

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.001

专家讲座

真实世界研究在新生儿医学中的应用

史源^{1,2} 陈妍如¹ 陈龙²

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆 400014;
2. 中国人民解放军陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所), 重庆 400042)

[摘要] 真实世界研究(RWS)由于较少涉及临床干预,更加贴近临床实际情况而受到新生儿科医师的重视。通常意义的RWS应该是指在随机对照试验(RCT)验证内部有效性和安全性的基础上,在更加具有代表性的更大样本量基础上,根据患者的实际病情和监护人意愿非随机选择治疗措施,开展长期追踪评估,并随访近期和远期结局变量,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性。目前的临床实践指南大部分是基于RCT,缺乏真实世界数据支撑。加强新生儿医学领域的RWS,有利于指南更加实用化,从而促进新生儿医学发展。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 169-173]

[关键词] 真实世界研究; 随机对照试验; 新生儿

Application of real world study in neonatal medicine

SHI Yuan, CHEN Yan-Ru, CHEN Long. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Email: petshi530@vip.163.com)

Abstract: Real world study (RWS) has attracted more and more attention of neonatologists since it involves less clinical intervention and is closer to actual clinical conditions. Generally speaking, RWS means to select treatment measures based on the internal efficacy and safety verified by randomized controlled trials (RCTs), more representative samples, and patients' actual conditions and their guardians' will and conduct follow-up evaluation of short- and long-term outcomes, in order to further evaluate the external efficacy and safety of interventional measures. Most guidelines for clinical practice are based on RCTs and lack the support of real world data. Strengthening of neonatal RWS helps to make these guidelines more practical and thus promotes the development of neonatal medicine.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 169-173]

Key words: Real world study; Randomized controlled trial; Neonate

2016年底,美国国会在官方网站上公布了《21世纪治疗法案》(21st Century Cures Act),这个法案第一次批准了涉及利用真实世界证据(real world evidence, RWE)代替传统随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行扩大适应证的临床试验,其主要目的是为了加快药品和医疗器械的审批。RWE由于涉及干预更少,大部分研究属于观察性研究,易于临床开展,而且更加能够反映临床病人的真实世界情况,因而引起了医学界特别是新生儿科医师的重视。既然如此,新生儿科医师应该如何开展真实世界研究(real world study, RWS)呢?

1 从咖啡因治疗早产儿呼吸暂停中得到的启示

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)指早产儿呼吸停止时间超过20s或者呼吸暂停时间不足20s,但是伴随面色发绀/苍白,心率降低(<100次/分)^[1]。AOP随着胎龄的减少,其发病率逐渐上升。在极低出生体重儿中,其发生率超过80%,持续/反复发生的AOP可能需要气管插管,因此明显增加了后遗症和死亡的风险。AOP分为原发性和继发性,后者常常继发于潜在的确切原因之后,纠正病因后AOP一般会相应减少。

[收稿日期] 2017-12-12; [接受日期] 2018-01-10
[作者简介] 史源,男,博士,教授。

对于原发性 AOP，主要是由于早产儿呼吸控制中枢发育不成熟，它可以表现为外周监测血氧饱和度正常的情况下出现脑组织的低氧血症和血流动力学异常，可能影响神经系统发育及长期预后。治疗方法中非药物治疗主要包括物理刺激、体温调控及辅助通气等。药物治疗则主要有氨茶碱、纳洛酮和咖啡因等。氨茶碱和纳洛酮由于治疗范围较窄，不良反应较多，临床应用局限。咖啡因因为良好的药物特性，如半衰期长，治疗指数大，较少需要临床血药浓度监测，起效快，每日给药次数只需要一次，以及较少的不良反应^[2]，受到了新生儿科医师的广泛青睐。

