

不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察

王 健, 蒋晓宏*

安徽医科大学附属巢湖医院儿科, 安徽 巢湖

收稿日期: 2025年4月12日; 录用日期: 2025年5月8日; 发布日期: 2025年5月19日

摘 要

目的: 观察不同维持剂量的枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效。方法: 选取2021年6月~2023年6月于安徽医科大学附属巢湖医院出生并直接转入新生儿病房住院治疗的115例呼吸暂停的早产儿作为研究对象。依据使用咖啡因维持剂量不同, 分为3组, 分别是高维持剂量组: 枸橼酸咖啡因注射液10 mg/kg经静脉泵入治疗; 中维持剂量组: 7.5 mg/kg; 低维持剂量组: 5.0 mg/kg。比较三组不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察指标、不良反应及并发症发生情况。定量资料多组间均数的比较采用方差分析, 方差分析多组间两两比较采用LSD法。定性资料以例数(n, %)表示, 多组间样本率的比较采用 χ^2 检验。结果: 1. 高维持剂量组的呼吸暂停次数、咖啡因用药时间、用氧时间、机械通气时间和住院时间均低于中维持剂量组和低维持剂量组, 差异有统计学意义。2. 三组患儿心动过速和喂养不耐受发生率的差异均没有统计学意义。3. 三组患儿支气管肺发育不良、颅内出血、早产儿视网膜病变和新生儿高血糖发生率的差异均没有统计学意义。结论: 高维持剂量枸橼酸咖啡因治疗AOP的疗效更好, 且不会增加不良反应及并发症的发生。

关键词

早产儿呼吸暂停, 枸橼酸咖啡因, 维持剂量

Efficacy of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate in the Treatment of Apnea in Preterm Infants

Jian Wang, Xiaohong Jiang*

Department of Pediatrics, Chaohu Hospital, Anhui Medical University, Chaohu Anhui

Received: Apr. 12th, 2025; accepted: May 8th, 2025; published: May 19th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王健, 蒋晓宏. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的疗效观察[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2025, 13(2): 168-176. DOI: 10.12677/acrem.2025.132026

Abstract

Objective: To observe the efficacy of different maintenance doses of caffeine citrate in the treatment of apnea of prematurity. **Method:** A total of 115 preterm infants with apnea who were born in Chaohu Hospital affiliated to Anhui Medical University from June 2021 to June 2023 and were directly transferred to the neonatal ward for inpatient treatment were selected as the research subjects. According to the different maintenance doses of caffeine, they were divided into 3 groups, which were the high maintenance dose group: caffeine citrate injection 10 mg/kg was pumped intravenously for treatment; medium maintenance dose group: 7.5 mg/kg; low maintenance dose group: 5.0 mg/kg. The efficacy of different maintenance doses of caffeine citrate in the treatment of apnea in preterm infants was compared between the three groups, and the observation indicators, adverse reactions and complications were compared. **Quantitative data:** ANOVA was used for comparison of means between multiple groups, and LSD method was used for comparison of pairwise between multiple groups for ANOVA. **Qualitative data** were expressed in the number of cases (n, %) and the chi-square test was used for comparison of sample rates between multiple groups. **Results:** 1. The number of apnea, caffeine medication time, oxygen time, mechanical ventilation time and hospital stay in the high maintenance dose group were lower than those in the medium maintenance dose group and the low maintenance dose group, and the difference was statistically significant. 2. There was no significant difference in the incidence of tachycardia and feeding intolerance among the three groups. 3. There were no significant differences in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage, retinopathy of prematurity and neonatal hyperglycemia between the three groups. **Conclusion:** High maintenance doses of caffeine citrate were more effective in the treatment of AOP and did not increase the occurrence of adverse reactions and complications.

