

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.08.004

· 论 著 ·

低分子肝素对脓毒症患者预后及出血风险的 Meta 分析

何 丹¹, 主有峰², 王 珊², 胡 海², 尹海燕²

(1 衡阳市妇幼保健院, 湖南 衡阳 421001; 2 暨南大学附属广州红十字会医院 广州市红十字会医院, 广东 广州 510220)

[摘要] **目的** 系统评价低分子肝素(LMWH)对脓毒症患者预后及出血风险的影响。**方法** 计算机检索英文数据库 Cochrane Library Databases、PubMed、Embase, 中文数据库维普全文数据库、万方期刊数据库、中国知网数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库, 检索时间为 1995 年 1 月—2017 年 9 月, 主题为 LMWH 治疗脓毒症的随机对照临床研究。按照纳入与排除标准筛选文献, 提取数据并进行质量评价, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 19 项研究, 共 1 016 例患者。19 项研究对比了 28 天病死率, 发现 LMWH 可降低脓毒症患者 28 天病死率[RR = 0.52, 95%CI(0.43~0.63), P < 0.001]; 亚组分析纳入 2 项研究, 发现 LMWH 可降低脓毒症合并急性肺损伤患者 28 天病死率[RR = 0.40, 95%CI(0.21~0.75), P = 0.004]; 4 项研究对比了重症监护病房(ICU)住院时间, 发现 LMWH 对脓毒症患者 ICU 住院时间无明显影响 [MD = -0.84, 95%CI(-1.95~0.26), P = 0.14]; 15 项研究对比了 LMWH 对 APACHE II 评分, 发现 LMWH 可降低脓毒症患者 7 d 后 APACHE II 评分[MD = -0.64, 95%CI(-0.93~0.34), P = 0.00]; 4 项研究对比了 LMWH 对弥散性血管内凝血(DIC)发生率的影响, 发现 LMWH 可降低脓毒症患者 DIC 的发生率[RR = 0.34, 95%CI(0.18~0.67), P = 0.002]; 12 项研究对比了 LMWH 对出血的影响, 发现 LMWH 可增加脓毒症患者出血风险[RR = 2.74, 95%CI(1.60~4.71), P = 0.00]。**结论** LMWH 可降低脓毒症患者 28 天病死率、改善预后, 但增加出血发生率。

[关键词] 低分子肝素; 脓毒症; 28 天病死率; Meta 分析; 出血风险

[中图分类号] R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)08-0670-09

Meta analysis on effect of low molecular weight heparin on prognosis and bleeding risk in patients with sepsis

HE Dan¹, ZHU You-feng², WANG Shan², HU Hai², YIN Hai-yan² (1 Hengyang Women's and Children's Hospital, Hengyang 421001, China; 2 Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou 510220, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effect of low molecular weight heparin (LMWH) on the prognosis and bleeding risk in patients with sepsis. **Methods** Cochrane Library Databases, PubMed, Embase, VIP Data, Wanfang Data, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), and China Biology Medicine disc(CBMdisc) between January 1995 and September 2017 were retrieved, retrieved literatures were about randomized controlled clinical trial of LMWH for treatment of sepsis. According to inclusion and exclusion criteria, literatures were screened, extracted, and conducted quality evaluation, RevMan 5.3 software was used to perform Meta analysis. **Results** 1 016 patients in 19 studies were included in Meta analysis. 28-day mortality was compared among 19 studies and found that LMWH could reduce 28-day mortality in patients with sepsis (RR = 0.52, 95%CI[0.43-0.63], P < 0.001); subgroup analysis included 2 studies, which showed that LMWH could reduce 28-day mortality in patients with sepsis combining acute lung injury(RR = 0.40, 95%CI[0.21-0.75], P = 0.004); 4 studies compared the length of stay in intensive care unit (ICU) and found that LMWH had no obvious effect on length of stay in ICU

[收稿日期] 2017-10-25

[基金项目] 广东省自然科学基金(2015A030313735); 广东省科技计划项目(2014A020212651)

[作者简介] 何丹(1983-), 男(汉族), 湖南省衡阳市人, 主治医师, 主要从事脓毒症及肠功能保护研究。

[通信作者] 尹海燕 E-mail: yinhaiyan1867@126.com

($MD = -0.84, 95\%CI[-1.95 - 0.26], P = 0.14$); 15 studies compared effect of LMWH on APACHE II score and found that LMWH could reduce the APACHE II score of patients with sepsis after 7 days($MD = -0.64, 95\%CI[-0.93 - 0.34], P = 0.00$); 4 studies compared the effect of LMWH on the incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) and found that LMWH could reduce the incidence of DIC in patients with sepsis ($RR = 0.34, 95\%CI[0.18 - 0.67], P = 0.002$); 12 studies compared the effect of LMWH on bleeding and found that LMWH could increase the risk of bleeding in patients with sepsis ($RR = 2.74, 95\%CI[1.60 - 4.71], P = 0.00$). **Conclusion** LMWH can reduce 28-day mortality and improve the prognosis of patients with sepsis, but can increase the incidence of bleeding.