从短期结局来看，咖啡因预防/治疗性使用明显减少了因为 AOP 而引起的气管插管率^[3]。从长期结局来看，咖啡因也减少了支气管肺发育不良（BPD）以及异常神经发育的发生率。一项发表于《新英格兰医学杂志》、涉及 963 个出生体重为 500~1250 g 的早产儿的大规模的临床试验表明，咖啡因能够有效降低对氧气的需求以及呼吸支持的时间，因此降低了 BPD 的发生率^[4]。在对这部分患儿进行的 18~22 个月的远期随访中，应用咖啡因明显减少了这部分患儿的神经发育异常的发生率^[5]。尽管在后续的 5 年随访中，咖啡因治疗没有降低这些存活早产儿的神经发育情况^[6]，它也没有带来明显的负性效应。这些研究证实了咖啡因的临床应用的安全性和有效性，而且具有良好的成本效应^[7]。因此，目前的临床实践指南推荐咖啡因用于 AOP 治疗^[8]。在临床指南的基础上，在一项多中心的有关咖啡因治疗早产儿 AOP 的 RWS 研究中，咖啡因也被证明是安全和有效的^[9]。

尽管如此，部分 AOP 患儿使用目前指南推荐的咖啡因剂量治疗效果不佳，说明可能存在其他的一些影响咖啡因疗效的因素，如潜在的引起 AOP 的病因没有消除，或者存在个体差异等。有研究显示，与小剂量咖啡因 [负荷量 20 mg/(kg·d)，维持量 10 mg/(kg·d)] 比较，大剂量咖啡因 [负荷量 40 mg/(kg·d)，维持量 20 mg/(kg·d)] 明显降低了拔管失败率、呼吸暂停发生率以及氧疗持续时间^[10]。尽管如此，大剂量咖啡因对新生儿长期的影响需要进一步研究来明确。在未来的研究中，根据新生儿的个体差异，结合精准医学寻找进一步的影响因素是一个重要的方向。考虑到人类个体间肠

道菌群的差异性，或超 90%，肠道菌群可通过对药物进行代谢（产生活性成分、改变药物的生物利用度等）、产生耐药基因、改变宿主基因表达等方式，进而影响药物的疗效^[11]，推测肠道菌群可能在咖啡因的疗效差异性中起一定的作用。研究肠道微生物对咖啡因代谢，进而对 AOP 的影响，可能是进一步提高咖啡因有效性的潜在方向。

综上，从 RCT 和 RWS 来看，咖啡因在 AOP 治疗中的安全性和有效性是得到认可的。但是，指南推荐的咖啡因剂量在部分 AOP 的实际治疗效果与预期效果之间存在差异性。这种差异性提示需要进一步挖掘影响这种差异性存在的原因。

2 新生儿临床研究中需要 RWS

新生儿作为一个特殊的群体，对于外来干预通常是在成人或者儿童有效的基础上应用。尽管如此，部分研究在临床上也很难开展相关的 RCT 来验证其在新生儿中的效果。而且，RCT 作为检验疗效的金标准，其在严格的纳入和排除标准下更加倾向于对理论疗效进行测评。然而，临床实践中还需参考干预措施在真实世界中的作用。一个经常出现的情况是：成人或者儿童有效的研究/标准/指南并不完全适合于新生儿，如新生儿急性呼吸窘迫综合征（ARDS）标准与成人或儿童 ARDS 标准存在一定的差异^[12]。另外一个常见的例子是新生儿呼吸衰竭常常使用高频震荡通气模式，而成人或者儿童则相对少见^[13]。另外，在新生儿 RCT 中具有明显作用的干预在推广到真实世界的新生儿人群中时，往往事与愿违，得不到预期的效果，如本文第 5 部分举例“新生儿无创呼吸支持的研究”。鉴于这种理想状态和真实世界的矛盾情况，临床上需要进行扩大样本量的 RWS。我们推测其结果矛盾的原因可能是大样本的 RWS 平衡了 RCT 没有考虑到的潜在影响因素。

