

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201205.1818.002.html\(2020-12-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201205.1818.002.html(2020-12-05))

不同剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的效果及对体重增长的影响*

涂秀英, 范娟, 王建辉[△]

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿科学重庆市重点实验室 400014)

[摘要] **目的** 比较不同剂量枸橼酸咖啡因在改善早产儿呼吸结局及存活率的差异,并评估不同剂量咖啡因对早产儿体重增长的影响。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在该院新生儿病房住院,曾使用枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停(AOP)的患儿共 123 例。根据咖啡因维持剂量分为常规剂量组($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和高剂量组($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),比较两组患儿在主要呼吸结局、存活率、住院期间平均每日体重增长及纠正胎龄 6 个月时体重增长的差异。**结果** 两组患儿在有创和无创机械通气时间、AOP 时间、持续用氧时间、支气管肺发育不良发生率及存活率方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高剂量组住院期间每日平均体重增长小于常规剂量组($P < 0.05$)。两组患儿中均有极低出生体重儿平均每日体重增长高于低出生体重儿和超低出生体重儿($P < 0.05$)。纠正胎龄 6 个月时,高剂量组体重增长仍小于常规剂量组($P < 0.05$)。**结论** 高剂量枸橼酸咖啡因相比于常规剂量不能额外改善呼吸结局及存活率,且对早产儿的体重增长带来负面影响。

[关键词] 咖啡因;剂量;早产儿呼吸暂停;疗效;体重增长**[中图分类号]** R722.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1676-04

Effect of different doses of caffeine in treating apnea of prematurity and its impact on weight gain*

TU Xiuying, FAN Juan, WANG Jianhui[△]

(Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To compare the difference of different doses of caffeine citrate in improving respiratory outcomes and survival rate in preterm infants, and to evaluate the effect of different doses of caffeine on the weight gain of preterm infants. **Methods** A total of 123 preterm infants admitted to the neonatal wards of this hospital from Jan. 2018 to Jan. 2020 were collected and received the caffeine citrate treatment for apnea of prematurity (AOP). The patients were divided into the common dose group ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and high-dose group ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). The main respiratory outcomes, survival rate, average daily weight gain during hospitalization, and weight gain at the correcting gestational age of 6 months were compared between the two groups. **Results** There was no statistical difference in the aspects of the duration of invasive and noninvasive ventilation, duration of AOP onset, duration of persistent oxygen supplement, incidence rate of bronchopulmonary dysplasia and survival rate between the two groups ($P > 0.05$). Average daily weight gain during hospitalization in the high-dose group was smaller than that in the conventional dose group ($P < 0.05$); meanwhile, the average daily weight gain of the very low birthweight infants was higher than that of the low birthweight infants and extremely low birthweight infants ($P < 0.05$). At the correcting gestational age of 6 months, the weight gain of the high-dose group was still lower than that of the conventional dose group ($P <$

* 基金项目:重庆市科委技术创新与应用示范一般项目(cstc2018jcsx-msybX0071);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM119)。 作

者简介:涂秀英(1970—),副主任医师,本科,现工作于重庆市巴南区第二人民医院,主要从事新生儿呼吸系统疾病的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail:wangjh@cqmu.edu.cn。

0.05)。Conclusion Compared to the conventional dose, high dose of caffeine citrate could not additionally improve the respiratory outcomes and survival rate, moreover could bring the negative effect on the weight gain in preterm infants.

[Key words] caffeine; dosage; apnea of prematurity; efficacy; weight gain

早产儿呼吸暂停(AOP)是指胎龄小于 37 周的早产儿呼吸停止时间超过 20 s,或不足 20 s 但伴有血氧饱和度(SpO_2)下降(经皮测 $SpO_2 \leq 85\%$ 且持续时间大于或等于 4 s)和(或)心动过缓(心率小于或等于 100 次/分且持续时间大于或等于 4 s)^[1]。甲基黄嘌呤类是 AOP 药物治疗的最重要药物,其中咖啡因为代表性药物。大量的研究已经证实咖啡因可有效减少 AOP 的发生,降低早产儿死亡率,并减少远期发生早产儿支气管肺发育不良(BPD)的风险^[2-3]。但咖啡因存在的可能不良反应也逐渐引起临床医生的重视,其中之一便是对于早产儿体重增长的影响。

