

Meta 分析

DOI: 10.11699/cyxb20130626

持续肝素输入预防新生儿经外周导入中心静脉置管
导管阻塞的 Meta 分析高绘明¹, 胡汝均², 周颖清¹

(1. 重庆医科大学护理学院, 重庆 400016; 2. 遵义医学院附属医院急诊科, 遵义 563000)

【摘要】目的:评价持续肝素输入预防新生儿经外周导入中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)导管阻塞的疗效和安全性。**方法:**计算机检索国内外各主要数据库,同时查阅所检出文献的参考文献及手工检索,收集肝素输入预防新生儿 PICC 导管阻塞的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),按 Cochrane 协作网系统评价的方法进行评价,用 RevMan 5.1 软件做统计分析。**结果:**共纳入 4 个 RCTs(716 例患者),3 个试验是空白对照,1 个试验用安慰剂对照。Meta 分析结果显示,试验组与对照组比较,导管阻塞发生率[相对危险度(risk ratio, RR)0.47, 95% 置信区间(confident interval, CI) (0.24, 0.94), $P=0.03$]降低和 PICC 导管通畅时间延长[RR 2.09, 95% CI (1.21, 2.97), $P<0.000\ 01$],但在病死率、导管相关败血症及肝素副作用方面,两组比较差异均无统计学意义。**结论:**持续肝素输入能预防新生儿 PICC 导管阻塞和延长导管保持通畅时间,但目前的试验没有足够的效能来评估肝素相关副作用的发生率。

【关键词】肝素; 新生儿; 经外周导入中心静脉置管; 导管阻塞; Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R472.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-09-25

Continuous heparin infusion to prevent catheter occlusion in neonates with
peripherally inserted central catheter: a Meta analysisGAO Huiming¹, HU Rujun², ZHOU Yingqing¹(1. Nursing College, Chongqing Medical University; 2. Department of Emergency, the Affiliated Hospital,
Zunyi Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the efficacy and safety of continuous heparin infusion to prevent catheter occlusion in neonates with peripherally inserted central catheter (PICC). **Methods:** Main databases at home and abroad were searched electronically or by hand, the relevant references of selected literatures were looked up and randomized controlled trials (RCTs), comparing heparin with placebo or blank control in neonates with PICC were collected. Quality assessment was conducted based on the methods recommended by the Cochrane Collaboration and Meta analysis was performed using RevMan 5.1 software. **Results:** Four RCTs (including 716 participants) were identified; three RCTs were designed as heparin group vs. blank group and one trial as heparin group vs. placebo group. Results of Meta analysis demonstrated that the incidence of catheter occlusion was lower and duration of catheters patency was longer in heparin group than in control group (RR 0.47, 95% CI (0.24, 0.94), $P=0.03$) (RR 2.09, 95% CI (1.21, 2.97), $P<0.000\ 01$), but there was no statistical difference in the risk of mortality, catheter related sepsis and adverse events between the two groups. **Conclusions:** Continuous heparin infusion can prevent catheter occlusion and lengthen the duration of catheters patency in neonates with PICC, but present trials are not powered enough to evaluate the incidence rates of adverse events.

【Key words】heparin; neonate; peripherally inserted central catheter; catheter occlusion; Meta analysis

经外周导入中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)是指经外周静脉穿刺并插管,使导管末端位于上腔静脉或锁骨下静脉的导管置入方法。因其穿刺创伤小、保留时间长,可避免因多

次穿刺或输高渗液对血管的损害^[1],操作简单等优势在新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)广泛应用。但 PICC 可能带来感染、导管堵塞、导管移位、血栓形成等并发症,发生率约占 PICC 置管患者的 10%~78%^[2-5]。这些并发症增加了患者的痛苦,延长了其住院时间,增加了其治疗成本,已成为 PICC 临床应用中亟待解决的问题。持续肝素输

