

# 不同时机咖啡因的使用对极低出生体重儿安全性及预后影响的比较

李华英

成都市妇女儿童中心医院,四川 成都 610000

**【摘要】** 目的 比较不同时机咖啡因的使用对极低出生体重儿预后影响的差异。方法 回顾性选择 2014 年 1 月—2015 年 12 月在我院收治的出生体重 $\leq 1500\text{g}$ 早产儿,在出现呼吸暂停时使用枸橼酸咖啡因治疗呼吸暂停,治愈出院者为观察组,共 211 例;选择 2017 年 1 月—2018 年 12 月在我院收治的出生体重 $\leq 1500\text{g}$ 早产儿,生后第一天即给予枸橼酸咖啡因预防呼吸暂停,治愈出院者为预防组,共 248 例;随机数字法抽取两组病例各 150 例进行分析。比较两组患儿各系统预后差异。结果 预防组在吸氧时间,无创机械通气时间,有创机械通气时间较治疗组明显缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );预防组 BPD、ROP、需干预的 PDA、脑白质损伤发生率均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组在 NEC、喂养不耐受、心动过速、体重增长率方面无明显差异( $P > 0.05$ )。结论 生后尽早预防性使用咖啡因更能改善早产儿近期各系统预后,未增加不良反应。

**【关键词】** 极低出生体重儿 咖啡因 呼吸暂停 安全性 预后

随着围生医学的飞速发展及新生儿医疗水平的不断提高,我国早产儿发生率已上升至 8.1%,极低出生体重儿(出生体重 $< 1500$ 克)在我国发生率为 0.1%~3.0%;其存活率也逐年提高<sup>[1]</sup>。极低出生体重儿原发性呼吸暂停的发生率高达 90%,如不及时采取有效措施进行干预和治疗,会导致患儿组织缺氧,影响全身脏器的血液灌注,甚至危及生命。《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》2010 版即推荐使用枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停。

本院 NICU 也较早开始将枸橼酸咖啡因应用于早产儿,但早期主要用于呼吸暂停的治疗。近年来,国内外多家 NICU 开始研究早期预防性使用咖啡因用于极低出生体重儿的治疗,并且发现了更多的获益。但目前关于早期使用的时间节点,国内外多篇研究报道尚不一致。以生后 3d,及生后 10d 为开始使用时间节点进行研究的报道较多,却并未得到统一。另外,早期使用对极低出生体重儿是否安全,Amaro CM 等就曾报道,早期预防性使用可能导致不良结局,但其他相关研究报道甚少。本院 NICU 所收治极低出生体重儿大多来自本院产科,近年来对于极低出生体重儿在出生 24h 内即开始使用枸橼酸咖啡因治疗。

本文对本院 NICU 相关资料进行了回顾性分析,旨在比较不同时机咖啡因的使用对极低出生体重儿的安全性及预后影响,为寻找最佳的咖啡因使用时机提供临床依据。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 收集 2014 年 1 月—2015 年 12 月我院新生儿科收治的出生体重 $\leq 1500\text{g}$ 早产儿,首次发生呼吸暂停后即给予枸橼酸咖啡因治疗,治愈出院者为治疗组,共 211 例,采用随机数字法选取 150 例为观察组。收集 2017 年 1 月—2018 年 12 月我院新生儿科收治的出生体重 $\leq 1500\text{g}$ 早产儿,在生后 24h 内使用枸橼酸咖啡因预防呼吸暂停,治愈出院者共 248 例,采用随机数字法选取 150 例为咖啡因预防组。纳入标准:出生体重 $\leq 1500\text{g}$ 早产儿,5min APGAR 评分大于等于 5 分,生后 24h 内入院。排除标准:严重宫内感染、ARDS、严重先天畸形(染色体、基因异常,青紫型先心等)、先天性遗传代谢性疾病、母亲有吸毒病史、住院期间放弃治疗、死亡或继发严重感染的患儿。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 分组与管理:** 两组患儿均按照《早产儿管理指南》进行管理。AOP 诊断标准参照《实用新生儿学》第四版。

**1.2.2 咖啡因的使用:** 两组患儿均置于相同品牌新生儿暖箱,心电监护,由专业新生儿护士进行观察、记录。咖啡因使用剂量均为首剂 20mg/kg,24h 后使用维持剂量 5~10mg/kg.d, qd。两组患儿均使用至纠正胎龄 $\geq 34$ 周,或 AOP 消失后 5~7d。