[**Key words**] low molecular weight heparin; sepsis; 28-day mortality; Meta analysis; bleeding risk

[Chin J Infect Control, 2018, 17(8): 670-678]

脓毒症是宿主对感染的反应失调,产生危及生命的器官功能损害^[1]。据统计,全球每年发病率约 1 900 万,并且呈逐年上升趋势,其病死率为 17%~26%,美国数据显示其脓毒症治疗费用每年约 170 亿,目前,脓毒症已经成为威胁人类生命健康的主要疾病之一^[2-3]。尽管近年随着对脓毒症研究及认识的不断深入、治疗药物及手段的不断进展,但仍缺乏特异性的治疗药物。肝素作为一种常用的抗凝药物,不仅具有抑制脓毒症病理生理过程中凝血活化的作用还具有抑制炎症反应过度激活的作用。1968 年 Filkins 等^[4]首次报道肝素对内毒素休克大鼠的保护作用,随后大量的临床试验开始研究肝素对脓毒症患者预后及其安全性的影响,然而研究得出的结论并不一致,临床上关于肝素对脓毒症患者的保护作用仍存在争议。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是由普通肝素解聚制备而成,与肝素比较具有抗凝活性高、出血风险小、给药方便等特点。因此,本研究采用 Meta 分析与系统评价的方法,探讨 LMWH 对脓毒症患者 28 天病死率、重症监护病房(ICU)住院时间、APACHE II 评分、弥散性血管内凝血(DIC)发生率及出血风险的影响,为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索及检索策略 由两位作者独立检索,英文数据库包括 Cochrane Library Databases、PubMed、Embase,检索词为 sepsis and (heparin, low molecular weight or LMWH or low molecular weight heparin or low-molecular-weight heparin)。中文数据库包括维普全文电子期刊数据库、万方期刊数据库、中国知网数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库。检索词为(脓毒症或严重脓毒症或脓毒性休克或感染性休克)与低分子肝素。检索时间

为 1995 年 1 月—2017 年 9 月期间收录的有关 LMWH 治疗脓毒症的随机对照临床研究,同时手工检索纳入研究的参考文献。如果数据不清楚,联系作者获取准确数据,当两位作者对检索的文献存在争议时,另请一位对 Meta 分析有经验的作者,组成三人小组讨论后再决定是否纳入。

1.2 纳入标准 (1)公开发表的有关 LMWH 治疗脓毒症的前瞻性随机对照临床研究,语言限英语、中文;(2)诊断标准符合美国危重病医学学会 2001 年制定的脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克诊断标准^[5];(3)研究目的为探索 LMWH 对脓毒症预后及不良事件的影响;(4)研究对象为 18 周岁以上。

1.3 排除标准 (1)妊娠或哺乳期患者;(2)曾行器官移植患者;(3)48 h 前应用过抗凝药物、有凝血功能紊乱或者异常凝血病史者;(4)血小板计数(PLT) $<30 \times 10^9/L$ 者;(5)有严重脑外伤、脑动脉瘤、动脉畸形病史及消化道出血病史者;(6)肾衰竭需要血液透析或血液滤过者。

1.4 数据选取与质量评估 按照 Cochrane 手册的评价标准,对纳入的文献进行质量评估。手册以是、否和不清楚三种作为评价结果,每项低风险时记 1 分,最高 6 分,总分 3 分以下为高风险,3~6 分为低风险,分为 6 个部分,分别为 A: Sequence generation(序列产生); B: Allocation concealment(分配隐藏); C: Blinding(盲法); D: Incomplete outcome data(不完全结局资料); E: No selective outcome reporting(非选择性结局报告); F: Other sources of bias(其他偏倚来源)。文献的质量评估分别由两位作者进行,对于评分不一致者由三人小组一起讨论决定。

1.5 干预措施 试验组:在常规治疗(早期应用广谱抗菌药物、维持循环血容量、脏器支持、维持水和电解质及酸碱平衡、稳定内环境、营养支持及原发病病因治疗)基础上,采用 LMWH 治疗。对照组:单

用常规治疗。

1.6 结局指标 主要结局指标:LMWH 对脓毒症患者 28 天病死率的影响。次要结局指标:(1)LMWH 对脓毒症合并急性肺损伤患者 28 天病死率的影响;(2)LMWH 对脓症患者 ICU 住院时间的影响;(3)LMWH 对脓症患者 7 d 后 APACHE II 评分的影响。(4)LMWH 对脓症患者 DIC 发生率的影响;(5)LMWH 对脓症患者出血发生率的影响。

1.7 统计学方法 应用 ReMan 5.3 软件进行统计学处理,对二分类变量使用 Mantel-Haenszel 法获取相对危险度(RR)及 95%可信区间(95%CI);对连续性变量获取加权均数差(MD)及 95%CI;检验水准为 $P = 0.05$ 。各纳入研究间的临床异质性采用 χ^2 检验,若 $P > 0.05$ 、 $I^2 < 50\%$ 为研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;若 $P < 0.05$ 、 $I^2 > 50\%$ 为研究间存在统计学异质性,在解释异质性原

因后,采用随机效应模型分析。当临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析时,则只对其进行描述性分析。以 28 天病死率为指标进行漏斗图分析。将纳入研究逐一排除后,对剩余的文献进行 Meta 分析,评价汇总敏感度和特异度。若结果变化不大,说明纳入文献的稳定性较好;反之,纳入文献的稳定性较差。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的基本特征 初步检索共获得文献 519 篇,其中英文文献 281 篇,中文文献 237 篇,依据纳入及排除标准,通过阅读标题、摘要、全文,最终纳入 19 项^[6-24]研究,共 1 016 例脓症患者,其中 LMWH 治疗组 533 例、对照组 483 例。纳入研究的基本特征见表 1,纳入及排除流程见图 1。

表 1 LMWH 对脓症患者预后及出血风险 Meta 分析纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies for Meta analysis on effect of LMWH on prognosis and bleeding risk in patients with sepsis

