

剖宫产术中应用氨茶碱对新生儿窒息的预防作用研究

刘雯^{1*}, 孙江川²(1.重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 2.重庆医科大学附属第二医院产科, 重庆 400010)

中图分类号 R719.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1105-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.18

摘要 目的:研究剖宫产术中产妇应用小剂量的氨茶碱对新生儿窒息的预防作用。方法:将80例拟行剖宫产的产妇随机均分为对照组和氨茶碱组。氨茶碱组产妇于切皮时静脉注射氨茶碱注射液2 mg/kg,对照组常规进行手术,分别记录两组静脉注射氨茶碱、麻醉诱导及子宫切开胎儿娩出的时间,新生儿出现第1次呼吸及哭叫的时间,并监测血药浓度,进行血气分析,记录胎儿呼吸运动、胎心率及新生儿Apgar评分。结果:氨茶碱组新生儿均未发生新生儿窒息,对照组有12例发生新生儿窒息,且有1例发生新生儿呼吸窘迫综合征。两组新生儿体质量、麻醉诱导至娩出时间经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$)。胎儿娩出后第1次呼吸及哭叫出现的时间、新生儿Apgar评分和血气分析比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),氨茶碱组显著优于对照组。宫内窘迫的胎儿娩出后Apgar评分与脐血茶碱浓度呈正相关($r=0.910, P<0.01$)。氨茶碱组新生儿呼吸运动和胎心率用药前、后比较均未见异常。两组研究中未见不良反应发生。结论:剖宫产术中小剂量注射氨茶碱可有效预防新生儿窒息。

关键词 剖宫产术;新生儿窒息;呼吸窘迫综合征;氨茶碱;血药浓度

Clinical Study on Preventive Effect of Aminophylline against Neonatal Asphyxia during Cesarean Section

LIU Wen¹, SUN Jiang-chuan²(1.Children Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2.Dept. of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To research preventive effect of small dose of aminophylline against neonatal asphyxia during cesarean section. METHODS: 80 patients undergoing cesarean section were randomized into control group and aminophylline group. Aminophylline group was injected with Aminophylline injection 2 mg/kg intravenously during skin incision; the time of intravenous injection of aminophylline, induction of anesthesia, hysterotomy and fetal disengagement, the time of the first breath and crying after delivery were recorded in 2 groups; the blood concentration, fetal breathing movements and fetal heart rate, Apgar score were also recorded. RESULTS: No neonatal asphyxia was found in aminophylline group, and 12 cases of control group suffered from neonatal asphyxia and there was a case of neonatal distress syndrome. There was no statistical significance in neonatal body weight, time of anesthesia induction until delivery ($P>0.05$). There were statistical significance in the time of the first breath and crying after delivery, Apgar score and blood gas analysis ($P<0.05$), and those index of aminophylline group were better than control group. Apgar score was positively associated with the concentration of theophylline in umbilical cord blood in fetal distress cases after delivery ($r=0.910, P<0.01$). The neonatal respiratory movement and fetal heart rate of aminophylline group showed no abnormalities before and after medication. No ADR was found in 2 groups. CONCLUSION: Small-dose injection of aminophylline may be effective in preventing neonatal asphyxia during cesarean section.

KEY WORDS Cesarean section; Neonatal asphyxia; Respiratory distress; Aminophylline; Blood concentrations

- 压治疗指南[J].中国新药与临床杂志,1999,18(3):190.
- [5] 刘茜.拜新同对高血压患者血压变异性及微量尿蛋白的影响[J].海南医学,2011,22(3):80.
- [6] 沈戈,雷著斌.氨氯地平与硝苯地平缓释片减少原发性高血压患者血压变异的比较[J].中华高血压杂志,2008,16(6):556.
- [7] 邱蓉,付研,赵兴山,等.左旋氨氯地平与氨氯地平、硝苯地平、非洛地平所致不良反应的对比研究[J].药物不良反应杂志,2009,11(5):315.
- [8] 韩梅.海捷亚与拜新同治疗原发性高血压疗效比较及对肾功能的影响[J].临床医学,2009,29(1):35.
- [9] Saito I, Saruta T. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-combi) study[J]. *Hypertens Res*, 2006,29(10):789.
- [10] Pessina AC, Boari L, De Dominicis E, et al. Efficacy, tolerability and influence on "quality of life" of nifedipine GITS versus amlodipine in elderly patients with mild-moderate hypertension[J]. *Blood Press*, 2001, 10(3): 176.

