

论著·临床研究

不同时机预防性应用枸橼酸咖啡因对极低出生体重早产儿的影响[▲]

郝萌萌¹ 周 恒² 王昭睿¹

[山东大学齐鲁医院德州医院(德州市人民医院)1 儿科,2 超声医学科,山东省德州市 253000]

【摘要】 目的 探讨不同时机预防性应用枸橼酸咖啡因对极低出生体重(VLBW)早产儿的影响。**方法** 选择150例VLBW早产儿作为研究对象,采用随机数字表法将其分为早期组、中期组及晚期组,每组50例,分别以日龄 ≤ 24 h、 24 h $<$ 日龄 ≤ 3 d、 3 d $<$ 日龄 ≤ 7 d作为首次应用枸橼酸咖啡因的时机。3组均先给予枸橼酸咖啡因负荷剂量 20 mg/kg,应用 24 h后给予维持剂量 7 mg/(kg·d)。比较3组患儿住院期间治疗情况[首次应用枸橼酸咖啡因时间、应用枸橼酸咖啡因 24 h后发生呼吸暂停情况、气管插管情况、有创呼吸机使用时间、无创呼吸机使用时间、吸氧时间、应用肺表面活性物质情况、出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、出院时体重、住院时间、住院费用]、住院期间并发症[败血症、颅内出血、坏死性小肠结肠炎(NEC)、支气管肺发育不良(BPD)、呼吸机相关性肺炎、动脉导管未闭、早产儿视网膜病(ROP)]及与枸橼酸咖啡因相关不良反应(心动过速、贫血、高血糖、低钙血症等)发生情况。**结果** (1)首次应用枸橼酸咖啡因时间早期组 $<$ 中期组 $<$ 晚期组,早期组应用枸橼酸咖啡因 24 h后呼吸暂停发生率、有创呼吸机使用时间、出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、住院时间、住院费用低于或短于或小于中期组和晚期组($P<0.05$)。(2)早期组Ⅱ级以上颅内出血、NEC、Ⅱ期以上NEC、BPD及ROP发生率低于晚期组($P<0.05$)。**结论** 早期应用枸橼酸咖啡因可减少VLBW早产儿呼吸暂停发生率和有创呼吸机应用时间,促进患儿提前脱离呼吸机,降低并发症的发生风险,使患儿更早开始全肠道内喂养,缩短住院时间,减小出院时矫正胎龄,降低医疗费用,且安全性良好。

【关键词】 极低出生体重儿;早产儿;枸橼酸咖啡因;呼吸暂停;预防作用;治疗时机

【中图分类号】 R 722.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2026)02-0204-07

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2026.02.08

Effect of prophylactic administration of caffeine citrate at different times on very low birth weight preterm infants

HAO Mengmeng¹, ZHOU Heng², WANG Zhaorui¹

(1 Department of Pediatrics, 2 Department of Ultrasound Medicine, Dezhou Hospital, Qilu Hospital of Shandong University [Dezhou People's Hospital], Dezhou 253000, Shandong, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of prophylactic administration of caffeine citrate at different times on very low birth weight (VLBW) preterm infants. **Methods** A total of 150 VLBW preterm infants were selected as the research subjects, and they were divided into early-stage group, middle-stage group, or advanced-stage group by the random number table method, with 50 cases in each group, with the first administration time of caffeine citrate taken as days of age ≤ 24 hours, 24 hours $<$ days of age ≤ 3 days, and 3 days $<$ days of age ≤ 7 days, respectively. All the three groups were administrated a loading dose of 20 mg/kg caffeine citrate and a maintenance dose of 7 mg/(kg·d) after 24 hours administration. Comparison of three groups of hospitalized infants regarding treatment during hospitalization in terms of time of first administration of caffeine citrate, occurrence of apnea 24 hours after caffeine citrate administration, endotracheal intubation, duration of invasive mechanical ventilation, duration of non-invasive mechanical ventilation, oxygen inhalation duration, use of pulmonary surfactant, time from birth to achieving full enteral feeding, corrected gestational age at discharge, weight at discharge, length of hospital stay, hospitalization costs, complications during hospitalization (sepsis,