**1.2.3 观察指标:** 记录患儿吸氧时间,无创机械通气时

间,有创通气使用时间,BPD 发生率,需干预的 PDA 发生率,ROP 发生率,脑白质损伤发生率,体重增长情况,心动过速发生率,喂养不耐受发生率及新生儿坏死性小肠结肠炎发生率。其中 BPD 诊断标准参照《实用新生儿学》(第 4 版)。需干预的 PDA 判定标准:存在心前区搏动弥散、心杂音、脉压差增大、心脏增大、充血性心力衰竭等症状;同时心超证实:导管直径 $>1.5\text{mm}$ ,左房/主动脉内径 $>1.5$ ,左向右分流,舒张末期主动脉内反向血流和心功能降低;并经过药物或手术治疗。脑白质损伤判定标准、新生儿坏死性小肠结肠炎诊断标准参照《实用新生儿学》(第 4 版)。

## 2 统计学方法

本次分析采用 SPSS 22.0 统计软件,服从正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用 t

检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用卡方检验; $P<0.05$  表示有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 一般情况** 两组患儿各 150 例,在性别、胎龄、出生体重、母亲孕期疾病、产前使用糖皮质激素、分娩方式、产后 Apgar 评分、使用肺泡表面活性物质方面无显著差异,具有可比性。见表 1。

**3.2 观察指标情况** 预防组在吸氧时间,无创机械通气时间,有创机械通气时间较治疗组明显缩短,差异有统计学意义( $P>0.05$ );预防组 BPD、ROP、脑白质损伤、需干预的 PDA 发生率方面差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组在体重增长情况、心动过速、喂养不耐受、NEC 发生率方面无明显差异( $P>0.05$ )。表 2。

表 1 预防组与治疗组基本资料的差异性分析

组别	例数	男/女(例)	胎龄(w)	出生体重(g)	剖宫产[例(%)]
预防组	150	63/87	30.1 $\pm$ 1.13	1.28 $\pm$ 0.163	72(48.0)
观察组	150	76/74	29.9 $\pm$ 1.18	1.27 $\pm$ 0.155	63(42.0)
t/x <sup>2</sup>		2.266	1.644	0.407	1.091
P		0.132	0.053	0.585	0.296
组别	例数	Apgar 评分(分)	表面活性物质使用[例(%)]	孕期疾病[例(%)]	
预防组	150	8.66 $\pm$ 0.54	110(73.8)	44(29.3)	
观察组	150	8.74 $\pm$ 0.46	117(78.0)	48(32.0)	
t/x <sup>2</sup>		6.379	0.713	0.251	
P		0.204	0.399	0.216	

表 2 预防组与治疗组预后情况的差异性分析

组别	例数	吸氧(h)	无创机械通气时间(d)	有创机械通气时间(d)	PDA[例(%)]	
预防组	150	12.26 $\pm$ 8.47	6.73 $\pm$ 5.67	2.18 $\pm$ 2.45	44(29.3)	
观察组	150	15.12 $\pm$ 12.00	8.45 $\pm$ 6.53	3.78 $\pm$ 3.44	66(41.3)	
t/x <sup>2</sup>		11.654	3.727	19.416	4.802	
P		0.018	0.015	$<0.01$	0.028	
组别	例数	ROP[例(%)]	BPD[例(%)]	脑白质损伤[例(%)]	NEC[例(%)]	喂养不耐受[例(%)]
预防组	150	23(15.3)	14(9.3)	10(6.7)	12(8.0)	32(21.3)
观察组	150	37(24.7)	28(18.7)	26(17.3)	20(13.3)	47(31.3)
t/x <sup>2</sup>		4.083	5.426	8.081	0.946	3.846
P		0.043	0.020	0.004	0.331	0.049

## 4 讨论

《欧洲新生儿呼吸窘迫防治指南》2013 版提出,可在早产儿生后 10d 内早期预防性使用咖啡因。Schoen 等学者也曾通过对一些随机临床试验数据的二次分析发现预防性的使用枸橼酸咖啡因可以节约大量医疗资源,节省患者医疗费用、改善患儿临床症状及预后<sup>[10]</sup>。

本研究发现,两组患儿在治疗过程的比较结果显示,生后 24h 内即给予极低出生体重儿枸橼酸咖啡因治疗,其吸氧时间、机械通气时间明显短于治疗组。本研究中,早期预防组 BPD、ROP 的发生率明显低于晚期治疗组。咖啡因肺保护作用效果与初次用药时间密切相关。Kua 等通过荟萃分析比较咖啡因生后早期(初次使用时间在生后 3d 内)使用与晚期(初次使用时间在生后 3d 后)使用患儿结局的差异。该研究纳入了 14 项随

