

论著·临床研究

## 国产和进口枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停疗效的比较：前瞻性随机双盲对照研究

贺婷 廖正嫦 丁颖 王铭杰 李文 甘继敏 岳少杰

(中南大学湘雅医院新生儿科, 湖南长沙 410008)

**[摘要]** **目的** 比较国产和进口枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床疗效。**方法** 选取2018年4月至2019年12月胎龄28~33<sup>+6</sup>周的98例早产儿为研究对象,根据应用枸橼酸咖啡因种类不同随机分为国产组( $n=48$ )和进口组( $n=50$ ),两组患儿均在生后6h内使用枸橼酸咖啡因。比较两组患儿的治疗疗效、并发症、不良反应及临床结局。**结果** 两组患儿生后7d内呼吸暂停发生率、每天呼吸暂停发作次数、呼吸暂停消失时间、气管插管-注入肺表面活性物质-拔管技术失败率、无创辅助通气时间、氧疗时间、用药时间、住院天数、血气分析指标、肝肾功能指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患儿并发症及病死率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患儿不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 国产枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停安全有效,与进口枸橼酸咖啡因比较无显著差异。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 684-689]

**[关键词]** 呼吸暂停; 枸橼酸咖啡因; 疗效; 早产儿

### Comparison of the efficacy of domestic and imported caffeine citrate in the treatment of apnea in preterm infants: a prospective randomized double-blind controlled trial

HE Ting, LIAO Zheng-Chang, DING Ying, WANG Ming-Jie, LI Wen, GAN Ji-Min, YUE Shao-Jie. Department of Neonatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Yue S-J, Email: shaojieyue@163.com)

**Abstract: Objective** To compare the efficacy of domestic and imported caffeine citrate in the treatment of apnea in preterm infants. **Methods** A total of 98 preterm infants with a gestational age of 28- $<34$  weeks between April 2018 and December 2019 were enrolled. They were randomly administered with domestic ( $n=48$ ) or imported caffeine citrate ( $n=50$ ) within 6 hours after birth. The therapeutic effects, complications, adverse effects and clinical outcomes were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the incidence of apnea within 7 days after birth, daily frequency of apnea, the time of apnea disappearance, the failure rate of intubation-surfactant-extubation strategy, the time of non-invasive assisted ventilation, the duration of oxygen therapy, the duration of caffeine citrate therapy, the length of hospital stay, blood gas analysis results, liver and kidney function testing results between the two groups ( $P>0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of complications and the mortality rate between the two groups ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The efficacy and safety of domestic caffeine citrate in the treatment of apnea are similar to those of imported caffeine citrate in preterm infants. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 684-689]

**Key words:** Apnea; Caffeine citrate; Efficacy; Preterm infant

早产儿呼吸暂停 (apnea of prematurity, AOP) 常见于胎龄 $<34$ 周或出生体重 $<1800$ g的早产儿,多发生在生后3~5d,其机制与早产儿脑干呼吸中

枢发育不成熟有关<sup>[1]</sup>。枸橼酸咖啡因于1999年被美国FDA批准正式用于28~33周AOP治疗,并作为新生儿科重症监护室(NICU)治疗AOP最常用的

[收稿日期] 2020-03-26; [接受日期] 2020-06-02

[作者简介] 贺婷,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 岳少杰,女,主任医师,教授。Email: shaojieyue@163.com。

药物<sup>[2]</sup>。国内外临床研究表明它在改善呼吸暂停发生、缩短呼吸辅助通气时间等方面具有显著疗效<sup>[3-5]</sup>，且早期应用更能有效降低支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）、早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、脑损伤等相关疾病的发生率<sup>[6]</sup>。国产枸橼酸咖啡因自2017年1月开始进入临床使用，但国产与进口枸橼酸咖啡因治疗AOP疗效比较有何差异未见报道。本研究通过前瞻性随机双盲临床对照研究，观察比较国产和进口两种枸橼酸咖啡因治疗AOP的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年4月10日至2019年12月16日于中南大学湘雅医院出生并收入我院NICU治疗的早产儿为研究对象。纳入标准：（1）胎龄28~33<sup>+6</sup>周；（2）出生后30 min内入住NICU；（3）需呼吸支持治疗；（4）无严重肝肾功不全、心功不全。排除标准：（1）入院24 h内死亡或用药后24 h内放弃治疗；（2）合并有严重先天畸形或先天发育异常、先天性代谢紊乱、染色体异常的早产儿。根据纳入和排除标准，最终纳入研究的早产儿共98例，其中男49例，女49例；28~28<sup>+6</sup>周17例，29~29<sup>+6</sup>周14例，30~30<sup>+6</sup>周19例，31~31<sup>+6</sup>周17例，32~32<sup>+6</sup>周25例，33~33<sup>+6</sup>周6例。本研究经中南大学湘雅医院伦理委员会批准（伦审科第201711837号），且均获得患儿家属知情同意。