作者介绍:高绘明, Email: gao-huiming1021@sina.com,

研究方向:社区护理。

通信作者:周颖清, Email: zhou548151@163.com。

入已被用于预防血管堵塞、导管相关感染、血栓形成等并发症,但对于其安全性和疗效尚存在争议^[5-10]。本研究旨在运用 Cochrane 系统评价方法,评估肝素持续输入预防新生儿 PICC 血栓形成和导管阻塞是否安全有效。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 以中英文语种发表的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。

1.1.2 研究对象 NICU 需要做 PICC 的新生儿。排除有出血倾向、血小板 $<100 \times 10^9$ 个、败血症、心律失常和严重肝脏疾病者。

1.1.3 干预措施 肝素持续输入与安慰剂或空白对照,对于肝素的剂量没有要求。

1.1.4 结局测量指标 主要结局指标:导管阻塞;次要结局指标:病死率、导管通畅时间、导管相关败血症、肝素副作用(如:出血倾向,血小板减少等)。

1.2 文献检索与筛选

计算机检索 Cochrane Central Register of Controlled Trials、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)从建库至 2012 年 4 月 6 日的相关文献,同时查阅所检出文献的参考文献,尽可能全面地收集持续肝素输入对新生儿 PICC 影响的相关文献。中文检索词:中心静脉置管、深静脉置管、新生儿、肝素;英文检索词:central venous catheterization, peripherally inserted central catheter, newborn, neonate, heparin。

1.3 纳入文献偏倚风险评价与资料提取

2 名作者独立进行纳入文献、评估文献偏倚风险及提取资料。提取的主要资料包括:纳入研究的基本信息、研究方法和可能存在的偏倚、研究对象特征、干预措施、结局指标、研究结果、其他信息。若对所提取资料存在分歧则通过讨论解决,讨论无果则由第 3 位作者协助解决。如遇信息不全者则与作者联系尽力获取。

纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的“偏倚风险评估”工具,主要包含 6 个方面内容:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.4 资料分析

若所提取数据可以定量分析,则使用 Cochrane RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。首先评估纳入研究的临床异质性和方法学异质性,然后再判断统计学异质性。若异质性检验结果为 $P>0.1$ 时,可认为多个同类研究具有同质性,则使用固定效应模型进行 Meta 分析;当异质性检验结果为 $P \leq 0.1$

时,可认为多个同类研究具有异质性,则用随机效应模型进行 Meta 分析。二分类变量资料使用相对危险度(risk ratio, RR)和 95% 置信区间(confident interval, CI)表示效应量大小;定量资料用均数差(mean difference, MD)及相应的 95% CI 表示效应量大小。若数据不能进行 Meta 分析,则只进行描述性定性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的基本特征

共检索到 153 篇文献,其中中文 25 篇,英文 128 篇。重复文献 68 篇,通过阅读题目和摘要排除 75 篇,剩余 10 篇文献经过阅读全文,不符合纳入标准的有 6 篇,最终纳入 4 篇文献^[8,11-13](图 1),均为双盲 RCT,共 716 例患者,其中试验组 355 例,对照组 361 例,所有研究中试验组与对照组基线有可比性。纳入文献的基本特征见表 1。