Keywords

Apnea of Prematurity, Caffeine Citrate, Maintenance Dose

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿出生后面临着多方面的生理和发育挑战, 主要由于其各器官系统尚未完全成熟, 导致多个生理功能的缺陷, 这对早产儿的生命和健康构成了严峻的挑战。肺泡发育不完全、表面活性物质缺乏、肺部的气道结构尚未成熟, 都会导致早产儿在出生后出现不同程度的呼吸障碍[1]。在早产儿住院治疗期间, 临床医生经常面临一个重要且常见的挑战, 那就是早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)。AOP 通常指早产儿发生呼吸中断 ≥ 20 s, 或 < 20 s 伴有心率下降或血氧饱和度下降[2]。AOP 的发生主要与新生儿的呼吸中枢尚未完全发育以及对气体刺激反应的不足密切相关。枸橼酸咖啡因是一种常见的中枢神经兴奋剂, 广泛应用于临床治疗中, 作为一种甲基黄嘌呤类化合物, 枸橼酸咖啡因能够通过多种机制作用于神经系统, 尤其是呼吸中枢, 从而改善早产儿的呼吸暂停症状。目前, 国内推荐的枸橼酸咖啡因首次剂量为 20 mg/kg, 24 h 后开始维持剂量 5 mg/(kg·次), 每 24 小时 1 次, 治疗效果欠佳者可提高维持量至 10 mg/kg [3]。国外对于枸橼酸咖啡因的最佳用量, 也无明确的定论[4]。本研究旨在通过对比不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床效果、药物不良反应及并发症, 评估其疗效和安全性, 期望为

早产儿呼吸暂停的治疗提供更精准的剂量参考, 改善早产儿的长期预后。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

本研究为回顾性研究。选取 2021 年 6 月~2023 年 6 月于安徽医科大学附属巢湖医院出生并于新生儿病房住院的诊断原发性呼吸暂停的早产儿作为研究对象。分组, 依据使用枸橼酸咖啡因维持剂量不同, 分为 3 组, 分别是高维持剂量组: 枸橼酸咖啡因注射液 10 mg/kg 经静脉泵入治疗、中维持剂量组: 7.5 mg/kg、低维持剂量组: 5.0 mg/kg。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 孕周 ≤ 34 周、体重 ≤ 2.0 kg; (2) 首次呼吸暂停发生日龄 < 7 天; (3) AOP 标准: 呼吸暂停超过 20 s, 或 < 20 s 伴有心率下降或血氧饱和度下降[2]。

排除标准: (1) 合并严重感染、贫血(血红蛋白 < 90 g/L); (2) 患儿存在明显先天畸形、发育异常、遗传代谢性疾病; (3) 新生儿惊厥; (4) 严重出生窒息患儿; (5) 病历资料不完善。

2.3. 研究方法

所有早产儿入院后均置于暖箱中并监测心率、血氧饱和度、呼吸频率, 予以维生素 K1 止血, 完善血常规、肝肾功能、电解质、血气分析、凝血功能等常规检测, 静脉营养支持治疗。呼吸暂停发生后, 三组患儿使用的枸橼酸咖啡因负荷量是 20 mg/kg, 通过微量静脉输液泵输入治疗, 在 1 天后分别使用不同的维持剂量治疗。分别是高维持剂量组: 10 mg/kg; 中维持剂量组: 7.5 mg/kg; 低维持剂量组: 5 mg/kg, 24 h 给药 1 次。观察三组不同剂量咖啡因对早产儿呼吸暂停的疗效, 观察指标有呼吸暂停发生次数、咖啡因用药时间、用氧时间、住院天数、机械通气时长。统计三组患儿治疗期间并发症及不良反应事件发生情况, 包括支气管肺发育不良、颅内出血、早产儿视网膜病变、高血糖、喂养不耐受、心动过速发生情况。

2.4. 观察指标

2.4.1. 临床疗效指标

1. 呼吸暂停发生次数: 患儿住院期间呼吸暂停发生次数, 可通过心电监护, 及时发现。
2. 咖啡因用药时间: 住院期间枸橼酸咖啡因使用时间, 在呼吸暂停彻底消失 7 天后停用枸橼酸咖啡因。
3. 用氧时间: 需要氧气治疗时间。
4. 住院天数: 患儿入院到治疗痊愈出院时间。
5. 机械通气时间: 包括有创和无创辅助通气时间。

2.4.2. 不良反应

1. 心动过速: 心率超过 180 次/分钟, 需要排除其他可能的诱因, 包括液体量、发热、哭闹、使用其他兴奋性药物等因素。
2. 新生儿喂养不耐受: 胃潴留: 潴留量相对于次喂养量高出 1/3; 奶量出现减少或不增持续时间至少为 3 天; 每天至少 3 次出现频繁呕吐[5]; 符合上述条件中的 1 条即可。

