

## 西维来司他钠治疗成人急性呼吸窘迫综合征效果的meta分析

王之舟<sup>1</sup>,花一鸣<sup>1</sup>,董宪喆<sup>1</sup>,姜丹<sup>2,3</sup>,宋再伟<sup>2,3</sup>,王可<sup>1</sup>,邢晓璇<sup>1</sup>,赵荣生<sup>2,3\*</sup>,张兰<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053; 2. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191

**【摘要】目的** 系统评价西维来司他钠治疗成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的临床疗效。**方法** 检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方数据知识服务平台,检索时间自数据库建库至2023年5月31日,收集西维来司他钠治疗成人ARDS的RCTs和队列研究,提取符合纳入和排除标准的文献资料。采用RCTs偏倚风险评估工具RoB 2.0和非随机干预研究偏倚风险评估工具ROBINS-I进行文献质量评价。采用RevMan 5.4和Stata 17.0软件进行meta分析。**结果** 共纳入16篇文献,包括7篇RCTs和9篇队列研究,共9202例患者。meta分析结果显示,RCTs研究中,西维来司他钠治疗对ARDS患者28~30 d死亡率无影响( $RR=0.95, 95\%CI: 0.74\sim1.21, P=0.68$ );但队列研究中,西维来司他钠治疗可降低ARDS患者28~30 d死亡率( $RR=0.86, 95\%CI: 0.81\sim0.92, P<0.0001$ )。西维来司他钠治疗可显著改善ARDS患者的氧合指数(RCTs中, $MD=33.08, 95\%CI: 15.43\sim50.74, P<0.0001$ ;队列研究中, $RR=39.74, 95\%CI: 29.81\sim49.68, P<0.0001$ ),缩短了轻中度ARDS患者的机械通气时间( $RR=-2.48, 95\%CI: -2.91\sim-2.05, P<0.0001$ )。Egger's检验结果显示,纳入文献均不存在发表偏倚( $P>0.05$ )。**结论** 西维来司他钠治疗可改善轻中度ARDS患者的氧合指数,缩短机械通气时间,对28~30 d死亡率的影响有待进一步研究验证。

**【关键词】** 西维来司他钠;急性呼吸窘迫综合征;疗效;meta分析

**【中图分类号】** R974

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2024)02-0018-08

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.005

## Efficacy of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis

WANG Zhi-zhou<sup>1</sup>, HUA Yi-ming<sup>1</sup>, DONG Xian-zhe<sup>1</sup>, JIANG Dan<sup>2,3</sup>, SONG Zai-wei<sup>2,3</sup>, WANG Ke<sup>1</sup>, XING Xiao-xuan<sup>1</sup>, ZHAO Rong-sheng<sup>2,3\*</sup>, ZHANG Lan<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy of sivelestat sodium in the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A comprehensive search of PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, SinoMed, and Wanfang Databases were conducted to gather RCTs and cohort studies of sivelestat sodium in the treatment of adult ARDS from the inception of the databases to May 31, 2023. Data were extracted from the literature that met the inclusion and exclusion criteria. The risk of bias in RCTs (RoB 2.0) and risk of bias in non-randomized studies of intervention (ROBINS-I) were employed to assess the quality of the studies. RevMan 5.4 and Stata 17.0 software

**基金项目:**北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(BHTPP2022079);北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(DFL20190803);科技智库青年人才计划(20220615ZZ07110070)

**\*通信作者:**赵荣生,博士,主任药师、教授,研究方向:临床药学、循证药学、临床药物治疗评价等。E-mail: zhaorongsheng@bjmu.edu.cn; 张兰,博士,主任药师、教授,研究方向:药学及临床药理学。E-mail: xwzhanglan@126.com

were utilized for meta-analysis. **Results** A total of 16 studies involving 9202 patients were included, including 7 RCTs and 9 cohort studies. Meta-analysis revealed that sivelestat sodium had no impact on 28-day or 30-days mortality of ARDS patients in RCTs study ( $RR=0.95$ ,  $95\%CI$ :  $0.74$  to  $1.21$ ,  $P=0.68$ ), but in the cohort study, sivelestat sodium treatment could decrease the 28~30 d mortality of ARDS patients ( $RR=0.86$ ,  $95\%CI$ :  $0.81$  to  $0.92$ ,  $P<0.0001$ ). Sivelestat sodium treatment could significantly enhance the oxygenation index in ARDS patients (in RCTs study,  $MD=33.08$ ,  $95\%CI$ :  $15.43$  to  $50.74$ ,  $P<0.0001$ ; in cohort study,  $MD=39.74$ ,  $95\%CI$ :  $29.81$  to  $49.68$ ,  $P<0.0001$ ). Sivelestat sodium treatment could abbreviate the duration of mechanical ventilation in patients with mild to moderate ARDS ( $MD=-2.48$ ,  $95\%CI$ :  $-2.91$  to  $-2.05$ ,  $P<0.0001$ ). Egger's test showed that there was no publication bias in the included studies ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Sivelestat sodium can improve oxygenation index and shorten the duration of mechanical ventilation in patients with mild-to-moderate ARDS. The effect of sivelestat sodium on 28-day or 30-day mortality needs further study to verify.

