

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.06.09

连续肾脏替代治疗在重症急性胰腺炎中的疗效荟萃分析

童俊翔,任为正,徐菁,何蕾

[摘要]:目的 评价连续肾脏替代治疗(CRRT)对重症急性胰腺炎(SAP)患者的疗效。方法 检索 Pubmed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方数据资源系统、维普-中文科技期刊系统数据库和中国生物医学文献数据库、中国知网等数据库,收集 CRRT 与常规内科治疗(CMT)对 SAP 疗效的随机对照研究。末次检索时间为 2021 年 8 月 31 日。采用 R 4.1.1 软件对提取的数据指标进行荟萃分析。结果 共收集到文献 8 篇,总计 348 例 SAP 患者被纳入研究。荟萃分析结果显示,CRRT 组住院期间病死率显著低于 CMT 组($RR=0.52, 95\%CI:0.34\sim0.79, P=0.002$)。CRRT 组治疗后急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II)评分显著低于 CMT 组(随机效应模型 MD: $-2.7385, 95\%CI: -5.0017\sim-0.4753, P=0.0177$)。 $I^2=92.0\%$ ($84.3\%\sim95.9\%$), $H=3.53$ ($2.52\sim4.95$), 提示此研究存在异质性。Meta 回归提示发表年份是主要的异质性来源 ($P=0.0431$), 年龄可能是一个次要的异质性来源 ($P=0.1573$)。结论 CRRT 有助于降低 SAP 患者的病死率和 APACHE II 评分,但目前尚无大规模多中心随机对照研究。

[关键词]: 连续肾脏替代治疗;重症急性胰腺炎;荟萃分析;血液净化;炎症反应

The efficacy of continuous renal replacement therapy in severe acute pancreatitis: a meta-analysis

Tong Junxiang, Ren Weizheng, Xu Jing, He Lei

Faculty of Hepatopancreatobiliary Surgery, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: He Lei, Email: bud-lotus@sohu.com

[Abstract]: Objective To evaluate the efficacy of continuous renal replacement therapy (CRRT) on patients with severe acute pancreatitis. **Methods** Pubmed, The Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang Data Resource System, VIP-Chinese Science and Technology Journal System Database, Chinese Biomedical Literature Database and other databases were queried to collect randomized controlled trials (RCT) about CRRT versus conventional medical treatment (CMT) on the efficacy of severe acute pancreatitis. The last query time is August 31, 2021. The R 4.1.1 software and its meta package were used to conduct a meta-analysis on the extracted data. **Results** A total of 8 articles, comprising 348 patients with severe acute pancreatitis were included in the study. The results of the meta-analysis showed that the mortality during hospitalization in the CRRT group was significantly lower than that in the CMT group ($RR=0.52, 95\%CI: 0.34\text{ to }0.79, P=0.002$). After treatment, the APACHE II score of the CRRT group was significantly lower than that of the CMT group (random-effect model MD: $-2.7385, 95\%CI: -5.0017\sim-0.4753, P=0.0177$). $I^2=92.0\%$ ($84.3\%\sim95.9\%$), and $H=3.53$ ($2.52\sim4.95$), which suggested heterogeneity in this study. Meta-regression suggested that the year of publication was the main source of heterogeneity ($P=0.0431$), and age might be a secondary source of heterogeneity ($P=0.1573$). **Conclusion** CRRT can help reduce the mortality and APACHE II in SAP patients. However, large-scale multicenter RCTs are still unavailable.

[Key words]: Continuous renal replacement therapy; Acute pancreatitis; Meta-analysis; Blood purification; Inflammatory reaction

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险、并发症多、病死率高,并发多器官衰

竭(multiple organ failure, MOF)时病死率可高达 50%^[1]。SAP 可引发机体释放多种细胞因子,大量的 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞炎性介质的释放是导致机体内环境紊乱、免疫稳态失

