

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.016
文章编号: 1005-8982 (2024) 08-0095-06

临床研究·论著

咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗新生儿 呼吸窘迫综合征的疗效观察*

徐艳丽, 付杰, 魏广友

(亳州市人民医院 儿科, 安徽 亳州 236800)

摘要: **目的** 分析咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的疗效。**方法** 前瞻性选取2020年3月—2023年6月亳州市人民医院收治的98例NRDS患儿,按随机数字表法分为对照组和研究组,每组49例。对照组给予经鼻高流量氧疗,研究组在对照组基础上另给予枸橼酸咖啡因治疗,治疗后7 d观察效果。对比两组无创通气时间、总用氧时间、呼吸暂停次数、血气指标、呼吸力学指标、临床疗效、炎症因子及并发症情况。**结果** 研究组无创通气时间、总用氧时间、呼吸暂停次数均低于对照组($P < 0.05$)。研究组与对照组治疗前、治疗后3和7 d的二氧化碳分压(PaCO_2)、血氧分压(PaO_2)比较,结果:①不同时间点 PaO_2 、 PaCO_2 比较,差异均有统计学意义($F = 7.961$ 和 8.038 ,均 $P = 0.000$);②研究组与对照组 PaO_2 、 PaCO_2 比较,差异均有统计学意义($F = 7.958$ 和 6.987 ,均 $P = 0.000$);③两组 PaO_2 、 PaCO_2 变化趋势比较,差异均有统计学意义($F = 8.057$ 和 8.136 ,均 $P = 0.000$)。研究组与对照组治疗前、治疗后3和7 d的气道阻力、内源性呼气末正压比较,结果:①不同时间点气道阻力、内源性呼气末正压比较,差异均有统计学意义($F = 7.854$ 和 8.126 ,均 $P = 0.000$);②研究组与对照组气道阻力、内源性呼气末正压比较,差异均有统计学意义($F = 8.236$ 和 7.958 ,均 $P = 0.000$);③两组气道阻力、内源性呼气末正压变化趋势比较,差异均有统计学意义($F = 7.968$ 和 8.027 ,均 $P = 0.000$)。研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后骨形态发生蛋白-7、Clara细胞分泌蛋白16、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组总并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗NRDS疗效显著,可改善患儿血气及呼吸力学指标,抑制炎症反应,安全可靠。

关键词: 新生儿呼吸窘迫综合征;经鼻高流量氧疗;咖啡因;疗效

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Therapeutic efficacy of caffeine combined with high-flow nasal cannula oxygen therapy for neonatal respiratory distress syndrome*

Xu Yan-li, Fu Jie, Wei Guang-you

(Department of Pediatrics, Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui 236800, China)

Abstract: Objective To analyze the therapeutic efficacy of caffeine combined with high-flow nasal cannula oxygen therapy for neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** Ninety-eight children with NRDS admitted to our hospital from March 2020 to June 2023 were prospectively selected, and were divided into the control group and the study group by the random number table method, with 49 cases in each group. The control group was given high-flow nasal cannula oxygen therapy, and the study group was additionally given caffeine citrate therapy. The effects were observed after 7 days of treatment. The duration of noninvasive ventilation, overall duration of oxygen therapy, frequency of apnea, blood gas indicators, respiratory mechanics measurements, clinical

收稿日期: 2023-08-22

* 基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(No: 202104g01020017)

