

2014–2018年低分子肝素对高脂血症胰腺炎的 临床疗效Meta分析*

赵彦^① 李婷^①

【摘要】 目的：采用Meta分析方法评估低分子肝素（Low Molecular Weight Heparin, LMWH）对高脂血症胰腺炎（hyperlipidemic pancreatitis, HLP）临床疗效。**方法**：通过计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆等外文数据库和万方数据库、中国知网系列数据库、中国生物医学文献数据库等中文数据库，全面收集2014–2018年低分子肝素对高脂血症胰腺炎临床随机对照试验文献，应用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。**结果**：共纳入10篇中文文献，肝素组共546例，对照组共545例。分析结果显示，肝素组治疗HLP的总有效率95.74% $[RR=1.27, 95\%CI(1.18, 1.37), P<0.001]$ 以及显效率68.60% $[RR=1.64, 95\%CI(1.39, 1.93), P<0.001]$ 均优于对照组，血清淀粉酶恢复 $[MD=-1.12, 95\%CI(-1.43, -0.81), P<0.001]$ 、腹痛缓解 $[MD=-0.64, 95\%CI(-0.85, -0.42), P<0.001]$ 和住院时间 $[MD=-2.32, 95\%CI(-3.20, -1.44), P<0.001]$ 均低于对照组，以及TG水平 $[MD=-5.17, 95\%CI(-7.21, -3.13), P<0.001]$ 低于对照组。**结论**：低分子肝素合并常规临床治疗对高脂血症胰腺炎有显著的效果。

【关键词】 低分子肝素 随机对照试验 Meta分析 胰腺炎 高脂血症

Meta Analysis of Clinical Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Hyperlipidemic Pancreatitis from 2014 to 2018/ZHAO Yan, LI Ting. //Medical Innovation of China, 2019, 16(29): 160–164

[Abstract] Objective: To explore the clinical efficacy of Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in hyperlipidemic pancreatitis (HLP) by Meta analysis. **Method:** Through computer retrieval of foreign language databases such as PubMed, Embase, Cochrane library and Chinese databases such as Wanfang database, China knowledge network series database and China biomedical literature database, literatures on clinical randomized controlled trials of LMWH on hyperlipidemia pancreatitis from 2014 to 2018 were comprehensively collected, and Meta analysis was conducted using Review Manager 5.3 software. **Result:** A total of 10 Chinese literatures were included, 546 cases in the Heparin group and 545 cases in the control group. The analysis results showed that the total effective rate of heparin group was 95.74% $[RR=1.27, 95\%CI(1.18, 1.37), P<0.001]$, and the significant efficiency was 68.60% $[RR=1.64, 95\%CI(1.39, 1.93), P<0.001]$, serum amylase recovery $[MD=-1.12, 95\%CI(-1.43, -0.81), P<0.001]$, and abdominal pain relief $[MD=-0.64, 95\%CI(-0.85, -0.42), P<0.001]$ and hospitalization time $[MD=-2.32, 95\%CI(-3.20, -1.44), P<0.001]$ were lower than those of the control group, and TG level was lower

* 基金项目：山西大同大学2017年度青年科研基金项目
(2017Q3)

①大同大学医学院 山西 大同 037009

通信作者：赵彦

[24] 孙智晶, 朱兰, 郎景和, 等. 盆底肌肉训练在盆底功能障碍性疾病防治中的作用[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(2): 138–140.
[25] Fritel X, Panjo H, Varnoux N, et al. The individual determinants of care-seeking among middle-aged women reporting urinary incontinence: analysis of a 2273-woman

cohort[J]. Neurourol Urodyn, 2014, 33(7): 1116–1122.
[26] Ros C, Espuña-Pons M, Ortega J A, et al. Urinary incontinence in gynaecological consultations. Do all women with symptoms wish to be treated?[J]. Actas Urol Esp, 2015, 39(10): 628–634.

(收稿日期: 2019-03-07) (本文编辑: 田婧)

than that of the control group[MD=-5.17, 95%CI (-7.21, -3.13), P<0.001]. **Conclusion:** Lmheparin combined with conventional clinical treatment had a significant effect on HLP.

