

肝素治疗脓毒症的系统评价

刘志永 朱红 马晓春

【摘要】 目的 系统评价肝素治疗脓毒症患者的有效性及安全性。方法 通过计算机检索 IM/MEDLINE、Cochrane Library、SCIE、CBM、中国知网 CNKI、维普数据库、万方数据库, 纳入肝素治疗脓毒症的随机对照临床试验(RCT)。检索时限为 2000 年 1 月至 2012 年 6 月。按照纳入标准及排除标准筛选文献、提取数据和质量评价, 采用 RevMan 5.1 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果 共纳入 17 个 RCT 研究、1 167 例脓毒症患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 肝素能显著降低脓毒症患者 28 d 病死率[比值比(OR)=0.59, 95%可信区间(95%CI)为 0.45~0.77, P=0.000 1]; 肝素并未导致凝血功能紊乱恶化, 相反能够纠正脓毒症所致血小板计数(PLT)的降低[均数差(MD)=13.94, 95%CI 为 10.15~17.72, P<0.000 01], 同时对活化部分凝血活酶时间(APTT)及凝血酶原时间(PT)均无明显影响(APTT: MD=-3.18, 95%CI 为 -6.88~0.53, P=0.09; PT: MD=-0.68, 95%CI 为 -1.48~0.12, P=0.09); 在出血发生率方面两组亦无明显差异。肝素组治疗后急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分明显低于对照组(MD=-2.58, 95%CI 为 -3.29~-1.87, P<0.000 01), 多器官功能障碍综合征(MODS)发生率明显低于对照组(OR=0.32, 95%CI 为 0.17~0.61, P=0.000 6)。另外, 肝素能明显缩短脓毒症患者的重症监护病房(ICU)住院时间(MD=-4.43, 95%CI 为 -6.79~-2.07, P=0.000 2), 而对总住院时间无明显影响。结论 肝素能改善脓毒症患者病情严重程度, 降低病死率, 且安全性及经济性较高。受纳入研究质量限制, 所得结论尚需开展大样本、设计严格的 RCT 研究验证。

【关键词】 肝素; 脓毒症; 随机对照临床试验; 系统评价; Meta 分析

Heparin for treatment of sepsis: a systemic review Liu Zhiyong*, Zhu Hong, Ma Xiaochun. *Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China Corresponding author: Ma Xiaochun, Email: xcma2972@sina.com

【Abstract】 **Objective** To systemically review the efficacy and safety of heparin for treatment of sepsis. **Methods** Database search of IM/MEDLINE, Cochrane Library, SCIE, CBM, CNKI, VIP Data, WanFang Data (from January 2000 to June 2012) was conducted. The quality of included randomized controlled trials (RCTs) about heparin for treatment of sepsis was assessed, and relevant data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria. Then meta analysis was performed using RevMan 5.1. **Results** 17 trials with 1 167 participants were included. The results of meta-analysis showed: compared with the control group, heparin significantly decreased 28-day mortality in patients with sepsis [odds ratio (OR)=0.59, 95% confidence interval (95%CI) 0.45-0.77, P=0.0001]; heparin did not deteriorate coagulation disorders, but corrected sepsis-induced platelet (PLT) count reduction [mean difference (MD)=13.94, 95% CI 10.15 to 17.72, P<0.000 01], while it had no significant effect on the activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT, APTT: MD=-3.18, 95%CI -6.88 to 0.53, P=0.09; PT: MD=-0.68, 95%CI -1.48 to 0.12, P=0.09). There was no significant difference between the two groups in the incidence of bleeding either. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score of heparin group was significantly lower than that of the control group (MD=-2.58, 95%CI -3.29 to -1.87, P<0.000 01), and the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was significantly lower than that of the control group (OR=0.32, 95%CI 0.17 to 0.61, P=0.000 6). In addition, heparin could shorten intensive care unit (ICU) stay (MD=-4.43, 95%CI -6.79 to -2.07, P=0.000 2), whereas it showed no significant effect on the total length of hospital stay. **Conclusions** Heparin can ameliorate sepsis, and has high degree of safety and lower hospital expense. Due to limitation of the quality of included studies, larger sample and well-designed RCTs are needed to further support this conclusion.

【Key words】 Heparin; Sepsis; Randomized controlled trial; Systemic review; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.003

基金项目: 国家自然科学基金(81201484); 国家自然科学基金(81101411); 辽宁省博士启动基金(20111102); 辽宁省医学高峰建设工程项目(2010-1067)

作者单位: 110001 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第一医院重症医学科(刘志永、马晓春), 皮肤科(朱红)

通信作者: 马晓春, Email: xcma2972@sina.com

脓毒症(sepsis)是感染引发的全身炎症反应综合征(SIRS), 还是诱发多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因。脓毒症主要是由炎症反应失控、免疫功能紊乱、凝血功能活化及其相互作用所形成的复杂过程^[1-3]。其中凝血功能异常活化是脓毒症发生发展的助推器, 弥散性血管内凝血(DIC)及