efficacy, inflammatory factors and complications were compared between the two groups. **Results** The duration of noninvasive ventilation and the overall duration of oxygen therapy were shorter, and the frequency of apnea was lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The comparison of partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) and partial pressure of oxygen (PaO_2) in the two groups before and 3 d and 7 d after treatment showed that they were different among the time points ($F = 7.961$ and 8.038 , both $P = 0.000$) and between the two groups ($F = 7.958$ and 6.987 , both $P = 0.000$), and that the change trends of them were different between the two groups ($F = 8.057$ and 8.136 , both $P = 0.000$). The comparison of airway resistance and intrinsic positive end-expiratory pressure in the two groups before and 3 d and 7 d after treatment revealed that they were different among the time points ($F = 7.854$ and 8.126 , both $P = 0.000$) and between the two groups ($F = 8.236$ and 7.958 , both $P = 0.000$), and that the change trends of them were also different between the two groups ($F = 7.968$ and 8.027 , both $P = 0.000$). The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of the levels of bone morphogenetic protein-7, Clara cell secretory protein 16, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Caffeine combined with high-flow nasal cannula oxygen therapy is effective in treating NRDS by improving blood gas indicators and respiratory mechanics measurements and inhibiting the inflammatory response, and is considered safe and reliable.

Keywords: neonatal respiratory distress syndrome; high-flow nasal cannula oxygen therapy; caffeine; therapeutic efficacy

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)主要发生于早产儿或胎龄不足的新生儿,多由于肺发育不成熟和肺表面活性物质缺乏所致,典型症状包括呼吸急促、鼻翼扇动、胸骨下陷、发绀等,患儿可能会出现呼吸暂停或呼吸不规则,是新生儿死亡的重要原因之一^[1-2]。目前使用肺表面活性物质、给予呼吸支持治疗是临床治疗NRDS的首选策略。呼吸支持可迅速纠正NRDS患儿呼吸困难状况,经鼻高流量氧疗是近年来新兴的一种无创通气呼吸支持方式,为非机械通气的新型气道湿化系统,可稀释痰液、改善气道阻力作用,减少生理无效腔通气量,促进肺复张,改善患儿预后^[3-4]。枸橼酸咖啡因是临床常用的肺功能保护药物,可抑制腺苷与受体结合,提升感受器对二氧化碳的敏感性,并兴奋NRDS患儿中枢呼吸系统,促进

肺氧合功能恢复^[5-6]。枸橼酸咖啡因、经鼻高流量氧疗治疗NRDS可获得满意效果^[7-8],但目前鲜有枸橼酸咖啡因联合经鼻高流量氧疗NRDS的疗效及安全性报道,本研究针对该问题开展研究,以便为临床治疗NRDS患儿提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2020年3月—2023年6月亳州市人民医院收治的98例NRDS患儿,按随机数字表法分为对照组和研究组,每组49例。两组性别构成、胎龄、出生体重、分娩方式、NRDS分级比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会审批,监护人均签署知情同意书。

表1 两组患儿基本资料比较 ($n=49$)

组别	男/女/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/(g, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式/例		NRDS分级/例	
				剖宫产	自然生产	Ⅱ级	Ⅲ级
对照组	27/22	31.93 \pm 2.14	1 428.53 \pm 162.58	39	10	19	30
研究组	25/24	31.45 \pm 2.07	1 443.72 \pm 172.09	42	6	16	33
χ^2/t 值	0.164	1.129	0.449	0.641		0.400	
P 值	0.686	0.262	0.654	0.424		0.527	

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南》^[9]中NRDS诊断标准;②胎龄28~36周;③生后24 h内机械通气。

1.2.2 排除标准 ①原发性肺表面活性物质缺乏;②伴严重先天畸形、先天性心脏病、遗传代谢等疾病;③伴血液系统疾病;④重度窒息、休克或多器官功能衰竭;⑤胎粪吸入;⑥伴影响呼吸系统疾病;⑦治疗期间死亡。

1.3 方法

两组患儿严密监测生命体征,给予无创机械通气、一次性导管注入100 mg/kg注射用牛肺表面活性剂、营养支持、预防感染等常规治疗。

对照组在常规治疗基础上给予经鼻高流量氧疗:机械通气拔管后,新生儿呼吸机(深圳市科曼医疗设备有限公司,NV8型)HFNC模式,高流量湿化氧疗系统,空气-氧气混合器连接压缩空气和氧源装置,通过专用呼吸回路和鼻腔导管吸氧,湿化吸入气体温度35~37℃,湿度100%,吸氧浓度21%~40%,氧流量2~20 L/min。

