

不同维持剂量枸橼酸咖啡因对早产儿早期肺功能及并发症的影响

郭永林^{1,2} 金蓉³ 王青³ 崔凤静³ 刘冬云³

(1 青岛大学医学部,山东 青岛 266071; 2 菏泽市妇幼保健计划生育服务中心; 3 青岛大学附属医院综合儿科)

[摘要] 目的 探讨不同维持剂量的枸橼酸咖啡因治疗对早产儿早期肺功能及并发症的影响。方法 选择 2019 年 4 月—2022 年 1 月我院收治的出生胎龄 28~33⁺6 周、生后无需气管插管有创机械通气的早产儿 78 例作为研究对象,按照随机数字表法分为枸橼酸咖啡因高维持剂量组(40 例)和枸橼酸咖啡因低维持剂量组(38 例)。两组早产儿均在生后 2 h 给予枸橼酸咖啡因 20 mg/(kg·d)负荷量外周静脉泵入,24 h 后高、低维持剂量组分别给予 10、5 mg/(kg·d)维持剂量治疗。比较两组早产儿生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时肺功能及并发症(新生儿坏死性小肠结肠炎、早产儿视网膜病变、脑室内出血)和不良反应(喂养不耐受、高血糖、心动过速)发生率。结果 高维持剂量组早产儿生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时的潮气量、达峰时间比、达峰容积比,以及生后第 7、14 天的呼吸频率均显著高于低维持剂量组($t=2.107\sim 4.128, P<0.05$)。高、低维持剂量组早产儿的并发症和不良反应的发生比例比较无明显差异($P>0.05$)。结论 高维持剂量的枸橼酸咖啡因改善早产儿早期肺功能的作用显著,且未增加相关并发症及不良反应。

[关键词] 柠檬酸盐类;咖啡因;呼吸功能试验;婴儿,早产,疾病;药物相关性副作用和不良反应

[中图分类号] R722.6;R443.6 **[文献标志码]** A

EFFECT OF DIFFERENT MAINTENANCE DOSES OF CAFFEINE CITRATE ON EARLY-STAGE PULMONARY FUNCTION AND COMPLICATIONS IN PRETERM INFANTS GUO Yonglin, JIN Rong, WANG Qing, CUI Fengjing, LIU Dongyun (Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of different maintenance doses of caffeine citrate treatment on early-stage pulmonary function and complications in preterm infants. **Methods** A total of 78 preterm infants with a gestational age of 28 weeks to 33⁺6 weeks who were admitted to our hospital from April 2019 to January 2022 and did not need invasive mechanical ventilation after birth were enrolled as subjects, and they were divided into high-maintenance-dose caffeine citrate group with 40 infants and low-maintenance-dose caffeine citrate group with 38 infants using a random number table. Both groups were given peripheral intravenous pumping of caffeine citrate at a loading dose of 20 mg/(kg·d) at 2 h after birth, and then the high and low maintenance dose groups were given caffeine citrate at a maintenance dose of 10 mg/(kg·d) and 5 mg/(kg·d), respectively, after 24 h. The two groups were compared in terms of pulmonary function, complications (necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and intraventricular hemorrhage), and adverse reactions (feeding intolerance, hyperglycemia, and tachycardia) on days 7 and 14 after birth and at the corrected gestational age of 40 weeks. **Results** Compared with the low maintenance dose group, the high maintenance dose group had significantly higher tidal volume, ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time, and ratio of volume to peak tidal expiratory flow to total expiratory volume on days 7 and 14 after birth and at the corrected gestational age of 40 weeks, as well as a significantly higher respiratory rate on days 7 and 14 after birth ($t=2.107-4.128, P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of complications and adverse reactions between the high and low maintenance dose groups ($P>0.05$). **Conclusion** A high maintenance dose of caffeine citrate can significantly improve early-stage pulmonary function in preterm infants without increasing related complications and adverse reactions.

