

## 动物源性肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的Meta分析

田夏<sup>1,2</sup>, 朱贺<sup>1,2</sup>, 韩晟<sup>1,2\*</sup>

1. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 2. 北京大学 药学院, 北京 100191

**【摘要】目的** 系统评价动物源性肺表面活性剂(PS)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的疗效及安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library临床试验库和系统评价数据库及临床试验注册中心的随机对照试验(RCT),检索时间均为建库至2019年6月30日。按照纳排标准筛选文献,提取数据并进行方法学质量评价,采用RevMan 5.3.5软件进行Meta分析。**结果** 本研究共纳入4篇文献,涉及261例患儿,男女患儿比例近似3:2。Meta分析显示:在经鼻持续气道正压通气(CPAP)基础上加用动物源性PS,可以有效降低机械通气的使用( $RR=0.67$ , 95%  $CI$ :  $0.52\sim0.88$ ,  $P=0.003$ )及气胸的发生情况( $RR=0.16$ , 95%  $CI$ :  $0.03\sim0.87$ ,  $P=0.03$ );但在死亡( $RR=0.61$ , 95%  $CI$ :  $0.08\sim4.48$ ,  $P=0.62$ )及支气管肺发育不良( $RR=1.22$ , 95%  $CI$ :  $0.04\sim39.08$ ,  $P=0.91$ )方面,观察组(PS+CPAP)与对照组(CPAP)无明显差异。纳入的4篇研究方法学质量较高。**结论** 动物源性PS联用CPAP可以有效降低早产儿NRDS机械通气的使用及气胸的发生情况。由于入组患儿病情较轻,且受到伦理、试验安全性影响,研究未观测到死亡及支气管肺发育不良情况的疗效差异。

**【关键词】** 肺表面活性剂;早产儿呼吸窘迫综合征;系统综述;Meta分析

**【中图分类号】** R722.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)11-0022-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.006

## Systematic review and Meta-analysis of animal-derived pulmonary surfactants in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome

TIAN Xia<sup>1,2</sup>, ZHU He<sup>1,2</sup>, HAN Sheng<sup>1,2\*</sup>

1. International Research Center for Pharmaceutical Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 2. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effectiveness and safety of animal-derived pulmonary surfactants (PS) in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Clinical trials register center were systematically and comprehensively searched for published randomized controlled trials of animal-derived pulmonary surfactants in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. The retrieval time was up to Jun 30th, 2019. These articles were screened according to pre-established inclusion and exclusion criteria. The data were extracted and the methodological quality was assessed by researchers independently, and Review Manager 5.3.5 was used for the Meta-analysis. **Results** Total of 4 studies involving 261 premature infants were included and the ratio of male to female was approximately 3:2. Meta-analysis showed that continuous positive airway pressure (CPAP) combined with PS could reduce the use of mechanical ventilation ( $RR=0.67$ , 95%  $CI$ :  $0.52\sim0.88$ ,  $P=0.003$ ) and the incidence of pneumothorax ( $RR=0.16$ , 95%  $CI$ :  $0.03\sim0.87$ ,  $P=0.03$ ). However, in death ( $RR$ :  $0.61$ , 95%  $CI$ :  $0.08\sim4.48$ ,  $P=0.62$ ) and bronchopulmonary dysplasia ( $RR=1.22$ , 95%  $CI$ :  $0.04\sim39.08$ ,  $P=0.91$ ) there were no significant difference between the two groups. The 4 included research had high methodological quality. **Conclusion** PS+CPAP can effectively reduce the use of mechanical ventilation and the incidence of pneumothorax in premature infants with NRDS. Due to the relatively mild illness of the enrolled premature infants and the influence of ethics and clinical

\*通信作者: 韩晟, E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

cal safety, no difference of death and bronchopulmonary dysplasia were observed in these studies.