**[Key words]** sivelestat sodium; acute respiratory distress syndrome; efficacy; meta-analysis

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由肺内外多种致病因素诱发的弥漫性炎症性急性肺损伤(acute lung injury, ALI),表现为非心源性肺水肿引起的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭<sup>[1]</sup>。国际流行病学调查显示,ARDS的ICU发病率为10.4%,死亡率为34.9%~46.1%<sup>[2]</sup>,该结果可能在2019年COVID-19流行期间被低估<sup>[3-4]</sup>。2020年3月,中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)抑制剂西维来司他钠通过国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)的应急审评,并获得治疗ALI/ARDS适应证的批准。西维来司他钠通过抑制NE减轻肺泡上皮和血管内皮损伤、逆转中性粒细胞介导的血管通透性增加并减轻肺损伤已在多项模型研究中描述<sup>[5]</sup>,但治疗ARDS的临床疗效仍存在争议<sup>[6-8]</sup>。本研究基于meta分析方法,补充COVID-19流行期间临床研究结果,评价西维来司他钠治疗成人ARDS的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集西来维司他钠治疗ALI/ARDS的相关临床研究。纳入标准:①年龄>18岁,符合《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》<sup>[9]</sup>或《ARDS柏林标准(2012)》<sup>[10]</sup>中ALI/ARDS相关诊断标准;②干预措施,对照组采用保护性肺通气策略、俯卧位通气、个体化镇痛镇静、抗感染、器官功能保护及营养支持等常规治疗措施;西维来司他钠组在对照组常规治疗基础上合并该药物治疗;③结局指标包括以下至少1项,28~30 d死亡率、氧合指数[动脉血氧分压

(arterial partial pressure of oxygen,  $PaO_2$ )/吸入氧浓度(inspired oxygen fraction,  $FiO_2$ )、机械通气时间、无呼吸机天数(ventilator-free days, VFDs,定义为入组并开始治疗后第28天观察患者脱离呼吸机辅助下的自主呼吸天数,若患者机械通气 $\geq 28$  d或28 d内死亡,VFDs则为0 d)<sup>[11]</sup>;④研究类型为国内外公开发表的RCTs或观察性队列研究,语种限定为中文或英文。排除标准:①重复发表的文献;②用药目的为预防ALI/ARDS的文献;③西维来司他钠组或对照组病例数少于10例的文献;④结局指标缺失或数据无法提取的文献;⑤综述、个案报道、动物实验研究等。本研究已登记在国际前瞻性系统评价数据库(PROSPERO)中注册(CRD42020191748)。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据知识服务平台,检索时间自数据库建库至2023年5月31日。以主题词和自由词相结合的方式制订检索策略,中文检索词包括西维来司他、希为纳、粒细胞弹性蛋白酶抑制、ONO-5046、呼吸窘迫综合征、肺损伤、炎症反应综合征、呼吸衰竭、低氧血症等。英文主题词包括Sivelestat、Elaspol、N-(2-(4-(2, 2-dimethylpropionyloxy) phenylsulfonylamino) benzoyl) aminoacetic acid、ONO-5046、Respiratory Distress Syndrome、Acute Lung Injury、Systemic Inflammatory Response Syndrome、Respiratory Insufficiency等。同时进行手工检索,并追溯纳入文献的参考文献。

**1.2.2 文献筛选及数据提取** 使用循证医学智能文

献筛选系统(EBM AI-Reviewer),剔除重复文献,并基于纳入标准中PICOS原则对上述数据库检索到的文献进行人工智能筛选,初筛后排除不相关文献,由2名研究者独立阅读相关文献全文,根据排除标准复筛,出现不一致时通过协商解决或由第3名研究者判定。数据提取由1名研究者按照事先制订好的数据资料提取表提取数据,另1名研究者进行核对。提取内容包括第一作者、发表时间、国家、研究例数、平均年龄、干预措施及疗程、基线氧合指数、基线急性生理学及慢性健康状况评估Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分、随访时间、结局指标等。

