

低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征患者临床疗效影响的 Meta 分析

蒋湘粤¹ 冯芮华² 刘江萍¹ 顾亚楠¹ 龚秀冰³ 罗业豪⁴ 窦清理¹

¹ 深圳大学第二附属医院(深圳市宝安区人民医院)急诊科, 广东深圳 518101; ² 中国医学科学院医学信息研究所, 北京 100020; ³ 南方医科大学, 广东广州 510515; ⁴ 广东医科大学, 湛江 524023
通信作者: 窦清理, Email: douqingli@163.com

【摘要】 目的 通过系统评价方法观察低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者临床疗效的影响。**方法** 检索 PubMed 数据库、Cochrane 图书馆数据库、科学网(Web of Science)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库、万方数据库从建库至 2020 年 9 月发表的关于比较低分子肝素与常规治疗对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者疗效及预后影响的随机对照试验(RCT)。常规治疗组给予常规治疗, 低分子肝素组在常规治疗基础上加用低分子肝素。结局指标为氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)、白细胞介素-6(IL-6)及 7 d 和 28 d 病死率。按照拟定的纳入和排除标准筛选文献; 使用 Cochrane 协作网评估工具评价文献质量; Meta 分析运用 RevMan 5.3 软件, 对纳入 ≥ 11 篇文献的结局指标进行漏斗图分析, 评价纳入文献的发表偏倚。**结果** 最终纳入 12 项 RCT, 共 623 例患者。Meta 分析结果表明: 与常规治疗组比较, 低分子肝素组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显升高[均数差(MD)=72.08, 95% 可信区间(95%CI)为 56.92~87.24, $P<0.000\ 01$], APACHE II 评分(MD=-4.34, 95%CI 为 -5.73~-2.96, $P<0.000\ 01$)、IL-6 [标准化均数差(SMD)=-2.13, 95%CI 为 -2.71~-1.56, $P<0.000\ 01$] 和 7 d 病死率[相对危险度(RR)=0.52, 95%CI 为 0.30~0.90, $P=0.02$]及 28 d 病死率($RR=0.55$, 95%CI 为 0.34~0.90, $P=0.02$)均明显降低, APTT 明显缩短(MD=-0.88, 95%CI 为 -1.51~-0.26, $P=0.006$); 但两组 PT(MD=-0.44, 95%CI 为 -1.23~0.36, $P=0.28$)和 PLT(MD=-0.08, 95%CI 为 -18.81~18.65, $P=0.99$)差异均无统计学意义。对纳入文献为 11 篇的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 进行漏斗图分析, 结果显示本研究文献可能存在一定发表偏倚。**结论** 低分子肝素可改善 ARDS 患者氧合不良情况, 降低 ARDS 患者急性期内病死率, 并能减轻炎症反应, 但可能有一定的出血风险。

【关键词】 低分子肝素; 急性呼吸窘迫综合征; Meta 分析

基金项目: 广东省深圳市科技计划项目(JCYJ20160427191215135)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201019-01426

Meta-analysis of the curative effect of low molecular weight heparin on acute respiratory distress syndrome

Jiang Xiangyue¹, Feng Ruihua², Liu Jiangping¹, Gu Ya'nan¹, Gong Xiubing³, Luo Yehao⁴, Dou Qingli¹

¹Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Shenzhen University (People's Hospital of Shenzhen Baoan District), Shenzhen 518101, Guangdong, China; ²Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China; ³Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; ⁴Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China

Corresponding author: Dou Qingli, Email: douqingli@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of low molecular weight heparin on the curative effect of acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients through a systematic evaluation method. **Methods** Databases such as PubMed, Cochrane Library database, Web of Science, CNKI, China Biological Medical Literature Database (CBM), VIP, Wanfang database were searched to retrieve randomized controlled trials (RCTs) on low molecular weight heparin and conventional treatment on the efficacy and prognosis of patients with acute lung injury (ALI)/ARDS from the establishment of the database to September 2020. The conventional treatment group was given conventional treatment, and the low molecular weight heparin group was given low molecular weight heparin based on conventional treatment. Outcome indicators were oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), platelet count (PLT), interleukin-6 (IL-6) and the mortality at 7 days and 28 days. The literature was screened according to the proposed inclusion and exclusion criteria; the Cochrane collaboration evaluation tool was used to evaluate the quality of literature; Meta analysis used RevMan 5.3 software to perform funnel plot analysis on the outcome indicators of the included ≥ 11 literatures, and to evaluate the publication bias. **Results** A total of 12 RCTs and 623 patients were included. The results of Meta analysis showed that $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ increased in the low molecular weight heparin group compared with the conventional treatment group [mean difference (MD) = 72.08, 95% confidence interval (95%CI) was 56.92-87.24, $P < 0.000\ 01$], APACHE II (MD = -4.34, 95%CI was -5.73 to -2.96, $P < 0.000\ 01$), IL-6 [standardized mean difference (SMD) = -2.13, 95%CI was -2.71 to -1.56, $P < 0.000\ 01$] and 7-day mortality [relative risk (RR) = 0.52, 95%CI was 0.30-0.90, $P = 0.02$] and 28-day mortality ($RR = 0.55$, 95%CI was 0.34-0.90, $P = 0.02$)

were significantly reduced, APTT was significantly shortened ($MD = -0.88$, 95%CI was -1.51 to -0.26 , $P = 0.006$); but PT ($MD = -0.44$, 95%CI was -1.23 to 0.36 , $P = 0.28$) and PLT ($MD = -0.08$, 95%CI was -18.81 to 18.65 , $P = 0.99$) between the two groups had no statistically significant differences. A funnel chart analysis of PaO_2/FiO_2 with 11 included papers showed that there might be publication bias. **Conclusion** Low molecular weight heparin can improve the poor oxygenation of ARDS patients, reduce the mortality of ARDS patients in the acute stage and the inflammatory reaction, but it may increase the bleeding risk of ARDS patients.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Acute respiratory distress syndrome; Meta analysis