作者单位:100853 北京,解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部

通信作者:何蕾,Email: bud-lotus@sohu.com

衡的重要因素,也是引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory syndrome, SIRS)甚至是 MOF 的主要原因。对患者炎症反应的及时干预是改善其治疗结局的关键。由于连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)具有清除炎症因子的作用,国内越来越多的 SAP 患者接受了 CRRT 治疗,无论其是否伴有急性肾损伤。临床常应用持续的血液滤过技术等治疗 SAP 患者急性肾功能不全、高脂血症、SIRS 等。许多研究报道了血液净化在 SAP 治疗中的有利作用,认为可以通过 CRRT 清除炎症因子减轻 SIRS 而改善预后。但也有研究发现血液滤过治疗清除炎症因子的同时也清除了抗炎因子,导致抗炎反应和促炎反应的失衡,在改善预后方面是否优于常规内科治疗(conventional medical therapy, CMT)尚不确定。近年来国内外关于血液净化疗效的报道逐渐增多,但多以单中心、小样本研究为主,非盲法、非严格设计的随机研究,缺乏以大样本为基础的对比研究,治疗方法和患者在不同的研究中也存在差异。SAP 治疗中血液净化对预后的影响以及治疗的选择依然存在争议。因此,本研究对近年来国内外相关研究结果进行定量合成分析,旨在探讨 CRRT 治疗 SAP 患者的疗效,以求为临床治疗提供参考。本文就 CRRT 治疗 SAP 炎症因子清除效果和临床疗效进行荟萃分析,以期更加理性地认识 CRRT 对 SAP 的治疗价值。

1 资料与方法

本研究实施过程中参照随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)荟萃分析的 PRISMA(The Preferred Reporting Items for Systemic reviews and Meta-Analyses statement)2020 指南^[2],文献检索流程见图 1。

1.1 检索策略 检索 Pubmed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方数据资源系统、维普-中文科技期刊系统数据库和中国生物医学文献数据库、中国知网等数据库中 SAP 患者持续床旁血滤治疗相关的文献。末次检索时间为 2021 年 8 月 31 日。英文检索词为“acute pancreatitis”、“continuous renal replacement therapy”、“hemofiltration”,中文检索词为“急性胰腺炎”、“连续肾脏替代治疗”、“血液滤过”。同时通过对检索结果的参考文献进行进一步检索,以防漏检。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准:①符合修订版急性胰腺炎亚特兰大分级标准(Revised Atlanta

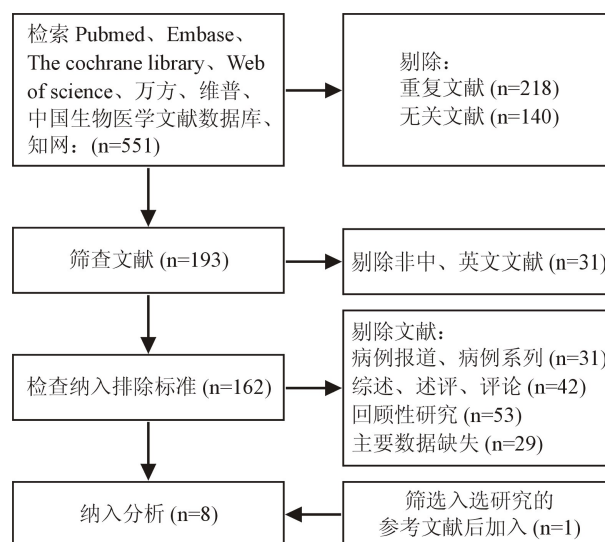


图 1 文献筛选流程

Classification of Acute Pancreatitis—2012)^[3]; ②分为 CRRT 组和 CMT 组对治疗 SAP 患者所做的随机对照研究; ③所纳入研究必须以病死率为主要终点指标; ④同一作者的研究,仅纳入近期发表的或样本量较大、质量较高的研究。

排除标准:①非随机对照研究;②与本研究目标无关的研究;③比较的组中病例数<4 例;④无法提取足够数据的文献;⑤文献来源为综述和会议报告。

1.3 信息提取和质量评价 由 2 名研究者分别对检索文献进行筛选,并且对筛选文献的一般信息和临床研究信息进行提取,当存在争议时由第 3 名研究者决定是否纳入。随机对照研究采用 Jadad 评分^[4]评价文献质量,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。

1.4 统计分析 采用 R 4.1.1 软件及其中的 meta 软件包对提取的数据进行分析。二分类变量采用相对风险度(relative risk, RR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)对合并效应量进行统计分析。用 Mantel-Haenszel 法进行分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。连续变量采用 MD 及其 95% CI 对合并效应量进行统计分析。分析结果以森林图形式呈现,当纳入文献少于 3 篇时仅对结果做描述性分析。绘制漏斗图检测发表偏倚。采用 χ^2 检验分析各组研究的异质性,当 $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.10$ 时采用固定效应模型分析;当 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.10$ 时表明研究异质性大,采用随机效应模型分析。当检测到显著异质性时,通过 meta 回归,探索异质性的原因,并绘制气泡图。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本信息 通过对所选数据库的检索,共检索出文献 551 篇,按照纳入排除标准进行筛选,排除重复文献 218 篇,与主题无关文献 140 篇,排除非中、英文文献 31 篇,进一步筛选文献又排除病例报道和病例系列研究 31 篇、综述、述评、评论 42 篇,回顾性研究 53 篇,主要数据缺失 29 篇,筛选入选文献的参考文献后加入 1 篇,最终 8 篇文献^[5-12],总计 348 例患者被纳入研究(图 1)。

