

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-014

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 枸橼酸咖啡因注射液联合 CPS 对 NRDS 患儿肺功能的影响

张瑞, 付亚楠, 刘雨露

(商丘市第一人民医院新生儿重症监护室, 商丘 476000)

**摘要** **目的** 研究枸橼酸咖啡因注射液联合注射用牛肺表面活性剂(CPS)对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿潮气呼吸肺功能及血清氧化应激指标的影响。**方法** 选取 74 例 NRDS 患儿,根据治疗方案分为对照组(采用 CPS)和观察组(采用枸橼酸咖啡因注射液联合 CPS 治疗)。比较两组临床疗效、治疗前后血气分析指标、潮气呼吸肺功能指标、血清氧化应激指标及 E-选择素(CD62E)水平及并发症发生率。**结果** 观察组临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 7 d 后,观察组  $PaO_2$  高于对照组, $PaCO_2$  低于对照组( $P<0.05$ );治疗 7 d 后,观察组达峰时间比(TPTEF/TE)、潮气量(VT)、达峰容积比(VPEF/VE)均大于对照组,呼吸频率(RR)低于对照组( $P<0.05$ );与对照组相比,观察组治疗 7 d 后,血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总抗氧化能力(T-AOC)的水平较高,而 E-选择素(CD62E)、丙二醛(MDA)的水平较低( $P<0.05$ );两组并发症总发生率相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 采用枸橼酸咖啡因联合 CPS 治疗可有效促进 NRDS 患儿血气分析指标、肺功能改善,缓解氧化应激炎症状态,安全性良好。

**关键词:** 枸橼酸咖啡因注射液;牛肺表面活性剂;新生儿呼吸窘迫综合征;潮气呼吸肺功能;氧化应激

中图分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0095-06

## Effects of caffeine citrate injection combined with CPS for injection on lung function in children with NRDS

ZHANG Rui, FU Yanan, LIU Yulu

(Neonatal Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476000, China)

**Abstract** **Objective** To investigate the effects of caffeine citrate injection combined with calf pulmonary surfactant (CPS) on tidal respiratory lung function and serum oxidative stress indexes in neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** 74 children with NRDS were selected and divided into the control group (treated with CPS) and observation group (treated with caffeine citrate injection combined with CPS) according to the treatment plan. The clinical efficacy, blood gas analysis indicators before and after treatment, tidal respiratory lung function indicators, serum oxidative stress indicators, E-selectin (CD62E) levels, and incidence of complications were compared

**基金项目:** 国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题(YYWS2745)。

**第一作者:** 张瑞, 本科, 住院医师, 研究方向为新生儿相关疾病, zhangrui12365@163.com。

between two groups. **Results** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group, showing a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). After 7 d of treatment,  $\text{PaO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$  in observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After 7 d of treatment, the observation group had a higher time to peak tidal expiratory flow as a proportion of expiratory time (TPTEF/TE), tidal volume (VT), and peak volume ratio (VPEF/VE) compared to the control group, while the respiratory rate (RR) was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). After 7 d of treatment, the observation group had a higher TPTEF/TE, VT, and peak volume ratio (VPEF/VE) compared to the control group, while the RR was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of complications between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Caffeine citrate combined with CPS can effectively promote the improvement of blood gas analysis indexes, lung function, relieve oxidative stress-inflammation state, improve efficacy and safety in children with NRDS.

**Keywords:** caffeine citrate injection; calf pulmonary surfactant; neonatal respiratory distress syndrome; tidal respiration lung function; oxidative stress

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 多表现为呼气性呻吟、吸气三凹征、发绀、呼吸困难等, 严重者可导致肺出血、呼吸衰竭甚至死亡, 威胁患儿生命安全<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>表明, 肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏、肺发育不成熟是 NRDS 的重要发病机制。因此, 补充外源性 PS 是治疗 NRDS 的重要手段。注射用牛肺表面活性剂 (calf pulmonary surfactant, CPS) 由我国自主研发生产, 是治疗 NRDS 的常用药物, 在改善肺顺应性、维持肺泡扩张及稳定方面具有一定作用<sup>[3]</sup>。枸橼酸咖啡因注射液为甲基黄嘌呤类药物, 具有利尿、刺激呼吸中枢、增强呼吸肌功能等作用<sup>[4]</sup>。本研究拟回顾性分析 74 例 NRDS 患儿的临床资料, 以探究枸橼酸咖啡因联合 CPS 对 NRDS 潮气呼吸肺功能及血清氧化应激指标的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 10 月就诊于商丘市第一人民医院的 74 例 NRDS 患儿的临床资料开展回顾性研究, 按照治疗方法分为对照组和观察组, 每组 37 例。观察组男 19 例, 女 18 例; 胎龄 28~34 周, 平均  $(31.56 \pm 1.21)$  周; 自然分娩 9 例, 剖宫产 28 例。对照组男 21 例, 女 16 例; 胎龄 29~34 周, 平均  $(32.01 \pm 0.98)$  周; 自然分娩 11 例, 剖宫产 26 例。两