[▲]基金项目:山东省自然科学基金青年基金(ZR2020QH053)

第一作者简介:郝萌萌,硕士,主治医师,研究方向为新生儿呼吸系统、内分泌系统常见疾病的诊断及治疗。

intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis [NEC], bronchopulmonary dysplasia [BPD], ventilator associated pneumonia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity [ROP]), and the occurrence of adverse reactions related to caffeine citrate (tachycardia, anemia, hyperglycemia, hypocalcemia, etc.). **Results** (1) The time of first administration of caffeine citrate was earliest in the early-stage group, followed by the middle-stage group, and latest in the advanced-stage group. The early-stage group had a lower incidence rate of apnea 24 hours after caffeine citrate administration, shorter duration of invasive mechanical ventilation, shorter time from birth to achieving full enteral feeding, younger corrected gestational age at discharge, shorter length of hospital stay, and less hospitalization costs compared to the middle-stage and advanced-stage groups ($P<0.05$). (2) The early-stage group had lower incidence rates of intracranial hemorrhage (grade more than II), NEC, NEC (stage more than II), BPD, and ROP compared to the advanced-stage group ($P<0.05$). **Conclusion** Early administration of citrate caffeine may reduce the incidence rate of apnea and duration of invasive ventilator use in VLBW preterm infants, facilitate the early weaning of ventilators for children, decrease the occurrence risk of complications, achieve full enteral feeding earlier, shorten hospital stay, reduce the corrected gestational age at discharge and hospitalization costs, exerting a favorable safety.

【Key words】 Very low birth weight infants, Preterm infants, Caffeine citrate, Apnea, Prophylactic effect, Therapeutic opportunity

极低出生体重(very low birth weight, VLBW)早产儿是指出生体重低于1 500 g的新生儿。由于机体各系统发育极不成熟,尤其是呼吸中枢和肺组织发育不完善,这类患儿成为新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中病情最为危重、治疗管理最为复杂的群体之一。呼吸暂停是VLBW早产儿最为常见的临床表现之一,其发生率高且容易反复发作,可导致严重的低氧血症。若未及时干预,长期或频繁发作可增加支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、颅内出血等并发症的发生风险,严重时甚至危及生命。随着围产医学的发展及NICU救治水平的提高,VLBW早产儿的存活率显著升高,但与之相关的各类远期并发症的发生率也相应增加。其中,BPD作为一种常见的慢性肺损伤,在VLBW早产儿中的发生率呈逐年上升趋势^[1]。

在早产儿呼吸暂停的防治策略中,药物治疗具有重要地位。枸橼酸咖啡因因卓越的药理学特性,已成为临床首选的呼吸中枢兴奋剂。《2019版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南更新要点》指出,早期应用枸橼酸咖啡因有助于患儿尽早脱离呼吸机^[2],《2022版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理共识指南》再次重申了这一观点^[3],进一步印证了枸橼酸咖啡因的临床应用价值。国内外多项研究不仅证实了枸橼酸咖啡因在降低呼吸暂停发生率、缩短辅助通气时间方面的显著疗效,还揭示了其在降低BPD发生风险方面的潜在益处^[4-7]。然而,关于枸橼酸咖啡因对VLBW早产儿其他关键临床结局[如败血症、颅内出血、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)等]的影响,不同研究结论尚存争议,其最佳给药时机与剂量策略仍是当前研究的热点。