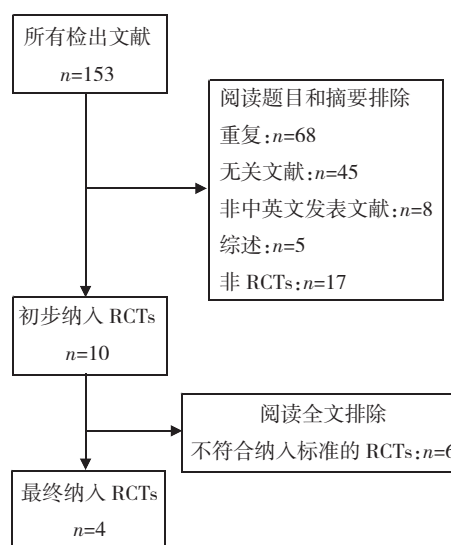


图 1 文献筛选和纳入流程图

Fig.1 Flow chart of literature selection and inclusion

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

纳入研究均提及随机分组,2 项研究^[12-13]运用计算机软件产生随机数字,1 项研究^[8]运用抽签法,1 项研究^[11]未描述;纳入研究均运用双盲,只有 1 项研究^[11]没有描述分配隐藏,其他 3 项^[8,12-13]均有描述;纳入研究均无不完整数据报告;各研究的选择性报告结果和其他偏倚均不清楚。由于本研究纳入研究数量较少,故未绘制漏斗图。偏倚风险评估结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 导管阻塞发生率 4 个研究^[8,11-13]报道了导管阻塞发生率,共纳入 716 例患者,试验组 355 例,对照组 361 例。分析结果显示,所纳入 4 个研究资料具有异质性(异质性检验 $\chi^2=7.92, P=0.05, I^2=62\%$)。因此,合并效应量 RR 采用随机效应模型。结果显示,试验组导管阻塞发生率低于对照组,差异

有统计学意义[RR 0.47, 95%CI(0.24, 0.94), $P=0.03$](图 2)。

2.3.2 病死率 4 个研究^[8, 11-13]报道了病死率, 共纳入 716 例患者, 试验组 355 例, 对照组 361 例。分析结果显示, 所纳入 4 个研究资料具有同质性(异质性检验 $\chi^2=2.01$, $P=0.57$, $I^2=0\%$)。因此, 合并效应量 RR 采用固定效应模型。结果显示, 2 组病死率差异无统计学意义[RR 0.91, 95%CI(0.45, 1.84), $P=0.79$]

(图 3)。

2.3.3 导管通畅时间 4 个研究^[8, 11-13]报道了导管通畅时间, 共纳入 716 例患者, 试验组 355 例, 对照组 361 例。分析结果显示, 所纳入 4 个研究资料具有同质性(异质性检验 $\chi^2=5.28$, $P=0.15$, $I^2=43\%$)。因此, 合并效应量 MD 采用固定效应模型。结果显示, 试验组导管导管通畅时间高于对照组, 差异有统

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 General characteristics of included studies

文献	受试者特征			方法学			干预措施		结局指标
	国家	病例数 (T/C)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周) (T/C)	随机 方法	隐蔽 分组	盲法	试验组	对照组	
Kamala 2002 ^[8]	马来西亚	35/31	30.90 $\pm$ 3.90/31.90 $\pm$ 4.20	抽签法	完善	双盲	TPN+肝素 1 IU/ml	空白对照	①②③④ ⑤⑦⑧
Uslu 2010 ^[11]	土耳其	118/121	30.90 $\pm$ 3.17/31.27 $\pm$ 3.30	未描述	未描述	双盲	TPN+肝素 0.5 U/(kg·h)	空白对照	①②③④ ⑥
Brich 2010 ^[12]	新西兰	102/108	28.70 $\pm$ 3.60/29.00 $\pm$ 4.20	计算机产生 随机数字	完善	双盲	TPN+肝素 0.5 IU/ml	空白对照	①②③④ ⑤⑧
Shah 2007 ^[13]	加拿大	100/101	28.00 $\pm$ 3.00/28.00 $\pm$ 4.00	计算机产生 随机数字	完善	双盲	5%或 10%GS+ 肝素 0.5 IU/(kg·h)	5%或 10% GS+ 生理盐水	①②③④ ⑤⑥⑧

T: 试验组; C: 对照组; GS: 葡萄糖注射液; TPN: 完全胃肠外营养; ①导管阻塞; ②病死率; ③导管相关败血症; ④导管通畅时间; ⑤脑室内出血; ⑥血小板减少; ⑦静脉炎; ⑧其他原因导致拔管

表 2 纳入研究的偏倚风险评估

Tab.2 Assessment of bias risk of included studies

文献	随机方法	隐蔽分组	盲法	结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚
Kamala 2002 ^[8]	正确	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Uslu 2010 ^[11]	不清楚	不清楚	正确	完整	不清楚	不清楚
Brich 2010 ^[12]	正确	完善	正确	完整	不清楚	不清楚
Shah 2007 ^[13]	正确	完善	正确	完整	不清楚	不清楚