2.2 文献质量评价 文献研究类型均为 RCT,质量评分结果有 5 篇文献为 4 分^[6,8-9,11-12],3 篇文献为 5 分^[5,7,10](表 1)。

2.3 住院期间病死率 有 8 篇文献^[5-12]被纳入此项研究,CRRT 组病死率低于 CMT 组,差异有统计学意义($RR:0.52, 95\% CI:0.34 \sim 0.79, P=0.002$)。 $I^2=0\% (0.0\% \sim 79.2\%)$, $H=1 (1.00 \sim 2.19)$,提示此

研究不存在异质性(图 2)。采用漏斗图检测发表偏倚,病死率漏斗图结果显示散点分布于直线两侧,总体呈均匀分布,提示发表偏倚不明显(图 3)。

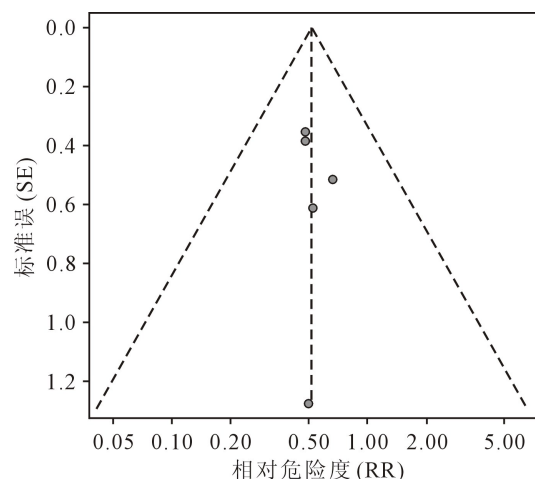


图 3 病死率荟萃分析漏斗图

表 1 纳入文献信息

文献	研究年份	CRRT/ CMT(n)	年龄(岁)		病死率(%)		治疗后 APACHE II (分)		质量评价
			CRRT	CMT	CRRT	CMT	CRRT	CMT	
Sun ^[6]	2010~2013	10/10	43.2±1.03	40.25±1.63	0	0	5.44±0.46	12.00±2.87	4
Zhu ^[7]	2006~2009	42/33	53.6±10.2	58.4±13.0	19.0	40.0	13.39±3.17	13.3±3.3	5
Abulimiti ^[8]	2011~2013	18/22	53.94±16.46	50.551±4.99	16.7	31.8	3.3±0.8	6.2±1.7	4
Gao ^[12]	2017	46/46	38.87±6.47	39.13±6.56	0	0	NA	NA	4
Guo ^[11]	2008~2010	32/32	52.31±11.96	51.58±12.64	0	0	8.20±1.53	11.36±4.29	4
Gong ^[9]	2004~2006	8/4	49.8±3.8	57.00±6.78	12.5	25	NA	NA	4
Guo ^[10]	2008~2010	32/29	53.0±15.7	48.2±12.5	25	51.7	5.2±3.1	8.7±3.2	5
Xia ^[5]	2005~2011	30/20	44.1±9.5	49.7±17.0	16.7	35	13.3±1.0	14.1±1.2	5