### 1.2 研究方法

采用前瞻性随机双盲对照法，将符合标准的患儿随机分为A组和B组，两组患儿均行心电监护、血氧饱和度监测、置于新生儿暖箱保暖、保持呼吸道通畅，并由专人观察和记录呼吸暂停情况。所有患儿在生后6 h内使用枸橼酸咖啡因，首剂负荷量为20 mg/kg（咖啡因10 mg/kg）静脉滴注30 min，24 h后使用维持量每日10 mg/kg（咖啡因每日5 mg/kg），静脉滴注10~15 min。当早产儿达全肠道喂养，则改为口服。停药标准：撤离呼吸机后连续7 d无呼吸暂停发作。所有患儿在入院1 h内及使用首剂负荷量枸橼酸咖啡因治疗1 h后完善血气分析，生后12~24 h、7 d及21 d定期行肝肾功能检查，纠正胎龄 $\geq 32$ 周时行眼底检查，生后3 d完善头部B超后每周复查1次，直至出院。

在纳入研究的98例患儿的数据收集完成后，由负责数据统计的人员进行数据统计分析结果。统计结果完成后打开研究方案：A组为进口枸橼酸咖啡因组（规格1 mL: 20 mg，注册证号H2013010，意大利凯西制药公司）（进口组， $n=50$ ），B组为国产枸橼酸咖啡因组（规格1 mL: 20 mg，国药准字H20163401，成都苑东生物制药股份有限公司）（国产组， $n=48$ ）。

### 1.3 诊断标准

（1）坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）、脑室内出血（intraventricular hemorrhage, IVH）、ROP、BPD、脑室周围白质软化（periventricular leukomalacia, PVL）相关诊断标准参照《实用新生儿学》第4版<sup>[7]</sup>。（2）早产儿心动过速诊断标准：心率 $>180$ 次/min<sup>[8]</sup>。（3）高血压诊断标准：血压应超过同日龄新生儿收缩压或舒张压的第95百分位数<sup>[8]</sup>。（4）气管插管-注入肺表面活性物质-拔管（INSURE）技术失败诊断标准：在拔管72 h内无创持续气道正压通气（nCPAP）下， $FiO_2 > 40\%$ ， $PO_2 < 50$  mm Hg，或 $PCO_2 > 60$  mm Hg，pH值 $< 7.20$ ，或频繁呼吸暂停需要复苏囊加压复苏，需要再次气管插管予有创机械通气<sup>[9]</sup>。

（5）喂养不耐受诊断标准：具备以下2项以上：①呕吐次数 $\geq 3$ 次/d；②胃残余量超过上次喂养量的50%，或连续3次超过上次喂养量的30%；③奶量不增加或减少，持续3 d以上；④连续3 d腹胀和/或24 h腹围增加 $> 1.5$  cm；⑤排除咽下母血或粪便潜血阳性后胃内回抽有咖啡色样本物；⑥第2周末喂养量每次 $< 8$  mL/kg<sup>[10]</sup>。

### 1.4 统计学分析

应用SPSS 21.0统计软件对数据进行处理和分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用两样本 $t$ 检验；非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距） $[M (P_{25}, P_{75})]$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料采用例数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

进口组和国产组间性别、胎龄、母亲年龄、

受孕方式、产前使用足疗程激素、产前 1 周内使用激素、出生方式、羊水污染、胎膜早破、Apgar 评分、入院时生命体征（体温、心率、呼吸、收缩压、舒张压）、入院时体格发育指标（身高、头围、体重）及肺表面活性物质（PS）使用率比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。进口组新生儿入院时平均血压虽较国产组稍高（ $P=0.014$ ），但两组患儿血压均在正常范围内，见表 1。

