

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.12.001

论著·临床研究

早期或晚期使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停的临床分析

封云 程锐 赵莉 陈许 茅晓楠 邱洁

(南京医科大学附属儿童医院新生儿科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 比较早期或晚期使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停的临床效果。**方法** 选取2015年6月至2017年5月于新生儿重症监护室住院治疗的极低出生体重儿共82例为研究对象,按开始使用枸橼酸咖啡因的日龄分为早期治疗组(日龄 <3 d)($n=22$)和晚期治疗组(3 d $\leq$ 日龄 <10 d)($n=60$),回顾性收集并比较两组患儿围产期的基本情况、治疗过程情况及临床结局。**结果** 早期治疗组的出生体重明显低于晚期治疗组($P=0.004$);早期治疗组机械通气时间及吸氧时间明显短于晚期治疗组($P<0.05$);早期治疗组支气管肺发育不良(BPD)的发生率明显低于晚期治疗组($P=0.032$)。其余基本情况、治疗过程情况及临床结局在两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早期使用枸橼酸咖啡因可改善极低出生体重儿的预后。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 979-984]

[关键词] 呼吸暂停; 支气管肺发育不良; 枸橼酸咖啡因; 极低出生体重儿

Clinical effect of early or late administration of caffeine citrate in prevention and treatment of apnea in very low birth weight infants

FENG Yun, CHENG Rui, ZHAO Li, CHEN Xu, MAO Xiao-Nan, QIU Jie. Department of Neonatology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Qiu J, Email: jieqiu.nj@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect of early or late administration of caffeine citrate in the prevention and treatment of apnea in very low birth weight (VLBW) infants. **Methods** A total of 82 VLBW infants who were hospitalized and treated in the neonatal intensive care unit between June 2015 and May 2017 were enrolled. According to the age in days when caffeine citrate treatment was started, they were divided into early treatment group (<3 days) with 22 infants and late treatment group ($3 - <10$ days) with 60 infants. A retrospective analysis was performed for their clinical data. The two groups were compared in terms of general information during the perinatal period, treatment process, and clinical outcome. **Results** Compared with the late treatment group, the early treatment group had a significantly lower birth weight ($P=0.004$), significantly shorter durations of mechanical ventilation and oxygen inhalation ($P<0.05$), and a significantly lower incidence rate of bronchopulmonary dysplasia ($P=0.032$). There were no significant differences in other general information, treatment process, and clinical outcome between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Early administration of caffeine citrate can improve the prognosis of VLBW infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 979-984]

Key words: Apnea; Bronchopulmonary dysplasia; Caffeine citrate; Very low birth weight infant

极低出生体重儿原发性呼吸暂停的发生率高达90%,如不及时采取有效措施进行干预和治疗,会导致患儿组织缺氧,影响全身脏器的血液灌注,

甚至危及生命。

2010年版《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》(下文简称《指南》)已开始推荐使

[收稿日期] 2018-07-31; [接受日期] 2018-11-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81671500);江苏省妇幼健康科研项目(F201644);第十四批江苏省“六大人才高峰”高层次人才(WSN-157);“十三五”南京市卫生青年人才工程(QRX17076)。

[作者简介] 封云,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 邱洁,女,副主任医师。

用枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停 (apnea of prematurity, AOP)^[1], 但之前的《指南》及研究并未注意到早期使用枸橼酸咖啡因的问题^[1-3], 而最近的研究表明早期使用枸橼酸咖啡因 (日龄 <3 d) 较晚期使用 (3 d ≤ 日龄 <10 d) 可改善患儿预后, 如降低支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生率^[4-7], 并写入了2016年版《指南》^[8]。然而, 枸橼酸咖啡因在国内上市时间尚短, 缺乏标准化的治疗方案, 尚未制定符合国情的诊疗常规。迄今, 国内仅有2篇文章研究早产儿枸橼酸咖啡因的使用时机^[9-10], 但时间节点的选择与国外研究不同, 一项研究以生后2 h内使用为早期治疗组^[9], 一项研究以生后24 h为时间节点^[10], 对大多数新生儿医疗中心来说难以做到。因此, 本研究拟通过回顾性总结2015年6月至2017年5月我院使用枸橼酸咖啡因的极低出生体重儿的数据, 以3 d为时间节点, 分析我院早期 (日龄 <3 d) 与晚期 (3 d ≤ 日龄 <10 d) 使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停的情况及临床效果, 为临床何时开始使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停提供符合我国国情的指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2015年6月至2017年5月期间在南京医科大学附属儿童医院新生儿重症监护室 (NICU) 治疗的极低出生体重儿为研究对象。纳入标准: 生后24 h内入院, 出生体重 <1500 g, 日龄 <10 d 内给予枸橼酸咖啡因。剔除标准: 颅内出血及其他疾病导致的继发性AOP; 严重的先天畸形 (青紫型先天性心脏病、膈疝、染色体异常等)。本研究经医院伦理委员会批准及患儿家属知情同意。