注:CRRT:连续性肾替代治疗;CMT:常规内科治疗;APACHE II:急性生理与慢性健康状态评分 II

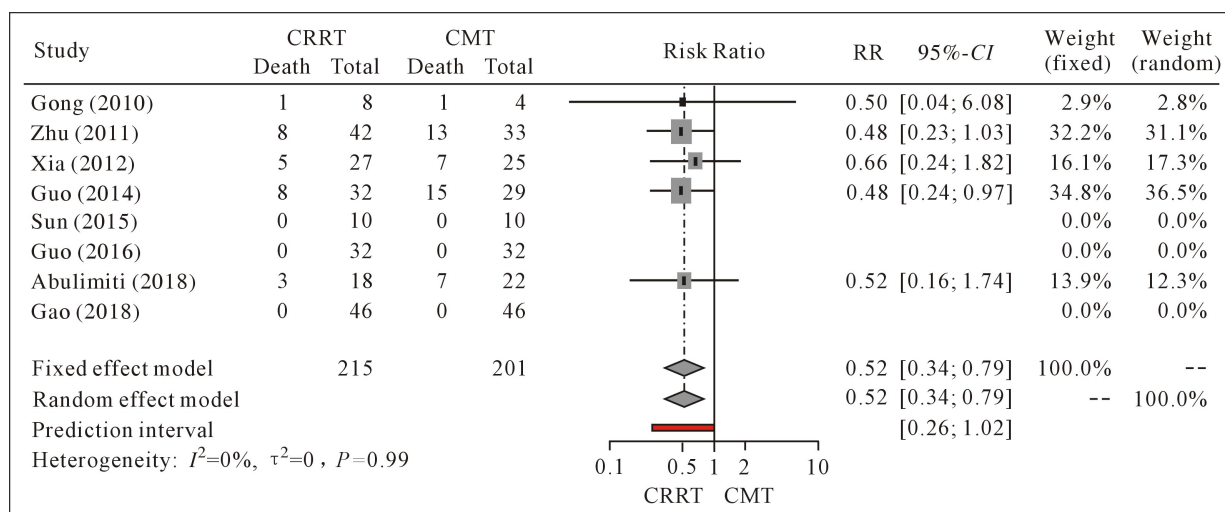


图 2 病死率荟萃分析森林图

2.4 急性生理与慢性健康状态评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 只有 5 篇文献 [5-7,10-11] 纳入此项研究。

CRRT 组治疗前 APACHE II 评分高于对照组, 差异有统计学意义 (MD:0.76, 95% CI:0.06~1.45, $P=0.0325$)。 $I^2=0\%$ (0.0%~79.2%), $H=1$ (1.00~2.19), 提示此研究不存在异质性 (图 4)。

CRRT 组治疗后 APACHE II 评分低于对照组, 差异有统计学意义 (随机效应模型 MD:2.7385, 95% CI: -5.0017~-0.4753, $P=0.0177$)。 $I^2=92.0\%$ (84.3%~

95.9%), $H=3.53$ (2.52~4.95), 提示此研究存在异质性 (图 4)。 绘制漏斗图, 结果显示散点偏向直线一侧, 总体分布不均匀, 同时绘制轮廓增强漏斗图和修剪填充漏斗图, 提示存在发表偏倚 (图 5)。

进一步分析异质性产生的原因, 以发表年份和年龄为参数做 meta 回归, 绘制气泡图 (图 6), 提示发表年份是一个主要的异质性来源 ($P=0.0431$), 新近发表的研究中 CRRT 治疗后 APACHE II 下降幅度更显著; 年龄可能是一个次要的异质性来源 ($P=0.1573$), 高龄的患者 CRRT 治疗后 APACHE II 下降幅度更小。

