doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.008
View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.008

咖啡因预防早产儿呼吸机相关性肺炎的作用

杨立娜

(锦州市妇婴医院儿科，辽宁 锦州 121000)

[摘　要]　**目的：**分析咖啡因预防早产儿呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia，VAP)的作用，为有效制订治疗方案提供依据。**方法：**选取2018年1月至2019年12月108例新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome，NRDS)早产儿，采用随机数表法分为研究组和对照组，每组各54例。两组均在拔除气管插管后给予经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation，NIPPV)治疗，研究组同时给予静脉注射枸橼酸咖啡因，对照组同时给予静脉注射氨茶碱。对两组的VAP发生率、机械通气时间、住院时间、其他并发症发生率进行观察和比较；对两组首次拔管前、拔管后1 h、拔管后12 h的动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen，PaO_2)、pH值等血气指标进行监测。**结果：**研究组和对照组分别有3例和10例发生VAP，感染率分别为5.56%和18.52%，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组动脉血pH值和PaO_2水平均于拔管后逐渐上升，动脉血$PaCO_2$水平于拔管后逐渐下降，在拔管后12 h，研究组动脉血pH值和PaO_2水平高于对照组，动脉血$PaCO_2$水平低于对照组，差异均有统计学意义(均$P<0.05$)；研究组其他并发症总发生率、通气时间、住院时间均低于对照组，差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。**结论：**对于NRDS早产儿，在NIPPV同时联合应用咖啡因治疗，可缩短机械通气时间、降低VAP发生率、改善患儿血氧水平、减少并发症的发生，疗效优于应用氨茶碱。

[关键词]　咖啡因；氨茶碱；早产儿；新生儿呼吸窘迫综合征；呼吸机相关性肺炎

Effect of caffeine on prevention of ventilator-associated pneumonia in premature infants

YANG Lina

(Department of Pediatrics, Jinzhou Maternal and Infant Hospital, Jinzhou Liaoning 121000, China)

Abstract　**Objective:** To analyze the effects of caffeine in preventing ventilator-associated pneumonia (VAP) in premature infants to provide research basis for effective formulation of treatment plan. **Methods:** A total of 108 premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) from January of 2018 to December of 2019 were selected; they were divided into the study group and the control group by random number table method. 54 cases were included in each group. The infants in the two groups were treated with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) after tracheal extubations. At the same time, the infants in the study group were treated

收稿日期 (Date of reception)：2019–07–01
通信作者 (Corresponding author)：杨立娜，Email: lisa2121yang@163.com

with intravenous injection of caffeine citrate, while the infants in the control group were treated with intravenous injection of aminophylline. The incidence of VAP, the mechanical ventilation time, the hospitalization time and the incidences of other complications between the two groups were observed and compared. Blood gas indexes such as the arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) levels, the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) levels, and the pH values before the first extubation, 1 hour after extubation, 12 hours after extubation between the two groups were monitored. **Results:** There were 3 cases of VAP in the study group and 10 cases in the control group, and the infection rates were 5.56% and 18.52% respectively. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The arterial blood pH value and $PaCO_2$ levels of the infants in the two groups increased gradually after extubation, and the arterial blood $PaCO_2$ levels decreased gradually after extubation. Twelve hours after extubation, the arterial blood pH value and PaO_2 level of the children in the study group were higher than those in the control group, and the arterial blood $PaCO_2$ was lower than that in the control group. The differences were statistically significant ($P<0.05$); the total incidences of other complications, the ventilation time, and the hospitalization time of the children in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** For the premature infants with NRDS, treatment of NIPPV combined with caffeine can shorten the duration of mechanical ventilation, reduce the incidence of VAP, improve the blood oxygenation level and reduce complications. The curative effects are better than those of aminophylline.