(收稿日期:2012-11-13 修回日期:2012-12-24)

*药师,本科。研究方向:医院药学。电话:023-63630729

胎儿窘迫和新生儿窒息是围产儿死亡的主要原因。我国胎儿窘迫发生率约为10%~20%^[1],宫内窘迫病例中发生新生儿窒息者高达93.4%,新生儿窒息的病死率为3.0%~16.6%^[2]。尽管如此,国内、外对于预防窘迫儿娩出窒息目前尚缺少确切的方法。氨茶碱可用于宫内复苏^[3],具有增加子宫胎盘血流量,改善缺血后脑水肿及脑损害和兴奋中枢神经系统的作用,且能快速通过胎盘。但剖宫产术中应用氨茶碱经母体转移预防窘迫儿娩出窒息,鲜有报道。某院通过40例行剖宫产术的产妇静脉注射小剂量氨茶碱,有效地预防了新生儿窒息的发生,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择某院2012年6—10月行剖宫产术的产妇80例。所有入选产妇均无心、肺、肝、肾疾病,按美国麻醉师协会(ASA)分级为I级,均为初产,因胎儿窘迫、胎位异常和头盆不称等拟行剖宫产术。将80例产妇均分为氨茶碱组和对照组。氨茶碱组40例产妇平均年龄(28.5±2.2)岁,体质量(67.2±5.4)kg,孕周(39.8±2.5)周,胎儿宫内窘迫12例;对照组40例产妇平均年龄(27.9±5.1)岁,体质量(64.5±6.8)kg,孕周(40.1±1.8)周,胎儿宫内窘迫14例。两组各项一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过了医院伦理委员会批准,并征得了产妇及家属同意,签署了知情同意书。

1.2 胎儿窘迫诊断方法^[4]

①羊水I~Ⅲ度污染:Ⅰ度羊水绿色,Ⅱ度羊水黄绿色,Ⅲ度羊水棕黄浑浊色;②胎心率<120次/min;③宫缩刺激试验出现早期减速、胎心率下降幅度>80次/min和/或出现晚期减速或严重可变减速;④非应激试验为无反应型。上述条件符合3条可认为胎儿窘迫。

1.3 麻醉方法

所有产妇术前12h不饮茶。选择硬膜外阻滞L₂₋₃,分次注入1.6%利多卡因+0.2%丁卡因混合液,平面控制在T₈以下,娩出前不用任何麻醉辅助药物,维持呼吸循环平稳。

1.4 仪器与药品

Integral-100 高效液相色谱仪、PE-Pack C₁₈ 色谱柱(美国Perkin-Elmer公司);自动血气分析仪(美国Nova公司);超声显像仪(日本Aloka公司);氨茶碱注射液(上海信宜药厂有限公司)。

1.5 给药和采样方法

氨茶碱组产妇于切皮时缓慢静脉注射氨茶碱2 mg/kg,分别在给药后1、3、5、10、15、30、45 min及分娩时采对侧前臂静脉血各2 ml,分取血清,用甲醇作为蛋白沉淀剂及萃取剂,取20 μl上清液,待测。

1.6 观察指标

分别记录静脉注射氨茶碱、麻醉诱导至胎儿娩出的时间,胎儿娩出后出现第1次呼吸及哭叫的时间;Apgar评分:按Apgar评分标准双盲法评定新生儿娩出后1 min的分值;血气分析:术前诊断为宫内窘迫的胎儿于娩出即刻截取20 cm两端钳闭的脐带,取脐动、静脉血各1 ml,立即用自动血气分析仪测定,并用高效液相色谱仪分析血药浓度;胎儿呼吸运动和胎心率检测:采用超声显像仪连续观察30 min胎儿呼吸运动和胎

心率的变化。观察术中与药物相关的不良反应。

1.7 统计学方法

采用SPSS 13.0软件包进行统计分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇和新生儿基本情况比较

两组新生儿体质量、麻醉诱导至娩出时间经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$)。胎儿娩出后第1次呼吸及哭叫出现的时间氨茶碱组较对照组大大提前,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表1。

表1 两组产妇和新生儿基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	新生儿体质量,kg	麻醉诱导至娩出时间,min	娩出后第1次呼吸时间,s	娩出后第1次哭叫时间,s
氨茶碱组	3.55±0.8	12.41±3.82	6.88±1.01	9.47±2.11
对照组	3.46±0.4	11.89±6.12	39.12±5.12	51.20±8.13