在《21 世纪治疗法案》中，RWE 被明确定义为：从 RCT 以外获取的关于用药方法、药物潜在获益或者安全性方面的数据^[14]。随后，美国专家对 RWE 的数据来源给出了具体解释：它是指来自 RCT 以外的其他类型的医疗信息^[15]。按照这个定义，新生儿 RWS 可能也无法很好地解释这种差异性。因此，笔者认为通常意义的 RWS 应该是指在

RCT 验证内部有效性和安全性的基础上，在较大的样本量（具有代表性的更大研究对象）基础上，根据患者的实际病情和监护人意愿非随机 / 实效性选择治疗措施，开展长期追踪评估，并随访有临床意义的近期和远期结局变量，以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性。RWS 与 RCT 在研究设计与具体实施环节上存在明显的差异，但是二者并非替代而是相互依赖的关系。设计良好的 RCT 是评估临床干预措施的基础，其结果则需要 RWS 进一步验证，以评价临床干预在真实世界中的成本、效益 / 风险和潜在治疗价值，综合考虑二者均为有效的干预措施才是最佳选择。尽管理论情况下，非 RCT 研究均属于 RWS，但在实际中，RWS 通常指非 RCT 的大数据研究。

3 RWS 与 RCT 的区别与联系

尽管 RWS 与 RCT 有很大的区别（表 1），但它们不是对立的矛盾关系，而是相互补充的关系。根据上述的定义，RCT 往往是评价临床干预措施的基础条件，用于评价内部有效性和安全性，没有 RCT，任何外部有效性和安全性的结果都将受到质疑。在 RCT 的基础上制定的治疗指南 / 定义是一种推荐，它指明了临床干预的基本准则，但是并不具有强制性，也不能够完全替代临床经验。正因为如此，RCT 往往需要 RWS 作为一种有效的补充手段，RWS 通常用于决定效应性，能够用于决定临床真实世界中真实的收益 / 风险和干预价值，使临床研究的结论在 RCT 和 RWS 后回归真实世界。

表 1 真实世界研究与随机对照研究的区别和联系

项目	随机对照研究	真实世界研究
研究目的	理想情况下的结局	真实情况下的结局
研究环境	严格控制条件	临床实际条件
研究设计	随机对照试验	非随机对照 / 实效性随机对照 / 观察性研究
研究方案	方案固定后不能更改	可以根据临床实际调整
研究对象	纳入 / 排除标准严格，同质性好	纳入 / 排除标准宽松，多样性好
样本量	最小需要样本量	越多越好
是否存在对照组	标准治疗 / 安慰剂	有效治疗 / 无安慰剂
研究数据	试验开始前设计，前瞻性收集	前瞻 / 回顾性收集，根据需要可以加减数据
研究结局指标	多为近期指标	多为远期指标
随访时间	短	长
随访完成情况	较好	不确定
伦理审查	需要	需要
临床注册	需要	需要
内部有效性和安全性	好	差
外部有效性和安全性	差	好
工作难度	相对小	大
评估角度	从医疗角度评估效力 (efficacy)	从患者角度评估效果 (effectiveness)

4 开展新生儿 RWS 设计中需要注意的几个问题

(1) RWS 包括但是不局限于观察性研究。RWS 除了观察性研究以外，还根据研究设计涉及干预性研究。前者通常包括横断面调查研究、单向或双向设计的队列研究、病例对照研究等。后者主要涉及临床已经使用的不同干预措施在尽可能贴近临床实际情况下进行随机分组干预和长期随访，这种研究通常被称为实用性随机对照试验

(pragmatic randomized controlled trial, pRCT)。在 pRCT 设计中，尽管进行了随机化，但是这种随机化是在理论上等效性的基础之上进行的，其所在的临床环境、干预方式、随访方法以及数据的收集和处理贴近真实世界。

(2) 根据研究设计和目的的不同，最佳的证据来源可能是 RCT，也可能是 RWS。如实施过程存在明显缺陷，同时研究的可信度降低时，RCT 的效力低于严格设计和实施的前瞻性队列研究。如针对长期慢性病的最终预后评估的最佳证据通