Fund program: Science and technology project of Shenzhen City, Guangdong Province (JCYJ20160427191215135)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201019-01426

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是一种危及生命的严重疾病,其特征为呼吸窘迫及难治性低氧血症,临床发病机制较为复杂,同时又具有发病急、病情进展快、病死率高等特点,但有效的治疗方法却很少^[1]。ARDS 的发病机制最初为炎症反应失调,继而引起肺内皮细胞和上皮细胞通透性增加,造成肺水肿^[2]。ARDS 治疗期间抗炎反应的激活可能导致促凝状态^[3]。显然,凝血和炎症之间的理论联系为 ARDS 的治疗开辟了新的途径。有研究表明,低分子肝素具有抗凝和抗炎的双重功能^[4],且出血风险较低^[5]。尽管有研究报告,低分子肝素治疗 ARDS 有较好的疗效,但其结论缺乏大样本、多中心、随机化的临床研究进一步证实。因此,本研究采用 Meta 分析方法对既往发表的临床随机对照研究进行综合评价,以期探讨低分子肝素治疗 ARDS 的有效性。

1 资料与方法

1.1 资料来源及文献检索策略:检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 图书馆数据库、科学网 (Web of Science)、中国知网 (CNKI)、维普数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库等发表的关于比较低分子肝素与常规治疗对急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者疗效及预后影响的随机对照试验 (RCT),文献发表日期从建库至 2020 年 9 月,语言限定为中文和英文。检索词包括低分子肝素、急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤的中英文主题词和自由词。

1.1.1 纳入标准:① 研究类型:临床 RCT;② 研究对象:成人 ARDS 患者;③ 干预措施:常规治疗组给予西医常规治疗,低分子肝素组采用常规治疗加低分子肝素;④ 结局指标:氧合指数 (PaO_2/FiO_2)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、血小板计数 (PLT)、白细胞介素-6 (IL-6)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、7 d 病死率或 28 d 病死率,包含其中 1 项即纳入该研究。

1.1.2 排除标准:① 综述、系统评价、病例报告、会议论文、动物研究;② 非 RCT;③ 重复、无全文的

文献;④ 研究内容不吻合的文献;⑤ 数据不完整或不正确的文献。

1.2 资料提取和质量评价:所有数据由 2 名研究者进行独立提取和质量评价。每篇文献提取的数据资料包括作者、发表时间、受试者基本特征、结局指标。使用 Cochrane 协作网偏倚风险评价工具进行文献质量评价。

1.3 统计学分析:运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验评估统计学异质性,不存在异质性 ($P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$) 使用固定效应模型,存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$) 使用随机效应模型。计量资料以均数差 (MD) 及 95% 可信区间 (95%CI) 作为效应统计量;计数资料以相对危险度 (RR) 及 95%CI 作为效应统计量。倒漏斗图评价是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果:初筛获得 284 篇有关文献,剔除重复出现的文献 54 篇,剔除题名、摘要不相关的文献 215 篇,阅读剩余 15 篇文献全文,剔除结局指标不符合的 3 篇,最终纳入文献 12 篇^[6-17]。共 623 例患者,其中低分子肝素组 324 例,常规治疗组 299 例。文献筛选流程见图 1。

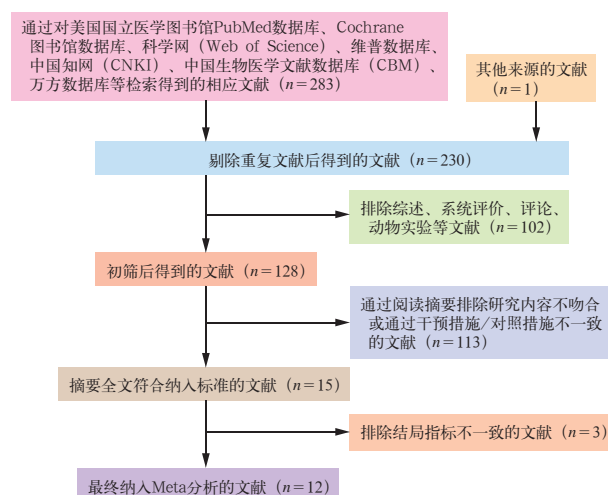
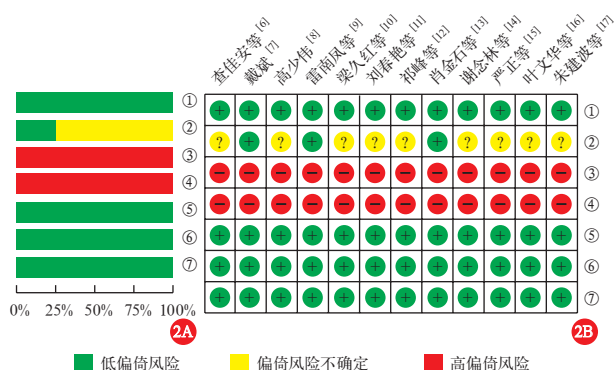


