

论著·临床研究

不同起始时间应用咖啡因对早产儿安全性及有效性的评估：一项江苏省多中心研究

杨洋¹ 程锐¹ 吴琦² 乔立兴³ 杨祖铭⁴ 顾红兵⁵ 姜善雨⁶ 刘松林⁷ 蒋曙红⁸

(1. 南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008; 2. 南京市妇幼保健院, 江苏 南京 210011;
3. 东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210009; 4. 苏州市立医院, 江苏 苏州 215000;
5. 南通市妇幼保健院, 江苏 南通 226000; 6. 无锡市妇幼保健院, 江苏 无锡 214002;
7. 徐州市妇幼保健院, 江苏 徐州 221003; 8. 常州市妇幼保健院, 江苏 常州 213000)

【摘要】 目的 评估早产儿(胎龄 ≤ 31 周)早期和晚期使用咖啡因的有效性和安全性。**方法** 从江苏省8家医院的新生儿重症监护室中回顾性选取640例胎龄 ≤ 31 周的早产儿作为研究对象,其中早期应用咖啡因510例(生后 ≤ 72 h开始应用;早期应用组),晚期应用咖啡因130例(生后 >72 h开始应用;晚期应用组)。比较两组早产儿的临床资料。**结果** 早期应用组和晚期应用组在出生体重、Apgar评分、性别、胎龄、入院年龄等方面的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。早期应用组咖啡因应用起始日龄和撤除日龄小于晚期应用组($P<0.05$);早期应用组咖啡因应用时间短于晚期应用组($P<0.05$)。两组之间入院时呼吸支持情况的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。早期应用组呼吸暂停发生率低于晚期应用组($P<0.05$);早期应用组用氧时间和住院时间短于晚期应用组($P<0.05$)。早期应用组支气管肺发育不良发生率和家庭氧疗率显著低于晚期应用组($P<0.05$)。两组出院时新生儿颅内出血、脑室周围白质软化、坏死性小肠结肠炎、早产儿视网膜病变、动脉导管未闭的发生率和纠正胎龄40周时新生儿神经行为评分的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组的病死率比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早产儿(胎龄 ≤ 31 周)早期应用咖啡因可显著缩短咖啡因应用时间、用氧时间和住院时间,且无明显不良反应。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 130-135]

【关键词】 咖啡因;有效性;安全性;早产儿

Safety and efficacy of caffeine use started at different time in preterm infants: a multicenter study in Jiangsu Province, China

YANG Yang, CHENG Rui, WU Qi, QIAO Li-Xing, YANG Zu-Ming, GU Hong-Bing, JIANG Shan-Yu, LIU Song-Lin, JIANG Shu-Hong. Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Cheng R, Email: chengrui351@163.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of caffeine used in the early (≤ 72 hours after birth) and late (>72 hours after birth) stage in preterm infants with a gestational age of ≤ 31 weeks. **Methods** A retrospective analysis was performed for 640 preterm infants (with a gestational age of ≤ 31 weeks) who were admitted to the neonatal intensive care unit of eight hospitals in Jiangsu Province, China. Of the 640 preterm infants, 510 were given caffeine in the early stage (≤ 72 hours after birth; early use group) and 130 were given caffeine in the late stage (>72 hours after birth; late use group). The clinical data were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in birth weight, Apgar score, sex, gestational age, and age on admission between the two groups ($P>0.05$). Compared with the late use group, the early use group had a significantly younger age at the beginning and withdrawal of caffeine treatment ($P<0.05$) and a significantly shorter duration of caffeine treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in respiratory support on admission between the two groups ($P>0.05$). Compared with the late use group, the early use group had significantly lower incidence rate of apnea ($P<0.05$) and significantly shorter oxygen supply time and length of hospital stay ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in the incidence rates of neonatal intracranial hemorrhage, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and patent

[收稿日期] 2019-09-19; [接受日期] 2020-01-08

[通信作者] 程锐, 女, 主任医师。Email: chengrui351@163.com。各协作单位排名第一的作者为本文共同第一作者。

ductus arteriosus at discharge and NBNA score at the corrected gestational age of 40 weeks ($P>0.05$). However, significant differences were found in the incidence of bronchopulmonary dysplasia and the rate of home oxygen therapy, but there was no significant difference in the mortality rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Early use of caffeine can shorten the duration of caffeine treatment, oxygen supply time, and length of hospital stay, with little adverse effect, in preterm infants with a gestational age of ≤ 31 weeks. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(2): 130-135]

