

# 前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎的系统评价<sup>△</sup>

田方圆<sup>1\*</sup>, 邹敏<sup>2</sup>, 吴斌<sup>2</sup>, 徐珽<sup>2</sup>, 蒋学华<sup>1#</sup> (1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2955-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.21

**摘要** 目的: 系统评价前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎发生情况的差异, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索 PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库, 收集前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎的随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取数据并按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 评价质量后, 采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 20 项 RCT, 合计 2 562 例患者。Meta 分析结果显示, 静脉注射前列地尔注射液致静脉炎发生率显著高于小壶静脉滴注 [OR=4.11, 95% CI(1.59, 10.67),  $P=0.004$ ] 和静脉泵入 [OR=3.50, 95% CI(1.50, 8.16),  $P=0.004$ ]; 普通输液器致静脉炎发生率显著高于精细过滤输液器 [OR=0.03, 95% CI(0.01, 0.08),  $P<0.001$ ], 差异均有统计学意义。结论: 低浓度的前列地尔注射液, 或使用精细过滤输液器致静脉炎发生率较低, 静脉注射给药致静脉炎发生率较高。

**关键词** 前列地尔注射液; 静脉炎; 剂量; 输液器; 给药途径; 系统评价

## Phlebitis Induced by Alprostadil Injection with Different Administration Routes: A Systematic Review

TIAN Fangyuan<sup>1</sup>, ZOU Min<sup>2</sup>, WU Bin<sup>2</sup>, XU Ting<sup>2</sup>, JIANG Xuehua<sup>1</sup> (1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the difference of phlebitis induced by Alprostadil injection with different administration routes, and to provide evidence-based reference for clinical rational use. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, RCTs about phlebitis induced by Alprostadil injection with different administration routes were collected. Meta-analysis was conducted by Rev Man 5.2 statistical software after literature screening, data extraction and quality evaluation according to Cochrane System Evaluator's Manual 5.1.0. RESULTS: A total of 20 RCTs were included, involving 2 562 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of phlebitis induced by intravenous injection was significantly higher than that induced by intravenous dripping [OR=4.11, 95% CI(1.59, 10.67),  $P=0.004$ ] and intravenous pump [OR=3.50, 95% CI(1.50, 8.16),  $P=0.004$ ]. The incidence of phlebitis induced by general apparatus infusion was significantly higher than that induced by fine filtering infusion [OR=0.03, 95% CI(0.01, 0.08),  $P<0.001$ ], with statistical significance. CONCLUSIONS: The incidence of phlebitis induced by low-concentration of Alprostadil injection or fine filtering infusion is lower, and that of intravenous injection is higher.

**KEYWORDS** Alprostadil injection; Phlebitis; Dose; Apparatus infusion; Route of administration; Systematic review

前列地尔(Alprostadil)为天然前列腺素(Prostaglandin E1, PGE1)类物质<sup>[1]</sup>, 是一种具有多种生物活性的血管扩张剂, 常见适应证有慢性动脉闭塞症引起的四肢溃疡、微小血管循环障碍引起的四肢静息疼痛、心脑血管微循环障碍、脏器移植术后抗栓治疗及慢性肝炎的辅助治疗等。但该药常导致静脉炎等不良反应<sup>[2]</sup>; 静脉给药后患者出现沿静脉走向红肿、变硬、呈条索状、疼痛明显等临床症状<sup>[3]</sup>, 给患者带来痛苦。

根据说明书, 前列地尔注射液给药方式为缓慢静脉注射, 或直接入输液管小壶缓慢静脉滴注。然而, 前列

地尔注射液在临床应用过程中存在多种说明书外的给药方式, 如静脉滴注、微量泵注射等, 其给药途径、给药浓度、给药时间及给药工具呈多样化, 而临床对于哪种给药方式更加安全尚无统一结论, 而这也给药物应用带来安全隐患, 甚至可能影响药物治疗效果。

因此, 本文采用 Meta 分析的方法对前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎的随机对照试验(RCT)进行系统评价, 以期为临床安全、合理使用提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 RCT, 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 使用前列地尔注射液治疗的患者, 患者疾病类型、性别、年龄均不限。

1.1.3 干预措施 前列地尔注射液不同给药方式的对

<sup>△</sup> 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (No.16PJ333)

\* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85422692。E-mail: 361771627@qq.com

