

低分子肝素辅助治疗重症社区获得性肺炎患者的荟萃分析

邵 锋, 李良海

摘要: 目的 探讨低分子肝素治疗重症社区获得性肺炎(CAP)患者的疗效评价。方法 以英文“low molecular heparin”, “severe community-acquired pneumonia”, “prognosis”; 中文“低分子肝素”、“重症社区获得性肺炎”、“预后”为关键词, 检索 1994 年 1 月—2014 年 1 月英国医学会电子全文期刊数据库(BMA)、美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、万方数据库(CECDB)、维普中文科技期刊全文数据库(CQVIP)等 10 多个数据库相关的随机对照试验(RCT), 对纳入文献的质量进行严格评价和资料提取, 使用 Stata/SE version 12.0 软件对纳入研究进行荟萃分析。结果 最终纳入 6 篇 RCT, 共 404 例患者, 其中治疗组患者 208 例、对照组患者 196 例。对照组予以常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上予以低分子肝素针剂行皮下注射。荟萃分析结果显示: 应用低分子肝素 7 d 后, 重症 CAP 患者的急性生理与慢性健康评分(APACHE 评分)显著降低($P=0.43$, $I^2=0\%$, $SMD=-0.70$, $95\%CI=-0.90\sim-0.49$)其发表偏倚性程度可控($bias_p=0.933$, $bias_CI=-6.79\sim6.37$)。重症 CAP 患者的 PaO_2 显著升高($P=0.858$, $I^2=0\%$, $SMD=0.51$, $95\%CI=0.30\sim0.72$), 其发表偏倚性程度可控($bias_p=0.77$, $bias_95\%CI=-4.82\sim5.90$)。但应用低分子肝素治疗重症 CAP 患者, 荟萃分析显示患者经治疗 7 d 后 $PaCO_2$ 未见显著影响($SMD=-0.17$, $95\%CI=-0.38\sim0.04$)。结论 应用低分子肝素治疗重症 CAP, 可显著降低患者的 APACHE 评分、提升患者氧合, 从而显著改善患者的生理状态、缓解临床症状, 其疗效确切, 具有推广性。

关键词: 低分子肝素; 社区获得性肺炎; 预后; 荟萃分析

中图分类号: R563.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2016)03-0247-05

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.002

A meta-analysis of low molecular weight heparin in treatment of patients with severe community-acquired pneumonia

SHAO Feng, LI Lianghai. (Intensive Care Unit, Jingzhou Central Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou Hubei 434020, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of low molecular weight heparin in treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** PubMed, BMA, EMbase, ASP, Cochrane Library, EMCC, CBM, CNKI, CECDB, CQVIP, and VIP databases were searched to identify the relevant randomized clinical trials (RCTs) from the publications during the period from January 1994 to January 2014. The search terms were “low molecular heparin”, “severe community-acquired pneumonia”, “prognosis” in both Chinese and English. The quality of the included studies were strictly evaluated and data were extracted. Stata/SE version 12 software was used for systematic review and meta-analysis. **Results** Six RCTs were finally qualified in the analysis, including a total of 208 cases in treatment group and 196 cases in control group. The patients in control group received conventional therapy, while the patients in treatment group received low molecular weight heparin by subcutaneous injection as add-on to conventional therapy. Meta-analysis showed that after treatment with low molecular weight heparin for 7 days, the APACHE II score of severe CAP patients significantly decreased ($P = 0.43$, $I^2 = 0\%$, $SMD = -0.70$, $95\% CI: -0.90, -0.49$) with controllable publication bias ($bias_p = 0.93$, $bias_95\% CI: -6.79, 6.37$). The PaO_2 of severe CAP patients significantly increased ($P = 0.858$, $I^2 = 0\%$, $SMD = 0.51$, $95\% CI: 0.30, 0.72$) with controllable publication bias ($bias_p = 0.770$, $bias_95\% CI: -4.82, 5.90$). However, after low molecular weight heparin treatment for 7 days, the $PaCO_2$ of severe CAP patients did not change significantly ($SMD = -0.17$, $95\% CI: -0.38, 0.04$). **Conclusion** Low molecular

作者单位: 华中科技大学附属荆州中心医院重症医学科, 湖北荆州 434020。

作者简介: 邵锋(1979—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事重症医学诊治。

通信作者: 李良海, E-mail: 23706133@qq.com。

weight heparin is beneficial in the treatment of severe CAP patients in terms of significantly decreased APACHE II score, increased oxygenation, and improved clinical symptoms.