2.2 术中母儿血清茶碱浓度监测

产妇分娩时母亲血清茶碱浓度为(3.59±0.64)μg/ml,新生儿血清茶碱浓度为(5.48±0.96)μg/ml。

2.3 两组胎儿娩出后1 min Apgar评分及窒息情况比较

两组胎儿娩出后1 min Apgar评分比较见表2。两组新生儿Apgar评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。氨茶碱组新生儿均未发生窒息;对照组40例中,14例窘迫儿窒息8例,无窘迫的26例新生儿有4例窒息,且有1例新生儿发生呼吸窘迫综合征。两组均无死亡病例。经分析,宫内窘迫的胎儿娩出后Apgar评分与脐血茶碱浓度呈正相关($r=0.910, P<0.01$)。

表2 两组胎儿娩出后1 min Apgar评分比较

Tab 2 Comparison of Apgar scores between 2 groups 1 min after delivery

Apgar评分	对照组		氨茶碱组	
	无窘迫(26例)	窘迫(14例)	无窘迫(28例)	窘迫(12例)
8~10分/例	22	6	27	11
3~7分/例	4	4	1	1
0~2分/例	0	4	0	0
均值/分	8.45±0.91	5.25±2.69	9.85±0.64	9.01±1.22

2.4 两组血气分析比较

两组血气分析比较,差异有统计学意义($P<0.05$),氨茶碱组显著优于对照组,详见表3。

表3 两组血气分析比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of blood gas analysis between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		氨茶碱组	
	脐静脉血	脐动脉血	脐静脉血	脐动脉血
pH	7.05±0.24	7.01±0.41	7.19±0.22	7.19±0.05
二氧化碳分压,kpa	7.74±1.25	8.97±0.45	5.44±1.27	5.32±2.14
氧分压,kpa	1.95±0.47	1.44±0.76	3.14±0.87	2.69±0.52
碱剩余,mmol/L	-11.91±4.42	-15.33±4.92	-7.40±1.21	-7.90±3.18
血氧饱和度,%	12.29±5.24	12.03±1.43	33.38±9.11	20.44±2.54

2.5 氨茶碱组新生儿呼吸运动和胎心率用药前后比较

B超扫描氨茶碱组12例宫内窘迫的胎儿,有7例胎儿呼吸

运动为浅速且规则的正常呼吸运动,频率约为30~40次/min,用药前、后无明显改变,未见喘息样深呼吸。其余5例胎儿无任何形式的呼吸运动。经扫描,用药后5 min时,12例宫内窘迫的胎儿胎心率增快10~20次/min,律齐,至20 min恢复正常。

2.6 不良反应

两组母、儿手术中及术后24 h均未见与药物有关的不良反应发生。

3 讨论

新生儿窒息继发于宫内窘迫者高达93.4%^[2],因此预防新生儿窒息是一项重要课题。传统上采用高渗糖、维生素C、阿托品或东莨菪碱,但对其利弊仍有争议。

氨茶碱为磷酸二酯酶抑制剂,常用于缓解孕妇妊娠期哮喘,对母、儿均无不利影响^[9],妊娠期使用氨茶碱可使胎肺表面活性物质增加,促进胎肺成熟,可预防早产儿发生呼吸窘迫综合征。本研究中氨茶碱成功地降低了新生儿的窒息率,氨茶碱组新生儿均未发生窒息;对照组40例中,14例窘迫儿窒息8例,无窘迫的26例新生儿有4例窒息,且有1例发生新生儿呼吸窘迫综合征。新生儿第1次呼吸及哭叫时间氨茶碱组较对照组大为提前,氨茶碱组新生儿分别为(6.88±1.01)、(9.47±2.11)s,对照组新生儿分别为(39.12±5.12)、(51.20±8.13)s。其次,氨茶碱有效地提高了新生儿Apgar评分值,且证实窘迫胎儿的Apgar评分与脐血茶碱浓度呈正相关($P<0.01$)。宫内窘迫儿娩出即刻,氨茶碱组各血气值较对照组改善显著($P<0.05$)。B超提示氨茶碱不增加胎儿宫内呼吸窘迫的危险性。

本研究中单次小剂量用药,1 min时母亲血清茶碱浓度为(3.59±0.64)μg/ml,新生儿血清茶碱浓度为(5.48±0.96)μg/ml,既达到有效浓度2~10 μg/ml,又远低于中毒浓度20 μg/ml,对产妇及新生儿24 h内随访亦证实无明显不良反应。