# 通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 临床用药的药理学基础研究。电话: 028-85503024。E-mail: jxh1013@vip.163.com

比干预——①给药途径:常规静脉滴注、静脉注射、小壶静脉滴注(0.9%氯化钠注射液开通静脉通路后,直接将药物注入输液管小壶由静脉滴入,药物静脉滴注完毕后,用剩余0.9%氯化钠注射液冲管)、静脉泵入(将药物通过静脉泵泵入)等;②给药浓度:前列地尔注射液10 μg+0.9%氯化钠注射液10 mL、前列地尔注射液10 μg+0.9%氯化钠注射液100 mL、前列地尔注射液10 μg+0.9%氯化钠注射液250 mL等;③给药时间:2 min静脉注射、10 min静脉注射等;④给药工具:精细过滤输液器、普通输液器等。所有患者其他治疗均相同,其他治疗定义为前列地尔注射液以外的其他药物和非药物治疗。

1.1.4 结局指标 静脉炎发生率。静脉炎根据2011年美国输液护理学会制定的静脉炎分级作为判断标准<sup>[4]</sup>。

1.1.5 排除标准 ①专家述评、书信及会议摘要;②重复发表的翻译文献;③无法获得全文的文献。

## 1.2 文献检索与筛选

计算机检索 Cochrane 图书馆(2016年9期)、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库,以“Alprostadil”“Drug administration routes”等为英文检索词,以“前列地尔”“给药途径”等为中文检索词,进行主题词检索和自由词检索。检索时限从各数据库建库起至2016年9月。同时,手工检索纳入文献的参考文献。以CBM为例,检索式见图1。

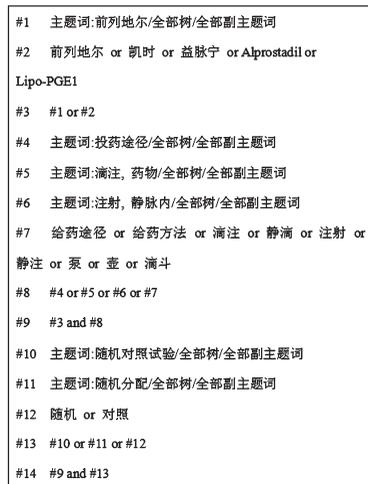


图1 CBM 检索式

Fig 1 Search strategy of CBM

## 1.3 资料提取

采用End Note X7 文献管理软件合并检索结果并剔除重复的文献,剩余文献阅读题目和摘要筛选,不能确定的获取全文后进一步判断。由两位研究人员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,然后交叉核对结果,如果存在分歧,通过协商或请求第三位研究者协助解决。若数据缺失则通过与原文作者取得联系尝试获取更详细的信息。数据提取内容包括:研究的基本

信息、偏倚风险的信息、干预措施信息、安全性指标等。

## 1.4 纳入研究偏倚风险评估

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0<sup>[5]</sup>对纳入的RCT偏倚风险进行评估,包括以下7个方面:随机序列产生是否正确、是否做到分配隐藏、是否实施盲法、致盲结果评估、是否存在不完整资料、是否存在选择性报道以及是否存在其他偏倚风险。

## 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。明显的临床异质性通过划分亚组处理或只进行描述性分析。采用 $\chi^2$ 检验评估纳入研究的统计学异质性,显著性水平设置为 $\alpha=0.10$ 。同时,通过 $I^2$ 对异质性进行定量分析,如果各研究结果间有显著异质性( $P<0.1, I^2\geq 50\%$ ),采用随机效应模型分析;反之,则采用固定效应模型分析。二分类变量(静脉炎发生率)采用比值比(OR)表示合并效应量,区间估计采用95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和筛选结果