Key words: low molecular weight heparin; community-acquired pneumonia; prognosis; meta-analysis

社区获得性肺炎 (CAP) 是常见的呼吸道感染性疾病, 如处理不当或不及时可迅速发展为重症 CAP^[1-2]。其中老年患者群体免疫功能较低, 属于肺炎高发人群, 患者往往伴有冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全等基础疾病, 一旦发病极易进展为多器官功能不全与脓毒症休克^[3], 病死率极高, 对当前有限的医疗资源形成巨大压力。

近年来, 越来越多的研究证实感染所致的炎症反应可干扰凝血功能^[4-5], 其中重症 CAP 与凝血功能改变之间存在很大关联性, 凝血时间缩短可反映患者脓毒症的严重程度、炎症反应的进展情况, 因此, 逐渐将低分子肝素应用于该疾病群体以抑制炎症反应的进展, 获得了一定的临床效果。但对于具体疗效仍存在争议^[6], 且缺乏进一步的循证医学实证支持。本研究拟参照 Cochrane 体系, 汇总相关文献对低分子肝素辅助治疗重症 CAP 患者的临床疗效进行荟萃分析, 以期为本病的进一步治疗提供临床决策依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索

1.1.1 检索策略 本研究设定检索策略如下: 由 2 名研究员通过万维网共同完成文献筛选、评价、数据提取工作, 如上述工作出现分歧且难以达成一致, 则由第三方参与共同进行商讨^[7]; 若出现检索文献数据残缺, 则通过文本追溯、原文传递等方式补充, 并尽可能联系原作者请求提供原始数据。

1.1.2 检索范围 文献检索的截止时间设定为 2014 年 1 月, 检索起始时间上溯至建库时, 各数据库检索时间跨度均不短于 20 年。数据库包括: 万方数据库 (CECDB)、维普中文科技期刊全文数据库 (CQVIP)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、考克兰图书馆 (The Cochrane Library)、西文生物医学期刊文献数据库 (EMCC)、荷兰医学文摘数据库 (EMbase)、学术期刊集成全文数据库 (ASP)、美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统 (PubMed)。检索关键词: 英文为 “low molecular heparin”; “severe community-acquired

pneumonia”; “prognosis”; 中文为 “低分子肝素”; “重症社区获得性肺炎”; “预后”。所有关键词以 “and、&、和” 连接, 检索对象设定为 “adult”、“成人”。各数据库的检索步骤大致相同。

1.2 纳入标准

以论著形式发表、结局指标为重症 CAP 患者疗效评价的临床研究; 文献对重症 CAP 的诊疗符合中华医学会、中华呼吸病学分会于 2006 年发布的社区获得性肺炎诊断和治疗指南^[8]; 文献中对研究对象的诊疗流程规范均符合相关述评要求^[9]; 研究对象的资料完整、样本量确切; 论文明确注明了发表时间和地点; 论文的研究类别、研究群体大致相同; 对照组予以常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上予以低分子肝素针剂行皮下注射; 纳入研究的对象均签署知情同意书。

1.3 排除标准

综述、述评、纯粹为基因及分子机制研究、未涉及临床试验的文献; 仅含有摘要而缺乏全文资料的论文; 总体样本量偏低 ($n < 20$) 的论文;

涵盖以下患者为研究对象的论文: 既往出血性脑卒中、年龄 80 岁、肺部继发性疾患、严重肝功能不全、处于免疫抑制状态、入院后 12 h 内死亡、凝血功能异常、其他应用肝素禁忌证等; 疗程中出现严重凝血功能异常的患者; 刻意藏匿原始数据, 以至不能明确不同治疗方案造成结局变量不同的论文; 使用非中英文语言撰写的论文; 对照组设置不合理的论文; 重复性研究的论文。

1.4 质量评价

文献质量与纳入研究的偏倚风险密切相关^[10], 本文依照 Cochrane 手册^[11] 推荐的偏倚风险方法, 质量结果及评分表示为: 高质量、低度偏倚风险计为 1 分 (YES); 低质量、高度偏倚风险计为 0 分 (NO); 质量不详、偏倚风险不确定亦计为 0 分 (unclear)。汇总评价结果对文献进行分级, 计 0~2 分的文献评为 C 级、3~4 分的文献评为 B 级、5 分的文献评为 A 级。