[KEY WORDS] Citrates; Caffeine; Respiratory function tests; Infant, premature, diseases; Drug-related side effects and adverse reactions

近年来,随着诊疗技术的提升,全球早产儿存活率明显提升,胎龄越小、出生体质量越低早产儿,存活后合并支气管肺发育不良(BPD)概率越高。BPD

对肺功能的影响会延续到婴幼儿期乃至成年期^[1],因此早产儿救治早期呼吸管理至关重要。枸橼酸咖啡因是目前治疗早产儿呼吸暂停(AOP)最常用药物^[2],可以预防和减少 AOP 的发生,提高拔管成功率,减少机械通气时间和 BPD 的发生^[3-4]。2019 年欧洲《新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》建议对所有

[收稿日期] 2023-01-09; **[修订日期]** 2023-02-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81701587);山东省医药卫生科技发展计划(2017WSB26008)

[通讯作者] 刘冬云,Email:liudongyun007@163.com

存在机械通气风险和使用无创辅助通气治疗的早产儿尽早应用枸橼酸咖啡因治疗^[5]。SANCHEZ-SOLLIS 等^[6]的研究发现,枸橼酸咖啡因可以改善早产儿早期肺功能,但国内外关于枸橼酸咖啡因与早产儿生后早期肺功能关系的研究仍较少,且枸橼酸咖啡因的最佳使用剂量仍未达成共识^[7]。本文通过对早产儿生后应用枸橼酸咖啡因预防和治疗 AOP 的效果进行分析,探讨不同维持剂量枸橼酸咖啡因对早产儿肺功能及相关并发症的影响。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对 2019 年 4 月—2022 年 1 月在我院出生的早产儿进行前瞻性研究。早产儿纳入标准:①出生胎龄 28~33⁺6 周者;②生后无需气管插管有创机械通气者。排除标准:①围生期有重度窒息史,存在神经

系统相关疾病或功能紊乱者;②存在先天性发育畸形情况者;③重症感染及有遗传代谢性疾病者;④生后第 7 天因呼吸机支持参数较高,经评估不能脱离氧疗及不能完成肺功能检测者;⑤母亲有吸烟史者;⑥一级亲属中有哮喘病史者;⑦药物应用疗程不足者,及评估前死亡、放弃治疗及随访失联者。

本研究初始纳入符合标准的早产儿 108 例,生后 2 h 内对所有早产儿进行编号,按照随机数字表法分为高维持剂量组和低维持剂量组。研究过程中,排除严重感染早产儿 6 例,严重颅内出血早产儿 3 例,复杂性先天性心脏病早产儿 2 例,呼吸道畸形早产儿 2 例,甲基丙二酸血症早产儿 2 例,希特林蛋白缺乏症早产儿 1 例,生后第 7 天不能完成肺功能检测早产儿 10 例,死亡早产儿 2 例,失访早产儿 2 例,最终有 78 例早产儿纳入研究,其中高维持剂量组 40 例,低维持剂量组 38 例。两组早产儿的基线资料比较无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组早产儿基本资料比较

指标	高维持剂量组($n=40$)	低维持剂量组($n=38$)	Z/ χ^2	P
性别[例($X/\%$)]				
女	16(40.00)	17(44.74)		
男	24(60.00)	21(55.26)	0.179	0.672
胎龄[周, $M(P_{25}, P_{75})$]	31.07(29.25, 32.57)	30.93(29.46, 32.57)	0.115	0.908
出生体质量[m/g, $M(P_{25}, P_{75})$]	1 579.00(1 152.50, 1 970.00)	1 569.00(1 137.50, 1 978.50)	-0.140	0.889
出生身长[h/cm, $M(P_{25}, P_{75})$]	42.00(39.63, 43.00)	42.00(39.50, 43.50)	-0.055	0.956
分娩方式[例($X/\%$)]				
剖宫产	26(65.00)	27(71.05)		
经阴分娩	14(35.00)	11(28.95)	0.328	0.567
产前足疗程使用地塞米松[例($X/\%$)]	31(77.50)	31(81.58)	0.199	0.656
胎膜早破 ≥ 18 h[例($X/\%$)]	10(25.00)	10(26.32)	0.018	0.894
Apgar 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				
出生 1 min	8.00(8.00, 9.00)	8.00(8.00, 9.00)	-0.253	0.800
出生 5 min	9.00(9.00, 9.00)	9.00(9.00, 9.00)	-0.430	0.667
PS 治疗[例($X/\%$)]	8(20.00)	10(26.32)	0.438	0.508
PS 使用次数[例($X/\%$)]				
1 次	6(15.00)	7(18.42)	0.164	0.685
2 次	2(5.00)	3(7.89)	0.004	0.953