[Key words] Low Molecular Weight Heparin Randomized controlled trial Meta analysis Pancreatitis Hyperlipidemia

First-author's address: Medical School of Datong University, Datong 037009, China

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.29.042

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种极为常见的临床急症, 是因为胰腺中的胰酶被多种病因激活, 导致在胰腺组织中出现自身消化、水肿以致坏死等炎症反应, 临床主要有腹痛、恶心、呕吐、血胰酶水平升高等表现^[1]。急性胰腺炎治愈率较高, 但 20%~30% 的患者临床经过凶险, 总体病死率高达 5%~10%^[2]。高脂血症性胰腺炎 (hyperlipidemic pancreatitis, HLP) 是除胆源性胰腺炎、酒精性胰腺炎之外的第三大类胰腺炎, 高脂血症是 HLP 的主要病因, 其临床经过更为凶险, 并且复发率较高, 特别是重症 HLP 病死率较高^[3], 近年来随着生活水平的提高, HLP 的发病率逐年均有上升^[4]。治疗 HLP 的关键是使血清甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平降低和改善胰腺微循环^[5]。有研究表明在高脂血症急性胰腺炎中, 低分子肝素可抑制中性粒细胞激活, 促进乳糜微粒降解, 使胰腺微循环改善, 以及使血清甘油三酯水平降低^[6]。因此, 本研究检索了 2014 年 1 月 1 日 -2018 年 12 月 31 日发表的相关中、英文文献中的随机对照试验, 对低分子肝素治疗 HLP 疗效进行了 Meta 分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆等外文数据库和万方数据库、中国知网, 中国生物医学文献数据库等中文数据库, 检索时间为 2014 年 1 月 1 日 -2018 年 12 月 31 日发表的相关文献, 不限语种。英文和中文检索主题词分别为: “Heparin” “Pancreatitis” 和 “肝素” “胰腺炎”。同时分别进行手工检索收集更多相关文献。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准: 使用随机对照试验; 已确诊 HLP; 试验组为单独接受肝素治疗及与肝素联合治疗, 对照组为常规治疗、空白对照或安慰剂治疗; 显效率、总有效率、腹痛缓解时间、住院时间、血清淀粉酶恢复时间、TG 水平等。排除标准: 重复发表或者同一研究; 数据采集不全、无法转化或提取; 动物试验。

1.3 文献质量评价 由两人独立完成数据提取及文献质量评价, 如遇意见不一致与第三方讨论决定。

应用 Cochrane 系统评价手册的质量评价标准进行质量评价^[7], 主要从 6 个方面进行风险评估, 包括随机、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源。

1.4 统计学处理 使用 Review Manager 5.3 软件对资料进行 Meta 分析。首先应用 χ^2 检验判断各项随机对照试验是否存在异质性。如果 $P>0.10$, $I^2<50\%$ 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 $P\leq 0.10$, 可认为临床上判断各组间具有异致性, 则选择随机效应模型; 连续性资料采用均数差 (MD) 及 95%CI 进行分析; 分类资料则计算相对危险度 RR 值与 95%CI, 按照 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 文献基本情况及文献质量评价 按照纳入和排除标准共检索出 317 篇文章, 其中中文 289 篇, 英文 28 篇, 文献筛选流程详细过程见图 1。最终纳入 10 篇文献进行 Meta 分析。文献详细基本情况见表 1, 所有文献均采用随机数表法且结局完整。

