

论著·临床研究

## 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重早产儿呼吸暂停的前瞻性随机对照研究

张霄 张海涛 吕勇 王立凤 杨震英

(山东省泰安市妇幼保健院新生儿科, 山东 泰安 271000)

**[摘要]** **目的** 分析不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重早产儿呼吸暂停的疗效及安全性。**方法** 将2016年1月至2018年1月收治的诊断原发性呼吸暂停的极低出生体重早产儿78例随机分为高剂量咖啡因组( $n=38$ )及低剂量咖啡因组( $n=40$ )。两组均采用相同的枸橼酸咖啡因负荷量20 mg/kg治疗, 24 h后分别给予每日10 mg/kg及5 mg/kg的维持剂量, 观察比较两组患儿治疗的有效率及不良反应的发生率。**结果** 高剂量咖啡因组治疗有效率(71%)高于低剂量咖啡因组(48%)( $P<0.05$ );呼吸暂停持续时间、咖啡因治疗时间均较低剂量咖啡因组明显缩短( $P<0.05$ )。两组住院时间、心动过速及喂养不耐受发生率, 以及支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎及颅内出血的发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组间病死率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 高维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重早产儿呼吸暂停的效果优于低维持剂量咖啡因, 而且未增加相关药物不良反应和早产儿严重并发症的发生率。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 558-561]

**[关键词]** 呼吸暂停; 枸橼酸咖啡因; 极低出生体重儿; 早产儿

### Clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in treatment of apnea in very low birth weight preterm infants: a prospective randomized controlled trial

ZHANG Xiao, ZHANG Hai-Tao, LYU Yong, WANG Li-Feng, YANG Zhen-Ying. Department of Neonatology, Tai'an Maternity and Child Care Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China (Yang Z-Y, Email: victor2000y@163.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in the treatment of apnea in very low birth weight preterm infants. **Methods** A total of 78 very low birth weight preterm infants with primary apnea were enrolled who were admitted from January 2016 to January 2018. They were randomly divided into high-dose caffeine group with 38 children and low-dose caffeine group with 40 children. Both groups received a loading dose of 20 mg/kg caffeine citrate, and 24 hours later, the children in the high-dose caffeine group were given a maintenance dose of 10 mg/kg, and those in the low-dose caffeine group were given a maintenance dose of 5 mg/kg. The two groups were compared in terms of response rate and incidence rate of adverse events. **Results** The high-dose caffeine group had a significantly higher response rate than the low-dose caffeine group (71% vs 48%;  $P<0.05$ ). Compared with the low-dose caffeine group, the high-dose caffeine group had significantly shorter duration of apnea and time of caffeine treatment ( $P<0.05$ ). There were no significant differences between the two groups in length of hospital stay and incidence rates of tachycardia, feeding intolerance, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and intracranial hemorrhage ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the mortality rate between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Higher maintenance dose of caffeine citrate has a better clinical effect than lower maintenance dose of caffeine citrate in the treatment of apnea in very low birth weight preterm infants, without increasing the incidence rates of adverse drug reactions and serious complications in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 558-561]

**Key words:** Apnea; Caffeine citrate; Very low birth weight infant; Preterm infant

[收稿日期] 2018-11-15; [接受日期] 2019-04-29

[作者简介] 张霄, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 杨震英, 女, 教授。Email: victor2000y@163.com。