1.2 研究方法

1.2.1 用药方案 两组早产儿均在出生后 2 h 内即给予枸橼酸咖啡因(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字 H20184023)治疗,首剂均给予负荷量 20 mg/(kg·d),经外周静脉 30 min 内泵入;给予负荷剂量 24 h 后,分别给予高、低维持剂量组早产儿 10、5 mg/(kg·d)的维持治疗剂量^[7],经外周静脉 10 min 内泵入。当早产儿达到全部肠内营养时,改为口服给药,给药剂量、剂型与静脉给药相同。两组早产儿的枸橼酸咖啡因停药指征均为 7 d 以上未

发生 AOP 事件或矫正胎龄 ≥ 34 周(以最先发生者为准)^[8]。

1.2.2 潮气肺功能检测 两组早产儿均于生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时,枸橼酸咖啡因给药 3 h 后测定潮气肺功能^[9]。进行潮气肺功能测量前,确保早产儿无腹胀,无创通气时吸氧分数 0.21。且评估早产儿情况应达到:可耐受鼻塞、鼻罩更换,脱离鼻塞、鼻罩 10~15 min 无呼吸困难和血氧饱和度波动,自主呼吸状态下呼吸平稳,血氧饱和度维持在 90% 以上。由本院固定医师进行早产儿的潮气肺功

能检测操作,选用仪器为德国 JAEGER 公司肺功能仪(型号为 MAsTerScreen),检查方法参考中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组制定的《儿童肺功能系列指南》^[10]和邵光花等^[11]关于早产儿肺功能检查的研究设定。

1.3 观察指标

1.3.1 潮气肺功能指标 记录并收集早产儿潮气量(VT)、呼吸频率(RR)、吸呼比(Ti/Te)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、呼出 25%潮气容积时的呼气流量(TEF₂₅)、呼出 50%潮气容积时的呼气流量(TEF₅₀)、呼出 75%潮气容积时的呼气流量(TEF₇₅)。

1.3.2 其他指标 记录并收集两组早产儿生后至矫正胎龄 40 周时发生 AOP 次数、无创通气时间及用氧时间(生后吸入氧浓度>21%的总时间)。

1.3.3 并发症和不良反应 观察并记录两组早产儿应用枸橼酸咖啡因后至矫正胎龄 40 周时的并发症[新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病变(ROP)、脑室内出血(IVH)]发生率及不良反应(喂养不耐受、高血糖、心动过速)的发生比例。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布或方差齐性的资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时潮气肺功能比较

高维持剂量组早产儿生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时的 VT、TPTEF/TE、VPEF/VE,以及生后第 7、14 天的 RR 均显著高于低维持剂量组($t = 2.107 \sim 4.128, P < 0.05$)。见表 2~4。

2.2 两组早产儿发生 AOP 次数、无创通气时间及用氧时间比较

高维持剂量组发生 AOP 次数及用氧时间较低维持剂量组均显著降低($Z = -2.660, t = -2.173, P < 0.05$)。两组早产儿无创通气时间比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 5。

2.3 两组早产儿主要并发症和不良反应情况比较

两组早产儿 NEC、ROP、IVH、喂养不耐受、高血糖及心动过速发生比例无显著差异($P > 0.05$)。见表 6。

表 2 两组早产儿生后第 7 天肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	高维持剂量组 (<i>n</i> = 40)	低维持剂量组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
VT(mL/kg)	6.97 ± 0.44	6.61 ± 0.30	4.128	<0.001
RR(<i>f</i> /min ⁻¹)	56.50 ± 4.21	54.53 ± 3.78	2.177	0.033
Ti/Te	0.71 ± 0.05	0.73 ± 0.05	-1.508	0.136
TPTEF/TE(χ /%)	36.19 ± 6.17	33.08 ± 6.00	2.255	0.027
VPEF/VE(χ /%)	36.15 ± 5.68	33.12 ± 5.54	2.380	0.020
TEF ₂₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	34.51 ± 6.75	32.80 ± 6.99	1.099	0.275
TEF ₅₀ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	39.90 ± 7.94	38.48 ± 7.87	0.791	0.431
TEF ₇₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	33.46 ± 5.89	32.37 ± 5.98	0.810	0.420