Keywords caffeine; aminophylline; premature infants; neonatal respiratory distress syndrome; ventilator-associated pneumonia

我国早产儿的出生率为5%~10%，占全球早产儿的7.8%[1]。其中，胎龄<32周、出生体重<1.5 kg的早期早产儿并发症较多、病死率高，一般需要在新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit，NICU)接受治疗和护理，是早产儿管理的重点[2-3]。新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome，NRDS)是一种多发于早产儿的危重并发症，特别是在早期早产儿中的发病率较高，中重度NRDS的救治成功率较低，是导致早产儿死亡的常见疾病之一[4-5]。通过机械通气进行呼吸支持是目前公认的针对NRDS的核心手段，对于病情危重的NRDS患儿通常早期应给予有创机械通气，待病情平稳后应转行无创机械通气[6]。目前，无创机械通气技术已逐渐从传统的经鼻持续气道正压通气向经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation，NIPPV)等新型机械通气模式发展，这些新型通气技术在初始无创呼吸支持、拔管后呼吸支持等方面具有明显的优势，已经在临床上利用广泛应用[7]。但是，长期持续使用呼吸机、多次插管等均会增加呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia，VAP)的风险，进而升高患儿的病死率、增加医疗费用[8]，因此，在早产儿NRDS的治疗中有效预防VAP的发生具有积极的临床意义。近年来，研究者[9]尝试应用免疫球蛋白等免疫制剂来预防早产儿的VAP，但总体效果并不显著。研究[10]提示：咖啡因在预防早产儿机械通气并发症的效果相对于氨茶碱等传统药物有优势，但针对咖啡因预防VAP的效果仍存在争议，基于这一研究现状，本研究采用前瞻性随机对照试验的方法针对咖啡因预防早产儿VAP的作用进行研究和分析，旨在为制订有效的治疗方案提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2018年1月至2019年12月在锦州市妇婴医院NICU治疗、达到拔除气管插管转行无创机械通气指证的108例NRDS早产儿，采用随机数表法分为研究组和对照组，每组各54例。所有患儿父母对本研究知情并签署知情同意书，本研究方案经锦州市妇婴医院医学伦理委员会审核通过。

1.1.1 纳入标准

患儿均符合中华医学会儿科学分会新生儿学组制订的《早产儿管理指南》中早期早产儿诊断标准[11]，胎龄≤32周，日龄<28 d；患儿均经临床检查确诊为NRDS，NRDS的诊断参照人民卫生出版社出版的《实用新生儿学(4版)》中的NRDS诊断标准[12]，具体诊断标准为：患儿出生后均具有进行性呼吸困难、口唇发绀、吸气性三凹征等临

床表现，X射线胸片表现为小颗粒影、网状影、磨砂玻璃样改变，部分患儿可出现支气管充气征、横隔与心影模糊等改变。患儿均在经气管插管行有创机械通气治疗后病情好转，达到较好的自主呼吸且气道分泌物较少，均达到拔除气管插管、撤离有创呼吸机指征，可改行无创机械通气。

1.1.2 排除标准

合并心、肺、肝、肾等重要器官先天性畸形或缺如的患儿；合并先天性或获得性自身免疫疾病的患儿；溶血性链球菌感染、吸入性肺炎、胎粪吸入综合征、肺不张等其他原因导致NRDS的患儿。

1.2 治疗方法

两组患儿均采用Christina小儿呼吸机(德国Stephanie公司)给予NIPPV治疗，呼吸频率设置为30~40次/min，吸气峰值压力设置为4~6 cmH_2O，吸气时间设置为0.4~1 s，吸入氧浓度设置为40%，通气过程中根据患儿血氧情况对各项参数进行调整，维持患儿血氧饱和度为88%~92%，待病情稳定后逐步将低呼吸频率降低至5次/min，当吸气峰值压力4 cmH_2O、吸气量<4 L/min且外周循环稳定时，可停用机械通气治疗。对照组在上述治疗基础上于计划拔管前4~6 h开始给予静脉注射氨茶碱(上海信谊金朱药业有限公司生产；批准文号：国药准字H20033430；规格为10 mL：0.25 g)，首次用量为5 mg/kg，间隔12 h后给予维持剂量，用量为2 mg/kg，每日2次；研究组在上述治疗基础上于计划拔管前4~6 h开始给予静脉注射枸橼酸咖啡因(山西国润制药有限公司生产；批准文号：国药准字H20183092；规格为1 mL：20 mg)，首次用量为20 mg/kg，间隔24 h后给予维持剂量，每日用量为5 mg/kg，每日1次。两组患者连续应用7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 VAP 发生率的观察和比较