研究发现,母孕期摄入咖啡因会影响胎儿的体重增长,并导致胎儿宫内生长受限的风险增加^[4]。LIS-TA 等^[5]发现母孕期摄入咖啡因可增加 7% 的低出生体重及 10% 的小于胎龄儿的发生,并且咖啡因对体重增长的影响在早产儿生后仍然存在。但到目前为止,咖啡因对体重增长的影响是否存在剂量依赖关系仍不明确。目前咖啡因在临床上应用普遍,但使用剂量仍不统一,有报道,负荷量介于 20~80 mg/kg,维持量介于 5~20 mg/kg^[6]。在同一新生儿重症监护病房(NICU),不同临床医师对剂量的选择也可能存在差异。考虑到早产儿体重增长对其远期神经系统预后的影响^[7],本研究拟通过回顾性研究,分析不同剂量咖啡因对改善呼吸结局的差异,并重点评估对早产儿体重增长的影响,为合理选择咖啡因剂量提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性队列研究设计,收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本院新生儿病房住院,且诊断有 AOP 的患儿 123 例。纳入标准:(1)孕周小于 34 周;(2)住院期间静脉注射或口服使用咖啡因治疗 AOP。排除标准:(1)有严重心肺畸形;(2)治疗期间使用其他可能影响体重增长的药物,如利尿剂;(3)Ⅱ级以上新生儿坏死性小肠结肠炎或其他因素需要限制奶量摄入及液体输入;(4)住院期间由于各种原因,咖啡因维持剂量超过 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

1.2 方法

所有患儿均给予常规护理、持续心电监护、静脉营养支持等,在出现 AOP 后开始给予静脉或口服咖啡因治疗,剂量的选择由于缺乏统一的标准,临床中由主治医师自行决定。通常在出现第 1 次 AOP 后给予枸橼酸咖啡因首次剂量 20 mg/kg,24 h 后给予维

持剂量,5~10 mg/kg,每天 1 次。一般至纠正胎龄 34~35 周或 AOP 消失后 1 周停药。用药途径的选择根据患儿情况而定,一般开始为静脉用药,达到全肠道营养后改为口服,用药剂量不变。本研究根据咖啡因使用剂量将患儿分为两组:常规剂量组为维持剂量 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,共 60 例;高剂量组为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,共 63 例。通过本院住院病例系统及出院后门诊随访系统回顾性收集临床资料,(1)患儿一般情况:包括性别、孕周、出生体重、咖啡因使用剂量及疗程;(2)患儿主要呼吸结局及存活率:主要呼吸结局包括有创机械通气(IMV)和无创机械通气(NMV)时间,AOP 时间、持续用氧时间、BPD 发生率;(3)患儿住院期间及出院后体重监测至纠正胎龄 6 个月时体重增长情况。本研究未将其他发育测量指标,如身高和头围纳入结局指标,主要考虑到在临床工作中其他发育测量指标的监测没有体重监测密切,可能导致更高的测量误差,从而影响研究结果的判断。另外,相对于身高和头围等指标,体重能够更早期地反映各种原因导致的营养不良。

1.3 统计学处理

采用 Epidata 3.1 软件进行数据采集及存储,使用 SPSS 19.0 进行数据的统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

两组患儿在性别、孕周、出生体重、咖啡因开始时间、疗程、静脉营养持续时间等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般情况比较

项目	常规剂量组 ($n=60$)	高剂量组 ($n=63$)	t/χ^2	P
性别(男/女, n)	23/37	30/33	1.08	0.30
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	30.21 \pm 2.01	30.02 \pm 2.13	0.51	0.61
出生体重[$n(\%)$]			0.22	0.90
低出生体重	32(53.33)	34(53.97)		
极低出生体重	19(31.67)	18(28.57)		
超低出生体重	9(15.00)	11(17.46)		
咖啡因开始时间($\bar{x} \pm s$,d)	5.21 \pm 0.93	4.95 \pm 1.02	1.48	0.14
咖啡因疗程($\bar{x} \pm s$,d)	27.12 \pm 3.12	28.13 \pm 2.98	1.84	0.07
静脉营养时间($\bar{x} \pm s$,d)	23.67 \pm 3.45	24.12 \pm 3.21	0.75	0.46

2.2 两组患儿主要呼吸结局及存活率比较

两组患儿在 IMV、NMV 时间, AOP 时间、持续用氧时间、BPD 发生率及存活率方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿主要呼吸结局及存活率比较