1.2 分组及治疗

所有极低出生体重儿参照《早产儿管理指南》进行管理^[11], AOP的诊断标准参照第4版《实用新生儿学》^[12]。枸橼酸咖啡因 (意大利凯西制药公司; 注册证号: H20130109; 规格: 20 mg/支) 使用方法: 首剂负荷剂量 20 mg/kg, 30 min 静脉泵入, 24 h 予以维持量 10 mg/kg, 每24 h 1次, 10 min 静脉泵入。将日龄 <3 d 开始使用枸橼酸咖啡因的患儿纳入早期治疗组, 3 d ≤ 日龄 <10 d 开始使用枸

橼酸咖啡因的患儿纳入晚期治疗组。枸橼酸咖啡因使用至AOP消失后5~7 d或纠正胎龄34周^[13]。

1.3 资料收集

(1) 基本情况: 记录两组患儿的性别构成、多胞胎、胎龄、出生体重、生产方式、Apgar评分、产前糖皮质激素应用情况、胎膜早破情况、生后第1天的呼吸支持方式。

(2) 治疗过程: 记录两组患儿使用枸橼酸咖啡因的起止时间、疗程; 机械通气及吸氧时间; 激素的使用情况及住院天数。

1.4 临床结局

记录两组患儿的病死率、BPD发生率、家庭氧疗情况、Ⅲ级及以上脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) 发生率、脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL) 发生率、新生儿神经行为 (NBNA) 评分、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 发生率、需要治疗的早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 及动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 发生率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用例数或百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿围产期基本情况

两组患儿在性别构成、多胞胎、胎龄、生产方式、Apgar评分、产前糖皮质激素应用、胎膜早破、生后第1天的呼吸支持方式等方面比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 早期治疗组仅出生体重小于晚期治疗组 (*P* = 0.004), 见表1。

2.2 两组患儿治疗过程

早期治疗组咖啡因起始治疗日龄为生后 1.9 ± 0.4 d, 明显早于晚期治疗组 (生后 5.2 ± 2.5 d) (*P* < 0.001), 早期治疗组机械通气时间及吸氧时间明显短于晚期治疗组 (*P* < 0.05); 停止咖啡因治疗的日龄、咖啡因治疗疗程、产后激素的使用情况及住院天数比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

见表2。

2.3 两组患儿临床结局

早期治疗组患儿BPD的发病率比晚期治疗组低 ($P=0.032$)；院内病死率，家庭氧疗，重度

IVH、PVL及NEC发生率，NBNA评分，需治疗的PDA及ROP发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表3。

表1 两组患儿围产期基本情况的比较

基本情况	早期治疗组 (n=22)	晚期治疗组 (n=60)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
男/女 (例)	12/10	34/26	0.029	1.000
多胞胎 [例 (%)]	2(9)	17(28)	3.348	0.082
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.3 $\pm$ 1.5	29.7 $\pm$ 1.4	(-1.088)	0.280
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1211 $\pm$ 132	1304 $\pm$ 126	(-2.943)	0.004
剖宫产 [例 (%)]	9(41)	37(62)	2.816	0.132
1 min Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)	7.4 $\pm$ 1.0	7.7 $\pm$ 1.1	(-1.066)	0.290
5 min Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)	8.3 $\pm$ 0.9	8.7 $\pm$ 0.8	(-1.700)	0.093
产前用糖皮质激素 [例 (%)]	15(68)	33(55)	1.152	0.322
胎膜早破 >24 h [例 (%)]	5(23)	16(27)	0.131	0.783
生后第1天的呼吸支持方式 [例 (%)]				
室内空气	3(14)	7(12)	0.058	1.000
氧帐给氧	2(9)	3(5)	0.471	0.607
头罩给氧	2(9)	4(7)	0.140	0.657
持续气道正压通气	7(32)	21(35)	0.072	1.000
机械通气	8(36)	25(42)	0.188	0.801