Key words: Caffeine; Efficacy; Safety; Preterm infant

随着近些年高龄产妇增多和辅助生殖技术的提高,早产儿出生率与日俱增。早产儿的平均胎龄越来越小,呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)及支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的风险也逐渐增高^[1-3]。由于早产儿肺发育不成熟,许多患儿常需要无创或有创机械通气,部分患儿出现几周甚至十几周的氧气依赖。另外,有些小胎龄患儿伴随严重呼吸暂停或呼吸驱动力弱则需要更长的机械通气时间。但长期机械通气也与一些短期和长期并发症密切相关,如气压伤和肺不张、气漏综合征、肺炎、神经发育障碍以及慢性肺病^[4-5]。因此,如何减少呼吸系统疾病及并发症发生,进而降低机械通气比例是新生儿科医师关心的重要议题。

咖啡因对早产儿呼吸支持的有益性已获得了较多证据的支持,但有关咖啡因不同时间起始应用的优劣性,国内外尚缺乏足够的报道对比,为数不多的研究结果亦参差不齐。如 Katheria 等^[6]发现生后 2 h 内应用咖啡因和常规生后 12 h 应用对于最终插管率没有显著差异。Dobson 等^[7]则表明生后 3 d 内早期应用咖啡因相比于晚期应用组(3 d 后),BPD 发生率减少,但病死率增加。Taha 等^[8]则有不同的研究结果,其同样分为生后 0~2 d 和 3~10 d 进行对比,发现早期应用组 BPD 及病死率均低于晚期组,动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)及严重颅内出血的发生亦显著减少。

在中国大陆,自 2015 年 12 月起咖啡因才开始逐渐在各新生儿科室使用,其在预防和治疗我国早产儿呼吸系统疾病的有效性和安全性方面仍存在一定程度的不确定性,而且迄今为止,我国尚没有大样本、多中心、对照试验对此予以报道。因此,我们开展了本次多中心观察性研究,分析了早期应用咖啡因(生后 ≤ 72 h)和晚期应用咖啡因(生后 >72 h)对早产儿的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

(1) 入选标准:参加本多中心研究各单位为南京医科大学附属儿童医院、南京市妇幼保健院、东南大学附属中大医院、苏州市立医院、南通市妇幼保健院、无锡市妇幼保健院、徐州市妇幼保健院、常州市妇幼保健院。该 8 家医院监护室均为江苏省具有代表性的三级新生儿重症监护室。纳入 2016 年 1 月至 2017 年 1 月各协作单位所有胎龄 ≤ 31 周活产早产儿。入院后由新生儿专业医师双人收集临床资料,并由第三人核对。在住院期间,各单位监护室参照《实用新生儿学(第 4 版)》,对早产儿所患疾病均进行了针对性治疗。咖啡因起始给予时间依据早产儿胎龄、出生体重、呼吸窘迫、呼吸暂停等情况而定。回顾性分析资料时将研究对象分为咖啡因早期应用组和晚期应用组。早期应用组指咖啡因起始给予时间为生后 72 h 内(≤ 72 h),晚期应用组指咖啡因起始给予时间为生后 72 h 后(>72 h)。

(2) 排除标准:患有严重先天性畸形(如消化道畸形、复杂先天性心脏病、气管肺发育畸形、颌面部畸形)、严重感染(如败血症、胎粪吸入综合征、化脓性脑膜炎)、休克、遗传代谢性疾病、出生 6 h 后收住入院、24 h 内自动出院的患儿。

最后根据纳入和排除标准,早期应用组纳入 510 名早产儿,晚期应用组纳入 130 名早产儿。本研究经南京医科大学附属儿童医院及各协作单位伦理委员会批准(NJC-2016-004-027)。