MODS 的发生均与其有重要关系。普通肝素(UFH)及低分子肝素(LMWH)抗凝效果确切,广泛用于防治血栓栓塞性疾病、DIC 早期治疗及早期抗凝;此外,肝素还具有广泛的抗炎作用^[4-7]。3 个有关抗凝剂的大样本 III 期临床试验的安慰剂病例分析表明,肝素组似乎有更高的生存率,但结果无统计学差异^[8-10]。在此基础之上,国内外许多学者进行了验证肝素治疗脓毒症效果的随机对照临床试验(RCT),但是目前尚无统一认识。本研究采用荟萃分析(Meta 分析)方法,探讨脓毒症早期加用肝素治疗的有效性及其安全性,以期为临床提供循证医学证据。

1 资料及方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型:公开发表的肝素治疗脓毒症的 RCT;文种不限。

1.1.2 研究对象:脓症患者伴或不伴有器官功能障碍、组织低灌注及低血压。脓毒症诊断依据美国胸科医师协会/美国危重病医学会(ACCP/SCCM)于 1991 年^[11]或 2001 年^[12]制定的脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克的诊断标准或类似标准。器官功能障碍的评价根据 Marshall 标准^[13]。

1.1.3 干预措施:对照组给予早期广谱抗菌药物、补充血容量、抑酸护胃、维持水和电解质及酸碱平衡、稳定内环境、器官功能支持以及原发病病因治疗等,参照 2008 年国际脓毒症治疗指南^[14]及其他治疗策略。肝素组在对照组治疗基础上,入院后即加用肝素治疗;给药剂量、途径、疗程均不限。

1.1.4 结局指标:主要结局指标为 28 d 病死率。次要结局指标为:总住院时间及重症监护病房(ICU)住院时间;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分及器官功能障碍发生率;出血发生率;凝血指标。

1.2 排除标准:妊娠或哺乳期患者;曾行器官移植者;48 h 前应用过抗凝药物、有凝血功能紊乱或者异常凝血史者;血小板计数(PLT) $<30 \times 10^9/L$ 者;有严重脑外伤、脑动脉瘤、动静脉畸形病史及消化道出血病史者;联合应用其他抗凝药物者;肾功能衰竭需要血液透析(血透)或血液滤过(血滤)者。

1.3 文献检索策略:检索 IM/MEDLINE、Cochrane Library、SCIE、CBM、CNKI、维普数据库、万方数据库,检索时限为 2000 年 1 月至 2012 年 6 月。英文检索词为 heparin、anticoagulants、sepsis、randomized controlled trial;中文检索词为肝素、抗凝剂、脓毒症、随机对照试验;同时手工追索纳入研究的参考文献。

1.4 资料提取及方法学质量评价:由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和质量评价,而后交叉核对,必要时联系原文作者确定试验的实施过程,如遇到问题则采用讨论的方式解决。选择试验时,首先阅读文题及摘要,排除不符合纳入标准的文献。对可能符合纳入标准的文献通读全文,确定是否纳入。

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的质量评价方法对纳入的研究进行方法学质量评价^[15]包括:随机分配方案的产生;分配隐藏;对患者和医生实施盲法;对结果的评价实施盲法;不完整的结果数据;选择性的结果报告;其他偏倚。

1.5 统计分析方法:采用 RevMan 5.1 软件,对二分类变量使用 Mantel-Haenszel 法获取比值比(OR)及 95%可信区间(95%CI);对连续性变量使用逆方差法(Inverse Variance 法)获取均数差(MD)及 95%CI;检验水准为 $\alpha=0.05$ 。各纳入研究间的临床异质性采用 χ^2 检验,若 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$ 为研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;若 $P<0.1$ 、 $I^2>50\%$ 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 d 病死率为指标进行漏斗图分析。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的基本特征:初检获得文献 481 篇,根据纳入及排除标准,通过阅读文题、摘要、全文,最终纳入 17 个 RCT 研究^[16-32]、共 1 167 例脓症患者,其中肝素治疗组 590 例、对照组 577 例。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价(表 2;图 1):9 个研究^[16-17,22,24-27,29-30]具体描述了随机分组序列产生的方法,其中 4 个研究^[24-25,29-30]选用住院号单双数分组,存在选择性偏倚风险较高,故认为随机方法错误;其他 8 个研究^[18-21,23,28,31-32]均提及采用随机分组方法但未具体描述。有 1 个研究^[16]采用了盲法且对随机分配方案进行了充分隐藏。所有研究均明确指出两组基线情况具有可比性;2 个研究^[16,18]中共有 9 例患者退出或失访,其中 1 个研究^[16]采用了意向性治疗原则(ITT)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 28 d 病死率(图 2):17 个研究均比较了 28 d 病死率,而且肝素组病死率均低于对照组,其中 4 个研究^[20,26-27,32]差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各研究间无统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型,结果显示:与对照组相比,肝素能显