表 3 两组早产儿生后第 14 天肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	高维持剂量组 (<i>n</i> = 40)	低维持剂量组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
VT(mL/kg)	7.04 ± 0.69	6.76 ± 0.49	2.107	0.038
RR(<i>f</i> /min ⁻¹)	54.48 ± 3.19	52.76 ± 3.55	2.240	0.028
Ti/Te	0.70 ± 0.06	0.72 ± 0.07	-1.922	0.058
TPTEF/TE(χ /%)	34.84 ± 3.96	32.87 ± 3.95	2.195	0.031
VPEF/VE(χ /%)	36.64 ± 4.10	34.43 ± 4.37	2.306	0.024
TEF ₂₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	34.53 ± 4.80	33.88 ± 4.23	0.637	0.526
TEF ₅₀ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	42.78 ± 6.56	41.82 ± 5.91	0.678	0.500
TEF ₇₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	36.20 ± 4.26	35.43 ± 3.94	0.824	0.413

表 4 两组早产儿矫正胎龄 40 周时肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	高维持剂量组 (<i>n</i> = 40)	低维持剂量组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
VT(mL/kg)	7.27 ± 0.52	7.01 ± 0.30	2.629	0.010
RR(<i>f</i> /min ⁻¹)	50.78 ± 3.61	50.82 ± 4.04	-0.047	0.963
Ti/Te	0.66 ± 0.05	0.68 ± 0.05	-1.948	0.055
TPTEF/TE(χ /%)	40.10 ± 4.56	37.71 ± 4.82	2.254	0.027
VPEF/VE(χ /%)	41.71 ± 4.46	38.92 ± 4.83	2.656	0.010
TEF ₂₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	41.82 ± 5.92	40.41 ± 5.34	1.101	0.274
TEF ₅₀ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	49.47 ± 5.19	48.69 ± 5.72	0.632	0.529
TEF ₇₅ (<i>q_v</i> /mL · s ⁻¹)	42.94 ± 5.34	41.16 ± 4.51	1.593	0.115

表 5 两组早产儿 AOP 次数、无创通气时间及吸氧时间比较

指标	高维持剂量组 (<i>n</i> = 40)	低维持剂量组 (<i>n</i> = 38)	<i>Z</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
AOP 次数[次, 3.00(0.00, 12.50) $M(P_{25}, P_{75})$]	3.00(0.00, 12.50)	8.50(2.80, 18.30)	-2.660	0.008
无创通气时间 (<i>t</i> /h, $\bar{x} \pm s$)	177.30 ± 148.35	228.97 ± 176.23	-1.404	0.165
用氧时间 (<i>t</i> /h, $\bar{x} \pm s$)	216.05 ± 161.07	305.82 ± 202.34	-2.173	0.033

表 6 两组早产儿主要并发症和不良反应发生比例比较[例(χ /%)]

指标	高维持剂量组 (<i>n</i> = 40)	低维持剂量组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
NEC	5(12.50)	4(18.42)	0.199	0.656
ROP	6(15.00)	5(13.16)	0.055	0.815
IVH	5(12.50)	4(18.42)	0.199	0.656
喂养不耐受	12(30.00)	10(26.32)	0.131	0.718
高血糖	9(22.50)	7(18.42)	0.199	0.656
心动过速	6(15.00)	5(13.16)	0.055	0.815

