

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.011

不同剂量枸橼酸咖啡因对早产极低出生体质量儿呼吸暂停治疗效果及安全性评估分析*

向绍蓉¹,朱芸^{2△},邢珩¹,吴素英¹

(湖北民族学院附属民大医院:1. 新生儿科;2. 儿科,湖北恩施 445000)

[摘要] **目的** 观察不同剂量枸橼酸咖啡因对早产极低出生体质量儿呼吸暂停(AOP)治疗效果,并评估分析不同剂量治疗安全性。**方法** 选取该院 2016 年 12 月至 2017 年 12 月新生儿科诊断早产儿 AOP 126 例进行研究,分为 A 组、B 组、C 组 3 组。所有患儿给予枸橼酸咖啡因负荷剂量 20 mg/kg,维持剂量 A 组 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹、B 组为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹、C 组 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,比较 3 组治疗效果及安全性。**结果** 3 组患儿在 AOP 时间、AOP 次数、氧疗时间、持续气道正压通气(CPAP)持续时间、拔管失败率等存在明显差异($P < 0.05$)。3 组患儿达全肠道喂养时间和恢复出生体质量时间存在明显差异($P < 0.05$)。不良反应与并发症发生率无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 高剂量枸橼酸咖啡因对早产极低出生体质量儿 AOP 治疗效果更好,但安全性还需进一步研究。

[关键词] 枸橼酸咖啡因;早产;呼吸暂停;维持剂量;安全性

[中图法分类号] R722

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)02-0225-04

Effects and safety assessment of different doses of caffeine citrate on apnea of premature in infants with low birth weight*

XIANG Shaorong¹, ZHU Yun^{2△}, XING Heng¹, WU Suying¹

(1. Department of Neonatology; 2. Department of Pediatrics, Minda Hospital Affiliated to Hubei University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of different doses of caffeine citrate on apnea of premature (AOP) infants with very low birth weight, and to evaluate the safety of different doses. **Methods** 126 cases of infants with AOP admitted to our hospital from December 2016 to December 2017 were selected and divided into 3 groups: group A, group B, and group C. All infants were given citrate caffeine loading dose as 20 mg/kg, maintenance dose 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in group A, 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in group B, 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in group C. Treatment effects and safety of the 3 groups were compared. **Results** There were significant differences in AOP time and times, oxygen therapy time, continuous positive airway pressure (CPAP) duration, failure rate of extubation in the 3 groups ($P < 0.05$). There was a significant difference in duration of total intestine feeding and restoration weight among the 3 groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and complications ($P > 0.05$). **Conclusion** High-dose caffeine citrate has a better effect on AOP in premature infants with very low birth weight, but the safety needs to be further studied.

[Key words] caffeine citrate; premature birth; apnea; maintenance dose; safety

早产儿呼吸暂停(AOP)是由于患儿中枢神经呼吸控制系统尚未发育成熟所致,是临床新生儿重症监护治疗过程中最常发生的问题,AOP时间可达 20 s 甚至更长,多数情况下伴有心率减慢或全身皮肤青紫出现^[1-2],如果治疗不及时将导致一系列后遗症,病情危重情况下甚至死亡。枸橼酸咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物,通过兴奋呼吸中枢达到治疗 AOP 目的,具

有半衰期长、不良反应相对较少等特点,已逐步取代氨茶碱^[3]。枸橼酸咖啡因在极低体质量早产儿 AOP 治疗中,不仅具备良好治疗效果,还具有预防 AOP 发生的作用^[4],但目前对于用药剂量一直存在争议。本研究通过采取不同剂量枸橼酸咖啡因方案,观察对极低体质量早产儿 AOP 应用效果及安全性,为临床极低体质量早产儿 AOP 治疗枸橼酸咖啡因剂量选择提

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760282)。 作者简介:向绍蓉(1976—),主治医师,本科,主要从事新生儿疾病的诊治研究。

