

国内应用低分子肝素治疗急性胰腺炎临床疗效的 Meta 分析

余佳 石乔 张爱民 熊星铤 王卫星

【摘要】 目的 采用 Meta 分析的方法对低分子肝素治疗急性胰腺炎(AP)的临床疗效进行评价。方法 计算机检索 VIP(1989~2014 年)、WANFANG(1999~2014 年)、CNKI(1994~2014 年)、CAJD 数据库中关于低分子肝素治疗 AP 的临床随机对照试验(RCT),对符合要求的 RCT 进行 Meta 分析。结果 最终纳入 13 篇 RCT,有 960 例患者符合纳入标准。Meta 分析结果显示,低分子肝素治疗组的治愈时间[总效应 $Z=2.79$, $MD=-1.69$, 95% $CI(-2.88 \sim -0.50)$, $P=0.005$],重症化例数[总效应 $Z=4.19$, $OR=0.35$, 95% $CI(0.21 \sim 0.57)$, $P<0.0001$],手术例数[总效应 $Z=2.24$, $OR=0.54$, 95% $CI(0.31 \sim 0.93)$, $P=0.03$],并发症[总效应 $Z=4.28$, $OR=0.28$, 95% $CI(0.16 \sim 0.51)$, $P<0.0001$],死亡率[总效应 $Z=2.37$, $OR=0.40$, 95% $CI(0.21 \sim 0.77)$, $P=0.006$],均明显优于对照组($P<0.05$,差异具有统计学意义)。结论 在综合治疗基础上,低分子肝素对 AP 疗效确切,其可缩短 AP 的治愈时间,减少重症化及手术治疗例数,降低并发症及死亡率的发生。

【关键词】 低分子肝素; 胰腺炎; Meta 分析

Meta-analysis: the clinical effect of low molecular weight heparin on acute pancreatitis in China

YU Jia, SHI Qiao, ZHANG Aiming, et al. (Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effectiveness of low molecular weight heparin(LMWH) in the treatment of acute pancreatitis(AP) by meta-analysis on published data. **Methods** A comprehensive search was performed in VIP(1989~2014), WANFANG(1999~2014), CNKI(1994~2014) and CAJD databases to collect the randomized controlled trials(RCTs) in which LMWH was used in the treatment of AP, and to analyze the RCTs in meta-analysis method. **Results** 960 patients were analyzed in the 13 RCTs which met the inclusion criteria. The meta-analysis results suggested that, compared with the control group, patients had shorter recovery time [test for overall effect: $Z=2.79$, $MD=-1.69$, 95% $CI(-2.88, -0.50)$, $P=0.005$], fewer severe cases [test for overall effect: $Z=4.19$, $OR=0.35$, 95% $CI(0.21, 0.57)$, $P<0.0001$], fewer surgical cases [test for overall effect: $Z=2.24$, $OR=0.54$, 95% $CI(0.31, 0.93)$, $P=0.03$], fewer complications [test for overall effect: $Z=4.28$, $OR=0.28$, 95% $CI(0.16, 0.51)$, $P<0.0001$] and lower mortality rates [$Z=2.37$, $OR=0.40$, 95% $CI(0.21, 0.77)$, $P=0.006$] in LMWH group ($P<0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional therapy, the effectiveness of LMWH is positive for AP, as it is able to significantly shorten the recovery time, reduce severe cases and surgical cases, and lower the incidence of complications and mortality rates.

【Key words】 low molecular weight heparin; pancreatitis; meta-analysis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,发生率约 4/10 万,其病情凶险,并发症多,病死率高,且费用高昂,严重威胁患者的生命健康。近年来其发病率有逐渐升高的趋势^[1]。大多数 AP 患者的病程呈自限性,但少部分患者可发展成重症急性胰腺炎,其总体死亡率为 10%~20%^[2]。有学者认为 AP 患者与其自身凝血系统功能紊乱、胰腺缺血等因素