## 2.2 枸橼酸咖啡因首剂治疗 1 h 后两组生命体征变化

首剂枸橼酸咖啡因治疗 1 h 后两组患儿生命体征各指标比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 2。

## 2.3 入院时及枸橼酸咖啡因首剂治疗 1 h 后血气分析及乳酸水平

两组患儿在入院时及枸橼酸咖啡因首剂治疗 1 h 后的血气分析结果及乳酸水平比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3。

表 1 两组患儿基本资料比较  $[\bar{x} \pm s$  或例（%）]

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别				
男	23(46)	26(54)	0.653	0.419
女	27(54)	22(46)		
胎龄(周)	30.8 ± 1.6	30.8 ± 1.5	0.180	0.857
母亲年龄(岁)	31 ± 5	32 ± 3	-0.248	0.804
试管婴儿	23(46)	21(44)	0.050	0.823
产前使用足疗程激素	33(66)	40(83)	3.872	0.049
产前 1 周内使用激素	38(76)	33(69)	0.645	0.422
剖宫产	40(80)	40(83)	0.181	0.670
羊水污染	10(20)	4(8)	2.722	0.099
胎膜早破	21(42)	16(33)	0.783	0.376
1 min Apgar 评分 ≤ 7	12(24)	10(21)	0.141	0.707
5 min Apgar 评分 ≤ 7	4(8)	3(6)	-	1.000
入院时生命体征				
体温(℃)	35.8 ± 0.5	35.7 ± 0.6	0.391	0.697
心率(次/min)	141 ± 13	144 ± 11	-1.078	0.284
呼吸(次/min)	57 ± 8	58 ± 8	-0.669	0.505
收缩压(mm Hg)	56 ± 11	52 ± 10	1.790	0.077
舒张压(mm Hg)	33 ± 9	30 ± 7	1.658	0.101
平均血压(mm Hg)	42 ± 9	38 ± 8	2.493	0.014
入院时体格发育指标				
体重(g)	1 463 ± 357	1 432 ± 314	0.447	0.656
头围(cm)	27.9 ± 2.1	27.8 ± 1.7	0.081	0.935
身高(cm)	39.2 ± 3.5	39.1 ± 2.8	0.139	0.890
PS 治疗	40(80)	36(75)	0.352	0.553

注：[PS] 肺表面活性物质。- 示采用 Fisher 确切概率法。

表 2 两组患儿枸橼酸咖啡因首剂治疗 1 h 后生命体征指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	t 值	P 值
心率(次/min)	136 ± 12	139 ± 10	-1.733	0.086
呼吸(次/min)	45 ± 4	45 ± 3	0.177	0.860
经皮血氧饱和度(%)	91.5 ± 1.4	91.5 ± 1.1	0.081	0.936
收缩压(mm Hg)	55 ± 12	54 ± 9	0.393	0.695
舒张压(mm Hg)	35 ± 9	34 ± 8	0.697	0.488
平均血压(mm Hg)	44 ± 10	42 ± 8	0.936	0.352

表 3 两组患儿治疗前后血气分析及乳酸水平比较

$[\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	t/Z 值	P 值
入院时				
pH	7.25 ± 0.08	7.26 ± 0.08	-1.034	0.304
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	50 ± 10	47 ± 9	1.799	0.075
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	72.5(60.3, 92.0)	66.9(59.0, 100.6)	-0.601	0.548
乳酸(mmol/L)	2.5(1.7, 3.8)	2.4(1.6, 3.4)	-0.491	0.623
枸橼酸咖啡因首剂治疗 1 h 后				
pH	7.37 ± 0.08	7.39 ± 0.08	-0.947	0.346
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	34 ± 8	32 ± 8	1.028	0.307
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	85 ± 27	84 ± 21	0.080	0.937
乳酸(mmol/L)	2.3 ± 1.0	2.3 ± 1.1	-0.266	0.791

## 2.4 两种枸橼酸咖啡因疗效比较

两组在生后 7 d 内呼吸暂停发生率、每天呼吸暂停发作次数、呼吸暂停消失时间、INSURE 技术失败率、无创辅助通气时间、氧疗时间、用药时间及住院时间比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 4。