图1 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者疗效影响的 Meta 分析文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价(表 1; 图 2): 本次 Meta 分析中纳入文献^[6-17]均符合 1994 年欧美 ARDS 诊断标准,治疗前患者的一般状况、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、APACHE II 评分等其他结局指标比较差异均无统计学意义。所有患者确诊后均常规积极治疗原发病,给予抗菌药物抗感染、补充循环血容量、抑酸护胃、维持水和电解质及酸碱平衡、呼吸支持、防止并发症等综合治疗。试验组患者皮下注射、雾化吸入或静脉泵入低分子肝素,疗程均为 7 d。文献质量评价结果见图 2。



注：① 为随机序列的产生(选择偏倚)，② 为分配隐藏(选择偏倚)，③ 为实施者和参与者双盲(实施偏倚)，④ 为结果评估中的盲法(实施偏倚)，⑤ 为不完整数据结果(测量偏倚)，⑥ 为选择性报告(报告偏倚)，⑦ 为其他偏倚

图 2 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)疗效影响的 Meta 分析纳入文献的质量评价

2.3 研究结局指标 Meta 分析结果

2.3.1 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (图 3): 纳入的 11 项研究^[6-13, 15-17]提供了治疗 7 d $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 各研究间有统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 = 81\%$), 故采用随机效应模型。结果

显示,低分子肝素组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显高于常规治疗组[均数差(MD) = 72.08, 95% CI 为 56.92 ~ 87.24, $P < 0.000 01$], 表明低分子肝素能有效改善机体的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。通过对原始文献的进一步分析,存在异质性的原因可能与低分子肝素使用种类、剂量和方式有关。Meta 分析结果表明,在 ARDS 的治疗过程中,常规治疗基础上加用低分子肝素可有效改善缺氧的临床症状。

2.3.2 APACHE II 评分(图 4): 纳入 6 项研究^[6-7, 11, 15-17]提供了治疗 7 d 后 APACHE II 评分, 各研究间有统计学异质性($P = 0.005$, $I^2 = 70\%$), 故采用随机效应模型。结果显示,低分子肝素组 APACHE II 评分明显低于常规治疗组($MD = -4.34$, 95% CI 为 -5.73 ~ -2.96, $P < 0.000 01$), 说明在 ARDS 常规治疗基础上加用低分子肝素能降低 APACHE II 评分。

2.3.3 APTT(图 5): 纳入 8 项研究^[6-11, 15, 17]提供了治疗 7 d APTT, 各研究间无统计学异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型。结果显示,低分子肝素组 APTT 较常规治疗组明显缩短($MD = -0.88$, 95% CI 为 -1.51 ~ -0.26, $P = 0.006$), 表明在 ARDS 的治疗过程中,常规治疗基础上加用低分子肝素对 APTT 有一定影响。

2.3.4 PT(图 6): 纳入的 6 项研究^[7-11, 13]提供了治疗后 7 d PT, 各研究间有统计学异质性($P = 0.01$, $I^2 = 67\%$), 故采用随机效应模型。结果显示,低分子肝素组 PT 低于常规治疗组($MD = -0.44$, 95% CI 为 -1.23 ~ 0.36, $P = 0.28$), 表明在 ARDS 的治疗过程中,常规治疗基础上加用低分子肝素对 PT 有一定影响。

表 1 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者疗效影响的 Meta 分析纳入研究的基本特征

纳入文献	发表时间 (年)	例数(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		治疗方法及药物剂量
		低分子肝素组	常规治疗组	低分子肝素组	常规治疗组	
查佳安等 ^[6]	2012	15	9	56.3 ± 9.6	60.2 ± 10.8	常规治疗 + 低分子肝素钠 5 000 U, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连用 7 d
戴斌 ^[7]	2015	39	35	46.3 ± 12.8 (两组平均年龄)		常规治疗 + 低分子量肝素 5 ~ 10 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 静脉泵入, 每 12 h 1 次, 连用 7 d
高少伟 ^[8]	2014	30	30	61.8 ± 9.6	60.5 ± 9.1	常规治疗 + 低分子肝素 5 000 U, 雾化吸入, 每日 30 min, 连用 7 d
雷南凤等 ^[9]	2016	42	42	57.2 ± 3.4	56.8 ± 3.2	常规治疗 + 低分子肝素钠每次 5 000 U, 雾化吸入, 每日 1 次, 每次 30 min, 连用 7 d
梁久红等 ^[10]	2016	21	21	66.01 ± 3.65	67.83 ± 3.92	常规治疗 + 低分子肝素钠 0.6 mL, 皮下注射, 每日 1 次, 连用 7 d
刘春艳等 ^[11]	2013	42	38	40.37 ± 12.24	42.21 ± 10.98	常规治疗 ± 低分子肝素钠 5 000 U, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连用 7 d
祁峰等 ^[12]	2014	33	32	66.8 ± 15.2 (两组平均年龄)		常规治疗 + 低分子肝素钙 4 100 U, 皮下注射, 每日 1 次, 连用 7 d
肖金石等 ^[13]	2007	18	16	43 ± 10	40 ± 11	常规治疗 + 低分子肝素钙 4 100 U, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连用 7 d
谢念林等 ^[14]	2014	22	20	60.5 ± 9.1	61.8 ± 9.6	常规治疗 + 低分子肝素 5 000 U, 雾化吸入, 每日 30 min, 连用 7 d
严正等 ^[15]	2016	32	30			常规治疗 + 低分子量肝素 4 100 U, 皮下注射, 每日 1 次, 连用 7 d
叶文华等 ^[16]	2014	14	14	58.78 ± 6.12	58.24 ± 4.38	常规治疗 + 低分子肝素钠 5 000 U, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连用 7 d
朱建波等 ^[17]	2010	16	12	43.0 ± 10.0 (两组平均年龄)		常规治疗 + 低分子肝素钠 5 000 U, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 连用 7 d

