

# 高剂量与常规剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的系统评价

王家玉 肖磊 胡亚澜 陈琳

(重庆市妇幼保健院药剂科 重庆 401147)

**摘要 目的:**通过 Meta 分析评价高剂量与常规剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的效果和安全性,为临床决策提供依据。**方法:**计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、Embase、Sciedirect、The Cochrane Library 和 Medline 数据库,搜集对比高剂量与常规剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2017 年 12 月。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并对纳入研究进行偏倚风险评估后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 个 RCTs,累计 653 例呼吸暂停症早产患儿。Meta 分析结果表明,高剂量咖啡因组的患儿呼吸暂停发生率[ $OR=0.59, 95\%CI(0.36, 0.96), P=0.04$ ]、机械通气率[ $OR=0.41, 95\%CI(0.21, 0.78), P=0.007$ ]低于常规剂量咖啡因组,高剂量咖啡因组患儿的心动过速发生率高于常规剂量咖啡因组[ $OR=2.12, 95\%CI(1.26, 3.58), P=0.005$ ],两组死亡率[ $OR=0.72, 95\%CI(0.35, 1.47), P>0.05$ ]、烦躁不安发生率[ $OR=1.53, 95\%CI(0.76, 3.09), P>0.05$ ]、喂养不耐受发生率[ $OR=1.36, 95\%CI(0.68, 2.73), P>0.05$ ]的差异无统计学意义。**结论:**高剂量咖啡因组相对于常规剂量咖啡因组具有更好的治疗效果,但会增加心动过速的风险。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**关键词** 咖啡因;呼吸暂停;早产儿;剂量;系统评价;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R977 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)11-0728-05

## High-dose and Routine-dose Caffeine in the Treatment of Premature Infants with Apnea: a Systematic Review

Wang Jiayu, Xiao Lei, Hu Yalan, Chen Lin

Department of Pharmacy, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 401147, China

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the clinical effects of routine-dose caffeine compared with high-dose caffeine for premature infants with apnea by Meta-analysis. **Methods:** CNKI, WanFang Data, VIP, PubMed, Embase, Sciedirect, The Cochrane Library and Medline database were electronically searched to collect randomized controlled trial (RCT) of high-dose and routine-dose caffeine in the treatment of apnea in premature infants from inception to December 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results:** A total of five RCTs and 653 patients were included. The results of Meta analysis showed that apnea frequency ( $OR=0.59, 95\%CI 0.36$  to  $0.96, P=0.04$ ) and extubation failure ( $OR=0.41, 95\%CI 0.21$  to  $0.78, P=0.007$ ) in high-dose group were lower than that in routine-dose group. In addition, the tachycardia rate was higher in high-dose group ( $OR=2.12, 95\%CI 1.26$  to  $3.58, P=0.005$ ). While, there were no significant differences between two groups in death rate ( $OR=0.72, 95\%CI 0.35$  to  $1.47, P>0.05$ ), multiple irritability rate ( $OR=1.53, 95\%CI 0.76$  to  $3.09, P>0.05$ ) and difficulty in feeding ( $OR=1.36, 95\%CI 0.68$  to  $2.73, P>0.05$ ). **Conclusion:** These results suggest that high-dose caffeine showed significant superior to routine-dose caffeine for treatment and routine-dose caffeine increased the risk of tachycardia significantly. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

**KEY WORDS** Caffeine; Apnoea; Premature infant; Dose; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

与正常新生儿相比,早产儿在母体的孕育时间较短,身体各组织发育不完善,功能不健全,因此疾病的发生率也相对较高。其中,呼吸暂停症是早产

儿最常见的严重疾病之一。呼吸暂停的反复发作会导致新生儿呼吸衰竭、肺出血、心肺功能异常,甚至引发颅内出血和猝死等情形。近年来,咖啡因治疗

呼吸暂停的效果已逐渐得到临床证实,但早产儿的肝肾功能不全,体内代谢、药物吸收规律与成年人、正常新生儿相比,存在较大差异,故目前早产儿咖啡因的使用剂量尚未实现标准化<sup>[1,2]</sup>。本文采用 Meta 分析方法评价常规剂量和高剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的治疗效果,为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 被诊断为原发性呼吸暂停的出生胎龄<34 周早产儿,诊断标准:呼吸暂停通常定义为呼吸停止超过 20 s,或者短暂的呼吸停止伴随心动过缓、发绀或肌张力降低<sup>[3]</sup>。

