $\bar{x} \pm s$ )
治疗组	31	16/15	31.2 ± 1.6	1621 ± 270	20.8 ± 12.5
对照组	31	17/14	32.1 ± 1.8	1638 ± 253	22.1 ± 12.9
t	—	—	-0.979	-0.271	-0.0336
P	—	—	>0.05	>0.05	>0.05

—: 表示无此项。

**1.2 治疗方法** 两组病例在首次发生呼吸暂停后均给予氨茶

碱负荷量 5 mg/kg, 于 20 min 内静脉滴注, 12 h 后给予 2.5 mg/kg 维持量, 12 h 静脉滴注 1 次。治疗组同时加纳洛酮, 首次予 0.1 mg/kg 静脉注射, 继而按 0.1 mg/kg 加 10% 葡萄糖液 20 mL 以 0.02~0.04 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 静脉泵入, 两组均同时给予吸氧、保暖、保持呼吸道通畅、维护水电解质酸碱平衡等综合治疗, 应用多参数监护仪进行心电、呼吸及脉搏血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 监测, 注意呼吸暂停报警, 呼吸监护报警参数设定为呼吸停止超过 12 s, 当超过 20 s、心率小于 100 次/分、SpO<sub>2</sub> < 80% 即为呼吸暂停发作, 各种数据均被储存, 据此记录呼吸暂停持续时间及次数。

### 1.3 疗效判断标准

**1.3.1 显效** 用药 48 h 内呼吸暂停停止。

**1.3.2 有效** 用药 72 h 内呼吸暂停发作次数减少, 持续时间较前缩短。

**1.3.3 无效** 用药 72 h 内呼吸暂停无减轻或加重。将药物不能控制出现频繁呼吸暂停而需要机械通气者归入治疗无效病例中。

**1.4 统计学方法** 计数资料以百分比表示, 用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 t 检验。

## 2 结果

**2.1 治疗组** 31 例中显效 22 例, 显效率为 71.0%; 有效 7 例, 有效率为 22.6%; 总有效率为 93.5%; 无效 2 例, 无效率为

6.5%。对照组 31 例中显效 12 例, 显效率为 38.7%; 有效 9 例, 有效率为 29.0%; 总有效率为 67.7%; 无效 10 例, 无效率为 32.3%。两组显效率及总有效率比较, 差异有统计学意义 (分别为  $\chi^2 = 5.95, P < 0.05$ ;  $\chi^2 = 6.95, P < 0.01$ ), 见表 2。

**2.2 两组呼吸暂停情况比较** 与对照组比较, 治疗组治疗后呼吸暂停次数减少 ( $P < 0.01$ ), 呼吸暂停持续时间缩短 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 两组疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
治疗组	22(71.0)	7(22.5)	2(6.5)	29(93.5)
对照组	12(38.7)	9(29.0)	10(32.3)	21(67.7)
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	<0.01

—: 表示无此项。

表 3 两组呼吸暂停情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	呼吸暂停次数(次/小时)	呼吸暂停时间(s)	消失时间(h)	SpO <sub>2</sub> (%)	心率(次/分)
治疗组	1.8±0.3	18.8±3.3	42.7±8.7	87.2±12.1	93.5±16.2
对照组	3.5±1.1	22.9±2.6	58.8±13.5	78.5±10.5	83.2±14.6
<i>t</i>	6.28	3.85	5.42	3.13	3.29
<i>P</i>	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

早产儿多种疾病均可引起呼吸暂停, 但也有部分患儿无明显发病原因, 称为原发性呼吸暂停, 胎龄 28~29 个月发病率可达 90%, 以生后 3~5 d 发病多见, 其发病可能与早产儿神经和呼吸功能发育不完善有关, 但其确切机制尚不清楚, 早产儿呼吸和神经发育不完善, 可能是其发生呼吸暂停的生理基础<sup>[2]</sup>。

氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停是通过兴奋呼吸中枢, 增加通气, 并增加呼吸中枢对二氧化碳的敏感性, 改善呼吸肌功能, 增强患儿自主呼吸, 缓解呼吸抑制; 氨茶碱的兴奋作用同时也可增加脑组织的氧耗, 可致早产儿呼吸节律不规则, 可能再次引起缺氧<sup>[3]</sup>。近年来研究认为, 氨茶碱还能通过阻止细胞内 cAMP 降解而增加 cAMP 积累从而达到刺激呼吸的作用<sup>[4]</sup>。氨茶碱治疗量与中毒量相接近, 药代动力学差异大, 半衰期短而需多次给药, 剂量过大容易引起心动过速、兴奋性过高、惊厥、喂养不耐受、消化道出血、水电解质紊乱等<sup>[5]</sup>, 单独使用疗效欠佳。

