

基于 APOSTEL 系列研究早产保胎药物治疗临床试验方法学的分析与探讨[△]

杜博冉^{1*}, 史湘君², 张雪艳¹, 王爱华¹, 阴赓宏^{1#}, 冯欣^{1#2} (1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院风湿免疫科, 北京 100070)



中图分类号 R984 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1163-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.003

摘要 目的:通过对早产保胎治疗结局评估(APOSTEL)系列研究进行分析,对早产保胎治疗临床试验方法学进行分析及探讨,为我国进一步开展保胎药物相关研究提供借鉴与参考。方法:针对 APOSTEL 系列研究中研究方案所涉及的研究类型、纳入与排除标准、结局指标、样本量设定和药物方案等因素进行分析。同时结合 APOSTEL 研究成果的主要结果及结论,针对保胎药物临床研究中的方法学设计进行分析及探讨。结果:APOSTEL 系列研究多采用前瞻性及时随机的对照研究,试验设计在妊娠周期、宫缩强度和宫颈长度的诊断应用方面与我国指南有一定区别;中介范围宫颈长度的患者应用纤连蛋白实验进行诊断;排除标准包括急需分娩的临床指征、不可避免的胎儿不良结局、药物禁忌证;预计纳入样本量的计算方面,国家范围内的研究应用绝对比例的改善,而国际间研究以相对比例进行计算。试验组和对照组的药物治疗方案多与各国指南相似,其对于药物延迟治疗的方案设计可作为参考。结论:参考 APOSTEL 系列研究可进一步完善相关临床设计,依据本国国情开展高质量的早产药物保胎治疗临床研究的设计及实施。

关键词 早产保胎治疗结局评估;保胎治疗;硝苯地平;阿托西班;方法学设计

Analysis and Discussion on Clinical Trial Methodology of Tocolysis for Premature Delivery Based on APOSTEL Clinical Trials[△]

DU Boran¹, SHI Xiangjun², ZHANG Xueyan¹, WANG Aihua¹, YIN Chenghong¹, FENG Xin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 2. Dept. of Rheumatology and Clinical Immunology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze and discuss the clinical trial methodology of tocolysis through analysis of the series of studies on assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labor (APOSTEL), so as to provide references for further research on tocolysis drugs in China. **METHODS:** Factors such as study type, exclusion criteria, outcome indicators, sample size and drug regimen in series of studies of APOSTEL were analyzed. Based on main results and conclusions of APOSTEL, the methodological design of clinical research on tocolysis drugs was analyzed and discussed. **RESULTS:** The series of studies of APOSTEL were designed as prospective and randomized controlled trials, the design of test was different from the guidelines in China in the diagnosis of pregnancy cycle, contraction intensity and cervical length. Patients were included with diagnosis of intermediate cervical length and fibronectin test. Exclusion criteria were used to exclude clinical indications of urgent delivery, neonates with congenital malformations and drug contraindications. In terms of the calculation of the expected number of participants, there was an improvement in the absolute proportion of national research applications, while international research was calculated

[△] 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 72204170);北京市属医院科研培育项目(No. PZ2021028);北京市医院管理中心临床医学专项经费资助项目(No. ZYLX202119);广东省药品不良反应监测中心委托业务项目(No. 委 31);中国药学会医院药学专业委员会医院药学科专项资助项目(No. CPA-Z05-ZC-2022-002);北京药学会临床药学研究项目(No. LCYX-2022-06);首都医科大学附属北京妇产医院北京妇幼保健院“优青人才”计划专项经费资助项目(No. YQRC201813);北京药理学智慧药学专项项目(No. 320. 6750. 2020-08-48)

* 主管药师。研究方向:药剂学,临床药学。E-mail:dbr@ccmu.edu.cn

通信作者 1:主任医师。研究方向:妇产科。E-mail:yinchh@ccmu.edu.cn

通信作者 2:主任医师。研究方向:临床药学。E-mail:fengxin1115@ccmu.edu.cn

based on relative proportion. Drug regimen of the experimental group and control group was mostly similar to the national guidelines, and the regimen design of drug delay therapy could be used as the reference. CONCLUSIONS: Referring to the series of studies of APOSTEL can further improve the relevant clinical design, and carry out design and implementation of high-quality clinical trials on tocolysis drugs for premature delivery according to the national conditions.

KEYWORDS APOSTEL; Tocolysis; Nifedipine; Atosiban; Methodology design

早产是产科相关的重要疾病之一,如何预防及治疗早产一直是妇产科临床研究的重点和难点^[1]。阿托西班作为新型早产保胎治疗药物,其安全性较传统早产治疗药物更为突出^[2]。但相对高昂的价格使其临床应用存在一定争议^[3]。目前,阿托西班已在我国上市并应用,同时我国仿制药亦进入临床应用,但对于阿托西班治疗早产的有效性 & 经济性,我国尚缺乏相关高质量的临床研究。如何依据我国国情,开展相关早产保胎药物治疗的临床试验设计,针对相关保胎药物开展遴选及评估,日益成为妇产科临床药理学所关注的重点^[4]。早产保胎治疗结局评估(APOSTEL)系列研究自2009年起即以早产相关治疗为主线^[5],针对硝苯地平、阿托西班等治疗手段开展临床评估,其研究方案的设计随着研究的不断推进亦在不断完善。同时,研究者通过对每期研究结果的评估,进一步丰富研究方案的相关设定^[6]。本研究通过对早产中保胎治疗系列研究APOSTEL进行分析,比较方法学设计方案及研究结果对方案调整的影响,评估保胎药物在临床试验设计中所需关注的要点,为我国进一步开展相关保胎药物临床评价提供借鉴及参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究者对APOSTEL系列研究相关研究方案(protocol)及成果相关已发表文献进行检索及收集,通过双人核对及评估,针对APOSTEL系列研究内容进行筛选及信息提取。