注：低分子肝素组给予常规治疗 + 低分子肝素治疗, 常规治疗组给予西医常规治疗; 空白代表无此项

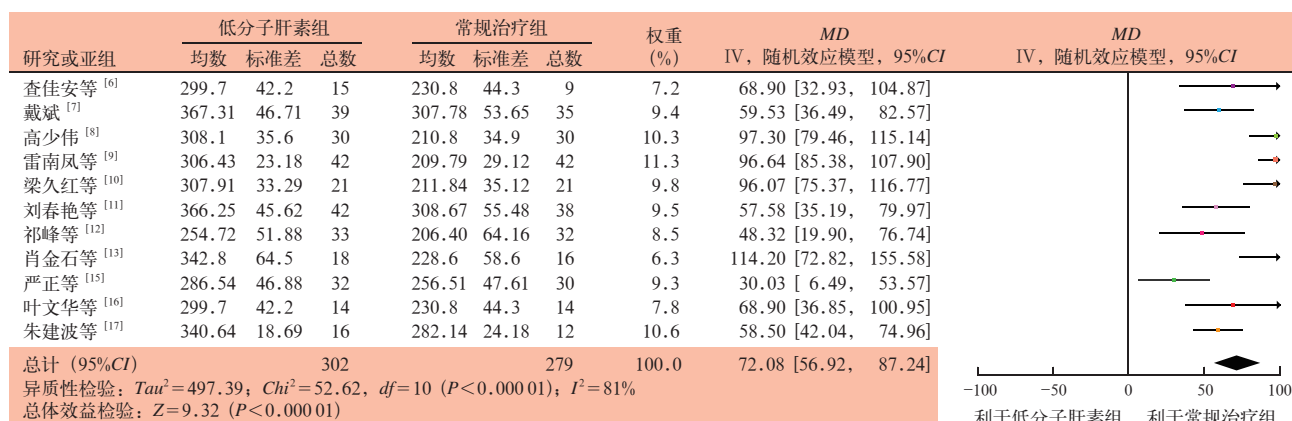
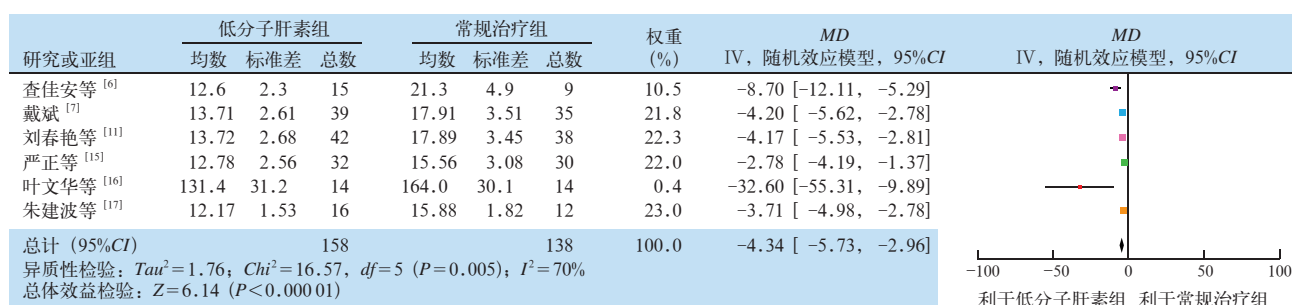
图 3 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者氧合指数(PaO_2/FiO_2)影响的 Meta 分析

图 4 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)影响的 Meta 分析

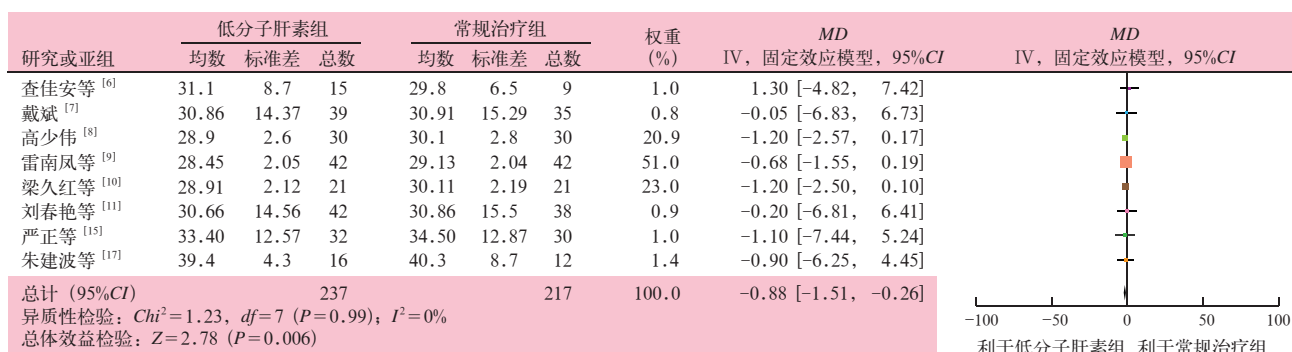


图 5 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者活化部分凝血活酶时间(APTT)影响的 Meta 分析