纳入研究	例数(T/C)	年龄(岁,T/C)	LMWH 用法及疗程	主要原发病(构成比,%)	入组时 APACHE II 评分(T/C)
艾宇航 ^[6] (2005)	22/18	(44±5)/(40±9)	5 000U q12 h,7 d	重症胰腺炎(50),多发伤(25)	(14.3±3.7)/(15.5±4.6)
林勇军 ^[7] (2011)	30/22	(57±8)/(52±9)	5 000U q12 h,7 d	重症胰腺炎(40),肺部感染(35)	(22.1±7.0)/(19.3±5.7)
陈朴 ^[8] (2012)	30/30	(58.1±9.3)/ (55.7±12.8)	5 000U q12 h,7 d	肺部感染(25),败血症(17)	(17.5±3.8)/(19.3±4.6)
张志成 ^[9] (2008)	11/7	59±9	6 150U q12 h,7 d	肺部感染(9)	(15.9±2.2)/(16.4±2.2)
韩宇 ^[10] (2010)	20/20	44±8	7 500U q12 h,7 d	呼吸道感染(32),多发伤(28)	(14.8±6.1)/(15.2±5.3)
祝小梅 ^[11] (2013)	22/19	60.5±9.2	5 000U q12 h,7 d	不明确	(19.8±6.1)/(17.9±5.8)
陈进 ^[12] (2013)	15/15	(76.2±10.0)/ (73.5±12.7)	6 000U qd,7 d	肺炎(33)	(16.8±5.8)/(15.4±3.4)
潘毅 ^[13] (2014)	15/15	(57.7±12.2)/ (54.2±13.3)	5 000U qd,7 d	肺部感染(40)	(20.1±2.2)/(19.7±2.6)
方卫刚 ^[14] (2015)	87/72	(66±14)/ (68±13)	4 000U q12 h,7 d	肺部感染(86)	(21.8±5.3)/(22.4±4.1)
黄涛 ^[15] (2010)	29/30	61.1±13.2	4 000~6 000U q12 h,14 d	未提供	(24.6±7.5)/(23.6±6.1)
张楚明 ^[16] (2005)	15/15	63	4 100U q12 h,疗程不详	肺部感染(50),胆道感染(30)	未提供
湛洪剑 ^[17] (2012)	30/30	(25~73)/ (54.2±12.4)	6 150U q12 h,7 d	未提供	未提供
邓咏梅 ^[18] (2008)	49/25	(72.6±12.9)/ (77.6±10.4)	4 000~6 000U q12 h,14 d	肺部感染(55)	(20.2±6.1)/(20.8±6.5)
赵森伟 ^[19] (2011)	28/31	(65.05±17.46)/ (63.54±15.41)	3 075~6 150U q12 h,7 d	未提供	(20.9±5.8)/(21.2±5.3)
吴志雄 ^[20] (2016)	30/30	>18	6 150U q12 h,7 d	未提供	(16.3±5.2)/(16.9±4.4)
梁久红 ^[21] (2016)	21/21	(66.0±3.7)/ (67.8±3.9)	6000U qd,7 d	未提供	未提供
沈国锋 ^[22] (2016)	39/44	34±5	5 000U q12 h,7 d	未提供	(25.3±7.1)/(24.7±5.8)
戚其宏 ^[23] (2016)	12/12	57.9±8.6	5 000U q12 h,7 d	肺部感染(46)	(22.2±7.1)/(19.2±5.8)
李胜军 ^[24] (2015)	28/27	58.5±10	5 000U q12 h,7~14 d	未提供	未提供

T:LMWH 治疗组;C:对照组;未分别列出年龄的文献均为两组患者合计平均年龄

2.2 纳入研究的方法学质量评价 2 项研究具体描述了随机分组序列产生的方法,为低选择性偏倚风险,所有研究均明确指出两组基线情况不具有统计学差异,具有可比性。见图 2。

2.3 发表偏倚评价 对本研究 28 天病死率指标进行漏斗图分析,结果显示两侧分布不对称,可能存在发表偏倚,见图 3。对本研究 7 d 后 APACHE II 评分指标进行漏斗图分析,结果显示两侧分布对称,无发表偏倚,见图 4。对本研究出血发生率指标进行漏斗图分析,结果显示两侧分布不对称,可能存在发表偏倚,见图 5。

2.4 敏感性分析 本研究通过改变模型为随机效应模型及随机排除某项研究后进行敏感性分析,结果发现 LMWH 对降低早期脓毒症患者 28 天病死率及预后指标改善仍具有统计学差异,表明本研究敏感性低,提示本研究所得出的结论可靠,具有一定的借鉴意义。