1.2 APOSTEL系列研究中研究方案相关方法学分析

针对APOSTEL系列研究方案相关设计要点进行分析,包括研究作者、研究年份、研究目标、纳入标准、排除标准、统计学预计纳入样本量、试验组与对照组干预措施、结局指标、研究类型和时间跨度。

1.3 APOSTEL系列研究中研究成果及对方法学设计的反馈

通过对APOSTEL系列研究相关研究成果报告的研究作者、研究年份、主要结果和研究结论等内容进行评估,总结对比研究方案相关要点,分析研究成果对于研究方案的改进及影响。

2 结果

2.1 APOSTEL相关研究方案的主要特点及设计

APOSTEL系列研究所发表的研究方案自2009年起,共有6项针对早产相关治疗,最新版为2019年发布的关于评估阿托西班治疗晚期早产患者的临床评估。研究从I期前瞻性队列研究,发展为国家范围内的多中心、随机对照研究,8期研究则为国际间多中心、双盲、随机对照研究,其试验设计的复杂性 & 执行难度逐渐增大,见表1。

2.1.1 研究目标:研究目标的设定方面,I期评估纤连蛋白实验(fFN)对于先兆早产的诊断价值,在试验设计中初步探讨了硝苯地平的治疗可能;进而在II、III和IV期探讨硝苯地平和阿托西班对于先兆早产患者的保胎效果评估;VI期研究以子宫托作为治疗手段进行评估;8期研究中依旧以阿托西班作为治疗手段,评估其对晚期早产患者的治疗效果。

2.1.2 纳入标准:纳入标准中从早期研究方案较为模糊的诊断定义,到后期系列研究中逐渐细化,主要标准包括患者年龄 ≥ 18 岁,妊娠周期基本波动于24~34周,宫缩强度为每30 min至少3次宫缩,同时合并,(1)宫颈长度 $\leq 10\sim 15$ mm;(2)宫颈长度 ≤ 30 mm, $\geq 10\sim 15$ mm,fFN试验阳性;(3)胎膜早破,单胎双胎均纳入研究。8期研究中,如无法测量宫颈长度,fFN阳性或胰岛素样生长因子结合蛋白1(Actim Partus试验)阳性亦可纳入。

2.1.3 排除标准:排除标准的设定方面,主要包括因母体因素需立即分娩,如溶血肝功能异常血小板减少综合征(HELLP综合征)、子痫前期、妊娠期高血压疾病、早产临产和宫口开 ≥ 3 cm等;胎儿不良因素,如胎儿窘迫、宫内感染、严重先天畸形和胎儿染色体异常等;已进行相关保胎药物治疗或存在治疗药物禁忌证。

2.1.4 统计学预计纳入人数:样本量计算方面,系列研究均以 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ 为标准,在国家范围内的多中心、随机对照研究中,试验组对结局的改善多以绝对比率为标准,如将复合新生儿发病率从25%降至14%。8期研究作为国际间多中心研究,则选择以相对比率为标准,如达到40%的改善效果,表示对照组若为10%的发生率,则试验组的疾病发生率为6%,同时考虑脱落率及失访的影响。

2.1.5 试验组与对照组干预措施:干预措施的设定中,主要以48 h作为先兆早产保胎治疗周期,II期研究中以硝苯地平维持治疗作为目的,其周期为14 d,硝苯地平日剂量为80~120 mg,每6 h给药1次;阿托西班则按照常规6.75 mg负荷量后,前1~3 h以18 mg/h给药,后45 h以6 mg/h持续滴注。

2.1.6 结局指标:主要结局指标多选取新生儿不良结局或37周前早产发生,次要结局指标以孕产妇不良妊娠结局及新生儿重症监护室(NICU)相关监测指标为主。

2.2 APOSTEL相关研究成果及对方法学设计的影响

APOSTEL系列研究的I期及II期结果中,尽管硝苯地平对于先兆早产的保胎治疗及持续治疗未显示出明显改善,但研究者通过上述两期试验基本建立了先兆早产的临床工作流程,III期研究方案设计中对于I期及II期的标准亦进行了承