2.4.3. 并发症

1. 支气管肺发育不良: 早产儿后需要氧气支持累计超过 28 天[6]。

2. 颅内出血：早产儿如果出现异常的神经行为表现如惊厥、昏迷、肌张力异常等，可能提示颅内出血，脑超声、CT 或 MRI 影像学证据是确诊的金标准，依据本院颅脑磁共振结果诊断。
3. 早产儿视网膜病变(Retinopathy of prematurity, ROP)：该病由视网膜血管增生异常引起，可能导致婴幼儿视网膜遭受永久性损害，甚至引发视网膜脱离，是造成全球儿童失明的主要原因之一[7]。眼底筛查可诊断。
4. 新生儿高血糖症：目前国内通常将静脉血糖水平超过 7.0 mmol/L 作为诊断标准。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析，定量资料进行正态性检验和方差齐性检验，对于正态分布的资料以均数 ± 标准差表示，多组间均数的比较采用方差分析，方差分析多组间两两比较采用 LSD 法。定性资料以例数(n, %)表示，多组间样本率的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

根据纳入和排除标准，最终共纳入我院 2021 年 6 月~2023 年 6 月于安徽医科大学附属巢湖医院新生儿科的 115 例 AOP 患儿，其中男性患儿 53 例，女性患儿 62 例。高维持剂量组患儿 35 例(男性 16，女性 19)，胎龄 32.18 ± 1.75 周，出生体重 1836.49 ± 427.46 克；中维持剂量组患儿 42 例(男性 20，女性 22)，胎龄 31.87 ± 1.64 周，出生体重 1884.52 ± 450.49 克；低维持剂量组患儿 38 例(男性 17，女性 21)，胎龄 32.54 ± 1.73 周，出生体重 1824.50 ± 408.50 克。

3.1. 三组患儿一般资料比较

三组患儿胎龄、出生体重符合正态分布和方差齐性检验。经过 χ^2 检验和方差分析检验可知，结果显示三组患儿在胎龄(F = 1.549, P = 0.217)、出生体重(F = 0.220, P = 0.803)及性别分布(χ^2 = 0.070, P = 0.966)方面的差异均未达到统计学显著性水平，表明三组间在这些基础特征上的差异不大，具有较好的可比性。详见表 1 和表 2。

Table 1. Comparison of general data of participants in different maintenance dose groups of caffeine citrate
表 1. 枸橼酸咖啡因不同维持剂量组研究对象的一般资料比较

基本特征	高维持剂量组	中维持剂量组	低维持剂量组	F 值	P 值
例数	35	42	38		
胎龄(周)	32.18 ± 1.75	31.87 ± 1.64	32.54 ± 1.73	1.549	0.217
出生体重(g)	1836.49 ± 427.46	1884.52 ± 450.49	1824.50 ± 408.50	0.220	0.803

Table 2. Comparison of the gender composition ratio of study subjects in different maintenance dose groups of caffeine citrate (n, %)
表 2. 枸橼酸咖啡因不同维持剂量组研究对象性别构成比比较(n, %)

分组	男性	女性	合计
高维持剂量组	16 (45.71)	19 (54.29)	35
中维持剂量组	20 (47.62)	22 (52.38)	42
低维持剂量组	17 (44.74)	21 (55.26)	38
χ^2 值		0.070	
P 值		0.966	

3.2. 三组患儿疗效指标比较

三组患儿上述疗效观察指标符合正态分布和方差齐性检验。经过 χ^2 检验和方差分析检验可知, 结果显示三组患儿在呼吸暂停次数($F = 4.617, P = 0.012$)、咖啡因用药时间($F = 4.135, P = 0.019$)、用氧时间($F = 5.514, P = 0.001$)、住院时间($F = 4.287, P = 0.016$)、机械通气时间($F = 3.860, P = 0.024$)的差异具有统计学意义。见表 3。

3.2.1. 不同维持剂量组研究对象接受治疗后的呼吸暂停次数

高维持剂量组患儿的呼吸暂停次数是(8.14 ± 1.87)次, 中维持剂量组是(9.21 ± 2.07)次, 低维持剂量组是(9.63 ± 2.47)次, 差异有统计学意义。然后再通过两两比较, 提示高维持剂量组与中维持剂量组患儿呼吸暂停次数的差异显著($P = 0.032$); 高维持剂量组与低维持剂量组患儿呼吸暂停次数的差异显著($P = 0.004$); 中维持剂量组与低维持剂量组患儿呼吸暂停次数的差异不明显($P = 0.388$)。见表 3。