表 1 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的基本特征

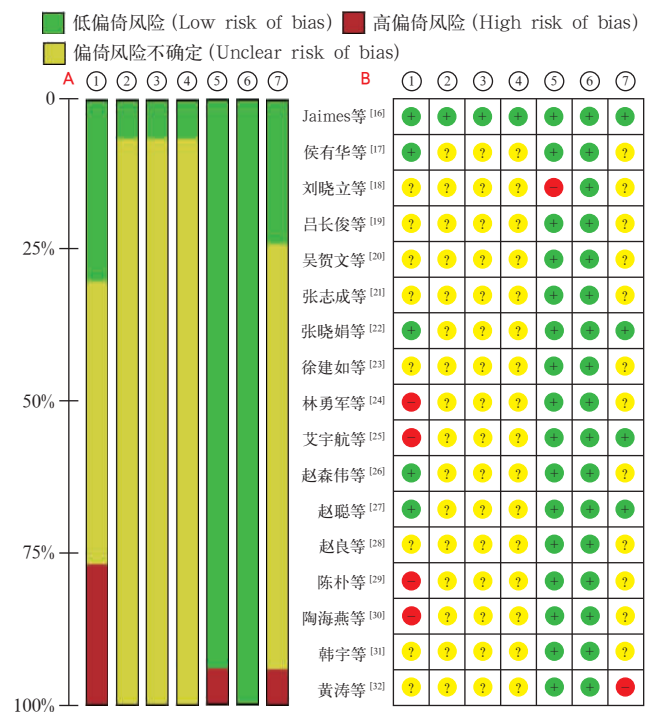
纳入研究	例数 (T/C)	年龄〔岁, M(范围)或 $\bar{x} \pm s$ 〕		性别 (男/女, 例)	干预措施		疗程 (d)	APACHE II〔分, M(范围)或 $\bar{x} \pm s$ 〕	
		T	C		药物	用法		T	C
Jaimes 等 ^[16]	159/160	57(39~70)	55(40~72)	164/155	UFH	500 U/h	7	10(6~14)	9(7~13)
侯有华等 ^[17]	20/ 20	57.7 ± 12.6	58.6 ± 15.4	24/ 16	UFH	3~4 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7	19.5 ± 6.3	17.1 ± 7.1
刘晓立等 ^[18]	12/ 15	47.4 ± 16.3	48.3 ± 14.1	15/ 12	UFH	70 U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5~7	15.83 ± 5.34	16.60 ± 5.12
吕长俊等 ^[19]	22/ 15			21/ 16	UFH	70 U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5~7	20.82 ± 6.50	21.00 ± 6.69
吴贺文等 ^[20]	45/ 40	68 ± 13	67 ± 14	56/ 29	UFH	5 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7	21.08 ± 5.86	20.65 ± 6.07
张志成等 ^[21]	11/ 7			11/ 7	LMWH	6 000 U, 12 h 1 次	7	15.87 ± 2.21	16.41 ± 2.15
张晓娟等 ^[22]	11/ 11	59.55 ± 6.15	59.36 ± 8.05	13/ 9	UFH	3~4 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7		
徐建如等 ^[23]	29/ 30	65.7 ± 13.9	69.6 ± 17.4	42/ 17	UFH	5~10 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7	24.5 ± 7.6	23.5 ± 6.2
林勇军等 ^[24]	30/ 22	57 ± 8	52 ± 9	29/ 23	LMWH	5 000 U, 12 h 1 次	7	22.1 ± 7.0	19.3 ± 5.7
艾宇航等 ^[25]	22/ 18	44 ± 5	40 ± 9	23/ 17	LMWH	5 000 U, 12 h 1 次	7	14.31 ± 3.71	15.46 ± 4.61
赵森伟等 ^[26]	28/ 31	65.06 ± 17.46	63.54 ± 15.41	33/ 26	LMWH	3 000~6 000 U, 每日 2 次	7	20.92 ± 5.77	21.17 ± 5.26
赵聪等 ^[27]	42/ 37	61.5 ± 11.9	60.6 ± 15.9	56/ 23	UFH	5 000~6 250 U/d	5~7	14.5 ± 4.2	14.8 ± 6.2
赵良等 ^[28]	27/ 25				UFH	300 U/h	5	20.36 ± 4.80	18.19 ± 3.69
陈朴等 ^[29]	30/ 30	58.1 ± 9.3	55.7 ± 12.8	33/ 27	LMWH	4 000 U, 12 h 1 次	7	17.52 ± 3.83	19.25 ± 4.57
陶海燕等 ^[30]	58/ 61	63.5 ± 13.9	64.3 ± 16.4	78/ 41	UFH	5~10 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	7	24.5 ± 7.6	23.5 ± 6.2
韩宇等 ^[31]	20/ 20			22/ 18	LMWH	6 000 U, 每日 2 次	7	14.80 ± 6.08	15.15 ± 5.33
黄涛等 ^[32]	29/ 30			42/ 17	LMWH	4 000~6 000 U, 每日 2 次	14	24.6 ± 7.5	23.6 ± 6.1

注: T 为肝素组, C 为对照组; APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, UFH 为普通肝素, LMWH 为低分子肝素; 空白代表无此项