**1.2.3 偏倚风险评价** 根据Cochrane偏倚风险评估建议,采用评估RCTs偏倚风险的修订工具RoB 2.0<sup>[12]</sup>对研究的5个领域(随机化过程、偏离既定干预、结局数据缺失、结局测量和结果选择性报告的偏倚)进行偏倚风险评价,最终将研究的偏倚归类为低、中或高风险。其他非RCTs采用非随机研究偏倚风险工具ROBINS-I评价主要结局的偏倚风险<sup>[13]</sup>,分别从7个领域对干预前(混杂偏倚、研究对象选择的偏倚)、干预中(干预分类的偏倚)、干预后(偏离既定干预的偏倚、缺失数据的偏倚、结局测量的偏倚、结果选择性报告的偏倚)的偏倚风险进行评估,最终将研究的偏倚归类为低、中、高或严重的风险。

**1.2.4 统计分析** 采用RevMan 5.4进行meta分析,采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。计量资料采用均数差(mean difference, MD)及其95%CI表示,计数资料则采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI表示。采用 $\chi^2$ 检验 $I^2$ 定量检验各研究间异质性。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ ,则研究间存在同质性,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ ,则各研究间存在异质性,采用随机效应模型。对患者年龄、基线氧合指数等指标开展亚组分析,进一步探索异质性的来源。采用逐一剔除法对合并结果进行敏感性分析。采用Stata 17.0软件进行Egger's检验,定量评估纳入文献数量 $< 10$ 篇的单项meta分析结果是否存在发表偏倚, $P < 0.05$ 表示存在显著发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索出680篇西维来司他钠治疗ARDS的相关文献,经初步筛选剔除重复文献(149篇)及非相关文献(498篇)后,对剩余的33篇文献进行详细评审后,排除西维来司他钠组或对照组病例数少于10例的研究(6篇),结局指标未报道或无法获得的、重复发表的和用药目的为预防ARDS的研究(各3篇),西维来司他钠组为西来维司他+乌司他丁的研究及会议论文(各1篇),最终纳入符合标准的文献16篇<sup>[14-29]</sup>。

### 2.2 纳入文献特征

16篇文献中,7篇<sup>[16, 18, 21-24, 29]</sup>RCTs,包括欧美<sup>[16]</sup>及日本<sup>[18]</sup>多中心Ⅱ、Ⅲ期随机双盲临床试验各1篇;9篇<sup>[14-15, 17, 19-20, 25-28]</sup>队列研究,涉及2篇<sup>[14-15]</sup>基于日本登记诊断程序组合(diagnosis procedure combination, DPC)数据库的大样本真实世界研究。共纳入9202例患者,其中西维来司他钠组4449例,对照组4753例。纳入文献及研究对象的基本特征,见表1。

### 2.3 文献偏倚风险评价

采用Cochrane风险偏倚工具RoB 2.0量表对纳入的7篇RCTs研究进行偏倚风险评价,2篇分别由于随机化过程<sup>[24]</sup>和结局测量<sup>[18]</sup>存在高偏倚风险,因而总体偏倚呈高风险;1篇<sup>[16]</sup>欧美多中心RCTs评价为低风险;其他4篇均为中风险。采用ROBINS-I量表对纳入的9篇队列研究进行偏倚风险评价,3篇<sup>[20, 26, 28]</sup>整体评价为严重风险,均因存在严重混杂偏倚;5篇整体呈高风险,由于存在高混杂偏倚<sup>[14-15, 19, 25]</sup>、高结局测量及结果选择性报告偏倚<sup>[27]</sup>;1篇<sup>[17]</sup>整体呈中风险,该研究在混杂偏倚、缺失数据、结局测量和结果选择性报告4个领域为中偏倚风险,其余领域为低风险。

### 2.4 meta分析结果

**2.4.1 28~30 d死亡率** 共纳入11篇文献报告了西维来司他钠治疗ALI/ARDS患者的28~30 d死亡率,其中3篇<sup>[16, 18, 29]</sup>RCTs,8篇队列研究<sup>[14-15, 17, 19-20, 26-28]</sup>。各RCTs研究间具有同质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.67$ ),故采用固定效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组与对照组28~30 d死亡率比较,差异无统计学意义( $RR = 0.95$ , 95%CI: 0.74~1.21,  $P = 0.68$ )。各回顾性队列