表 1 APOSTEL 系列研究方案特点比较

Tab 1 Comparison of method characteristics of APOSTEL

APOSTEL 系列研究	研究作者 (年份)	研究目标	纳入标准	排除标准	预计纳入人数	试验组及对照组	结局指标	研究类型	时间跨度
I 期	Vis 等 (2009 年) ^[5]	评估 fFN 对于先兆早产的诊断价值	妊娠 24~34 周胎膜完整的先兆早产患者	排除外阴道出血, 宫颈环扎, 宫颈扩张 >3 cm, 既往因妊娠先兆早产接受治疗的患者。其他排除标准包括高血压、硝苯地平禁忌证和胎儿窘迫, 或可能导致 7 d 内终止妊娠的患者	队列拟纳入纤维蛋白 (FN) 阴性患者 (110 例单臂), 把握度 80%, 非劣效下, 早产 <7 d 比例差异的 95% 单侧 CI 上限将在 7.5% 的预定边界, 队列预计纳入 660 例患者	宫颈长度 10~30 mm 且 fFN 阴性的患者, 将随机分为保胎组及安慰剂组。保胎组患者给予硝苯地平剂量 80~120 mg 治疗 48 h	主要研究结局为入组日后 7 d 内分娩的延长时问, 次要结局终点为新生儿死亡率、新生儿发病率、孕产妇发病率 (硝苯地平副作用)、费用及与健康相关生活质量	前瞻性队列研究	2009 年 12 月至 2012 年 8 月
II 期	Roos 等 (2009 年) ^[7]	评估妊娠 26 ⁺⁰ ~32 ⁺² 周末进行保胎及促肺治疗的先兆早产患者。单胎及多胎患者均纳入研究结局	妊娠 26 ⁺⁰ ~32 ⁺² 周末进行保胎及促肺治疗的先兆早产患者。单胎及多胎患者均纳入研究结局	产妇排除标准包括宫内感染指征、前置胎盘、急需分娩的患者 (HELLP 综合征或子痫前期)、产妇产前高血压、硝苯地平禁忌证。胎儿排除标准包括胎儿窘迫 (超声心动图异常、生物物理剖面异常)、严重先天性缺陷及宫内死亡	基于复合新生儿发病率降低 11% (从 25% 降至 14%) 标准计算, α 为 0.05, 把握度为 0.80 的双侧检验, 随机纳入 406 例患者 (203 例单臂)	患者随机分为硝苯地平治疗组及安慰剂组, 持续 12 d。试验启动用药为初始治疗 48 h 后, 一般为硝苯地平或阿托西班。给药方案每 6 h 给予硝苯地平口服剂型 20 mg, 1 日剂量 80 mg。第 10~12 日由 60 mg/d 逐渐减至 20 mg/d, 第 13 日停药	主要结局指标为新生儿死亡率及复合新生儿发病率, 包括慢性肺部疾病、严重脑室内出血 >2 级、脑室周围白质软化 >1 级、出生后 6 个月已证实脓毒症和坏死性小肠结肠炎 (NEC)。次要结局指标包括分娩时胎龄、出生体重、支持通气时间 (d) 及补充氧量、新生儿重症监护住院时间, 至 3 个月校正年龄住院总时间及费用。同时比较 6 个月后的院外治疗时间 (d)	多中心、对照研究	2008 年 1 月至 2010 年 2 月
III 期	van Vliet 等 (2014 年) ^[8]	比较硝苯地平与阿托西班之间治疗妊娠 25~34 周先兆早产患者的保胎效果	研究纳入早孕高危孕产妇, 年龄 ≥ 18 岁, 妊娠 25~34 周。先兆早产的诊断标准包括每 30 min 至少 3 次宫缩, 同时 (1) 宫颈长度 ≤ 10 mm; (2) 宫颈长度 11~30 mm, fFN 阳性; (3) 胎膜早破。不考虑胎位, 单胎及双胎妊娠均纳入	排除标准包括保胎治疗的禁忌证 [严重阴道出血、胎儿窘迫或宫内感染征象、高血压或已使用降压药、心肌梗死 (<1 个月)], 不稳定型心绞痛, 宫颈环扎, 宫口开 >5 cm, 疑似染色体或结构异常的新生儿, 已进行 >6 h 的保胎治疗	样本量基于降低 10% 复合不良新生儿结局 (25% 阿托西班组, 15% 的硝苯地平组), $\beta = 0.2, \alpha = 0.05$, 随机纳入 500 例患者 (250 例单臂)	患者将随机给予硝苯地平或阿托西班治疗 48 h, 硝苯地平组第 1 h 给予 2 粒 10 mg 硝苯地平口服胶囊, 继而每 6 h 给予硝苯地平缓释剂 20 mg 持续治疗 47 h。第 1 h, 每隔 15 min 测量 1 次血压和心率。如果血压保持在正常范围内, 将继续治疗, 同时每 24 h 测量 4 次血压和心率。阿托西班组, 将给予 6.75 mg 的静脉注射冲击量, 第 1~3 h, 给予阿托西班 18 mg/h, 后 45 h, 将给予阿托西班 6 mg/h 静脉滴注治疗	主要结局为复合不良新生儿结局, 包括支气管肺炎发育不良 (BPD)、脑室周围白质软化症 (PVL) >1 级、脑室内出血 >2 级、NEC >1 级、血培养证明的败血症、院内死亡。次要结局包括分娩时间、分娩时胎龄、通气支持时间、新生儿重症监护住院时间、抽搐、呼吸暂停、窒息、已证实脑膜炎、气胸、至 3 个月校正年龄的住院总时间。同时比较导致试验终止的产妇死亡率和产妇不良反应差异	国家范围内多中心随机对照研究	2011—2014 年
IV 期	Nijman 等 (2016 年) ^[9]	探讨应用硝苯地平延长保胎治疗对比安慰剂对于未足月胎膜早破患者围产期结局及妊娠延长效果的改善	>18 岁妊娠 24 ^{+0/7} ~33 ^{+6/7} 周胎膜早破同时未进入产程的患者均可纳入	排除: 每 10 min 宫缩 3 次; 7 d 内既往应用宫缩抑制剂进行治疗 (允许 <6 h 的医院途中应用); 存在调整宫缩抑制剂治疗时机的临床症状; 胎膜早破已 >72 h; 绒毛膜羊膜炎或宫内感染征象; 胎儿窘迫征象; 胎儿存在重大先天性畸形; 存在硝苯地平应用的禁忌证; 因母体因素需立即分娩 (如高血压、HELLP 综合征或子痫前期等)	为降低不良围产期结局发生率, 安慰剂组 30%, 硝苯地平组 10%, 拟纳入 120 例患者 (60 例单臂, α 为 0.05, 把握度为 0.80)	治疗方案为每 6 h 口服硝苯地平缓释剂或安慰剂 20 mg。药物治疗持续至进入产程 (每 30 min >3 次宫缩), 最长持续治疗 18 d 或至妊娠 34 ⁺⁰ 周。18 d 的设置基于临床假设, 即 2 周的保胎效果即对围产期结局产生临床效果。糖皮质激素促肺治疗应于 <妊娠 34 周进行, 必要情况下可预防使用抗菌药物及硫酸镁	主要结局是围产期不良结局的总和, 包括围产期死亡、BPD、PVL >1 级、脑室内出血 >2 级、坏死性小肠结肠炎 (NEC) >1 级及培养证实的败血症。次要结局为出生体重、分娩妊娠周期、妊娠延长、通气支持时间、NICU 住院时间和住院总时间。同时导致试验终止的药物不良反应及宫内感染将会进行比较	国家范围内多中心随机对照研究	2012 年 10 月至 2014 年 12 月