3 讨论

早产是 5 岁以下儿童死亡的首要原因^[12]。早产中断了胎儿正常的肺脏发育过程,早产儿因呼吸中枢发育不完善,生后需高氧、机械通气等呼吸支持;若存在感染、炎症递质分泌等不利因素刺激,可使肺泡和肺血管发育受阻甚至停滞,进而导致肺泡数量减少、体积增大、结构简单化,肺泡隔及肺血管发育显著异常,造成早产儿肺功能损伤^[13]。AOP 发病率与胎龄相关,常见于胎龄 < 34 周、体质量 < 1 800 g 的早产儿,其胎龄越小,呼吸中枢发育越不成熟,呼吸暂停的发生率越高^[13-14]。因原发性呼吸暂停多发生在胎龄 < 34 周的早产儿^[15],故本研究选择胎龄 28~33⁺6 周的早产儿作为研究对象。于梅等^[16]的研究发现,枸橼酸咖啡因可以减少早产儿 AOP 的发生率和早产儿肺功能损伤。在小鼠动物实验中,枸橼酸咖啡因可减少 NLRP3 炎性小体形成,抑制 NF- κ B 通路的表达,从而降低小鼠氧化应激反应,减少炎症浸润和高氧诱导的肺细胞损伤及凋亡,促进 II 型肺泡上皮细胞增殖及肺泡发育,进而减少肺损伤的发生^[17]。目前关于枸橼酸咖啡因的使用最佳剂量问题仍然没有统一意见^[7],在 LAM-BA 等^[18]的研究中,早产儿生后均予枸橼酸咖啡因 20 mg/(kg·d) 的负荷剂量治疗,并于 24 h 后给予不同维持剂量,结果显示与 6 mg/(kg·d) 的维持剂量相比,10 mg/(kg·d) 维持剂量可显著减少早产儿机械通气总时间及住院时间,并减少中-重度 BPD 发生率,而未明显增加副作用。国内黎小兰等^[19]和张霄等^[20]的研究也发现,10 mg/(kg·d) 维持剂量的枸橼酸咖啡因较 5 mg/(kg·d) 维持剂量可减少 AOP 发生率及呼吸机撤机失败率。

早产儿呼吸肌发育不全、肺脏顺应性差、潮气量小,且不会主动配合肺功能检测,所以本研究选择肺功能检查方法是潮气肺功能检测^[11]。研究发现,早产儿在应用枸橼酸咖啡因 5 min 后膈肌活动及潮气量明显增加,且在 2 h 后对膈肌活动的影响相对稳定^[9],故本研究潮气肺功能的检测时间设定在应用枸橼酸咖啡因 3 h 后进行。本研究中高维持剂量组早产儿生后第 7、14 天及矫正胎龄 40 周时的 VT、TPTEF/TE 及 VPEF/VE 高于低维持剂量组,考虑为高维持剂量组枸橼酸咖啡因血药浓度提高,更有效地阻断腺苷受体,刺激呼吸中枢,提高膈肌收缩力;同时高血药浓度枸橼酸咖啡因增加了利尿作用,减少肺部液体渗出,提高肺脏顺应性,进而减少限制

性和阻塞性肺疾病的发生;且枸橼酸咖啡因间接减少了早产儿后期因机械通气、氧疗等呼吸支持干预措施引起的肺部炎症反应,避免了进一步的肺损害。另外,本研究显示高维持剂量组早产儿生后第 7、14 天的呼吸频率较低维持剂量组显著增快,考虑是由于高维持剂量枸橼酸咖啡因可更有效地作用于延髓呼吸中枢,提高二氧化碳的敏感性,增加呼吸频率。

枸橼酸咖啡因属于非选择性腺苷受体拮抗剂,可以透过血脑屏障与 A1、A2a、A2b 和 A3 等腺苷受体结合而发挥作用,提高呼吸中枢对二氧化碳的敏感性,刺激呼吸中枢,增加每分通气量,因此枸橼酸咖啡因可以用于治疗和预防 AOP 的发生^[21]。腺苷受体存在于整个大脑,以及心血管、呼吸、消化系统中,因此早产儿应用枸橼酸咖啡因也可能引起上述相关系统并发症和不良反应的发生^[22]。本研究发现,早产儿生后应用枸橼酸咖啡因高维持剂量组较枸橼酸咖啡因低维持剂量组可更有效减少早产儿生后至矫正胎龄 40 周时的 AOP 发生次数及用氧时间,而未增加 NEC、ROP、IVH、喂养不耐受、高血糖、心动过速等相关并发症和不良反应发生比例,这与既往国内外的研究结果基本一致^[7,18]。在无创通气时间上,两组早产儿没有差异,该结果与既往研究不符^[23],考虑与部分早产儿生后第 7 天无法撤离呼吸机而从研究中剔除,造成结果产生偏差有关。

综上所述,枸橼酸咖啡因治疗可有效改善早产儿早期肺功能,其高维持剂量作用优于低维持剂量,且未增加相关并发症的发生率。但本研究的样本量较小,今后需进一步扩大样本量、进行多中心研究,以进一步证实本研究结果;另外通过对研究对象的后期随访,可评估枸橼酸咖啡因治疗对其儿童期、青春期肺功能的影响。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27290)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:刘冬云、郭永林、金蓉参与了研究设计,郭永林、王青、崔凤静参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 李瑞,金蓉,邵光花,等. 支气管肺发育不良患儿婴儿期潮气肺功能变化研究[J]. 精准医学杂志, 2021,36(1):38-41.
- [2] ROSEN C, TARAN C, HANNA M, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity—One dose does not fit all a prospective study[J]. J Perinatol, 2021,41(9):2292-2297.