根据中华医学会重症医学分会制订的《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》[13]中的VAP诊断标准对两组的VAP发生率进行观察和比较，VAP的具体诊断标准为：接受机械通气时间超过48 h，胸部X射线检查可见新发的或进展性的浸润阴影，患儿同时满足体温高于38 ℃或低于36 ℃、外周血白细胞计数低于10×10^9/L或低于4×10^9/L、气管或支气管内检出脓性分泌物等3项诊断标准中至少2项，部分患儿的气管或支气管分泌物中检出病原菌。

1.3.2 血气指标监测

于首次拔管前、拔管后1 h、拔管后12 h采集两组的动脉血样本，采用Premier 3000型血气分析仪(美国GEM公司)对动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide，$PaCO_2$)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen，PaO_2)、pH值等血气指标进行监测。

1.3.3 通气时间、住院时间及其他并发症发生率的比较

对两组的通气时间、住院时间进行记录和比较。对两组的新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、早产儿视网膜病、鼻中隔损伤、3级以上脑室内出血/脑室周围白质软化等并发症的发生率进行记录和对比，新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、鼻中隔损伤、脑室内出血/脑室周围白质软化的诊断标准均参照人民卫生出版社出版的《实用新生儿学(4版)》[12]，早产儿视网膜病的诊断标准参照国际早产儿视网膜病分类委员会制订的诊断标准[14]。

1.4 统计学处理

采用SPSS. 23.0统计学软件进行数据分析，正态计量数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，非正态数据采用中位数(四分位距)[median (IQR)]，计数资料采用例数或百分比表示。两组独立，正态，方差齐资料组间比较采用t检验；非正态分布的采用非参数秩和检验；样本率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法；重复测量资料采用重复测量资料方差分析；$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

两组各项临床资料的比较均无统计学意义($P>0.05$，表1)。

2.2 两组 VAP 发生率的比较

两组均经积极治疗和护理最终康复出院，无死亡、放弃治疗或中途转院病例。研究组和对照组分别有3例和10例发生VAP，感染率分别为5.56%和18.52%，两组之间的差异有统计学意义($\chi^2=4.285$，$P=0.038$)。

表1 两组临床资料的比较(n=54)

Table 1 Comparison of the clinical data between the two groups (n=54)

临床资料	研究组	对照组	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.444	0.505
男	39	42		
女	15	12		
胎龄/周	29.65 ± 1.66	29.71 ± 1.87	0.176	0.820
体重/kg	1.39 ± 0.27	1.38 ± 0.29	0.185	0.816
分娩方式			0.328	0.567
剖宫产	46	48		
阴道产	8	6		
妊娠高血压			0.444	0.505
是	12	15		
否	42	39		
胎膜早破			0.156	0.693
是	22	20		
否	32	34		
羊膜绒毛膜炎			0.149	0.700
是	28	30		
否	26	24		
宫内生长受限			0.575	0.448
是	8	11		
否	46	43		
产前使用激素			0.267	0.606
是	46	44		
否	8	10		
使用肺表面活性物质			0.101	0.750
是	49	48		
否	5	6		
出生后1 min Apgar评分	7.00 (5.50, 8.50)	6.50 (5.00, 9.00)	0.158	0.845
出生后5 min Apgar评分	9.00 (8.00, 10.00)	10.00 (8.50, 10.00)	0.053	0.958