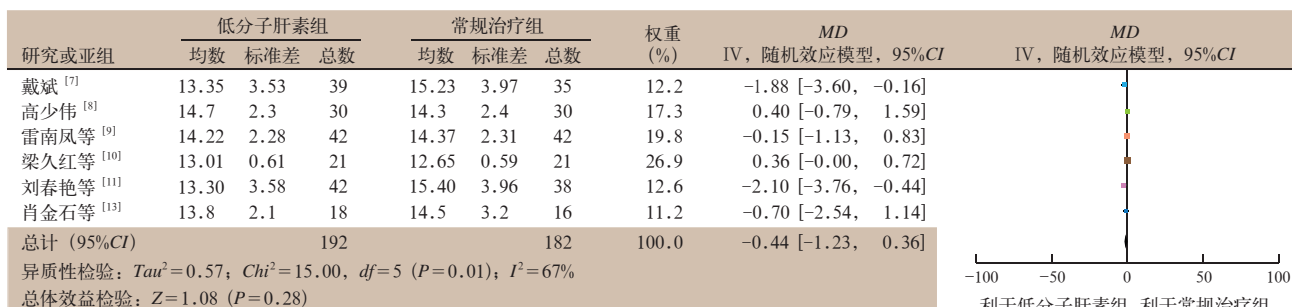


图 6 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者凝血酶原时间(PT)影响的 Meta 分析

2.3.5 PLT(图7): 纳入的5项研究^[7, 11, 13, 15, 17]提供了治疗后7 d的PLT,各研究间无统计学异质性($P=1.00$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型。结果显示,低分子肝素组PLT均低于常规治疗组,但差异无统计学意义($MD=-0.08$, 95%CI为-18.81~18.65, $P=0.99$),表明在ARDS患者的治疗过程中,在常规治疗的基础上加用低分子肝素对PLT水平无明显影响。

2.3.6 IL-6(图8): 纳入3项研究^[6, 16-17]提供了治疗后7 d IL-6,各研究间无统计学异质性($P=0.37$, $I^2=1\%$),故采用固定效应模型。结果显示,低分子肝素组IL-6明显低于常规治疗组($SMD=-2.13$, 95%CI为-2.71~-1.56, $P<0.000\ 01$),表明在ARDS的治疗过程中,常规治疗基础上加用低分子肝素可以降低IL-6水平。

2.3.7 病死率

2.3.7.1 7 d病死率(图9): 纳入5项研究^[6, 8, 13-14, 16]提供了治疗7 d病死率,各研究间无统计学异质性($P=0.67$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型。结果显示,低分子肝素组7 d病死率低于常规治疗组,但差异无统计学意义($RR=0.52$, 95%CI为0.30~0.90, $P=0.02$),表明在ARDS的治疗过程中,常规治疗基础上加用低分子肝素可降低ARDS患者的7 d病死率。

2.3.7.2 28 d病死率(图10): 纳入4项研究^[10-12, 15]提供了治疗28 d病死率,各研究间无统计学异质性($P=0.49$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型。结果显示,低分子肝素组28 d病死率明显低于常规治疗组($RR=0.55$, 95%CI为0.34~0.90, $P=0.02$),表明在ARDS常规治疗基础上加用低分子肝素可降低患者的28 d病死率。

