

肝移植术后患者早期肠内营养对比肠外营养治疗的疗效的Meta分析

史长城^{1*}, 申红², 林东海³, 周永刚^{2#}(1. 杭州市第一人民医院药剂科, 杭州 310006; 2. 解放军第81医院, 南京 210002; 3. 温州市龙湾区第一人民医院药剂科, 浙江温州 325024)

中图分类号 R657.3; R459.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3405-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.15

摘要 目的: 系统评价肝移植术后早期肠内营养(EEN)对比肠外营养(PN)治疗的疗效。方法: 计算机检索 Medline、EMbase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库, 纳入肝移植术后 EEN 对比 PN 治疗的随机对照试验(RCT), 对纳入研究进行 Jadad 质量评分, 采用 Rev Man 5.0 统计软件对同质性结果进行合并分析。结果: 共纳入 11 项 RCT, 合计 418 例患者。Meta 分析结果显示, 与 PN 比较, 肝移植术后 EEN 可以显著降低患者术后感染发生率[OR=0.31, 95%CI(0.20, 0.48), $P<0.01$]和死亡率[OR=0.20, 95%CI(0.05, 0.75), $P=0.02$], 缩短术后住院时间[WMD=-6.47, 95%CI(-9.29, -3.64), $P<0.01$], 降低胃肠道并发症的发生率[OR=0.42, 95%CI(0.23, 0.78), $P<0.01$], 减少营养支持费用[WMD=-39.93, 95%CI(-51.76, -28.09), $P<0.01$]。结论: 肝移植术后 EEN 治疗疗效优于 PN 治疗。

关键词 肝移植; 早期肠内营养; 肠外营养; Meta 分析

Meta-analysis of Early Enteral Nutrition vs. Parenteral Nutrition in Patients Underwent Liver Transplantation

SHI Chang-cheng¹, SHEN Hong², LIN Dong-hai³, ZHOU Yong-gang²(1. Dept. of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China; 2. No. 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China; 3. Dept. of Pharmacy, Wenzhou Longwan District First People's Hospital, Zhejiang Wenzhou 325024, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of early enteral nutrition(EEN)and parenteral nutrition(PN)in patients underwent liver transplantation. METHODS: Retrieved from Medline, EMbase, Cochrane library, CNKI, VIP database and Wanfang database, randomized controlled trials(RCT) on EEN vs. PN after liver transplantation were included and comprehensively evaluated using Jadad scale. The homogeneity test and combined test were performed by Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 11 RCT were involved, including 418 patients. Meta-analysis indicated that compared with PN, EEN could significantly lower postoperative infection rate [OR=0.31, 95%CI(0.20, 0.48), $P<0.01$] and mortality [OR=0.20, 95%CI(0.05, 0.75), $P=0.02$], shortened the length of hospitalization stay [WMD=-6.47, 95%CI(-9.29, -3.64), $P<0.01$], lowered the incidence of gastrointestinal reaction [OR=0.42, 95%CI(0.23, 0.78), $P<0.01$], and reduced the cost of nutrition support [WMD=-39.93, 95%CI(-51.76, -28.09), $P<0.01$]. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of EEN is better than PN after liver transplantation.

KEY WORDS Liver transplantation; Early enteral nutrition; Parenteral nutrition; Meta-analysis

- 克的临床研究[J]. 山东医药, 2011, 51(41):95.
- [24] 刘宝章. 乌司他丁治疗脓毒症 36 例临床疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(4):490.
- [25] 耿红霞. 乌司他丁治疗脓毒症的疗效评价[J]. 内蒙古中医药, 2011, 4(1):86.
- [26] 孟启勇. 乌司他丁治疗严重脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(21):213.
- [27] 温妙云, 孙诚, 曾红科, 等. 乌司他丁治疗严重脓毒症患者 42 例[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(23):4 051.
- [28] 朱飞. 乌司他丁治疗重症脓毒症患者的疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(12):2 557.
- [29] 王春华, 胡德林, 余又新, 等. 乌司他丁治疗重症烧伤脓毒症的效果观察[J]. 安徽医药, 2010, 14(11):1 340.
- [30] 张赤, 罗华, 张声, 等. 血必净、乌司他丁联合治疗脓毒症是对凝血机制的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(3):145.
- [31] 孙强, 杨莉, 艾则赞, 等. 乌司他丁联合血必净对重症脓毒症的疗效及临床观察[J]. 中国社区医师, 2010, 12(233):108.
- [32] 常程. 乌司他丁辅助治疗重症脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(12):157.
- [33] 李健球, 赖剑波, 江勇, 等. 乌司他丁对脓毒性休克患者血乳酸浓度的影响[J]. 中外医学研究, 2010, 8(13):24.
- [34] 费齐. 乌司他丁治疗烧伤脓毒症的临床观察[J]. 临床外科杂志, 2006, 14(6):385.