研究组在对照组基础上另给予枸橼酸咖啡因(济南华润双鹤利民药业济南有限公司,国药准字H20203034),初次剂量为20 mg/kg,静滴30 min,24 h后维持剂量5 mg/kg,1次/d。两组治疗7 d观察效果。

1.4 观察指标

1.4.1 观察指标 统计两组无创通气时间、总用氧时间、呼吸暂停次数。

1.4.2 血气指标 治疗前及治疗后3、7 d用血气分析检测仪(丹麦雷度米特医疗设备有限公司,ABL9型)检测患儿血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)。

1.4.3 呼吸力学指标 治疗前及治疗后3、7 d使用呼吸机控制呼吸下呼气末屏气法测定患儿气道阻力、内源性呼气末正压。

1.4.4 临床疗效 治疗后7 d评价临床疗效。显效:治疗后呼吸困难等症状明显改善,血气及呼吸力学指标恢复正常,肺部纹理清晰;有效:治疗后呼吸困难等症状减轻,血气及呼吸力学指标好转,肺部纹理改善;无效:未达到上述标准或病情加重^[9]。

总有效率=显效率+有效率。

1.4.5 炎症因子 治疗前、治疗后7 d采集患儿空腹静脉血5 mL,离心收集血清,酶联免疫吸附试验检测骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)、Clara细胞分泌蛋白16(clara cell secretory protein 16, CC16)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒购自上海武魂生物科技有限公司。

1.4.6 并发症 记录治疗期间患儿肺部感染、肺部出血、心动过速、支气管肺发育不良等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组通气、用氧及呼吸暂停情况

研究组与对照组无创通气时间、总用氧时间、呼吸暂停次数比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组无创通气时间、总用氧时间、呼吸暂停次数均低于对照组。见表2。

表2 两组通气时间、用氧时间及呼吸暂停次数比较
($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	无创通气时间/d	总用氧时间/d	呼吸暂停次数
对照组	6.74 \pm 1.05	8.96 \pm 1.47	8.25 \pm 1.36
研究组	5.42 \pm 0.81	6.21 \pm 1.05	4.98 \pm 0.89
t 值	6.968	10.656	14.083
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后血气指标的变化

研究组与对照组治疗前、治疗后3和7 d的PaO₂、PaCO₂比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点PaO₂、PaCO₂比较,差异均有统计学意义($F=7.961$ 和 8.038 ,均 $P=0.000$);②研究组与对照组PaO₂、PaCO₂比较,差异均有统计学意义($F=7.958$ 和 6.987 ,均 $P=0.000$);③两组PaO₂、PaCO₂变化趋势比较,差异均有统计学意义($F=8.057$ 和 8.136 ,均 $P=0.000$)。见表3。

表 3 两组不同时间点血气指标比较 (n=49, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂			PaCO ₂		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	44.53 ± 7.23	52.36 ± 8.47 ^①	62.05 ± 10.29 ^{①②}	59.47 ± 8.36	51.78 ± 7.45 ^①	43.92 ± 5.84 ^{①②}
研究组	45.18 ± 7.08	55.47 ± 9.65 ^{①③}	66.24 ± 12.38 ^{①②③}	59.21 ± 8.03	47.06 ± 6.86 ^{①③}	40.01 ± 6.12 ^{①②③}

注：①与治疗前比较, P<0.05; ②与治疗 3 d 比较, P<0.05; ③与对照组比较, P<0.05。

2.3 两组治疗前后呼吸力学指标的变化

研究组与对照组治疗前、治疗后 3 和 7 d 的气道阻力、内源性呼气末正压比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点气道阻力、内源性呼气末正压比较, 差异均有统计学意义 (F=7.854 和

8.126, 均 P=0.000); ②研究组与对照组气道阻力、内源性呼气末正压比较, 差异均有统计学意义 (F=8.236 和 7.958, 均 P=0.000); ③两组气道阻力、内源性呼气末正压变化趋势比较, 差异均有统计学意义 (F=7.968 和 8.027, 均 P=0.000)。见表 4。