表 2 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	基线情况	退出/失访数	ITT 分析
Jaimes 等 ^[16]	计算机随机	密封信封	双盲	相似	2	是
侯有华等 ^[17]	随机数字表法	未提及	未提及	相似	0	不适用
刘晓立等 ^[18]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	7	否
吕长俊等 ^[19]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
吴贺文等 ^[20]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
张志成等 ^[21]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
张晓娟等 ^[22]	随机数字表法	未提及	未提及	相似	0	不适用
徐建如等 ^[23]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
林勇军等 ^[24]	随机方法错误	未提及	未提及	相似	0	不适用
艾宇航等 ^[25]	随机方法错误	未提及	未提及	相似	0	不适用
赵森伟等 ^[26]	随机数字表法	未提及	未提及	相似	0	不适用
赵聪等 ^[27]	随机数字表法	未提及	未提及	相似	0	不适用
赵良等 ^[28]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
陈朴等 ^[29]	随机方法错误	未提及	未提及	相似	0	不适用
陶海燕等 ^[30]	随机方法错误	未提及	未提及	相似	0	不适用
韩宇等 ^[31]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用
黄涛等 ^[32]	提及但未具体描述	未提及	未提及	相似	0	不适用

注: ITT 为意向性治疗原则



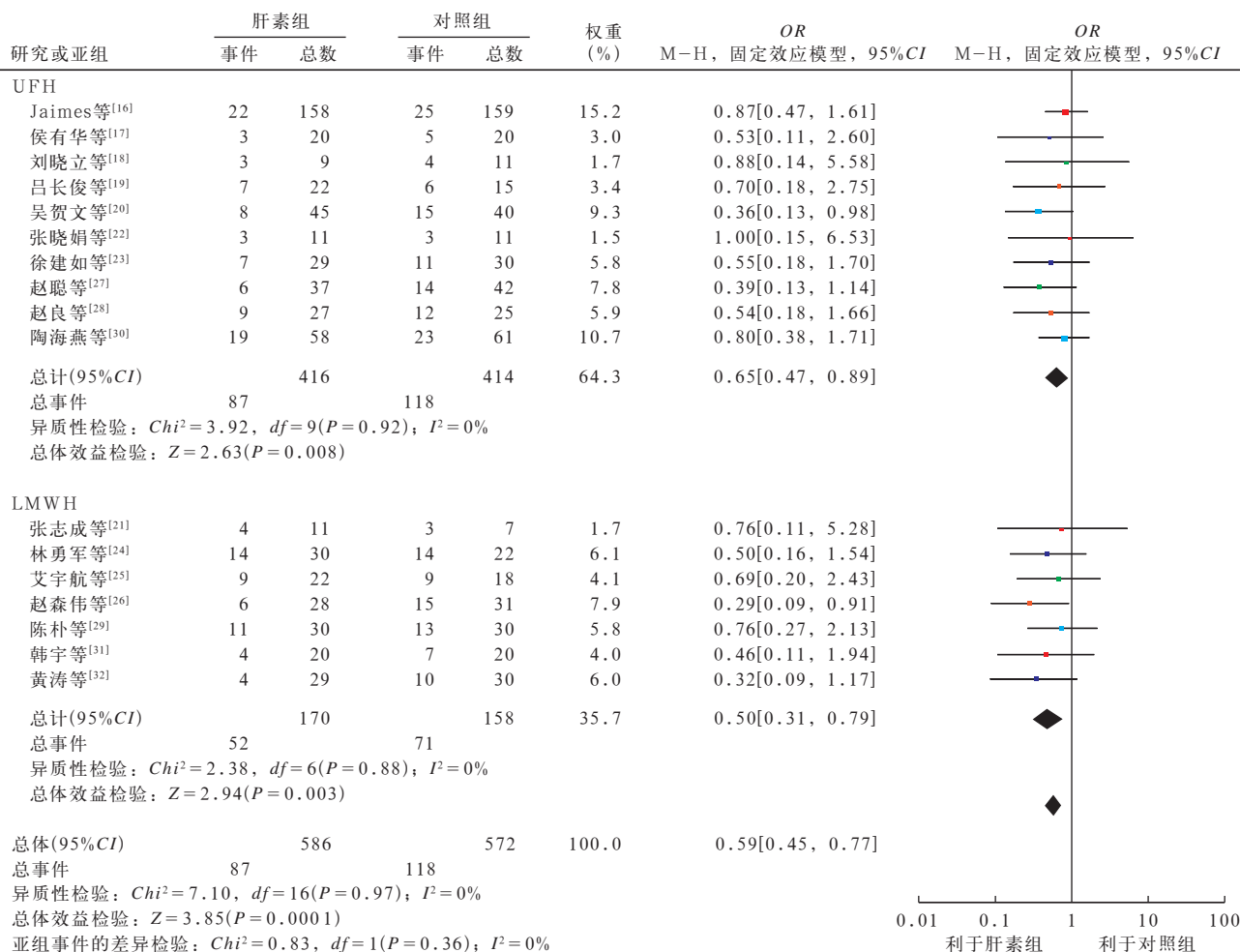
注: A 为各偏倚风险的百分比构成, B 为各纳入研究的偏倚风险; ①为随机分配方案的产生(选择性偏倚), ②为分配隐藏(选择性偏倚), ③为对患者和医生实施盲法(实施偏倚), ④为对结果的评价实施盲法(检出偏倚), ⑤为不完整的结果数据(失访偏倚), ⑥为选择性的结果数据(报告偏倚), ⑦为其他偏倚