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	研究国家或地区	中心数(个)	研究类型	总样本(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )		用法用量[mg/(kg·h)]	疗程(d)	基线氧合指数(mmHg)		基线APACHE II评分(分)		结局指标
				T	C	T	C			T	C	T	C	
Kido <sup>[14]</sup>	日本	DPC数据库 <sup>a</sup>	回顾性队列	1997	2279	70.9±0.4	71.2±0.3	0.20	≤14	-	-	-	-	①
Kishimoto <sup>[15]</sup>	日本	DPC数据库 <sup>a</sup>	回顾性队列	1516	1516	72.6±10.3	73.3±9.8	0.20	≤14	-	-	-	-	①
Zeiber <sup>[16]</sup>	欧美	105	RCTs	241	246	55.8±17.5	56.2±17.2	0.16	≤14	150.7±59.0	146.7±57.1	21.1±7.2	20.5±6.8	①④
Tagami <sup>[17]</sup>	日本	23	回顾性队列	162	167	67.7±16.2	69.0±15.8	0.20	-	142.9±70.2	145.6±63.9	23.5±7.3	23.3±7.5	①④
Tamakuma <sup>[18]</sup>	日本	70	RCTs	113	108	59.5±12.9	56.1±16.4	0.20	14	-	-	-	-	①
谷玉雷 <sup>[19]</sup>	中国	1	回顾性队列	77	94	51.0±11.7	49.2±10.8	0.20	7	197.6±23.8	206.7±19.7	19.4±4.9	18.4±4.5	①④
Gao <sup>[20]</sup>	中国	1	回顾性队列	60	80	56.2±15.2	57.9±13.0	12.50 <sup>b</sup>	≤14	129.3±25.2	144.3±18.2	31.0±4.5	29.4±6.2	①②③
王磊 <sup>[21]</sup>	中国	1	RCTs	48	48	62.6±5.1	63.4±5.8	0.20	3	195.3±29.8	189.7±33.4	22.5±3.5	23.2±4.0	②③
单琦 <sup>[22]</sup>	中国	1	RCTs	44	44	60.6±5.3	60.3±5.1	0.20	7	154.3±15.3	154.1±15.3	26.5±4.1	26.4±4.2	②③
许艳军 <sup>[23]</sup>	中国	1	RCTs	40	40	45.2±9.1	45.0±9.1	0.20	7	76.0±12.1	76.1±12.4	22.6±6.1	23.3±6.1	②③
王宇辉 <sup>[24]</sup>	中国	1	RCTs	40	40	-	-	0.20	3	139.8±23.5	145.4±28.4	-	-	②③
Tsuboko <sup>[25]</sup>	日本	1	回顾性队列	34	15	73.0±9.0	69.0±17.0	0.20	≤14	171.0±62.0	182.0±65.0	22.0±7.0	21.0±4.0	②③
陆通安 <sup>[26]</sup>	中国	1	回顾性队列	30	30	60.1±4.1	59.6±4.1	0.20	7	191.6±8.4	194.4±8.4	24.2±2.3	23.6±2.2	①③
Hayashida <sup>[27]</sup>	日本	2	前瞻性队列	23	21	71.7±16.8	63.6±24.7	0.20	≤14	118.1±66.9	146.2±76.2	22.8±8.5	23.1±9.6	①②④
Okayama <sup>[28]</sup>	日本	1	回顾性队列	12	13	73.1±7.0	70.4±7.7	0.20	14	119.1±51.1	147.8±33.1	21.9±3.4	21.2±3.2	①②
Kadoi <sup>[29]</sup>	日本	1	RCTs	12	12	66.0±7.0	62.0±9.0	0.20	14	142.0±56.0	155.0±46.0	19.9±3.8	20.2±4.0	①②③

注:T表示西维来司他钠组;C表示对照组;1 mmHg=0.133 kPa;APACHE II表示急性生理学与慢性健康状况评估II;DPC表示诊断程序组合;-表示未提及;<sup>a</sup>表示基于日本登记诊断程序组数据库开展的纵向队列研究;<sup>b</sup>表示单位为mg/h;结局指标中,①表示28~30 d死亡率,②表示氧合指数,③机械通气时间,④无呼吸机天数

研究间异质性较低( $I^2=48\%$ ,  $P=0.06$ ),故采用固定效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组死亡率为27.44%(1064/3877),低于对照组的31.76%(1334/4200),差异有统计学意义( $RR=0.86$ , 95%CI:0.81~0.92,  $P<0.0001$ ),见图1。Egger's检验结果显示无发表偏倚( $P>0.05$ )。

**2.4.2 氧合指数** 9篇文献报告了ALI/ARDS患者使用西维来司他钠治疗后对氧合指数的影响,其中5篇<sup>[21-24, 29]</sup>RCTs,4篇<sup>[20, 25, 27-28]</sup>队列研究。各RCTs研究间存在高异质性( $I^2=89\%$ ,  $P<0.00001$ ),故采用随机效应模型。结果显示,西维来司他钠组氧合指数改善水平较对照组高33.08 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,