密切相关^[3]。机体处于高凝状态,胰腺的滋养血管出现血栓,导致微循环灌注不足,甚至可能出现组织缺血坏死。因此,纠正胰腺炎微循环灌注障碍、抑制血栓形成是治疗 AP 的重要措施。近年来,较多文献报道低分子肝素在治疗 AP 取得了良好的疗效,但样本量均较小,影响了研究结论的可靠性和真实性,研究结果难以得到业界的承认及推广应用。该研究拟通过用 Meta 分析的方法,总结了多篇低分子肝素治疗 AP 的 RCT 评价低分子肝素对 AP 的疗效,以期指导临床应用。

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2015.03.006

基金项目:国家自然科学基金青年项目资助(81300356)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科

通信作者:王卫星 Email:sate.llite@163.com

资料和方法

一、检索方法

计算机以“低分子肝素 and 胰腺炎” or “低分子肝素 and 急性胰腺炎”为检索词,检索维普中文科技期刊全文数据库(1989~2014年)、中国万方数据库(1999~2014年)、中国知网数据库(1994~2014年)、学术期刊网络出版总库。

二、文献纳入和排除标准

1. 纳入文献的特征:阅读全文,纳入低分子肝素治疗 AP 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),剔除非 RCT 后,共有 13 篇文献、960 例患者符合入选标准。纳入文献质量均为中等:5 篇文献比较了治愈时间;8 篇文献比较了重症化例数;7 篇文献比较了手术例数,4 篇文献比较了并发症例数;9 篇文献比较了死亡例数。

2. 纳入标准:①受试者性别、病因不限,年龄 > 16 岁;②AP 的具体诊断标准参照:中华医学会外科学会胰腺外科组 1996 年关于急性胰腺炎的临床诊断和分级标准第二次试行方案,2000 年杭州会议之重症急性胰腺炎诊治草案,中华医学会外科医学分会胰腺外科学组 2001 年制订的重症急性胰腺炎诊治草案,中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组 2004 年制定的中国急性胰腺炎诊治指南(草案),2006 年中华医学会外科学分会胰腺外科学组制订的《重症急性胰腺炎诊治指南》。

3. 干预措施:所有患者入院后给予常规综合治疗,包括禁饮食、胃肠减压、抑酸、抑酶、维持内环境的稳定、营养支持、防止感染等。实验组采用常规综合治疗 + 低分子肝素治疗,对照组仅采用常规综合治疗。

三、疗效指标

治愈时间(d),重症化例数,手术例数,并发症发生例数,死亡例数。观察记录从患者入院到出院或死亡为止。

四、文献质量评价

将所有纳入的文献根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 的质量评价标准进行质量评价^[4]:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④对退出或失访的报道,包括失访的人数和原因;⑤是否采用意向治疗分析;⑥基线可比性。完全符合上述标准,发生各种偏倚的可能性最小,为 A 级;部分符合上述标准,发现各种偏倚的可能性为中度,为 B 级;完全不符合上述质量标准,发生偏倚的可能性为高度,为 C 级。

五、资料提取

对所有纳入的 RCT 进行资料提取,内容包括样本的人选标准和样本量,抽样与分组的方法和过程,研究对象的基本资料,干预的内容、频率,研究对象疾病疗效判定方法,结局指标中连续性指标的均数和标准差等。

六、资料分析

采用 Review Manager 5.1 软件对资料进行 Meta 分析。首先通过卡方检验确认各项 RCT 是否存在异质性。如果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 可认为多个同类研究具有同质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如果 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 可认为临床上判断各组间具有一致性,则选择随机效应模型;连续性资料采用均数差(MD)进行分析;分类资料则计算比值比(odds ratio, OR)值,所有分析均计算 95% 可信区间(confidence interval, CI),以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

结 果

1. 纳入文献概况:初检命中文献 48 篇,符合要求的 RCT 文献 19 篇,阅读全文,剔除其中 4 篇非 RCT、2 篇重复文献,最终纳入 13 篇 RCT。均为中文,7 篇文献描述了随机方法,其余均未描述具体随机方法,所有文献均没随机方案是否隐藏等信息;13 篇 RCT 均未对有无退出或失访作出文字说明,所有研究质量均为较低质量研究。见表 1。

2. 治愈时间:采用随机效应模型分析($P < 0.0001$, $I^2 = 85\%$),取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。森林图(图 1)结果显示:低分子肝素组共 166 例,对照组共 163 例,总效应 $Z = 2.79$, $P = 0.005$, MD = -1.69, 95% CI: -2.88 ~ -0.50, 两组差异有统计学意义,提示实验组采用低分子肝素治疗 AP 治愈时间明显短于对照组。

