**一氧化氮对儿童和成人患者CPB术后转归的有益作用:一项2897例患者的系统回顾和Meta分析**



**翻译：吴彬 重庆医科大学附属第一医院**

**审校：吴俊 海军军医大学附属长海医院**

**摘要**

**目的** 探讨体外循环期间吸入一氧化氮(NO)对死亡率、机械通气时间、体外循环时间、重症监护病房(ICU)停留时间和住院时间的影响。

**方法** 根据PRISMA指南，检索了4个电子数据库(PubMed、EMBASE、Cochrane Library和Web of Science)截至2023年3月4日的文献。研究方案在PROSPERO数据库中注册，ID: CRD42023423007。使用Review Manager软件，我们以风险比(rr)或平均差(MD)和置信区间(CIs)报告结果。

**结果** 荟萃分析共纳入17项研究，共计2897例患者。总体而言，NO组与对照组比较，死亡率(RR = 1.03, 95% CI 0.73~1.45; P= 0.88)或体外循环时间(MD = - 0.14, 95% CI - 0.96 ~ 0.69; P=0.74)差异无统计学意义。NO组的重症监护病房停留天数显著低于对照组(MD = - 0.80, 95% CI - 1.31~ -0.29; P= 0.002)。根据敏感性分析获得住院时间的差异性结果(无敏感性[MD =−0.41,95% CI−0.79~−0.02; P= 0.002]; P= 0.04)与有敏感性(MD =−0.31,95% CI−0.69 ~ 0.07; P = 0.11〕。亚组分析显示，在儿童中，NO在缩短机械通气时间方面显著优于对照组(MD =−4.58, 95% CI−5.63 ~−3.53; P<0.001)。

**结论** 体外循环中使用吸入型NO可缩短患者在重症监护病房的住院时间，在儿童患者中应用可缩短机械通气时间。

**关键词：** 一氧化氮; 体外循环; CPB

**前言**

体外循环(CPB)是通过暂时用机器代替心脏和肺来维持身体的血供和氧供的一个治疗过程。CPB一般应用于需要行冠状动脉搭桥术、动脉瘤手术、心脏移植、心脏瓣膜手术或肺移植的患者。当血液通过CPB回路的合成表面时，血小板将被激活和消耗。除了输注血液制品的原因外，血小板活化也是CPB过程中导致的严重炎症反应的一个因素。这种严重炎症反应可能导致如呼吸衰竭、肾功能不全、出血问题、认知功能障碍、肝功能改变、心肌损伤和多器官功能衰竭等术后并发症。CPB降低了血管一氧化氮(NO)的生物利用度，部分原因是由于NO被清除(通过血管内溶血的脱氧反应)。NO是一种内源性抗炎介质，可以调节内皮功能和微血管炎症。当NO与血小板细胞内受体结合时，它具有抑制血小板活化和聚集的功能。在先天性心脏病和心脏手术患者的原发性和继发性肺动脉高压中，吸入NO已被证明可促进肺血管扩张。目前，几项随机试验旨在研究NO对CPB患者心肌损伤的潜在保护作用。从治疗的角度来看，确定理想的NO剂量范围对于成人心脏手术至关重要，因为许多需要一氧化氮治疗的患者可能出现严重不良反应，并且伴随常规治疗的失败。对于易受NO影响的患者，及时吸入适量NO治疗可能会消除CPB的副作用，在某些情况下甚至可以挽救生命。目前，一些报道关于NO的临床试验，结果并不一致。此外，NO被用于儿童先天性心脏病的手术矫正，术中可能出现低心排综合征，导致多器官功能衰竭。在成人，NO被应用于其他情况，如心脏瓣膜置换术或修复手术。然而，值得一提的是，据报道，在成人人群中，低心排血量综合征的发病率在2% ~ 27%之间。在儿童人群中，报道的发病率在17% ~ 67%之间。因此，有必要强调在成人和儿童中NO使用的区别。

因此，我们进行了一项新的系统综述和荟萃分析，以比较CPB期间吸入NO和不吸入NO的标准治疗的成人和儿童的死亡率、机械通气时间、住院时间和重症监护病房时间以及CBP持续时间差异。