随着围生期保健工作及新生儿重症监护病房(NICU)的不断成熟和发展,越来越多的极低出生体重早产儿得以存活,早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是目前NICU经常需要面对的重要临床问题之一。AOP是早产儿中枢神经系统呼吸控制机制发育不成熟的结果,其发生率与胎龄和出生体重成反比,极低出生体重早产儿的发生率可达50%以上<sup>[1]</sup>,如不能及时发现,会引起多脏器缺氧性损伤及严重的临床后遗症,甚至死亡,严重危害了早产儿的生存及生活质量。目前甲基黄嘌呤类药物是治疗AOP的首选药物,其中枸橼酸咖啡因的使用最为常见,其常规推荐负荷量为20 mg/kg,维持量为5~10 mg/kg<sup>[2]</sup>,而越来越多的研究表明,高剂量枸橼酸咖啡因治疗对早产儿的临床预后更有利,但是枸橼酸咖啡因高剂量使用也会引起心动过速、喂养不耐受、胃潴留等不良反应和脑出血、坏死性小肠结肠炎(NEC)等早产儿严重并发症<sup>[3]</sup>。为探寻枸橼酸咖啡因的最佳使用剂量,本研究比较了不同枸橼酸咖啡因维持剂量在治疗极低出生体重儿AOP中的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年1月至2018年1月本院NICU收治的诊断呼吸暂停的极低出生体重早产儿为研究对象。纳入标准:(1)胎龄28~32周,出生体重<1500 g;(2)生后6 h内入住NICU;(3)明确诊断为呼吸暂停,诊断标准:呼吸停止20 s以上或者呼吸停止<20 s同时伴随心动过缓(心率<100次/min或SpO<sub>2</sub><0.90)<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)重度窒息;(2)复杂先天性畸形和染色体异常或遗传代谢性疾病;(3)中途放弃治疗自动出院者。本研究采用前瞻性、随机对照的研究方法,符合入组条件的患儿入组后,在开始咖啡因治疗以前,将研究对象随机分为低剂量咖啡因组和高剂量咖啡因组。本研究经本院医学研究伦理委员会批准,并已在中国临床试验注册中心注册(注册号ChiCTR1800019204)。所有患儿家属均需签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组患儿均置于新生儿暖箱,行心电监护、

呼吸支持、肠道外营养、早期微量喂养,维持内环境稳定及常规血气、电解质等监测。在一般治疗的基础上,于呼吸暂停发作开始时,即给予枸橼酸咖啡因(倍优诺,意大利凯西制药公司)负荷量20 mg/kg治疗,24 h后高剂量咖啡因组给予10 mg/kg维持治疗,每24 h给药1次;低剂量咖啡因组给予5 mg/kg维持治疗,每24 h给药1次。给药时间持续至呼吸暂停停止7 d以上或者纠正胎龄超过34周停药,视为咖啡因治疗有效<sup>[5-6]</sup>;如果治疗过程中患儿出现反复、严重呼吸暂停,需气管插管有创机械通气者,视为咖啡因治疗无效。

### 1.3 观察指标

心动过速:心率>180次/min,排除发热、哭闹、环境温度过高,液体量过多或过少等其他原因。喂养不耐受:胃潴留量>前次喂养量的1/3。颅内出血(IVH):血液经破溃的室管膜流入脑室内,按照Papile标准可以分为I~IV度。支气管肺发育不良(BPD):指任何氧依赖(>21%)超过28 d的新生儿。坏死性小肠结肠炎(NEC):出现腹胀、呕吐、腹泻、便血,严重者发生休克及多系统器官功能衰竭,腹部X线检查可见肠壁积气。呼吸暂停时间:累计出现呼吸暂停的天数。咖啡因使用时间:累计使用咖啡因治疗的天数。住院时间:患儿总住院天数。

### 1.4 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[ $P_{50}$ ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以率(%)表示,两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

研究期间共收治符合入组条件的极低出生体重早产儿82例,剔除中途放弃治疗4例,最终共有78例纳入本研究。按照随机分组原则,低剂量咖啡因组40例,高剂量咖啡因组38例,两组患儿性别、胎龄、出生体重、入院日龄、开始用药日龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿基本情况比较

组别	例数	男/女 (例)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	入院时龄 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	开始用药日龄 ( $\bar{x} \pm s$ , d)
低剂量咖啡因组	40	17/23	31.7 ± 1.5	1332 ± 102	2.3 ± 1.5	1.8 ± 0.8
高剂量咖啡因组	38	16/22	31.4 ± 1.6	1309 ± 122	2.2 ± 1.5	2.1 ± 0.9
$t(\chi^2)$ 值		(0.010)	0.784	0.887	0.186	1.489
<i>P</i> 值		0.972	0.436	0.378	0.853	0.149