因此,为更精确地探讨给药时机的影响,本研究将枸橼酸咖啡因的预防性应用时机细分为3个时间窗,即日龄 ≤ 24 h、 24 h $<$ 日龄 ≤ 3 d、 3 d $<$ 日龄 ≤ 7 d,旨在缩小首次给药的时间跨度,使时间节点更为集中,以减少时间因素对结果分析的干扰。在剂量选择上,枸橼酸咖啡因的常规维持剂量为 $5\sim 10$ mg/(kg·d)。为避免剂量差异对结果判读的影响,本研究3个组别均采用固定的 7 mg/(kg·d)作为枸橼酸咖啡因的维持剂量。此剂量处于常规范围的中位,既可避免因采用最小维持剂量 $[5$ mg/(kg·d)]可能导致的疗效不足,也能规避最大维持剂量 $[10$ mg/(kg·d)]可能带来的不良反应风险增加。本研究通过探讨不同时机预防性应用枸橼酸咖啡因对VLBW早产儿的影响,为优化临床用药方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年1月至2024年4月我院NICU收治的150例VLBW早产儿作为研究对象。纳入标准:(1)于我院产科出生,出生后2 h内转入NICU;(2) $1\ 000$ g \leq 出生体重 $<1\ 500$ g;(3)出生胎龄 <37 周。排除标准:(1)患有遗传代谢性疾病、复杂先天性心脏病或多发畸形;(2)提前自动出院或放弃治疗。采用随机数字表法将150例VLBW早产儿分为早期组、中期组及晚期组,每组50例。3组患儿围生期情况及其母亲一般情况的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已通过我院医学伦理委员会审核批准(审批号:2021001),家属均签署知情同意书。中国临床试验注册中心注册号为ChiCTR2300073516。

表1 3组患儿围生期情况及其母亲一般情况的比较

项目	早期组(n=50)	中期组(n=50)	晚期组(n=50)	$\chi^2/F/H$ 值	P值
性别[n(%)]					
男婴	23(46.00)	27(54.00)	22(44.00)	1.122	0.571
女婴	27(54.00)	23(46.00)	28(56.00)		
出生胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	30.58 \pm 0.73	30.26 \pm 0.98	30.22 \pm 1.17	2.579	0.081
出生体重($\bar{x}\pm s$,kg)	1.30 \pm 0.11	1.30 \pm 0.10	1.30 \pm 0.10	0.004	0.996
出生后1 min Apgar评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	8.00(5.75,8.00)	7.50(5.75,8.00)	7.50(5.75,8.00)	0.781	0.677
出生后5 min Apgar评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	8.00(7.00,9.00)	8.00(7.00,8.00)	8.00(7.00,9.00)	0.615	0.735
新生儿窒息[n(%)]	17(34.00)	18(36.00)	19(38.00)	0.174	0.917
母亲年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	30.98 \pm 4.67	32.02 \pm 5.58	29.80 \pm 5.43	2.246	0.109
母亲多胎妊娠[n(%)]	8(16.00)	6(12.00)	6(12.00)	0.462	0.794
剖宫产[n(%)]	41(82.00)	36(72.00)	44(88.00)	4.189	0.123
产前应用全疗程地塞米松[n(%)]	28(56.00)	27(54.00)	25(50.00)	0.375	0.829
母亲妊娠合并症/并发症[n(%)]					
妊娠期糖尿病	12(24.00)	20(40.00)	17(34.00)	2.970	0.226
妊娠期高血压	18(36.00)	22(44.00)	18(36.00)	0.900	0.638
羊膜腔感染	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	0.000	1.000
胎膜早破 \geq 18 h	8(16.00)	9(18.00)	9(18.00)	0.093	0.955
胎盘早剥	6(12.00)	5(10.00)	12(24.00)	4.416	0.110
羊水污染	7(14.00)	5(10.00)	7(14.00)	0.482	0.786

1.2 研究方法 早期组、中期组、晚期组患儿分别于日龄 \leq 24 h、24 h<日龄 \leq 3 d、3 d<日龄 \leq 7 d的时间点接受首次静脉输注枸橼酸咖啡因注射液(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字H20163401,规格为1 mL:20 mg/支),负荷剂量为20 mg/kg,24 h后给予7 mg/(kg·d)的维持剂量,均于矫正胎龄为34周或呼吸暂停消失后1周结束给药。