图 1 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的质量评价

为 0.45~0.77, $P=0.000 1$ 。对纳入的 17 个 RCT 研究进行 28 d 病死率漏斗图分析, 结果显示漏斗图基本对称, 提示发表偏倚风险较小。

对 10 个应用 UFH 的研究^[16-20, 22-23, 27-28, 30]进行亚组

著降低脓毒症患者 28 d 病死率($OR=0.59$, 95%CI



注:UFH 为普通肝素,LMWH 为低分子肝素;OR 为比值比,95%CI 为 95%可信区间

图 2 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的 28 d 病死率比较

分析,各组间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0\%$),故采用固定效应模型,结果显示:UFH 能降低脓毒症患者的 28 d 病死率($OR=0.65, 95\%CI$ 为 0.47 ~ 0.89, $P=0.008$)。应用 LMWH 的 7 个研究^[21,24-26,29,31-32]间无统计学异质性($P=0.88, I^2=0\%$),故采用固定效应模型,结果显示:LMWH 能降低脓毒症患者的 28 d 病死率($OR=0.50, 95\%CI$ 为 0.31 ~ 0.79, $P=0.003$)。两亚组间比较,LMWH 组 28 d 病死率略低于 UFH 组($P=0.36$)。

2.3.2 出血(表 3):有 11 个研究^[16,20-23,25,27,29-32]报道了出血情况。Jaimes 等^[16]报道肝素组有 1 例出现鼻出血,1 例出现血尿,1 例出现较严重的消化道出血;对照组有 1 例出现鼻出血,1 例出现气道出血。吴贺文等^[20]报道,肝素组有 2 例出现上消化道出血(表现为胃引流物潜血阳性),血尿 1 例,皮肤瘀斑 1 例;对照组 2 例出现上消化大出血,皮肤瘀斑 1 例。8 个研究^[21,23,25,27,29-32]均为静脉穿刺置管、气管切开等有创操作时出血略多或穿刺点或切开处少量

表 3 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的出血情况

纳入研究	肝素组		对照组	
	例数	出血情况	例数	出血情况
Jaimes 等 ^[16]	3	血尿、鼻出血、消化道出血	2	鼻出血、气道出血
吴贺文等 ^[20]	4	上消化道出血、血尿、皮肤瘀斑	3	上消化道大出血、皮肤瘀斑
张志成等 ^[21]	2	深静脉穿刺时少量渗血	0	
张晓娟等 ^[22]	0		0	
徐建如等 ^[23]	2	气管切开处渗血	0	
艾宇航等 ^[25]	4	气管插管、静脉置管时少量出血	0	
赵聪等 ^[27]	2	静脉穿刺点渗血	0	
陈朴等 ^[29]	4	上消化道出血、皮肤瘀斑	0	
陶海燕等 ^[30]	3	气管切开处渗血	0	
韩宇等 ^[31]	2	气管切开时出血偏多	0	
黄涛等 ^[32]	3	有创操作时出血稍多或针眼渗血	0	

注:空白代表无此项

渗血),无大出血报道。1 篇文献^[22]未报告出血。

2.3.3 凝血指标(图 3):14 个研究^[17,20-32]评估了肝素

对脓毒症患者 PLT 及凝血酶原时间(PT)的影响,各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0\%$),故采用固定效应模型,结果显示:肝素未导致 PLT 明显降低,相反有助于纠正 PLT 降低($MD=13.94, 95\%CI$ 为 $10.15 \sim 17.72, P<0.00001$);肝素组 PT 较对照组略有缩短($MD=-0.68, 95\%CI$ 为 $-1.48 \sim 0.12, P=0.09$)。