2.3 两组拔管前后各时点动脉血气指标的比较

两组拔管前后各时点动脉血气指标差异的组间效应、组内效应、组内·组间交互效应均有统计学意义(均P<0.001)，两组动脉血pH值和PaO_2水平均于拔管后逐渐上升，动脉血$PaCO_2$水平于拔管后逐渐下降，在拔管前和拔管后1 h，两组动脉血气指标的差异均无统计学意义(均P>0.05)，在拔管后12 h，研究组动脉血pH值和PaO_2水平高于对照组，动脉血$PaCO_2$水平低于对照组，两组之间的差异均有统计学意义(均P<0.001，表2)。

2.4 两组通气时间、住院时间及其他并发症发生率的比较

研究组各项其他并发症的发生率的差异均无统计学意义(均P>0.05)，研究组的其他并发症总发生情况、通气时间、住院时间均低于对照组，差异均有统计学意义(均P<0.05，表3)。

表2 两组拔管前、后各时点动脉血气指标的比较(n=54，$\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the arterial blood gas indexes before and after extubation between the two groups (n=54, $\bar{x} \pm s$)

指标	时点	研究组	对照组	同时点比较		总体	
				F	P	F	P
pH	拔管前	7.35 ± 0.06	7.36 ± 0.07	0.156	0.906	$F_{组间}$=6.038	$P_{组间}$<0.001
	拔管后 1 h	7.36 ± 0.04	7.37 ± 0.05	0.223	0.875	$F_{组内}$=144.365	$P_{组内}$<0.001
	拔管后 12 h	7.43 ± 0.08	7.38 ± 0.07	9.068	<0.001	$F_{组内·组间}$=25.268	$P_{组内·组间}$<0.001
$PaCO_2$/mmHg	拔管前	48.55 ± 6.56	48.51 ± 6.36	0.162	0.901	$F_{组间}$=9.035	$P_{组间}$<0.001
	拔管后 1 h	41.82 ± 4.84	41.37 ± 4.95	0.285	0.854	$F_{组内}$=201.165	$P_{组内}$<0.001
	拔管后 12 h	35.15 ± 2.28	39.81 ± 2.51	11.035	<0.001	$F_{组内·组间}$=35.117	$P_{组内·组间}$<0.001
PaO_2/mmHg	拔管前	60.45 ± 2.06	60.57 ± 2.24	0.153	0.907	$F_{组间}$=8.136	$P_{组间}$<0.001
	拔管后 1 h	64.35 ± 2.09	63.57 ± 2.28	0.306	0.786	$F_{组内}$=196.634	$P_{组内}$<0.001
	拔管后 12 h	69.02 ± 1.92	65.26 ± 1.75	15.538	<0.001	$F_{组内·组间}$=29.157	$P_{组内·组间}$<0.001

1 mmHg=0.133 kPa

表3 两组通气时间、住院时间及其他并发症发生率的比较(n=54)

Table 3 Comparison of the ventilation time, the hospitalization time and incidences of other complications between the two groups (n=54)

指标	研究组	对照组	χ^2/t	P
通气时间/d	8.81 ± 2.68	11.25 ± 2.82	4.609	0.001
住院时间/d	40.06 ± 9.15	51.26 ± 9.93	6.095	0.001
新生儿坏死性小肠结肠炎/[例(%)]	1 (1.85)	2 (3.70)	—	1.000
支气管肺发育不良/[例(%)]	4 (7.41)	9 (16.67)	2.186	0.139
早产儿视网膜病/[例(%)]	0 (0.00)	2 (3.70)	—	0.495
3级以上脑室内出血/脑室周围白质软化/[例(%)]	7 (12.96)	12 (22.22)	1.597	0.206
鼻中隔损伤/[例(%)]	4 (7.41)	6 (11.11)	0.441	0.507
并发症总发生情况/[例(%)]	13 (24.07)	24 (44.44)	4.974	0.026

“—”为采用Fisher确切概率法，无χ^2值。

“—” means Fisher's exact probability method, no chi-square value.