【Key words】pulmonary surfactants; premature infants with respiratory distress syndrome; systematic review; Meta-analysis

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS),是由于肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏或肺发育不成熟出现进行性加重的吸气性呼吸困难或呼吸衰竭<sup>[1]</sup>。多发于早产儿,胎龄越小,呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)发生率越高<sup>[2]</sup>。NRDS中早产儿的病死率为10.5%。早产儿RDS并发颅内出血、支气管肺发育不良及败血症的发生率也远高于NRDS。因此,防治任务的目标是提高存活率并降低潜在的不良反应<sup>[3-7]</sup>。

人工肺表面活性剂根据来源,可以分为动物源性和合成性2种。既往临床试验显示,合成性PS存在较为严重的不良反应<sup>[8]</sup>。国际上市的动物源性肺表面活性剂提取物(天然PS制剂)主要来自牛和猪的肺绞肉或肺灌洗,国内主要为注射用牛肺表面活性剂<sup>[5,9-12]</sup>。因而,综合评价天然PS治疗早产儿RDS的疗效及安全性,可以为临床实践操作提供证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索动物源性PS治疗早产儿RDS的相关文献。纳入标准:①研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);②研究对象为早产儿,妊娠<37周,有明确RDS临床症状或放射学证据;③观察组干预类型为PS联用经鼻持续气道正压通气(nasal-continuous positive airway pressure, CPAP),PS类型为动物源性肺表面活性剂提取物;④对照组干预类型为生理盐水、空气或PS安慰剂联用CPAP(为避免基础治疗对PS评价的影响,仅纳入通气方式为CPAP的研究);⑤可获得全文;⑥语种为英文或中文。排除标准:①极低出生体重RDS患儿(extremely low birth weight, ELBW),即出生体重<1 kg;②重复发表的文章;③无法提取、转换或获取数据的论文。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索方法** 由于天然PS制剂多数未在中国上市,因此文献检索工作仅基于英文数据库。检索数据库包括:PubMed、Embase、Cochrane Library

临床试验库和系统评价数据库及临床试验注册中心(ClinicalTrials.gov)。检索从建库至2019年6月30日发表的期刊文献、学术论文及会议论文。以“neonatal respiratory distress syndrome”“NRDS”“pulmonary surfactant”“Placebo”“sham treatment”“clinical trial”“RCT”等作为检索词。根据各个数据库的情况,在Title、Abstract、MeSH Term中检索,语言类型限定为英文。

**1.2.2 文献筛选与资料提取** 将各个数据库检索到的文献题目、摘要、作者等导入至文献管理软件NoteExpress,合并后删除重复的文献。由2名研究员独立浏览标题、摘要及全文,判断是否符合纳入标准。如遇分歧,与第3位研究者商议并达成共识。设计Excel资料提取表,包括:①研究对象人口学特征等基线情况;②干预对照措施、结局指标、失访情况与处理;③研究质量的指标包括随机方法是否正确、是否做到分配隐藏、是否为双盲法、有无失访和退出、是否存在选择性报道、是否存在其他偏倚。文献的资料不全,尽可能与原作者联系获取。

**1.2.3 质量评价** 对纳入试验的文献质量进行评价:随机序列的生成(选择性偏倚),分配隐藏(选择性偏倚),受试者、试验人员盲法(实施偏倚),结局评估员盲法(测量偏倚),不完整结局数据(磨损偏倚)及选择性报告(报告偏倚)。根据方法学质量评价要求,将纳入的RCT分为高、低偏倚风险或偏倚风险不确定。

### 1.3 统计学方法

将纳入试验的结局指标数据录入至RevMan 5.3.5并进行统计分析。计量资料:计算均值差,对测量单位不同的连续变量结局采用 $\bar{x} \pm s$ ,获取P值及95%CI。计数资料:用相对危险度表示,计算事件发生率,获取P值及各自的95%CI。使用固定效应模型为主要分析方法。异质性分析采用I<sup>2</sup>判断,当I<sup>2</sup>>40%或P<0.10时,认为有统计学异质性,更换为随机效应模型。对主要结局,当Meta分析结果存在显著异质性时,以PS种类及疾病严重程度等进行亚组分析。对有重要阳性意义的主要结局,在文献条件满足的前提下,根据文献质量、NRDS患儿临床特征等对Meta

分析结果进行敏感性分析。如果一个结局的一个Meta分析中纳入足够数量的文献( $\geq 10$ 篇),本研究将用漏斗图直观地检查发表偏倚的风险。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本特征