表2 两组患儿治疗过程的比较

治疗过程	早期治疗组 (n=22)	晚期治疗组 (n=60)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
咖啡因起始时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	1.9 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 2.5	-6.344	<0.001
停止咖啡因时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	29 $\pm$ 11	30 $\pm$ 10	-0.400	0.691
咖啡因治疗疗程 ($\bar{x} \pm s$, d)	28 $\pm$ 11	25 $\pm$ 10	1.109	0.271
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	2.3 $\pm$ 2.2	5.4 $\pm$ 3.8	-2.432	0.020
吸氧时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	11.4 $\pm$ 10.8	18.5 $\pm$ 14.4	-2.104	0.039
产后激素的使用 [例 (%)]	1(5)	13(22)	(3.333)	0.098
住院天数 ($\bar{x} \pm s$, d)	45 $\pm$ 16	48 $\pm$ 15	-0.555	0.581

表3 两组患儿临床结局的比较

临床结局	早期治疗组 (n=22)	晚期治疗组 (n=60)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
死亡 [例 (%)]	4(18)	4(7)	2.424	0.201
BPD [例 (%)]	1(5)	16(27)	4.793	0.032
家庭氧疗 [例 (%)]	0(0)	1(2)	0.371	1.000
重度 IVH [例 (%)]	1(5)	6(10)	0.613	0.668
PVL [例 (%)]	2(9)	9(15)	0.484	0.719
NBNA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	35.4 $\pm$ 2.1	35.4 $\pm$ 2.2	(0.025)	0.980
需治疗的 PDA [例 (%)]	6(27)	30(50)	3.376	0.082
需治疗的 ROP [例 (%)]	1(5)	4(7)	0.127	1.000
NEC [例 (%)]	4(18)	15(25)	0.420	0.768

注: [BPD] 支气管肺发育不良; [IVH] 脑室内出血; [PVL] 脑室周围白质软化; [NBNA] 新生儿神经行为评分; [PDA] 动脉导管未闭; [ROP] 早产儿视网膜病; [NEC] 坏死性小肠结肠炎。

3 讨论

本研究医院 NICU 于 2015 年 3 月引入枸橼酸咖啡因, 在 2013 年版《指南》^[2] 的指导下开始使用。然而, 此版本的《指南》中仅提出极低出生体重儿可在生后 10 d 内使用枸橼酸咖啡因, 并未强调早期使用的问题。因此, 在本研究纳入的 82 例病例中, 仅有 22 例 (27%) 为生后 3 d 内使用枸橼酸咖啡因, 明显少于 3 d 后使用的患儿。加拿大一项 29 个中心参与的研究结果却恰恰相反, 74.6% 的病例于生后 3 d 内使用枸橼酸咖啡因, 仅 25.4% 的患儿为 3 d 后使用, 胎龄 <31 周的早产儿生后早期使用枸橼酸咖啡因已在加拿大 NICU 中成为诊疗常规^[6]; 美国一份来自全国 1000 家医疗机构 2951 例极低出生体重儿的回顾性数据也显示, 1986 例为早期治疗组, 965 例为晚期治疗组^[5]。而本研究医院的 NICU 医师之前并未意识到早期使用枸橼酸咖啡因的重要性, 往往是出现 AOP 的症状或使用呼吸支持的患儿在准备撤离呼吸支持时才开始使用, 检索近年来的国内文献也鲜有此方面的研究, 说明国内的新生儿医疗工作者们普遍未开始重视这一问题。

分析两组患儿围产期的基本情况, 除了早期治疗组的出生体重较晚期治疗组明显偏低外, 余均无明显差异。分析原因可能为: 体重偏低的早产儿, 医师们主观上觉得患儿病情更为严重, 会更加积极地使用枸橼酸咖啡因, 而其胎龄及生后早期的呼吸支持方式其实并无明显差异, 提示两组患儿生后早期的肺部情况可能并无差别。