机一对照及队列研究,共 64438 例患儿。结果显示早期应用咖啡因可明显减少 BPD 发生。Rivkees SA 等的研究也显示,早期使用咖啡因较晚期使用咖啡因,更能减少 BPD 的发生<sup>[9]</sup>。早产儿呼吸暂停如长期反复发作,则需要气管插管辅助通气,如辅助通气时间较长,可大大增加 BPD 和 ROP 等并发症的发生率。因枸橼酸咖啡因具有刺激膈肌收缩,减轻膈肌疲劳,改善呼吸肌收缩率,增加心脏排出,改善氧合的作用,从而缩短了机械通气时间,减少 BPD 及 ROP 的发生。而柯华等的报道也显示早期使用咖啡因可以有效减少呼吸暂停的发生率。Amir - Mohammad Armanian 等的研究也显示出,早期预防性使用咖啡因能明显降低体重 $<1250\text{g}$  早产儿的呼吸暂停发生率。分析原因可能为,咖啡因可通过对 AR 的抑制,舒张支气管平滑肌,降低气道阻力。同时,作为 AR 抑制剂,咖啡因除作用于延髓的呼吸中枢增加其兴奋性外,还可阻断颈动脉体上的 AR 作用于

化学感受器从而增强机体对二氧化碳的敏感性,从而提高呼吸驱动力。这些作用的协同可有效改善早产儿的呼吸状况,减少其对呼吸支持的依赖,进而减少肺损伤的风险。另外,咖啡因肺保护作用还包括其减轻肺部的炎症反应。咖啡因通过阻断 AR,使 cAMP 合成增加,减少促炎因子的释放,使促炎因子和抗炎因子之间平衡关系恢复,是减少 BPD 发生的可能机制。还有动物研究显示,咖啡因可减轻高氧诱导的肺损伤的程度,改善实验动物的肺功能,有效降低其炎症评分结果,提示咖啡因的直接肺保护作用。

本研究还发现,在早期预防组,患儿脑白质损伤发生率及需要治疗的 PDA 发生率明显较观察组降低。一项大型的回顾性研究亦提示,生后 3d 内早期使用咖啡因可有效减少颅内出血及脑室周围白质软化的发生。提示生后早期应用咖啡因对早产儿未成熟的神经系统发育具有良性作用。一项 Meta 分析也显示生后早期使用咖啡因组患儿 IVH 和 PVL 发生率明显低于晚期使用组。提示尽早使用咖啡因能带来更多的神经保护。同时,早期组 PDA 手术干预率明显低于晚期组,可能与咖啡因及时纠正缺氧有关。咖啡因对早产儿脑保护作用的机制可能为:咖啡因可增加神经元 cAMP 合成,对 Ca<sup>2+</sup>/cAMP 反应元件结合蛋白起作用而影响神经元的发育及功能;作为自由基清除剂减少氧化应激反应物的释放、下调炎症因子、减少细胞外基质退化与促凋亡物质的生成,促进抗氧化物质的生成。

然而,有报道认为,早产儿使用咖啡因存在一定的不良反应。Patel RM 等人认为早期使用咖啡因可能减少肠道血流速率,增加喂养不耐受及坏死性小肠结肠炎的发生率<sup>[11]</sup>。也有报道,咖啡因可增加耗氧量,增加代谢速率,因此有报道可影响早产儿体重增长、引起心动过速等。在本研究中,早期预防组并未发现 NEC、喂养不耐受、心动过速发生率及体重增长情况与观察组有明显差异。其他研究也没有发现早期使用枸橼酸咖啡因对 NEC 的发生存在影响。

总之,生后尽早使用咖啡因能改善极低出生体重儿各系统近期预后,不增加不良反应风险。但由于本研究属于回顾性分析,且缺乏对早产儿各系统远期影响的分析,故仍需多中心、大样本、长时间、前瞻性随机对照试验来进一步证实这一观点。

参考文献

[1] 唐淑云,韦定敏.不同保暖方式对极低体重儿生命体征影响的研究进展[J].华夏医学,2012,25(1):123-125.

[2] 程小红,李瑛.枸橼酸咖啡因联合纳洛酮治疗新生儿呼吸暂停疗效观察[J].中国实用医刊,2010,37(1):80-81.

[3] Camargo VC, Honorato da Silva S, Freitas de Amorim M, et al. Instrumentation for the detection and interruption of apnea episodes for premature newborn[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 2014: 2127-2130.

[4] Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants[J]. J Perinatol, 2004, 24(12): 763-768.

[5] 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,2014,8(29):343-346.

[6] Picone S, Bedetta M, Paolillo P. Caffeine citrate: when and for how long[J]. A literature review. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25: 11-14.

[7] Patel RM, Leong T, Carlton DP, et al. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants[J]. J Perinatol, 2013, 33: 134-140.

[8] 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: 1893-1902.

[9] Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection[J]. Pediatr Res, 2011, 69: 271-278.

[10] Schoen K. Use of methylxanthine therapies for the treatment and prevention of apnea of prematurity[J]. Paediatr Drugs, 2014, 16: p169-177.

[11] Patel RM, leong T, Carlton DP, Vyas - Read. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants[J]. J Perinatol. 2013 Feb; 33(2):134-4.