3 讨论

本研究结果提示：相对于在给予NIPPV同时应用氨茶碱，对于转行无创机械通气的NRDS早产儿，在给予NIPPV同时应用咖啡因，能够减少机械通气时间和住院时间，降低VAP的发生率，具有较好的预防继发性感染作用，这与国内的一项研究[15]结果基本一致，该研究也证实了咖啡因能够降低NRDS早产儿VAP及拔管后呼吸暂停的发生率，减少早产儿的辅助通气需求，利于早期拔管和撤离呼吸机，该研究结果还提示：在出生后12~24 h应用咖啡因的效果优于在计划拔管前4~6 h应用咖啡因，但该研究中采用的机械通气方式是传统的经鼻持续气道正压通气，而本研究采用的是NIPPV治疗。此外，研究[16]针对不同维持剂量咖啡因在新生儿呼吸暂停治疗中的应用效果进行了对比，研究发现：在给予20 mg/kg负荷剂量咖啡因后，相对于给予每日5 mg/kg的常规维持剂量的咖啡因，针对患儿给予10 mg/kg的高维持剂量的咖啡因，能够更好地改善呼吸肌功能、缓解呼吸暂停症状、减少发作次数、促进早期拔管和撤离呼吸机、降低VAP的发生率。本研究通过针对行NIPPV治疗的NRDS早产儿进行干预，证实了在计划拔管前给予常规剂量咖啡因能够达到优于

应用氨茶碱的预防VAP效果。本研究认为：这主要是由于咖啡因具有显著的降低神经元损害、刺激呼吸中枢、缓解炎症反应，从而有效发挥保护肺功能和血管内皮功能、改善氧合状态、促进分泌物排出的作用。咖啡因上一种新型甲基黄嘌呤类药物，相关药理学研究[17-18]结果证实：咖啡因具有显著的拮抗神经元的腺苷受体、下调炎症因子表达、抑制转化生长因子-β1和基质金属蛋白酶释放的作用，而这些均在一定程度上缓解了机械通气对早产儿肺部的继发性损害，提高了其抵御病原微生物入侵的能力。但是，影响早产儿VAP的因素十分复杂，不仅包括通气方式，还包括胎龄、出生体质量、机械通气使用时间、留置胃管时间、插管次数等多方面因素[19]。因此，在重视咖啡因等新型药物应用的同时，还要全面考虑患儿的自身特点、NRDS病情及相关治疗护理因素，通过全面的有效干预才能达到较好的预防控制VAP效果。

本研究结果提示：相对于在给予NIPPV同时应用氨茶碱，对于转行无创机械通气的NRDS早产儿，在给予NIPPV同时应用咖啡因，能够显著地改善患儿的动脉血气指标，并降低并发症的总体发生率，有利于提高患儿的血氧水平、改善其预后。这与近年来针对NRDS早产儿及呼吸暂停早产儿的研究[20-23]结果一致。本研究认为：产生这一效果主要原因与咖啡因对神经元、骨骼肌系统及肺功能的多重保护作用有关，研究[24]已证实：咖啡因是腺苷A1和A2A受体的非特异性拮抗剂，能够调控中枢的腺苷受体和多巴胺信号通路，从而促进骨骼肌冲动的发放和肌肉运动的产生，在外周神经系统，咖啡因能够提升交感神经的活性、减轻肌肉疼痛、提升肌肉运动能力、延缓肌肉疲劳。在早产儿的NRDS和呼吸暂停等疾病中，与茶碱类相比，咖啡因能够达到更好的疗效和更高的安全性，且不需要监测血药浓度[25]，其主要作用机制包括以下两个方面：1)咖啡因具有显著的中枢神经系统兴奋作用，能够刺激呼吸中枢、阻断腺苷受体、改善呼吸肌功能，从而发挥良好的肺功能保护作用[26]；2)咖啡因能够通过调控中枢系统中Caspase-3蛋白、超氧化物歧化酶、丙二醛、脑源性神经营养因子、胞外信号调节激酶的表达量而发挥抑制炎性反应、拮抗氧化损伤、减少细胞凋亡的作用，从而减少感染、氧化激素、自身免疫反应等因素对脑组织的损害[27]。值得强调的是，通过本研究结果可见：即使在应用咖啡因或氨茶碱的情况下，脑室内出血/脑室周围白质软化仍然是发生率最高的并发症，这反映了发生在早产儿的NRDS对于新生儿脑组织的损害是比较普遍且严重的，尽管甲基黄嘌呤类药物的应用能够在一定程度上发挥脑保护作用，但临床医生必须针对围生期的缺血缺氧及出生窒息及时采取纠正措施，对于体重低、胎龄小、出生后血糖波动较大的新生儿要合理应用机械通气等对症治疗手段[28]，才能达到有效降低NRDS早产儿脑损害的目的。限于新生儿对采集动脉血的耐受能力和临床收集资料的难度，本研究并未对患儿的动脉血气指标进行长期、多时点的监测，也未对两组的拔管失败率等指标进行比较，这是本研究的不足之处，将会在进一步的研究予以补充。

