·综 述·

无创通气策略预防支气管肺发育不良的研究进展

秦小娇，祁媛媛，张晓波*
（复旦大学附属儿科医院呼吸科，上海 201102）

摘要：随着围产医学和新生儿复苏技术的提高，早产儿存活率的提高，早产儿并发症 —— 支气管肺发育不良（BPD）发生率也在逐年上升。机械通气是导致 BPD 的一个重要因素，对于无创通气策略能否降低 BPD 的发生率，选择哪种无创通气策略最佳，目前临床研究尚未达成共识。本文围绕机械通气导致 BPD 的机制、无创通气能否降低 BPD 的发生以及最佳的无创通气策略研究进展进行综述。

关键词：支气管肺发育不良（BPD）；无创通气；早产儿
中图分类号：R725.6；R720.597 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）08-0518-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.003

Research progress of non-invasive ventilation strategies in preventing bronchopulmonary dysplasia

QIN Xiao-jiao, QI Yuan-yuan, ZHANG Xiao-bo*
(*Department of Respiration, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China*)

Abstract: With the improvement of perinatal medicine and neonatal resuscitation technique, the survival rate of premature infants is increased greatly. However, as one of the most important complication of premature infants, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) is still going up year by year. In general, the mechanical ventilation is an important factor of BPD. However, the previous clinical trials have no consensus on whether non-invasive ventilation strategies can reduce the incidence of BPD and which strategy can be chosen. This review describes the mechanism of BPD caused by mechanical ventilation, if the non-invasive ventilation can reduce the occurrence of BPD and the best non-invasive ventilation strategy.

Key words: bronchopulmonary dysplasia (BPD); non-invasive ventilation; premature infant

支气管肺发育不良（BPD）是早产儿最常见的并发症之一[1]。近年来随着围产医学和新生儿复苏技术的提高，早产儿的存活率有了很大的提高，但 BPD 的发生率也在逐年上升。美国国家儿童保健和人类发育研究所新生儿研究网（NRN）的数据显示：从 2009 年到 2012 年 BPD 的发病率逐年增加，26 周早产儿 BPD 的发病率从 50% 增加到 55%，27 周早产儿 BPD 的发病率从 33% 增加到 40%[2]。BPD 具有高死亡风险[3]、可造成远期呼吸系统疾病以及严重的神经系统发育损伤[4-5]。BPD 已成为患儿家庭和医疗保健系统重大的负担，预防和减少 BPD 的发生至关重要。BPD 的发病机制是多因素的，机械通气（MV）造成的肺损伤是 BPD 发生的重要因素之一[6]。近年来出现了很多关于各种无创通气策略应用的临床研究，但是目前的临床随机研究和荟萃分析对于

收稿日期：2017-12-18；**修回日期：**2018-01-29
作者简介：秦小娇，硕士研究生，研究方向：儿童呼吸系统疾病的治疗及随访。
通信作者：张晓波，主任医师，研究方向：儿童呼吸系统疾病的治疗及随访。中国妇幼健康研究会儿童发育与疾病委员会副主任委员、中华医学会儿科学分会青年委员、中华医学会儿科学分会全科学组副组长。

无创通气策略能否降低 BPD 的发生、选择哪种无创通气策略并无统一的认识。本文回顾相关文献资料，综述 MV 导致 BPD 的机制、无创通气能否降低 BPD 的发生及最佳无创通气策略研究进展。

1　MV 导致 BPD 的机制

MV 是呼吸衰竭最主要的救治措施之一，广泛应用于早产儿，尤其是极早产儿。最早由 Northway 等认为吸氧和 MV 延长是呼吸窘迫综合征（RDS）早产儿发生 BPD 的两个主要因素。动物试验提示，MV 可导致通气相关性肺损伤，同时 MV 是诱发动物 BPD 模型的方法之一[7-8]。目前认为，MV 引起 BPD 的机制主要包括力学损伤和氧暴露。