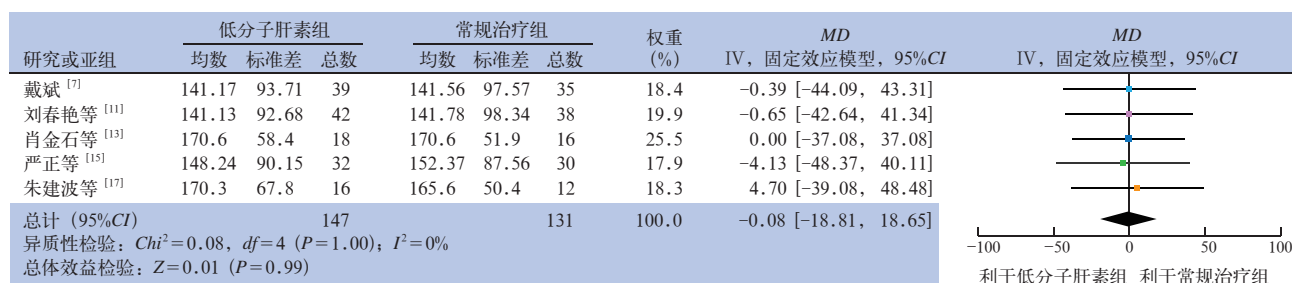


图7 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血小板计数(PLT)影响的Meta分析

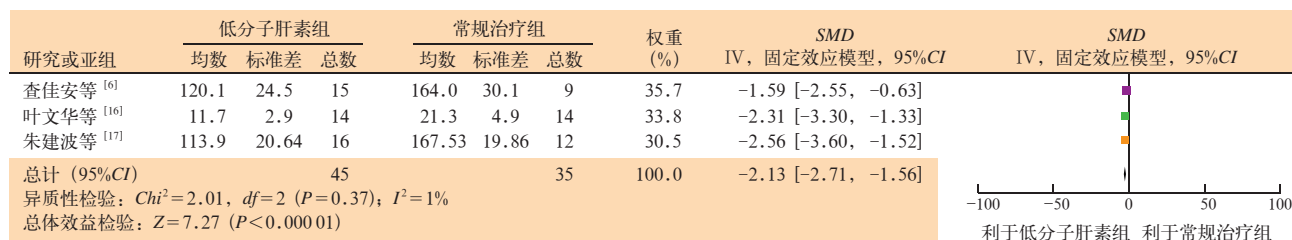


图8 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者白细胞介素-6(IL-6)影响的Meta分析

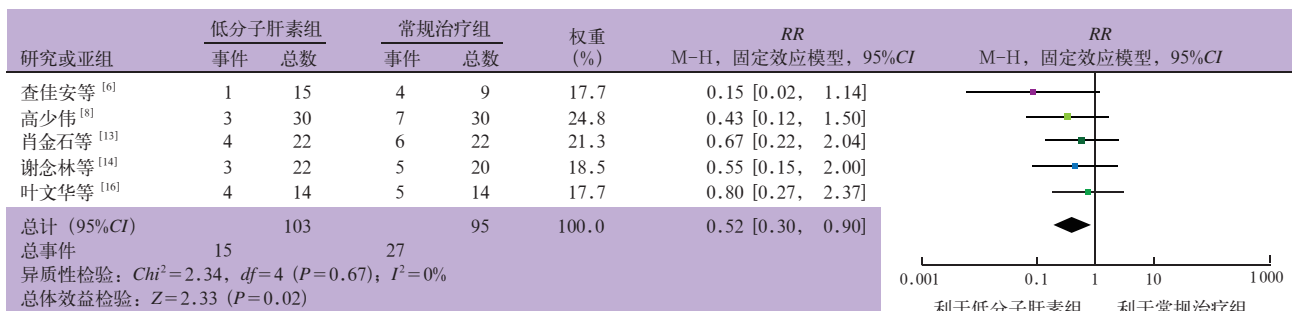
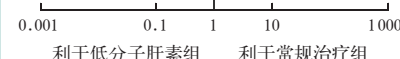


图9 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者7 d病死率影响的Meta分析

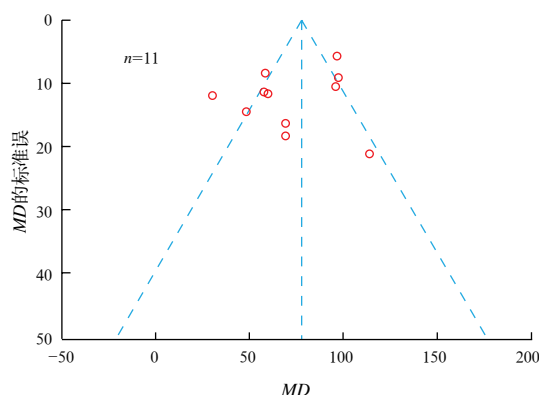
研究或亚组	低分子肝素组		常规治疗组		权重 (%)	RR		RR	
	事件	总数	事件	总数		M-H, 固定效应模型, 95%CI		M-H, 固定效应模型, 95%CI	
梁久红等 ^[10]	4	21	11	21	32.8	0.36 [0.14, 0.96]			
刘春艳等 ^[11]	2	42	4	38	12.5	0.45 [0.09, 2.33]			
祁峰等 ^[12]	3	30	7	30	20.9	0.43 [0.12, 1.50]			
严正等 ^[15]	10	32	11	30	33.8	0.85 [0.42, 1.71]			
总计 (95%CI)		125		119	100.0	0.55 [0.34, 0.90]			
总事件	19		33						
异质性检验: $Chi^2=2.41$, $df=3$ ($P=0.49$); $I^2=0\%$									
总体效益检验: $Z=2.37$ ($P=0.02$)									



注: 低分子肝素组给予常规治疗 + 低分子肝素治疗, 常规治疗组给予西医常规治疗; RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

图 10 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析

2.4 发表偏倚 (图 11): 对纳入文献为 11 篇^[6-13, 15-17] 的结局指标进行偏倚评估, 结果显示, 数据大部分都在可信区间内, 但对称性欠佳, 提示可能存在一定的发表偏倚。



注: MD 为均数差

图 11 低分子肝素对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者氧合指数 (PaO_2/FiO_2) 影响的漏斗图

3 讨论

ARDS 是一种严重的肺部疾病, 尽管目前重症监护措施取得了一定进展, 但 ARDS 的发病率和病死率仍很高^[1]。ARDS 的确切发病机制尚未明确, 主要以炎症、肺水肿和毛细血管渗漏为特征, 导致顽固性低氧血症和肺顺应性降低^[18]。现认为肺毛细血管内皮和肺泡上皮损伤是由白细胞及某些介质 [如白细胞介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等] 引起^[19]。此外, 部分介质有血管收缩和血小板凝聚作用, 会进一步减少肺泡血流灌注, 加剧气血交换障碍^[20]。