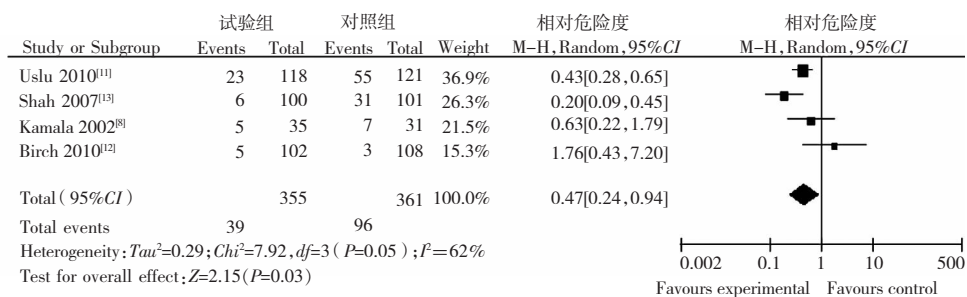


图 2 试验组与对照组 PICC 导管阻塞的 Meta 分析结果

Fig.2 Meta analysis of catheter occlusion between experimental and control group

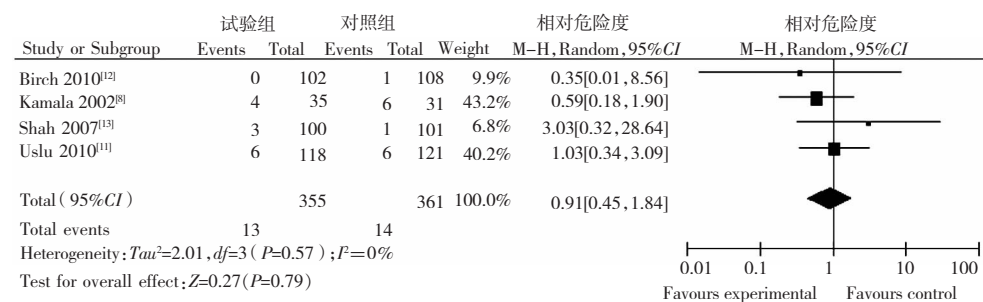


图 3 试验组与对照组病死率的 Meta 分析结果

Fig.3 Meta analysis of mortality between experimental and control group

计学意义[RR 2.09, 95%CI(1.21, 2.97), $P<0.000\ 01$](图 4)。

2.3.4 导管相关败血症 4 个研究^[8,11-13]报道了导管相关败血症,共纳入 716 例患者,试验组 355 例,对照组 361 例。分析结果显示,所纳入 4 个研究资料具有同质性(异质性检验 $\chi^2=5.44$, $P=0.14$, $I^2=45\%$)。因此,合并效应量 RR 采用固定效应模型。两组比较,差异无统计学意义[RR 0.87, 95%CI(0.40, 1.90), $P=0.73$](图 5)。

2.3.5 肝素副作用 2 个研究^[8,11]报道了出血倾向和血小板减少,共纳入 305 例患者,试验组 153 例,对照组 152 例。分析结果显示,所纳入 2 个研究资料具有同质性(异质性检验 $\chi^2=1.74$, $P=0.19$, $I^2=43\%$)。因此,合并效应量 RR 采用固定效应模型。两组比较,差异无统计学意义[RR 0.84, 95%CI(0.36, 1.92), $P=0.67$](图 6)。

3 讨论

3.1 结果分析

本研究共纳入 4 个 RCTs,试验数据均完整、无

缺失,其中 3 个试验^[8,12-13]有完整的 RCTs 实施方案,方法学质量较高,偏倚风险小;1 个试验^[11]没有描述具体的随机序列产生和隐藏分组方法,偏倚风险可能性大。合并分析结果表明肝素持续输入能降低导管阻塞的风险和延长 PICC 通畅时间,差异有统计学意义;2 组比较,病死率、导管相关败血症及肝素副作用差异无统计学意义。在 Brich 等^[12]和 Shah 等^[13]的研究中,没有报道副作用,而在 Kamala 等^[8]的研究中,有约 20% 的患者由于出现出血倾向和血小板减少而破盲。这可能是由于后者的研究使用了较高浓度的肝素,试验组用含 1 IU/ml 肝素的完全胃肠外营养,这导致进入该组受试者体内的肝素平均大于 100 IU/(kg·d)。大多数研究肝素对 PICC 或动脉导管的试验使用肝素的剂量为 0.25 IU/(kg·h)至 0.5 IU/(kg·h),这样输入受试者体内的肝素最多为 12 IU/(kg·d),没有增加出血倾向或血小板减少等并发症。