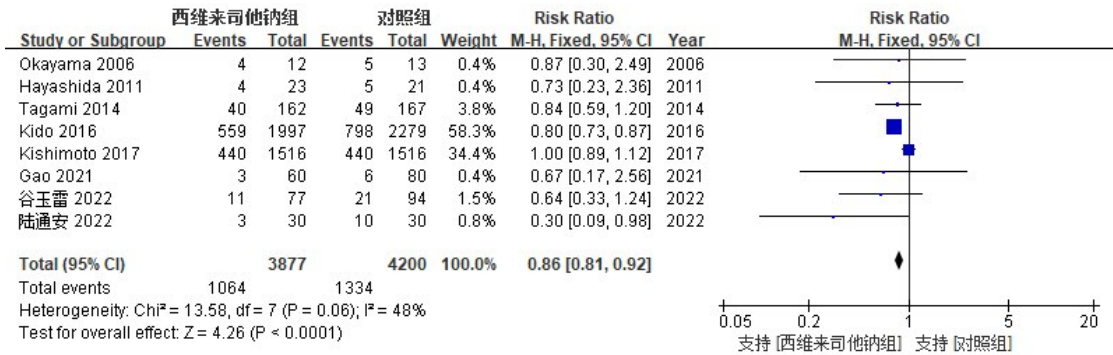


图1 队列研究中西维来司他钠对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者28~30 d死亡率的影响

95%CI:15.43~50.74, $P<0.000\ 01$ )。对COVID-19流行前及流行期间的研究进行亚组分析,组内合并结果均具有同质性( $I^2<50\%$ , $P>0.1$ ),故采用固定效应模型。meta分析显示,COVID-19流行前,西维来司他钠组氧合指数改善水平较对照组高59.96 mmHg(95%CI: 48.82~71.10,  $P<0.000\ 01$ ); COVID-19流行期间,西维来司他钠组氧合指数改善水平较对照组高23.95 mmHg(95%CI: 18.07~29.83,  $P<0.000\ 01$ ),见图2。各队列研究间也具有同质性( $I^2=23\%$ ,  $P=0.27$ ),因此采用固定效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组治疗后氧合指数改善水平较对照组高39.74 mmHg(95%CI:29.81~49.68,  $P<0.000\ 01$ ),

见图3。Egger's检验结果显示无发表偏倚( $P>0.05$ )。

**2.4.3 呼吸支持情况** 机械通气时间:共纳入8篇文献报告西维来司他钠对ALI/ARDS患者机械通气时间的影响,其中5篇<sup>[21-24, 29]</sup>RCTs,3篇<sup>[20, 25-26]</sup>队列研究。各RCTs研究间存在异质性( $I^2=49\%$ ,  $P=0.10$ ),故采用固定效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组平均机械通气时间较对照组减少2.32 d(95%CI:1.91~2.73,  $P<0.000\ 01$ )。根据ARDS严重程度(基线氧合指数)进行亚组分析,重度ARDS患者组间机械通气时间差异无统计学意义( $P=0.26$ )。中度ARDS患者研究具有同质性( $I^2=0\%$ ,  $P=0.52$ ),西维来司他钠组平均机械通气时间较对照组减少2.48 d(95%CI:

