临床研究 文章编号:0253-3626(2011)03-0367-05

华法林对比安慰剂和肝素预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性和安全性的系统评价

王 松,赵文燕,丁晓华,李胜玲
(宁夏医科大学护理学院,银川 750004)

【摘 要】目的:通过对华法林预防肿瘤患者中心静脉导管(Central venous catheters,CVCs)相关血栓的随机对照试验和(或)临床对照试验文献进行 Meta 分析,系统评价华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的有效性和安全性,为临床肿瘤患者 CVCs 相关血栓的预防提供理论依据。方法:检索 MEDLINE、OVID、EBSCO、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI),同时辅以引文检索和手工检索,获取基本数据。对符合纳入标准的随机对照试验和(或)临床对照试验文献进行方法学质量评价和数据资料提取,采用 RevMan5.0.25 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 7 篇随机对照试验和临床对照试验文献,其中有关华法林和安慰剂比较的有 6 篇文献(共计 1 522 例肿瘤患者),有关华法林和肝素比较的有 1 篇文献(包括 45 例肿瘤患者)。系统评价结果显示:1.华法林和安慰剂比较,两组 CVCs 相关血栓发生率差异具有统计学意义(RR=0.68,95%CI[0.52,0.89];P=0.004);2 组出血发生率和死亡率差异都无统计学意义,出血发生率(RR=2.12,95%CI[0.82,5.48];P=0.12),死亡率(RR=1.01,95%CI[0.58,1.74];P=0.98)。2.华法林与肝素相比,两组 CVCs 相关血栓发生率、出血发生率、死亡率差异均没有统计学意义,CVCs 相关血栓发生率(RR=0.58,95%CI[0.19,1.79];P=0.35),出血发生率(RR=0.29, 95%CI[0.01,6.84];P=0.45),死亡率(RR=0.58, 95%CI[0.19,1.79];P=0.35)。结论:华法林和安慰剂比较,预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有一定的有效性和安全性,华法林能有效降低肿瘤患者 CVCs 相关血栓的发生率,并且不增加出血发生率和死亡率;华法林和肝素相比,在预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性和安全性方面作用相当。但是由于相关研究较少,尚需更多设计严格的大样本的随机对照试验以进一步增加证据的强度。

【关键词】华法林;肿瘤;中心静脉导管;血栓;系统评价
【中国图书分类法分类号】R4;R969 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-08-01

Systematic review on the efficacy and safety of warfarin compared with placebo and heparin for the prevention of central venous catheters-associated thrombosis in patients with cancer

WANG Song, et al
(*School of Nursing, Ningxia Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of warfarin for the prevention of central venous catheters-associated (CVCs-associated) thrombosis in patients with cancer systematically via a meta-analysis of randomized controlled trials and(or) clinical controlled trials on warfarin for the prevention of CVCs-associated thrombosis in patients with cancer, and to provide theoretical basis for the clinical prevention of CVCs-associated thrombosis in patients with cancer. *Methods*: Databases including MEDLINE, OVID, EBSCO, EMBASE, CBM and CNKI were searched, and at the same time, reference retrieval and manual searching were used to acquire basic data. For the literatures which met the inclusion criteria, methodology quality assessment was performed and data information was extracted. A meta-analysis was done by RevMan 5.0.25 statistical software. *Results*: Seven randomized controlled trials and clinical controlled trials were included. There were six literatures(including 1 522 patients with cancer) about warfarin vs. placebo and one literature(including 45 cancer patients) about warfarin vs. heparin. The results of systematic review were showed as follows: 1.In Warfarin vs. placebo, the difference of CVCs-associated thrombosis incidence had statistical significance between the two groups (RR=0.68, 95%CI[0.52, 0.89]; P=0.004). However, the difference of bleeding incidence and mortality rate had no statistical significance, with bleeding incidence (RR=2.12, 95%CI [0.82, 5.48]; P=0.12) and mortality rate (RR=1.01, 95%CI [0.58, 1.74]; P=0.98). 2.In Warfarin vs. heparin, the difference of CVCs-associated thrombosis incidence, bleeding incidence and mortality rate had no statistical significance, with