1.1　MV 的力学损伤

MV 造成的肺损伤称为通气相关性肺损伤（VALI），VALI 的机制是多因素的，且各因素相互关联、相互作用。导致 VALI 的三个机制是压力伤、容积伤和剪切伤[9]。既往认为压力伤是导致 VALI 的主要机制，但压力高而潮气量不大并不会造成肺部损伤。Dreyfuss 等[10] 的动物试验表明，严重的急性肺损伤与 MV 时过大的潮气量有关，而与通气压力无关。同样，暴露于相同通气压力的动物，通过胸部或是腹腔用弹力绷带束缚来控制潮气量，急性肺损伤会显著减少。Hernandez 等[11] 的动物试验显示，当动物的胸腔和腹腔被石膏模型束缚后，即使吸气压力为 45 cm H_2O 也不会造成急性肺损伤。因此，容积伤、剪切伤才是 VALI 的主要原因。容积伤是指组织过度牵拉和伸张导致肺泡和小气道上皮细胞的破裂，从而激发一系列炎症反应。研究表明，与压力控制通气相比，容量控制通气可以缩短有创通气的时间，减少 BPD 的发生[12]。剪切伤是指肺不张部分和肺膨胀部分之间的剪切力造成的损伤。上述三种机制是相互关联的，MV 过大的吸气压，使部分肺泡容积过度膨胀，同时肺泡充气不均又造成部分肺不张，形成肺膨胀和肺萎缩部分交界的剪切力，这共同导致肺的炎症反应、肺水肿等生物损伤，激活肺的损伤和修复级联反应，从而影响肺的发育，造成 BPD[9]。

1.2　MV 的吸入氧浓度（FiO_2）与 BPD 的发生

早产儿的氧化应激防御系统发育不完善，氧暴露是 BPD 发生的一个重要危险因素。多项动物试验表明，高氧暴露可以诱发 BPD[8, 13-15]。一项单中心随机临床对照研究显示，对于 24 ～ 28 周的早产儿，与 MV 的 FiO_2 为 0.9 相比，FiO_2 为 0.3 的婴儿尿液中氧化应激标志物水平和血液中促炎因子水平更低，同时 BPD 的发生率更低[16]。Kapadia 等[17] 研究也表明，对于 24 ～ 34 周的早产儿，与吸入纯氧相比，MV 的 FiO_2 为 0.21 的婴儿 BPD 发生率更低。因此吸氧、FiO_2 过高是 BPD 发生的重要原因。

进一步研究表明，氧暴露与 MV 导致肺损伤的机制存在协同作用。Miller 等[18] 发现，呼吸道正压和高氧暴露通过不同的方式刺激细胞因子的表达。Makena 等[19] 研究发现，动物试验和细胞培养结果均显示，先暴露于高氧 12 h 再给予高潮气量的 MV 与单一给予高氧或高潮气量相比会导致更严重的肺损伤和上皮细胞凋亡。

2　无创通气策略降低 BPD 发生率评价

2.1　经鼻持续正压通气（nCPAP）与有创通气比较

nCPAP 是早产儿无创通气常用的呼吸模式，nCPAP 是否可以降低早产儿的 BPD 发生率和死亡率目前仍存在争议。Morley 等[20] 的 COIN 研究纳入 610 例孕 25 ～ 28 周产的早产儿，新生儿出生后 5 min 随机分入 nCPAP 组或插管通气组，分别在出生后 28 d、校正胎龄为 36 周时、出院前评估患儿 BPD 或死亡率，结果显示，nCPAP 组与插管通气组的 BPD 或死亡的发生率组间差异无统计学意义，然而 nCPAP 组在出生后 28 d 需要吸氧的比例减低，且辅助通气的时间相对较短。同样，SUPPORT 研究显示，在 nCPAP 组和插管治疗组间 BPD 或死亡的发生率差异无统计学意义，但 nCPAP 组在没有增加早产儿并发症的前提下可以降低插管率、缩短 MV 持续时间、减少新生儿出生后糖皮质激素的使用[21]。然而，纳入这两项研究的 Meta 分析结果显示，与插管治疗