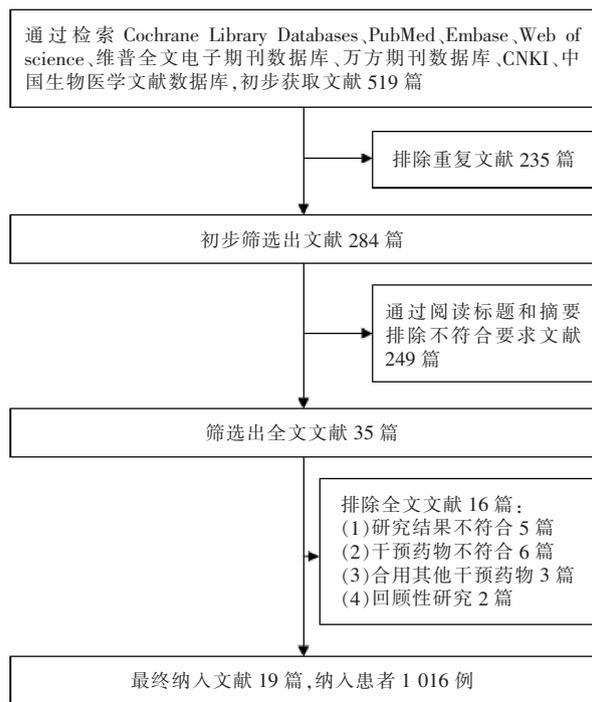
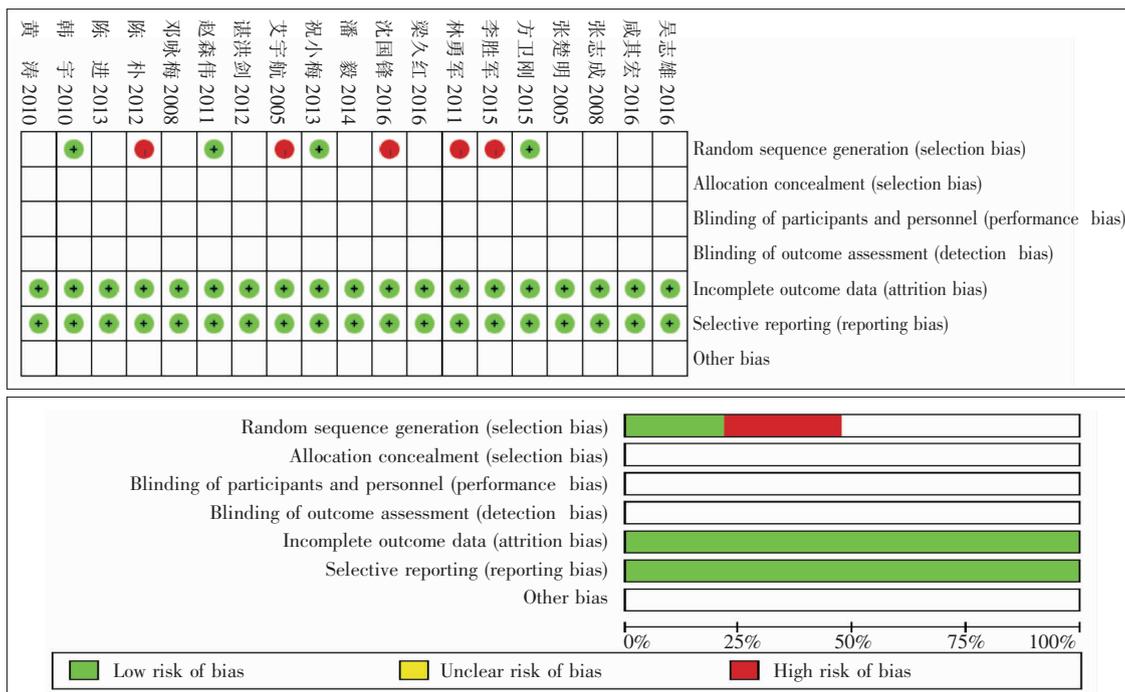


图 1 LMWH 对脓毒症患者预后及出血风险 Meta 分析纳入研究流程图

Figure 1 Flow chart of included studies for Meta analysis on effect of LMWH on prognosis and bleeding risk in patients with sepsis



注:绿色代表低偏倚风险,红色代表高偏倚风险,空白代表偏倚风险不确定

图 2 LMWH 对脓毒症患者预后及出血风险 Meta 分析纳入研究质量评价

Figure 2 Quality evaluation of included studies for Meta analysis on effect of LMWH on prognosis and bleeding risk in patients with sepsis

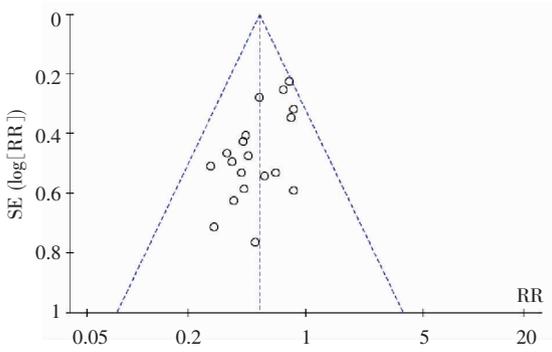


图 3 基于 28 天病死率的 Meta 分析漏斗图

Figure 3 Funnel plot of Meta analysis on 28-day mortality

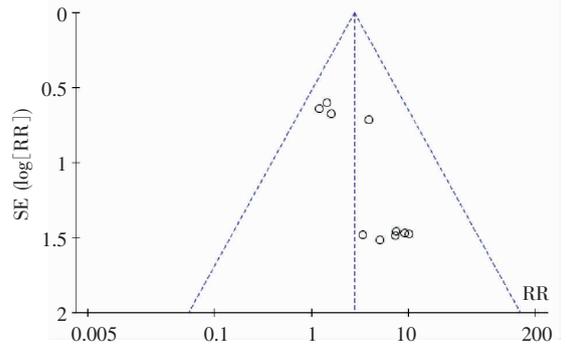


图 5 基于出血发生率的 Meta 分析漏斗图

Figure 5 Funnel plot of Meta analysis on incidence of bleeding

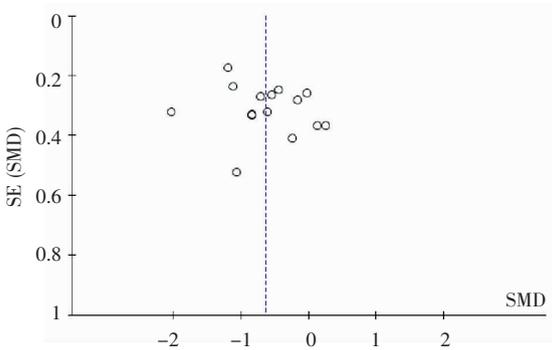


图 4 基于 7 d 后 APACHE II 评分的 Meta 分析漏斗图

Figure 4 Funnel plot of Meta analysis on APACHE II score after 7 days

2.5 LMWH 对脓毒症患者 28 天病死率的影响

2.5.1 对 28 天病死率的影响 有 19 项研究^[6-22]均比较了 LMWH 对脓毒症患者 28 天病死率的影响,共纳入 1 016 例患者,其中 LMWH 组 533 例,对照组 483 例,其中有 6 项研究^[14, 18-19, 21-22, 24]差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Meta 分析显示各研究间无统计学异质性($\chi^2 = 16.39, P = 0.57, I^2 = 0$),故采用固定效应模型。结果提示,与对照组比较,LMWH 可降低脓毒症患者 28 天病死率[RR = 0.52, 95% CI (0.43 ~ 0.63), $P < 0.00001$]。见图 6。