△ 通信作者,E-mail:1056986367@qq.com。

供相应依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 12 月至 2017 年 12 月新生儿重症监护病房收治的 AOP 患儿 126 例进行研究。所有患儿分为 A 组、B 组、C 组 3 组,每组 42 例。纳入标准:(1)胎龄小于 37 周;(2)出生体质量小于 1 500 g;(3)确诊 AOP^[5];(4)出生至进入新生儿重症监护病房时间小于 24 h;(5)患儿家属知情同意。排除标准:(1)染色体异常及先天畸形;(2)合并肺部感染、气道阻塞等导致 AOP;(3)遗传性代谢疾病;(4)中途退出研究或不能按照既定方案进行治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式 患儿在出生后 3 d 内开始治疗,所有患儿均给予负荷剂量枸橼酸咖啡因(意大利凯西制药公司)20 mg/kg,30 min 缓慢静脉输注。在负荷剂量输注 24 h 后,根据分组给予患儿不同维持剂量治疗。A 组按照美国食品药品监督管理局(FDA)规定的常规剂量,每日 5 mg/kg 静脉缓慢输注(时间大于 10 min)维持,B 组为 10 mg/kg、C 组为 15 mg/kg,给药途径等方法同 A 组。所有患儿停药时机为矫正胎龄至 34 周或连续观察 7 d 无 AOP 发作。枸橼酸咖啡因治疗过程中,若仍出现反复 AOP 发生则采用经鼻持续气道正压通气(CPAP),在必要时气管插管机械通气。治疗过程中保持生命体征监测。

1.2.2 观察指标 观察并比较 3 组患儿一般资料,如性别、胎龄、日龄、体质量、Apgar 评分。治疗过程

中临床指标,如 AOP 时间、AOP 累计次数、氧疗时间、CPAP 持续时间、拔管失败例数等。AOP 并发症发生情况,如支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜病(ROP)、脑室内出血(IVH)、脑室周围白质软化(PVL)、坏死性小肠结肠炎(NEC)。枸橼酸咖啡因不良反应发生情况,如心动过速、喂养不耐受、低血钾症等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿一般资料比较 3 组患儿性别、胎龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 3 组患儿临床疗效比较 3 组患儿 AOP 时间、AOP 次数、氧疗时间、CPAP 持续时间、拔管失败率、住院时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 3 组患儿主要临床指标改善情况比较 3 组患儿达全肠道喂养时间和恢复出生体质量时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),C 组达全肠道喂养时间 $[(17.50 \pm 3.88)d]$ 和恢复出生体质量时间 $[(14.76 \pm 2.40)d]$ 明显长于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 3 组患儿一般资料比较

项目	A 组	B 组	C 组	<i>t</i> / <i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	23/19	24/18	22/20	0.192 2	0.908 4
胎龄($\bar{x} \pm s$,周)	30.11 ± 2.20	30.59 ± 1.63	30.72 ± 1.85	1.192 1	0.307 3
日龄($\bar{x} \pm s$,d)	3.60 ± 0.38	3.67 ± 0.34	3.71 ± 0.40	0.931 4	0.397 3
体质量($\bar{x} \pm s$,g)	1 270.23 ± 127.22	1 289.45 ± 108.28	1 296.84 ± 137.90	0.513 6	0.603 8
1 min Apgar 评分($\bar{x} \pm s$,分)	8.23 ± 1.45	8.30 ± 1.47	8.29 ± 1.51	0.032 8	0.972 8
5 min Apgar 评分($\bar{x} \pm s$,分)	8.68 ± 1.03	8.72 ± 1.12	8.60 ± 1.07	0.143 8	0.873 0

表 2 3 组患儿临床疗效比较

项目	A 组	B 组	C 组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
AOP 时间($\bar{x} \pm s$,d)	5.11 ± 0.35	3.79 ± 0.62	2.50 ± 0.43	310.191 2	0.000 0
AOP 累计次数($\bar{x} \pm s$,次)	15.38 ± 1.73	10.83 ± 2.84	9.52 ± 2.01	78.946 5	0.000 0
氧疗时间($\bar{x} \pm s$,d)	20.37 ± 2.85	16.29 ± 2.64	15.33 ± 2.48	42.487 8	0.000 0
CPAP 持续时间($\bar{x} \pm s$,d)	4.78 ± 0.84	3.70 ± 0.91	3.12 ± 0.66	45.412 9	0.000 0
住院时间($\bar{x} \pm s$,d)	33.82 ± 3.37	31.60 ± 3.28	30.85 ± 2.94	9.771 6	0.000 1
拔管失败[<i>n</i> (%)]	17(40.48)	9(21.43)	8(19.05)	5.881 1	0.052 8

表 3 3 组患儿主要临床指标改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	χ^2	P
达全肠道喂养时间(d)	15.70±2.64	16.24±2.51	17.50±3.88	3.806 5	0.025 1
恢复出生体质量时间(d)	12.95±2.69	13.29±2.62	14.76±2.40	5.874 2	0.003 7
体质量增加量(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	12.45±4.31	12.20±3.27	11.26±4.61	0.980 5	0.377 5