两组患儿治疗过程的比较结果显示早期治疗组的机械通气时间及吸氧时间明显短于晚期治疗组, 而临床结局中 BPD 的发生率早期治疗组明显偏低, 推测早期治疗组 BPD 减少的原因可能与机械通气时间及吸氧时间缩短有关。国外的研究结果也与此相同: Patel 等^[7] 一项纳入 140 例出生体重 ≤ 1250 g 早产儿的单中心研究结果显示 <3 d 使用枸橼酸咖啡因的早产儿 BPD 发生率显著减少 (24% vs 51%); Dobson 等^[4] 对 1997~2010 年 62056 例极低出生体重儿的回顾性研究也发现 <3 d 使用枸橼酸咖啡因显著减少 BPD 的发生率 (23.1% vs 30.7%)。分析其中可能的机制为: 枸橼酸咖啡因通过增加对二氧化碳的敏感性、儿茶酚胺活性、代

谢率及膈肌收缩力, 减少呼吸肌疲劳、利尿等^[14-15] 改善肺顺应性、气道阻力、每分钟通气量及呼吸肌收缩力; 也有研究者^[5] 认为咖啡因的抗炎及免疫调节作用也参与其中, 早产儿在生后早期对急性肺损伤非常敏感, 而高氧和呼吸机诱导的急性肺损伤可导致局部和全身的炎症反应^[16], 有研究表明最终发展为 BPD 的早产儿在生后早期痰中的嗜中性粒细胞^[17] 及炎症因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、HMGB1、血管生成素 2 等) 明显增高, 枸橼酸咖啡因有可能通过抗炎及免疫调节作用在肺损伤急性期中发挥保护作用。总之, 虽然机制尚不明确, 但早期使用枸橼酸咖啡因可明显改善极低出生体重儿的肺部预后是明确的。

本研究发现, 虽没有统计学意义, 但是早期治疗组的病死率 (18%) 高于晚期治疗组 (7%)。考虑原因可能由于本研究样本量较少, 所以差异显得很大, 在此后的研究中应扩大样本量以减少统计学误差。

Schmidt 等^[18] 发现极低出生体重儿生后 10 d 内使用枸橼酸咖啡因到纠正胎龄 18~21 个月时可减轻神经系统损伤 (33.8% vs 38.3%) 及脑性瘫痪的发生率 (4.4% vs 7.3%); 但与安慰剂组相比, IVH、PVL 等短期脑损伤的发生率并无明显差异 (13.0% vs 14.3%)^[3]。分析原因可能为: 早产儿脑损伤多发生于生后最初 3 d, 该研究中枸橼酸咖啡因开始使用的时间为 1~10 d, 平均为 3 d, 因此开始使用枸橼酸咖啡因时患儿可能已发生了脑损伤。故早期使用枸橼酸咖啡因是否可改善极低出生体重儿神经系统预后值得进一步探讨。Taha 等^[5] 的研究表明早期使用枸橼酸咖啡因可显著降低严重 IVH 的发病率, 其原因可能与枸橼酸咖啡因改善心输出量、稳定血压、降低 PDA 发生率、改善肺部情况和减少全身炎症反应有关。也有研究认为枸橼酸咖啡因可减少脑血流量, 从而预防生发基质发生出血^[19-20], 通过拮抗腺苷 A1 受体阻断少突胶质前体细胞的早期凋亡及促进其正常分化, 减轻早产儿 PVL 损伤^[21], 改善脑白质的结构发育^[22] 等作用, 提示可能还有其他未知的机制参与枸橼酸咖啡因的脑保护作用。本研究结果暂未发现两组之间重度 IVH、PVL 发病率及 NBNA 评分有明显差异, 但是早期治疗组的重度 IVH、PVL 发病率较晚期治疗组还是降低的, 需进一步进行

大样本的研究明确此差异有无统计学意义。

几项研究均提示早期使用枸橼酸咖啡因可减少需要治疗的PDA的发病率^[4-7]。考虑机制可能包括：枸橼酸咖啡因可增加心脏功能^[23]，通过利尿作用改善患儿早期液体平衡^[24]，影响参与导管收缩的信号通路，特别是通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶增加环磷酸腺苷的浓度，进一步通过与RyR受体结合从内质网释放钙离子，最终抑制前列腺素的产生和阿糖腺苷的功能及活性^[25-26]。本研究结果虽然没看到两组之间的差异有统计学意义，但差异还是显而易见的（27% vs 50%），有理由相信扩大样本量后此差异有可能会具有统计学意义。