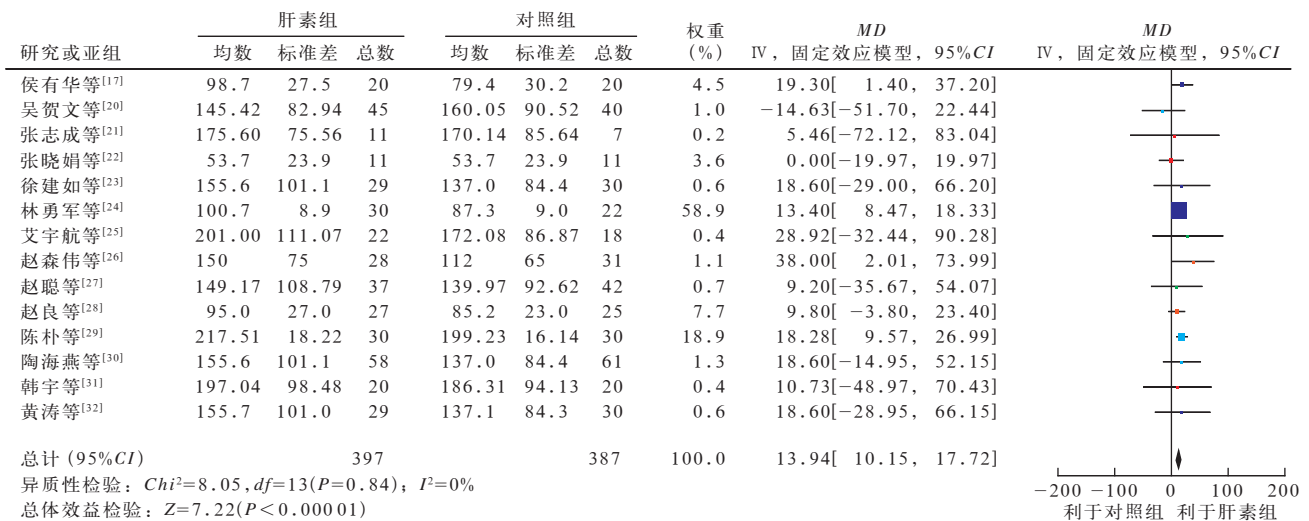
13 个研究^[16-17,20,22-24,26-32]评估了肝素对脓毒症患者活化部分凝血活酶时间(APTT)的影响。1 个 RCT^[16]采用中位数(四分位数间距)表示 APTT,两组之间差异无统计学意义($P=0.192$)。其余 12 个研究间存在统计学异质性($P<0.1, I^2=88\%$),故采用随机效应模型,结果显示:肝素组 APTT 略短于对照组($MD=-3.18, 95\%CI$ 为 $-6.88 \sim 0.53, P=0.09$)。

2.3.4 ICU 住院时间及总住院时间(图 4): 8 个研究^[17-19,21-22,25,27,29]评价了肝素对脓毒症患者 ICU 住院时间的影响。1 个 RCT^[27]采用中位数(四分位数间距)表示 ICU 住院时间,不能纳入 Meta 分析,该研究报告肝素组 ICU 住院时间略短于对照组($P=0.779$)。其他 7 个研究间存在统计学异质性($P=0.01, I^2=$

62%),故采用随机效应模型,结果显示:肝素组 ICU 住院时间明显短于对照组($MD=-4.43, 95\%CI$ 为 $-6.79 \sim -2.07, P=0.0002$)。4 个研究^[16,20,22,27]评价了肝素对脓毒症患者总住院时间的影响。1 个 RCT^[16]用中位数(四分位数间距)、2 个 RCT^[20,27]用中位数(范围)表示总住院时间,不能纳入 Meta 分析;该 3 个研究结果均显示肝素组总住院时间略短于对照组(均 $P>0.05$)。另 1 个研究^[22]以均数 ± 标准差表示总住院时间,其报道肝素组总住院时间略长于对照组($P>0.05$)。

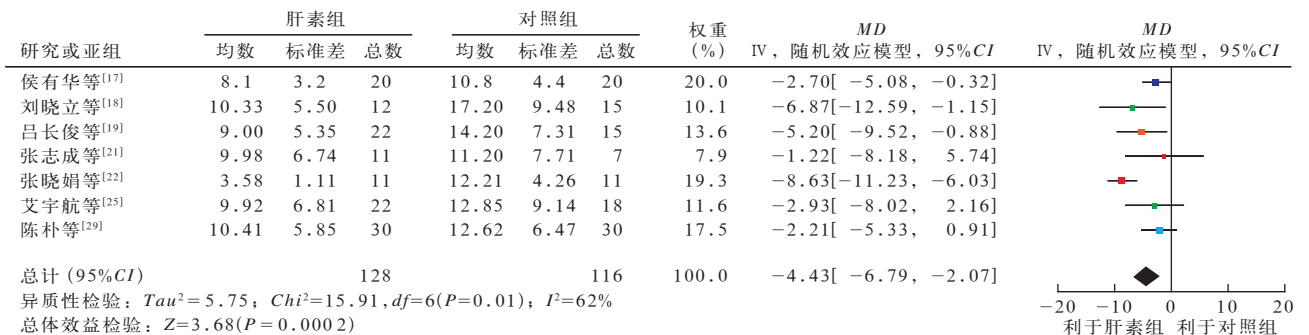
2.3.5 病情改善(图 5): 13 个研究^[17-21,23-26,29-32]应用 APACHE II 评分对患者病情严重程度进行了评估,各研究间无统计学异质性($P=0.39, I^2=5\%$),故采用固定效应模型,结果显示:肝素组 APACHE II 评分明显低于对照组($MD=-2.58, 95\%CI$ 为 $-3.29 \sim -1.87, P<0.00001$)。

3 个研究^[27,31-32]对 MODS 发生率进行了比较,研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0\%$),结果显示:肝素组 MODS 发生率明显低于对照组($OR=0.32,$