## 2.5 枸橼酸咖啡因治疗对肝肾功能的影响

在生后 1 d、7 d 及 21 d，两组新生儿肝功能（总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶）、肾功能（血尿素氮、血肌酐）比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。进口组生后 1 d 尿酸水平较国产组高（ $P=0.025$ ），但两组均在正常范围内，见表 5。

## 2.6 并发症及预后情况

住院期间有 3 例早产儿因发生 NEC 后死亡，其中进口组 2 例，国产组 1 例。两组间 BPD、ROP、IVH、PVL、NEC 发生率及病死率比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 6。

## 2.7 不良反应情况

两组间电解质紊乱（低钠血症、低钙血症）、高血压、心动过速、喂养不耐受发生率、体重下

降最大幅度、恢复出生体重时间及达全肠道喂养时间比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表7。

表4 两组患儿治疗疗效比较

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
生后7d内呼吸暂停 [例 (%)]	45(90)	37(77)	2.991	0.084
呼吸暂停发作次数 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 次/d]	0.7(0.4, 1.3)	0.6(0.3, 1.4)	-1.560	0.119
呼吸暂停消失时间 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), d]	7.0(4.3, 10.8)	6.0(3.8, 9.0)	-0.930	0.352
INSURE 技术 (失败/成功, 例)*	4/36	2/34	-	0.677
无创辅助通气时间 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), h]	193.7(127.1, 380.1)	210.2(114.8, 349.9)	-0.040	0.968
氧疗时间 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), h]	235.9(134.5, 626.6)	232.4(138.2, 385.3)	-0.106	0.915
用药时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	27 ± 17	24 ± 14	0.971	0.334
住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	40 ± 21	37 ± 21	0.714	0.477

注：[INSURE] 气管插管-注入肺表面活性物质-拔管。氧疗时间包括机械通气、持续气道正压或无创通气、鼻导管吸氧（氧浓度 $>21\%$ ）时间。\* 示仅运用了肺表面活性物质治疗的患儿采用INSURE技术，故进口组40例，国产组36例；- 示采用Fisher确切概率法。

表5 两组患儿肝肾功能比较 [ $\bar{x} \pm s$  或 M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) ]

项目	生后1d				生后7d				生后21d			
	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	t/Z 值	P 值	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	t 值	P 值	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	t/Z 值	P 值
TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	84 ± 20	89 ± 19	-1.086	0.280	136 ± 47	146 ± 47	-1.127	0.263	24.5 (16.4, 65.2)	45.5 (25.0, 75.0)	-1.474	0.141
DBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	7.4(6.6, 8.5)	7.4(6.6, 8.2)	-0.320	0.749	10.8 ± 4.0	10.6 ± 2.3	0.267	0.790	11.9 ± 8.0	14.9 ± 8.3	-1.179	0.246
TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	11 ± 6	13 ± 7	-1.261	0.210	14 ± 10	12 ± 7	1.171	0.245	18 ± 10	20 ± 12	-0.690	0.494
ALT (U/L)	7.5 ± 3.5	7.4 ± 3.0	0.214	0.831	6.1 ± 3.1	5.9 ± 2.5	0.395	0.694	8.5(5.9, 10.0)	8.6(6.6, 10.8)	-0.496	0.620
AST (U/L)	41.3 (33.5, 53.7)	47.1 (37.1, 53.6)	-0.967	0.334	26 ± 13	26 ± 9	-0.129	0.898	26 ± 10	26 ± 8	-0.108	0.914
BUN (mmol/L)	8.7 ± 2.8	8.0 ± 2.5	1.325	0.188	5.7 ± 2.8	5.5 ± 2.9	0.291	0.772	2.9(2.3, 4.5)	2.6(2.1, 2.9)	0.521	0.606
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	101 ± 18	97 ± 10	1.154	0.251	73 ± 18	78 ± 19	-1.040	0.301	53 ± 9	54 ± 6	-0.087	0.931
UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	392 ± 114	342 ± 105	2.281	0.025	127 ± 76	123 ± 51	0.265	0.792	112 ± 35	108 ± 26	0.406	0.687

注：[TBil] 总胆红素；[DBil] 直接胆红素；[TBA] 总胆汁酸；[ALT] 丙氨酸氨基转移酶；[AST] 天冬氨酸氨基转移酶；[BUN] 血尿素氮；[Scr] 肌酐；[UA] 尿酸。