组一般资料比较, 无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经商丘市第一人民医院医学伦理委员会审核批准 (2020-305jzm)。

纳入标准: ①符合 NRDS 诊断标准<sup>[5]</sup>; ②单胎; ③临床资料完整。

排除标准: ①遗传疾病、先天性心脏病、呼吸道发育畸形、染色体异常等; ②新生儿败血症; ③宫内感染; ④吸入胎粪、羊水所致呼吸窘迫; ⑤对本研究药物过敏; ⑥入院时休克; ⑦伴颅脑损伤。

### 1.2 治疗方法

两组均采用鼻塞式持续气道正压通气、营养及液体支持、体温及血压控制、监护等常规治疗。对照组另予以 CPS 治疗, 气管内注射, 100 mg/kg, 根据患儿病情设置给药间隔 (6 h~24 h)。观察组在对照组基础上辅以枸橼酸咖啡因治疗, 静脉滴注, 20 mg/(kg·d), 24 h 后调整剂量为 5~10 mg/(kg·d)。两组均持续治疗 7 d。

### 1.3 疗效判定标准

①显效: 呼吸困难等症状消失, X 线提示肺部纹理清晰。②有效: 症状显著改善, X 线提示肺部阴影缩小。③无效: 症状及肺部阴影未见明显改善。有效、显效计入总有效。

### 1.4 观察指标

①临床疗效。②血气分析指标。采用动脉血气分析仪检测动脉血氧分压 ( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压

(PaCO<sub>2</sub>)。③潮气呼吸肺功能指标。采用肺功能测定仪检测达峰时间比(TPTEF/TE)、呼吸频率(RR)、潮气量(VT)、达峰容积比(VPEF/VE)。④血清氧化应激指标。采集患儿静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min。以酶联免疫吸附法测定总抗氧化能力(T-AOC)及 E-选择素(CD62E)水平,硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)水平,采用分光光度计法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。⑤并发症(包括肺部感染、CO<sub>2</sub> 潴留、腹胀)发生率。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析,计数资料以样本量  $n$ 、样本量占比(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

观察组临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如表 1 所示。

表 1 两组临床疗效比较

组别	$n$ /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/%
观察组	37	24	11	2	94.59
对照组	37	20	9	8	78.38
$\chi^2$					4.163
$P$					<0.05

### 2.2 血气分析指标

与对照组相比,治疗 7 d 后,观察组的 PaO<sub>2</sub> 明显升高,PaCO<sub>2</sub> 明显降低,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如表 2 所示

表 2 两组血气分析指标比较

组别	$n$ /例	PaO <sub>2</sub> /mmHg		PaCO <sub>2</sub> /mmHg	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组	37	51.38±5.76	87.45±5.13*	50.81±5.33	39.41±1.41*
对照组	37	52.22±6.43	79.46±6.24*	50.64±5.29	43.85±2.07*
$t$		0.592	6.016	0.138	10.783
$P$		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 潮气呼吸肺功能指标

与对照组相比,治疗 7 d 后,观察组的 VT、

TPTEF/TE、VPEF/VE 均较大,而 RR 较低,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如表 3 所示。

表 3 两组潮气呼吸肺功能指标比较

组别	$n$ /例	VT/(mL/kg)		RR/(次/min)		(TPTEF/TE)/%		(VPEF/VE)/%	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组	37	4.73±1.12	7.74±1.35*	69.51±4.82	46.24±3.08*	21.95±3.48	43.52±3.29*	20.39±3.11	42.81±3.03*
对照组	37	4.65±1.09	6.18±1.42*	69.37±3.66	51.76±3.24*	22.13±4.06	38.43±3.17*	20.58±3.45	36.17±3.56*
$t$		0.311	4.843	0.141	7.511	0.205	6.777	0.249	8.640
$P$		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

## 2.4 血清氧化应激指标及 CD62E 水平

观察组治疗 7 d 后,血清中 T-AOC、GSH-Px 的

水平均高于对照组,MDA、CD62E 的水平均低于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果如表 4 所示。

表 4 两组血清氧化应激指标及 CD62E 水平比较

组别	n/例	T-AOC/(U/mL)		GSH-Px/(U/mL)		MDA/( $\mu\text{mol/L}$ )		CD62E/(ng/mL)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组	37	4.19±0.85	12.58±2.43*	365.92±41.08	506.14±48.62*	8.83±1.07	3.74±0.69*	43.81±5.93	19.62±3.22*
对照组	37	4.33±0.92	9.71±1.69*	368.54±37.63	454.76±42.05*	8.91±1.46	5.18±0.76*	44.19±4.76	25.71±3.84*
<i>t</i>		0.680	5.898	0.286	4.862	0.269	8.533	0.304	7.392
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