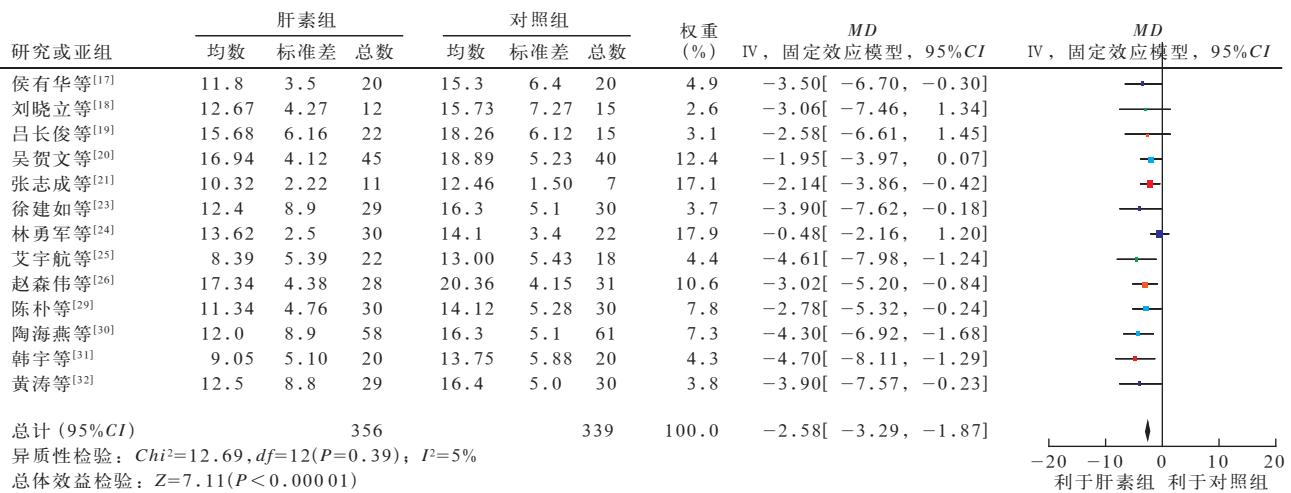
注:PLT 为血小板计数,MD 为均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 3 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的 PLT 比较



注:ICU 为重症监护病房,MD 为均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 4 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的 ICU 住院时间比较



注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, MD 为均数差,95%CI 为 95%可信区间

图 5 肝素治疗脓毒症 Meta 分析纳入研究的 APACHE II 评分比较

95%CI 为 0.17 ~ 0.61, $P=0.0006$)。

3 讨论

脓毒症是导致危重病患者死亡的主要原因之一,在这方面已经有许多临床研究。过去的十几年里,在认知感染、炎症和凝血方面取得了很大的进展。脓毒症被广泛认识为机体对感染所致全身炎症反应引起的临床症状。脓毒症突出的临床表现是低血压、凝血和 MODS,但这往往并不是由入侵的微生物直接引起的,而是全身炎症反应失衡导致。众所周知,在脓毒症中全身炎症反应失衡可引起凝血系统激活,抗凝机制抑制和纤溶系统激活。凝血的激活和纤维蛋白沉积是宿主阻止微生物入侵的主要防御手段,并引起之后的炎症反应。然而过度的反应亦会导致凝血功能紊乱,炎症与凝血互为因果,相互促进,从而导致微血栓的广泛形成、过度放大的炎症反应,并最终导致 DIC 和器官功能衰竭。

UFH 及 LMWH 是治疗 DIC 的重要药物,脓症患者应用肝素预防微血栓的形成除能纠正脓毒症导致的凝血功能紊乱,还可能起到器官功能保护作用。此外,现已证实肝素具有广泛的抗炎作用,因此脓症患者早期应用肝素可能在一定程度上抑制过度的炎症反应,可改善预后。2008 年加拿大学者 Zarychanski 等^[33]进行了一项多中心配对回顾性队列研究,对 2 356 例感染性休克患者 28 d 病死率等指标进行了统计,结果 722 例应用肝素治疗患者的病死率明显低于对照组,而且病情越严重,这种改善效果越明显。国内学者也认为,肝素可改善脓毒症患者的灌注,降低活动性出血的风险^[34]。2010 年,马晓春教授撰文进一步指出了肝素在脓毒症治疗方面的应用前景^[7]。而近年来,有关肝素治疗脓毒症的基础研

究取得了新的进展,如肝素可减轻脂多糖(LPS)所致急性肺损伤^[35],降低病死率^[36];降低脓毒症凝血活化^[37]及炎症反应^[38];减轻 LPS 所致内皮细胞屏障功能障碍^[39-40]等。

进一步探讨不同种类肝素对脓毒症治疗效果的区别,本亚组分析结果显示,UFH 和 LMWH 均能降低脓症患者 28 d 病死率,且 LMWH 作用略为明显。但 17 个研究中肝素给药方式及剂量存在差异。

由于不同研究间患者入住 ICU 时原发病及病情严重程度不同,这可能是数据分析中 APTT 及 ICU 住院时间存在异质性的原因,但由于纳入研究的限制,无法进一步分层进行亚组分析。