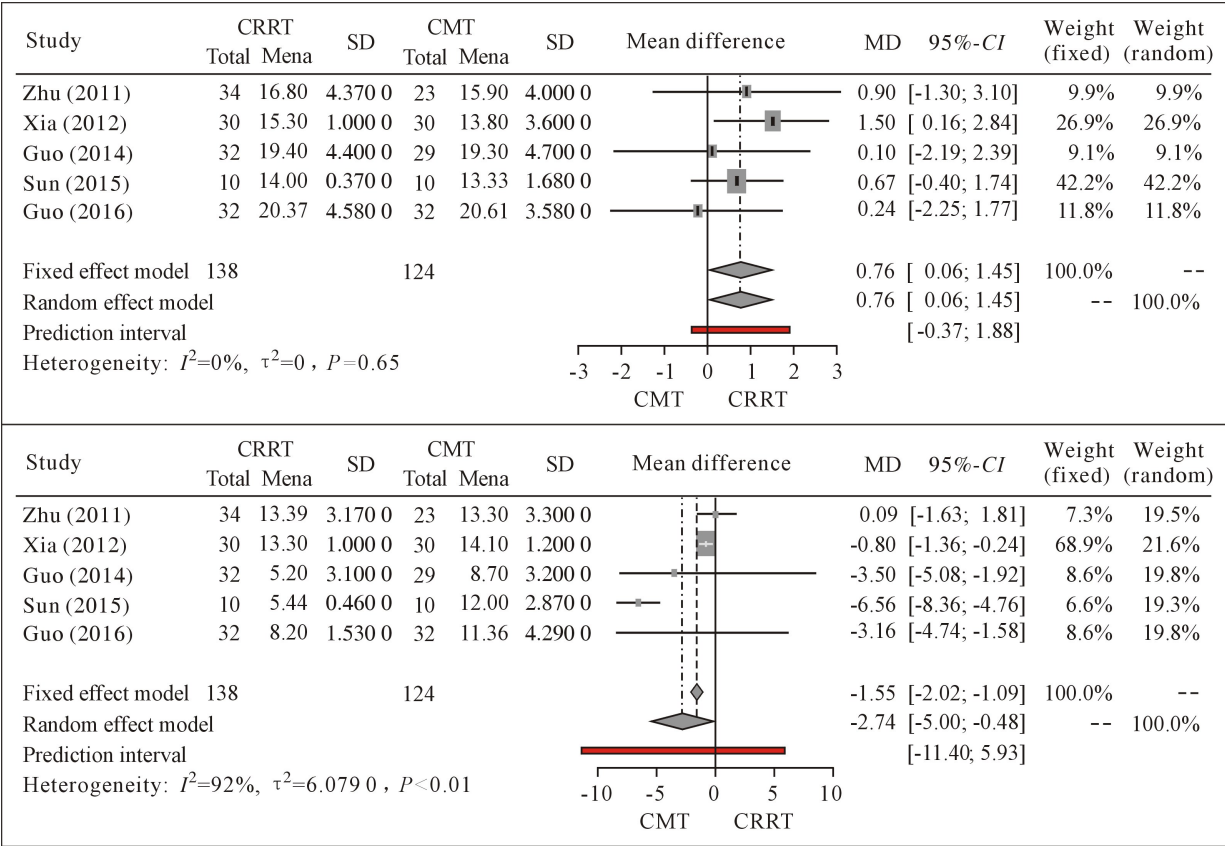


图 4 APACHE II 评分荟萃分析
注:上:治疗前森林图;下:治疗后森林图

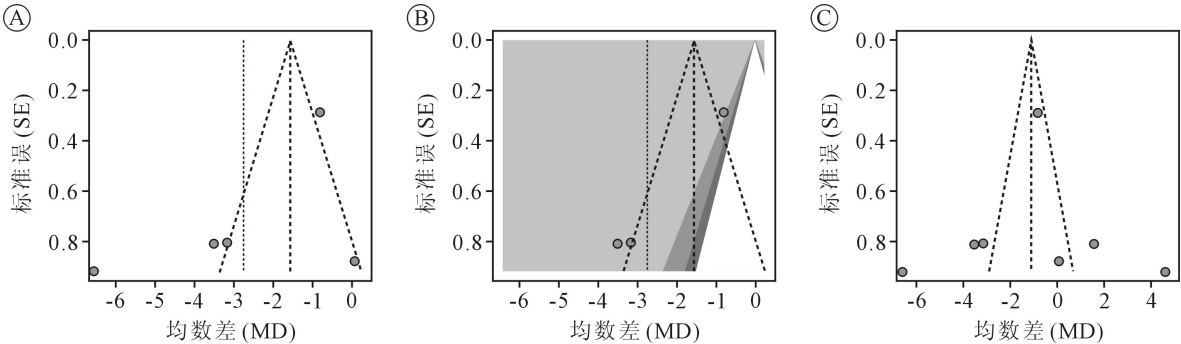


图 5 治疗后 APACHE II 评分荟萃分析漏斗图
注:左:漏斗图;中:轮廓增强漏斗图;右:修剪填充漏斗图

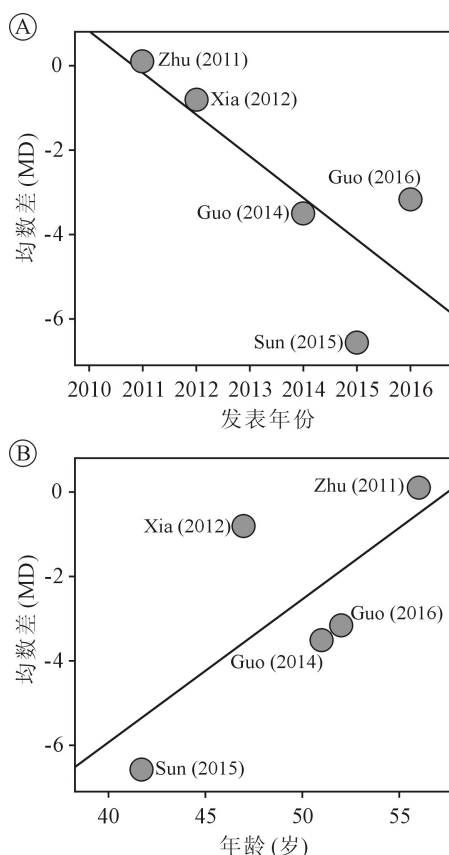


图6 治疗后 APACHE II 评分
meta 回归气泡图

2.5 其他 由于纳入的研究数量太少,本研究并未进一步做亚组分析。同时,由于随机分组后脱落的病例不多,也未进一步做敏感性分析。

3 讨论

SAP 患者发病早期常常出现严重的 SIRS,导致多器官衰竭,甚至死亡。炎性细胞因子与急性胰腺炎的严重程度、终末器官衰竭密切相关。近年来,CRRT 在 ICU 重症患者治疗中受到广泛关注。CRRT 治疗每日可清除相当于体液总量 25%~30% 的细胞因子,且对相对分子质量较小的细胞因子有较高的筛选系数,可依靠对流、吸附有效清除大分子细胞因子^[13]。血液滤过的方法多种多样,包括 CRRT、血浆置换、血液透析、血液透析滤过等,已被证明可以降低多种炎性介质的水平,因此可能对治疗 SAP 患者有效。血浆置换需要大量的血液制品,临床应用受限;血液透析时间短,血流量大,容易引起重症患者的血流动力学波动,因而 CRRT 更适合急性胰腺炎患者的治疗。CRRT 治疗的过程中血透液的流量可以自由调节,但在低流量状态下,清除炎性因子的效果有限^[8,10],因此本研究仅纳入滤过流量 $\geq 40 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的研究。

本研究包括来自八项 RCT 研究的证据,总计纳

入 348 名 SAP 患者,结果显示 CRRT 组病死率显著低于 CMT 组。先前的研究发现与没有 CRRT 相比,CRRT 可以减少 ICU 住院时间、总住院时间和总住院费用,但证据非常不确定^[14]。由于 SAP 患者病情复杂、并发症多,CRRT 很难成为影响住院时间的决定性因素,因此并未做类似的研究。