3.2.2. 不同维持剂量组研究对象咖啡因用药时间

高维持剂量组患儿的咖啡因用药时间是(12.94 ± 4.07)天, 中维持剂量组是(14.95 ± 4.57)天, 低维持剂量组是(15.76 ± 4.19)天, 差异有统计学意义。然后再通过两两比较, 提示高维持剂量组与中维持剂量组患儿咖啡因用药时间的差异显著($P = 0.043$); 高维持剂量组与低维持剂量组患儿咖啡因用药时间的差异显著($P = 0.006$); 中维持剂量组与低维持剂量组研究对象咖啡因用药时间的差异不明显($P = 0.401$)。见表 3。

3.2.3. 不同维持剂量组研究对象用氧时间

高维持剂量组患儿的用氧时间是(8.06 ± 1.51)天, 中维持剂量组是(8.86 ± 1.75)天, 低维持剂量组是(9.37 ± 1.79)天, 差异有统计学意义。然后再通过两两比较, 提示高维持剂量组与中维持剂量组患儿用氧时间的差异显著($P = 0.042$); 高维持剂量组与低维持剂量组患儿用氧时间的差异显著($P = 0.001$); 中维持剂量组与低维持剂量组研究对象用氧时间的差异不明显($P = 0.181$)。见表 3。

3.2.4. 不同维持剂量组研究对象住院时间

高维持剂量组患儿的住院时间是(24.20 ± 5.78)天, 中维持剂量组是(27.45 ± 6.75)天, 低维持剂量组是(28.66 ± 7.40)天, 差异有统计学意义。然后再通过两两比较, 提示高维持剂量组与中维持剂量组患儿住院时间的差异显著($P = 0.036$); 高维持剂量组和低维持剂量组患儿咖啡因用药时间的差异显著($P = 0.005$); 中维持剂量组和低维持剂量组患儿住院时间的差异不明显($P = 0.423$)。见表 3。

3.2.5. 不同维持剂量组研究对象机械通气时间

高维持剂量组患儿的机械通气时间是(4.46 ± 2.21)天, 中维持剂量组是(5.55 ± 2.49)天, 低维持剂量组是(5.87 ± 2.04)天, 差异有统计学意义。然后再通过两两比较, 提示高维持剂量组与中维持剂量组研究对象机械通气时间的差异显著($P = 0.038$); 高维持剂量组与低维持剂量组研究对象机械通气时间的差异显著($P = 0.010$); 中维持剂量组与低维持剂量组研究对象机械通气时间的差异不明显($P = 0.529$)。见表 3。

Table 3. Comparison of therapeutic efficacy measures of caffeine citrate in different maintenance dose groups
表 3. 枸橼酸咖啡因不同维持剂量组治疗疗效指标的比较

疗效指标	高维持剂量组	中维持剂量组	低维持剂量组	F 值	P 值
呼吸暂停次数(次)	8.14 ± 1.87	9.21 ± 2.07	9.63 ± 2.47	4.617	0.012
咖啡因用药时间(天)	12.94 ± 4.07	14.95 ± 4.57	15.76 ± 4.19	4.135	0.019
用氧时间(天)	8.06 ± 1.51	8.86 ± 1.75	9.37 ± 1.79	5.514	0.001
住院时间(天)	24.20 ± 5.78	27.45 ± 6.75	28.66 ± 7.40	4.287	0.016
机械通气时间(天)	4.46 ± 2.21	5.55 ± 2.49	5.87 ± 2.04	3.860	0.024

3.3. 三组患儿不良反应比较

3.3.1. 不同维持剂量治疗后产生的心动过速不良反应

高维持剂量维持组发生心动过速 8 例(22.86%), 中维持剂量维持组为 10 例(23.81%), 低维持剂量维持组为 11 例(28.95%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.369, P = 0.832$)。见表 4。

3.3.2. 不同维持剂量治疗后产生的喂养不耐受不良反应

高维持剂量组发生喂养不耐受 10 例(28.57%), 中维持剂量组为 13 例(30.95%), 低维持剂量组为 10 例(26.32%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.077, P = 0.962$)。见表 4。