- [3] WANG J, XIN Y, WEI Y, et al. Effects of caffeine citrate on respiratory mechanics and pulmonary function during peri-extubation in premature infants with low body weight[J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2022,74(4):493-495.
- [4] 赵伟明, 马俐, 龚小慧. 咖啡因对支气管肺发育不良的预防作用研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2019,37(7):553-556.
- [5] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4):432-450.
- [6] SANCHEZ-SOLIS M, GARCIA-MARCOS P W, AGÜERA-ARENAS J, et al. Impact of early caffeine therapy in preterm newborns on infant lung function[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(1):102-107.
- [7] MOSCHINO L, ZIVANOVIC S, HARTLEY C, et al. Caffeine in preterm infants: Where are we in 2020? [J]. *ERJ Open Res*, 2020,6(1):00330-02019.
- [8] 张雪菲, 贺晓日, 李雯, 等. 极早早产儿枸橼酸咖啡因停用时的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021,23(12):1228-1233.
- [9] KRAAIJENGA J V, HUTTEN G J, DE JONGH F H, et al. The effect of caffeine on diaphragmatic activity and tidal volume in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2015,167(1):70-75.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(四):潮气呼吸肺功能[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016,31(21):1617-1621.
- [11] 邵光花, 李丽丽, 刘冬云. 早产儿肺功能检查的临床应用研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2019,7(1):64-69.
- [12] 李明阳, 王淑霞, 马明艳, 等. 2000—2017 年中国 5 岁以下儿童死亡率变化趋势及死因研究[J]. *现代预防医学*, 2021,48(3):389-392,397.
- [13] 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.
- [14] 马俊苓, 尤鑫, 王小鹏, 等. 东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020,35(7):1381-1384.
- [15] 池美珠, 彭秀兰, 肖海鸟. 早产儿呼吸暂停病因分析与管理[J]. *中国妇幼保健*, 2010,25(23):3295-3296.
- [16] 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.
- [17] CHEN S Q, WU Q P, ZHONG D J, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice through NL-RP3 inflammasome and NF- κ B pathway [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):140.
- [18] LAMBA V, WINNERS O, FORT P. Early high-dose caffeine improves respiratory outcomes in preterm infants[J]. *Children (Basel)*, 2021,8(6):501.
- [19] 黎小兰, 蔡岳鞠, 张喆, 等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对极早产儿呼吸窘迫综合征撤机影响: 前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021,23(11):1097-1102.
- [20] 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.
- [21] 张海涛, 王立凤, 袁萍等. 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分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023,38(3):465-469.
- [22] ERICKSON G, DOBSON N R, HUNT C E. Immature control of breathing and apnea of prematurity: The known and unknown[J]. *J Perinatol*, 2021,41(9):2111-2123.
- [23] 赖家慧, 苏增玲, 陈文慧. 肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因注射液及无创机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022,15(30):47-50.

(本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)

(上接第 8 页)

- [33] CURLEY M A, THOMPSON J E, ARNOLD J H. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2000,118(1):156-163.
- [34] CASADO-FLORES J, MARTÍNEZ DE AZAGRA A, RUIZ-LÓPEZ M J, et al. Pediatric ARDS: Effect of supine-prone postural changes on oxygenation [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(12):1792-1796.
- [35] RELVAS M S. Prone positioning of pediatric patients with ARDS results in improvement in oxygenation if maintained > 12 h daily[J]. *Chest*, 2003,124(1):269-274.
- [36] CURLEY M A, HIBBERD P L, FINEMAN L D, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(2):229-237.
- [37] SUD S, FRIEDRICH J O, TACCONE P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2010,36(4):585-599.
- [38] GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD J C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013,368(23):2159-2168.
- [39] ROWAN C M, KLEIN M J, HSING D D, et al. Early use of adjunctive therapies for pediatric acute respiratory distress syndrome: A PARDIE study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(11):1389-1397.
- [40] BHANDARI A P, NNATE D A, VASANTHAN L, et al. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6):CD003645.

(本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)