1.2 资料收集和方法

(1) 资料收集:所有入选早产儿均于出生后 6 h 内入院。常规收集入选早产儿相关临床资料,包括出生体重、胎龄、入院日龄、性别、Apgar 评分、呼吸支持情况、吸氧时间、纠正胎龄 40 周时新生儿神经行为测定(neonatal behavioral neurological

assessment, NBNA) 评分、临床疾病及预后等。

(2) 咖啡因治疗方法: 早期应用组在出生后 72 h 内给予负荷量 (20 mg/kg) 的枸橼酸咖啡因 (意大利凯西公司), 静脉注射, 注射时间 >30 min, 然后每 12 h 给予常规维持剂量 (5 mg/kg)。晚期应用组在出生 72 h 后给予咖啡因, 剂量和治疗方法同早期应用组。若呼吸暂停等情况未有改善, 必要时调整咖啡因维持剂量, 最大至 10 mg, 每 12 h 一次。若患儿胃肠耐受可, 达全胃肠喂养后, 咖啡因维持使用由静脉给药改为口服, 剂量及应用时间同静脉给药。在纠正胎龄 34~35 周时无明显呼吸暂停发生或病程中自动退出本研究者则停用咖啡因。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件和 Excel 2007 进行统计学分析。定量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组之间的比较采用成组 t 检验。定性数据采用例数和百分率 (%) 表示, 组间数据比较采用卡方检验、连续校正卡方检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 早期和晚期应用组的基线资料比较

早期应用组 510 例患儿中, 入院诊断单纯早产儿 54 例, 早产儿肺炎 211 例, 早产儿 RDS 245 例; 晚期应用组 130 例患儿中, 入院诊断单纯早产儿 30 例, 早产儿肺炎 42 例, 早产儿 RDS 58 例。两组在出生体重、Apgar 评分、性别、胎龄、入院年龄、Apgar 评分等方面的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 早期和晚期应用组咖啡因应用情况及呼吸支持等情况的比较

除咖啡因平均维持剂量外, 有关咖啡因应用的其他方面比较两组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 包括咖啡因应用起始日龄、咖啡因

静脉应用疗程、咖啡因撤除日龄及应用总疗程等, 见表 2。

入院时呼吸支持情况 (两组入院时采用箱式吸氧、头罩吸氧、CPAP、机械通气的患儿比例) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

早期应用组住院过程中呼吸暂停发生率小于晚期应用组, 用氧时间和住院时间短于晚期应用组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 早期应用组与晚期应用组临床转归的比较

早期应用组 BPD 发生率及家庭氧疗应用率显著低于晚期组 ($P < 0.05$)。但早期应用组与晚期应用组脑室周围出血/脑室内出血 (periventricular hemorrhage/intraventricular hemorrhage, PVH/IVH)、脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、需治疗的动脉导管未闭 (PDA)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of premature, ROP) 发生率的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 NBNA 评分均数的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组病死率的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 早期应用和晚期应用两组间基线资料的比较

项目	早期应用组 (n=510)	晚期应用组 (n=130)	χ^2/t 值	P 值
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 250 $\pm$ 270	1 310 $\pm$ 260	-2.357	0.051
性别 (男/女, 例)	287/223	77/53	0.369	0.543
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.2 $\pm$ 1.8	29.5 $\pm$ 1.7	-1.664	0.097
入院年龄 ($\bar{x} \pm s$, h)	3.4 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.6	-0.173	0.863
Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)				
1 min	8.0 $\pm$ 2.3	7.9 $\pm$ 2.4	1.240	0.172
5 min	8.8 $\pm$ 1.6	8.4 $\pm$ 1.8	1.090	0.251
多胎妊娠 [n/N (%)]	157/353(44.5)	33/97(34.0)	1.447	0.229
羊膜早破 [n/N (%)]	125/385(32.5)	23/107(21.5)	2.708	0.100
剖宫产 [n/N (%)]	226/284(79.6)	61/69(88.4)	0.285	0.593