Table 4. Comparison of the incidence of adverse reactions in different maintenance dose groups of caffeine citrate (n, %) **表 4.** 枸橼酸咖啡因不同维持剂量组不良反应发生率的比较(n, %)

不良反应	高维持剂量组	高维持剂量组	高维持剂量组	χ^2 值	P 值
心动过速	8 (22.86)	10 (23.81)	11 (28.95)	0.369	P = 0.832
喂养不耐受	10 (28.57)	13 (30.95)	10 (26.32)	0.077	P = 0.962

3.4. 三组患儿并发症比较

3.4.1. 支气管肺发育不良

高维持剂量组发生支气管肺发育不良 1 例(2.86%), 中维持剂量组为 1 例(2.38%), 低维持剂量组为 1 例(2.63%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.017, P = 0.991$)。见表 5。

3.4.2. 颅内出血

高维持剂量组发生颅内出血 6 例(17.14%), 中维持剂量组为 6 例(14.29%), 低维持剂量组为 7 例(18.42%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.261, P = 0.877$)。见表 5。

3.4.3. 早产儿视网膜病变

高维持剂量组发生早产儿视网膜病变 4 例(12.28%), 中维持剂量组为 5 例(10.71%), 低维持剂量组为 4 例(10.34%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.039, P = 0.981$)。见表 5。

3.4.4. 新生儿高血糖

高维持剂量组发生颅内出血 8 例(22.86%), 中维持剂量组为 10 例(23.81%), 低维持剂量组为 7 例(18.42%)。经过 χ^2 检验, 差异无统计学意义, ($\chi^2 = 0.941, P = 0.625$)。见表 5。

Table 5. Comparison of the incidence of complications in different maintenance dose groups of caffeine citrate (n, %) **表 5.** 枸橼酸咖啡因不同维持剂量组并发症发生率的比较(n, %)

并发症	高维持剂量组	中维持剂量组	低维持剂量组	χ^2 值	P 值
支气管肺发育不良	1 (2.86)	1 (2.38)	1 (2.63)	0.017	0.991
颅内出血	6 (17.14)	6 (14.29)	7 (18.42)	0.261	0.877
早产儿视网膜病变	4 (12.28)	5 (10.71)	4 (10.34)	0.039	0.981
新生儿高血糖	8 (22.86)	10 (23.81)	7 (18.42)	0.941	0.625

4. 讨论

早产儿呼吸暂停是早产儿常见且严重的并发症, 可能导致缺氧、二氧化碳潴留和心率波动等问题,

严重时可引发脑损伤、器官功能不全,甚至猝死。反复的呼吸暂停不仅威胁早产儿的生命,还可能影响其神经发育,导致智力和运动能力的迟缓,增加长期致残的风险。因此,及时发现和有效治疗早产儿呼吸暂停,对于减少早产患儿死亡率和提高生活质量至关重要。当前,AOP的治疗方法包括药物治疗、呼吸支持治疗以及一般支持措施。枸橼酸咖啡因作为常用药物,因其能通过拮抗腺苷 A1 受体、提高呼吸中枢的敏感性,显著减少呼吸暂停的发生频率,改善早产儿的氧合状态,已成为治疗 AOP 的首选药物。但是早产儿由于器官系统尚未完全发育,各种生理功能较为脆弱,因此在疾病的治疗过程中,特别是药物干预时,需要特别关注其不良反应的发生。早产儿的心血管系统、呼吸系统、免疫系统以及消化系统等都处于发育的关键阶段,任何药物或治疗方法都可能对其未完全成熟的器官造成负面影响。过度的药物干预可能加重肝脏和肾脏的负担,因为早产儿的代谢和排泄功能尚未完善,药物的代谢清除速度较慢,这可能导致药物在体内积聚,增加毒性反应的风险[8]。早产儿的免疫系统未完全建立,使得他们对外界感染的抵抗力较弱,治疗过程中不仅要注意药物的直接副作用,还要密切监测是否有免疫系统异常或感染的迹象[9]。早产儿的神经系统处在发育过程中,中脑部尚未完全成熟,更容易受到药物或治疗方法对中枢神经系统的影响。某些药物可能通过对神经系统的刺激或抑制,导致神经发育的潜在风险,甚至可能影响到早产儿的长期认知和运动能力[10]。