1.1.3 干预措施 治疗开始,患儿接受 20 mg · kg<sup>-1</sup> 的咖啡因首剂负荷剂量,再将患儿分为高剂量咖啡因治疗组(维持剂量为 8~15 mg · kg<sup>-1</sup>)和常规剂量咖啡因治疗组(维持剂量为 3~5 mg · kg<sup>-1</sup>)。

1.1.4 结局指标 治疗有效性的评价指标包括治疗后呼吸暂停发生率和依赖机械通气率;安全性评价指标包括心动过速、死亡、喂养不耐受和烦躁不安发生率。

### 1.2 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除:①两个治疗组的基础治疗方式不同;②重复发表或文献数据来源于同一篇文章;③重要数据未明确提供;④综述类、非试验性文献。

### 1.3 文献检索策略

计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、Embase、Scencedirect、The Cochrane Library 和 Medline 数据库,搜集对比高剂量与常规剂量咖啡因治疗早产儿呼吸暂停症的 RCTs,检索时限均为建库至 2017 年 12 月。中文检索主题词包括:咖啡因、早产儿、呼吸暂停和剂量,英文搜索主题词包括:caffeine、premature infant、apnea、dose。并通过相关综述和临床研究的参考文献进行追溯以寻找有效的文献。以 PubMed 为例,其具体检索策略如下。

#1 Caffeine

#2 High dose or Routine dose or Conventional dose

#3 Premature

#4 Apnea

#5 #1 AND #2 AND #4

#6 #5 AND #3

### 1.4 文献筛选与资料提取

两名研究者首先独立地阅读文章题目和摘要排除明显不符合纳入标准的研究,对可能符合纳入标准的研究则阅读全文,确定是否最终纳入。若有不同意见,则通过讨论或由第 3 位研究者决定是否纳入。提取纳入文献的重要信息,包括研究对象(人数、体重、胎龄)、结局指标及偏倚风险评价的关键要素等。

### 1.5 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果,如遇到分歧可通过讨论解决。纳入研究的偏倚风险评价采用 Cochrane 手册推荐的 RCT 偏倚风险评价工具<sup>[4]</sup>。

### 1.6 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料采用相对危险度(odds ratio, OR)为效应分析统计量,计量资料采用均数差(mean difference, MD)为效应分析统计量,各效应量均提供其 95% 置信区间(confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Cochrane Q 检验进行分析,同时结合 I<sup>2</sup> 定量判断异质性大小。当各研究间统计学异质性较小时(P>0.1, I<sup>2</sup><50%),采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,提示异质性明显,探讨异质性来源,采用随机效应模型进行 Meta 分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 592 篇,其中英文文献 228 篇,中文文献 364 篇,通过阅读文题和摘要进一步筛选出 49 篇文献,再通过阅读全文排除 44 篇不符合纳入标准的文献最终纳入研究文献为 5 篇<sup>[5-9]</sup>,其中中文文献 3 篇,英文文献 2 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的一般特征和偏倚风险评价结果