### 2.2 不同剂量咖啡因治疗疗效

高剂量咖啡因组患儿治疗有效率较低剂量咖啡因组明显提高 ( $P < 0.05$ )；高剂量咖啡因组呼吸暂停持续时间及咖啡因使用时间均短于低剂量咖

啡因组 ( $P < 0.05$ )；与低剂量咖啡因组比较，高剂量咖啡因组住院时间缩短，病死率降低，但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组患儿疗效指标比较

组别	例数	有效 [例 (%)]	死亡 [例 (%)]	呼吸暂停时间 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , d]	咖啡因使用时间 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , d]	住院时间 [ $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ , d]
低剂量咖啡因组	40	19(48)	3(8)	5.0(4.0, 6.0)	17.5(15.0, 19.0)	25.5(21.0, 28.0)
高剂量咖啡因组	38	27(71)	2(5)	3.0(2.0, 4.2)	15.0(12.0, 18.0)	21.0(18.8, 27.2)
$Z(\chi^2)$ 值		(4.468)	(0.163)	-3.922	-2.11	-1.838
<i>P</i> 值		0.035	0.687	0.001	0.035	0.066

### 2.3 不良反应及严重并发症

高剂量咖啡因组发生心动过速11例，喂养不耐受6例，NEC 4例，BPD 3例，IVH 5例；低剂量咖啡因组发生心动过速6例，喂养不耐受5例，

NEC 3例，BPD 2例，IVH 3例，两组间不良反应及严重并发症发生率比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 两组患儿不良反应及严重并发症比较 [例 (%)]

组别	例数	心动过速	喂养不耐受	NEC	BPD	IVH
低剂量咖啡因组	40	6(15)	5(12)	3(8)	2(5)	3(8)
高剂量咖啡因组	38	11(29)	6(16)	4(11)	3(8)	5(13)
$\chi^2$ 值		2.224	0.174	0.218	0.272	0.678
<i>P</i> 值		0.136	0.677	0.640	0.602	0.410

注：[NEC] 坏死性小肠结肠炎；[BPD] 支气管肺发育不良；[IVH] 颅内出血。

## 3 讨论

新生儿呼吸暂停是早产儿尤其是极低出生体重早产儿的一种常见疾病，如果不能及时、有效治疗就会导致机体组织发生缺氧性损害，引起一系列的问题，造成远期后遗症甚至会导致患儿死亡<sup>[7]</sup>，这严重影响至极低出生体重儿的生存及生活质量。有报道称，呼吸暂停会对早产儿1岁时神经发育水平造成重要影响<sup>[8]</sup>，因此，强调对AOP

的积极干预治疗，对降低早产儿病死率和改善早产儿预后有重要意义。枸橼酸咖啡因作为治疗AOP的一线药物<sup>[9]</sup>，近年来在国内外均取得了良好的应用效果。Schmidt等<sup>[10]</sup>通过大样本、长期随机的对照研究进一步肯定了这一点。目前，对枸橼酸咖啡因探讨最多的问题之一是治疗的最适剂量问题。2013年北卡罗来纳大学的一项回顾性研究发现，高剂量咖啡因（每日  $>7.9$  mg/kg）治疗对胎龄小于28周的早产儿来说，可显著降低其临床

干预治疗的比率<sup>[11]</sup>。通过设计此项前瞻性随机对照研究,笔者对比了两种枸橼酸咖啡因常用维持剂量的治疗效果、不良反应及可能对早产儿严重并发症的影响,经统计学分析,得出每日10 mg/kg的高维持剂量咖啡因治疗效果优于每日5 mg/kg的低维持剂量咖啡因这一结果。