项目	常规剂量 ($n=60$)	高剂量 ($n=63$)	t/χ^2	P
IMV 时间(d)	8.76±3.21	8.18±3.54	0.95	0.34
NMV 时间(d)	12.48±3.98	12.09±3.11	0.61	0.55
AOP 时间(d)	9.21±2.08	8.91±2.12	0.79	0.43
持续用氧时间(d)	25.37±4.21	24.01±3.98	1.84	0.07
BPD[n(%)]	5(8.33)	5(7.94)	0.01	0.94
存活[n(%)]	53(88.33)	55(87.30)	0.03	0.86

2.3 两组患儿住院期间平均每日体重增长情况比较

在低出生体重儿, 极低出生体重儿及超低出生体重儿中, 高剂量组每日平均体重增长均小于常规剂量组 ($P < 0.05$)。常规剂量组中, 极低出生体重儿平均每日体重增长高于低出生体重儿 ($t = 3.574, P = 0.001$) 及超低出生体重儿 ($t = 2.266, P = 0.037$), 低出生体重儿和超低出生体重儿组间无明显差异 ($t = 0.265, P = 0.792$)。高剂量组中也有类似表现, 极低出生体重儿高于低出生体重儿 ($t = 2.306, P = 0.025$) 及超低出生体重儿 ($t = 2.314, P = 0.028$), 但低出生体重儿和超低出生体重儿组间无明显差异 ($t = 0.06, P = 0.952$), 见表 3。

表 3 两组住院期间每日体重增长 ($\bar{x} \pm s, g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)

新生儿体重	常规剂量组 ($n=60$)	高剂量组 ($n=63$)	t	P
低出生体重儿	15.01±1.98 ^a	13.16±3.09 ^a	2.88	0.01
极低出生体重儿	17.15±2.21	15.09±2.39	3.00	<0.01
超低出生体重儿	15.21±2.07 ^a	13.10±1.98 ^a	2.32	0.03

^a: $P < 0.05$, 与同组极低出生体重儿比较。

2.4 两组患儿纠正胎龄 6 个月时体重增长比较

在各出生体重患儿中, 高剂量组在纠正胎龄 6 个月时的体重增长小于常规剂量组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。在不同剂量组中, 各出生体重患儿的体重增长差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组纠正胎龄 6 个月时体重增长比较 ($\bar{x} \pm s, g$)

新生儿体重	常规剂量 ($n=60$)	高剂量 ($n=63$)	t	P
低出生体重儿	4 601±357	4 327±319	3.29	<0.01
极低出生体重儿	4 590±412	4 305±363	2.22	0.03
超低出生体重儿	4 572±309	4 288±289	2.12	0.04

2.5 两组患儿咖啡因相关药物不良反应比较

两组患儿对枸橼酸咖啡因均明显耐受, 常规剂量组有 1 例 (1.67%) 患儿出现一过性呕吐表现, 高剂量组有 1 例 (1.59%) 患儿出现心率增快, 血压及末梢循环正常, 2 d 后逐渐恢复至正常。

3 讨论

既往研究显示, 咖啡因在改善早产儿近期 AOP 发作及远期呼吸、神经系统结局的同时, 也可影响早产儿的体重增长。当前, 咖啡因的使用剂量在新生儿界仍不统一。不同剂量咖啡因的治疗效果仍存在争议^[8-10], 且少有研究关注咖啡因对体重增长的影响是否存在剂量依赖关系。

本研究结果显示, 咖啡因高剂量组和常规剂量组在机械通气时间、AOP 时间、持续用氧时间、BPD 发生率及患儿存活率方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示增加咖啡因剂量未能获得额外的临床受益, 这与 PHILIP 等^[10]的研究结果一致, 但与文献^[8-9]研究不同。后二者均发现高剂量咖啡因比常规剂量在减少 AOP 及 BPD 的发生及降低拔管失败率上有更好的效果。研究结果的差别主要考虑与不同研究高剂量组和常规剂量组中的咖啡因使用剂量不同有关, 有研究发现, 不同人群腺苷受体基因的单核苷酸多态性也可影响咖啡因的干预效果^[11]。

本研究重点分析不同剂量咖啡因对早产儿体重增长的影响。结果发现, 在住院期间平均每日体重增长及纠正 6 个月时的体重增长, 高剂量组均明显小于低剂量组, 提示咖啡因对于早产儿体重增长的影响呈现一定的剂量依赖关系。目前认为, 咖啡因影响体重增长是多因素共同作用的结果。咖啡因作为一种非选择性的腺苷受体阻断剂, 可以抑制环磷酸腺苷 (cAMP) 的代谢, 增加细胞内的 cAMP 水平。cAMP 能够直接增加心率, 提高基础代谢水平和氧耗; 咖啡因可减少肠道血流, 减少营养物质的吸收, 同时又增加新生儿对碳水化合物的利用, 增加能量消耗。有研究发现, 咖啡因有明显的利尿作用, 动物实验证实咖啡因的摄入可以导致尿量在基础水平上增加一倍^[12]。高剂量的咖啡因可能导致上述生物过程增强, 从而更明显的影响新生儿体重增长。