所纳入的 5 个 RCTs,共包括呼吸暂停症早产患儿 653 例,其中使用高剂量咖啡因组 327 例,使用常规剂量咖啡因组 326 例。见表 1。5 项研究均采用了随机方法,其中 4 项研究<sup>[5-8]</sup>描述了随机序列产生的方法,3 项研究<sup>[7-9]</sup>使用了分配隐藏方案;5 项研究提及对参与实施者实施盲法;2 项研究<sup>[7,8]</sup>提及结果评定盲法;2 项研究<sup>[8,9]</sup>数据报告完整。见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数(常规/高剂量)	胎龄(周)	干预措施		疗程(周)		结局指标
			常规	高剂量	常规	高剂量	
谭艳鸣 2016 <sup>[5]</sup>	38/41	31.4	维持 咖啡因 5 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	维持 咖啡因 10 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	1	1	③⑤⑥
魏彦敏 2015 <sup>[6]</sup>	104/104	35.8	维持 咖啡因 5 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	维持 咖啡因 8 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	-	-	①②③⑤⑥
赵颖 2016 <sup>[7]</sup>	82/82	29.8	维持 咖啡因 5 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	维持 咖啡因 15 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	4.01	3.77	①③④⑤⑥
Steer 2003 <sup>[8]</sup>	42/40	28.0	维持 咖啡因 3 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	维持 咖啡因 15 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	1	1	②③
Mohammed 2015 <sup>[9]</sup>	60/60	29.8	维持 咖啡因 5 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	维持 咖啡因 10 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, qd	3.91	4.47	①②③④

注：“-”未提及；结局指标：①用药期间呼吸暂停发生率，②机械通气率，③心动过速发生率，④死亡发生率，⑤烦躁不安发生率，⑥喂养不耐受发生率。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对结果评价盲法	数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
谭艳鸣 2016 <sup>[5]</sup>	随机数字表	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚
魏彦敏 2015 <sup>[6]</sup>	随机数字表	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚	风险不清楚
赵颖 2016 <sup>[7]</sup>	随机数字表	中心化分配	施与盲法	风险不清楚	有研究方案	低风险
Steer2003 <sup>[8]</sup>	随机数字表	中心化分配	施与盲法	未缺失结果数据	风险不清楚	风险不清楚
Mohammed2015 <sup>[9]</sup>	风险不清楚	中心化分配	风险不清楚	未缺失结果数据	有研究方案	风险不清楚

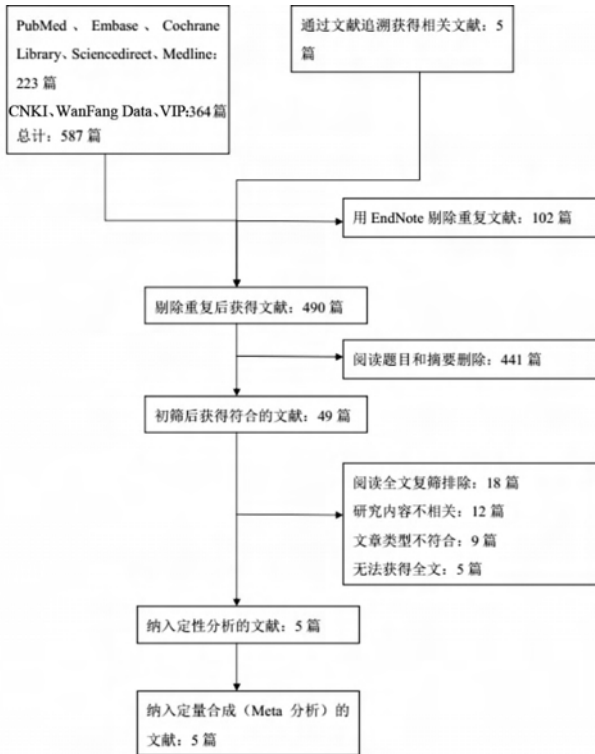


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 呼吸暂停发生率 共纳入 3 项研究<sup>[6,7,9]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,高剂量咖啡因组的患儿呼吸暂停发生率低于常规剂量咖啡因组 [OR=0.59, 95%CI(0.36, 0.96), P=0.04], 见图 2。

2.3.2 机械通气率 共纳入 3 项研究<sup>[6,8,9]</sup>。根据

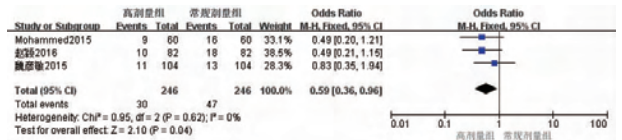


图 2 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿呼吸暂停发生情况的 Meta 分析

各研究中高剂量组的咖啡因维持剂量进行亚组分析,固定效应模型 Meta 分析结果显示,当咖啡因用量  $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,高剂量咖啡因组的患儿机械通气率低于常规剂量咖啡因组 [OR = 0.41, 95%CI (0.21, 0.78), P=0.007], 见图 3。