本系统评价中纳入的 17 个 RCT 研究,英文文献仅 1 篇,其余 16 篇为中文文献。由于国外许多国家将肝素广泛应用于危重患者深静脉血栓形成的防治,因此开展针对肝素治疗脓毒症的多中心大样本 RCT 比较困难,这可能是导致英文文献较少的原因。各研究均考虑了组间基线的可比性,且均提及随机分组,9 个研究描述了具体的随机分组方法,其中 4 个以患者住院号单双号分组,在随机分配方案方面存在不足;仅 1 个研究详细描述了分配隐藏、盲法及退出失访处理办法,其余 16 个 RCT 未提及,因此存在发生偏倚的可能。同时本系统评价各纳入研究之间患者病情严重程度、用药种类、用药剂量、疗程不一致,因此还需要大样本、标准化、设计严格的 RCT 研究加以验证。

4 结论

脓症患者在常规治疗基础之上早期加用肝素能够改善患者预后,LMWH 与 UFH 效果相当;且临床应用安全,严重出血发生率较低,主要不良反应表

现为有创操作时出血略多或者穿刺点、切口等局部轻微渗血,降低肝素给药剂量后均可控制。与对照组相比,应用肝素并未使凝血指标恶化,相反地能够纠正凝血功能紊乱。在治疗过程中,肝素有利于改善病情,保护器官功能,减少 MODS 的发生,且早期应用肝素治疗脓毒症能够缩短患者 ICU 住院时间。肝素价格低廉,因此对于降低脓症患者总治疗费用具有积极意义。但该结论尚需大样本、高质量的 RCT 研究进一步验证。

参考文献

- [1] Russell JA. Management of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(16):1699-1713.
- [2] 梁英健, 张晓娟, 李鑫, 等. 脓症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子- α 改变的临床意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(2): 104-106.
- [3] 田永超, 张照健, 何英, 等. 脓毒症大鼠炎症与凝血相关性及其药物干预的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(6): 338-341.
- [4] Lu X, Zhao L, Xu YH. Low molecular weight heparin prevents CLP-induced acute lung injury in rats by anti-inflammatory coagulation [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(1): 50-56.
- [5] Spratte J, Meyer zu Schwabedissen H, Endlich N, et al. Heparin inhibits TNF- α signaling in human endometrial stromal cells by interaction with NF- κ B [J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(4): 227-236.
- [6] Severin IC, Soares A, Hantson J, et al. Glycosaminoglycan analogs as a novel anti-inflammatory strategy [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 293.
- [7] 马晓春, 李旭. 肝素在脓毒症治疗中的应用前景 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(9): 566-569.
- [8] 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.
- [9] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 699-709.
- [10] 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.
- [11] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [12] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [13] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(10): 1638-1652.
- [14] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1): 17-60.
- [15] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [EB/OL]. [2013-08-13]
- [16] Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study) [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(4): 1185-1196.
- [17] 侯有华, 姚晖, 宋越, 等. 严重脓毒症早期应用小剂量肝素治疗的临床意义 [J]. *安徽医学*, 2011, 32(7): 934-936.
- [18] 刘晓立, 吕长俊, 王晓芝, 等. 小剂量肝素对脓症患者高凝期的治疗作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(15): 917-919.
- [19] 吕长俊, 刘晓立, 王晓芝, 等. 小剂量肝素干预治疗对脓毒症前 DIC 期患者预后的影响 [J]. *山东医药*, 2009, 49(45): 19-21.
- [20] 吴贺文, 叶培军, 黄静, 等. 小剂量普通肝素治疗脓毒症的临床研究 [J]. *中国医药*, 2011, 6(1): 89-91.
- [21] 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.
- [22] 张晓娟, 马晓春. 重症感染患者早期应用小剂量肝素治疗的临床研究 [J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(17): 1209-1211.
- [23] 徐建如, 韩旭东, 张素燕, 等. 持续小剂量未分馏肝素治疗严重脓毒症的临床研究 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(6): 532-533.
- [24] 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, 33(1): 3-5.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 赵聪, 章志丹, 张晓娟, 等. 小剂量肝素治疗脓毒症的临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(7): 566-569.
- [28] 赵良, 许永华, 李文放. 小剂量未分馏肝素对严重脓毒症防治作用的临床观察 [J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(11): 1120-1121.
- [29] 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.
- [30] 陶海燕, 吴晓敏, 徐静. 持续小剂量肝素治疗脓毒症 119 例临床护理 [J]. *交通医学*, 2010, 24(2): 209-210.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Zarychanski R, Doucette S, Ferguson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 2973-2979.
- [34] 杨春华, 管向东, 陈娟, 等. 肝素钠影响脓症患者组织灌注的机制研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(9): 550-552.
- [35] Mu E, Ding R, An X, et al. Heparin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting nitric oxide synthase and TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4): 479-485.
- [36] Zhao D, Ding R, Mao Y, et al. Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of inflammatory responses [J]. *Inflammation*, 2012, 35(6): 1825-1832.
- [37] 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): e160-165.
- [38] 陈松, 马晓春. 肝素对脓毒症大鼠静脉血白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和血管紧张素 II 表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(9): 555-556.
- [39] Li X, Zheng Z, Mao Y, et al. Unfractionated heparin promotes LPS-induced endothelial barrier dysfunction: a preliminary study on the roles of angiotensin/Tie2 axis [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5): e223-228.
- [40] 毛怡然, 肇冬梅, 马晓春. 肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 278-282.

(收稿日期: 2013-10-15)

(本文编辑: 李银平)