APOSTEL 系列研究	研究作者 (年份)	研究目标	纳入标准	排除标准	预计纳入人数	试验组及对照组	结局指标	研究类型	时间跨度
VI期	Hermans 等 (2016 年) ^[10]	评估对于妊娠 24 ⁺⁰ -34 ⁺⁶ 周先兆早产产时非先兆临产患者,应用于宫颈托对于降低<妊娠 37 周的早产发生率的有效性	宫颈长度<15 mm, 或宫颈长度在 15~30 mm 同时 fFN 阳性,或因先兆早产入院 48 h 内尚未进入产程,单胎及双胎妊娠,妊娠 24 ^{+0/7} 周~34 ^{+6/7} 周胎膜完整的患者	排除胎膜破裂、宫内感染征(母体发热,胎心监护显示心动过速)、胎儿宫内窘迫征、胎儿存在重大出生缺陷,宫口开≥3 cm,退后>72 h,宫颈长度不足以放置子宫托	基于以往研究结果预计<37 周的早产减少 50%,研究共纳入 180 例患者(每组 90 例), $\beta=0.2, \alpha=0.05, <$ 妊娠 37 周的早产由 40% 降至 20%, 预计脱落率 10%, 纳入 200 例患者进行随机分组(每组 100 例),初步预计纳入单胎妊娠孕产妇,经过双胎妊娠依旧会纳入研究,其对于研究结论贡献较低	患者将给予宫颈托进行治疗,子宫托为双环形的无过敏、柔性树脂材料。经阴道检查后,助产士或产科医师将根据患者情况进行子宫托的放置	主要结局为胎龄 37 周前早产。次要结局包括不良围生儿结局、分娩时间、分娩妊娠周期、32 周及 34 周前早产、出生体重及百分位数、入院时间、NICU 入院率、产妇产后发病率、早产生儿入院时间、早产新征状再入院、母儿副作用、额外氧或支持通气时间及费用。结果将记录至 12 周校正年龄	国家范围内多中心开发标记的随机对照研究	无
8 期	Klumper 等 (2019 年) ^[6]	旨在评估阿托西班牙与安慰剂组相比,针对晚期早产患者(妊娠 30~34 周)降低新生儿死亡率及发病率方面是成本效率高的治疗措施	纳入年龄≥18 岁,虽然 30 ⁺⁰ ~33 ⁺⁶ 周的先兆早产患者。先兆早产诊断标准包括宫缩同时合并,(1)宫颈长度<15 mm;(2)宫颈长度 15~30 mm, fFN 阳性;(3)如无法测量宫颈长度,则 fFN 阳性或胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (Actim Partus 试验)阳性;(4)胎膜早破	排除存在保胎治疗相关禁忌证的孕产妇,包括胎儿窘迫征象、宫内感染临床征象、既往针对此次妊娠进行先兆早产及糖皮质激素促肺治疗、已知胎儿染色体或严重结构异常	基于 APOSTEL 3 研究数据,妊娠 30~34 周阿托西班牙治疗的不良围产期结局发生率为 6%,如达到 40% 的降低效果(对照组为 10%,阿托西班牙组为 6%),需随机纳入 1 438 例孕产妇, ($\beta=0.2, \alpha=0.05$), 预计 5% 脱落及失访, 预计纳入 1 514 例患者 (757 例单臂)	随机将患者分为阿托西班牙组及安慰剂组(0.9% 氯化钠溶液)治疗 48 h。阿托西班牙组给予 6.75 mg 静脉推注冲击量,第 1~3 h,给予阿托西班牙 18 mg/h,后 45 h 给予阿托西班牙 6 mg/h 静脉滴注治疗。如情况需要,可进行糖皮质激素、硫酸镁、抗菌药物治疗	主要结局指标为由围产儿住院死亡率和 6 种严重围产期疾病导致的不利围产结局:支气管肺发育不良 (BPD); PVL > 1 级;脑室内出血>2 级; NEC≥2 级;早产儿视网膜病变>2 级或需要激光治疗;血培养证实的败血症。次要婴儿结局包括 48 h 内出生率、出生时间、出生时胎龄、出生体重、有创机械通气时间、NICU 住院时间、抽搐、窒息、脑膜炎、气胸	国际间多中心双盲随机对照试验	无

接,见表 2。III 期研究中,研究者对先兆早产患者、患儿脑损伤、患者神经发育等方面分别发表了相关评价结果,其中 van Vliet 等^[15]于 2016 年发表于 Lancet 的论文,至今仍为先兆早产保胎药物治疗领域较高质量的研究成果。基于原始数据,再次对胎膜早破的先兆早产患者进行二次倾向性评分比较;同时针

对保胎药物阿托西班牙及硝苯地平进行药物经济学评价,其中保胎药物对于先兆早产患者及患儿的保胎治疗未体现出明显改善作用;阿托西班牙与硝苯地平对比,两者在治疗有效性方面无明显差异,由于阿托西班牙的价格明显较高,硝苯地平呈现更低的治疗成本,见表 2。