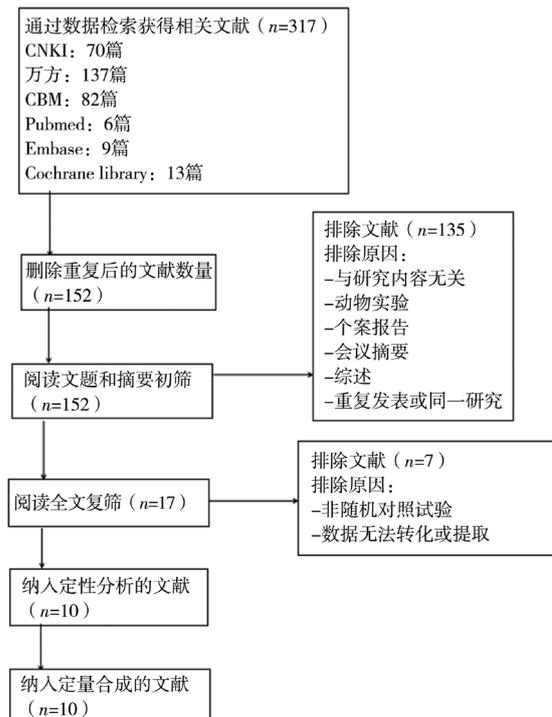


图1 文献检索流程及结果

表1 纳入文献基本情况

纳入研究	年份	样本量		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	
熊艳艳 ^[8]	2014年	48	48	LMWH	常规治疗	①③④
钟玮平 ^[9]	2014年	42	42	LMWH	常规治疗	①⑤⑥
靳蕊蕊 ^[10]	2014年	34	34	LMWH+ 前列地尔	常规治疗+ 前列地尔	①③④
于涛等 ^[11]	2016年	45	45	LMWH	常规治疗	③
李龙辉等 ^[12]	2017年	60	60	LMWH	常规治疗	①③④
文飞等 ^[13]	2018年	50	50	LMWH	常规治疗	①②③
任明明 ^[14]	2018年	60	60	LMWH+ 前列地尔	常规治疗+ 前列地尔	③⑤⑥
王满等 ^[15]	2018年	37	36	LMWH+ 菲诺贝特	常规治疗+ 菲诺贝特	⑤
邵佳亮等 ^[16]	2018年	27	26	LMWH	常规治疗	①⑤⑦
姚敦卫等 ^[17]	2018年	27	27	LMWH+ 菲诺贝特	常规治疗+ 菲诺贝特	①⑥⑦

注:①为总有效率, ②为CT评分, ③为TG水平, ④为血清淀粉酶水平, ⑤为腹痛缓解时间, ⑥为住院时间, ⑦为血清淀粉酶恢复时间。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 显效率 共纳入6篇文献[9-11, 13-14, 17]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=5.94$, $I^2=16\%$, $P=0.31$, 各研究间无异质性, 故采用固定效用模型进行合并效应量。肝素治疗组显效率68.60%, 对照组显效率41.86%, $RR=1.64$, $95\%CI(1.39, 1.93)$, 肝素治疗组显效率和对照组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。见图2。

2.2.2 总有效率 共纳入6篇文献[9-11, 13-14, 17]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=4.97$, $I^2=0\%$, $P=0.42$, 各研究间无异质性, 故采用固定效用模型进行合并效应量。肝素治疗组总有效率95.74%, 对照组总有效率4.26%, $RR=1.27$, $95\%CI(1.18, 1.37)$, 肝素治疗组总有效率和对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.001$)。见图3。

2.2.3 治疗后腹痛缓解时间 共纳入5篇文献[8, 10, 15-17]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=3.13$, $I^2=0\%$, $P=0.54$, 各研究间无异质性, 故采用固定效用模型进行合并效应量。 $MD=-0.64$, $95\%CI(-0.85, -0.42)$, 肝素治疗组腹痛缓解时间和对照组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。见图4。

2.2.4 住院时间 共纳入3篇文献[8, 10, 15]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=2.84$, $I^2=30\%$, $P=0.24$, 各研究间无异质性, 故采用固定效用模型进行合并效应量。 $MD=-2.32$, $95\%CI(-3.20, -1.44)$, 肝素治疗组住院时间和对照组差异有统计学意义($P<0.001$)。见图5。

2.2.5 治疗后血清淀粉酶恢复时间 共纳入2篇文献[8, 17]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=0.14$, $I^2=0\%$, $P=0.71$, 各研究间无异质性, 故采用固定效用模型进行合并效应量。 $MD=-1.12$, $95\%CI(-1.43, -0.81)$, 肝素治疗组的血清淀粉酶恢复时间和对照组差异有统计学意义($P<0.001$)。见图6。

2.2.6 治疗后TG水平 共纳入6篇文献[9, 11-12, 14-16]进行Meta分析, 异质性检验结果显示, $\chi^2=283.92$, $I^2=98\%$, $P<0.001$, 各研究间无异质性, 故采用随机效用模型进行合并效应量。 $MD=-5.17$, $95\%CI(-7.21, -3.13)$, 肝素治疗组的TG水平和对照组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。见图7。