枸橼酸咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物,为非选择性腺苷受体拮抗剂,其透过血脑屏障后与腺苷受体A1、A2、A2a、A2b、A3结合而发挥作用<sup>[12]</sup>,可以提高呼吸中枢对二氧化碳的敏感性,刺激呼吸中枢,增加分钟通气量,从而起到兴奋呼吸,对抗呼吸暂停发作的作用。枸橼酸咖啡因是由等量的枸橼酸和咖啡因合成而来,咖啡因的有效成分为50%,在体内主要通过CYP1A2代谢,早产儿体内的细胞色素P450系统尚不成熟,咖啡因的代谢和排泄都很慢,主要以原型经肾脏排泄,半衰期长达100 h。随着胎龄的不断增长,新生儿代谢能力才得以逐渐增强,咖啡因的半衰期逐渐缩短。由于治疗的有效血药浓度与出现毒副作用的血药浓度相差很大,无需监测血药浓度,因此,枸橼酸咖啡因的建议使用剂量范围比较大,常用的负荷量为20~80 mg/kg,维持量为每日5~20 mg/kg<sup>[6]</sup>。而对咖啡因负荷量及维持剂量的选择目前还有争议,高剂量使用可能具有更好的有效性,Steer等<sup>[13]</sup>通过比较3种不同负荷量枸橼酸咖啡因,发现高剂量组呼吸暂停明显减少,而且撤机失败率降低,机械通气时间缩短,撤机后的呼吸暂停发生率也降低。

2013年底枸橼酸咖啡因才在国内开始应用,国内的新生儿同行对其治疗效果及最佳使用剂量仍在探讨和比较中<sup>[14]</sup>。本研究结合国内外研究现状,采用前瞻性随机对照的研究方法比较了两种不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重AOP的疗效及安全性。结果表明,较高维持治疗剂量更加有效,不但缩短呼吸暂停持续时间、减少有创呼吸支持的使用,而且对极低出生体重早产儿治疗结局也没有显著的不良影响,这一结果也与2006年著名的CAP试验<sup>[15]</sup>基本相符。不足之处在于本研究为单中心研究,分组样本量有限,高剂量枸橼酸咖啡因维持治疗是否会增加药物不良反应和早产儿严重并发症的发生率还有待于大样本研究的结果;另一方面临床上以混合性呼吸

暂停多见,可以占到53%~71%<sup>[16]</sup>,由此来看,影响研究结果的因素众多。而极低出生体重早产儿合并疾病是否会影响疗效,值得进一步研究证实。

总之,枸橼酸咖啡因作为治疗AOP的一线药物,的确起到了减少AOP发作频率、缩短发作时间、提高早产儿生存率的作用,临床上常常与无创通气联合治疗效果更佳。期待有更多大样本、多中心随机对照研究开展,为AOP的治疗不断指引方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Dobson NR, Hunt CE. Caffeine use in neonates: indication, pharmacokinetics, clinical effects, outcomes[J]. NeoReviews, 2013, 14(11): e540-e550.
- [3] Ergenkon E, Dalgıç N, Aksoy E, et al. Caffeine intoxication in a premature neonate[J]. Paediatr Anaesth, 2001, 11(6): 737-739.
- [4] Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn. Apnea of Prematurity[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): e20153757.
- [5] Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(9): 1097-1105.
- [6] 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.
- [7] Poets CF. Interventions for apnea of prematurity: a personal view[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(2): 172-177.
- [8] 张国庆, 邵肖梅, 陆春梅, 等. NICU出院早产儿1岁时神经发育预后及干预依从性对其的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 193-197.
- [9] Schoen K, Yu T, Stockmann C, et al. Use of methylxanthine therapies for the treatment and prevention of apnea of prematurity[J]. Paediatr Drugs, 2014, 16(2): 169-177.
- [10] 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.
- [11] Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J. Apnea of prematurity: caffeine dose optimization[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2013, 18(1): 45-52.
- [12] Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies[J]. J Perinatol, 2011, 31(5): 302-310.
- [13] Steer PA, Flenady V, Shearman A, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(6): F499-F503.
- [14] 赵婧, 母得志. 早产儿呼吸暂停诊治进展[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(3): 291-294.
- [15] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2112-2121.
- [16] 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.

(本文编辑: 万静)