1.5 统计学方法

统计学处理时使用 Stata/SE version 12.0 软件 ($\alpha = 0.05$ 为检验水平) 计量资料的效应量结果以加

权均数差 (WMD)、标准均数差 (SMD)、95% 可信区间 (95%CI) 表示, 计数资料的效应量结果以比值比 (OR)、相对危险度 (RR)、95%CI 表示。依照其结果评价各研究间的异质性: 当 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$ (异质性较低) 时, 采用 Mantel-Haenszel 法分析数据以进行系统评价; 当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ (异质性明显) 时, 则采用 Dersimonian-Laird 法以消除异质性后, 根据纳入相关随机对照试验 (RCT) 的实际情况行亚组分析, 进行系统评价并尽可能探寻异质性来源。绘制森林图显示研究结论, 并绘制相应的漏斗图, 通过观察漏斗图是否符合倒置对称分布^[12], 以证实发表结论是否存在发表偏

倚。如漏斗图无法明显判别偏倚性, 则根据纳入 RCT 数量的多少分别采用 Begg 法、Egger 法^[13] 进一步评价漏斗图的发表偏倚性。

2 结果

2.1 纳入研究的检索流程

依据前文制定的检索策略, 初步检索得到 78 篇相关临床研究, 其中英文文献 28 篇、中文文献 50 篇。按照前文所述的纳入及排除标准, 最终纳入 6 篇文献进入本次荟萃分析^[14-19], 其中中文文献 4 篇、英文文献 2 篇, 经 Excel 表格收集纳入研究的一般情况, 各 RCT 的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic characteristics of the included studies

Included study	Year	Sample size /n		Outcome measurements
		Treatment group	Control group	
[14]	2009	22	19	APACHE II, duration of mechanical ventilation, ICU stay
[15]	2013	34	31	APACHE II, coagulation time, blood gas analysis
[16]	2014	30	30	APACHE II, blood gas analysis, mortality rate, duration of mechanical ventilation
[17]	2014	23	20	APACHE II, blood gas analysis, lactate
[18]	2013	39	36	coagulation time, blood gas analysis, lactate, duration of mechanical ventilation, APACHE II, mortality rate
[19]	2012	60	60	APACHE II, blood gas analysis, ICU stay

2.2 纳入研究的质量评价

按前所述质量评价标准, 本研究纳入的 6 篇 RCT 中^[14-19]: 3 篇未隐蔽分组^[14-15,17]、1 篇未对患者施行盲法^[15]、2 篇未对结果实施盲法^[14,19]、1 篇数据不完整^[16]、1 篇存在选择性报道^[16]、4 篇存在少许其他偏倚 (施治药物由制药公司提供)^[14,17-19]。总结所纳入 RCT 的偏倚风险, 对其进行质量分级: 1 篇文献^[18] 为 A 级、5 篇^[14-17,19] 为 B 级。

2.3 纳入研究的基本内容

本研究纳入 6 篇 RCT, 共 404 例患者, 其中治疗组患者 208 例、对照组患者 196 例。两组患者的年龄、性别比、急性生理与慢性健康评分 (APACHE 评分)、凝血酶原时间 (PT)、部分活化凝血活酶时间 (APTT) 等一般资料相比无显著差异。均给予改善通气、抗感染、祛痰平喘、舒张支气管、减轻心脏负荷、纠正酸碱平衡、稳定电解质等常规治疗。并共同就应用低分子肝素后 APACHE 评分、动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 的差异性进行了比较 (相

关 RCT 4 篇)。

2.4 治疗 7 d 后 APACHE 评分的差异性

所纳入的 6 篇 RCT^[14-19] 均对应用低分子肝素 7 d 后两组患者的 APACHE 评分进行了报道。Cochran's Q 检验示 $P=0.439$ 、 $I^2=0\%$, 说明各研究之间异质性较低, 可采用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示: $SMD = -0.70$, $95\%CI = -0.90 \sim -0.49$ 。即应用低分子肝素可显著降低患者的 APACHE 评分。考虑到本荟萃分析纳入 RCT 数量相对较少, 故采用 Egger 法评价漏斗图的发表偏倚性 $bias_p=0.93$, $bias_95\%CI = -6.79 \sim 6.37$, 提示发表偏倚程度较低。进一步计算失安全系数: $Nfs0.05=3.41$, 表明需纳入至少 3 篇阴性研究可改变本次荟萃分析的结果。综上所述, 应用低分子肝素 7 d 后, 重症 CAP 患者的 APACHE 评分显著降低, 其发表偏倚性程度可控, 结果具有推广性。