通过对PubMed、Embase、Cochrane Library临床试验库和系统评价数据库及临床试验注册中心进行系统、全面的检索,共获取相关文献1498篇,排除重复及明显不符合纳入标准的文献,最终纳入4篇文献。4篇文献共纳入RDS患儿261例,其中男性患儿151例,占总患者人数的57.9%。患儿平均胎龄31周,平均出生体重为1675.3 g,5 min Apgar评分为8~9分,研究对象疾病严重程度相对较轻。4项研究均在试验开始前完成了方案的注册及伦理审批。患儿入组前对监护人进行知情同意。纳入文献的基本特征见表1。

### 2.2 纳入文献的质量评价

采用Cochrane风险评估工具,进行方法学质量评价。4项研究分别采用计算机随机或信封随机的方法完成患儿分组。除Nakhshab等<sup>[13]</sup>未设置盲法,其余3项研究均对盲法的设置进行了详细描述。Berggren<sup>[16]</sup>未在方案中描述结局指标的评价条目,因而无法判断其是否存在选择性报告情况,其余研究无报告偏倚。

### 2.3 动物源性PS联用CPAP发生早产儿死亡事件的Meta分析

2篇研究报告了死亡情况,Nakhshab等<sup>[13]</sup>研究中观察组(PS+CPAP)、对照组(CPAP)各发生1例死亡(出院前)。Reininger等<sup>[15]</sup>研究中仅对照组观察到1例死亡事件,但未描述死亡发生的具体时间及原因。固定效应模型Meta分析结果显示( $P=0.00$ , $P=0.61$ ),组间差异无统计学意义( $RR: 0.61, 95\%CI: 0.08\sim 4.48, P=0.62$ )。详见图1。

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	样本量 (T/C, 例)	胎龄 (周)	出生体重(g)	男性(%)	产前使用类 胆固醇 [n(%)]	5 min Apgar 评分	干预 措施	对照 措施	结局 指标
Nakhshab 2014 <sup>[13]</sup>	30/30	C:31.0 $\pm$ 2.1 T:31.4 $\pm$ 1.9	C:1709 $\pm$ 242 T:1515 $\pm$ 434	C:14(46.7) T:13(43.3)	C:26(90.0) T:28(96.0)	C:8 T:8	Survanta 4 mL/kg +CPAP	空白 对照 +CPAP	死亡、机械 通气、气胸
Minocchieri 2018 <sup>[14]</sup>	32/32	C:31.4 $\pm$ 1.4 T:31.4 $\pm$ 1.4	C:1645 $\pm$ 409 T:1562 $\pm$ 399	C:26(81.3) T:22(68.8)	C:29(90.6) T:31(96.9)	C:8 T:8	Poractant alfa 200 mg/kg +CPAP	空白 对照 +CPAP	机械通气、 气胸、BPD
Reininger 2005 <sup>[15]</sup>	52/53	C:32.6 $\pm$ 2.0 T:32.4 $\pm$ 1.9	C:1895 $\pm$ 539 T:1853 $\pm$ 605	C:35(66.0) T:30(58.0)	- -	C:9 T:9	Survanta 4 mL/kg +CPAP	安慰剂 +CPAP	气胸、机械 通气、死 亡、BPD
Berggren 2000 <sup>[16]</sup>	16/16	C:31(27~34) T:31(28~33)	C:1603(755~ 2855) T:1620(11015~ 2370)	C:6(38.0) T:5(31.0)	C:11(69.0) T:13(81.0)	C:9 T:9	Curosurf 480 mg/人 +CPAP	安慰剂 +CPAP	机械通气

注:T表示观察组;C表示对照组;BPD表示支气管肺发育不良;CPAP表示经鼻持续气道正压通气;-表示无



图1 观察组与对照组发生早产儿死亡事件的Meta分析森林图

## 2.4 动物源性 PS 联用 CPAP 发生机械通气的 Meta 分析

4 项研究均报道了机械通气的发生率<sup>[13-16]</sup>, 共纳入 261 例患儿, 固定效应模型 Meta 分析结果显示 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.43$ ), 动物源性 PS 联用 CPAP 可以有效降低 RDS 患儿机械通气的发生情况 ( $RR=0.67$ ,  $95\% CI: 0.52\sim0.88$ ,  $P=0.003$ )。详见图 2。