表 4 两组不同时间点呼吸力学指标比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$)

组别	气道阻力/cmH ₂ O			内源性呼气末正压/[cmH ₂ O/(L·s)]		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	24.03 ± 4.02	21.79 ± 3.24 ^①	17.23 ± 2.69 ^{①②}	8.23 ± 1.47	7.19 ± 1.23 ^①	5.23 ± 1.04 ^{①②}
研究组	23.29 ± 3.95	18.86 ± 2.97 ^{①③}	15.01 ± 2.25 ^{①②③}	8.09 ± 1.39	6.01 ± 1.05 ^{①③}	4.19 ± 0.78 ^{①②③}

注：①与治疗前比较, P<0.05; ②与治疗 3 d 比较, P<0.05; ③与对照组比较, P<0.05。

2.4 两组疗效比较

两组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.900, P=0.027$); 研究组总有效率高于对照组。见表 5。

表 5 两组疗效比较 [n=49, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	22(44.90)	20(40.82)	7(14.29)	42(85.71)
研究组	30(61.22)	18(36.73)	1(2.04)	48(97.96)

2.5 两组治疗前后炎症因子指标的变化

两组治疗前后 BMP-7、CC16、TNF- α 、CRP 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 (P<0.05); 研究组治疗前后 BMP-7、CC16、TNF- α 、CRP 的差值均高于对照组。见表 6。

表 6 两组治疗前后炎症因子指标的差值比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$)

组别	BMP-7 差值/ (mg/L)	CC16 差值/ (mg/L)	TNF- α 差值/ (ng/L)	CRP 差值/ (mg/L)
对照组	18.36 ± 2.15	30.04 ± 4.53	10.05 ± 1.74	10.97 ± 1.63
研究组	24.95 ± 3.86	34.17 ± 5.29	12.97 ± 1.86	12.81 ± 1.94
t 值	10.440	4.151	8.025	5.083
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.6 两组并发症比较

两组总并发症发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.445, P=0.505$)。见表 7。

表 7 两组并发症比较 [n=49, 例(%)]

组别	肺部感染	支气管肺发育不良	心动过速	肺出血	总并发症
对照组	3(6.12)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	6(12.24)
研究组	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	4(8.16)

3 讨论

茶碱和咖啡因是 NRDS 患儿治疗中 2 种常用的甲基黄嘌呤药物, 但由于茶碱的血浆半衰期约为 30 h, 且早期研究发现茶碱治疗期间药代动力学的个体差异性较大, 血药浓度波动幅度较大, 治疗过程中需定时密切监测患儿的血药浓度并调整药量, 故临床应用受限^[10-13]。咖啡因的血浆半衰期约为 100 h, 可完成 1 次/d 给药, 临床应用前景优越^[14]。经鼻高流量氧疗通过空氧混合装置混合出相对恒定的吸氧浓度, 然后通过湿化治疗仪提供相对恒定的温度和湿度, 最终通过高流量鼻塞进行氧疗, 确保患者舒适、安全地接受高流量气体治疗, 该疗法通