1.3 观察指标 (1)患儿首次应用枸橼酸咖啡因时间、应用枸橼酸咖啡因24 h后发生呼吸暂停情况、气管插管情况、使用无创通气情况、有创呼吸机使用时间、无创呼吸机使用时间、吸氧时间、应用肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)情况、出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、出院时体重、住院时间、住院费用等住院期间治疗情况。(2)患儿住院期间并发症及与枸橼酸咖啡因相关不良反应的发生情况。并发症包括败血症、颅内出血、NEC、BPD、呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia,VAP)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)及ROP等,不良反应包括心动过速、贫血、高血糖及低钙血症等^[8-10]。其中,败血症是指致病菌(细菌和真菌等)侵入血液循环并生长繁殖引发的全身炎症反应综合征,通过血培养或无菌体液(如脑脊液)培养可检出病原体。根据发病时间,新生儿败血症可分为早发败血症(early onset sepsis,EOS;一般发病时间 \leq 3日龄)和晚

发败血症(late onset sepsis,LOS;一般发病时间 $>$ 3日龄)^[8]。

1.4 统计学分析 应用SPSS 21.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以[M(P_{25} , P_{75})]表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 秩和检验,组间两两比较采用Dunn检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿住院期间治疗情况的比较 3组患儿首次应用枸橼酸咖啡因时间、应用枸橼酸咖啡因24 h后呼吸暂停发生率、有创呼吸机使用时间、出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、住院时间及住院费用差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,患儿首次应用枸橼酸咖啡因时间早期组 $<$ 中期组 $<$ 晚期组,早期组应用枸橼酸咖啡因24 h后呼吸暂停发生率、有创呼吸机使用时间、出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、住院时间、住院费用低于或短于或小于中期组和晚期组($P<0.05$)。3组患儿其余指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 3组患儿住院期间治疗情况的比较

项目	早期组(n=50)	中期组(n=50)	晚期组(n=50)	F/ χ^2 /H值	P值
首次应用枸橼酸咖啡因时间($\bar{x}\pm s$,h)	10.90±4.38	47.75±13.13 ^a	111.36±23.09 ^{ab}	596.957	<0.001
应用枸橼酸咖啡因24h后发生呼吸暂停[n(%)]	5(10.00)	13(26.00) ^a	20(40.00) ^a	11.913	0.003
气管插管[n(%)]	45(90.00)	48(96.00)	47(94.00)	1.423	0.606
使用无创通气[n(%)]	47(94.00)	47(94.00)	47(94.00)	0.000	1.000
有创呼吸机使用时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	1.75(1.00,3.00)	2.50(2.00,5.00) ^a	3.00(2.00,7.00) ^a	13.533	0.001
无创呼吸机使用时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	3.00(1.00,5.25)	5.00(3.00,7.00)	4.00(2.00,8.25)	5.758	0.056
吸氧时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	3.00(1.00,6.00)	4.00(2.00,9.25)	4.00(2.00,7.25)	5.767	0.056
应用PS[n(%)]					
牛PS	30(60.00)	36(72.00)	33(66.00)		
猪PS	15(30.00)	12(24.00)	14(28.00)	1.604	0.448
未用PS	5(10.00)	2(4.00)	3(6.00)		
出生至开始全肠内喂养时间($\bar{x}\pm s$,d)	24.50±7.76	29.56±9.26 ^a	29.78±8.71 ^a	6.034	0.003
出院时矫正胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	36.14±1.08	36.58±1.20 ^a	36.70±0.86 ^a	3.907	0.022
出院时体重($\bar{x}\pm s$,kg)	2.00±0.11	2.00±0.13	2.00±0.11	0.015	0.985
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	39.12±10.07	44.28±8.82 ^a	44.86±9.41 ^a	5.597	0.005
住院费用($\bar{x}\pm s$,元)	41 112.11±14 726.85	53 399.41±18 188.94 ^a	54 347.30±17 980.69 ^a	9.387	<0.001