注: [n/N] 发生例数 / 总例数。

表 2 早期应用组和晚期应用组咖啡因应用情况及呼吸支持等情况的比较

项目	早期应用组 (n=510)	晚期应用组 (n=130)	χ^2/t 值	P 值
咖啡因应用				
应用起始日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	1.6 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 2.6	-24.26	0.0001
静脉应用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	23 $\pm$ 12	26 $\pm$ 9	-1.854	0.023
撤除日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	25 $\pm$ 12	32 $\pm$ 12	-3.263	0.001
平均维持量 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)	7.2 $\pm$ 1.8	7.2 $\pm$ 2.1	-1.427	0.248
总疗程 ($\bar{x} \pm s$, d)	23 $\pm$ 11	27 $\pm$ 12	-2.633	0.009
入院时呼吸支持 [#]				
箱式吸氧 [n/N (%)]	2/456(0.4)	1/100(1.0)	-	0.449 ^a
头罩吸氧 [n/N (%)]	3/456(0.6)	1/100(1.0)	-	0.548 ^a
CPAP (FiO ₂ =21%) [n/N (%)]	20/456(4.4)	5/100(5.0)	0.003	0.998 ^b
CPAP (FiO ₂ >21%) [n/N (%)]	348/456(76.3)	67/100(67.0)	3.760	0.052
机械通气 [n/N (%)]	83/456(18.2)	26/100(26.0)	3.164	0.075
住院过程中有创呼吸支持				
常频通气 [n/N (%)]	152/358(42.5)	24/106(22.6)	6.685	0.010
常频通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9 $\pm$ 4	12 $\pm$ 5	-1.493	0.137
呼吸暂停发生率 [*] [n/N (%)]	28/510(5.5)	14/130(10.8)	4.708	0.030
用氧时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	21.4 $\pm$ 4.0	27.3 $\pm$ 2.5	-2.423	0.012
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	41 $\pm$ 18	48 $\pm$ 20	-1.784	0.041

注：[#]因部分患儿入院时暂不需要呼吸支持，故入院时早期和晚期应用组实际需呼吸支持者分别为 456 例和 100 例。^{*}呼吸暂停指自主呼吸停止 >15 s 或呼吸停止伴随心动过缓（心率 <100 次/min），此处统计各组咖啡因应用 48 h 后呼吸暂停的发生率。[n/N] 发生例数 / 总例数。a 示采用 Fisher 精确概率检验；b 示采用连续校正卡方检验。

表 3 早期应用组和晚期应用组间临床转归的比较

项目	早期应用组 (n=510) [*]	晚期应用组 (n=130) [*]	χ^2/t 值	P 值
BPD [n/N (%)]	55/435(12.6)	29/111(26.1)	12.349	0.0004
PVH/IVH [n/N (%)]	5/505(1.0)	2/128(1.6)	0.000	1.000 ^a
PVL [n/N (%)]	16/494(3.2)	4/126(3.2)	0.000	1.000 ^a
需治疗的 PDA [n/N (%)]	32/478(6.7)	14/116(12.1)	3.137	0.077
NEC [n/N (%)]	40/470(8.5)	5/125(4.0)	2.532	0.112
ROP [n/N (%)]	32/478(6.7)	14/116(12.1)	3.137	0.077
死亡 [n/N (%)]	42/468(9.0)	12/98(12.2)	0.814	0.367
NBNA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	35.4 $\pm$ 2.5	35.0 $\pm$ 1.8	0.978	0.331
家庭氧疗 [n/N (%)]	5/505(1.0)	7/128(5.5)	8.737	0.003 ^a

注：^{*}转院和中途放弃治疗出院病人未统计在内。[BPD] 支气管肺发育不良；[PVH/IVH] 脑室周围出血 / 脑室内出血；[PVL] 脑室周围白质软化；[PDA] 动脉导管未闭；[NEC] 坏死性小肠结肠炎；[ROP] 早产儿视网膜病变；[NBNA] 新生儿神经行为测定；[n/N] 发生例数 / 总例数。a 示采用连续校正卡方检验。

3 讨论

甲基黄嘌呤相关药物自 20 多年前就成为治疗早产儿呼吸系统疾病的重要药物。其中两种甲基

黄嘌呤衍生物为咖啡因和茶碱，最常用于早产儿呼吸系统疾病，直到患儿纠正胎龄 34~35 周。但由于咖啡因在中国大陆尚未开始广泛应用，氨茶碱遂成为过去几十年中治疗早产儿呼吸暂停最广泛使用的药物。作为一种甲基黄嘌呤和腺苷受体拮抗剂，咖啡因是中枢呼吸活动的有效刺激剂，国外证据表明其积极应用是治疗早产儿呼吸暂停和避免拔管失败的有效方法^[2-3]。从作用机制上来说，与经典的茶碱类相比，咖啡因对血流动力学和胃肠道的不良影响似乎更小。例如，Nagasato 等^[9]发现咖啡因与氨茶碱在有效性一样的同时，在避免腹胀的安全性方面则优于氨茶碱。

咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的大型随机对照试验表明，出生 10 d 内应用咖啡因对各临床转归和生存率没有长期负面影响^[10-11]。在上述临床转归中，与安慰剂组相比，咖啡因组的机械通气时间较短，BPD 发生率较低^[12]。此外，Taha 等^[8]发现，早产儿早期（<3 d）开始应用咖啡因可减少 BPD 发生，并且改善生存预后。就发病机制而言，BPD 的特征是终末小气道生长中断，肺泡生

成和血管生成受损^[13-15]。一项多中心研究表明,在1250 g以下早产儿中,BPD或死亡的总发生率为32%~74%。相比之下,在中国的一项多中心研究中,早产儿(胎龄<37周)的BPD发生率为1.26%,而32周前出生的早产儿的BPD发生率为5.62%^[16]。在本研究中,早期应用组的BPD发生率低于晚期应用组。但有另一种观点认为,咖啡因应用对减少BPD的发生并没有益处。例如,Hand等^[17]对早期应用咖啡因(生后1~2 d)、中期应用咖啡因(生后3~7 d)和晚期应用咖啡因(≥ 8 d)进行了回顾性研究分析,发现咖啡因应用时间不同并不会影响罹患BPD的风险。在临床实践中,有严重BPD的婴儿有很高的死亡风险,长期需呼吸机或氧气支持,容易合并肺动脉高压、反复呼吸道感染、肺功能异常和晚期神经发育后遗症^[18]。Mueni等^[19]报道的系统评价(胎龄31~33周)显示,咖啡因的应用大大减少了氧气依赖的发生。本研究结果也表明,早期应用咖啡因可带来显著益处,如减少呼吸暂停发生率、总用氧时间和住院时间。但本研究结果表明,早期应用组较晚期应用组有创通气支持比例高,其原因或许与早期组患儿病情相对较重有关,这也解释了为何这组患儿会早期应用咖啡因。

先前的研究表明,咖啡因对改善低出生体重早产儿呼吸功能有显著效果^[20]。此外,有研究显示咖啡因对早产儿呼吸暂停的预防及治疗亦有帮助^[21]。基于此,咖啡因是早产儿有效的呼吸系统兴奋类药物^[22]。并且,这种药物显著减少了机械通气的持续时间和对机械通气的需求^[23]。Dobson等^[7]发现,接受早期咖啡因治疗(出生后<3 d)的早产儿机械通气时间较短($P<0.001$)。本研究则表明,与晚期应用组相比,早期应用咖啡因能缩短咖啡因治疗疗程。另外,本研究发现早期应用似乎可以缩短机械通气时间,但差异并没有统计学意义,这与以前的荟萃分析一致^[23-24]。咖啡因是否可以缩短机械通气时间,尚需要进一步大规模随机对照试验进行分析。

相关研究表明,咖啡因在短期内与静脉注射茶碱(氨茶碱)一样有效,可以减少呼吸暂停,且耐受性更好^[25-27]。然而亦曾有报道咖啡因治疗会出现喂养不耐受和心动过速等不良反应^[28]。本研究结果提示早期和晚期应用组NEC的发病率相仿,

这一点与传统中枢兴奋剂——茶碱类似^[29],并未增加NEC的发生率。此外,人们曾担心咖啡因会影响PDA的血流动力学^[30],从本研究结果来看,需治疗PDA的发生率维持在较低水平,且早期和晚期应用组之间没有显著差异。既往对于咖啡因对大脑损伤的潜在影响也存有不稳定性^[31]。相较于氨茶碱,某些文献报道咖啡因具有一定脑保护作用,但此点仍有争议^[32-33]。本研究发现咖啡因应用不会增加婴儿PVH/IVH、PVL和低NBNA评分的风险。当然,进一步的大规模、多中心的随机对照研究仍是必要的。