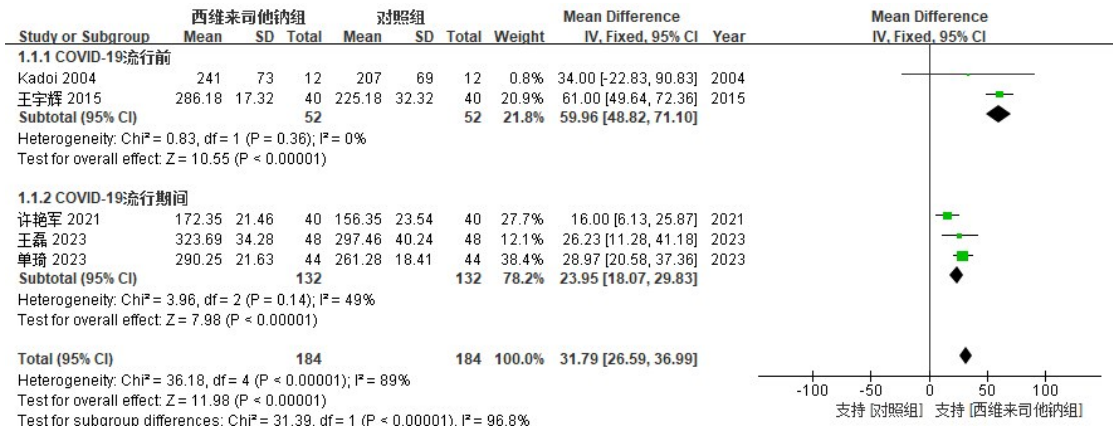


图2 RCTs研究中西维来司他钠对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者氧合指数的影响

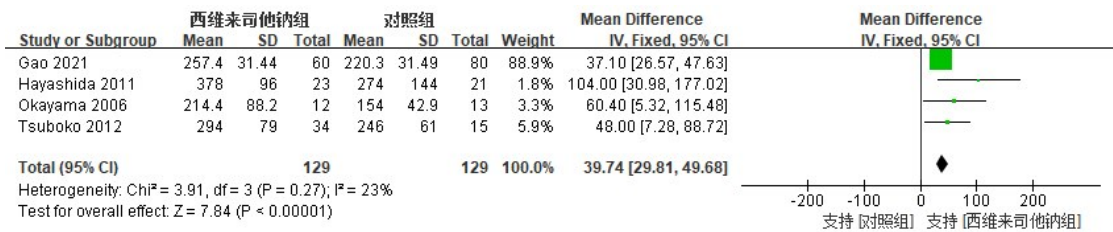


图3 队列研究中西维来司他钠对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者氧合指数的影响

2.05~2.91,  $P<0.000\ 01$ ),见图4。各队列研究间具有同质性( $I^2=45\%$ ,  $P=0.16$ ),故采用固定效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组平均机械通气时间较对照组减少2.90 d(95%CI:2.50~3.29,  $P<0.000\ 01$ ),见图5。Egger's检验结果显示无发表偏倚( $P>0.05$ )。

VFDs:共纳入4篇<sup>[16-17, 19, 27]</sup>文献报告了西维来司他钠对ALI/ARDS患者28 d内VFDs的影响,各研究间存在异质性( $I^2=57\%$ ,  $P=0.07$ ),故采用随机效应模型。meta分析显示,西维来司他钠组与对照组患者28 d内VFDs比较,差异无统计学意义( $MD=1.48$ , 95%CI:0.03~2.93,  $P=0.05$ )。Egger's检验结果显示无发表偏倚( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

目前临床治疗ARDS患者主要以液体管理、保护性机械通气等支持治疗为主,尚缺乏有效的治疗药物<sup>[30-31]</sup>。西维来司他钠是目前唯一获批治疗ALI/ARDS适应证的药物,其只在中国、日本、韩国境内上市<sup>[32]</sup>。在纳入的16篇文献中,8篇为日本学者开展的研究,证据更新至2017年;8篇为中国学者开展的研究,主

要集中在COVID-19流行期间,即西维来司他钠在国内上市后。7篇RCTs中,1篇于欧美6个国家105个中心开展的Ⅱ期临床试验存在低偏倚风险,其余6篇研究呈中、高偏倚风险。4篇<sup>[21-24]</sup>研究未采用28~30 d死亡率评价疗效,部分研究未对研究者施盲。9篇队列研究整体呈高、严重偏倚风险。5篇<sup>[14-15, 17, 25, 27]</sup>观察性队列研究采用倾向性评分匹配或加权、多因素回归分析等恰当的混杂偏倚控制方法,但其中2篇基于DPC数据库开展的回顾性大样本真实世界研究,由于部分临床数据缺失(氧合指数、APACHE II评分等),存在高混杂偏倚风险。其他偏倚风险为未采用恰当的统计方法控制偏倚、未纳入重要变量及样本量少等。

RCTs研究显示,西维来司他钠对ALI/ARDS患者28~30 d死亡率无影响,与既往研究<sup>[6-8]</sup>结果一致;8篇队列研究合并结果显示,西维来司他钠治疗降低了28~30 d死亡率,但其中7篇研究结果均未观察到西维来司他钠对死亡率的影响,应谨慎解读meta分析结果。考虑Kido等<sup>[14]</sup>研究纳入超过4000例DPC数据库中的ARDS患者,结果显示西维来司他钠组患者死亡率显著降低( $RR=0.83$ , 95%CI:0.75~0.93,  $P<0.05$ ),该研究权重约占60%。此外,各研究间对