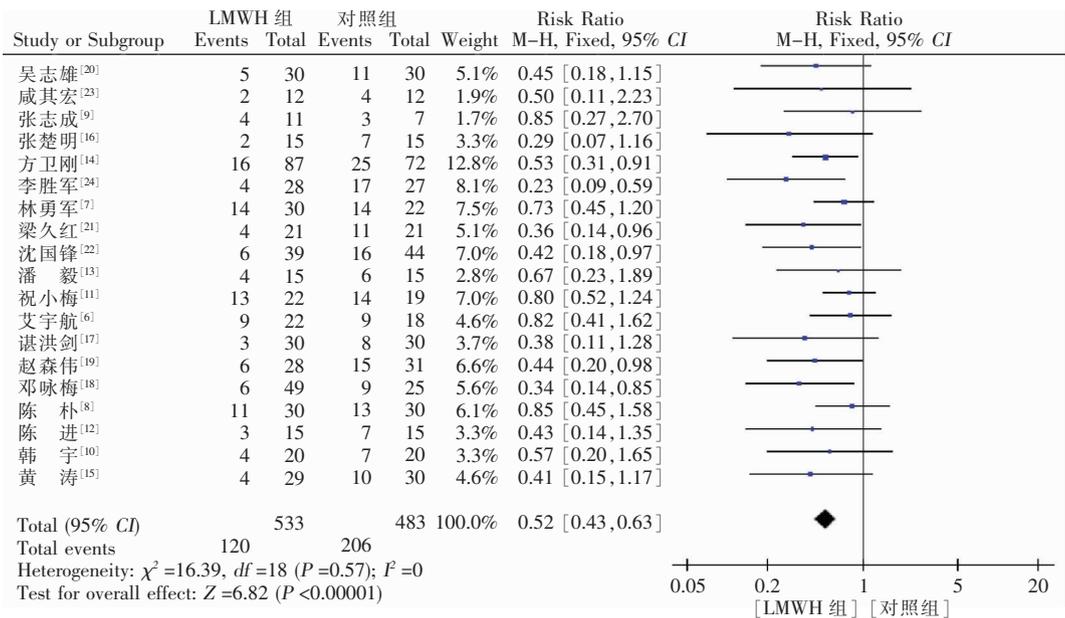


图 6 LMWH 组与对照组脓毒症患者 28 天病死率的比较

Figure 6 Comparison in 28-day mortality between sepsis patients in LMWH group and control group

2.5.2 对合并急性肺损伤患者 28 天病死率的影响 对脓毒症合并急性肺损伤患者 28 天病死率进行

亚组分析,共纳入 2 项^[21-22]研究、125 例患者,其中 LMWH 组 60 例,对照组 65 例,各组间无统计学异

质性($\chi^2 = 0.05, P = 0.82, I^2 = 0$),故采用固定效应模型。结果提示,LMWH 可降低脓毒症合并急性

肺损伤患者 28 天病死率[RR = 0.40, 95%CI(0.21~0.75), P = 0.004]。见图 7。

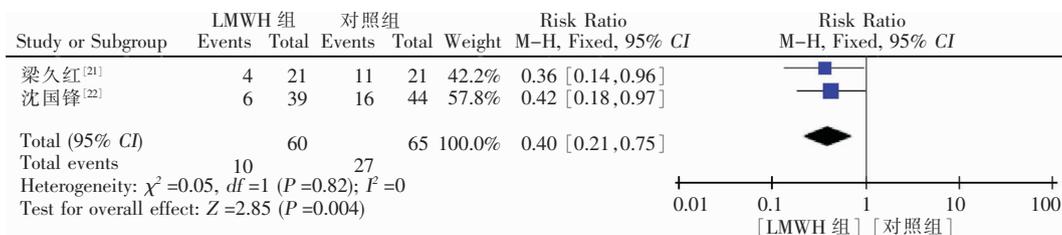


图 7 LMWH 组与对照组脓毒症合并急性肺损伤患者 28 天病死率的比较

Figure 7 Comparison in 28-day mortality between patients with sepsis combining acute lung injury in LMWH group and control group

2.5.3 对 ICU 住院时间的影响 有 4 项^[6, 8-9, 22]研究比较了 LMWH 对脓症患者 ICU 住院时间的影响,有 1 项研究^[22]有统计学差异,4 项研究共纳入 201 例患者,其中 LMWH 组 102 例,对照组 99 例,各组间统计学异质性比较明显($\chi^2 = 36.27, P <$

0.00001, $I^2 = 92\%$),按照纳入标准重新核对 4 项研究,无临床及方法学异质性,故采用随机效应模型。结果提示,LMWH 组与对照组比较对脓症患者 ICU 住院时间无明显差异[MD = -0.84, 95%CI(-1.95~0.26), P = 0.14]。见图 8。

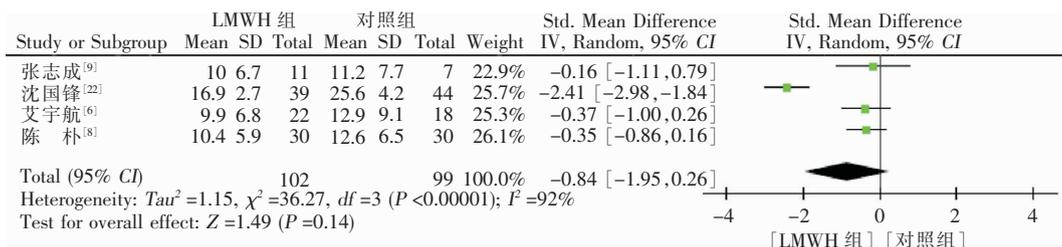


图 8 LMWH 组与对照组脓症患者 ICU 住院时间的比较

Figure 8 Comparison in length of stay in ICU between sepsis patients in LMWH group and control group