## 2.5 动物源性 PS 联用 CPAP 发生支气管肺发育不良的 Meta 分析

在纳入研究中, 3 项研究试验方案中涉及支气管肺发育不良的发生情况<sup>[13-15]</sup>, 其中 Stefan 等<sup>[14]</sup>在试验阶段未观察到支气管肺发育不良的发生情况, 因而只对 Nakhshab 等<sup>[13]</sup>及 Reininge 等<sup>[15]</sup>进行数据提取及 Meta 分析。共纳入 165 例患儿。采用随机效应模型 ( $I^2=63\%$ ,  $P=0.10$ ), 动物源性 PS 联用 CPAP 支气管肺发育不良的发生率与单用 CPAP 差异无统计学意义 ( $RR=1.22$ ,  $95\% CI: 0.04\sim39.08$ ,  $P=0.91$ )。详见图 3。

## 2.6 动物源性 PS 联用 CPAP 发生气胸的 Meta 分析

3 项研究报告了气胸的发生情况<sup>[13-15]</sup>。动物源性

PS 联用 CPAP 发生气胸的事件数为 0, 仅对照组观察到气胸发生。固定效应模型 Meta 分析结果显示 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.95$ ), 动物源性 PS 联用 CPAP 可以有效降低 RDS 患儿气胸的发生情况 ( $RR=0.16$ ,  $95\% CI: 0.03\sim0.87$ ,  $P=0.03$ )。详见图 4。

## 3 讨论

本研究系统、全面地评价了动物源性 PS 联用 CPAP 的疗效及安全性。经系统检索及筛选, 最终纳入 4 篇文献, 早产儿 RDS 共 261 例, 男女患儿比例近似 3:2。研究对象人口学特征, 患儿胎龄、出生体重、5 min Apgar 评分等无显著性临床差异, 样本人群整体疾病严重程度较轻。

4 篇研究质量较高, 通过试验方案注册及伦理审批。可能对结果造成影响的因素是受试者盲法缺失或不明确。本研究受试者为早产儿, 结局为死亡、气胸发生率等客观指标, 因而偏倚风险较低。本研究评估的重点在于是否对试验人员及结局评价人员实施盲法。Reininger 等<sup>[15]</sup>及 Stefan 等<sup>[14]</sup>设立科研护士或医护人



图2 观察组与对照组机械通气发生率的 Meta 分析森林图

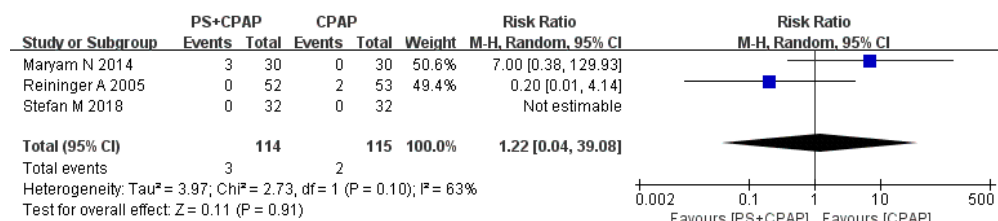


图3 观察组与对照组支气管肺发育不良事件的 Meta 分析森林图



图4 观察组与对照组气胸发生率的 Meta 分析森林图



员进行操作及数据收集,从而实现试验人员及结局评价人员盲法。

基于高质量的临床试验设计,Meta分析结果显示单用CPAP机械通气的使用率为26.7%~69.8%,而加用动物源性PS可显著降低机械通气的使用(16.6%~50.0%)。纳入男性RDS患儿较多的2项研究提示<sup>[14-15]</sup>,动物源性PS可能对男性RDS患儿更为敏感,可进一步减少机械通气的使用。单用CPAP的气胸发生率为6.3%~7.5%,而加用动物源性PS后,在试验期间未观察到气胸事件的发生,表明动物源性PS联用CPAP可以有效降低RDS患儿气胸的发生。