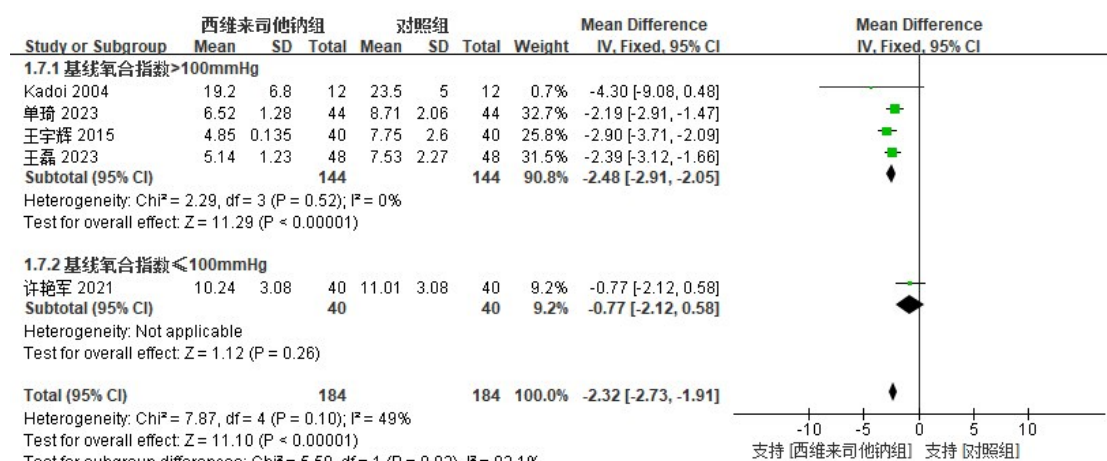


图4 RCTs研究中西维来司他钠对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者机械通气时间的影响

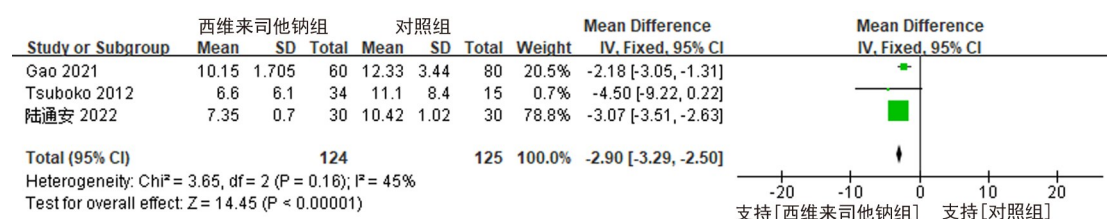


图5 队列研究中西维来司他钠对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者机械通气时间的影响

照组的支持治疗措施不同,对死亡率的影响也较大。当前,特别是COVID-19流行后临床对ARDS诊断水平的提高、常规诊疗策略的规范、呼吸支持治疗措施的发展(如经鼻高流量氧疗、俯卧位通气等),提高了ARDS患者的生存率<sup>[1, 33-35]</sup>。因此,应在当前背景下开展西维来司他钠治疗ARDS患者的临床试验,进一步探讨其对死亡率的影响。

西维来司他钠有助于改善轻中度ARDS患者的氧合指数,缩短机械通气时间,RCTs与队列研究的meta分析结果一致。尽管RCTs组内异质性较高,但敏感性分析显示该结论稳健。亚组分析结果提示,异质性分别来自研究时间(COVID-19流行)及ARDS严重程度。重症、危重症COVID-19感染患者以发生ARDS为主要临床表现<sup>[4, 36]</sup>,COVID-19流行期间,国内使用西维来司他钠治疗可显著改善ARDS患者的氧合指数,改善效果不及未合并COVID-19感染的ARDS患者。既往研究提示,西维来司他钠治疗氧合指数>140 mmHg轻中度ARDS患者的效果更好<sup>[37-38]</sup>。采用VFDs评价西维来司他钠对呼吸支持影响的研究结果合并后无显著性差异,组内异质性高,可能与纳入研究数少、研究类型不同有关。VFDs作为定量复合终点指标关注机械通气时间减少的同时关注降低死亡率,提高检验效能<sup>[11]</sup>,有望成为西维来司他钠治疗ARDS患者临床试验疗效评价的主要指标。

本研究优势在于遵循PRISMA指南对现有队列研究的证据进行整合,并与RCTs结果进行对照,补充并完善了西维来司他钠治疗ARDS的干预和观察性研究证据。由于研究对照组为标准治疗,纳入分析的证据体质量偏低,应对结果进行谨慎解释;不同研究中,ARDS患者病因和标准治疗方法差异可能会影响结果的效应值,可通过亚组分析探讨差异来源。

综上所述,西维来司他钠能改善轻中度ARDS患者的氧合指数,缩短机械通气时间。但对ARDS患者28~30 d死亡率的影响仍缺乏数据支撑,干预和观察性研究证据不一致。西维来司他钠2020年于国内上市后,相继开展多项治疗ARDS患者的RCTs,有望补充基于中国人群的临床疗效证据。