近年来研究证明, 早产儿脐血  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)值高于足月儿, 并认为可能是早产儿容易发生呼吸暂停的生理基础。早产儿呼吸暂停极易造成机体缺氧, 尤其是脑缺氧, 进而促使内源性阿片样物质释放入血, 导致血浆  $\beta$ -EP 升高。 $\beta$ -内啡肽与吗啡受体结合而抑制呼吸, 进一步加重缺氧及减少脑皮层血流, 导致脑组织细胞功能障碍更明显<sup>[6]</sup>。纳洛酮是阿片受体拮抗药, 本身无内在活性, 但能够竞争拮抗各类阿片受体, 对  $\mu$  受体有很强的亲和力, 且起效迅速, 拮抗作用强, 同时对逆转阿片受体激动剂有作用<sup>[7]</sup>。纳洛酮与阿片受体结合后, 可解除  $\beta$ -EP 对呼吸中枢、交感肾上腺系统的抑制作用, 从而兴奋呼吸中枢, 改善通气功能, 逆转  $\beta$ -EP 对呼吸中枢的抑制, 减少呼吸暂停次数, 缩短呼吸暂停时间, 并减轻呼吸暂停时 SpO<sub>2</sub> 及心率下降程度, 增加呼吸频率<sup>[8]</sup>。还能改善脑血流量, 增加脑灌注压, 使缺氧后脑血流重新分布, 保证脑干等重要部位的血液供应, 促进神经细胞功能的恢复, 阻断缺氧继发性脑损伤, 促进早产儿智力发育<sup>[9]</sup>。纳洛酮使呼吸暂停减轻或停止发作可能与其降低血浆  $\beta$ -EP 水平, 从而解除  $\beta$ -EP 对脑、呼吸、心跳中枢及交感-肾上腺素系统的抑制作用, 进而兴奋呼吸中枢, 改善通气障碍, 降低二氧化碳分压和低氧性呼吸衰竭有关, 纳洛酮能增强心排出量, 提高平均动脉压, 使冠状动脉血流和心肌缺氧得到

改善。

应用纳洛酮时加用氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停不但可明显减少呼吸暂停发生次数和发作持续时间, 而且还能明显减小发作级别、增加患儿呼吸暂停时 SpO<sub>2</sub> 及心率, 故可明显提高显效率和总有效率。本研究结果显示, 治疗组显效率为 71.0% 和总有效为 93.5%, 均明显高于对照组 (38.7%、67.7%), 两组比较, 差异均有统计学意义。应用纳洛酮联合氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停, 治疗组的日发生次数较对照组明显减少 ( $P < 0.01$ ), 发作时间明显缩短 ( $P < 0.05$ )。由于呼吸暂停次数和发作时间是引起缺血性脑损伤进而引起早产儿后遗症的重要原因, 故可减轻早产儿后遗症的发生。

### 参考文献:

- [1] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 230.
- [2] 张雪峰, 童笑梅, 叶红瑁.  $\beta$ -内啡肽在早产儿原发性呼吸暂停发病中的作用及纳洛酮疗效观察[J]. 小儿急救医学, 2004, 11(6): 376.
- [3] 卫中华, 孙飞雪. 纳洛酮联合氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停[J]. 中国实用医刊, 2009, 36(11): 86.
- [4] Mehta R, Weiberger B, Usmani SS, et al. Theophylline alters neurophil function in preterm infants[J]. Biol Neonate, 2002, 81(3): 176.
- [5] 陈超. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(3): 188.
- [6] 史习勤, 邓明芳, 徐侃, 等. 纳洛酮治疗肺性脑病昏迷的临床对比研究[J]. 上海医学, 2004, 27(6): 409.
- [7] 吴幼萍. 纳洛酮治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(7): 69.
- [8] 胡跃华, 孙金苹. 纳洛酮治疗早产儿原发性呼吸暂停疗效观察[J]. 北京医药, 2006, 10(28): 631.
- [9] 王战胜. 纳洛酮联合氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停[J]. 中原医刊, 2006, 33(16): 8.

(收稿日期: 2009-07-18 修回日期: 2010-01-19)