虽然Dobson等^[4]发现枸橼酸咖啡因可能通过减少间断缺氧^[27]、机械通气及需氧时间，显著减少早期治疗组ROP的发病率，但其他研究没有发现两组之间ROP的发病率有明显差异^[5-7]。本研究结果也没有看到差别，需要进一步研究。

早期使用枸橼酸咖啡因是否增加NEC的发病率也存在争议，Taha等^[5]报道早期使用枸橼酸咖啡因会增加早产儿发生NEC的风险，作者分析原因可能为早期使用枸橼酸咖啡因会减少肠系膜上动脉血流及增加耗氧量^[28-29]，但其他研究及本研究结果却显示早期使用枸橼酸咖啡因对NEC的发生没有影响^[4,6-7]。而在一项回顾性研究中，Guthrie等^[30]发现NEC早产儿中18%在生后10d内使用过枸橼酸咖啡因，而没有NEC的患儿中仅12%使用过，差异有统计学意义。因此，早期枸橼酸咖啡因治疗是否会增加NEC的发病率值得进一步探讨。

总之，目前急需高质量、大样本的临床随机对照研究制定符合我国国情的枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重儿呼吸暂停的诊疗常规。在今后的工作中，我国的新生儿医师们应根据2016年版《指南》^[8]的指导加强早期使用枸橼酸咖啡因这一概念，改善极低出生体重儿的近期及远期预后。

[参 考 文 献]

- [1] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2010 update[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 402-417.
- [2] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353-368.
- [3] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Patel RM, Leong T, Carlton DP, et al. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(2): 134-140.
- [8] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2016 update[J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 107-125.
- [9] 赵子充, 蒋琦, 林梅芳, 等. 不同时使用枸橼酸咖啡因防治极低出生体重儿呼吸暂停的临床研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(12): 1284-1287.
- [10] 张小玲. 枸橼酸咖啡因预防早产儿呼吸暂停的临床效果观察[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(1): 90-91.
- [11] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(3): 188-191.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Spitzer AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU[J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(1): 137-148.
- [15] 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.
- [16] Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, et al. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(1): 16-19.
- [17] Kim BI, Lee HE, Choi CW, et al. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Perinat Med*, 2004, 32(3): 282-287.
- [18] 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.
- [19] Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, et al. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(5): 784-787.
- [20] Tracy MB, Klimek J, Hinder M, et al. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants?[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(9): 1319-1323.
- [21] Kilicdag H, Daglioglu YK, Erdogan S, et al. Effects of caffeine

- on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(14): 1470-1475.
- [22] Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants[J]. Ann Neurol, 2010, 68(5): 734-742.
- [23] Soloveychik V, Bin-Nun A, Ionchev A, et al. Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants[J]. J Perinatol, 2009, 29(3): 205-208.
- [24] Gillot I, Gouyon JB, Guignard JP. Renal effects of caffeine in preterm infants[J]. Biol Neonate, 1990, 58(3): 133-136.
- [25] Blaustein MP, Golovina VA, Song H, et al. Organization of Ca^{2+} stores in vascular smooth muscle: functional implications[J]. Novartis Found Symp, 2002, 246: 125-141.
- [26] Whorton AR, Collawn JB, Montgomery ME, et al. Arachidonic acid metabolism in cultured aortic endothelial cells. Effect of cAMP and 3-isobutyl-1-methylxanthine[J]. Biochem Pharmacol, 1985, 34(1): 119-123.
- [27] Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants[J]. Pediatr Res, 2012, 72(6): 606-612.
- [28] 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.
- [29] Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, et al. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants[J]. Pediatrics, 2002, 109(5): 784-787.
- [30] Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States[J]. J Perinatol, 2003, 23(4): 278-285.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2019 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期2~4周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编410008。

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek@vip.163.com; 网址: <http://www.zgddek.com>。

《中国当代儿科杂志》编辑部