注:与早期组比较,a P<0.05;与中期组比较,b P<0.05。

2.2 3组患儿住院期间并发症及与枸橼酸咖啡因相关不良反应发生情况的比较 3组患儿Ⅱ级以上颅内出血、NEC、Ⅱ期以上NEC、BPD及ROP的发生率差异有统计学意义(P<0.05)。其中,早期组Ⅱ级以上颅内出血、NEC、Ⅱ期以上NEC、BPD及ROP的发生率

均低于晚期组(P<0.05)。3组患儿EOS、LOS、颅内出血、VAP、PDA、需要治疗的PDA、心动过速、贫血、高血糖、低钙血症的发生率差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

表3 3组患儿住院期间并发症及不良反应发生情况的比较[n(%)]

项目	类型	早期组(n=50)	中期组(n=50)	晚期组(n=50)	χ^2 值	P值
并发症	EOS	8(16.00)	7(14.00)	6(12.00)	0.332	0.847
	LOS	3(6.00)	9(18.00)	11(22.00)	5.341	0.069
	颅内出血	11(22.00)	10(20.00)	11(22.00)	0.079	0.961
	Ⅱ级以上颅内出血	1(2.00)	4(8.00)	8(16.00) ^a	6.053	0.048
	NEC	5(10.00)	12(24.00)	16(32.00) ^a	7.226	0.027
	Ⅱ期以上NEC	1(2.00)	5(10.00)	8(16.00) ^a	6.043	0.043
	BPD	2(4.00)	8(16.00)	12(24.00) ^a	8.097	0.017
	VAP	2(4.00)	5(10.00)	8(16.00)	4.000	0.135
	PDA	38(76.00)	35(70.00)	37(74.00)	0.477	0.788
	需要治疗的PDA	8(16.00)	12(24.00)	16(32.00) ^a	3.509	0.173
ROP	8(16.00)	14(28.00)	20(40.00) ^a	7.143	0.028	
不良反应	心动过速	7(14.00)	6(12.00)	8(16.00)	0.332	0.847
	贫血	15(30.00)	17(34.00)	16(32.00)	0.184	0.912
	高血糖	19(38.00)	21(42.00)	22(44.00)	0.385	0.825
	低钙血症	10(20.00)	9(18.00)	13(26.00)	1.033	0.597

注:与早期组比较,a P<0.05。

3 讨论

近半个世纪以来,随着医疗技术的进步,VLBW早产儿的存活率显著提高。然而,由于VLBW早产儿各系统发育尚不成熟,在治疗过程中容易出现多种系统并发症。美国一项为期近20年(1993—2012年)的多中心研究显示,在胎龄<29周、出生体重<1 500 g的早产儿所面临的各种合并症中,BPD是唯一发病率呈现上升趋势的疾病^[11]。BPD不仅会延长患儿住院时间,增加住院费用,还可能与其他系统并发症相互作用,引发视网膜病变、喂养困难、反复下呼吸道感染及生长发育迟缓等近期和远期并发症^[12-13]。此外,有研究发现,BPD患儿发生认知障碍、语言障碍、脑瘫、视听损害的风险明显高于未发生BPD的患儿^[14-17]。因此,预防BPD的发生,不仅能缩短患儿住院时间、降低医疗费用,更能显著改善VLBW早产儿的整体生存质量。