综上所述，对于NRDS早产儿，在NIPPV的同时联合应用咖啡因治疗，可缩短机械通气时间、降低VAP发生率、改善患儿血氧水平、减少并发症的发生，疗效优于应用氨茶碱。

参考文献

1. Fischer T, Mörtl M, Reif P, et al. Statement by the OEGGG with review of the literature on the mode of delivery of premature infants at the limit of viability[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78(12): 1212-1216.
2. Binchy Á, Moore Z, Patton D. Feeding intervals in premature infants ≤1750 g: an integrative review[J]. Adv Neonatal Care, 2018, 18(3): 168-178.
3. Vanzi V, Pitaro R. Skin injuries and chlorhexidine gluconate-based antisepsis in early premature infants: a case report and review of the literature[J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2018, 32(4): 341-350.
4. Koh JW, Kim JW, Chang YP. Transient intubation for surfactant administration in the treatment of respiratory distress syndrome in extremely premature infants[J]. Korean J Pediatr, 2018, 61(10): 315-321.
5. Helwich E, Rutkowska M, Bokiniec R, et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study[J]. Dev Period Med, 2017, 21(4): 328-335.
6. Wheeler CR, Smallwood CD, O'Donnell I, et al. Assessing initial response to high-frequency jet ventilation in premature infants with hypercapnic respiratory failure[J]. Respir Care, 2017, 62(7): 867-872.
7. Zhou B, Zhai JF, Wu JB, et al. Different ventilation modes combined with ambroxol in the treatment of respiratory distress syndrome in

premature infants[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 629-633.

8. 吉张艳, 王红霞. 胎龄<34周早产儿呼吸机相关肺炎的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(17): 3939-3941.
JI Zhangyan, WANG Hongxia. Analysis of influencing factors of ventilator-associated pneumonia in preterm infants with gestational age <34 weeks[J]. Chinese Journal of Maternal and Child Health, 2018, 33(17): 3939-3941.

9. Ezzeldin Z, Mansi Y, Gaber M, et al. Nebulized hypertonic saline to prevent ventilator associated pneumonia in premature infants, a randomized trial[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(22): 2947-2952.

10. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, et al. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants[J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(5): 408-412.

11. 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 13(3): 188-191.
Editorial board of Chinese Journal of Pediatrics, Neonatology Group, Scientific Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for management of premature infants[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2006, 13 (3): 188-191.

12. 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 395-398.
SHAO Xiaomei, YE Hongmao, QIU Xiaoshan. Practical neonatology[M]. 4th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2011: 395-398.

13. 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
Chinese Medical Association. Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia (2013)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(6): 524-543.

14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited[J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(7): 991-999.

15. 韦巧珍, 苏萍, 韩进天, 等. 早期咖啡因治疗对呼吸窘迫综合征早产儿呼吸机需求的影响研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1227-1231.
WEI Qiaozhen, SU Ping, HAN Jintian, et al. Effect of early caffeine treatment on the need for respirator therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18(12): 1227-1231.