3. 重症化例数:采用固定效应模型分析($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$),取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。森林图(图 2)结果显示:低分子肝素组共 268 例,其中 27 例进展为重症急性胰腺炎;对照组 263 例,其中 63 例患者进展为重症急性胰腺炎。总效应 $Z = 4.19$, $P < 0.0001$, OR = 0.35, 95% CI: 0.21 ~ 0.57, 两组差异有统计学意义,提示低分子肝素治疗能显著减少患者进展为重症急性胰腺炎。

4. 手术例数:采用固定效应模型分析($P = 0.86$, $I^2 = 0\%$),取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。森林图(图 3)结果显示:低分子肝素组共 263 例,其中 26 例进展为重症急性胰腺炎转为手术治疗;对照组 251 例患者中,其中 42 例进展为重症急性胰腺炎转为手术治疗。总效应 $Z = 2.24$, $P = 0.03$, OR = 0.54, 95% CI: 0.31 ~ 0.93, 两组差异有统计学意义,提示低分子肝素能显著降低 AP 手术率。

表 1 纳入研究的 RCT 的质量评价

纳入研究	随机分组方法	分配方案隐藏	盲法	进出和失访	基线比较	意向性分析	方法学质量等级
梁秋花 2014 ^[6]	随机数字表法	未采用	未采用	无	一致	是	B
黄强 2013 ^[7]	随机排列法	未采用	未采用	无	一致	是	B
徐朝晖 2013 ^[8]	入院先后顺序	未采用	未采用	无	一致	是	B
张欣 2012 ^[9]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B
任云 2012 ^[10]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B
张普元 2012 ^[11]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B
窦文琴 2012 ^[12]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B
徐莉琼 2011 ^[13]	入院单双号	未采用	未采用	无	一致	是	B
李保存 2011 ^[14]	入院先后顺序	未采用	未采用	无	一致	是	B
焦华波 2008 ^[15]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B
谭向龙 2008 ^[16]	随机数字表法	未采用	未采用	无	一致	是	B
刘立涛 2007 ^[17]	随机数字表法	未采用	未采用	无	一致	是	B
伍德生 2002 ^[18]	未描述	未采用	未采用	无	一致	是	B

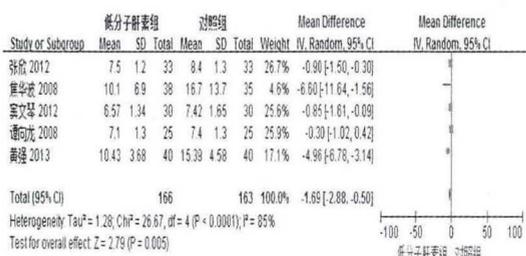


图 1 5 项 RCT 低分子肝素组 VS 对照组治疗 AP 治愈时间的 Meta 分析森林图

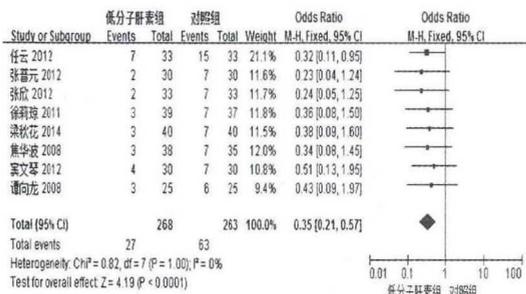


图 2 8 项 RCT 低分子肝素组 VS 对照组治疗 AP 重症化例数的 Meta 分析森林图

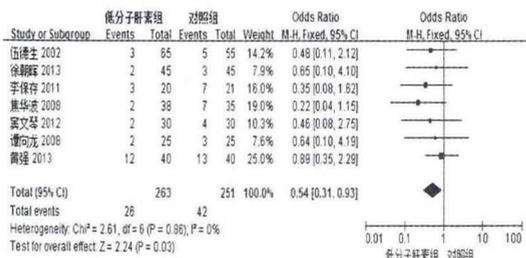


图 3 7 项 RCT 低分子肝素组 VS 对照组治疗 AP 手术例数的 Meta 分析森林图

5. 并发症:采用固定效应模型分析 ($P=0.78, I^2=0\%$),取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。森林图(图 4)结果显