表 2 APOSTEL 系列研究相关研究成果
Tab 2 Comparison of main results of APOSTEL

APOSTEL 系列研究	研究作者(年份)	研究目标	主要结果	主要结论
I 期	Vis 等(2015 年) ^[11]	评估硝苯地平治疗宫颈缩短及 fFN 阴性的先兆早产患者的必要性	研究随机分为硝苯地平组 37 例患者及安慰剂组 36 例患者。硝苯地平组 3 例(8.1%) 7 d 内分娩,安慰剂组 1 例(2.8%) 7 d 内分娩(相差 5.3%, 单侧 95% CI 为 4.5%)。两组患者分娩妊娠周期中位数为妊娠 37 ⁺⁰ 周(四分位为妊娠 34 ⁺⁶ ~38 ⁺⁵ 周),妊娠 38 ⁺² 周(四分位为妊娠 37 ⁺⁰ ~39 ⁺⁶ 周)($P=0.008$)。硝苯地平组 3 例(8.1%) 存在不良结局,安慰剂组无不良结局发生。非随机组患者中亦观察到此类趋势	对于宫颈缩短及 fFN 阴性的先兆早产患者,应用硝苯地平进行保胎治疗相对安慰剂并未显示出优势
II 期	Roos 等(2013 年) ^[12]	评估硝苯地平的持续保胎治疗对于先兆早产患者的不良围产期结局是否具有改善作用	两组随机分配后的妊娠周期为(29.2±1.7)周。不良围产期结局组间并无显著差异,不良围产期结局硝苯地平组 11.9%(24/201, 95% CI=7.5%~16.4%) vs. 安慰剂组 13.7% (28/205, 95% CI=9.0%~18.4%) RR=0.87, 95% CI=0.53~1.45)	先兆早产患者,硝苯地平保胎治疗较安慰剂在降低不良围产期结局方面的差异无统计学意义($P<0.05$)。尽管硝苯地平组较安慰剂组不良围产期结局低于预期水平,硝苯地平可能存在的潜在益处不能排除,但其对于保胎治疗的益处此次并未体现
II 期	Lange 等(2015 年) ^[13]	评估 APOSTEL-II 试验的执行对于先兆早产患者住院时间的影响	平均住院时间分别为试验开始前 9.3 d, 试验进行中 8.4 d, 试验结束后 8.1 d。试验开始前与试验进行中的平均住院时间相比存在极显著统计学差异($P<0.001$)	对于 APOSTEL-II 试验研究期间,先兆早产患者的住院时间有所缩短,表明随机对照试验的执行对于日常流程操作存在影响
II 期	van Vliet 等 (2016 年) ^[14]	评估硝苯地平的持续保胎治疗对于新生儿神经发育的远期影响	276 例门诊患者中,135 例(52.5%) 患者完成了答卷,其中包括 170 例新生儿数据。2 岁时,应用硝苯地平保胎治疗的产儿较安慰剂组有较高的精细运动问题发生(22.2% vs. 7.6%, OR=3.43, 95% CI=1.29~9.14, $P=0.01$),问题解决能力相对较低(21.1% vs. 29.1%, OR=0.27, 95% CI=0.08~0.95, $P=0.04$)	此项随访研究尽管显示,硝苯地平保胎治疗对于胎儿 2 岁后的结局无明显受益, APOSTEL-II 试验前期结果显示硝苯地平保胎治疗对于不良围产期结局为显示出明显改善,此次研究认为应用保胎治疗并无明显益处