## 2.5 并发症发生率

两组并发症总发生率比较,差异无统计学意义

( $P > 0.05$ ),结果如表 5 所示。

表 5 两组并发症发生率比较

组别	n/例	肺部感染/例	CO <sub>2</sub> 潴留/例	腹胀/例	总发生率/%
观察组	37	1	0	1	5.41
对照组	37	2	1	2	13.51
$\chi^2$					0.631
<i>P</i>					>0.05

## 3 讨论

NRDS 是导致肺功能降低、支气管肺发育不良的危险因素,也是早产儿死亡的重要原因之一<sup>[6]</sup>。CPS 提取于新生小牛肺,注入患儿机体后,可分布于肺泡内表面,维持肺泡膨胀,保证充分气体交换,降低吸气阻力,增强肺组织顺应性,减轻由 PS 缺乏所致肺损伤<sup>[7-9]</sup>。本研究结果显示,采用 CPS 治疗 NRDS 患儿,可明显提高 PaO<sub>2</sub> 的水平,降低 PaCO<sub>2</sub> 的水平,但其临床总有效率仅为 78.38%,不能满足临床需求。

本研究中观察组采用枸橼酸咖啡因辅助 CPS 治疗 NRDS 患儿,结果显示,与对照组比较,其血气指标得到进一步改善,临床总有效率也明显提高。分析其原因在于,枸橼酸咖啡因可提高中枢神经敏感度,增强机体对二氧化碳的感受能力,并可增加环磷酸腺苷含量、抑制磷酸二酯酶活性,改善氧合作

用<sup>[10-13]</sup>。枸橼酸咖啡因与 CPS 联合,可从多机制进一步改善 NRDS 患儿血气指标,增强疗效。本研究还发现,观察组 VT、TPTEF/TE、VPEF/VE 均大于对照组,RR 低于对照组。提示枸橼酸咖啡因辅助 CPS 治疗 NRDS 患儿,能更有效增强 NRDS 患儿肺功能。可能是因为,枸橼酸咖啡因可抑制神经细胞腺苷活性,促进患儿气道功能及膈肌收缩力恢复,提高肺顺应性,减轻肺损伤,进而促进肺功能改善<sup>[14]</sup>。

本研究发现,相较于对照组,观察组血清中 GSH-Px、T-AOC 的水平较高,而 CD62E、MDA 的水平较低。NRDS 以低氧血症、呼吸困难为主要特征,当 NRDS 发生后,患儿处于缺氧状态,机体抗氧化能力下降,氧自由基大量生成,诱发肺组织损伤,进而加重 NRDS 病情程度<sup>[15-16]</sup>。其中 T-AOC、GSH-Px、MDA 的水平可反映氧化应激反应情况<sup>[17-22]</sup>。CD62E 可诱导氧自由基、蛋白酶释放,促进白细胞与血管壁黏附,加速炎性介质生成,导致肺组织水肿、

内皮损害,进而促使 NRDS 发生发展<sup>[23]</sup>。由此可见,采用枸橼酸咖啡因联合 CPS 治疗 NRDS 患儿可通过缓解氧化应激及炎症损伤,促进病情改善。有研究<sup>[24]</sup>表明,咖啡因可通过调控核因子-E2 相关因子 2 通路减轻高氧诱导的肺损伤,维持机体氧化还原平衡,减轻氧化应激反应。还有研究<sup>[25]</sup>结果表明,加用枸橼酸咖啡因治疗 NRDS 患儿可通过缓解机体炎症状态减轻肺损伤。此外,两组间并发症总发生率无明显差异,提示在 CPS 基础上辅以枸橼酸咖啡因治疗 NRDS 患儿具有一定安全性。