初检剔除重复文献后获得3 920篇备选文献,根据纳入与排除标准,最终纳入20篇(项)研究<sup>[6-25]</sup>。文献筛选流程及结果见图2。

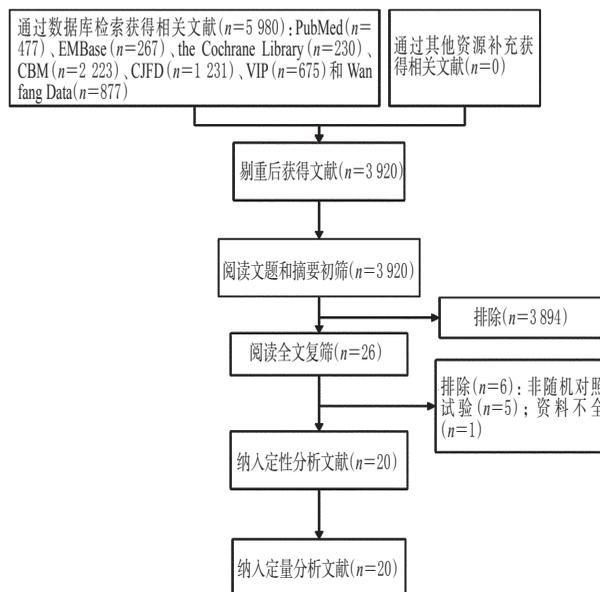


图2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Literature screening flow chart and results

### 2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

本文纳入20项研究,合计2 562例患者<sup>[6-25]</sup>。其中10项研究涉及不同给药途径<sup>[6,8-11,14,16,20-21,23]</sup>,主要有静脉注射、常规静脉滴注、小壶静脉滴注、静脉泵入;2项研究涉及不同给药浓度<sup>[11,19]</sup>;2项研究涉及不同给药时间<sup>[18,24]</sup>;5项研究涉及不同给药工具<sup>[7,12-13,17,25]</sup>。

纳入研究均为RCT。3项研究通过随机数字表法对试验组和对照组进行随机分配,结果数据报道较为完

整,并且未选择性报道研究结果<sup>[14,18,20]</sup>;所有研究均未对分配隐藏、盲法以及其他偏倚来源等方面进行详细描述。

## 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 不同给药途径** 给药途径主要有静脉注射、常规静脉滴注、小壶静脉滴注、静脉泵入。按不同给药途径行Meta分析,结果详见图3。①静脉注射vs.常规静脉滴注:7项研究报道了前列地尔注射液静脉注射和常规静脉滴注致静脉炎发生率<sup>[6,8-9,11,15,20,23]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 85%$ ),采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示,两组患者静脉炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.48, 95% CI(0.15, 1.57),  $P = 0.23$ ]。②小壶静脉滴注vs.常规静脉滴注:4项研究报道了前列地尔注射液常规静脉滴注和小壶静脉滴注致静脉炎发生率<sup>[10-11,14,23]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 92%$ ),采用随机效应模型分析,Meta分析结果显示,两组患者静脉炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.91, 95% CI(0.08, 10.09),  $P = 0.94$ ]。③静脉注射vs.小壶静脉滴注:2项研究报道了前列地尔注射液静脉注射和小壶静脉滴注致静脉炎发生率<sup>[11,23]</sup>,Meta分析结果显示,静脉注射致静脉炎发生率显著高于小壶静脉滴注,差异有统计学意义[OR=4.11, 95% CI(1.59, 10.67),  $P = 0.004$ ]。④静脉注射vs.静脉泵入:2项研究报道了前列地尔注射液静脉注射和静脉泵入致静脉炎发生率<sup>[16,21]</sup>,Meta分析结果显示,静脉注射致静脉炎发生率显著高于静脉泵入,差异有统计学意义[OR=3.50, 95% CI(1.50, 8.16),  $P = 0.004$ ]。

**2.3.2 不同给药工具** 5项研究报道了不同给药工具致静脉炎发生率<sup>[7,12-13,17,25]</sup>,其中3项研究为精细过滤输液器和普通输液器致静脉炎发生率<sup>[7,12,17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P = 0.24, I^2 = 29%$ ),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,普通输液器组患者静脉炎发生率显著高于精细过滤输液器组,差异有统计学意义[OR=0.03, 95% CI(0.01, 0.08),  $P < 0.001$ ]。另有1项研究报道静脉注射致静脉炎发生率显著高于精细过滤输液器,差异有统计学意义(3.57% vs. 0,  $P < 0.01$ )<sup>[13]</sup>;1项研究报道精细过滤输液器致静脉炎发生率显著高于静脉间断注射致静脉炎发生率,差异有统计学意义(16% vs 2%,  $P < 0.01$ )<sup>[25]</sup>。

**2.3.3 不同给药浓度和不同给药时间** 分别有2项研究报道前列地尔注射液常规静脉滴注不同给药浓度<sup>[11,19]</sup>和不同给药时间致静脉炎发生率<sup>[18,24]</sup>,结果见表1。由表1可知,高浓度前列地尔注射液致静脉炎发生率显著高于低浓度致静脉炎发生率;前列地尔注射液缓慢给药致静脉炎发生率显著高于快速给药。