**方法**

在报告这篇系统综述和荟萃分析时，我们遵循了PRISMA声明指南。所有步骤均按照Cochrane Handbook of system Review and Meta-analysis of Interventions (version 5.1.0)完成。本综述方法在进行综述之前建立，未观察到与方案的显著偏差，并在PROS-PERO数据库中注册，ID: CRD42023423007。完整的PRISMA检查表见补充文件1。

**纳排标准**

我们将符合以下标准的研究纳入本综述:

1. 人群:接受体外循环的患者。

2. 干预措施:在体外循环期间给予NO。

3. 对照组:不给予NO的标准治疗。

4. 结果:

(1)主要结局:死亡率和机械通气时间

(2)次要结果:在医院和重症监护病房(ICU)的住院时间以及CBP的持续时间

5. 研究设计:包括临床试验和随机临床试验。

我们排除了未发表的数据、综述、病例报告、社论、会议摘要、研究工具、动物研究和影像学研究以及CBP后接受NO治疗的患者。本研究对研究语言无限制。

**搜索策略**

我们检索了以下电子医学数据库:Embase、PubMed、Web of Science和Cochrane Library，检索时间从建库至2023年3月4日。可在(补充文件2)中获取搜索查询。

**筛选和数据提取**

从数据库中检索带摘要的引文，插入Rayyan数据库。我们在筛选前排除了重复的文献。每两名作者组成一个团队，被筛选出的研究被平均分配，以评估其相关性。一旦发生冲突，就会提出第三种意见来解决，而且是基于阅读原文。再接下来就是检索完整的文章，然后根据全文来确定该研究是否符合我们的荟萃分析的最终条件。然后，我们在主要和次要结局的统一表格中分别从相应的研究中提取两份数据。

**偏倚风险评估**

由两名独立的作者使用偏倚风险2 (RoB 2)工具对筛选的研究进行质量评估，分歧经协商一致解决。我们对以下领域进行了单独评估，并将其分级为“低风险”、“高风险”或“无信息”:随机化过程、与预期干预的偏差、缺失的结局数据、结局测量和对报告结果的选择。

**数据分析和综合**

采用Review manager 5.3软件进行统计学分析。采用随机效应模型计算死亡率二元结局的合并风险比(RR)和95%可信区间(CI)。它在合并估计值中考虑了较大的标准误，因此适用于不一致或有争议的估计值。我们估计了机械通气时间、ICU和住院时间以及CPB持续时间的平均差值(MD)和95% CI。如果连续变量用中位值和四分位距表示，则根据Hozo等所述的中位值、四分位距和样本量计算均值和标准差。对于异质性，采用卡方检验评估研究间的统计学异质性。然后采用卡方统计量计算*I-squared。*卡方检验的*P*值小于0.1被认为存在显著异质性。*I-square*值大于或等于50%表示具有高度异质性。对于缺失的变量，我们使用了配对缺失。我们进行了亚组分析，以调查吸入NO的影响是否在儿童和成人之间有所不同。我们进行了敏感性分析，以确定效应量的稳健性，方法是每次删除一项研究，以检查证据的强度，并确保总体结果没有改变。

**结果**

**搜索结果和研究选择**

通过电子检索，确定了6473篇引文。排除重复文献1794篇，最终纳入4083篇文献进行评价。通过阅读标题和摘要，排除了4649项不合格的研究，最终确定了30项可能符合纳入标准的研究，并通过阅读全文进行了评估。有一项中文研究因语言障碍未检索到全文;因此，有29项研究进行了全文阅读。12项研究由于缺乏对照组、没有报告所需的结果、比较了不同的NO给药途径、撤回的临床研究或临床试验方案而被排除。最终有17项研究(n = 2897例患者)符合纳入标准。图1显示了文献选择过程和研究排除原因。

**单个研究的特征**

表1和表2总结了纳入研究的特征和结局。这些研究因患者的情况和NO剂量而异。我们还根据患者的年龄对这些研究进行了分组。10项研究涉及成人，7项研究涉及儿童、婴儿和新生儿。