相比，nCPAP 可以降低 BPD 死亡的发生率[22]。还有多项 Meta 分析显示，相对于有创通气，nCPAP 均可降低 BPD 或死亡的发生率[23-25]。因此，2013 年美国儿科协会和 2016 欧洲新生儿 RDS 指南均推荐，对于 RDS 高危的早产儿出生后即刻予以 nCPAP。

2.2 应用肺表面活性剂（PS）的无创通气策略与有创通气比较

早产儿出生后早期（出生后 2 h）PS 的应用可以明显降低早产儿死亡、气胸，以及 BPD 或死亡的发生率[26-27]，早期应用 PS 已作为早产儿 RDS 的推荐治疗策略。与有创通气相比，各种 PS 与 nCPAP 联合的无创通气治疗策略对 BPD 的影响引起广泛关注。多项研究表明：与有创通气相比，应用 PS 的无创通气治疗策略，如插管 -PS- 拔管（InSure）＋ nCPAP、微创使用 PS（LISA）＋ nCPAP 等，均可降低 BPD 或死亡的发生率[28-30]。VON-DRM 研究比较了 InSure ＋ nCPAP（InSure 组）、nCPAP ＋选择性应用 PS（nCPAP 组）与 MV ＋预防性应用 PS（MV 组）对于 BPD 或死亡的发生率的影响[30]，该研究纳入 647 例早产儿，随机分入 InSure、nCPAP 和 MV 组，与 MV 组相比，InSure 组的 BPD 或死亡的发生率的 RR 值为 0.83，nCPAP 组的 BPD 或死亡的发生率的 RR 值为 0.78。由此可见，与 MV 相比，InSure、nCPAP 均可降低 BPD 或死亡的发生率。NINSAPP 研究比较 LISA 和 MV 对于 BPD 或死亡的发生率的影响[28]，结果表明，与 MV 相比，LISA 并未明显降低 BPD 或者死亡的发生率，但明显降低早产儿气胸、脑室出血等并发症的发生。此外，近期一项多变量 Meta 分析显示，与 MV 相比，nCPAP、InSure ＋ nCPAP 和 LISA ＋ nCPAP、经鼻间歇正压通气（NIPPV）等无创通气治疗策略可降低 BPD 或死亡的发生率，且 InSure ＋ nCPAP、LISA ＋ nCPAP 和 NIPPV 组严重脑室内出血、气胸等并发症发生率更低[31]。由以上临床随机对照研究和 Meta 分析来看，应用 PS 的无创通气治疗策略可以降低 BPD 发生率，并且部分治疗策略还可以降低 BPD 严重并发症的发生率。

3 最佳无创通气策略

无创通气策略可降低 BPD 的发生，根据给药途径不同，临床有多种应用 PS 的无创通气策略，寻求最佳无创通气策略成为临床关注的要点。已有大量临床研究比较多种无创通气策略对 BPD 发生率及呼吸预后的影响。

3.1 InSure+nCPAP 与 nCPAP 单用

nCPAP 单用及其与 InSure 联用对于新生儿 BPD 或死亡发生率的影响，目前尚未获得明确定论。CURPAP 研究显示，InSure ＋ nCPAP 与 nCPAP 单用相比，BPD 或死亡的发生率没有区别[32]。然而，一项比较 InSure ＋ nCPAP 与 nCPAP 单用的 Meta 分析显示，与 nCPAP 单用相比，InSure ＋ nCPAP 可降低 BPD 的发生率（RR 值＝ 0.86），同时可明显降低气胸的发生率（RR 值＝ 0.50）[31]。欧洲 RDS 指南推荐对于各种高危的 RDS 患儿出生后行 nCPAP，并应早期使用 PS，且优先选择 InSure 技术，可见，对于预防 BPD 的发生 InSure ＋ nCPAP 优于 nCPAP 单用。