16. 王忠涛, 王燕, 何红月, 等. 不同维持剂量咖啡因治疗新生儿呼吸暂停效果观察[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 75-77.
WANG Zhongtao, WANG Yan, HE Hongyue, et al. Effects of different maintenance doses of caffeine on neonatal apnea[J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(30): 75-77.

17. Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, et al. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018, 103(6): F523-F529.

18. Souza MEDCA, Costa KVTD, Menezes PL. Effect of caffeine on vestibular evoked myogenic potential: a systematic review with meta-analysis[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2018, 84(3): 381-388.

19. 王玉, 姬静璐, 柏金秀, 等. 早产儿呼吸机相关性肺炎的危险因素分析及预防[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3325-3327.
WANG Yu, JI Jinglu, BAI Jinxiu, et al. Risk factors for ventilator-associate pneumonia in premature infants and prevention measures[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(14): 3325-3327.

20. 金宝, 高翔羽, 杨波, 等. 枸橼酸咖啡因联合双水平正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(6): 656-662.
JIN Bao, GAO Xiangyu, YANG Bo, et al. Caffeine citrate combined with duo positive airway pressure in treatment of premature infants with respiratory distress syndrome[J/CD]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition), 2018, 14(6): 656-662.

21. 芦金淼, 朱琳, 李静, 等. 枸橼酸咖啡因在早产儿和足月新生儿中的药动学及其在呼吸暂停治疗中的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(21): 1884-1888.
LU Jinmiao, ZHU Lin, LI Jing, et al. Pharmacokinetics of caffeine citrate and the progress of its application in the treatment for apnea of prematurity[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2017, 52(21): 1884-1888.

22. 赵善平, 彭菁, 董冀南. 枸橼酸咖啡因联合呼吸机辅助呼吸对新生儿呼吸窘迫综合征的有效性及安全性研究[J]. 药品评价, 2018, 15(18): 54-56,59.
ZHAO Shanping, PENG Jing, DONG Jinan. The efficacy and safety of caffeine citrate combined with ventilator assisted respiration on neonatal respiratory distress syndrome[J]. Drug Evaluation, 2018, 15(18): 54-56,59.

23. 谢礼斌. 咖啡因在早产儿机械通气中效果的临床研究[J].中外医疗, 2018, 37(30): 98-99, 104.
XIE Libin. Clinical study on the effect of caffeine in mechanical ventilation of premature infants[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2018, 37(30): 98-99, 104.

24. 刘军, 乔德才, 刘晓莉. 咖啡因延缓运动疲劳作用及机制研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2018, 37(9): 791-796.
LIU Jun, QIAO Decai, LIU Xiaoli. Research progress of caffeine on delaying exercise fatigue and its mechanism[J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2018, 37(9): 791-796.

25. Southward K, Rutherfurd-Markwick KJ, Ali A. The effect of acute caffeine ingestion on endurance performance: a systematic review and meta-analysis[J]. Sports Med, 2018, 48(8): 1913-1928.

26. Beyer LA, Hixon ML. Review of animal studies on the cardiovascular

effects of caffeine[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 118: 566-571.

27. Paiva C, Beserra B, Reis C, et al. Consumption of coffee or caffeine and serum concentration of inflammatory markers: a systematic review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(4): 652-663.

28. 周涵, 邱洁. 常见辅助通气方式与早产JLN损伤的关系[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(5): 385-387.

ZHOU Han, QIU Jie. Relationship between common auxiliary ventilation and JLN injury in preterm delivery[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2018, 33(5): 385-387.

本文引用：杨立娜. 咖啡因预防早产儿呼吸机相关性肺炎的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(1): 52-59. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.008

Cite this article as: YANG Lina. Effect of caffeine on prevention of ventilator-associated pneumonia in premature infants[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(1): 52-59. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.008