示:低分子肝素组共 135 例,其中 40 例出现并发症;对照组 154 例,其中 75 例出现并发症。总效应 $Z=4.28, P=0.0001, OR=0.28, 95\% CI:0.16 \sim 0.51$,两组差异有统计学意义,提示低分子肝素能显著降低 AP 的并发症发生率。

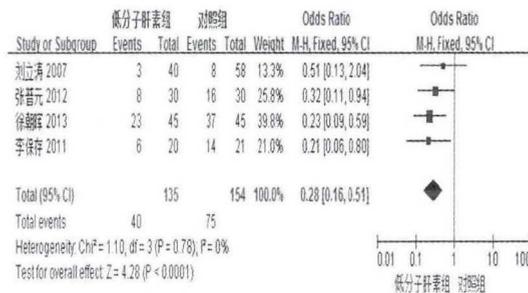


图 4 4 项 RCT 低分子肝素组 VS 对照组治疗 AP 并发症的 Meta 分析森林图

6. 死亡率:采用固定效应模型分析 ($P=0.98, I^2=0\%$),取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。森林图(图 5)结果显示:低分子肝素组共 327 例,其中 12 例患者死亡;对照组 331 例,其中 32 例患者死亡。总效应 $Z=2.73, P=0.006, OR=0.40, 95\% CI:0.21 \sim 0.77$,两组差异有统计学意义,提示低分子肝素能显著降低 AP 的死亡率。

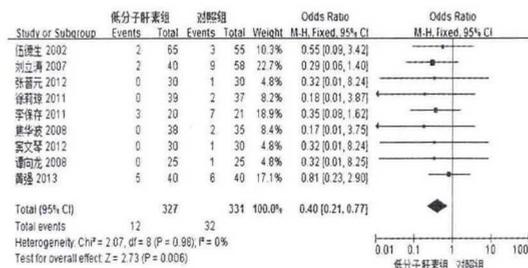


图 5 9 项 RCT 低分子肝素组 VS 对照组治疗 AP 死亡率的 Meta 分析森林图

讨 论

AP 病因较为复杂,除经典的胰酶自身消化学说外,微循环障碍在 AP 的发生、发展过程中也起着重要的作用。胰腺炎患者腹腔内大量的炎性渗出,造成体液丢失、血液黏度升高、血液浓缩;机体由于应激反应促使炎症细胞因子大量的释放以及血管内皮细胞的损伤,炎性细胞黏附性增强,这些因素均能导致血液的高凝状态及血栓的形成。有学者研究证实,AP 时微循环障碍和其他因素综合作用,触发炎症递质的瀑布样级联反应,使得 AP 进展成为全身炎症反应综合征,甚至是多器官功能衰竭^[19]。此外,胰腺腺泡间质水肿对细小血管的压迫作用,外渗的胰液自身消化也可能造成局部血管损伤,这些因素可以导致胰腺的滋养血管发生血栓,进一步加重胰腺缺血、缺氧及坏死,加速胰腺炎的病情恶化^[20]。

低分子肝素是 20 世纪 80 年代初期研究出的一种新型抗凝药物,它是由普通肝素通过亚硝酸分解纯化而成的肝素氨基葡聚糖片段,其分子质量为 2000 ~ 10 000 的混合物,具有生物利用度高、半衰期较普通肝素延长、出血危险性较低等优点。低分子肝素能维持血管内皮细胞完整,促使内皮细胞释放组织纤溶酶原激活物,维持微循环的稳定,以及抑制血栓素的活化,发挥纤溶和抗血栓等作用。此外,低分子肝素还能抑制凝血酶,抑制血小板聚集,减少暂时性血小板凝块转变为永久性血小板纤维蛋白凝块,降低血液黏稠度,防止血栓形成从而改善微循环作用^[21]。因此,AP 时血液的高凝状态下,低分子肝素抗凝及防止血栓的形成,对 AP 的治疗起到着重要的作用。