本研究结果显示,早期组应用枸橼酸咖啡因24 h后呼吸暂停发生率低于中期组和晚期组,有创呼吸机使用时间短于中期组和晚期组,BPD发生率低于晚期组($P<0.05$),提示在VLBW早产儿出生后24 h内应用枸橼酸咖啡因可降低呼吸暂停及BPD的发生率,缩短有创呼吸机使用时间。究其原因可能与枸橼酸咖啡因通过以下作用减轻肺损伤有关:(1)长期氧化应激会通过活性氧累积引发肺泡细胞凋亡等,引起肺泡的形态学变化,从而导致肺发育阻滞,最终发展为BPD^[18]。枸橼酸咖啡因可通过调控细胞凋亡相关介质,抑制氧化应激诱发的细胞凋亡^[19]。VLBW早产儿各个脏器发育尚不成熟,抗氧化防御机制不完善,出生后氧化应激暴露风险高,若早期应用枸橼酸咖啡因则可通过抑制氧化应激,减少呼吸暂停的发生,从而降低吸氧浓度,缩短吸氧时间及有创机械通气时间,最终减轻肺损伤并减少BPD的发生。(2)枸橼酸咖啡因可刺激呼吸中枢,增加每分通气量,提高机体对血 CO_2 升高的反应性,增强骨骼肌张力,减轻膈肌疲劳,从而改善肺通气量,减少气道阻力^[20-21]。研究表明,长期接触高浓度氧、大潮气量机械通气可引起VLBW早产儿气道平滑肌细胞和肺上皮细胞增生,引发气道重塑,容易导致肺容积伤^[22]。出生后24 h内应用枸橼酸咖啡因,有可能能够通过

刺激呼吸中枢,提高VLBW早产儿每分通气量,从而较快地改善肺功能,减少肺容积伤导致的肺损伤。

营养在VLBW早产儿肺发育、肺损伤和修复中发挥着至关重要的作用。研究表明,出生前后的营养不良可影响患儿的肺发育进程,是BPD的独立危险因素^[23]。而BPD患儿反复出现呼吸暂停,导致肠道缺氧,可进一步引起肠道血流速度减慢,从而造成喂养困难,严重者甚至出现宫外生长发育迟缓。本研究结果显示,早期组出生至开始全肠内喂养时间、出院时矫正胎龄、住院时间及住院费用短于或小于中期组及晚期组,NEC发生率及II期以上NEC发生率低于晚期组($P<0.05$),提示出生后24 h内应用枸橼酸咖啡因可帮助VLBW早产儿更早开始全肠内喂养,缩短住院时间,减小出院时矫正胎龄,降低住院费用,且NEC及II期以上NEC的发生率更低。可见,出生后24 h内应用枸橼酸咖啡因可更好地改善VLBW早产儿的肠道氧供,有利于早期肠内营养的开展,从而更早开始全肠内喂养,避免营养不良的发生,促进患儿的肺发育和肺修复。

感染是VLBW早产儿最常见的并发症之一。长期高浓度吸氧可引起氧化应激,刺激细胞因子的释放,造成体内促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子失衡、促炎性细胞因子水平升高,进而引起肺毛细血管通透性增加和炎症细胞浸润,最终导致肺泡发育受损^[24]。有研究报告,在胎龄<32周的VLBW早产儿中,预防性应用枸橼酸咖啡因可显著降低促炎性细胞因子白细胞介素6及白细胞介素8的水平^[25]。通过下调促炎性细胞因子表达,可抑制高氧诱导的炎症反应,减轻肺泡结构损伤,降低BPD、败血症等并发症的发生风险。本研究结果显示,早期组LOS的发生率低于中期组及晚期组,但组间差异并无统计学意义($P>0.05$),这可能与本研究纳入的样本量较小有关。

PDA亦是VLBW早产儿常见并发症之一。一项Meta分析中报告,早产儿生后3 d内应用枸橼酸咖啡因,PDA的发生率及需要治疗的PDA比例均显著降低,其原因与枸橼酸咖啡因通过利尿作用改善心排量有关^[26]。本研究结果显示,3组患儿PDA及需要治疗的PDA的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),与上述研究结果^[20]不相符,考虑可能与本研究纳入的样本量较小有关。