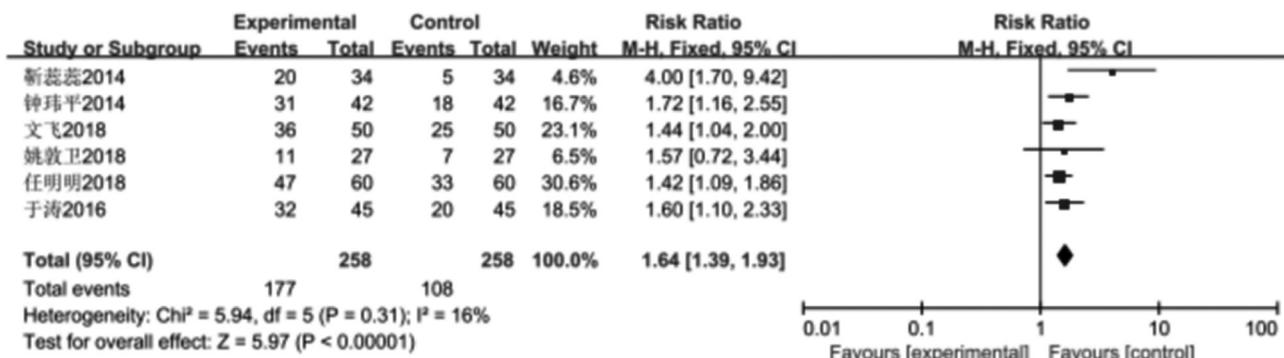


图2 两组显效率对比

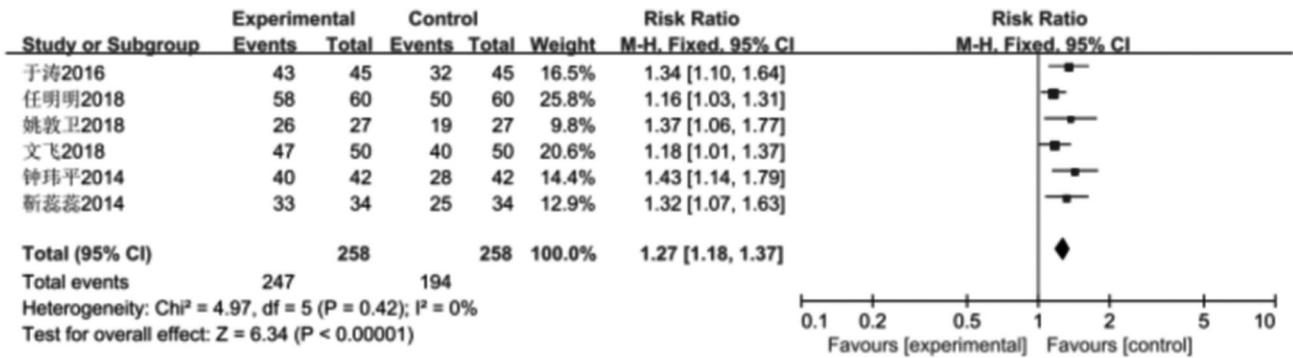


图3 两组总有效率对比

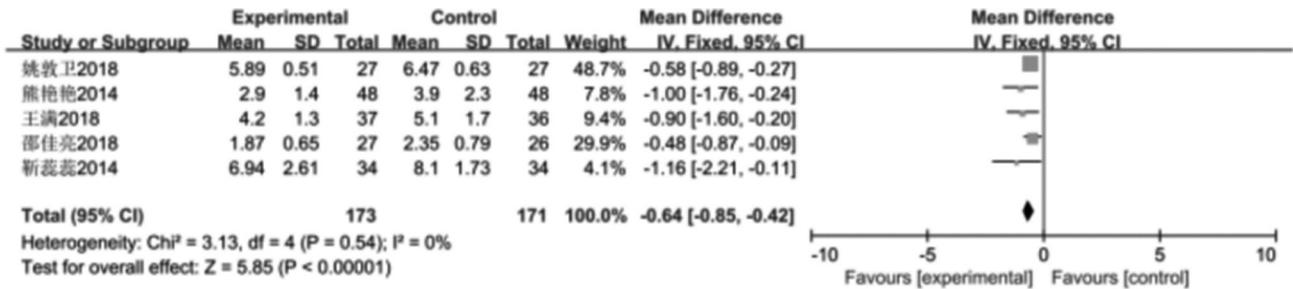


图4 治疗后两组腹痛缓解时间对比

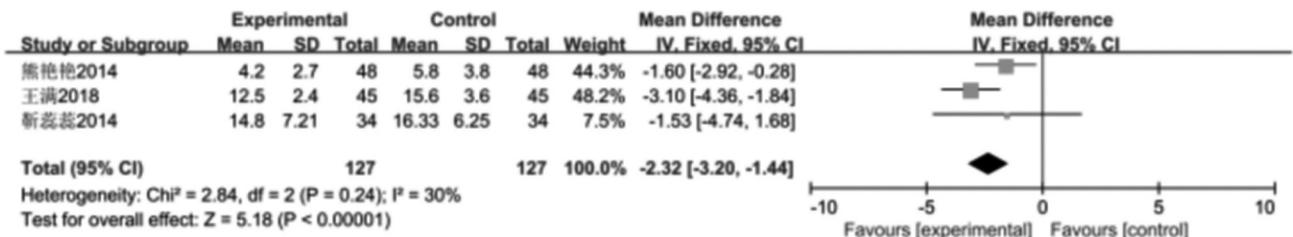