2.5.4 对 7 d 后 APACHE II 评分的影响 15 项^[6-15, 18-20, 22-23]研究比较了 LMWH 对脓症患者 7 d 后 APACHE II 评分的影响,8 项研究^[6, 9-10, 14-15, 19-20, 22]有统计学差异,15 项研究共纳入 829 例患者,其中 LMWH 组 439 例,对照组 390 例,各组间异质性比较明显($\chi^2 = 54.09, P < 0.00001, I^2 = 74\%$),故采用随机效应模型。结果提示,与对照组比较,LMWH 可降低脓症患者 7 d 后 APACHE II 评分[MD = -0.64, 95%CI(-0.93~-0.34), P < 0.0001]。表明 LMWH 治疗可改善脓症患者总体病情。见图 9。

$I^2 = 39\%$),故采用固定效应模型。结果提示,与对照组比较,LMWH 可降低脓症患者 DIC 发生率[RR = 0.34, 95%CI(0.18~0.67), P = 0.002]。见图 10。

2.5.5 对 DIC 发生率的影响 有 4 项^[7, 16, 20, 23]研究比较了 LMWH 对脓症患者 DIC 发生率的影响,其中 1 项研究^[20]有统计学差异。4 项研究共纳入 166 例患者,其中 LMWH 组 87 例,对照组 79 例,各组间无统计学异质性($\chi^2 = 4.93, P = 0.18,$

2.5.6 对出血发生率的影响 有 12 项^[6, 8-12, 14-16, 18, 22-24]研究对比了 LMWH 对脓症患者出血发生率的影响,12 项研究均无统计学差异。共纳入 689 例患者,其中 LMWH 组 367 例,对照组 322 例,各组间无统计学异质性($\chi^2 = 6.15, P = 0.73, I^2 = 0$),故采用固定效应模型。结果提示,与对照组比较,LMWH 可增加脓症患者出血发生率[RR = 2.74, 95%CI(1.60~4.71), P = 0.0003]。出血事件由多到少分别为胃潜血、大便潜血、穿刺部位渗血或淤斑、气管插管出血增多,但均未出现颅内出血、消化道大出血、气道大出血等严重出血并发症。见图 11。

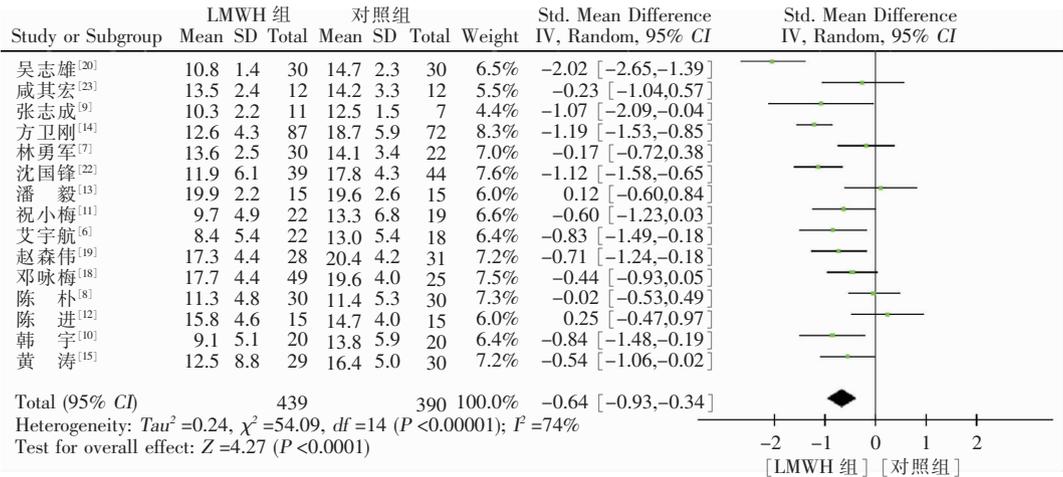


图 9 LMWH 组与对照组脓毒症患者 7 d 后 APACHE II 评分的比较

Figure 9 Comparison in APACHE II score after 7 days between sepsis patients in LMWH group and control group

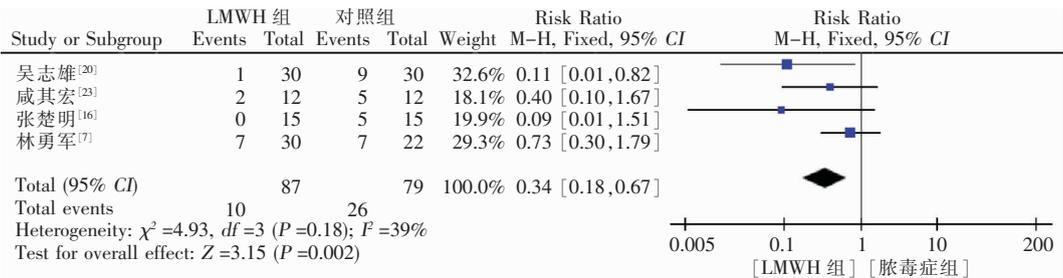


图 10 LMWH 与对照组脓毒症患者 DIC 发生率比较

Figure 10 Comparison in incidence of DIC between sepsis patients in LMWH group and control group