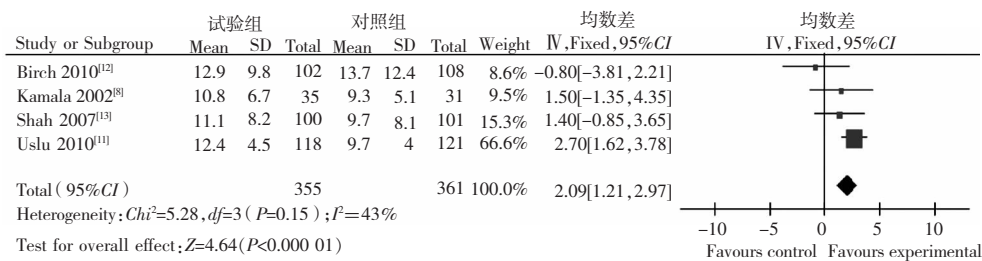


图 4 试验组与对照组导管通畅时间的 Meta 分析结果

Fig.4 Meta analysis of duration of catheters patency between experimental and control group

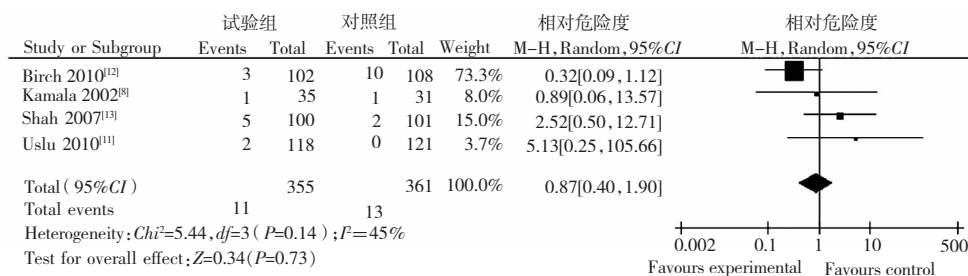


图 5 试验组与对照组导管相关败血症的 Meta 分析结果

Fig.5 Meta analysis of catheter related sepsis between experimental and control group

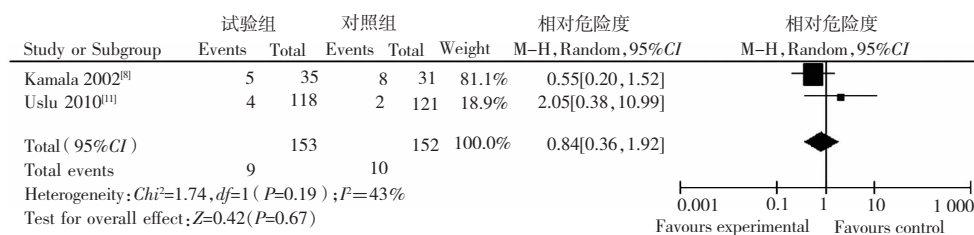


图 6 试验组与对照组副作用的 Meta 分析结果

Fig.6 Meta analysis of adverse events between experimental and control group

3.2 证据的完整性和实用性

本系统评价检索了以中英文语种发表的文献,最终纳入 4 个 RCTs 均来自 NICU,试验实施地点分别为加拿大、马来西亚、新西兰和土耳其,所有 RCTs 数据完整、无缺失。本研究证据只使用于新生儿,由于所纳入研究中报道肝素副作用的文献较少,因此应用该证据时,应注意密切观察并记录肝素的副作用。