图5 两组住院时间对比

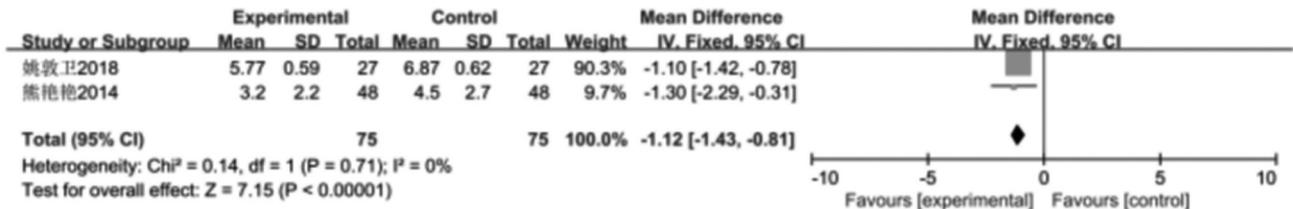


图6 治疗后两组血清淀粉酶恢复时间对比

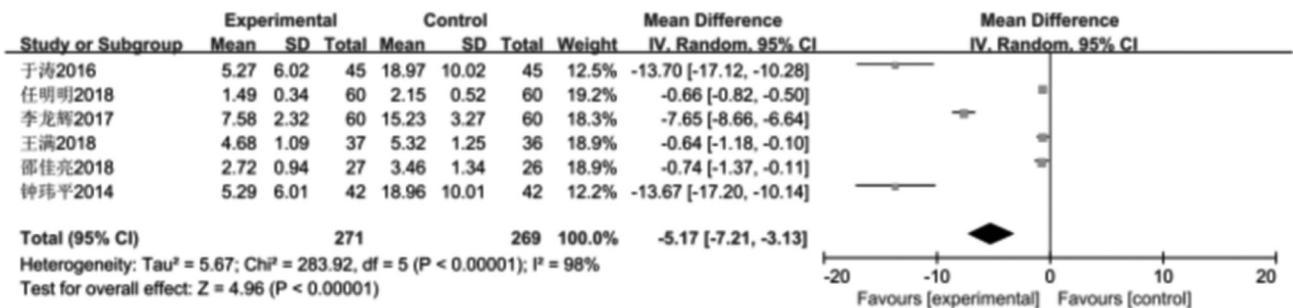


图7 治疗后两组TG水平对比

2.3 发表偏倚 采用 Review Manager 5.3 软件对纳入 6 篇文献中低分子肝素与高脂血症胰腺炎总有效率的的关系的研究制作漏斗图, 观察漏斗图呈对称分