常是高质量的队列研究，而不涉及随访的最佳证据则是RWS中的横断面调查。此外，涉及近期结局的最佳证据往往是RCT，特别是研究的目的是评价干预的效能（efficacy）；如研究的目的是实际效果，则以真实环境中的RWS为好。

（3）RWS纳入标准宽泛，排除条件较少，多样性好，其结果接近真实环境。但是，由于其排除条件少，往往需要大样本的海量数据，但是需要的样本量往往不好确定，在实施过程中需要大量的人力、物力和财力。相反，RCT纳入标准严格，同质性好，所需要的样本量少，样本量便于计算，节省了资源。

（4）RWS尽量减少了人为的干预因素，更加容易通过伦理审查和被患儿监护人接受。但是由于其本身设计的原因，其使用也是根据类型的不同存在不同程度的局限性。如回顾性队列研究数据缺失，统计学在处理已知的混杂因素时只能最大限度地消除，不能完全排除未知的混杂因素。而且海量数据的准确性和完整性存在一定的困难。

（5）由于新生儿并发症或者后遗症的诊断和治疗涉及多学科综合知识，在新生儿生后28d后或者出院后，新生儿科医师往往很难单独完成随访评估。因此，迫切需要建立新的概念体系来参与新生儿的进一步诊断、治疗与随访。有鉴于此，有学者提出了“新生儿后期”新概念^[16]，可能对提高这些新生儿的随访率和数据完整性是一个有益的补充。

5 开展新生儿RWS的必要性：以“新生儿无创呼吸支持研究”为例

经鼻间歇正压通气（NIPPV）和经鼻持续正压通气（NCPAP）是新生儿重症监护室（NICU）最常使用的两种无创呼吸支持模式。NCPAP主要用于早产后新生儿呼吸窘迫综合征（NRDS）的初始支持，以及各种原因引起的呼吸衰竭，拔出气管导管后的暂时性呼吸支持和新生儿呼吸暂停的治疗。但是，有高达40%拔管后予以NCPAP呼吸支持的早产儿会因为再次发生呼吸衰竭，特别是二氧化碳潴留而需要再次予以插管^[17]。NIPPV在NCPAP的基础上增加了呼吸支持和压力支持的力度，被认为是NCPAP的一种强化。但与NCPAP相比较，NIPPV是否能够真正有效地避免气管插

管和相关并发症，如BPD等，依然不得而知^[18]。

许多RCT和荟萃分析对比了NIPPV和NCPAP的疗效。然而，在主要的结局指标如插管率等方面，依然存在相互矛盾之处。本课题组2013年的一篇Meta分析表明，与NCPAP相比较，NIPPV明显降低了气管插管率^[19]。Meneses等^[20]的荟萃分析也表明NIPPV明显降低了早产儿NRDS的气管插管率，与2016年Lemyre等^[21]的荟萃分析结果一致。然而，2011年，Meneses等^[22]在一项涉及200个26~34周的早产儿NRDS的随机对照研究中报道，与NCPAP相比较，NIPPV并没有降低72h内插管后机械通气的比例。一篇2013年发表在《新英格兰医学杂志》的大型多中心研究也表明^[23]：与NCPAP相比较，NIPPV并没有有效降低气管插管率和BPD的发生率。本课题组2015年发表的一篇有关NIPPV与NCPAP治疗早产儿NRDS的荟萃分析^[24]表明：在治疗NRDS方面，与CPAP相比较，NIPPV总体上降低了气管插管率，特别是在使用了外源性表面活性物质的早产儿。在亚组分析中发现，在体重<1500g或者孕龄<30周和体重>1500g或者孕龄>30周这两个亚组中，气管插管率在两个组中并没有表现出差异。笔者根据多年临床经验推测，妊娠期并发症可能在出生后一段时间继续影响着新生儿，这种影响在NIPPV与NCPAP的均质性比较中没有得到应该得到的重视，从而引起了这些结果之间的相互矛盾。为了进一步明确这些RCT与荟萃分析中的结果不一致的原因，考虑到纳入到两个组的新生儿在其他方面可能存在这些研究没有考虑到的差异性（如妊娠期并发症可能存在的定性平衡与定量平衡之间的差异；或者多个妊娠期并发症同时发生在一个孕妇时可能存在相互增强或减弱的作用等），本课题组实施了一项双胎RCT，这项研究完全屏蔽了孕妇并发症对新生儿的影响，结果表明，与NCPAP相比较，NIPPV并没有真正有效降低气管插管率以及早产相关并发症和后遗症的发生率^[25]。这个研究初步验证了笔者的猜想。在此，笔者提出可能进一步解决这些差异性的两个方案：
（1）在小样本的RCT中进一步周密设计以平衡这些潜在的差异性，同时需要考虑到NRDS与新生儿ARDS合并诊断时可能存在的诊断不一致性；
（2）扩大样本量进行海量数据RWS。