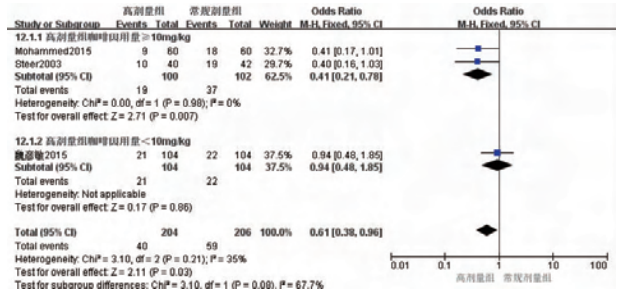


图 3 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿依赖机械通气情形的 Meta 分析

2.3.3 心动过速发生率 共纳入 5 项研究<sup>[5-9]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,高剂量咖啡因组患儿的心动过速发生率高于常规剂量咖啡因组 [OR=2.12, 95%CI(1.26, 3.58), P=0.005], 见图 4。

2.3.4 死亡率 共纳入 2 项研究<sup>[7,9]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组死亡率的差异无统计

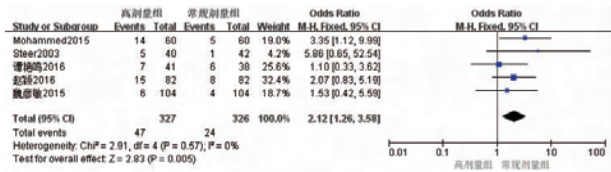


图4 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿心动过速发生情况的 Meta 分析森林图

学意义 [OR = 0.72, 95% CI (0.35, 1.47), P > 0.05], 见图5。因此,与低剂量咖啡因相比,高剂量咖啡因不会增加呼吸暂停早产儿的死亡率。

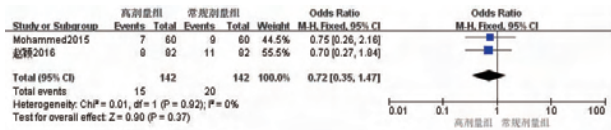


图5 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿死亡发生情况的 Meta 分析

2.3.5 烦躁不安发生率 共纳入3项研究<sup>[5-7]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组烦躁不安发生率的差异无统计学意义 [OR = 1.53, 95% CI (0.76, 3.09), P > 0.05], 见图6。与低剂量咖啡因相比,高剂量咖啡因不会增加呼吸暂停早产儿的烦躁不安发生率。

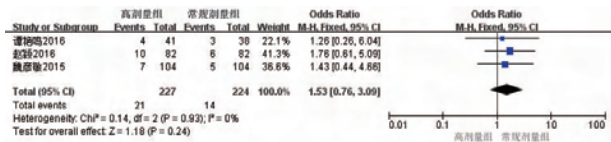


图6 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿烦躁不安发生情况的 Meta 分析

2.3.6 喂养不耐受发生率 共纳入3项研究<sup>[5-7]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组喂养不耐受发生率的差异无统计学意义 [OR = 1.36, 95% CI (0.68, 2.73), P > 0.05], 见图7。因此,与低剂量组相比,高剂量咖啡因不会增加呼吸暂停早产儿的喂养不耐受发生率。

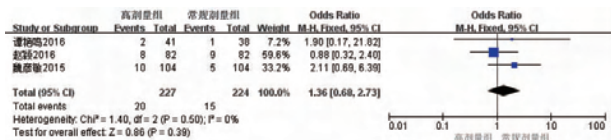


图7 常规剂量 vs. 高剂量咖啡因组患儿喂养不耐受发生情况的 Meta 分析

### 3 讨论

虽然咖啡因的安全性和有效性已基本明确,但其在早产儿中使用的最佳剂量仍存在较大差异。有研究者认为早产儿耐受性差,剂量过大会导致药品

不良反应,而另一些临床研究者认为咖啡因脂溶性较高、半衰期长,用药剂量在 10~20 mg · kg<sup>-1</sup> 范围内一般不会引起血浆浓度波动<sup>[10,11]</sup>。本次 Meta 分析的结果表明高剂量咖啡因组的呼吸暂停率和依赖机械通气率明显低于常规剂量咖啡因组,提示高剂量咖啡因(10~15 mg · kg<sup>-1</sup>)可有效提高早产儿原发性呼吸暂停的疗效。