APACHE II 评分作为重症患者病情严重程度评价指标^[15],被广泛应用,但因影响因素众多,未被纳入 SAP 的诊断和分级标准^[3]。本研究中,APACHE II 评分在治疗后存在显著差异,但同时也存在异质性。本研究采用了 meta 回归的方法来分析异质性的来源,通过气泡图可以直观地看到,发表年代是一个重要的异质性来源 ($P = 0.436$),新近发表的研究中 CRRT 组降低 APACHE II 评分的程度更为显著,可能与应用 CRRT 的经验积累有关;同时,年龄是另一个可能的异质性来源 ($P = 0.1573$),高龄的患者 CRRT 治疗后 APACHE II 评分下降幅度更小。

SAP 的病因包括胆源性、酒精性、高脂血症性等,在发病早期,各种原因所致的 SAP 治疗原则略有差异,在发病中后期则基本一致。各种原因都有可能引发严重的全身炎症反应和胰腺局部的出血、坏死。由于纳入的病例数不够多,无法进一步分析每一种病因所致的 SAP 对于 CRRT 的治疗反应上的差异。目前尚未见到类似报道。

本研究可能在以下几个方面存在偏倚。首先,虽然对文献进行了全面的检索并最终纳入了八项研究^[5-12],总计 348 例患者,但所有研究的样本量都较小,SAP 患者的病死率相对较低。因此,可能没有足够的效力将本研究的结论推广到并发持续性器官衰竭的患者群。其次,纳入的研究中不同程度地存在一些数据缺失。由于纳入的研究数量不够多,使用漏斗图来测试发表偏倚可能引发质疑,但是通过进一步绘制轮廓增强漏斗图和修剪填充漏斗图,仍可以更加直观地认识可能存在的偏倚。根据现有数据仍无法确信地回答,对于并发持续性器官功能衰竭的 SAP 患者,CRRT 能否改善预后。更加可信的结论仍需期待未来的多中心随机对照研究。

4 结论

CRRT 可以清除循环中的炎性因子,可能有助于缓解 SAP 患者的 SIRS,改善部分患者的结局,但目前尚无大样本多中心随机对照研究。SAP 患者病情危重,预后影响因素众多且盘根错节,只有在恰当的时机、谨慎地制定治疗方案才有可能使患者获益。

参考文献:

(转第 375 页)