* 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: cpushicc@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: gang1124@sina.com

(收稿日期: 2013-04-23 修回日期: 2013-06-13)

肝移植是治疗终末期肝病唯一有效的方法^[1]。迄今为之,全球肝移植已超过10万例,且每年以8 000~10 000例的速度递增。肝移植患者术前多处于失代偿期且伴有各种代谢紊乱,加之肝移植手术创伤大,术后应激更加重了营养不良和代谢紊乱^[2]。因此,营养支持已成为肝移植患者术后治疗过程中不可或缺的重要组成部分。

临床营养包括肠外营养(PN)和肠内营养(EN)^[3]。由于EN比PN更符合生理要求,对于危重病患者一般主张实施早期肠内营养(EEN)。但是,肝移植患者术中经历了无肝期,胃肠道存在不同程度的肿胀和黏膜损伤^[4],术后患者常合并有胃肠道功能障碍,过早给予EN可能导致不耐受,增加呼吸机相关性肺炎的发生率,延长重症监护室(ICU)住院时间。为了客观比较肝移植术后EEN和PN对肝移植术后的疗效,指导临床营养支持,笔者对国内、外相关研究进行了Meta分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索策略

计算机检索Medline、EMbase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库中,国内、外公开发表的文献,检索时间为1994年1月—2012年12月。中文关键词(或MeSH主题词):“肠内营养”“肠外营养”“营养支持”“肝移植”;英文关键词:“enteral nutrition”“parenteral nutrition”“nutrition support”“liver transplantation”。此外,通过手工检索、查阅综述文献的参考文献等方法尽可能将相关文献收集齐全。

1.2 入选与排除标准

1.2.1 入选标准 ①肝移植术后EEN和PN对比治疗的临床随机对照试验(RCT);②每项研究均应包括EEN和PN两个对照组,EEN组在肝移植术后48 h内给予EN制剂;③纳入研究患者一般资料齐全。

1.2.2 排除标准 ①未公开发表的文献;②非RCT;③重复发表的文献;④研究资料不完整或数据明显错误的文献。

1.3 资料提取与方法学质量评价

两位研究者按照预先制订的表格提取相关数据,如遇分歧,通过讨论或由第三方协助解决。采用Jadad法^[5]对各独立研究进行方法学质量评价,评分包括随机方法、盲法、失访情况以及分配隐藏情况。评分1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。质量评价由两位研究者独立进行,如遇分歧通过讨论或请第三位研究者协助解决。

1.4 结局指标

主要指标:(1)死亡率;(2)术后住院时间。次要指标:(1)术后感染发生率;(2)胃肠道并发症发生率;(3)营养支持费用。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)表示;计量资料采用加权均数差(WMD)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验各研究间的异质性。当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;当 $P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$ 时,表明各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,并谨慎解释所得结果。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息及方法学评价

共检索到459篇相关文献,通过阅读文献题目和摘要,初筛出18篇文献,阅读全文后剔除7篇,其中4篇为非RCT研究,3篇研究对象不符合要求,最后纳入11项RCT^[6-16],合计418例肝移植患者。其中,216例患者肝移植术后实施EEN治疗,202例患者实施PN治疗。纳入的11项研究中,有4项研究^[7,9,10,13]描述了试验随机分配方法,其中3项^[9-10,13]采用计算机随机数字法,1项^[7]采用分层抽样法;另外7项研究未描述具体的随机分配方法。由于是EEN与PN对比,各项研究均未能实施盲法。所有研究均对各组的基线资料进行了对比,显示各组间无显著性差异。2项研究^[9,13]Jadad评分为3分,属于高质量文献,其余7项Jadad评分为1~2分,属于低质量文献。纳入研究的基本信息详见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 死亡率 4项研究^[7,10,13,15]报道了肝移植术后EEN与PN患者的术后死亡率,各研究间无异质性($P=0.60$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行统计分析,详见图1。Meta分析结果显示,EEN组患者的死亡率显著低于PN组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.20,95%CI(0.05,0.75), $P=0.02$]。