2.5 治疗 7 d 后 PaO₂ 的差异性

所纳入的 5 篇 RCT^[15-19] 均对应用低分子肝素 7 d 后两组患者的 PaO₂ 进行了报道。Cochran's Q

检验示 $P=0.858$ 、 $I^2=0\%$ ，说明各研究之间异质性较低，可采用固定效应模型进行荟萃分析。结果显示 $SMD=0.51$ 、 $95\%CI=0.30\sim 0.72$ 。即应用低分子肝素可显著提升患者的 PaO_2 。考虑到本荟萃分析纳入 RCT 数量相对较少，故采用 Egger 法评价偏倚性 $bias_p=0.77$ 、 $bias_95\ CI=-4.82\sim 5.90$ 。进一步计算失安全系数 $Nfs0.05=3.69$ ，表明需纳入将近 4 篇阴性研究可改变本次荟萃分析的结果。综上所述，应用低分子肝素 7 d 后，重症 CAP 患者的 PaO_2 显著升高，其发表偏倚性程度可控，结果具有推广性。

2.6 治疗 7 d 后 $PaCO_2$ 的差异性

所纳入的 5 篇 RCT^[15-19] 均对应用低分子肝素 7 d 后两组患者的 $PaCO_2$ 进行了报道。Cochran's Q 检验示 $P=0.28$ 、 $I^2=21.2\%$ ，说明各研究之间异质性较低，可采取固定效应模型进行荟萃分析。结果显示 $SMD=-0.17$ 、 $95\%CI=-0.38\sim 0.04$ 。即应用低分子肝素不能显著降低 CAP 患者的 $PaCO_2$ 。考虑到本荟萃分析纳入 RCT 数量相对较少，故采用 Egger 法评价偏倚性 $bias_p=0.58$ 、 $bias_95\ CI=-12.09\sim 8.22$ 。进一步计算失安全系数 $Nfs0.05=2.89$ ，表明需纳入将近 3 篇阴性研究才能改变本次荟萃分析的结果。综上所述，应用低分子肝素不能显著降低重症 CAP 患者的 $PaCO_2$ ，其发表偏倚性程度可控，结果稳健。

3 讨论

低分子肝素不仅具有抗凝、抗血小板作用，还能抑制补体系统、下调白细胞趋化性、中和多种炎性介质，保护内皮细胞免遭氧自由基攻击。严重感染、长期卧床等因素导致多数重症 CAP 患者伴有血液高凝状态，由此引发广泛肺循环微血栓，导致通气-血流比例失调，从而进一步加重症状，引发呼吸衰竭。因此预防性采用低分子肝素治疗，可避免肺血管内血栓形成，从而改善临床症状。再者，重症 CAP 患者易于出现隐性弥散性血管内凝血（DIC）以加重脏器功能损害，造成预后不良，而及早进行抗凝、抗氧化治疗可有效预防 DIC 发生，降低多器官功能障碍的发生率，有效降低病死率。此外，重症 CAP 患者往往具有高龄、基础疾病多、心功能差等特点，使用低分子肝素行抗凝治疗可有效改善患者的心肌供血，增加心输血量、改善通气，避免肺水肿发生，协同抗感染治疗，改善肺部症状。

本次研究通过严格搜集病例，汇总近年来相关 RCT 进一步得出结论，重症 CAP 患者应用低分子肝素 7 d 后： $APACHE$ 评分显著降低；

PaO_2 显著升高；荟萃分析同时显示， $PaCO_2$ 未见显著差异。但本研究尚存在显著不足之处：

受试者人种涵盖面不够广阔，可能会对结果的精确性产生一定的影响；纳入 RCT 的数量较少，高质量 RCT 仅有 2 篇，因此本结论尚有待于进一步大规模多中心研究的论证；大部分纳入 RCT 未对应用低分子肝素之后重症 CAP 患者的远期预后进行报道。下阶段应注意相关 RCT 的研究进展，及时跟进报道。

通过整合同类研究，荟萃分析能改善单项研究推广性不足、结局指标异质性过大等缺陷，对大量单项研究结果进行合并效应量分析，使结果更为全面、量化、客观。后续研究中应严格遵守循证医学的理论，继续追踪国内外相关报道的进展情况，以期进一步指导临床。虽然关于低分子肝素治疗重症 CAP 的临床研究起步较晚，但已呈现出可喜的临床效果。随着更多 RCT 的不断涌现，现存各种不足之处将陆续得到解决，从而发挥重要作用。