3.3 本研究可能的偏倚风险和局限性

由于本研究只检索了以中英文语种发表的文献,且检索的数据库有限和不能检索到灰色文献,所以可能存在漏检,有选择性偏倚的可能;另外,由于无法联系到作者,所以均没有鉴定原始研究是否严格按照 RCTs 要求实施,而只能按照作者在文章中的描述来判断;最后,由于纳入研究数量少,无法用漏斗图评估纳入文献的发表风险。

3.4 与其他类似试验和系统评价的异同点

Barrington^[14]系统评价了肝素在新生儿脐动脉导管中应用的效果:即使低浓度(0.25 U/ml)肝素持续输入也延长了脐动脉导管的通畅时间而没有明显的副作用。但是,由于动脉导管通常比静脉导管的管径大,且静脉血管内血液流速比动脉内血液流速慢,因此,该研究的结论不能推广到 PICC。Randolph 等^[6]的系统评价结果发现肝素在预防外周插入的动脉导管并发症方面也是有效的,但该研究研究人群没有限定在新生儿。研究[8-9]也表明,静脉营养液中加入小剂量肝素(0.5 U/ml)能有效预防 PICC 导管阻塞和导管相关感染且没有明显副作用。

综上所述,持续肝素输入能预防新生儿 PICC 导管阻塞和延长导管通畅时间,但由于目前的试验没有足够的效能评估肝素相关副作用的发生率。因此,临床使用该证据时应密切观察和记录副作用。

参 考 文 献

- [1] Wang D, Amesur N, Shukla G, et al. Peripherally inserted central catheter placement with the sonic flashlight: initial clinical trial by nurses[J]. J Ultrasound Med, 2009, 28(5): 651-656.
- [2] Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, et al. Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3920 grams[J]. Pediatrics, 1986, 78(2): 245-250.
- [3] Klein J F, Shahrivar F. Use of percutaneous silastic central venous

catheters in neonates and the management of infectious complications[J]. Am J Perinatol, 1992, 9(4): 261-264.

[4] Nakamura K T, Sato Y, Erenberg A. Evaluation of a percutaneously placed 27-gauge central venous catheter in neonates weighing less than 1200 grams[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14(3): 295-299.

[5] Salzman M B, Isenberg H D, Shapiro J F, et al. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates[J]. J Infect Dis, 1993, 167(2): 487-490.

[6] Randolph A G, Cook D J, Gonzales C A. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 1998, 316(7136): 969-975.

[7] Isemann B, Sorrels R, Akinbi H. Effect of heparin and other factors associated with complications of peripherally inserted central venous catheters in neonates[J]. J Perinatol, 2012. [Epub ahead of print] Doi: 10.1038/jp.2011.205.

[8] Kamala F, Boo N Y, Cheah F C, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates[J]. Acta Paediatrica, 2002, 91(12): 1350-1356.

[9] 唐 军, 李熙鸿, 王 华, 等. 静脉营养液中加入小剂量肝素预防新生儿中心静脉置管相关感染[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(12): 983-985.

Tang J, Li X H, Wang H, et al. Administration of low-dose heparin in total nutrient admixture prevents central venous catheter-related infections in neonates[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(12): 983-985.

[10] 胡艳玲, 苏绍玉. 肝素钠加入静脉营养液中持续滴注减少新生儿 PICC 导管堵塞的效果[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(2): 180-181.

Hu Y L, Su S Y. Administration of heparin sodium in total nutrient admixture prevents PICC obstruction in neonates[J]. Chinese Journal of Modern Nursing, 2011, 17(2): 180-181.

[11] Uslu S, Ozdemir H, Comert S, et al. The effect of low-dose heparin on maintaining peripherally inserted percutaneous central venous catheters in neonates[J]. J Perinatol, 2010, 30(12): 794-799.

[12] Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(4): 252-257.

[13] Shah P S, Kalyn A, Satodia P. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (heparin infusion for PCVC) study[J]. Pediatrics, 2007, 119(1): 284-291.

[14] Barrington K J. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): CD000507.

(责任编辑: 关蕴良)