**偏倚风险和质量评价**

纳入的大部分研究(13 / 17)显示总体偏倚风险较低，仅4篇文献显示偏倚风险较高。质量评价如图2所示。

**结果**

**死亡率**

对7项研究的总体效果分析显示，NO组与试验组之间的风险比不显著(RR =1.03, 95%CI 0.73~1.45; P =0.88)，不存在异质性(I2=0%，P =0.44)。亚组分析也显示成人(RR=0.87, 95%CI 0.50~1.49; P =0.60)与儿童组(RR = 1.61, 95% CI 0.40~6.46; P =0.50)之间无显著差异(图3a)。

**机械通气持续时间(小时)**

8项研究观察到两组的机械通气时间有显著差异(MD=-3.04, 95% CI- 5.42~- 0.67; P=0.01)，且具有高度特异性(I2=90%，P <0.001)(图3b)。异质性未得到解决。亚组分析也显示成人组差异无统计学意义(MD=−0.72, 95% CI−2.28~0.85; P=0.37)，存在异质性(I2=62%，P=0.05)。排除Prendergast等人的研究后，异质性减小至I2=48%，P=0.15，但总体结果未发生变化。然而，儿童组比对照组更倾向于NO治疗 (MD=-4.58, 95% CI为-5.63 ~ -3.53; P<0.001)，无异质性(I2=0%，P=0.64)(图3b)。

**ICU时间(天)**

10项研究的总体效果显示，NO组患者在ICU的住院天数明显低于对照组(MD=-0.80, 95%CI为-1.31~-0.29; P=0.002)，具有高度异质性(I2=95%，P< 0.001)(图4a)。在成人中，结果在显著趋势线上也有利于接受NO(MD=-0.79, 95% CI=-1.59~0.01; P=0.05)，且具有高度异质性(I2=93%，P<0.001)(图4a)。然而，在排除Kamenshchikov等人研究后，结果变得不具有显著性(MD=-0.37, 95% CI -0.78~0.03; P=0.07)，异质性降低至I2=*66*%，P=0*.02(图4b)。*在儿童中，结果不显著(MD=-0.83, 95%CI -1.74~0.07; P=0.07)，具有高度异质性(I2=97%，P <0.001)(图4a); 然而，在排除Schlapbach等人研究患者人数最多)后，结果明显有利于NO (MD=-1.29, 95%CI -1.53~ -1.04; P<0.001)，且无异质性(I2=0%，P= 0.38)(图4c)。

**住院时间(天)**

分析11项研究显示，NO组住院时间显著缩短(MD=-0.41, 95%CI= -0.79 ~ - 0.02; P=0.04)，具有高度异质性(I2=91%，P<0.001)(图5a)。然而，将Kamenshchikov等人研究从成人组中排除，结果总体上不显著(MD= -0.31, 95%CI - 0.69~ 0.07;P = 0.11)(图5b); 同样，如果我们从儿童组中删除Christopher等人、Kolcz 等人或Schlapbach等人的研究中的任何一项，住院时间的减少并不显著，异质性仍然很高。亚组分析也在成人(MD=-0.52, 95%CI - 1.14 ~ 0.09; P=0.10)和儿童(MD=−0.29, 95%CI−0.90~0.33; P=0.36)中显示了类似的不显著性结果，具有高度异质性（分别为I2=9%，P< 0.001以及I2= 93%，P< 0.001）(图5a)。

**CBP时间(分钟)**

9项研究的总体效果分析显示，NO对CBP持续时间的变化没有显著影响(MD=-0.14，95%CI -0.96~0.69; P=0.74)，具有高度异质性(I2=94%，P< 0.001)(图6a)。亚组分析显示，两组中成人和儿童均未报告CBP持续时间的显著差异(MD =-0.68, 95%CI -1.57~0.21; P=0.13; MD=0.30, 95%CI−0.83~1.44; P= 0.60)(图6a)。两组的异质性高。将Pichugin的研究从成人分析中剔除，显示出有利于NO的显著趋势线(MD=-1.00, 95%CI- 2.01~0.01; P=0.05)，具有高度异质性(I2=81%，P=0.006)(图6b)。排除Christopher等人的研究(最大样本量)后，儿童组的敏感性问题得到解决(I2=0%，P=0.59)，结果仍然不显著(MD=-0.12, 95% CI -0.42~0.17; P=0.41)(图6c)。