过高流量的氧气和正压作用,改善机体氧合情况,促进呼吸道开放并清除分泌物,减轻呼吸困难等症^[15-18]。

本研究结果显示,咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗NRDS疗效显著,可改善患儿血气及呼吸力学指标。NRDS患儿经鼻高流量氧疗可吸入高流量气体,产生一定呼气末正压,增加肺泡内气体的稳定性,改善肺泡通气情况,减少呼吸工作量和阻力,同时还能冲刷上呼吸道生理死腔,帮助清除黏液,并促进纤毛运动,改善NRDS患儿部分通气及气体交换功能;经鼻高流量氧疗还可降低NRDS患儿气道阻力,减少重复呼吸,降低呼吸道内峰值压力。咖啡因通过作用于NRDS患儿中枢神经系统,特别是延髓和脊髓神经元,可增加呼吸中枢的兴奋性,提高呼吸驱动力,减少呼吸暂停和不规则呼吸等症状^[19-20]。咖啡因可促进支气管平滑肌松弛,扩张气道,改善NRDS患儿气道通畅性,使患儿更易呼吸,改善患儿呼吸力学指标,还可引起周围血管扩张,特别是肺血管扩张,有助于改善NRDS患儿肺血流,增加肺通气/血流比例,从而提高NRDS患儿氧合和呼吸功能,改善患儿血气及呼吸力学指标;咖啡因可刺激NRDS患儿肺泡上皮细胞内的磷脂酰肌醇信号通路,促进肺表面活性物质产生,利于降低刺激NRDS患儿肺泡表面张力,防止肺泡萎陷,保持肺泡的稳定性,提高肺的顺应性和气体交换功能^[21-25]。笔者认为,咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗NRDS可起到协同作用,多途径改善患儿血气及呼吸力学指标,改善肺功能,增强疗效,促进患儿康复。HIGGINS等^[26]研究指出,机体使用枸橼酸咖啡因可增强膈肌电活动,舒张支气管。金宝等^[27]研究显示,枸橼酸咖啡因联合肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征可明显改善氧合功能,降低机械通气率,缩短无创呼吸支持时间。刘凯等^[28]研究显示,NRDS早产儿撤机后使用枸橼酸咖啡因维持治疗能够提高救治成功率,改善患儿血气分析指标、呼吸力学指标。

BMP-7属于转化因子- β 家族成员之一,可调控细胞增殖分化,在肺间质纤维化、气道反应性、呼吸道平滑肌痉挛等急慢性肺损伤炎症中具有重要作用,并在肺发育过程中对肺泡形成和肺表面活性物质的合成和分泌起到调节作用。BMP-7能够促进

肺泡上皮细胞的增殖和分化,并参与调控肺表面活性物质相关基因的表达,其异常表达或功能缺陷与NRDS的发生、发展密切相关^[29]。CC16是一种在肺泡上皮细胞中广泛表达的蛋白质,也被称为Clara细胞18 kDa蛋白,主要存在于呼吸道黏膜和肺泡表面上皮细胞,可促使中性粒细胞趋化,调节肺泡上皮细胞功能,促进肺泡表面活性物质合成和分泌,并减少氧化应激和炎症反应的损伤^[30]。本研究结果显示,咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗NRDS患儿可抑制炎症因子分泌,减轻肺部炎症反应。笔者认为与以下原因有关:巨噬细胞是免疫系统中的重要细胞,在炎症反应中发挥关键作用,咖啡因能够减少巨噬细胞活性,阻断炎症信号通路,从而抑制炎症反应;咖啡因是一种腺苷受体拮抗剂,可以阻断腺苷受体的结合和激活,腺苷是一种具有抗炎和免疫调节作用的信号分子,在炎症反应过程中发挥重要的负调节作用,咖啡因通过拮抗腺苷受体,减少腺苷的抑制作用,从而间接抑制炎症反应。