作者介绍:王 松(1986-),男,硕士,研究方向:临床护理。
通信作者:李胜玲,女,教授,Email:Lish_ling@163.com。

the incidence of CVCs-associated thrombosis(RR=0.58, 95%CI[0.19,1.79]; P=0.35), bleeding incidence(RR=0.29,95%CI[0.01,6.84]; P=0.45), and mortality rate (RR=0.58,95%CI[0.19,1.79]; P=0.35). *Conclusion*: Warfarin, compared with placebo, is effective and safe in the prevention of CVCs-associated thrombosis in patients with cancer. Warfarin can decrease CVCs-associated thrombosis incidence of patients with cancer effectively and does not increase bleeding incidence or mortality rate. In Warfarin vs. heparin, the efficacy and safety are equal in the prevention of CVCs-associated thrombosis in patients with cancer. But because of scanty related studies, more randomized controlled trials with strict design and large samples are still needed to further raise the intensity of proof.

【Key words】warfarin; tumor; central venous catheters; thrombosis; systematic review

中心静脉导管(Central venous catheters,CVCs)具有操作创伤性小、安全性高、留置时间长等优点,目前它在临床已得到了广泛应用,并且成为肿瘤患者化疗药物输注的重要途径。然而由于肿瘤患者本身存在血栓的高风险因素[1],加之 CVCs 的长期留置,使得 CVCs 相关血栓成为肿瘤患者置管后最重要的并发症之一。Haire 等人研究报道,CVCs 相关血栓发生率可高达 63%[2]。CVCs 相关血栓不仅能够缩短 CVCs 留置的时间、影响肿瘤患者的化疗效果,而且还可以增加肿瘤患者的医疗费用和死亡率。因此如何有效地预防、减少 CVCs 相关血栓的发生,已成为临床医护人员共同面临的一个重要而又亟待解决的问题。

近年来,有关华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的研究文献不断涌现,研究文献报告华法林的使用剂量通常是 1 mg,使用方法是口服,频率为每天 1 次。但是这些研究报道比较分散、孤立,肿瘤患者数量多少不一,试验设计的系统性和完整性也欠佳,并且缺乏大样本的随机对照试验。因此要从其中识别有意义的结论来指导临床实践, 就变的非常困难。每天 1 次口服华法林 1 mg 的方法预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的有效性和安全性到底如何呢? 为了解决这一问题,本研究旨通过 Meta 分析的方法, 对国内外公开发表的有关华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的随机对照试验和 (或) 临床对照试验文献,进行合并比较分析,从而系统评价华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的有效性和安全性,为临床肿瘤患者 CVCs 相关血栓的预防提供有力实证。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 明确诊断为肿瘤并且留置中心静脉导管进行治疗患者,年龄、性别、肿瘤类型、病情轻重等均无限制。

1.1.2 排除标准 置管前已有明显的全身性感染;置管前有血栓风险性疾病或血栓性疾病;置管前已留置中心静脉导管;对华法林过敏的肿瘤患者;患有血友病等出血性疾病的肿瘤患者;血小板计数小于 100×10^9 个/L 或近期内有消化性溃疡等出血事件发生的肿瘤患者。

1.2 研究文献类型

1.2.1 文献纳入标准 国内外公开发表的有关华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的随机对照试验和(或)临床对照试验文献。

1.2.2 文献排除标准 综述或没有设立对照的文献;动物实验的文献;未提供足够数据或资料不全的文献;统计学分析方法错误的文献; 非随机对照试验或非临床对照试验的文献;重复发表的文献。

1.3 文献检索

1.3.1 检索数据库 中文数据库:中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)。外文数据库:EBSCO、OVID、EMBASE、MEDLINE 等。

1.3.2 检索策略

1.3.2.1 中文检索式

#1 华法林

#2 华法令

#3 #1 OR #2

#4 肿瘤

#5 癌症

#6 #4 OR #5

#7 中心静脉导管

#8 血栓

#9 随机对照试验

#10 临床对照试验

#11 #9 OR #10

#12 #3 AND #6 AND #7 AND #8 AND #11

1.3.2.2 英文检索式 ((central [All Fields] AND ("veins" [MeSH Terms] OR "veins" [All Fields] OR "venous" [All Fields])) AND ("catheterization"[MeSH Terms] OR "catheterization"[All Fields] OR "catheters"[All Fields]) AND ("thrombosis" [All Fields] OR "thrombosis" [MeSH Terms]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields]) AND ("warfarin" [MeSH Terms] OR "warfarin" [All Fields]) AND (randomized controlled trial[pt] OR clinical controlled trial[pt])