本研究结果显示, 咖啡因对早产儿体重的影响在不同出生体重患儿间有所差别, 相比于低出生体重儿和超低出生体重儿, 极低出生体重儿住院期间每日平均体重增长要更高。本研究认为可能的原因包括以下几个方面: (1) 极低出生体重儿住院期间持续静脉营养的时间通常较低出生体重儿更长, 因而容易将营养摄入控制在理想水平。(2) 超低出生体重儿尽管通常也有长时间的静脉营养支持, 但由于超低出生体重儿病情常危重, 病理因素引起的能量消耗较大。另外, 超低出生体重儿相对于极低出生体重儿通常有更长的咖啡因疗程, 导致对体重增长的影响更明显。

(3) 临床医生对于极低出生体重儿及超低出生体重儿的体重增长通常比较关注,对可能出现的体重增长缓慢进行及时干预;而低出生体重儿往往短期内就达到完全肠内营养,临床中对营养的评估不够密切。到 6 个月时不同出生体重患儿间的体重增长已无明显差别,提示在出院后低出生体重儿的体重增长逐渐赶上极低出生体重儿,这可能与低出生体重儿出院后更容易耐受全肠内营养,早产儿并发症发生率低,从而体重增长加快有关。

本研究发现,枸橼酸咖啡因 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 及 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持量在常见呼吸结局及存活率方面无明显差异,但高剂量组对早产儿的体重影响更大。因此,临床中高剂量咖啡因的使用仍需要谨慎选择。本文建议临床中枸橼酸咖啡因的维持剂量仍以 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,如临床需要,可以尝试用更高的维持剂量,但需更密切地监测早产儿体重增长情况,特别是低出生体重儿住院期间的体重增长情况,必要时给予营养干预支持。当然,本研究存在一些缺陷,回顾性研究的设计导致本研究无法对研究对象进行随机分组,剂量的选择往往由主治医师主观决定,并且在住院期间及出院后无法获得较为精确的热卡和蛋白质摄入的相关数据,无法获得咖啡因血药浓度资料,这些对本研究结果的准确性都产生了一定的影响。因此,需要前瞻性的随机对照研究,并且更长时间的随访,对本研究的结果进行进一步论证。

参考文献

- [1] KUMAR V H, LIPSHULTZ S E. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates [J]. *Children (Basel)*, 2019, 6(11): E118
- [2] SCHMIDT B, ROBERTS R S, ANDERSON P J, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial [J]. *JAMA pediatrics*, 2017, 171(6): 564-572.
- [3] SHENK E E, BONDI D S, PELLERITE M M, et al. Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(2): 139-145.
- [4] RHEE J, KIM R, KIM Y, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: a dose-response meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132334.
- [5] LISTA G, FABBRI L, POLACKOVA R, et al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants: a european postauthorization safety study [J]. *Neonatology*, 2016, 109(3): 221-227.
- [6] ROSTAS S E, MCPHERSON C. Caffeine therapy in preterm infants: the dose (and timing) make the medicine [J]. *Neonatal Netw*, 2019, 38(6): 365-374.
- [7] FLEISS B, GRESSENS P. Neuroprotection of the preterm brain [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 162: 315-328.
- [8] Vliegenthart R, Miedema M, Hutten G J, et al. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(6): F523-529.
- [9] BRATTSTRÖM P, RUSSO C, LEY D, et al. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3): 401-410.
- [10] PHILIP R K, ISMAIL A, MURPHY B, et al. Caffeine treatment for apnea of prematurity and the influence on dose-dependent postnatal weight gain observed over 15 years [J]. *J Caffeine Adenosine Res*, 2018, 8(3): 99-106.
- [11] KUMRAL A, TUZUN F, YESILIRMAK D C, et al. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms: genetic basis of apnoea of prematurity [J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(7): e299
- [12] FENTON R A, POULSEN S B, DE LA MORA CHAVEZ S, et al. Caffeine-induced diuresis and natriuresis is independent of renal tubular NHE3 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(12): F1409-1420.