目前, ARDS 仍缺乏有效的治疗药物。ARDS 治疗的关键在于积极治疗原发病、氧疗、机械通气及液体平衡的控制^[21]。本研究对低分子肝素治疗 ARDS 进行了系统评价, 为临床提供了可靠依据。

本次 Meta 分析中评价了 APTT、PT、PLT 等指标, 结果显示, 低分子肝素组和常规治疗组 APTT 差异有统计学意义; 两组 PT、PLT 比较差异无统计学意义。

只有朱建波等^[17]描述了有无出血增加的情况。所以低分子肝素治疗 ARDS 可能存在一定的出血风险。在李坤^[22]的研究中, 低分子肝素组 (样本量为 39 例) 治疗 ARDS 患者在有创操作中出现出血、渗血, 但未见颅内出血、腹腔出血、消化道大出血等严重并发症。一项动物研究说明低分子肝素治疗 ALI 并未观察到出血^[23]。Shastri 等^[24]研究表明, 采用依诺肝素的抗凝组分无抗凝活性, 避免了出血风险。但关于低分子肝素是否会造成出血、血小板减少和过敏反应的报道还不够充分, 临床还需要更多研究来证明。

低分子肝素组与常规治疗组比较, 低分子肝素组 PaO_2/FiO_2 明显升高, IL-6 和 APACHE II 评分明显降低。有动物实验表明, 低分子肝素可以降低微血管通透性、中性粒细胞黏附、肺纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1) 的 mRNA 表达, 改变血栓素活性^[25-26]。Shastri 等^[24]证实了依诺肝素的非抗凝组分对人肺泡上皮细胞释放的 IL-6 和 IL-8 有抑制作用。Ning 等^[27]证实, 依诺肝素可干预氧化应激, 抑制炎症反应, 抗细胞凋亡。

本研究的不足之处: ① 仅对中、英文的数据库进行检索, 仅纳入中文文献, 可能产生语种偏倚。② 纳入研究采用了不同剂量的低分子肝素和不同方法进行治疗, 虽然都起到了一定的作用, 但治疗效果可能存在偏差。③ 部分纳入研究的质量并不高, 且大部分研究并未对随机方法和是否采用双盲进行描述, 可能存在选择性偏倚。本次 Meta 分析指明了未来研究的方向, 对科研和临床运用均有一定指导价值。