本研究结果显示,3组患儿的颅内出血发生率差

异无统计学意义($P>0.05$),但3组患儿的Ⅱ级以上颅内出血发生率差异有统计学意义($P<0.05$),其中早期组的Ⅱ级以上颅内出血发生率低于晚期组($P<0.05$),这一差异主要与颅内出血的病理机制和咖啡因的作用靶点有关。通常早产儿颅内出血主要源于其脑部脆弱微血管的生理性破裂。早产儿,尤其是胎龄较小的早产儿,其脑室周围的生发基质区域存在着未成熟的毛细血管。这些血管在结构上极为脆弱。当出现血压波动、血流剪切力改变或轻微缺氧等情况时,这些不成熟的血管容易发生破裂。Ⅰ~Ⅱ级颅内出血通常就是由这类因素引发基质内的小血管破裂所致,其出血范围较为局限,未进入脑室或脑实质。严重颅内出血(Ⅲ~Ⅳ级)多由Ⅰ~Ⅱ级出血进展所致,其机制主要涉及如下三方面:第一,脑血流动力学紊乱,如血压剧烈波动或机械通气相关的再灌注损伤易导致原有出血灶扩大;第二,脑室扩张与静脉回流受阻,引发静脉淤血、缺血甚至梗死,进一步加重出血;第三,纤溶系统激活,导致出血范围扩大。咖啡因虽然能够通过稳定脑血流和减少缺氧来预防颅内出血,但对已经发生的微小出血并无直接的止血或修复作用,也无法逆转已形成的微血管破裂^[27-28]。VLBW早产儿由于大脑发育尚未成熟,对缺氧较为敏感,同时脑血流自主调节功能不完善,常伴随反复的呼吸暂停发作。这些因素导致其自主调节机制受损,脑血流灌注增加,从而更容易发生脑室内出血。本研究中,早期组患儿的Ⅱ级以上颅内出血发生率低于晚期组($P<0.05$)。分析其原因:一方面,枸橼酸咖啡因能有效减少呼吸暂停发作,从而降低脑组织缺氧性损伤的发生风险,并有助于维持脑血流自主调节功能的稳定;另一方面,枸橼酸咖啡因还具有抗炎和抗氧化作用,能够改善肺功能,进而提升机体的整体氧合状态。研究表明,早期应用枸橼酸咖啡因可以改善颅内出血 VLBW 早产儿的远期预后^[27]。但本研究未将远期预后指标纳入其中,今后可进一步开展长期随访研究。

VLBW 早产儿由于肺发育不成熟,常需要长时间呼吸支持,这显著增加了其视网膜暴露于不当氧环境的风险,进而可能诱发 ROP。ROP 是 VLBW 早产儿常见的并发症之一,严重 ROP 病例往往需要接受手术干预。本研究结果显示,3组患儿的 ROP 发生率差异有统计学意义($P<0.05$),其中早期组的 ROP 发

生率低于晚期组($P<0.05$)。陆镇奇等^[29]研究发现,预防性应用枸橼酸咖啡因的早产儿的总体 ROP 发生率及Ⅲ~Ⅴ期重度 ROP 发生率均低于未使用枸橼酸咖啡因者($P<0.05$),这与本研究结果相似。其原因考虑与早期(出生后 24 h 内)预防性应用枸橼酸咖啡因可通过优化呼吸支持策略,最大限度地减少 VLBW 早产儿的累积氧暴露有关。

本研究还发现,3组患儿在心动过速、贫血、高血糖和低钙血症等枸橼酸咖啡因相关不良反应发生率方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。这一结果提示,VLBW 早产儿早期(出生后 24 h 内)应用枸橼酸咖啡因并不会增加上述不良反应的发生风险,表明早期应用枸橼酸咖啡因具有良好的临床安全性。

综上所述,早期应用枸橼酸咖啡因可减少 VLBW 早产儿呼吸暂停发生率和有创呼吸机使用时间,促进患儿提前脱离呼吸机,降低并发症的发生风险,使患儿更早开始全肠道内喂养,缩短住院时间,减小出院时矫正胎龄,降低医疗费用,且安全性良好。但本研究尚存在不足之处:由于本研究为单中心研究,且样本量较小,未进行远期跟踪随访,故研究结论可能存在一定的偏倚。未来可通过多中心协作、样本量扩增及长期随访,进一步验证本研究结论。