3.2 InSure+nCPAP 与其他 PS 给予方式 +nCPAP

非气管插管给予 PS 的方法有：细导管、雾化、喉罩等，LISA 是指在喉镜下用 Magill 钳将细软导管置于气管内，在声门口给予 PS。目前应用雾化、喉罩的研究较少，且研究的样本量较少，并且对 BPD 的发生率或者 MV 的使用率并无明显降低作用，对于 LISA ＋ nCPAP 和 InSure ＋ nCPAP 的优劣尚未有统一意见。一项 Meta 分析对不同途径给药的安全性和有效性进行分析，结果显示，LISA 是最可靠、最有效及最安全的方式，LISA 可以减少 MV 的使用，降低 BPD 的发生率[33]。但一项 RCT 表明，LISA 可以减少 MV 的使用以及严重脑室出血、气胸等并发症的发生，但是对 BPD 的发生率并没有影响[28]。Göpel 等[34] 研究比较 LISA ＋ nCPAP 与 nCPAP 单用对于 RDS 早产儿后果的影响，结果显示，与 nCPAP 单用组比较，LISA ＋ nCPAP 组可以降低 BPD 的发生率和 MV 的使用率。Kanmaz 等[35] 研究比较 LISA ＋ nCPAP 与 InSure ＋ nCPAP，结果显示，与

InSure ＋ nCPAP 相比，LISA ＋ nCPAP 可明显降低 BPD 的发生率（RR 值＝－ 0.27），降低 MV 通气的使用率（30% 对 45%，P ＝ 0.02），并能缩短 MV 的时间。

3.3 nCPAP 与 NIPPV

一项随机对照研究显示，NIPPV 可以减少 PS 和 MV 的使用，以及降低中重度 BPD 的发生率[36]。然而，应用多因素逻辑回归分析显示，nCPAP 与 NIPPV 组间 BPD 的发生率无差异。研究显示，NIPPV 较 nCPAP 可以明显降低 MV 的使用率（RR 值＝ 0.60），但对 BPD 的发生率没有影响[37-38]。因此，目前研究表明，NIPPV 可以一定程度上降低拔管的失败率并能减少 MV 的使用，但是对 BPD 的发生并无影响。

由上比较可见，LISA ＋ nCPAP 和 InSure ＋ nCPAP 的选择仍待进一步研究。2016 年欧洲 RDS 指南推荐，对于 RDS 高危的早产儿，出生后尽量避免气管插管，并且对于有自主呼吸可无创通气的患儿，应优先选择 nCPAP ＋ LISA。近期 Meta 分析比较 nCPAP 单用、nCPAP ＋ LISA、InSure ＋ nCPAP、NIPPV、雾化应用 PS 技术＋ nCPAP、喉罩应用 PS 技术＋ nCPAP 以及 MV 七种通气策略，数据分析结果显示，综合 BPD 的发生率、死亡率和严重脑室出血、气胸等严重并发症考虑，LISA ＋ nCPAP 是最佳的无创通气策略，InSure ＋ nCPAP 可作为第二选择[31]。但是该项 Meta 分析纳入的研究依然较少，因此这一结论目前尚不足以作为证据进行推广，尚需进一步研究证实。