综上所述,本研究所得结果支持早产儿(胎龄 ≤ 31 周)生后72 h内早期应用咖啡因的有益作用,如用氧时间、住院时间及咖啡因应用疗程均短于晚期应用组。早期应用组住院过程中呼吸暂停的发生率也小于晚期应用组,且早期应用未带来明显不良反应。另外,相关的结果数据还需要进一步的分析,尤其需要全国性的大样本、随机、对照试验来深入评估其疗效和安全性。

[参 考 文 献]

- [1] Donda K, Vijayakanthi N, Dapaah-Siakwan F, et al. Trends in epidemiology and outcomes of respiratory distress syndrome in the United States[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(4): 405-414.
- [2] Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 170-177.
- [3] 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.
- [4] Wielenga JM, van den Hoogen A, van Zanten Henriette A, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in newborn infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD011106.
- [5] 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.
- [6] Katheria AC, Sauberman JB, Akotia D, et al. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(9): 879-886.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] Nagasato A, Nakamura M, Kamimura H. Comparative study of the efficacy and safety of caffeine and aminophylline for the treatment of apnea in preterm infants[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2018, 138(2): 237-242.
- [10] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [11] 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.
- [12] Kassim Z, Greenough A, Rafferty GF. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born ventilated infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(12): 1491-1495.
- [13] Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 17-18.
- [14] Torchin H, Combarel D, Aubelle MS, et al. Association of serum angiogenic factors with bronchopulmonary dysplasia. The ANGIODY cohort study[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 18: 82-87.
- [15] Naeem A, Ahmed I, Silveyra P. Bronchopulmonary dysplasia: an update on experimental therapeutics[J]. *Eur Med J (Chelmsf)*, 2019, 4(1): 20-29.
- [16] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 655-662.
- [17] Hand I, Zaghoul N, Barash L, et al. Timing of caffeine therapy and neonatal outcomes in preterm infants: a retrospective study[J]. *Int J Pediatr*, 2016, 2016: 9478204.
- [18] Álvarez-Fuente M, Moreno L, Mitchell JA, et al. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(4): 432-441.
- [19] Mueni E, Opiyo N, English M. Caffeine for the management of apnea in preterm infants[J]. *Int Health*, 2009, 1(2): 190-195.
- [20] 邱洁, 封云, 程锐, 等. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(12): 979-984.
- [21] Lodha A, Entz R, Synnes A, et al. Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(1). pii: e20181348.
- [22] Moya FR, Mazela J, Shore PM, et al. Prospective observational study of early respiratory management in preterm neonates less than 35 weeks of gestation[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 147.
- [23] Belkhatir K, Zivanovic S, Lumgair H, et al. Variations in preterm stabilisation practices and caffeine therapy between two European tertiary level neonatal units[J]. *Acta Paediatr*, 2019. doi: 10.1111/apa.15011 [Epub ahead of print].
- [24] Park HW, Lim G, Chung SH, et al. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12): 1828-1835.
- [25] Scanlon JE, Chin KC, Morgan ME, et al. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea?[J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67(4 Spec No): 425-428.
- [26] Skouroliahou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomised controlled trial[J]. *J Paediatr Child Health*, 2009, 45(10): 587-592.
- [27] Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, et al. Comparison of caffeine versus theophylline for apnea of prematurity[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(1): 113-116.
- [28] Welsh C, Pan J, Belik J. Caffeine impairs gastrointestinal function in newborn rats[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(1): 24-28.
- [29] 孙慧清, 康文清, 熊虹. 小剂量氨茶碱对早产儿脑神经发育的影响[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(5): 320-324.
- [30] Hwang J, Kim YS, Shin JH, et al. Hemodynamic effects on systemic blood flow and ductal shunting flow after loading dose of intravenous caffeine in preterm infants according to the patency of ductus arteriosus[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(4): e25.
- [31] Gupte AS, Gupta D, Ravichandran S, et al. Effect of early caffeine on neurodevelopmental outcome of very low-birth weight newborns[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(8): 1233-1237.
- [32] Fleiss B, Gressens P. Neuroprotection of the preterm brain[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 162: 315-328.
- [33] Atik A, Harding R, De Matteo R, et al. Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain[J]. *Neurotoxicology*, 2017, 58: 94-102.

(本文编辑: 邓芳明)