参 考 文 献

- [1] 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(中英文), 2011, 49(9): 655-662.
- [2] 黄晓芳, 冯 琪. 2019 版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南更新要点[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(4): 310-315.
- [3] Sweet DG, Camielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. Neonatology, 2023, 120(1): 3-23.
- [4] Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): 1-20.
- [5] 赵子充, 蒋 琦, 林梅芳, 等. 不同时机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.

- [6] 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, 114.
- [7] 封云, 程锐, 赵莉, 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4):252-257.
- [9] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. J Pediatr, 2018, 19:300-308.
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 390.
- [11] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012[J]. JAMA, 2015, 314(10): 1039-1051.
- [12] Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes[J]. J Clin Med, 2017, 6(1):4.
- [13] Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, et al. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection[J]. Paediatr Respir Rev, 2013, 13(Suppl 2): S1-S8.
- [14] Kazibwe NJ, Veeranki PS, Smith KE. Cognitive skills in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia at 1 year adjusted and 2 years chronological age[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018; 1-5.
- [15] Gou X, Yang L, Pan L, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis[J]. BMJ Open, 2018, 8(9): e020735.
- [16] 魏红玲, 邢燕慧, 韩彤妍, 等. 支气管肺发育不良早产儿婴儿期预后研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 624-628.
- [17] 周文浩, 陈燕琳. 早产儿支气管肺发育不良远期结局[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(1): 18-24.
- [18] Ma D, Gao WH, Liu JJ, et al. Mechanism of oxidative stress and Keap-1/Nrf2 signaling pathway in bronchopulmonary dysplasia[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(26): e20433.
- [19] Wang XJ, Lv S, Sun JW, et al. Caffeine reduces oxidative stress to protect against hyperoxia-induced lung injury via the adenosine A2A receptor/cAMP/PKA/Src/ERK1/2/p38MAPK pathway[J]. Redox Rep, 2022, 27(1): 270-278.
- [20] Davis JM, Bhutani VK, Stefano JL, et al. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Pulmonol, 1989, 6(1): 49-52.
- [21] Rebentisch A, Kovey K, Denslow S. An evaluation of twice-daily dosing of caffeine for apnea of prematurity[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2021, 26(3): 253-257.
- [22] 于梅, 黄金华, 朱蓉, 等. 枸橼酸咖啡因治疗对呼吸暂停早产儿早期肺功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 206-210.
- [23] 许世敏, 李向红, 徐佳鑫, 等. 早期营养对早产儿支气管肺发育不良的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2021, 29(3): 148-156.
- [24] Chavez-Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, et al. Mechanisms of modulation of cytokine release by human cord blood monocytes exposed to high concentrations of caffeine[J]. Pediatr Res, 2016, 80(1): 101-109.
- [25] Kou C, Han D, Li ZN, et al. Influence of prevention of caffeine citrate on cytokine profile and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with apnea[J]. Minerva Pediatr, 2020, 72(2): 95-100.
- [26] Kua KP, Huey-Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(1): 180-191.
- [27] Alves-Martinez P, Atienza-Navarro I, Vargas-Soria M, et al. Caffeine restores neuronal damage and inflammatory response in a model of intraventricular hemorrhage of the preterm newborn[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 908045.
- [28] Yang L, Yu XF, Zhang YJ, et al. Caffeine treatment started before injury reduces hypoxic-ischemic white-matter damage in neonatal rats by regulating phenotypic microglia polarization[J]. Pediatr Res, 2022, 92(6): 1543-1554.
- [29] 陆镇奇, 高平明, 刘丽君. 枸橼酸咖啡因预防早产儿视网膜病的疗效观察[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 423-426.

(收稿日期: 2025-11-19 修回日期: 2026-01-11)