2.2.2 术后住院时间 9项研究^[6-7,9-13,15-16]报道了肝移植术后EEN与PN患者术后住院时间,各研究间有异质性($P<0.10$, $I^2=61\%$),采用随机效应模型进行统计分析,详见图2。Meta分析结果显示,EEN组患者的术后住院时间显著短于PN组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-6.47,95%CI(-9.29,-3.64), $P<0.01$]。

2.2.3 感染发生率 11项研究^[6-16]均报道了肝移植术后EEN与PN患者术后感染发生率,各研究间无异质性($P=0.85$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行统计分析,详见图3。Meta分析结

表1 纳入研究的基本资料及方法学评价

Tab 1 Baseline characteristics and methodological evaluation of included studies

第一作者及发表年份	Jadad评分	例数		感染,例		死亡,例		术后住院时间,d		胃肠道并发症,例		营养支持费用,百元	
		EEN	PN	EEN	PN	EEN	PN	EEN	PN	EEN	PN	EEN	PN
Hasse JM(1995) ^[6]	2	14	17	3	8	-	-	17.3±5.4	27.1±37.1	-	-	-	-
Wicks C(1994) ^[7]	2	14	10	10	7	1	1	31.0±15.0	32.0±29.0	2	2	-	-
刘俊(2004) ^[8]	1	38	21	1	6	-	-	-	-	5	7	-	-
周凯(2011) ^[9]	3	15	15	6	11	-	-	30.6±6.5	33.5±5.4	3	7	14.6±3.2	43.3±6.9
张霁(2007) ^[10]	2	21	21	3	10	1	2	22.6±7.3	36.7±10.8	5	4	53.4±6.4	77.2±9.5
武正山(2006) ^[11]	1	31	32	8	13	-	-	24.0±4.0	28.0±6.0	-	-	87.0±9.0	135.0±14.0
殷蓉(2005) ^[12]	2	20	23	6	13	-	-	29.0±5.0	23.0±4.0	-	-	82.5±6.7	135.0±8.0
江华(2007) ^[13]	3	15	15	6	10	0	4	22.7±12.0	34.8±10.6	-	-	-	-
罗文峰(2011) ^[14]	2	15	15	4	7	-	-	-	-	3	7	-	-
罗艳丽(2005) ^[15]	1	13	13	6	10	0	4	41.5±16.3	63.6±26.8	-	-	-	-
鱼晓波(2006) ^[16]	2	20	20	8	15	-	-	30.0±5.0	33.0±6.0	4	9	36.0±7.3	83.0±13.2

注:“-”表示数据未报道

note:“-” means data was not reported

果显示,两组比较差异有统计学意义[OR=0.31,95%CI(0.20,0.48), $P<0.01$],表明肝移植术后EEN可以显著降低患者的术后感染发生率。

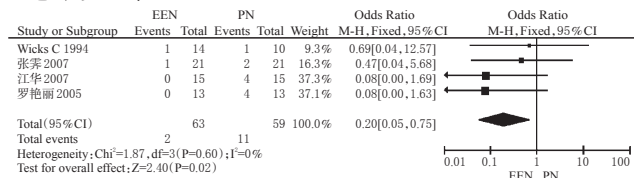


图1 两组患者术后死亡率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of postoperative mortality in 2 groups

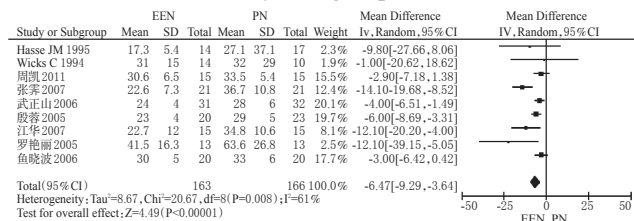


图2 两组患者术后住院时间的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the length of hospitalization stay in 2 groups

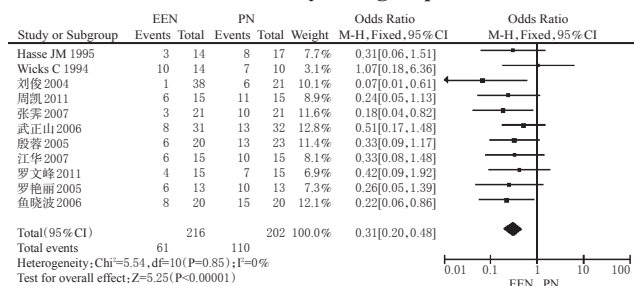


图3 两组患者术后感染发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of postoperative infection rate in 2 groups