本研究基于临床实践,根据纳入和排除标准,最终共纳入我院 2021 年 6 月~2023 年 6 月于安徽医科大学附属巢湖医院新生儿科的 115 例 AOP 患儿,依据使用枸橼酸咖啡因维持剂量的不同,分为 3 组,不同维持剂量组患儿在胎龄、出生体重、性别构成方面差异均无统计学意义,具有可比性。

本研究中主要疗效观察指标是呼吸暂停次数、咖啡因用药时间、用氧时间、机械通气时间和住院时间。对上述五种疗效观察指标进行统计分析后,结果显示这五种疗效观察指标在不同组之间出现差异,具有统计学意义。具体而言,高维持剂量组在呼吸暂停次数、咖啡因用药时间、用氧时间、机械通气时间和住院时间均低于中维持剂量组和低维持剂量组,差异具有统计学意义;而中维持剂量组在呼吸暂停次数、咖啡因用药时间、用氧时间、机械通气时间和住院时间相比较于低维持剂量组,差异不具有统计学意义。Sameh Mohammed 研究指出使用高于当前标准剂量的咖啡因可能会降低机械通气早产儿拔管失败的几率和 AOP 的频率[11]。这是因为高剂量咖啡因能够有效刺激早产儿的呼吸中枢。由于早产儿的呼吸中枢尚未完全发育,其对气体刺激(尤其是二氧化碳升高)的反应较为迟钝,导致容易发生呼吸暂停。枸橼酸咖啡因作为一种中枢神经兴奋剂,能够通过拮抗腺苷 A1 受体,解除对呼吸中枢的抑制作用,从而增强其对外界氧气变化的反应性[12]。通过提高呼吸中枢的敏感性,枸橼酸咖啡因有助于改善早产儿的自主呼吸能力,进而减少呼吸暂停的发生频率。早产儿肺部发育不完全,气道顺应性差,容易出现气道塌陷和通气不足,这时高剂量的咖啡因能够通过增强呼吸肌的收缩力,改善气道的通畅性,从而减少呼吸支持的需求。枸橼酸咖啡因能够通过兴奋交感神经系统,改善早产儿的循环稳定性,从而增加氧气的输送效率。

本研究中呼吸暂停患儿的主要不良反应为心动过速和喂养不耐受,对上述两种并发症的发生情况进行统计学分析后,结果显示这两种不良反应的发生率在不同组之间的差异没有统计学意义。本研究结果表明,高维持剂量咖啡因组和低、中维持剂量组在不良反应发生率上的差异并不显著,高剂量咖啡因治疗并未显著增加不良反应的发生率。这一结果与张霄[13]的研究一致。

本研究中呼吸暂停患儿的主要并发症为支气管肺发育不良、颅内出血、早产儿视网膜病变和新生儿高血糖。支气管肺发育不良是早产儿中最常见且严重的肺部并发症之一,尤其是极早产儿中,通常与早产儿的肺部发育不完全密切相关[14]。颅内出血是早产儿中另一个常见且严重的并发症。大多数早产儿的神经系统在出生后并未完全发育,这使得颅内出血所造成的损伤比足月儿更为严重,且可能导致脑白质损伤、脑室周围出血性脑梗死、脑积水等问题[15]。早产儿视网膜病变通常发生于出生体重较低、胎龄较

小的早产儿, 早产儿视网膜病变的其他危险因素还包括贫血、输血、反复的呼吸暂停、动脉血二氧化碳分压过低、代谢性酸中毒等[16]。新生儿高血糖是早产儿治疗中常见的并发症之一, 尤其是在接受大量液体输注、过度氧疗或使用某些药物(如咖啡因、糖皮质激素)时[17]。本研究中三组患儿支气管肺发育不良、颅内出血、早产儿视网膜病变和新生儿高血糖发生率的差异均没有统计学意义, 这一研究结果与童小梅[18]一致。

本研究存在一定的局限性: 样本量相对较小, 导致样本统计中难免会有偏倚的发生。本研究的随访时间较短, 我们主要关注了咖啡因治疗对 AOP 的短期疗效, 如呼吸暂停发生率、住院时间、机械通气需求等, 但未对早产儿的长期神经发育、体重增长、以及可能的后期健康问题(如脑白质损伤)进行系统评估。咖啡因对神经发育的潜在影响, 尤其是高剂量使用后的长期影响仍需更多的长期随访研究来评估。我们评估了咖啡因治疗中的常见不良反应, 如心动过速、喂养不耐受等, 但研究中未能全面涵盖所有潜在的不良反应, 例如咖啡因对早产儿肾脏功能、胃肠系统的其他影响。未来的研究应更加细致地监测和记录这些不良反应, 以便更全面地评估高维持剂量咖啡因的安全性。