1.3.3 文献检索年限为 1980 年 1 月至 2010 年 6 月。文献检索语种为中英文、国家和地区不限。

1.3.4 检索方法 联机检索在线文摘数据库,根据初检结果再进行全文检索,并通过手工检索最近 1 年的专业杂志。由 2 名研究者独立检索并筛选文献。

1.4 研究文献方法学质量评价

两名评价员独立评价。

采用改良的 Jadad 质量评分量表对研究文献的方法学进

行质量评价。该量表主要包括随机方法、分配隐藏、盲法采用、失访或退出情况几个部分，共计 7 分，1～3 分为低质量文献，4～7 分为高质量文献。

1.5 研究文献资料提取 两名研究者独立提取。

1.5.1 研究文献一般情况 题目、作者、作者单位、文献来源等。

1.5.2 研究对象一般情况 性别、年龄、肿瘤类型、中心静脉导管类型等基线资料，试验组和对照组肿瘤患者 CVCs 相关血栓的预防措施等。

1.5.3 结局指标 有效性指标：CVCs 相关血栓发生率。安全性指标：出血发生率、死亡率。

最后对所提取的资料进行交叉核对，缺乏的资料通过与试验的负责人或与文献的作者联系予以补充。存有分歧的，通过 2 名研究者讨论解决，必要时经第 3 位研究者参与商榷解决。

1.6 统计学分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0.25 统计软件进行 Meta 分析，合并效应量之前先对纳入的研究进行异质性检验（P=0.1），如果各研究间无异质性（P>0.1），采用固定效应模型分析，如果各研究间有异质性（P≤0.1），采用随机效应模型分析。计数资料采用相对危险度（RR）及其 95%CI 表示，P≤0.05 为差异有统计学意义，Meta 分析的结果采用森林图和漏斗图表示。

2 结 果

2.1 文献检索结果

通过阅读文献的题目和摘要进行初检后，共检索出 80篇文献（英文 78 篇，中文 2 篇）。然后再阅读文献的全文并根据文献的纳入和排除标准，最终纳入 Meta 分析和系统评价的有 7 篇文献，全部为英文文献（中文文献均不符合纳入标准）。其中有关华法林和安慰剂比较的有 6 篇随机对照试验文献（共计 1 522 例肿瘤患者），试验组预防 CVCs 相关血栓的方法为口服华法林 1 mg/（次·d），对照组为口服安慰剂；有关华法林和肝素比较的有 1 篇临床对照试验文献（包括45 例肿瘤患者），试验组预防 CVCs 相关血栓的方法为口服华法林 1 mg/（次·d），对照组为皮下注射低分子量肝素 2 850 IU/d。纳入的 7 篇文献，试验组和对照组肿瘤患者的基线资料（年龄、性别、肿瘤类型等）都具有可比性。具体文献检索与筛选流程图见图 1 所示。

2.2 文献方法学质量评价情况

根据改良的 Jadad 质量评分量表[3]对纳入的 7 篇文献进行方法学质量评价有 4 篇高质量文献（4～7 分），占 57%；有 3 篇低质量文献（1～3 分），占 43%。研究质量总体上较好（见表 1）。