在安全性方面,本次 Meta 分析的结果表明,高剂量咖啡因除使心动过速发生率明显提高,导致其他药品不良反应发生率与常规剂量的差异无统计学意义,提示给予高剂量咖啡因治疗时应注意心动过速的发生风险。另外,关于患儿喂养不耐受的发生率, Lane 等<sup>[12]</sup>的研究提示早产儿给予咖啡因后可能减少内脏血流,引起患儿的喂养不耐受,而 Lundsrom 等<sup>[13]</sup>发现咖啡因只引起成人脑血流减少,而给予常规剂量则不会降低。Hoecker 等<sup>[14]</sup>指出当咖啡因剂量达到 80 mg · kg<sup>-1</sup>,可降低肠道血流速度,但本研究并未发现患儿喂养不耐受即胃肠道疾病风险明显提高。

本次 Meta 分析存在一些局限性:本研究纳入的文献数量较少,样本量不足,给药剂量不同,结局报道不完整,人种不同和纳入研究存在偏倚风险等,影响 Meta 分析的质量。建议之后的系统评价分析尽可能全面覆盖各种研究类型,并重视阴性结果,临床工作者应根据具体情况慎重选择咖啡因的给药剂量,关于防治早产儿呼吸暂停使用的咖啡因最佳剂量的具体值仍需临床中大样本多中心的 RCT 予以验证。

### 参考文献

- 唐元明,陈金梅,张琳. 纳络酮与氨茶碱联合用药预防早产儿原发性呼吸暂停的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(23): 2291-2292
- 万小红,曾小靓. 肺表面活性物质预防早产儿呼吸窘迫综合症的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(23): 225-226
- 陶海峰,陶敏,蔡娜,等. 经鼻同步间歇指令通气在重度呼吸窘迫综合征早产儿撤机后的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 1-5
- Higgins JTP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [EB/OL]. (2011) [2018-06-01] <http://www.cochrane-handbook.org>
- 谭艳鸣,段妮,易明,等. 不同剂量枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的临床应用[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(2): 129-132

6 魏彦敏,齐卫斌,翟娜,等. 咖啡因治疗超低出生体质量儿呼吸暂停的最佳剂量探究[J]. 临床合理用药,2015,8(2A):100-102

7 赵颖,田秀英,刘鸽,等. 不同剂量咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停临床效果评估[J]. 中华儿科杂志,2016,54(1):33-36

8 Steer PA, Flenady VJ, Shearman A, et al. Periextubation caffeine in preterm neonates: A randomized dose response trial [J]. Paediatr Child Health, 2003, 39: 511-515

9 Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, et al. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial[J]. Eur J Pediatr,2015, 174: 949 - 956

10 张楠,覃数,张冬颖,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者血清巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$  和高敏 C 反应蛋白的表达[J]. 第三军医大学学报,2010,32(1):696-

699

11 阳光,姚行齐. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征手术前后多导睡眠监测分析[J]. 第三军医大学学报,2007,29(19):1919-1920

12 Lane AJP, Coombs RC, Evans DH, et al. Effect of caffeine on neonatal splanchnic blood flow [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 80(2): 128-129

13 Lundstrm KE, Larsen PB, Brendstrup L, et al. Cerebral blood flow and left ventricular output in spontaneous breathing, newborn preterm infants treated with caffeine or aminophylline [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(1): 6-9

14 Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, et al. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants [J]. Pediatrics, 2002, 109(5): 784-787

(2019-04-24 收稿 2019-08-22 修回)