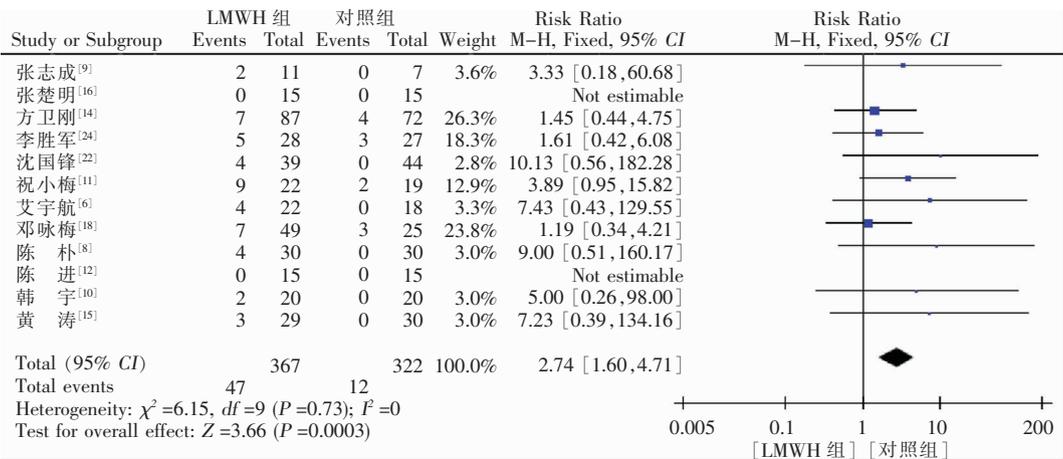


图 11 LMWH 与对照组脓毒症患者出血发生率的比较

Figure 11 Comparison in incidence of bleeding between sepsis patients in LMWH group and control group

3 讨论

近年来越来越多的基础及临床研究表明,肝素除了我们熟悉的抗凝作用外,还具有重要的免疫调

节作用,能调节多种炎症信号通路抑制炎症反应^[25-26]、抑制中性粒细胞募集^[27]、抑制组蛋白导致细胞毒性作用^[28]、保护血管内皮上的多糖包被^[29]、修复血管内皮等作用^[30]。而促炎-抗炎、凝血-抗凝系统失衡是脓毒症病理生理过程中非常重要而又

紧密联系的两个环节^[31],因此,肝素可通过干预上述两个病理过程而改善脓毒症的预后,其具体作用机制如下:(1)脓毒症时血管内皮系统激活,血管内皮磷脂膜上的组织因子表达增加,导致凝血酶增加及纤维蛋白形成,进而激活凝血系统,同时组织因子还可通过增加纤溶酶原激活物抑制剂导致纤溶抑制,最终导致凝血-纤溶系统失衡;(2)凝血酶增加及纤维蛋白形成又可以通过作用于血管内皮及特异性的细胞受体促进炎症反应。上述机制综合作用可导致血小板减少、DIC、广泛微血栓形成、多器官功能障碍综合症,最终增加病死率^[32-33]。

本研究通过 Meta 分析发现,与常规治疗或安慰剂比较,LMWH 治疗能使脓毒症患者 28 天相对死亡风险降低 48%;对于脓毒症合并急性肺损伤患者,LMWH 能使 28 天相对死亡风险降低 60%;LMWH 治疗能使 DIC 相对风险降低 66%;同时 LMWH 治疗还可改善脓毒症患者 APACHE II 评分;但是 LMWH 可导致脓毒症患者相对出血风险增加 1.74 倍,均为低风险出血,包括穿刺部位渗血、皮下淤斑、大便潜血、消化道潜血、气管插管黏膜表面出血等,未见颅内出血、消化道大出血、气道大出血等严重出血并发症。

本研究之前亦有两篇 LMWH 相关 Meta 分析。刘志永等^[34]2014 年的系统评价亚组分析也证实 LMWH 能降低脓毒症患者 28 天病死率,且其作用比普通肝素略为明显。唐勇等^[35]2015 年针对中国人群的系统评价也证实 LMWH 能降低脓毒症患者 28 天病死率。本研究与上述两项系统评价得出的结论一致,与刘志永、唐勇等^[34-35]研究比较,本研究纳入最近几年新增加的研究后共计 19 项研究,因此,本研究得出的结论可能更全面、更可靠、更具代表性。与上述两项研究比较,本研究新增脓毒症合并急性肺损伤亚组分析,发现 LMWH 对这一亚组 28 天病死率降低更明显,此外本研究还新增 LMWH 对 DIC 发生率的影响,能补充上述两项 Meta 分析未能考虑之处。

本 Meta 分析及系统评价共纳入 19 项研究,均为中文文献,无英文文献。分析其原因为:(1)国外开展的研究基本上为普通肝素对脓毒症患者的影响,而 LMWH 对脓毒症患者预后的研究较少。(2)国外较早已经广泛将 LMWH 应用于危重患者深静脉血栓的预防,并且在 2012 年颁布的“拯救脓毒症运动”指南中^[36]强烈推荐将 LMWH 应用于脓毒症患者深静脉血栓的预防(证据级别 1B),因此要单

独开展 LMWH 对脓毒症患者相关的前瞻性随机临床试验比较困难。(3)检索国外文献获取两项大型临床研究:Warren 等的研究^[36](2001 年)及 2003 年一项国际多中心优化的法替可尼治疗脓毒症的三期研究(OPTIMIST)^[37],其主要干预药物分别为抗凝血酶Ⅲ、重组组织因子途径抑制物,两项研究中也联合使用 LMWH,但是并不确定具体有多少例患者使用的是 LMWH,考虑混杂因素及本研究的纳入标准,故未纳入研究。

本研究亦存在一定局限性。本 Meta 分析纳入的 19 项研究基线水平均具有同质性,均提及了随机分组,有两项研究具体描述了随机分组方法,4 项研究以住院号尾号单双数为分组方法,方法上存在不足。在随机分配方案上各研究均未提及分配隐藏、盲法、有无失访,因此可能存在偏倚。同时本系统评价纳入研究的患者病情严重程度、用药剂量、疗程可能存在不一致。此外,本文纳入的研究中,其样本量均较少,研究结果可能存在一定的假阳性及假阴性。