2.2.4 胃肠道并发症发生率 6项研究^[7-10,14,16]报道了肝移植术后EEN与PN患者胃肠道并发症发生率,各研究间无异质性($P=0.64, I^2=0$),采用固定效应模型进行统计分析,详见图4。Meta分析结果显示,EEN组患者的胃肠道并发症发生率显著低于PN组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.42,95%CI(0.23,0.78), $P<0.01$]。

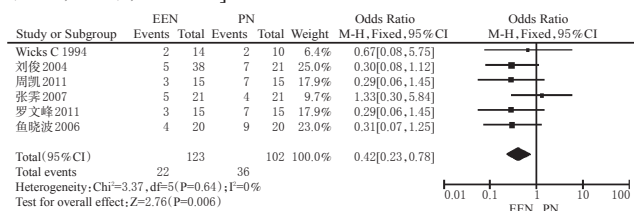


图4 两组患者术后胃肠道并发症发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction in 2 groups

2.2.5 营养支持费用 5项研究^[9-12,16]报道了肝移植术后EEN与PN患者的营养支持费用,各研究间有异质性($P<0.10, I^2=97%$),采用随机效应模型进行统计分析,详见图5。Meta分析结果显示,EEN组患者的营养支持费用显著少于PN组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-39.93,95%CI(-51.76,-28.09), $P<0.01$]。

2.3 敏感性分析

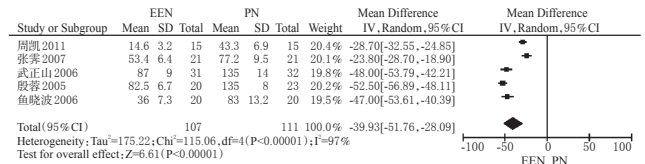


图5 两组患者术后营养支持费用的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of the cost of postoperative nutrition support in 2 groups

本研究纳入的3项RCT^[8,11,15]Jadad评分只有1分,将其剔除再次进行Meta分析。在感染发生率、术后住院时间、胃肠道并发症发生率、营养支持费用等方面,剔除后结论与剔除前的结论保持一致,表明稳定性良好。在术后死亡率方面,剔除文献后结论与剔除前的结论不一致,显示稳定性不佳。

3 讨论

肝移植患者术前普遍存在一定程度的营养不良,虽然肝移植本身有助于消除患者术前存在的代谢功能障碍、蛋白质能量营养不良(PEM)和营养物质的缺乏,但术前营养不良、手术应激、免疫抑制剂的使用以及严重感染等因素都会导致患者术后早期处于高分解的状态。肝移植术后营养支持治疗通过为机体提供必要的营养物质,保证了重要器官、组织结构功能,防止机体代谢紊乱,加快组织修复,促进患者康复,已成为一种有效的辅助治疗。

本文通过对肝移植术后不同营养支持方式的比较发现,肝移植术后EEN相较PN,可以显著降低感染发生率,缩短患者住院时间,降低胃肠道并发症发生率,减少营养支持费用。在死亡率方面,文献剔除前、后结论不一致,可能是因为样本量较小,因此结论有待进一步研究确定。但是,报道死亡率的4项研究均提示,肝移植术后EEN组死亡率低于PN组。

异质性检验发现,术后住院时间和营养支持费用两项指标存在异质性,尤其是后者异质性明显($I^2=97%$)。考虑到各个研究使用的营养制剂可能来源于不同厂家,价格差异可能是异质性产生的主要原因。

对所纳入的11项RCT的方法学质量评价显示,多数研究随机方法不明确、未采用双盲法、样本量小等,使结论的论证强度受到影响。因此,有必要开展更为严格的大规模、多中心、高质量的RCT,进一步综合评价肝移植术后EEN的临床价值。

参考文献

- [1] Tran TT, Nissen N, Poordad FF, *et al.* Advances in liver transplantation. New strategies and current care expand access, enhance survival[J]. *Postgrad Med*, 2004, 115(5): 73.
- [2] 史长城,林东海,翁昉华,等.肝移植术后营养支持的研究进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(3): 188.
- [3] 肖方,甘钦.肠内营养的发展及临床并发症[J]. *中国药房*, 2005, 16(3): 230.
- [4] 尹利华,张利岩,王乐天.原位肝移植术后经鼻胃管早期规范化肠内营养监护方法与应用[J]. *中华护理杂志*, 2008, 43(9): 773.
- [5] Jadad AR, Moore A, Carrol D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1.
- [6] Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, *et al.* Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation

山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证的临床观察

刘 珠^{1*},高振强^{2#},刘俊艳²(1.石家庄市食品药品检验所,石家庄 050031;2.河北医科大学第三医院,石家庄 050051)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3408-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.16

摘要 目的:观察山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证的疗效和安全性。方法:将211例患者按照3:1的比例随机分为两组,试验组159例、对照组52例,其中试验组153例、对照组50例符合方案集,纳入分析。试验组患者口服山玫胶囊每次0.75 g, tid;对照组患者口服心脑血管康胶囊每次1 g, tid。两组疗程均为4周。治疗结束后评价两组的疗效和安全性。结果:试验组与对照组的症状疗效总有效率分别为84.96%和74.00%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);中医证候疗效总有效率分别为83.00%和76.00%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等指标变化组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:山玫胶囊治疗慢性脑供血不足属气滞血瘀证疗效确切,安全性较好,与心脑血管康胶囊相仿。

关键词 山玫胶囊;慢性脑供血不足;气滞血瘀证;疗效;安全性

Clinical Observation of Shanmei Capsules in the Treatment of Chronic Cerebral Circulation Insufficiency Complicating with Qi-stagnancy and Blood Stasis Syndrome

LIU Zhu¹, GAO Zhen-qiang², LIU Jun-yan²(1. Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050031, China; 2. The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Shanmei capsules in the treatment of chronic cerebral insufficiency with qi-stagnancy and blood stasis. METHODS: 211 patients were randomly divided into 2 groups in accordance with the ratio of 3:1, i.e. 159 cases in trial group and 52 cases in control group, among which 153 cases of trial group and 50 cases of control group were in line with scheme volume and included in study. Trial group orally received Shanmei capsules 0.75 g, 3 times a day; control group was given Xinnaokang capsule 1 g, 3 times a day for 4 weeks. After the treatment, clinical efficacy and safety of 2 groups were evaluated. RESULTS: The total effective rates of trial group and control group were 84.96% and 74.00%; there was no statistical significance ($P>0.05$). Total effective rates of TCM syndromatology were 83.00% and 76.00%; there was no statistical significance ($P>0.05$). There was no statistical significance in the change of levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups during study ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Shanmei capsules are effective and safe in the treatment of chronic cerebral insufficiency complicating with Qi-stagnation and blood stasis.

KEY WORDS Shanmei capsules; Chronic cerebral circulation insufficiency; Qi-stagnation and blood stasis; Therapeutic efficacy; Safety

- [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995, 19(6):437.
- [7] Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation[J]. *Lancet*, 1994, 344(8 926):837.
- [8] 刘俊,夏强,彭志海,等.肝移植术后营养支持的应用[J]. *外科理论与实践*, 2004, 9(5):383.
- [9] 周凯,洪华章,王俊,等.肝移植术后早期肠内肠外营养支持的随机对比研究[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2011, 51(2):31.
- [10] 张霁,任辉.不同营养方式对肝移植术后临床恢复的影响[J]. *护士进修杂志*, 2007, 22(16):1 451.
- [11] 武正山,王学浩,张峰,等.肝移植术后早期肠内营养支持的研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(1):19.
- [12] 殷蓉,许勤,王红霞,等.43例肝移植患者术后早期营养支持的观察与护理[J]. *现代护理*, 2005, 11(8):613.
- [13] 江华,李波,严律南,等.静脉谷氨酰胺双肽强化的肠内营养对肝移植术后患者临床结局的影响:前瞻性、随机对照研究[J]. *中国临床营养杂志*, 2007, 15(1):21.
- [14] 罗文峰,时军,丁利民,等.肝移植术后早期不同营养方式对感染率的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(7):736.
- [15] 罗艳丽,邬涛,东爱华,等.早期肠内营养对肝移植患者术后转归的影响[J]. *护士进修杂志*, 2005, 20(8):679.
- [16] 鱼晓波,夏强,张建军,等.肝移植术后早期肠内营养支持的安全性和有效性[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2006, 26(6):647.

* 主任药师。研究方向:药品不良反应。电话:0311-67803303。
E-mail: lz2728@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物临床试验。电话:0311-87019941。E-mail: gzq2728@163.com

(收稿日期:2013-04-12 修回日期:2013-06-13)