2.4 3 组患儿不良反应发生情况比较 3 组患儿治疗过程中均有烦躁不安、心动过速、喂养不耐受、高血压、低血钾症等不良反应发生,仅 C 组发生 1 例撤药后惊跳。3 组患儿枸橼酸咖啡因不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 3 组患儿不良发应发生率比较[n(%)]

项目	A 组	B 组	C 组	χ^2	P
烦躁不安	3(7.14)	4(9.52)	4(9.52)	0.199 2	0.905 2
心动过速	5(11.90)	6(14.29)	8(19.05)	0.867 7	0.648 0
喂养不耐受	1(2.38)	2(4.76)	4(9.52)	2.117 6	0.346 9
高血压	1(2.38)	1(2.38)	2(4.76)	3.150 0	0.207 0
低血钾症	2(4.76)	4(9.52)	4(9.52)	1.067 8	0.586 3
撤药后惊跳	0(0)	0(0)	1(2.38)	3.787 4	0.150 5

2.5 3 组患儿主要并发症发生情况比较 3 组患儿均出现 BPD、ROP、IVH、PVL、NEC 等并发症,3 组患儿并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 3 组患儿主要并发症比较[n(%)]

项目	A 组	B 组	C 组	χ^2	P
BPD	7(16.76)	8(19.05)	6(14.29)	0.342 9	0.842 5
ROP	7(16.76)	6(14.29)	8(19.05)	0.342 9	0.842 5
IVH	2(4.76)	2(4.76)	3(7.14)	0.302 5	0.859 6
PVL	4(9.52)	3(7.14)	4(9.52)	0.199 2	0.905 2
NEC	4(9.52)	6(14.29)	6(14.29)	0.572 7	0.751 0

3 讨 论

早产儿胎龄较短,各组织系统功能尚未完全发育,因此容易引发各种新生儿疾病,在新生儿重症监护病房中最常见的就是 AOP,患儿神经系统呼吸中枢和神经元关联性尚未完全发育,对呼吸活动控制能力差,神经冲动传出弱,同时早产儿的呼吸系统也存在不完全发育,肺代偿能力弱^[6-7]。若 AOP 发作不能及时有效处理,将导致组织脏器缺血损伤,患儿将并发严重后遗症,病情严重时可导致患儿猝死^[8]。AOP 的治疗首选甲基黄嘌呤类药物干预^[9],主要包括氨茶碱和枸橼酸咖啡因等,其中枸橼酸咖啡因半衰期较长、不良反应较少、治疗效果好等特点,已经逐渐取代氨茶碱^[7,10-11]。但临床应用枸橼酸咖啡因治疗 AOP 一直以来对使用剂量存在争议,目前 FDA^[12]、美国儿科

学会(AAP)^[13]和世界卫生组织(WHO)^[14]规定或推荐的负荷剂量为 20 mg/kg,维持剂量为 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,国内大多数医疗机构也是根据这个标准进行治疗。而随着枸橼酸咖啡因越来越多的应用,临床逐渐产生一种认识,即较大剂量的枸橼酸咖啡因能在不增加不良反应的情况下,提高 AOP 预防与治疗效果,特别是对于极低出生体质量儿,增大枸橼酸咖啡因剂量能提高对药物剂量的应答^[15-16]。

2013 年枸橼酸咖啡因引入国内^[17],大量临床报道均证实其有良好的治疗效果,且使用安全范围较大^[18],负荷剂量 20~80 mg/kg,维持剂量 5~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹。在本研究中,设置 5、10、15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 3 组不同维持剂量,对极低出生体质量早产儿 AOP 治疗进行观察,结果显示,不同剂量枸橼酸咖啡因在 AOP 时间、AOP 次数、氧疗时间、CPAP 持续时间、拔管失败率、住院时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),更高剂量枸橼酸咖啡因具备更好的效果,与杨伊琳^[19]的研究结果基本一致,提示对于极低体质量早产 AOP 患儿应用 10 或 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的维持剂量更有利于 AOP 治疗,提高治疗效果,降低 CPAP 时间和拔管失败率,同时缩短住院时间减轻患儿家庭经济负担。枸橼酸咖啡因通过拮抗腺苷受体,提高每分通气量,提高机体对 CO₂ 的敏感性,增加横膈肌活动幅度等^[8,20-21],在发挥刺激呼吸的作用同时也会带来一系列不良反应,最常见的包括心动过速、喂养不耐受、气促、躁动等^[22]。SCHMIDT 等^[23]研究发现,枸橼酸咖啡因将增加氧耗,对极低体质量早产儿而言,将不利于体质量的生长。KATHERIA 等^[24]研究发现,增大枸橼酸咖啡因剂量虽然能提高治疗效果,但由于脑和肠系膜动脉血流速率减慢,脑血流量和脑血容量减少,患儿将面临增加 PVL、IVH 和 NEC 等的发生风险。因此,合理控制枸橼酸咖啡因剂量是十分重要的。本研究发现增大枸橼酸咖啡因的剂量,患儿达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间均有明显延长,但其体质量增加量却无明显差异,推测可能是由于枸橼酸咖啡因对早产儿体质量的影响主要是出现在治疗开始的 2 周内,超过 2 周的应用将不会对最终生长发育造成不良影响^[25]。虽然本研究中 3 组患儿治疗过程中均有烦躁不安、心动过速、喂养不耐受、高血压、低血钾症等不良反应发生,