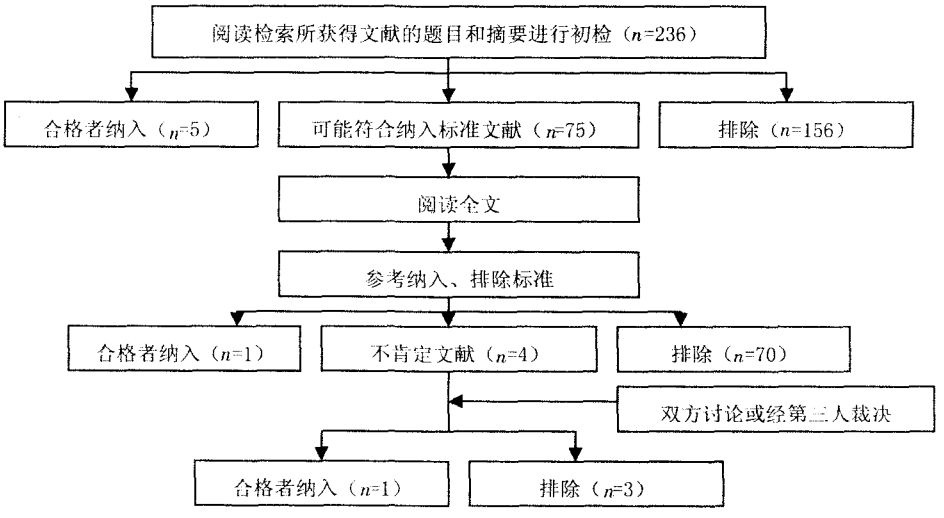


图 1 文献检索与筛选流程图

表 1 文献方法学质量评价情况

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	失访或退出	意向性分析	质量评分
Bern 1990[4]	不清楚	不充分	不清楚	报道	否	1 分
Boraks 1998[5]	随机数字	不充分	不清楚	未报道	否	2 分
Couban 2005[6]	不清楚	充分	双盲	报道	是	5 分
Ellen 2006[7]	不清楚	充分	双盲	报道	是	5 分
Heaton 2002[8]	随机数字	不充分	单盲	报道	否	4 分
Young 2009[9]	不清楚	不充分	单盲	报道	是	2 分
Patrick 2003[10]	计算机	充分	单盲	报道	是	6 分

2.3 华法林和安慰剂相比，预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性和安全性的系统评价结果描述

2.3.1 CVCs 相关血栓发生率 有 6 篇文献[4~9]报道了 CVCs 相关血栓发生率，经异质性检验，各研究之间没有统计学意义（P=0.12>0.1；I^2 =43%），故采用固定效应模型分析。图 2 Meta 分析结果显示，华法林组和安慰剂组比较，CVCs 相关血栓发生率差异具有统计学意义（RR=0.68，95%CI[0.52，0.89]；P=0.004<0.05），提示口服华法林 1 mg/（次·d）的方法在预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性方面，优于安慰剂。选择具有代表华法林有效性的 CVCs 相关血栓发生率为结局指标对 6 篇随机对照试验文献进行发表偏倚分析，结果呈现出倒置对称的漏斗图（见图 3）。

2.3.2 出血发生率 有 2 篇文献[6,9]报道了出血发生率，经检验各研究之间无异质性（P=0.13>0.1；I^2 =57%），故采用固定效应模型分析。图 4 Meta 分析结果显示，华法林组和安慰剂组比较，出血发生率差异没有统计学意义（RR=2.12，95%CI [0.82，5.48]；P=0.12>0.05），提示口服华法林 1 mg/（次·d）的方法在预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓安全性方面，与安慰剂相比并不增加出血发生率，安全性较好。

2.3.3 死亡率 有 1 篇文献[6]报道了死亡率，结果显示，华法林组和安慰剂组比较，死亡率差异无统计学意义（RR=1.01，95%CI[0.58，1.74]；P=0.98>0.05）。

2.4 华法林和肝素相比，预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性和安全性的系统评价结果描述

对 1 篇有关华法林和肝素相比预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的临床对照试验文献[10]进行系统评价，结果显示，口服华法林 1 mg/（次·d）的方法和皮下注射低分子量肝素 2 850 IU/d 的方法相比，CVCs 相关血栓发生率、出血发生率、死亡率差异都没有统计学意义，CVCs 相关血栓发生率（RR=0.58，95%CI[0.19，1.79]；P=0.35>0.05），出血发生率（RR=0.29，95% CI[0.01，6.84]；P=0.45>0.05），死亡率（RR=0.58，95%CI[0.19，1.79]；P=0.35>0.05）。