表6 两组患儿并发症及预后比较 [例 (%)]

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	$\chi^2$ 值	P 值
支气管肺发育不良	10(20)	7(15)	0.501	0.479
早产儿视网膜病变	16(32)	12(25)	0.494	0.482
脑室内出血	8(16)	5(10)	0.664	0.415
脑室周围白质软化	2(4)	1(2)	-	1.000
坏死性小肠结肠炎	9(18)	5(10)	1.150	0.284
死亡	2(4)	1(2)	-	1.000

注：- 示采用 Fisher 确切概率法。

表7 两组患儿不良反应发生情况比较

项目	进口组 (n=50)	国产组 (n=48)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
电解质紊乱 [例 (%)]	26(52)	22(44)	0.668	0.414
低钠血症	5(10)	6(12)	0.154	0.695
低钙血症	25(50)	21(44)	0.384	0.535
高血压 [例 (%)]	28(56)	26(54)	0.033	0.855
心动过速 [例 (%)]	5(10)	1(2)	1.471	0.225
喂养不耐受 [例 (%)]	19(38)	13(27)	1.327	0.249
体重下降最大幅度 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	8.0 ± 2.9	8.3 ± 4.0	-0.409	0.684
恢复出生体重时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	13 ± 4	12 ± 3	1.398	0.165
达全肠道喂养时间 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), d]	15.0 (10.0, 32.8)	13.0 (9.0, 21.0)	-1.166	0.243

### 3 讨论

AOP通常被定义为呼吸停止 $\geq 20$  s,或呼吸暂停 $<20$  s但伴有心率减慢(心率 $<100$ 次/min)、发绀或明显的肌张力低下<sup>[11]</sup>。Henderson-Smart等<sup>[12]</sup>报道AOP的发生率随胎龄的增加而降低,胎龄 $\leq 28$ 周的AOP发生率为100%,30~34周的AOP发生率由85%降至20%。呼吸暂停时常伴随间歇性低氧血症的发生,可增加ROP发生率、延长机械通气时间、减少早产儿成功拔管机会,严重者甚至导致脑损伤<sup>[8]</sup>。

AOP常用治疗方法有物理刺激、呼吸支持、药物治疗等<sup>[13]</sup>,首选推荐药物治疗联合无创呼吸支持<sup>[14]</sup>。枸橼酸咖啡因作为治疗AOP的一线药物,可通过阻断腺苷受体,刺激呼吸中枢,提高化学感受器对二氧化碳的敏感性,进而加快呼吸频率,降低呼吸暂停发生率<sup>[3]</sup>。枸橼酸咖啡因常用治疗方案为负荷剂量每日20 mg/kg,维持剂量每日5~10 mg/kg,该维持剂量范围内,高维持剂量明显改善极低出生体重儿生后18~22个月的神经发育结局<sup>[15]</sup>。国外多项临床研究发现生后48 h内应用枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停更有助于降低极低出生体重儿IVH、BPD、ROP等短期不良结局的发生<sup>[16-18]</sup>。因此,本研究所有早产儿生后6 h内予首剂枸橼酸咖啡因治疗,维持剂量采用每日10 mg/kg。

临床研究证明枸橼酸咖啡因可减少AOP的发生,缩短机械通气时间、持续正压通气时间及补充氧气时间,降低拔管失败率<sup>[19-20]</sup>。枸橼酸咖啡因主要通过增加每分钟通气量,改善二氧化碳敏感性,减少周期性呼吸和低氧性呼吸,改善早产儿呼吸功能,最终实现缩短呼吸机使用时间的目的<sup>[11]</sup>。本研究发现两组早产儿生后7 d内呼吸暂停发生率、平均每天呼吸暂停发作次数、呼吸暂停消失时间、INSURE技术失败率、用氧时间、无创辅助通气时间比较差异均无统计学意义,提示国产和进口枸橼酸咖啡因疗效相当,可有效地用于治疗AOP。

枸橼酸咖啡因主要活性成分为咖啡因,对神经系统有一定保护作用,目前发现咖啡因可改善脑细胞的缺氧缺血,参与抗炎作用,减少氧化应激引起的脑损伤,促进脑白质髓鞘化发育及增加脑电活动等<sup>[21]</sup>。从远期结局来看,咖啡因的应用可以