综上所述,咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗NRDS疗效显著,可改善患儿血气及呼吸力学指标,抑制炎症反应,安全可靠。后期将进一步开展多中心、大样本量研究进一步佐证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] SWEET D G, CARNIELLI V P, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. *Neonatology*, 2023, 120(1): 3-23.
- [2] de LUCA D, TINGAY D G, van KAAM A H, et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory distress syndrome: prospective, multicenter, international cohort study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(7): 524-534.
- [3] BRUET S, BUTIN M, DUTHEIL F. Systematic review of high-flow nasal cannula versus continuous positive airway pressure for primary support in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(1): 56-59.
- [4] TURNBULL D. High-flow nasal oxygen, procedural sedation, and clinical governance[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2022, 88(5): 407-410.
- [5] MCPHERSON C, LEAN R E, CYR P E P, et al. Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine[J]. *J Perinatol*, 2022, 42(5): 631-635.
- [6] PERGOLIZZI J V Jr, FORT P, MILLER T L, et al. The limited management options for apnoea of prematurity[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(3): 396-401.
- [7] 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.
- [8] SALEMI L A, SAHLSTROM A L, LIM S Y, et al. Evaluation of the use of caffeine citrate maintenance doses >5 mg/kg/day in preterm neonates for apnea of prematurity[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, 26(6): 608-614.
- [9] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353-368.
- [10] MIAO Y Q, ZHOU Y, ZHAO S L, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274882.
- [11] 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.
- [12] 高万, 施央群. 氨茶碱、枸橼酸咖啡因以及氨茶碱联合纳洛酮治疗新生儿呼吸窘迫综合征早产儿的疗效及其血清维生素 A 与促肾上腺皮质激素水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 3925-3929.
- [13] 李艳秋, 李建军. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停临床疗效及安全性评价[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(9): 2035-2038.
- [14] LIM S Y, MAY C B, JOHNSON P N, et al. Caffeine dosing in premature neonates: impact of birth weight on a pharmacokinetic simulation study[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(3): 696-700.
- [15] CHEN X Q, TAN C P, JIANG H J. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy in intensive care unit patients after extubation[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1239-1246.
- [16] WILLIAMS G W, BERG N K, RESKALLAH A, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(2): 270-282.
- [17] GRIECO D L, MAGGIORE S M, ROCA O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(8): 851-866.
- [18] SCHULZKE S M, STOECKLIN B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants-a neonatal intensive care unit perspective[J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(2): 363-371.
- [19] ELMOWAFI M, MOHSEN N, NOUR I, et al. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 6053-6061.
- [20] 姚岭松, 林新祝, 黄静, 等. 撤机前加用一剂维持量咖啡因在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用价值: 前瞻性随机对照试验[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(1): 31-36.
- [21] IRANPOUR R, ARMANIAN A M, MILADI N, et al. Effect of prophylactic caffeine on noninvasive respiratory support in preterm neonates weighing 1250-2000 g: a randomized controlled trial[J]. *Arch Iran Med*, 2022, 25(2): 98-104.
- [22] DANI C, FUSCO M, MANTI S, et al. Effects of caffeine on diaphragmatic activity in preterm infants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2023, 58(7): 2104-2110.
- [23] AJANWAENYI J, BAMIDELE O, OSIM C, et al. The minimal invasive surfactant therapy: experience from a low resource setting[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 5177-5183.
- [24] 姚岭松, 林新祝, 黄静, 等. 撤机前加用一剂维持量咖啡因在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用价值: 前瞻性随机对照试验[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(1): 31-36.
- [25] 赵小燕, 张帆, 朱良梅, 等. 肺表面活性物质气管内滴入联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2022, 10(3): 225-227.
- [26] HIGGINS K L, BUCK M L. Caffeine citrate for the prevention of apnea associated with alprostadil infusions[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 235-240.
- [27] 金宝, 杨波, 雷红林, 等. LISA 技术联合咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(6): 761-766.
- [28] 刘凯, 应海燕, 付玉童. 枸橼酸咖啡因维持治疗对呼吸窘迫综合征早产儿机械通气后过渡性撤机的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 13-18.
- [29] WANG L P, MAO Q H, YANG L. Effect of pulmonary surfactant combined with mechanical ventilation on oxygenation functions and expressions of serum transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1) and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) of neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(19): 4357-4361.
- [30] ROHMANN N, STÜRMER P, GEISLER C, et al. Effects of lifestyle and associated diseases on serum CC16 suggest complex interactions among metabolism, heart and lungs[J]. *J Adv Res*, 2023: S2090-1232(23)00168-6. DOI: 10.1016/j.jare.2023.06.005. Epub ahead of print.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 徐艳丽, 付杰, 魏广友. 咖啡因联合经鼻高流量氧疗治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(8): 95-100.

Cite this article as: XU Y L, FU J, WEI G Y. Therapeutic efficacy of caffeine combined with high-flow nasal cannula oxygen therapy for neonatal respiratory distress syndrome[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(8): 95-100.