4 前景与展望

由以上大量临床数据显示，无创通气策略较 MV 可降低 BPD 或死亡的发生率，但是目前仍存在很多的问题。nCPAP 失败率和再插管率较高。随机对照临床研究显示，出生后 1 周有高达 45% ～ 50% 的高危患儿因 nCPAP 失败需插管[20-21, 30]。孕周越早出生的早产儿失败概率越高，COIN 研究显示，孕 25 ～ 26 周出生的早产儿，失败率高达 60%[20]。对于 nCPAP 高失败率的患儿较早使用 PS 或 MV 是必要的，可减少 MV 的使用，又可以充分地发挥无创通气减少 BPD 发生率的优势。此外，除无创通气策略外，很多学者提出保护性通气策略，通过控制潮气量、吸气压、吸气频率和吸入氧浓度来避免以上提到的 MV 相关性肺损伤，从而避免 BPD 的发生。然而目前尚无大样本临床随机对照研究比较最佳保护性通气策略与无创通气对于 BPD 以及相关并发症及预后的疗效。保护性通气策略和无创通气策略不是非彼即此的关系，应根据患儿的实际情况慎重选择。首先应根据个体情况尽可能避免需气管插管的 MV，选择无创通气；对于可以优先使用无创通气的早产儿应选择最合适的、创伤最小的无创通气治疗策略（LISA ＋ nCPAP 或 InSure ＋ nCPAP）；对于预期具有高 nCPAP 失败率的早产儿，应尽早使用 MV，并选择最适合的保护性通气策略。总之，预防 BPD 的发生应最大程度避免气管插管，个体化地选择无创通气的治疗策略，必要时及早使用保护性有创通气策略，从而最大限度地避免肺损伤，减少 BPD 的发生。

参考文献：

[1] Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, *et al.* Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1 500 grams from 2000 to 2009[J]. Pediatrics, 2012, 129(6): 1019-1026.

[2] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012[J]. J Am Med Assoc, 2015, 314(10): 1039-1051.

[3] Kugelman A, Reichman B, Chistyakov I, *et al.* Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population-based study[J]. Pediatrics, 2007, 120(4): E788-E794.

[4] Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2009, 14(6): 391-395.

[5] Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, *et al.* Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months - results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms[J]. J Am Med Assoc, 2003, 289(9):

1124-1129.

[6] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[7] Hua S, Zhang X, Zhang S, *et al*. Effects of different ventilation strategies on lung injury in newborn rabbits[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(11): 1103-1112.

[8] Yoder BA, Coalson JJ. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm baboon models[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(12): L970-L977.

[9] Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical ventilation and bronchopulmonary dysplasia[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(4): 781-796.

[10] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, *et al*. High inflation pressure pulmonary-edema - respective effects of high airway perssure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 137(5): 1159-1164.

[11] Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, *et al*. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in youngrabbits[J]. J Appl Physiol, 1989, 66(5): 2364-2368.

[12] Peng W, Zhu H, Shi H, *et al*. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(2): F158-F165.

[13] Berger J, Bhandari V. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term mouse models[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(12): L936-L947.

[14] O'Reilly M, Thebaud B. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term rat models[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(12): L948-L958.

[15] D'Angio CT, Ryan RM. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm and term rabbit models[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(12): L959-L969.

[16] Vento M, Moro M, Escrig R, *et al.* Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease[J]. Pediatrics, 2009, 124(3): E439-E449.

[17] Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, *et al*. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy[J]. Pediatrics, 2013, 132(6): E1488-E1496.

[18] Miller TL, Zhu Y, Markwardt S, *et al*. Dissociation between the effects of oxygen and pressure on matrix metalloproteinase-2, -7, and-9 expression in human airway epithelial cells[J]. Am J Perinatol, 2008, 25(8): 481-489.

[19] Makena PS, Gorantla VK, Ghosh MC, *et al*. Lung injury caused by high tidal volume mechanical ventilation and hyperoxia is dependent on oxidant-mediated c-Jun NH2-terminal kinase activation[J]. J Appl Physiol, 2011, 111(5): 1467-1476.

[20] Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, *et al*. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants[J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 700-708.

[21] Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, *et al*. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants[J]. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1970-1979.

[22] Schmolzer GM, Kumar M, *et al*. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis[J]. Br Med J, 2014, 348: g58-g58.

[23] Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive ventilation with *vs* without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Pediatr, 2015, 169(8): 731-739.

[24] Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, *et al*. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis[J]. Br Med J, 2013, 347: f5980-f5980.

[25] Fischer HS, Buhrer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2013, 132(5): e1351-e1360.