氨茶碱预防新生儿窒息可能的作用机制为:(1)宫内复苏。氨茶碱可松弛子宫平滑肌,使子宫胎盘血流量增加,胎盘渗透性增加,胎儿心肌收缩力增强,心输出量增加,使胎儿缺血缺氧状态改善。(2)预防缺血缺氧后脑水肿及脑损害。预防

性应用氨茶碱通过阻断腺苷受体降低二氧化碳分压和脑血流速度,可明显减轻窒息复苏后脑血管反应性充血,从而避免脑水肿和防止已受缺氧损害的毛细血管破裂出血。(3)呼吸系统的中枢性和周围性双重兴奋。胎儿严重缺氧时,脑桥呼吸调整中枢很快麻痹,对呼吸中枢及延髓吸气中枢的抑制解除,引起喘息样深呼吸。若继续缺氧,延髓呼吸中枢完全麻痹,则导致出生时新生儿无呼吸。氨茶碱减轻胎儿缺血缺氧及酸中毒的同时,直接兴奋各级呼吸中枢,恢复其相互协调、相互制约的关系,因此B超扫描未见异常喘息样深呼吸,一经娩出,由于外界刺激,立即激发呼吸中枢输出冲动;同时,增加膈肌的收缩性,降低肺血管阻力,减少肺血管渗出,有效预防窒息发生。

临产时,孕妇茶碱蛋白结合率明显降低^[9],使得母、儿体内游离茶碱浓度增加,常规剂量易使胎儿产生不良反应而限制其应用。而血药浓度监测可为安全有效用药提供依据。

综上所述,本法氨茶碱用量小,母、儿体内药物浓度较低,未见不良反应发生,是预防新生儿窒息的一种安全、有效的方法。

参考文献

- [1] 叶慧方,丛克家,赵瑞林,等.全国胎儿窘迫专题研讨会纪要[J].中华妇产科杂志,1991,26(3):131.
- [2] 王德智,刘棣临,金志魁,等.新生儿窒息及子宫切除术研讨会纪要[J].中华妇产科杂志,1991,26(4):195.
- [3] 章成莲,苗素,耿庆芝,等.用氨茶碱进行宫内复苏的前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,1992,27(2):76.
- [4] 柴小青,陈坤洲,高玉华,等.氨茶碱母儿转移预防新生儿窒息的临床及药代动力学研究[J].临床麻醉学杂志,1996,12(2):96.
- [5] Ron M. Maternal-Fetal transfer of aminophylline[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004,63(3):217.
- [6] Connelly TI. Characterization of theophylline binding to serum proteins in pregnant and nonpregnant women[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000,47(1):68.

(收稿日期:2012-11-20 修回日期:2013-02-20)

2013年全国基层卫生与新型农村合作医疗工作会议在京召开

本刊讯 2013年2月21日,卫生部在京召开全国基层卫生与“新农合”工作会议。会议主要任务是:贯彻落实党的“十八大”精神,系统总结2012年基层卫生和“新农合”工作,深入分析面临的问题和挑战,围绕2013年“医改”重点工作,提高认识,明确任务,进一步推动基层卫生和“新农合”工作科学发展。

卫生部部长陈竺出席会议并致辞。他指出,2012年“新农合”制度持续推进,管理运行机制不断完善,大病保障机制初步建立,“参合”农民受益程度日益提高。全国“参合”人数达8.05亿,“参合”率达98%。人均筹资水平达到300元,政策范围内住院报销比例提高到75%左右,最高支付限额提高到6万元以上。据初步统计,全国有15亿人次享受到“新农合”补偿,农民住院自费用占人均年收入的比重从2011年的28%下降到24%。超过80%的统筹地区积极推进支付方式改革,77%

的地区开展了省内异地就医即时结报。以省为单位全面推开儿童白血病等8类大病保障工作,并将肺癌等12类病种纳入重大疾病保障试点范围。有99万患者获得重大疾病救治保障补偿。据初步统计,2012年“新农合”当年基金使用率约为105%,累计结余率25%左右,“新农合”基金结余控制在合理范围内。进一步加强基金监管,各地查处问题涉及金额1110万元,刑事处罚22人。陈竺指出,2012年,基层医疗卫生服务体系更加健全,服务能力进一步提高,基层综合改革稳步推进,运行新机制进一步巩固,基本公共卫生服务更加规范,服务质量逐步提高。中央投入97亿元,建设县级医院197所,乡镇卫生院6686所。全国基层医疗卫生机构诊疗量41.1亿人次,同比增长7.9%,占全国总诊疗人次的59.4%。服务对象对基本公共卫生服务满意度达92.3%,比上年提高10个百分点。