布, 多数研究资料位于效应线中上部, 提示无发表偏倚, 见图 8。

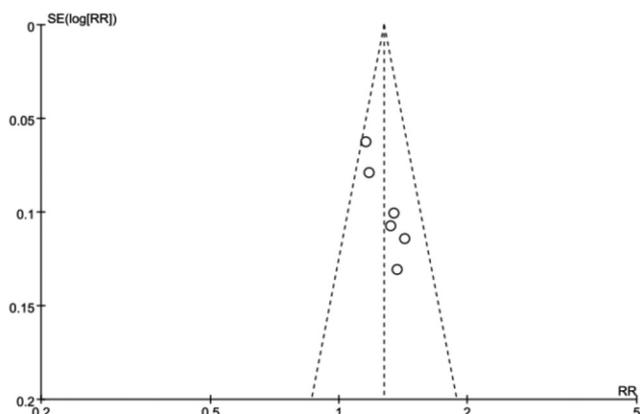


图8 总有效率漏斗图

3 讨论

随着人们生活水平的不断提高,高脂血症胰腺炎的发生率每年都在逐渐升高,治疗高脂血症性胰腺炎的关键是降低血清甘油三酯水平和改善胰腺微循环。

本文分析检索了国内外应用低分子肝素治疗高脂血症胰腺炎的随机对照试验,结果显示:低分子肝素可以明显提高高脂血症胰腺炎的显效率和总有效率,大大缩短了血清淀粉酶恢复、腹痛缓解和住院时间,以及降低TG水平。另外,所有随机对照试验皆未观察到不良反应,表示低分子肝素的安全性较好。从而表明低分子肝素对高脂血症的治疗有一定的疗效。研究结果显示:肝素治疗组总有效率93.62%(44/47),显效率46.81%(22/47),血清淀粉酶恢复时间(2.91±1.32)d,腹痛缓解时间(3.22±1.12)d,住院时间(13.51±3.24)d,与对照组比较差异均有统计学意义(P<0.05)。与本研究结果一致,肝素可以提高高脂血症胰腺炎的治疗效果,缩短腹痛缓解、血清淀粉酶恢复以及住院时间,降低了甘油三酯水平。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入文献较少,部分研究无具体的随机实验方法或盲法等问题,文献质量较低;(2)研究中关于TG水平的Meta分析结果显示异质性较高,进行敏感性分析后异质性降低;(3)血清淀粉酶水平经异质性检验,结果显示其异质性过大,故该指标放弃Meta分析,考虑与研究样本总量、纳入胰腺炎有轻症与重症差异、地域、试验条件及观察时间长短等多方面有关。

参考文献

[1] 田彦军,王洪喜,李国民,等.早期持续肠内营养联合护肠合剂治疗重症胰腺炎对免疫功能的影响[J].中国药业,2018,

27(6):36-38.

[2] Di M Y, Liu H, Yang Z Y, et al. Prediction models of mortality in acute pancreatitis in adults: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(7): 482-490.

[3] Sygiliano S, Sternby H, Madaria E D, et al. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence[J]. Dig liver Dis, 2017, 49(6): 585-594.

[4] Joglekar K, Brannick B, Kadaria D, et al. Therapeutic plasmapheresis for hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis: case series and review of the literature[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2017, 8(4): 59-65.

[5] Morns L, Yengue P Y, Assenmacher C. Intrascrotal collection in acute pancreatitis: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Urol, 2016(3): 1-5.

[6] 田时静,周发春.低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展[J].重庆医学,2014,21(5):625-627.

[7] 刘鸣.系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M].北京:人民卫生出版社,2011:78-79.

[8] 熊艳艳.低分子肝素佐治高脂血症性急性胰腺炎48例[J].长江大学学报(自科版)医学下旬刊,2014,11(33):56-57.

[9] 钟玮平.低分子肝素联合血浆置换治疗急性高脂血症胰腺炎的临床价值分析[J].中国当代医药,2014,21(24):40-41,44.

[10] 靳蕊蕊.低分子肝素联合前列地尔治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察[J].中国保健营养(上旬刊),2014,24(5):2818.

[11] 于涛,陈雁林.低分子肝素联合血液灌流治疗高脂血症性胰腺炎的效果观察[J].医学理论与实践,2016,29(12):1598-1599.

[12] 李龙辉,刘岩,李学春,等.低分子肝素治疗高脂血症性重症急性胰腺炎对血脂和血液流变学的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(9):75-77,102.

[13] 文飞,谢锐,龙刚,等.低分子肝素钙在高脂血症胰腺炎中作用[J].健康必读,2018(23):55-56.

[14] 任明明.前列地尔联合低分子肝素钙治疗高脂血症性胰腺炎的临床疗效及价值探讨[J].当代医学,2018,24(3):82-83.

[15] 王满,王树俊.低分子肝素联合非诺贝特治疗高脂血症性急性胰腺炎的效果观察[J].河南医学研究,2018,27(14):2553-2555.

[16] 邵佳亮,周小娟,黎顺松.低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床研究[J].南通大学学报(医学版),2018,38(2):154-155.

[17] 姚敦卫,覃敏珍,程吉云.非诺贝特联合低分子肝素治疗急性高脂血症性胰腺炎的效果观察[J].中外医学研究,2018,16(36):162-164.

(收稿日期:2019-04-03)(本文编辑:程旭然)