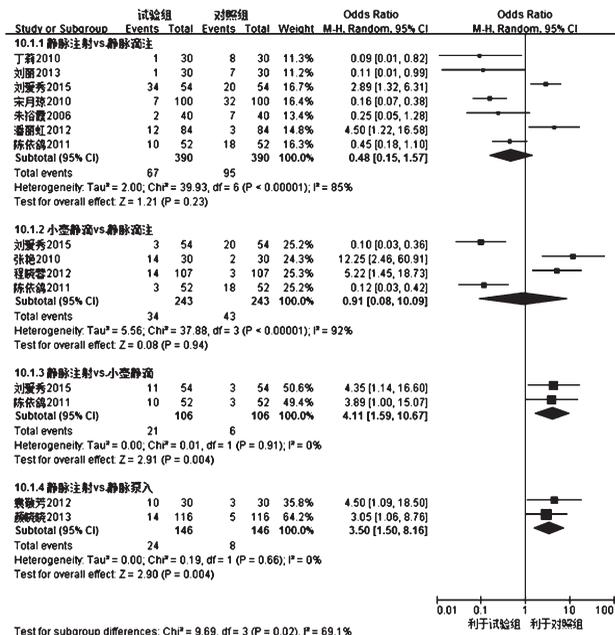


图3 不同给药途径致静脉炎发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different routes of administration

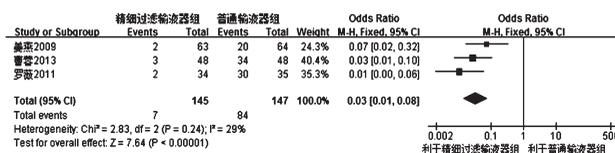


图4 不同给药工具致静脉炎发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different drug delivery tools

表1 不同给药浓度和不同给药时间致静脉炎发生率  
Tab 1 The incidence of phlebitis induced by different concentrations and time

结局指标	给药方式	项目	纳入研究	静脉炎发生率, %		P
				试验组	对照组	
不同给药浓度	静脉滴注	100 mL vs. 250 mL	1 <sup>[9]</sup>	13.60	4.50	<0.05
		100 mL vs. 500 mL	1 <sup>[11]</sup>	34.60	26.90	<0.05
不同给药时间	静脉注射	缓慢 vs. 快速	1 <sup>[8]</sup>	24.40	10.20	<0.05
		小壶静脉滴注 缓慢 vs. 快速	1 <sup>[24]</sup>	13	1	<0.05

## 2.4 发表偏倚分析

以不同给药途径致静脉炎发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图5。由图5可知,各研究散点较为均匀地分布在对称轴两侧,提示本研究未发生明显发表偏倚。

## 3 讨论

静脉炎是由于物理、化学及感染等因素对血管壁的刺激而导致的血管炎症<sup>[26]</sup>,化学性静脉炎在临床工作中较为常见。前列地尔进入人体后可刺激机体血管产生

5-羟色胺和缓激肽,增加毛细血管通透性,引发炎症和疼痛。

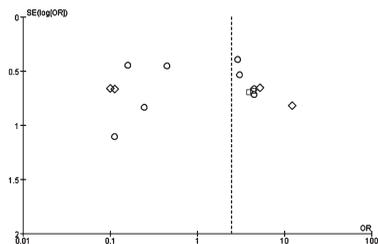


图5 不同给药途径致静脉炎发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of phlebitis induced by different routes of administration

本次Meta分析对前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎发生率进行了系统评价。结果显示,基于给药途径:小壶静脉滴注显著低于静脉注射、静脉泵入显著低于静脉注射;基于给药浓度:低浓度静脉滴注显著低于高浓度静脉滴注;基于给药工具:精细过滤输液器显著低于普通输液器。

本次研究的局限性表现为:首先,部分给药方式纳入研究数量少,样本量偏小,不排除假阳性结果的可能性;其次,纳入研究均为中文文献,且大多对方法学报道不够详细,如没有对分配隐藏等的实施情况进行详细描述,难以判断偏倚风险;最后,本研究仅评价前列地尔注射液不同给药方式致静脉炎发生率的差异,限于受试者疾病差异未评价不同给药方式的疗效差异,评价结果仅适用于静脉炎。因此,前列地尔注射液说明书外给药途径的临床疗效有待进一步研究。

综上所述,低浓度的前列地尔注射液,或使用精细过滤输液器致静脉炎发生率较低,静脉注射给药致静脉炎发生率较高。

### 参考文献

[1] 李玥,韦小玲.前列地尔联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的效果观察[J].中国医药导报,2013,10(6):73-73.