6 展望

RWE 作为一个新概念, 目前还存在一些有争议的内容, 特别是其相关的技术细节还需要完善, 如如何定义样本量等。尽管其在新生儿的研究才刚刚起步, 但是根据 RWS 定义, 实际上临床新生儿科医师对 RWS 并不陌生。在可预见的将来, RWE 对新生儿相关疾病的诊断和治疗的推动作用潜力巨大。《21 世纪治疗法案》中明确了 RWE 的两个用途。同时, 它也说明了 RWE 可以用于其他研究目的^[14]。鉴于此, 这个刚刚诞生的法案意味着 RWE 拥有巨大的价值, 特别是对于临床和基础研究常落后于成人和儿童的新生儿。假以时日, 新生儿医学可能因为 RWE 产生革命性的影响。

[参 考 文 献]

[1] 叶鸿瑁. 常见症状和鉴别诊断 [M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 240-266.

[2] Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (1): CD000273.

[3] Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): CD000139.

[4] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20): 2112-2121.

[5] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 1893-1902.

[6] Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *JAMA*, 2012, 307(3): 275-282.

[7] Dukhovny D, Lorch SA, Schmidt B, et al. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(1): e146-e155.

[8] Schoen K, Yu T, Stockmann C, et al. Use of methylxanthine therapies for the treatment and prevention of apnea of prematurity[J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(2): 169-177.

[9] Lista G, Fabbri L, Polackova R, et al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants: a European postauthorization safety study[J]. *Neonatology*, 2016, 109(3): 221-227.

[10] Chaudhari SK, 陈厚炎, 谭举方, 等. 不同剂量枸橼酸咖啡因和氨茶碱治疗早产儿呼吸暂停的研究 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(5): 348-352.

[11] Vázquez-Baeza Y, Callewaert C, Debelius J, et al. Impacts of the human gut microbiome on therapeutics[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 253-270.

[12] De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, et al. The Montreux

definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 657-666.

[13] Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5): 428-439.

[14] U.S. House Energy and Commerce Committee. Text of house amendment to the senate amendment to H.R.34, Tsunami Warning, Education and Research Act of 2015[DB/OL]. <http://www.congress.gov/114/bills/hr34/BILLS-114hr34enr.pdf>.

[15] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence-What is it and what can it tell us?[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-2297.

[16] 基于婴儿期日龄分期的新生儿后期新概念多中心协作组: 陈龙, 李婕, 王燕, 等. 基于婴儿期日龄分期的新生儿后期新概念 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(4): 273-277.

[17] Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, et al. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(5): 1031-1038.

[18] Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(8): 505-512.

[19] Tang S, Zhao J, Shen J, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(4): 371-376.

[20] Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(4): 372-376.

[21] Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12: CD005384.

[22] Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(2): 300-307.

[23] Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(7): 611-620.

[24] Li W, Long C, Zhangxue H, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a meta-analysis and up-date[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(4): 402-409.

[25] Chen L, Wang L, Li J, et al. Noninvasive ventilation for preterm twin neonates with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14483.

(本文编辑: 邓芳明)