该研究全面检索了国内应用低分子肝素治疗 AP 疗效的 RCT,Meta 分析结果显示,低分子肝素能显著的缩短 AP 的治愈时间,能有效的减少患者进展为重症急性胰腺炎,减少并发症的发生,降低患者死亡率,其疗效非常确切。此外,所有 RCT 均未观察到严重的不良反应,表明低分子肝素应用较为安全。通过 Meta 分析的方法总结了多篇低分子肝素治疗 AP 的 RCT,具有相对较大的本量,研究结论具有较高的可信度,可以指导临床推广低分子肝素治疗 AP,让更多的患者受益。

该研究所纳入 RCT 经 Cochrane 系统评价员手册的标准评价后,其质量均为中等。但由于药物治疗的特殊性,研究者较难采用意向治疗分析。因此,纳入 RCT 发生偏倚的可能性较小,对于临床研究而言,仍然可以认为是较高质量的 RCT。但是,由于部分文献

的原始数据不完整,或不符合纳入标准,以及该研究所采用的统计学处理方法有限,结果的统计学效能以及可信度尚需更加严格的循证医学证据。在不良反应及副作用等方面,纳入 RCT 报道均未观察到严重的不良反应,但纳入研究的样本量有限,低分子肝素治疗重症急性胰腺炎是安全性,还需设计更严格的临床多中心试验观察。

参考文献

- [1] Bachmann KA, Trepte CJ, Tomkötter L, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial[J]. Crit Care, 2013, 17(6): R281.
- [2] 王春友,陶京.重症急性胰腺炎治疗模式的历史变迁与疗效的突破[J].临床外科杂志,2010,18(6):361-363.
- [3] 黄泽平,张文君,陈晓,等.高原重症急性胰腺炎大鼠凝血功能紊乱的研究[J].中华普通外科杂志,2013,28(12):941-944.
- [4] 王春友,赵玉沛.重症急性胰腺炎诊治进展及国内外指南解读[J].中华外科杂志,2013,51(3):198-200.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [6] 梁秋花.低分子肝素联合内科保守治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2014,25(3):634.
- [7] 黄强,李宓,杨薇薇,等.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的疗效分析[J].临床和实验医学杂志,2013,12(18):1459-1461.
- [8] 徐朝晖,姚炳荣,徐爱明,等.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J].右江医学,2013,41(4):507-509.
- [9] 张欣,李爱光,邓晓钟.低分子肝素联合丹红注射液治疗急性胰腺炎的临床疗效观察[J].中国现代医药杂志,2012,14(10):39-41.
- [10] 任云.低分子肝素治疗高脂血症性胰腺炎疗效评价[J].白求恩医学院学报,2012,10(1):34.
- [11] 张普元,罗强.低分子肝素治疗急性重症胰腺炎的临床观察[J].中国卫生产业,2012,9(22):70.
- [12] 窦文琴.乌司他丁、低分子肝素联合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2012,16(21):102-104.
- [13] 徐莉琼,康长明,侯晓林,等.低分子肝素联合内科保守治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2011,8(4):103-104.
- [14] 李保存,陈元清.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎 20 例临床分析[J].临床内科杂志,2011,28(1):68-69.
- [15] 焦海波,黄志强,姚咏明,等.低分子肝素抗凝治疗急性胰腺炎[J].中华消化外科杂志,2008,7(2):130-132.
- [16] 谭向龙,王世斌,姚咏明,等.低分子肝素联合乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2008,3(10):597-600.
- [17] 刘立涛,滑志娟,程树杰,等.小剂量低分子肝素对重症急性胰腺炎大鼠胰腺微循环的影响[J].陕西医学杂志,2007,9(4):1289-1291.
- [18] 伍德生,刘晓红,王原力.低分子肝素治疗急性胰腺炎高凝状态疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2002,27(3):229-230.
- [19] Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(23):2867-2872.
- [20] 常建同,纪宗正,白郑海,等.急性胰腺炎血小板和纤维蛋白原的动态检测及意义[J].临床外科杂志,2014,22(6):419-421.
- [21] Sundaram M, Oi Y, Shriver Z, et al. Rational design of low molecular weight heparins with improved in vivo activity[J]. Proc National Acad Sci USA, 2003, 100(2):651-656.

(收稿日期:2014-08-25)

(本文编辑:黎文)