降低早产儿纠正年龄18~21个月死亡或临床残疾、脑瘫、认知障碍的发生率,改善5岁儿童运动协调性、视觉感知和语言处理能力<sup>[20,22]</sup>。本研究中两组早产儿神经系统短期结局IVH、PVL的发生率比较差异无统计学意义,但国产枸橼酸咖啡因对早产儿远期智能发育有何影响需进一步研究。

枸橼酸咖啡因可拮抗存在于肾脏、胃肠道、心脏、血管、呼吸系统和大脑细胞表面的A1和A2受体<sup>[23]</sup>,引起相关不良反应如电解质紊乱、喂养不耐受、心动过速、高血压、高血糖和躁动等<sup>[24]</sup>。其中电解质紊乱主要包括低钠、低钙血症,其机制与咖啡因可促进钠、钙排泄有关<sup>[25]</sup>。枸橼酸咖啡因还可促进心肌收缩,增加心率、心输出量及平均动脉血压<sup>[25]</sup>,从而引起心动过速和高血压的发生。此外,枸橼酸咖啡因使早产儿前3周体重增长缓慢,其机制与基础代谢增加有关<sup>[26-27]</sup>。本研究发现两组早产儿治疗后电解质紊乱、心动过速、高血压、喂养不耐受发生率,体重下降最大程度、恢复出生体重时间及达全肠道喂养时间比较差异均无统计学意义,提示国产枸橼酸咖啡因安全性高,值得临床应用。

综上所述,本研究为一项前瞻性随机双盲对照临床研究,发现在胎龄28~33<sup>+6</sup>周的早产儿使用国产枸橼酸咖啡因可有效地治疗呼吸暂停,与进口枸橼酸咖啡因相比,未增加患儿不良反应、并发症及不良临床结局。本研究为单中心研究,样本量少,可能存在局限性及结果的偏倚,需扩大样本量和进行多中心研究进一步证实。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2011:245-247.
- [2] 杜立中.早产儿呼吸暂停的药物治疗[J].中国实用儿科杂志,2015,30(2):88-92.
- [3] Vatlach S, Arand J, Engel C, et al. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity[J]. Neonatology, 2014, 105(2): 108-111.
- [4] 徐景武,武兆磊,陈泳涛,等.枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停临床应用观察[J].中国新生儿科杂志,2015,30(3):215-217.
- [5] 张冰,张成云,陈鹏,等.枸橼酸咖啡因对极低质量早产儿呼吸暂停疗效及安全性分析[J].临床肺科杂志,2019,24(12):

- 2140-2144.
- [6] Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(1): 180-191.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 478-481, 706-709, 889-891, 419-420, 715-717.
- [8] Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, et al. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group[J]. *J Perinatol*, 1995, 15(6): 470-479.
- [9] Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88 Suppl 1: S3-S4.
- [10] Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S, et al. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24 Suppl 1: 72-74.
- [11] Eichenwald EC, Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): e20153757.
- [12] Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies[J]. *Aust Paediatr J*, 1981, 17(4): 273-276.
- [13] Aranda JV, Gorman W, Bergsteinnsson H, et al. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant[J]. *J Pediatr*, 1977, 90(3): 467-472.
- [14] Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, et al. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(6): F523-F529.
- [15] Ravichandran S, Chouthai NS, Patel B, et al. Higher daily doses of caffeine lowered the incidence of moderate to severe neurodevelopmental disabilities in very low birth weight infants[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3): 430-435.
- [16] Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(1): 33-38.
- [17] Taha D, Kirkby S, Nawab U, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(16): 1698-1702.
- [18] Dobson NR, Patel RM, Smith PB, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 992-998.e3.
- [19] Steer P, Flenady V, Shearman A, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(6): F499-F503.
- [20] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1893-1902.
- [21] Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6: 00330-2019.
- [22] Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *JAMA*, 2012, 307(3): 275-282.
- [23] Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, et al. Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates: results from the AWAKEN study[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180322.
- [24] Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9061234.
- [25] Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - is it a silver bullet in neonatology?[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(5): 391-397.
- [26] Stevenson DK. On the caffeination of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1967-1968.
- [27] Bauer J, Maier K, Linderkamp O, et al. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(4): 660-663.

( 本文编辑: 万静 )