APOSTEL 系列研究	研究者(年份)	研究目标	主要结果	主要结论
Ⅲ期	van Vliet 等 (2016年) ^[15]	评估硝苯地平及阿托西班保胎治疗先兆早产患者的有效性及安全性	2011年6月6日至2014年7月7日,随机纳入了硝苯地平组254例患者,阿托西班组256例患者。最终的主要结局指标分析中,涉及硝苯地平组248例产妇及297例新生儿,阿托西班组255例产妇及294例新生儿。主要不良结局发生中,硝苯地平组42例(14%),阿托西班组45例(15%)($RR=0.91,95%CI=0.61\sim 1.37$)。硝苯地平组死亡16例(5%),阿托西班组死亡7例(2%)($RR=2.20,95%CI=0.91\sim 5.33$)。新生儿死亡的发生与研究药物相关性不大,母体不良事件的发生两组间无明显差异	先兆早产患者中,应用硝苯地平或阿托西班的48h治疗对于围产期结局无明显差异。进一步研究应通过大型对照研究,对于围产期结局进行评估
Ⅲ期	Nijman 等 (2018年) ^[16]	评估硝苯地平或阿托西班保胎治疗能否降低早产儿的脑损伤发生率	共102例产妇相关117例新生儿纳入研究,其中硝苯地平组51例,阿托西班组66例。脑损伤的发生,硝苯地平组22例(43.1%),阿托西班组37例(56.1%)($OR=0.60,95%CI=0.29\sim 1.24$)。轻度脑损伤的发生两组相当,硝苯地平组(33.3%),阿托西班组(48.5%)($OR=0.53,95%CI=0.25\sim 1.13$)。重度脑损伤在两组间也是相当的,硝苯地平组9.8%的新生儿发生率,阿托西班组则为7.6%($OR=1.33,95%CI=0.36\sim 4.85$)。超声异常发生颅内出血($\geq I$ 级)最为常见,硝苯地平组18例(35.3%),阿托西班组25例(37.9%)($OR=0.90,95%CI=0.42\sim 1.91$)。通过产妇产龄及妊娠周期进行校正,敏感性分析结果显示脑损伤在两组间无显著性差异($OR=0.58,95%CI=0.27\sim 1.27$)	对于妊娠32周前应用保胎治疗的患儿,其脑损伤发生率较高,总脑损伤发生率在硝苯地平及阿托西班两种治疗间无明显区别。然而此项研究为APOSTEL-II的二次分析,其对于脑损伤的评估效力有限
Ⅲ期	Nijman 等 (2019年) ^[17]	评估硝苯地平与阿托西班治疗先兆早产患者的成本-效益影响	评价患者费用,硝苯地平组均较阿托西班组低,单胎妊娠分别为34 897欧元与43 376欧元,平均差异8 479欧元(95% $CI=14\ 327\sim 2\ 016$ 欧元);多胎妊娠分别为90 248欧元与102 292欧元,平均差异12 044欧元(95% $CI=21\ 607\sim 1\ 671$ 欧元)。硝苯地平组的低费用差异主要在于NICU住院率相对较低	应用硝苯地平治疗先兆早产较阿托西班相对成本更低,然而硝苯地平的安全性亟需进一步研究
Ⅲ期	van Winden 等 (2020年) ^[18]	评估保胎治疗对于胎膜早破的先兆早产患者的必要性	153例来自APOSTEL-III试验的妇女与51例符合纳入标准的爱尔兰妇女进行了比较。匹配46例接受过保胎治疗的妇女和46例没有接受过保胎治疗的妇女。所有妇女均有胎膜破裂。匹配后各组产妇产龄、体重指数、胎次及研究人组时妊娠周期具有可比性。新生儿综合结局(保胎组为9.6%,对照组为18%, $OR=0.46,95%CI=0.13\sim 1.63$)差异无统计学意义。保胎组NICU入院发生率(63.0%)低于对照组(94.0%, $OR=0.11,95%CI=0.03\sim 0.41$),这可能与国家入院政策的差异有关。其他任何结果的差异,包括脓毒血症、分娩时妊娠周期和分娩时间,均无统计学意义($P>0.05$)	通过对于先兆早产及胎膜早破患者的倾向性评分分析,保胎治疗在复合不良围产期结局及分娩时机的改善方面未体现明显作用
Ⅲ期	van Winden 等 (2020年) ^[19]	评估硝苯地平及阿托西班保胎治疗对于新生儿2.5~5.5岁的远期影响	随访涉及426例患者,196名(46%)孕产妇完成了问卷,其中硝苯地平组115例儿童,阿托西班组110例儿童,发育异常的发生中,硝苯地平组32例患儿(30%),阿托西班组38例患儿(38%)($OR=0.74,95%CI=0.41\sim 1.34$)。两组患者在神经发育、执行功能、行为和一般健康方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。对APOSTEL-III涉及的患者进行敏感性分析,其中包括死亡患儿,硝苯地平组患者的健康存活率较高(64% vs. 54%),但总体死亡率的差异无统计学意义(5.4% vs. 2.7%, $P>0.05$)。亚组分析,组间无明显差异。	两组儿童的神经发育、大脑执行功能、行为及一般健康情况相当,治疗先兆早产方面,不能认为硝苯地平或阿托西班孰者为优
Ⅳ期	Nijman 等 (2016年) ^[9]	评估硝苯地平持续保胎治疗对于未足月胎膜早破患者降低不良围产期结局及对早产的延迟作用	2012年10月至2014年12月,共随机分配硝苯地平组25例患者,安慰剂组25例患者。由于研究招募较慢,最终试验提前终止。随机妊娠周期为硝苯地平组妊娠29.9周(IQR=24.7~29.9),安慰剂组妊娠27.0周(IQR=24.7~29.9),其余基线指标两组相当。不良围产期结局中,硝苯地平组9例新生儿(33.3%),安慰剂组9例新生儿(32.1%)($RR=1.04,95%CI=0.49\sim 2.2$)。新生儿死亡共2例,均为硝苯地平组。硝苯地平组患儿BPD发生率较低(0% vs. 17.9%, $P=0.03$)。妊娠时间延长的效果两组无差异,分别为硝苯地平组 vs. 安慰剂组(中位时间;11 d vs. 8 d, $HR=1.02,95%CI=0.58\sim 1.79$)	此项随机试验对于未足月先兆早产且无相关禁忌证的患者中,保胎治疗对于围产期结局及妊娠延长未显示出明显作用。然而由于试验的小样本情况,其有效性差异亦难除外
Ⅵ期	van der Zande 等 (2017年) ^[20]	评估临床研究的参与者及受试者对于可接受临床风险的界定及影响因素	对于临床研究中3种不同看待风险的角度进行了阐述。同时比较了医务人员及孕产妇对于风险的看法差异。(1)对于胎儿从零风险到最低风险,风险可接受程度如何构成;(2)对于孕产妇参与临床研究的积极性目前存疑;(3)相关人员应提出研究风险的可接受上限,从而保护孕产妇及胎儿,对于临床研究的开展利大于弊;(4)案例研究结果表明,医务人员对于风险的可接受度直接影响试验的招募	卫生机构人员、伦理委员会人员、监管人员及孕产妇在实际试验中均存在不良风险,此可能解释临床研究结果代表性不足的问题。将风险决定于个人水平远远不够,由于对风险的认知差异最终会影响临床研究孕产妇的整体表现。因此,伦理工作者及研究者更有可能改变风险认知的水平,通过教育及权衡利弊,进而对孕产妇进行纳入排除
Ⅵ期	van der Zande 等 (2017年) ^[21]	评估参与临床研究的参与者及受试者对于临床试验的认知差异	对于APOSTEL-VI研究中3种不同看待风险的角度进行了阐述。同时分析了临床研究对于孕产妇纳入中利益相关的角度。(1)参与APOSTEL-VI的孕产妇主要目的为潜在的个人利益,其次为利他动机,这与研究假设恰恰相反;(2)负责纳入的个人倾向往往会干扰孕产妇的入组,尽管部分患者可能愿意入组同时符合条件,但这种个人倾向往往会影响患者的决策能力;(3)医务人员往往通过咨询形式对孕产妇进行引导;(4)相关人员往往出于对孕产妇的保护情绪,从而对于是否纳入产生犹豫	孕产妇出于个体获益及其他利他动机,多愿意参与APOSTEL-VI研究。然而由于潜在的我自我保护情绪,进而导致入组及指导下,阻碍APOSTEL-VI的试验纳入,这与一般的临床研究均相似。伦理工作者认为孕产妇的纳入应循惯例执行,本研究显示卫生机构人员、伦理相关人员及孕产妇对于入组并不一定感兴趣。为进一步改善此类情况及提高孕产妇与胎儿的循证证据,需加大对随机对照试验的投入从而改善其纳入情况的可操作性,促进孕产妇的个体决策能力