## 【参考文献】

[1] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global defini-

- tion of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 209(1): 37-47.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [4] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [5] Sahebnaasagh A, Saghaei F, Safdari M, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1515-1519.
- [6] 夏海发, 孙志鹏, 杨依依, 等. 西维来司钠对急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征预后影响的meta分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2014(10): 800-804.
- [7] Pu S, Wang D, Liu D, et al. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 148.
- [8] Iwata K, Doi A, Ohji G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Intern Med*, 2010, 49(22): 2423-2432.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 706-710.
- [10] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [11] Schoenfeld DA, Bernard GR, ARDS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1772-1777.
- [12] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: i4898.
- [13] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions[J]. *BMJ*, 2016, 355: i4919.
- [14] Kido T, Muramatsu K, Yatera K, et al. Efficacy of early sivelestat administration on acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 708-713.
- [15] Kishimoto M, Yamana H, Inoue S, et al. Sivelestat sodium and mortality in pneumonia patients requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database[J]. *J Anesth*, 2017, 31(3): 405-412.
- [16] Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1695-1702.
- [17] Tagami T, Tosa R, Omura M, et al. Effect of a selective neutrophil elastase inhibitor on mortality and ventilator-free days in patients with increased extravascular lung water: a post hoc analysis of the PiCCO pulmonary edema study[J]. *J Intensive*



- Care, 2014, 2(1):67.
- [18] Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2004, 17(5): 271-279.
- [19] 谷玉雷, 肖莉丽, 裴辉, 等. 西维来司他钠在重症监护室急性肺损伤患者中应用的有效性和安全性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(8): 1061-1065.
- [20] Gao X, Zhang R, Lei Z, et al. Efficacy, safety, and pharmacoeconomics of sivelestat sodium in the treatment of septic acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(11): 11910-11917.
- [21] 王磊, 李冀, 唐娟, 等. 西维来司他钠联合小潮气量肺保护性通气对急性呼吸窘迫综合征患者氧合水平及机体炎症反应的影响[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(2): 113-118.
- [22] 单琦, 张永杰, 李名航, 等. 西维来司他钠治疗脓毒症伴急性呼吸窘迫综合征的效果[J]. 临床医学, 2023, 43(4): 90-93.
- [23] 许艳军, 许铁, 刘朋, 等. 西维来司他钠联合气道压力释放通气治疗创伤所致重度 ARDS 的疗效及对血气、炎症因子和预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1215-1219.
- [24] 王宇辉, 叶八宁, 施贤清. 西维来司他对中重度急性呼吸窘迫综合征患者肺血管内皮多糖蛋白复合物层作用的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 44(20): 2793-2795.
- [25] Tsuboko Y, Takeda S, Mii S, et al. Clinical evaluation of sivelestat for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome following surgery for abdominal sepsis[J]. Drug Des Devel Ther, 2012, 6: 273-278.
- [26] 陆通安, 苏丽娟, 彭演国, 等. 西维来司他钠联合乌司他丁治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 84-87.
- [27] Hayashida K, Fujishima S, Sasao K, et al. Early administration of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, for acute lung injury following gastric aspiration in adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(1): A6040.
- [28] Okayama N, Kakihana Y, Setoguchi D, et al. Clinical effects of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Anesth, 2006, 20(1): 6-10.
- [29] Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Anesth Analg, 2004, 99(3): 872-877.
- [30] Qadir N, Chang SY. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(4): 877-893.
- [31] 张桢铭, 翁欣. 成人急性呼吸窘迫综合征的药物治疗研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(1): 57-60.
- [32] Matera MG, Rogliani P, Ora J, et al. A comprehensive overview of investigational elastase inhibitors for the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(9): 793-802.
- [33] 孙同文, 张西京, 黎毅敏, 等. 中国成人急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 诊断与非机械通气治疗指南 (2023)[J]. 中国研究型医院, 2023, 10(5): 9-24.
- [34] Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170.
- [35] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM Guidelines on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Phenotyping and Respiratory Support Strategies [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7): 727-759.
- [36] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [37] Miyoshi S, Hamada H, Ito R, et al. Usefulness of a selective neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in acute lung injury patients with sepsis[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7: 305-316.
- [38] Tsushima K, Yokoyama T, Matsumura T, et al. The potential efficacy of noninvasive ventilation with administration of a neutrophil elastase inhibitor for acute respiratory distress syndrome[J]. J Crit Care, 2014, 29(3): 420-425.

收稿日期: 2023-11-15 本文编辑: 张真真