总之,本 Meta 分析表明,LMWH 可降低脓毒症患者 28 天病死率,对脓毒症合并急性肺损伤患者治疗效果更明显,可减少脓毒症患者 APACHE II 评分,降低脓毒症患者 DIC 发生率,对减少脓毒症患者 ICU 住院时间无明显影响,但是 LMWH 增加出血发生率,均为轻度出血风险,并未出现严重的出血并发症。今后仍有必要开展设计严格的多中心、随机、对照临床试验,更详细的评估 LMWH 对脓毒症患者的预后及其安全性的影响,同时可能需要进一步探讨 LMWH 的治疗剂量、疗程以及开展脓毒症分层研究,观察 LMWH 对脓毒症某一特定亚群的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [3] Fleischmann C, Scherag, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [4] Filkins JP, Di Luzio NR. Heparin protection in endotoxin[J]. Am J Physiol, 1968, 214(5): 1074-1077.

- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250 - 1256.
- [6] 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 736 - 739.
- [7] 林勇军, 熊滨. 小剂量肝素治疗脓毒症 30 例临床分析[J]. 右江民族医学院学报, 2011(1): 3 - 5.
- [8] 陈朴, 瞿纪静. 低分子肝素治疗脓毒症疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(5): 336 - 338.
- [9] 张志成, 邹曰坤, 段蕴铀, 等. 低分子肝素早期治疗脓毒症临床研究[J]. 山东医药, 2008, 48(9): 102 - 103.
- [10] 韩宇, 程青虹, 匡重伸, 等. 低分子肝素治疗脓毒症中 P-选择素的变化及临床意义研究[J]. 中国急救医学, 2010, 30(11): 976 - 979.
- [11] 祝小梅, 邵碧波, 张文华, 等. 不同剂量低分子肝素治疗感染性休克的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(11): 1014 - 1017.
- [12] 陈进, 严静, 蔡国龙, 等. 低分子肝素对老年脓毒症患者心肌损伤的影响[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(3): 203 - 205.
- [13] 潘毅, 何飞民, 孙贵才, 等. 低分子肝素对脓毒症急性肾损伤患者的疗效评价[J]. 中国当代医药, 2014, 21(25): 69 - 71.
- [14] 方卫刚. 低分子肝素治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(6): 411 - 412, 415.
- [15] 黄涛, 关琦. 低分子肝素治疗严重脓毒症的临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(14): 58 - 59.
- [16] 张楚明. 感染性休克低分子肝素早期干预预防弥散性血管内凝血[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(24): 2793 - 2794.
- [17] 湛洪剑. 重症患者凝血功能变化及治疗的研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(12): 1990 - 1991.
- [18] 邓咏梅, 樊晓东, 薛晓艳, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(2): 132 - 136.
- [19] 赵森伟, 柴艳芬. 血必净与低分子肝素对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(4): 405 - 408.
- [20] 吴志雄, 冯坤好, 谭家余, 等. 小剂量肝素钠与低分子肝素钙对脓毒症治疗作用的对比研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(4): 359 - 361.
- [21] 梁久红, 邹子俊. 低分子肝素治疗脓毒症急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合症的疗效观察[J]. 临床医学工程, 2016, 23(8): 1029 - 1030.
- [22] 沈国锋, 李响, 倪金迪, 等. 低分子肝素治疗对 ICU 脓毒症患者急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的影响[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1130 - 1132.
- [23] 戚其宏, 孙修胜. 低分子肝素治疗严重脓毒症 24 例的临床观察[J]. 世界临床医学, 2016, 10(2): 115 - 116.
- [24] 李胜军, 段志袁, 范秀丽. 脓毒症患者早期应用普通肝素及低分子肝素抗凝治疗的疗效观察[J]. 医学信息, 2015, 28(48): 86.
- [25] Ding R, Zhao D, Guo R, et al. Treatment with unfractionated heparin attenuates coagulation and inflammation in endotoxemic mice[J]. Thromb Res, 2011, 128(6): 160 - 165.
- [26] Li X, Li Z, Zheng Z, et al. Unfractionated heparin ameliorates lipopolysaccharide-induced lung inflammation by downregulating nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1201 - 1208.
- [27] Eggmann P, Garbino J, Pittet D, et al. Management of *Candida* species infections in critically ill patients[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(12): 772 - 785.
- [28] Wildhagen KC, García de Frutos P, Reutelingsperger CP, et al. Nonanticoagulant heparin prevents histone mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis[J]. Blood, 2014, 123(7): 1098 - 1101.
- [29] Yini S, Heng Z, Xin A, et al. Effect of unfractionated heparin on endothelialglycocalyx in a septic shock model[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2015, 59(2): 160 - 169.
- [30] Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock; relation to mortality and the antibacterial actions of plasma[J]. Shock, 2008, 30(6): 623 - 627.
- [31] Levi M, van der Poll T, Schultz M, et al. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis[J]. Neth J Med, 2012, 70(3): 114 - 120.
- [32] Kalil AC. Should heparin be used to treat patients with severe sepsis? [J]. Crit Care Med, 2015, 43(3): 694 - 695.
- [33] Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant[J]. Br J Haematol, 2017, 179(3): 389 - 398.
- [34] 刘志永, 朱红, 马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 135 - 141.
- [35] 唐勇, 甄玲玲, 张蓓, 等. 低分子肝素对中国人群脓毒症疗效的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2015, 21(13): 2435 - 2437, 2440.
- [36] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 286(15): 1869 - 1878.
- [37] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(2): 238 - 247.

(本文编辑:文细毛)