[26] Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11: D1456-D1456.

[27] Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2: D511-D511.

[28] Kribs A, Roll C, Goepel W, *et al*. Nonintubated surfactant application *vs* conventional therapy in extremely preterm infants a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Pediatr, 2015, 169(8): 723-730.

[29] Nayeri FS, Esmaeilnia Shirvani T, Aminnezhad M, *et al*. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge[J]. Acta medica Iranica, 2014, 52(8): 596-600.

[30] Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, *et al*. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates[J]. Pediatrics, 2011, 128(5): E1069-E1076.

[31] Isayama T, Iwami H, McDonald S, *et al*. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc, 2016, 316(6): 611-624.
[32] Sandri F, Plavka R, Ancora G, *et al*. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants[J]. Pediatrics, 2010, 125(6): E1402-E1409.
[33] More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants a meta-narrative review[J]. J Am Med Assoc Pediatrics, 2014, 168(10): 901-908.
[34] Göpel W, Kribs A, Ziegler A, *et al*. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2011, 378(9803): 1627-1634.
[35] Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, *et al*. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2013, 131(2): E502-E509.
[36] Oncel MY, Arayici S, Uras N, *et al*. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101(4): F323-F328.
[37] 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.
[38] 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: D5384-D5384.

（责任编辑：雷　玲）

FDA 批准 ivosidenib 治疗 *IDH 1* 突变的急性髓细胞白血病

2018 年 7 月，FDA 批准 ivosidenib（Tibsovo）用于治疗异柠檬酸脱氢酶 1（*IDH 1*）突变的复发或难治性急性髓细胞白血病（AML）成人患者。本品是首个 IDH 1 抑制剂类药物，FDA 同时批准一款诊断试剂用于检测 AML 患者的 *IDH 1* 基因突变。

AML 疾病进展快，并能导致血液及骨髓中异常白细胞快速增殖。美国国立卫生研究院国家癌症研究所估计，2018 年预计新增 1.952 万例 AML 患者，死于该疾病的患者可能达到 1.067 万例。

本品通过降低肿瘤代谢物 2- 羟基戊二酸（2-HG）的异常产生而发挥作用，从而导致肿瘤细胞分化。通过已获批的诊断试剂检测出血液或骨髓中存在 *IDH 1* 基因突变者可适用本品治疗。

本品的有效性基于一项纳入 174 例 *IDH 1* 突变的复发或难治性 AML 患者参与的单臂研究。研究观察了完全缓解者（CR，治疗后无临床表现及外周血计数完全恢复）及完全缓解部分血液学恢复者（CRh，治疗后无临床表现与外周血计数部分恢复）的比例。结果显示，平均随访 8.3 个月时，CR 或 CRh 患者占比 32.8%，且平均持续 8.2 个月。研究初期，110 例因 AML 需输血或输注血小板的患者中，37% 的患者接受本品治疗后可维持至少 56 d 不需输血治疗。

本品的常见不良反应包括疲劳、白细胞计数增加、关节疼痛、腹泻、呼吸短促、四肢肿胀、恶心、口腔或咽喉疼痛或溃疡、心律失常、皮疹、发热、咳嗽、便秘。本品对新生儿可造成伤害，不适用于哺乳期女性。

本品的处方信息包括一项黑框警告，提示本品可能导致一种被称为分化综合征的严重不良反应，后者具有致死性。分化综合征可能出现包括发热、呼吸困难、急性呼吸窘迫、肺部炎症、胸膜或心包积液、体质量快速增加、肿胀（外周性水肿）、肝、肾或多器官功能障碍等症状。疑似出现以上症状时，医生可使用皮质类固醇激素治疗，并密切观察患者直至症状消失。其他严重警告包括可能导致 QT 间期延长，威胁患者生命，因此治疗期间应进行心电图检查；还应进行神经系统监测，以避免发生吉兰 - 巴雷综合征。

（编译自：https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm614115.htm）