纳入的4项研究中,RDS患儿疾病程度相比较轻。此外,具有开展婴幼儿临床试验资质的医疗机构在人员技术水平及设备的配置上都相对充足,可以有效缓解、控制RDS患儿的疾病发展。因而试验阶段观察到死亡的发生率相对较低。2篇研究<sup>[13,16]</sup>干预药物均为Survanta(4 mL/kg),但是观测到的支气管肺发育不良情况明显不同。该项研究中观察组纳入RDS患儿的出生体重明显低于对照组,支气管肺发育不良发生率高可能与患儿体重较轻有关。

当研究对象为婴幼儿时,临床试验的伦理审批尤为严格。且早产儿RDS会危及患儿的生命,因而对照措施通常选用阳性对照。一定程度上会出现天花板效应,对动物源性PS的效果评价造成一定的难度。同时,各项研究的样本量相对较小,早产儿胎龄及出生体重变化较大,故虽然进行了随机分组,但组间人口学及疾病特征仍会存在一定的差异,从而对结局评价造成影响。本研究纳入的患儿疾病程度相对较轻,无法为评价动物源性PS治疗极低体重或是病情较重患儿疗效提供循证评价证据。

综上所述,相比单用CPAP,在此基础上加用动物源性PS可以有效降低新生儿中RDS患儿机械通气的使用及气胸的发生情况。由于现有研究数量较少且样本相对单一,RDS患儿疾病严重程度较轻,试验阶段观察到的死亡发生率较低。未来,仍需进一步开展多中心大样本的临床试验,为全面评价动物源性PS治疗早产儿RDS的疗效及安全性提供循证证据支持。

## 【参考文献】

- [1] 孙秀静,王丹华.新生儿呼吸窘迫综合征的管理——欧洲共识指南2010版[J].中国新生儿科杂志,2010,28(6):378-380.
- [2] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:422-425.
- [3] 徐凤丹,段顺艳,孔祥永,等.中国13家医院住院分娩早产儿呼吸窘迫综合征前瞻性调查分析[J].发育医学电子杂志,2016,4(2):106-118.
- [4] Bouziri A, Slima S B, Hamdi A, et al. Acute respiratory distress syndrome in infants at term and near term about 23 cases [J]. Tunis Med, 2007, 85(10):874-879.
- [5] William A, Engle. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate [J]. Pediatr, 2008, 121(2):419.
- [6] Liu J, Shi Y, Dong J Y, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates [J]. Chin Med J, 2010, 123(19): 2640-2644.
- [7] 中国医师协会新生儿科医师分会.早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2018,(6):438-440.
- [8] Ainsworth S B, Beresford M W, Milligan D, et al. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation: a randomised trial [J]. Lancet, 2000, 355(9213):1387-1392.
- [9] Weide I, Tippler B, Syrovets T, et al. The role of surfactant therapy in nonrespiratory distress syndrome conditions in neonates [J]. Am J Perinatol, 2016, 2(1): 1-8.
- [10] Lal M K, Sinha S K. Lucinactant (Surfaxin™) for prevention and treatment of respiratory distress syndrome in newborns [J]. Ped Health, 2009, 3(5):427-434.
- [11] Soll R F, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev (Online), 2001, 2(2): 144.
- [12] 伍根峰,谢俊英.珂立苏治疗重症新生儿呼吸窘迫综合征[J].医药论坛杂志,2011(16):156-157.
- [13] Nakhshab M, Tajbakhsh M, Khani S, et al. Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on complications of respiratory distress syndrome: a randomized controlled study [J]. Pediatr Neonatol, 2014, 56(2):88-94.
- [14] Stefan M, Berry C A, Jane P J. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(3):313-319.
- [15] Reininger A, Khalak R, Kendig J W, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks, gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial [J]. J Perinatol, 2005, 25(11):703-708.
- [16] Berggren E. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome [J]. Acta Paediatrica, 2000, 89(4):460-464.

收稿日期:2020-08-27

本文编辑:郭美晨