4 结论

总之, 本研究表明, 低分子肝素治疗 ARDS 是有效的, 可改善 PaO_2/FiO_2 , 降低 APACHE II 评分, 减轻肺内炎症反应, 降低病死率, 但有一定的出血风险。基于现有研究的不足之处, 本研究的结论还需大量高质量的临床 RCT 进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
- [2] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40 (1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.
- [3] Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15 (7): 254–259. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.07.004.
- [4] Pan Q, Zhang C, Wu X, et al. Identification of a heparosan heptasaccharide as an effective anti-inflammatory agent by partial desulfation of low molecular weight heparin [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 227: 115312. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115312.
- [5] Nandurkar H, Chong B, Salem H, et al. Low-molecular-weight heparin biosimilars: potential implications for clinical practice. Australian Low-Molecular-Weight Heparin Biosimilar Working Group (ALBW) [J]. *Intern Med J*, 2014, 44 (5): 497–500. DOI: 10.1111/imj.12417.
- [6] 查佳安, 方长太, 梅玲, 等. 低分子肝素雾化吸入治疗 ALI/ARDS 的临床疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2012, 16 (9): 1335–1337. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2012.09.053.
- [7] Zha JA, Fang CT, Mei L, et al. Clinical observation of low molecular weight heparin atomization inhalation in the treatment of ALI/ARDS [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2012, 16 (9): 1335–1337. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2012.09.053.
- [8] 戴斌. 低分子量肝素对肺损伤所致呼吸窘迫疗效评价 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20 (3): 494–496. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2015.03.036.
- [9] Dai B. Curative effect of low molecular weight heparin on lung injury induced respiratory distress [J]. *J Clin Pulm Med*, 2015, 20 (3): 494–496. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2015.03.036.
- [10] 高少伟. 不同剂量低分子肝素雾化吸入治疗急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23 (22): 2481–2482. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.22.036.
- [11] Gao SW. Different doses of low molecular weight heparin atomization inhalation in the treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2014, 23 (22): 2481–2482. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.22.036.
- [12] 雷南风, 张伟强. 不同剂量低分子肝素雾化吸入治疗急性肺损伤的效果观察 [J]. *北方药学*, 2016, 13 (6): 113–114.
- [13] Lei NF, Zhang WQ. Observation on the effect of different doses of low molecular weight heparin atomization inhalation on acute lung injury [J]. *J North Pharm*, 2016, 13 (6): 113–114.
- [14] 梁久红, 邹子俊. 低分子肝素治疗脓毒症急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. *临床医学工程*, 2016, 23 (8): 1029–1030. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.08.1029.
- [15] Liang JH, Zou ZJ. Efficacy of low molecular weight heparin for the treatment of sepsis complicated with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Clin Med Eng*, 2016, 23 (8): 1029–1030. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.08.1029.
- [16] 刘春艳, 李福龙, 王鸿雁. 低分子肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察 [J]. *四川医学*, 2013, 34 (4): 538–540. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2013.04.047.
- [17] Liu CY, Li FL, Wang HY. The efficacy of low molecular weight heparin on the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. *Sichuan Med J*, 2013, 34 (4): 538–540. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501.2013.04.047.
- [18] 祁峰, 陈建荣, 徐志华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2014, 25 (1): 72–76, 126. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2014.01.023.
- [19] Qi F, Chen JR, Xu ZH, et al. Clinical study of low molecular weight heparin therapy for sepsis associated ALI/ARDS [J]. *Chin J Hemorheol*, 2014, 25 (1): 72–76, 126. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2014.01.023.
- [20] 肖金石, 吕勇. 低分子肝素钙治疗急性肺损伤急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2007, 10 (6): 621–623. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2007.06.024.
- [21] Xiao JS, Guo Y. Clinical study of low molecular weight heparin calcium in the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2007, 10 (6): 621–623. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2007.06.024.
- [22] 谢念林, 曹祥, 严四军, 等. 不同剂量低分子肝素雾化吸入对急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征的作用 [J/CD]. *中华肺病杂志 (电子版)*, 2014, 7 (2): 51–54. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-6902.2014.02.013.
- [23] Xie NL, Cao X, Yan SJ, et al. Effects of low molecular weight heparin nebulization at different dose on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J/CD]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2014, 7 (2): 51–54. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-6902.2014.02.013.
- [24] 严正, 梁锋鸣, 赵丹, 等. 低分子肝素治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. *江苏医药*, 2016, 42 (10): 1153–1155.
- [25] Yan Z, Liang FM, Zhao D, et al. Efficacy of low molecular weight heparin in treating acute respiratory distress syndrome [J]. *Jiangsu Med J*, 2016, 42 (10): 1153–1155.
- [26] 叶文华, 梁福收, 张宗绵. 雾化及皮下注射低分子肝素钠治疗 ARDS 的临床研究 [J]. *当代医学*, 2014, 20 (11): 66–67. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2014.11.045.
- [27] Ye WH, Liang FY, Zhang ZM. Clinical study of atomization and subcutaneous injection of low molecular weight heparin sodium in the treatment of ARDS [J]. *Contemp Med*, 2014, 20 (11): 66–67. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2014.11.045.
- [28] 朱建波, 王爱芹, 杜小芳, 等. 低分子肝素钠对 ALI/ARDS 患者凝血活化、炎症反应及纤溶抑制的影响 [J]. *山东医药*, 2010, 50 (21): 47–49. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.21.021.
- [29] Zhu JB, Wang AQ, Du XF, et al. Effects of low molecular weight heparin sodium on coagulation activation, inflammatory response and fibrinolysis inhibition in patients with ALI/ARDS [J]. *Shandong Med J*, 2010, 50 (21): 47–49. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.21.021.
- [30] Buregeya E, Fowler RA, Talmor DS, et al. Acute respiratory distress syndrome in the global context [J]. *Glob Heart*, 2014, 9 (3): 289–295. DOI: 10.1016/j.gheart.2014.08.003.
- [31] Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy [J]. *Chest*, 2009, 136 (6): 1631–1643. DOI: 10.1378/chest.08-2408.
- [32] Chen XX, Tang J, Shuai WZ, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Inflammation Res*, 2020, 69 (9): 883–895. DOI: 10.1007/s00011-020-01378-2.
- [33] 池瑞芬, 方华. 急性呼吸窘迫综合征的现代医学诊疗研究近况 [J]. *现代临床医学*, 2020, 46 (3): 231–234. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2020.03.023.
- [34] Chi RF, Fang H. Recent development of modern medical diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. *J Mod Clin Med*, 2020, 46 (3): 231–234. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2020.03.023.
- [35] 李坤. 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 (ALI/ARDS) 的影响 [J]. *北方药学*, 2018, 15 (10): 36–37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.10.026.
- [36] Li K. Effect of low molecular weight heparin on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) in ICU patients with sepsis [J]. *J North Pharm*, 2018, 15 (10): 36–37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.10.026.
- [37] Kerr NA, Vaccari JPDR, Weaver C, et al. Enoxaparin attenuates acute lung injury and inflammasome activation following traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020. DOI: 10.1089/neu.2020.7257.
- [38] Shastri MD, Stewart N, Horne J, et al. *In-vitro* suppression of IL-6 and IL-8 release from human pulmonary epithelial cells by non-anticoagulant fraction of enoxaparin [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0126763. DOI: 10.1371/journal.pone.0126763.
- [39] Li LF, Huang CC, Lin HC, et al. Unfractionated heparin and enoxaparin reduce high-stretch ventilation augmented lung injury: a prospective, controlled animal experiment [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (4): R108. DOI: 10.1186/cc7949.
- [40] Darien BJ, Fareed J, Centgraf KS, et al. Low molecular weight heparin prevents the pulmonary hemodynamic and pathomorphologic effects of endotoxin in a porcine acute lung injury model [J]. *Shock*, 1998, 9 (4): 274–281. DOI: 10.1097/00024382-199804000-00007.
- [41] Ning F, Wang X, Shang L, et al. Low molecular weight heparin may prevent acute lung injury induced by sepsis in rats [J]. *Gene*, 2015, 557 (1): 88–91. DOI: 10.1016/j.gene.2014.12.018.

(收稿日期: 2020-10-19)