但 3 组患儿不良反应发生率和 BPD、ROP、IVH、PVL、NEC 等并发症发生率无明显差异,与 CHAUDHARI 等^[26]研究结论基本一致,说明枸橼酸咖啡因维持剂量 $5、10、15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 对极低体质量早产儿 AOP 治疗是相对安全的。但不容忽视的是,由于本研究纳入病例较少,可能会存在统计学偏差,虽然不同剂量之间产生不良反应的概率并无明显差异,但高剂量确实会增加不良反应的发生率,值得临床警惕。

综上所述,对于早产极低体质量 AOP 患儿,枸橼酸咖啡因具有良好的治疗效果,高维持剂量有利于 AOP 治疗,并未明显增加并发症和不良反应发生风险。但最终结论仍需临床研究探讨,特别是不同剂量咖啡因对患儿远期的影响。

参考文献

- [1] 余仁强,姜善雨,周勤. 枸橼酸咖啡因防治早产儿呼吸暂停的研究新进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(8): 832-834.
- [2] DI FIORE J M, MARTIN R J, GAUDA E B. Apnea of prematurity—perfect storm[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189(2): 213-222.
- [3] 林开颜,蔡琳璇,刘杨,等. 枸橼酸咖啡因治疗早产极低体质量儿呼吸暂停的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 292-294.
- [4] 陈英娟,高燕,孙秀红,等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(2): 307-308.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 245.
- [6] 李丽,周彬. 高剂量与低剂量咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停效果及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(35): 4442-4446.
- [7] 江余明,曾峰,陈忠艳. 早产儿呼吸暂停诊治进展[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(7): 60-65.
- [8] 赵强,宋红,李志洁. 枸橼酸咖啡因在早产儿原发性呼吸暂停中的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 588-590.
- [9] 李双双,季卫刚,周金君. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(36): 6632-6634.
- [10] 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.
- [11] ABU JAWDEH E G, O'RIORDAN M, LIMRUNGSIKUL A, et al. Methylxanthine use for apnea of prematurity among an international cohort of neonatologists[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2013, 6(3): 251-256.
- [12] CHARLES B G, TOWNSEND S R, STEER P A, et al. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 709-716.
- [13] TRACY M B, 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.
- [14] HENDERSON-SMART D J, STEER P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 12(2): CD000140.
- [15] MOHAMMED S, NOUR I, SHABAAN A E, et al. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 949-956.
- [16] 刘雅竹,陈亚丹,李婷婷,等. 不同剂量枸橼酸咖啡因用于早产儿呼吸暂停的疗效和安全性系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 173-178.
- [17] 许景林,王瑞泉,陈冬梅. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1129-1132.
- [18] 唐晓艳,王丹华. 咖啡因在新生儿中的应用进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(5): 343-346.
- [19] 杨伊琳. 不同维持量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果比较[J]. 广东医学, 2017, 38(s1): 246-248.
- [20] 卢金森,朱琳,李静,等. 枸橼酸咖啡因在早产儿和足月新生儿中的药动学及其在呼吸暂停治疗中的应用进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(21): 1884-1888.
- [21] PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q, et al. The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants [J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(10): 565-568.
- [22] 陈超,舒先孝,杨晓燕,等. 早产儿呼吸暂停药物治疗的研究现状分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 806-811.
- [23] SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [24] KATHERIA A C, SAUBERAN J B, 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): 879-885.
- [25] MCPHERSON C, NEIL J J, TJOENG T H, et al. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2015, 78(2): 198-204.
- [26] CHAUDHARI S K, 陈厚炎, 谭举方, 等. 不同剂量枸橼酸咖啡因和氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 11(5): 348-352.