## 4 结论

枸橼酸咖啡因联合 CPS 治疗 NRDS 患儿,可改善患儿血气分析指标、肺功能,减轻氧化应激炎症反应,安全性较高。

## 参考文献

- [1] 温玲玲,万诚,颜胜宇.经胃管气管内注入肺表面活性物质联合持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果及对不良反应发生率的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(9):1611-1614.
- [2] 方杏香,夏芬芬,潘其芬,等.经微管气管内注入肺泡表面活性剂与持续气道正压通气序贯疗法对新生儿呼吸窘迫综合征的治疗效果和安全性评价[J].中国妇幼保健,2022,37(13):2413-2416.
- [3] 刘鸽,田秀英,丁方睿,等.牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(7):1406-1411.
- [4] 陈静,秦诺,张站站,等.枸橼酸咖啡因联合正压通气对新生儿呼吸窘迫患儿铁蛋白及 Clara 细胞分泌蛋白的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(7):1357-1361.
- [5] 茹喜芳,冯琪.新生儿呼吸窘迫综合征的防治——欧洲共识指南 2019 版[J].中华新生儿科杂志(中英文),2019,34(3):239-240.
- [6] 杨艳,岳少杰,王团美,等.肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征前给予 nCPAP 呼吸支持最佳时间窗的临床研究[J].现代生物医学进展,2023,23(9):1787-1790,1795.
- [7] 李杰,张荷花,李磊,等.高频震荡通气联合牛肺表面活性剂治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征的临床效果[J].中国医药导报,2022,19(26):103-106.
- [8] 曹悦,李明,葛中玲.无创正压通气联合微创牛肺表面活性剂注射在 RDS 治疗中的应用及预后分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):152-155.
- [9] 郝玉贵,周江平.注射用牛肺表面活性剂双途径给药在重症新生儿胎粪吸入综合征中的应用[J].中国药物与临床,2022,22(2):157-160.
- [10] 徐祎.猪肺磷脂注射液联合枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿的疗效及对血降钙素原和 C-反应蛋白水平的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(6):1052-1056.
- [11] 金宝,杨波,雷红林,等.LISA 技术联合咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2022,31(6):761-766.
- [12] 袁建平,王芳,袁昊,等.枸橼酸咖啡因联合加温湿化高流量鼻导管通气对呼吸窘迫综合征早产儿神经发育和血清 BMP-7、CC16 的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(5):940-944.
- [13] 陈艳艳,钱元原,许冬梅,等.枸橼酸咖啡因注射液联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(8):1067-1071.
- [14] 张丽丽,胡鹏,李明.枸橼酸咖啡因联合加热湿化高频振荡通气治疗重度早产儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J].中国医院药学杂志,2022,42(17):1821-1824.
- [15] 余刚,王昕.双水平正压通气支持与经鼻间歇正压通气对呼吸窘迫综合征新生儿呼吸力学和氧化应激反应的影响[J].陕西医学杂志,2022,51(7):856-859.
- [16] 周长静,周雅楠,杨蕾,等.血必净注射液治疗脓毒症伴轻度急性呼吸窘迫综合征疗效及对多配体蛋白聚糖-1 和氧化应激指标的影响[J].药物评价研究,2023,46(7):1552-1558.
- [17] ABDEL HAMID E R, ALI W H, AZMY A, et al. Oxidative stress and anti-oxidant markers in premature infants with respiratory distress syndrome[J]. Open Access Maced J Med Sci,2019,7(17):2858-2863.
- [18] SRIDHARAN K, AL JUFAIRI M, HEJAB A A M, et al. Evaluation of genetic polymorphisms of the antioxidant enzymes and biomarkers of oxidative stress in preterm neonates with respiratory distress syndrome receiving external surfactant[J]. Biomark Insights,2022,17:11772719221137608.
- [19] 曲海新,袁二伟,郭卫平,等.木犀草素抑制 ROS/TX-NIP/NLRP3 信号通路激活对小鼠急性呼吸窘迫综合征的改善作用[J].吉林大学学报(医学版),2022,48(3):676-683.

- [20] 袁子薇,袁伟杰,武萌萌,等.通心络胶囊对进展型缺血性脑卒中血清 AGE、MDA、SOD、T-AOC 水平的影响[J].中华中医药学刊,2023,41(5):235-238.
- [21] 郑海茹,吴熊军,许文彬.慢性阻塞性肺疾病急性加重期谷胱甘肽过氧化酶、丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷测定价值探讨[J].实用医院临床杂志,2023,20(3):58-62.
- [22] 邱光钰,曹锋生,黄敏,等.下调 lncRNA NEAT1 通过 NF- $\kappa$ B 信号传导途径抑制 TNF- $\alpha$  诱导的肺泡上皮细胞 A549 氧化损伤和炎症因子释放[J].中国免疫学杂志,2023,39(7):1409-1414.
- [23] 刘莉,温晓红.早产新生儿呼吸窘迫综合征血清 CD62E、IL-17 表达水平及其与发病风险、病情程度的关系[J].临床肺科杂志,2021,26(5):713-718.
- [24] 王欣,张敏,丁圣刚.咖啡因经 Nrf2 通路调节支气管肺发育不良新生大鼠肺氧化应激损伤[J].安徽医科大学学报,2023,58(10):1731-1737.
- [25] 刘凯,应海燕,付玉童.枸橼酸咖啡因维持治疗对呼吸窘迫综合征早产儿机械通气后过渡性撤机的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(24):13-18.

[收稿日期:2024-03-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]