Ⅳ期研究中,由于招募速度过慢,提早终止了试验。Ⅵ期研究成果是以研究者及受试孕产妇对于风险的认知作为呈现,其与研究方案中对于子宫颈托的治疗结果未见报道。尽管Ⅳ期及Ⅵ期研究结果与Ⅲ期相比,未体现更大的学术影响力,但

研究者进一步对临床研究相关内容进行完善,设计并发表了8期临床研究的研究方案,8期研究作为 APOSTEL 系列研究中涉及范围最广、拟纳入人数最多的研究,目前正在进行中,其结果对于先兆早产保胎药物的治疗,尤其对于阿托西班的有效性、经济性的评估具有重要意义。

3 讨论

3.1 我国早产保胎药物治疗临床试验设计的必要性及紧迫性

随着“健康中国 2030”规划纲要的颁布和实施,妊娠期用药安全已成为关乎我国人口安全的重要问题,越来越受到医患等多方的关注^[22]。同时,随着目前人工辅助生殖技术的发展,很多孕产妇对于妊娠投入了大量的人力物力,患者对于早产保胎治疗的诉求相当迫切,临床实践工作中,由于此类患者对于妊娠结局的期望较高,产科医师往往承受着较大的压力^[23]。

随着阿托西班作为新型宫缩抑制剂的上市,其相比利托君等药物在安全性上表现出更大的优势^[3]。但由于其价格较传统治疗药物硝苯地平更为昂贵,阿托西班治疗早产具有较高的经济成本,同时美国食品药品监督管理局目前仍未批准其在美国地区上市^[24],对其临床应用适宜性的争论始终存在^[25]。

针对我国早产保胎治疗的药物选择,如何开展高质量的临床研究已成为妇产科临床药理学所关注的重点和难点。

3.2 APOSTEL 系列研究临床研究设计的要点及借鉴

APOTSEL 系列研究自 2009 年开始,针对早产相关的治疗手段设计多次临床研究,具有丰富的经验和积累,APOSEL-III 所形成的研究结果依旧成为目前最主要的临床参考^[15,26]。本研究通过对 APOSTEL 系列研究方案及研究结果进行比较,分析 APOSTEL 的发展脉络及设计要点。尽管随着研究的深入,所发表研究成果各自的研究目标存在着一定的变化,但其对于早产相关治疗的主线一直延续。APOSTEL 系列研究中对于纳入与排除标准、预计纳入样本量、试验组及对照组的干预措施、结局指标等试验设计要点的共通之处同样值得借鉴,2022 年 APOSTEL 再次对 8 期研究方案进行调整,预期 49.8% 相对改善率(不良妊娠结局阿托西班组 6% vs. 对照组 11.95%),进而预期纳入 760 例孕产妇(单臂 380 例)^[27]。

APOSTEL 的 IV 期研究对于未足月胎膜早破患者保胎治疗临床试验因招募过慢的提前终止亦需引起今后研究者的重视;尽管 VI 期研究未发表研究设计中关于子宫颈托的相关研究结果,但其对于早产研究中风险评估及招募意愿的相关评估,对于今后早产的临床设计具有一定的参考意义^[20-21]。

3.3 我国开展早产保胎药物相关临床研究的难点与解决措施

相比 APOSTEL 系列研究,我国开展早产保胎药物的相关研究亦存在差异。尽管 APOSTEL 系列研究中多为国家范围内多中心研究,但由于荷兰为经济发达国家,同时国土面积较小,在患者信息采集、试验招募和试验随访等方面存在一定优势,其对于早产治疗临床试验渐进式的设计及实施值得我国研究人员借鉴和参考^[15]。

我国在设计相关试验中,研究目标可集中于药物有效性方

面评价,进而递推至药物对新生儿长期影响及经济学相关评价。纳入标准方面,其与我国 2014 年发表的《早产临床诊断与治疗指南》^[1]略有不同,其中早产妊娠周期、宫缩强度、宫颈长度与我国略有区别,对于 fFN 试验的诊断应用亦有区别^[28]。我国指南中认为 fFN 试验的诊断意义较小,而 APOSTEL 及昆士兰相关指南^[29]对于 fFN 试验阴性的除外作用持正向态度,同时对于宫颈长度处于中介范围内应用 fFN 试验及 Actim Partus 试验以诊断先兆早产。对于排除标准,主要集中于急需分娩的临床指征、不可避免的胎儿不良结局,以及药物禁忌证。

统计学预计纳入样本量方面,由于 APOSTEL 早期研究在荷兰境内开展,尽管为多中心研究,但其早产基准率相对可控,故应用绝对比例;而 APOSTEL-8 期为国际间研究,则采用相对比例改善作为计算标准。我国单中心试验可考虑应用绝对比例的改善进行计算;如开展多中心研究,考虑到我国地区发展的不平衡,可参考 APOTSEL-8 期研究中的相对比例改善进行样本量的计算^[6]。APOSTEL 研究中试验组及对照组涉及的药物治疗方案多与各国诊治指南相似,其对于 48 h 后延迟药物治疗的方案设定可作为一定的参考^[14]。随着试验设计的不断推进,结局指标对于不良围产期结局的相关规定也在逐渐完善,我国研究者可参考相关内容,建设妊娠用药登记平台^[30],为进一步开展个人参与者数据的相关研究提供基础^[31]。

随着我国阿托西班仿制药的不断上市,包括阿托西班的集中采购已经开展,结合我国自身实际情况,参考 APOSTEL 系列研究的经验及教训,可针对阿托西班首先开展回顾性对照研究,同时结合妊娠用药登记相关方法开展队列研究,最终针对阿托西班对于早产的治疗及新生儿远期影响开展相关随机对照研究。我国幅员辽阔,人口流动性强,需进一步加强地区合作,结合不同层级医院开展多中心临床研究,可进一步加强对于患者出院后的长期随访。