**纳入研究的发表偏倚**

我们发现评估机械通气时间、ICU住院时间、住院时间和CPB持续时间的漏斗图不对称，如图7所示，表明由于文献不足和异质性，可能存在发表偏倚。

**讨论**

这项系统回顾和荟萃分析显示，在CPB期间接受吸入NO治疗的患者与未接受NO吸入治疗的患者的结果有显著差异。结果表明，给予吸入NO与整体较低的ICU和住院时间以及较短的机械通气时间有关，特别是在儿童中。NO不影响死亡率或CBP持续时间。敏感性分析显示，NO对减少儿童ICU时间和总住院时间的影响不显著。因此，我们建议在更大的样本量上进行进一步的研究，以获得更有力的证据来证明NO的有益影响。

基于分别涉及16名和198名儿童的两项试验，提出在儿童CPB术中使用NO。前者研究发现NO对减少ICU时间和缩短机械通气时间有有益作用，而后者证实降低< 2岁的儿童中低心输出量综合征的发生率。然而，先前发表的针对1364名> 2岁儿童的大型试验报告的结果显示，接受CPB期间NO治疗的儿童与未接收NO治疗的儿童在28天或无呼吸机天数内的死亡率没有显著差异。根据我们的研究，我们有强有力的证据表明，在死亡率和机械通气时间方面，儿童中吸入NO组比对照组更低。在敏感性分析中，排除大型试验会改变ICU住院时间的结果，对住院时间的敏感性分析结果不显著。

Taylor等人的一项成人研究强调，尽管观察到NO使用后氧合情况得到初步改善，但缺乏长期益处，并且NO对死亡率、机械通气持续时间或ICU住院时间、住院时间(通过敏感性分析)和CPB持续时间无显著影响。

之前的一项包含5项研究和579名患者的荟萃分析报告NO治疗与住院或ICU住院时间之间没有关联。我们在敏感性分析中获得了类似的结果。值得一提的是，作者的主要目的是评估相对NO治疗后急性肾损伤的风险，CPB期间是否给予NO治疗。我们的纳入标准只确定了两项研究符合肾脏替代治疗分析的条件; 然而，我们没有看到显著差异(RR = 0.51, 95% CI 0.13~2.02; P=0.34)。

此外，Elnaiem 等人最近的一项荟萃分析调查了6项研究。该研究共纳入了1666名接受心脏手术的儿童，在CBP期间使用NO减少机械通气时间方面与我们的研究结果相当。此外，他们显示术后IL-6和TNF-α的水平降低(分别为P < 0.001和P=0*.*05)。两项研究结果一致表明，尤其是对儿童，NO的使用是有益的。

之前Lincoln等人提出了一个潜在的理论基础。作者将儿童和成人急性呼吸窘迫综合征之间的差异，与出生后（直至达到成年身高）肺发育持续进展联系起来。这一过程涉及调控出生后肺成熟的多种因素，以及与炎症、细胞凋亡、肺泡液体清除和组织修复相关的机制。因此，与成人相比，儿童具有独特的遗传和蛋白表达基础框架。基于这一前提，Hunt等人提出了一个假设，认为疾病状态在所有年龄组中并不统一，作者提出年龄对治疗的反应，特别是吸入NO，可能会表现出变化。

**优势和局限性**

本研究的主要优势之一是样本量大，这增加了研究结果的可靠性。此外，使用荟萃分析技术使我们能够汇总来自多项不同研究的数据，并在统计学上严格综合结果。这有助于提高研究的效力，并降低一类错误的风险。然而，应该指出本研究的一些局限性。首先，一些分析具有轻度至高度异质性，即使使用随机模型效应，这也可能限制研究结果的普遍适用性。这种异质性可能是由于患者人群、临床状况、手术技术、持续时间和术后管理策略的差异。纳入的一些研究显示出较高的偏倚风险。最后，本研究没有报道一些相互竞争的终点，如肾脏替代治疗，不同剂量的影响（大多数剂量为20PPM）或NO持续时间。

**结论**

这项系统综述和荟萃分析表明，在体外循环期间吸入NO可降低儿童ICU总住院时间，并可能减少机械通气的时间。NO不影响死亡率、住院时间或体外循环时间，这提示需要进行更多的高质量研究来验证这些结果。