综上, 高维持剂量枸橼酸咖啡因治疗 AOP 的疗效更好, 且不会增加不良反应及并发症的发生。

参考文献

- [1] Rubarth, L.B. and Quinn, J. (2015) Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Network*, **34**, 231-238. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.34.4.231>
- [2] Gileles-Hillel, A., Erlichman, I., Reiter, J., et al. (2020) [Apnea of Prematurity—Pathophysiology, Treatment & Prognosis]. *Harefuah*, **159**, 754-758.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 早产儿呼吸暂停诊治专家共识(2022 版) [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7): 627-632.
- [4] Urru, S.A., Geist, M., Carlinger, R., Bodrero, E. and Bruschetti, M. (2024) Strategies for Cessation of Caffeine Administration in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD015802. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015802.pub2>
- [5] 张盈盈, 高云霞, 郭倩, 等. 新生儿早产喂养不耐受的相关因素分析及防护对策[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(22): 3491-3493.
- [6] Balasubramanian, H., Atyalgade, M., Garg, B., Srinivasan, L., Kabra, N.S. and Khapekar, S. (2021) Effects of Blood Sampling Stewardship and Erythropoietin Administration in Extremely Low Birth Weight Infants—A Quality Improvement Non-Controlled Before-And-After Retrospective Study. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 1617-1626. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03925-9>
- [7] Chiang, M.F., Quinn, G.E., Fielder, A.R., et al. (2021) International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*, **128**, e51-e68.
- [8] Renwick, V.L. and Stewart, C.J. (2021) Exploring Functional Metabolites in Preterm Infants. *Acta Paediatrica*, **111**, 45-53. <https://doi.org/10.1111/apa.16146>
- [9] Peng, B.Z., Li, J.X., Zhu, Y.Y., et al. (2018) [Research Progress in Immunization Status and Immunization Effect of Preterm Infants]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **52**, 762-768.
- [10] Aita, M., De Clifford Faugère, G., Lavallée, A., Feeley, N., Stremmler, R., Rioux, É., et al. (2021) Effectiveness of Interventions on Early Neurodevelopment of Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02559-6>
- [11] Mohammed, S., Nour, I., Shabaan, A.E., Shouman, B., Abdel-Hady, H. and Nasef, N. (2015) High versus Low-Dose Caffeine for Apnea of Prematurity: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Pediatrics*, **174**, 949-956. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2494-8>
- [12] Kumral, A., Tuzun, F., Yesilirmak, D.C., Duman, N. and Ozkan, H. (2012) Genetic Basis of Apnoea of Prematurity and Caffeine Treatment Response: Role of Adenosine Receptor Polymorphisms: Genetic Basis of Apnoea of Prematurity. *Acta Paediatrica*, **101**, e299-e303. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02664.x>
- [13] 张霄, 张海涛, 吕勇, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 558-561.
- [14] Schmidt, A.R. and Ramamoorthy, C. (2021) Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Anesthesia*, **32**, 174-180.

- <https://doi.org/10.1111/pan.14365>
- [15] Liu, S., Zhang, X., Liu, Y., Yuan, X., Yang, L., Zhang, R., *et al.* (2020) Early Application of Caffeine Improves White Matter Development in Very Preterm Infants. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **281**, Article ID: 103495. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103495>
- [16] Deb, D., Annamalai, R. and Muthukumar, M. (2023) Incidence, Risk Factors, Progression, and Involution in Retinopathy of Prematurity at a Tertiary Care Center in South India. *Oman Journal of Ophthalmology*, **16**, 452-460. https://doi.org/10.4103/ojo.ojo_239_22
- [17] Hay, W.W. and Rozance, P.J. (2018) Neonatal Hyperglycemia—Causes, Treatments, and Cautions. *The Journal of Pediatrics*, **200**, 6-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.046>
- [18] 童小梅, 方凌毓, 傅春燕. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对极早产儿呼吸暂停辅助通气治疗效果及安全性分析[J]. 中外医疗, 2024, 43(27): 8-12.