综上所述,基于 APOSTEL 系列研究,我国可参考相关设计方案及发展脉络,针对研究目标、纳入与排除标准、预计纳入样本量、试验组及对照组药物方案和结局指标等内容进行完善及设计,依据我国国情开展高质量的早产药物保胎治疗临床研究。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产的临床诊断与治疗指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015(12): 9-11.
- [2] CRACIUNAS L, TSAMPAS N, KOLLMANN M, et al. Oxytocin antagonists for assisted reproduction[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 9(9): CD012375.
- [3] LAMONT R F, JØRGENSEN J S. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(5): 577-592.
- [4] 钱晨月, 胡展红, 徐敏芹, 等. 阿托西班治疗早产的快速卫生技术评估[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(10): 1041-1045.
- [5] VIS J Y, WILMS F F, OUDDIK M A, et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in

- early labor (APOSTEL-I trial) [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2009, 9: 38.
- [6] KLUMPER J, BREEBAART W, ROOS C, et al. Study protocol for a randomised trial for atosiban versus placebo in threatened preterm birth: the APOSTEL 8 study [J]. BMJ Open, 2019, 9 (11): e029101.
- [7] ROOS C, SCHEEPERS L H, BLOEMENKAMP K W, et al. Assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labour (APOSTEL- II trial) [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2009, 9: 42.
- [8] VAN VLIET E O, SCHUIT E, HEIDA K Y, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (assessment of perinatal outcome after specific tocolysis in early labour: APOSTEL III -trial) [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14: 93.
- [9] NIJMAN T A J, VAN VLIET E O G, NAAKTGEBOREN C A, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial: assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor-APOSTEL IV trial [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 205: 79-84.
- [10] HERMANS F J R, SCHUIT E, OPMEER B C, et al. Effectiveness of a cervical pessary for women who did not deliver 48 h after threatened preterm labor (assessment of perinatal outcome after specific treatment in early labor: Apostel VI trial) [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16(1): 154.
- [11] VIS J Y, VAN BAAREN G J, WILMS F F, et al. Randomized comparison of nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL- I trial) [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(5): 451-460.
- [12] ROOS C, SPAANDERMAN M E A, SCHUIT E, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2013, 309(1): 41-47.
- [13] LANGE T S D, ROOS C, BLOEMENKAMP K W M, et al. Impact of a randomized trial on maintenance tocolysis on length of hospital admission of women with threatened preterm labor in the Netherlands [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 186: 8-11.
- [14] VAN VLIET E, SEINEN L, ROOS C, et al. Maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labour: 2-year follow up of the offspring in the APOSTEL II trial [J]. BJOG, 2016, 123 (7): 1107-1114.
- [15] VAN VLIET E O G, NIJMAN T A J, SCHUIT E, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387 (10033): 2117-2124.
- [16] NIJMAN T A J, GOEDHART M M, NAAKTGEBOREN C N, et al. Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(6): 806-812.
- [17] NIJMAN T, VAN BAAREN G J, VAN VLIET E, et al. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial) [J]. BJOG, 2019, 126(7): 875-883.
- [18] VAN WINDEN T M S, ROOS C, NIJMAN T A J, et al. Tocolysis compared with no tocolysis in women with threatened preterm birth and ruptured membranes: a propensity score analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 255: 67-73.
- [19] VAN WINDEN T, KLUMPER J, KLEINROUWELER C E, et al. Effects of tocolysis with nifedipine or atosiban on child outcome: follow-up of the APOSTEL III trial [J]. BJOG, 2020, 127 (9): 1129-1137.
- [20] VAN DER ZANDE I S E, VAN DER GRAAF R, OUDIJK M A, et al. A qualitative study on acceptable levels of risk for pregnant women in clinical research [J]. BMC Med Ethics, 2017, 18(1): 35.
- [21] VAN DER ZANDE I S E, VAN DER GRAAF R, OUDIJK M A, et al. A qualitative study on stakeholders' views on the participation of pregnant women in the APOSTEL VI study: a low-risk obstetrical RCT [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 65.
- [22] 杜博冉, 李轶凡, 史湘君, 等. 基于德尔菲法构建《中国妊娠期药物风险评估专家共识》 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(4): 385-388, 394.
- [23] MAKRIGIANNAKIS A, MAKRYGIANNAKIS F, VREKOUSIS T. Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 613277.
- [24] SCHWARZ M K, PAGE P. Preterm labour: an overview of current and emerging therapeutics [J]. Curr Med Chem, 2003, 10(15): 1441-1468.
- [25] BALON M, TESSIER S, DAMASE-MICHEL C, et al. Adverse drug reactions in pregnant women: do they differ from those in non-pregnant women of childbearing age? [J]. Therapie, 2023, 78 (2): 165-173.
- [26] ALI A A, SAYED A K, EL SHERIF L, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145(2): 139-148.
- [27] Correction: study protocol for a randomised trial for atosiban versus placebo in threatened preterm birth: the APOSTEL 8 study [J]. BMJ Open, 2022, 12(10): e029101corr1.
- [28] WANG R, LIU J D, QIAO Y, et al. Efficacy of atosiban combined with ritodrine on spontaneous threatened preterm birth and its effect on PAF and fFN levels [J]. Am J Transl Res, 2022, 14 (11): 7942-7950.
- [29] 申南, 陈奕. 《2016年昆士兰临床指南:早孕临产与分娩》解读 [J]. 中国医刊, 2019, 54(3): 245-250.
- [30] 杜博冉, 李轶凡. 中国妊娠用药登记专家共识 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(20): 1621-1630.
- [31] VAN WINDEN T M S, NIJMAN T A J, KLEINROUWELER C E, et al. Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 567.

(收稿日期:2023-02-02 修回日期:2023-06-26)