参考文献：

- [1] 唐柚青, 郭振辉, 邓青南, 等. 老年重症社区获得性肺炎与医院获得性肺炎的病原学特点 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (1): 136-138.
- [2] EVERHART MB, HAN W, SHERRILL TP, et al. Duration and intensity of NF-kappaB activity determine the severity of endotoxin-induced acute lung injury [J]. J Immunol, 2006, 176(8):4995-5005.
- [3] 易慧, 谢灿茂. 重症肺炎临床及预后分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18 (1): 56-58.
- [4] POLDERMAN KH, JOMA EM, GIBBES AR. Inter-observer variability in APACHE scoring: effect of strict guidelines and training [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(8):1365-1369.
- [5] 陈焱颖, 陈愉生, 洪如钧, 等. 老年重症肺炎危险因素及预后分析 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16 (4): 499-501.
- [6] 张洋, 高广富. 学习和实践“社区获得性肺炎诊断和治疗指南”引发的思考 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32 (7): 557-558.
- [7] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. BMJ, 2009, 21(7):339-340.
- [8] 中华医学会, 呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 31 (29): 651-655.
- [9] 邓伟吾. 正确理解与合理使用“社区获得性肺炎诊断和治疗指南” [J]. 上海交通大学学报, 2008, 28 (9): 1057-1060.

- [10] WALSH C, WALSH S, TANG T, et al. Total abdominal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for benign disease: A meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 144(1):1-2.
- [11] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2[M]. The Cochrane Collaboration, 2009: 201-203.
- [12] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9 (10) :1115-1118.
- [13] 麦劲社, 李河, 方积乾, 等. Meta 分析中失安全系数的估计 [J]. 循证医学, 2006, 6 (5) :297-300.
- [14] HUGHES M. Diagnostic difficulty of pulmonary embolus in a bariatric patient and complication of therapeutic dose low-molecular weight heparin to the surgical anastomosis[J]. BMJ Case Rep, 2009, 13(1):1487-1488.
- [15] WANG P, WANG X, ZHANG LJ, et al. The effect of low molecular heparin on the prognosis of severe pneumonia in elderly patients[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2013, 25(12):734-737.
- [16] 林攻平. 低分子肝素治疗老年重症社区获得性肺炎对预后影响分析 [J]. 中国医药科学, 2014, 6 (6) :70-74.
- [17] 王国祥, 王玺, 王平, 等. 低分子肝素治疗对老年重症社区获得性肺炎患者 APACHE 评分及动脉血气分析参数的影响 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13 (1) :16-20.
- [18] 王平, 王玺, 张丽涓, 等. 低分子肝素对老年重症社区获得性肺炎患者预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (12) :734-736.
- [19] 徐微. 法安明皮下注射辅助治疗重症社区获得性肺炎 120 例临床观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23 (2) :177-179.

收稿日期 :2015-07-06 修回日期 :2015-12-03

· 信息交流 ·

埃博拉失控之后，专家呼吁世界卫生组织应进行改革

Experts call for immediate WHO reform after Ebola exposes failings

路透社 2015 年 7 月 7 日消息，在未能有效应对西非地区大量、灾难性的埃博拉病毒暴发后，专家呼吁对世界卫生组织（WHO）进行紧急、全面彻底的改革。

一个专家组在一项 WHO 应对埃博拉危机处理的报道中指出，目前联合国机构没有足够的能力和组织处理全面的公共卫生应急反应。

该专家组建议所有成员国需对此提供资金，并呼吁 WHO 建立一个独立的应急准备部门。

发生在几内亚、利比里亚和塞拉利昂的埃博拉疫情已夺走至少 1 100 条生命，尽管慈善团体无国界医师组织曾多次发出警告，WHO 总部在疫情发生的早期保证能将疫情处于控制之下，但后期对疫情作出的反应却未能达到预期效果，因此受到广泛批评。

5 月，WHO 总干事 Margaret Chan 承认 WHO 面对埃博拉疫情已不知所措，应该在更早时间作出应对。

针对专家组的报告，WHO 回应称已作出了努力，包括建立应急部门及应急基金。

专家组还称，2005 年由 196 个成员国通过、旨在追踪并控制疾病传播的国际卫生条例必须得到加强和执行，以正确解决疾病流行问题。

专家组认为，继 2009—2010 年的甲型 H1N1 流感暴发后，2011 年对 2005 年通过的国际卫生条例进行了修订，但许多国家并未对此采取行动，这一疏忽导致埃博拉疫情的恶化。

News. Experts call for immediate WHO reform after Ebola exposes failings. Clin Infect Dis, 2015, 61 (15 September).

彭小林摘译 张菁审校

收稿日期 :2015-12-25