[2] 狄春花,李琪.预防前列地尔致静脉炎的护理[J].中国冶金工业医学杂志,2012,29(4):145-146.

[3] 刘淑萍,李嫦珍,马柏英.前列腺素E<sub>1</sub>致静脉炎的原因分析及护理对策[J].现代中西医结合杂志,2010,19(6):748-749.

[4] Infusion nurses society. Infusion nursing standards of practice[J]. *J Infus Nurs*, 2006(1 Suppl):S1-S92.

[5] Higgins J, Altman D, Sterne J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2016-08].<http://www.cochranehandbook.org>.

[6] 朱裕霞,张琦.凯时不同给药方法治疗糖尿病并发症的效果比较[J].家庭护士,2006,12(4):13-14.

[7] 姜燕,高绘.精细过滤输液器预防前列地尔致静脉炎效果观察[J].护理学杂志,2009,24(8):56-57.

[8] 丁莉.凯时不同输注方法对改善老年人椎基底动脉供血不足的影响[J].中国老年保健医学,2010,8(3):7-8.

[9] 宋月琼,张焰,谭艳.凯时不同注射途径对老年患者输注血管的影响[J].中外医疗,2010,29(25):17-19.

[10] 张艳,安春秀,曾真.前列地尔注射液两种给药方式所致静脉炎的临床观察与护理[J].军医进修学院学报,2010,31(5):457-458.

[11] 陈依鸽.静脉侧壶滴注前列地尔预防静脉炎的效果观察[J].广西医学,2011,33(12):1663-1664.

[12] 罗薇.精细过滤输液器对静脉滴注前列地尔致静脉炎的预防[J].医学理论与实践,2011,24(2):230-231.

[13] 王晓云.老年患者不同方法输入前列地尔对静脉影响的观察[J].吉林医学,2011,32(14):2866-2867.

[14] 程晓蓉.前列地尔不同给药方式减轻患者血管疼痛的护理研究[J].中国医药导报,2012,9(8):129-130.

[15] 潘丽,张巧俏.糖尿病足患者使用前列地尔输液方法改进及护理[J].海峡药学,2012,24(12):243-244.

[16] 袁敬芳,王静,郑娅雯,等.静脉微量泵泵入前列地尔所致静脉炎的临床观察[J].青岛大学医学院学报,2012,48(6):519-520.

[17] 曹蓉,陆群,孙海峰,等.前馈控制联合超低密度聚乙烯输液器输注前列地尔注射液的效果观察[J].护理研究,2013,27(3):725-726.

[18] 陈海萍,祝筠,靳昭芳,等.前列地尔静脉注射速度对静脉炎发生的影响[J].护理研究,2013,27(2):333-334.

[19] 陈玲红.不同输液浓度对前列地尔输液反应的影响[J].海峡药学,2013,25(2):212-213.

[20] 刘丽,田凤玲.前列地尔不同给药途径对静脉炎发生率的影响[J].中外健康文摘,2013,10(29):9-11.

[21] 颜晓晓.微泵缓慢静脉推注对前列地尔输液反应的影响[J].医药导报,2013,32(4):544-545.

[22] 张涤,周雪梅,白雪.前列地尔引发静脉炎患者的临床观察[J].中国民康医学,2015,27(4):63-64.

[23] 刘爱秀,雷利锋.前列地尔注射液不同给药方式与护理的临床观察[J].医学信息,2015,28(32):282-283.

[24] 张莉,李庆国,陈俪,等.前列地尔注射液入壶后不同输液速度引起静脉炎的比较[J].西南国防医药,2015,25(2):174-176.

[25] 王红喜,孙艳艳.肝硬化患者间断静脉推注前列地尔对静脉影响的观察[J].山东医学高等专科学校学报,2016,38(2):97-98.

[26] 张玲.静脉炎的预防性护理[J].中外健康文摘,2011,8(10):329-329.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-03-20)

(编辑:申琳琳)