3 讨 论

3.1 华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的有效性

由于肿瘤患者本身存在血栓的高风险因素[1]，加之 CVCs 的长期留置导致血流缓慢和血管内皮细胞损伤、凝血因子释

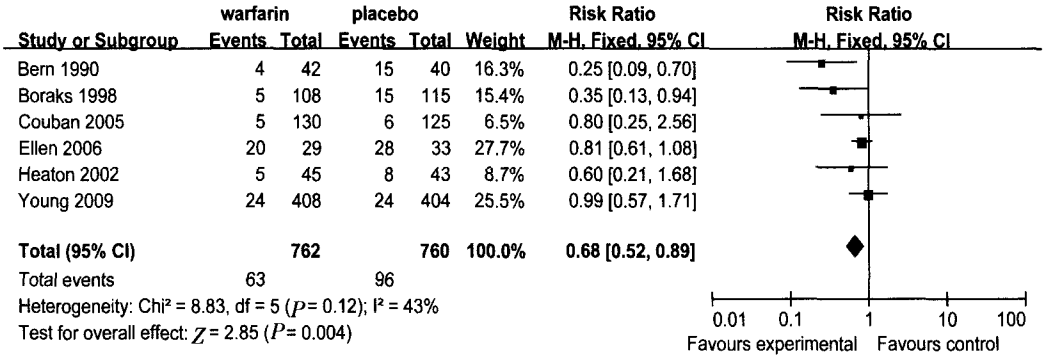


图 2 华法林和安慰剂相比预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性的 Meta 分析森林图

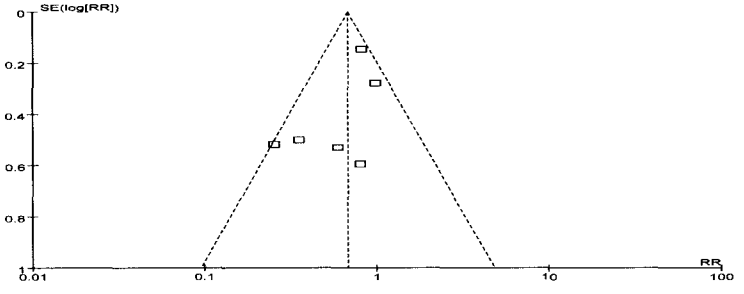


图 3 华法林和安慰剂相比预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性的 Meta 分析漏斗图

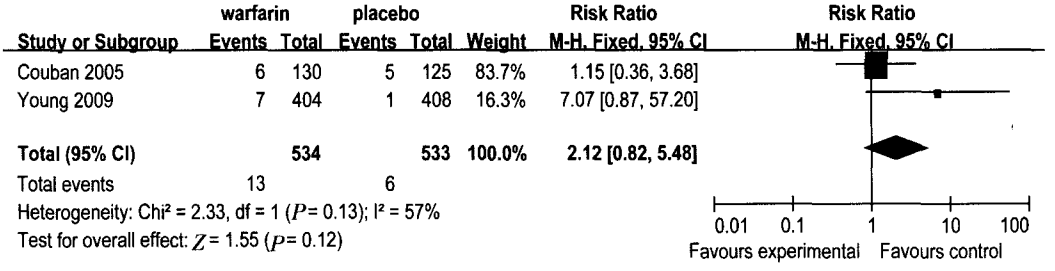


图 4 华法林和安慰剂相比预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓安全性的 Meta 分析森林图

放等，使得 CVCs 相关血栓成为肿瘤患者为了化疗而置管后的最常见的并发症之一，故中心静脉置管后给予抗凝剂治疗已成为预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的重要措施。华法林作为一种抗凝剂，能够抑制维生素 K 依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活化和抑制血小板活化而阻断凝血过程[11]，起到在体内发挥抗凝的作用，所以临床常采用口服华法林来预防CVCs相关血栓。肝素具有抗凝、干扰白细胞聚集和粘附的作用，可以防止血液凝固，从而保证中心静脉导管或血管的通畅，因此临床也经常用之来预防 CVCs 相关血栓的发生。本次 Meta 分析结果显示口服华法林 1 mg/(次·d)和安慰剂相比较，能够有效降低肿瘤患者 CVCs 相关血栓的发生率。选择具有代表华法林有效性的 CVCs 相关血栓发生率为结局指标对 6 篇随机对照试验文献进行发表偏倚分析，结果显示图形呈现倒置对称的漏斗形，提示被纳入的各研究间不存在发表偏倚，研究结论较为可靠。但是仅仅针对 CVCs 相关血栓发生率一项结局指标对研究文献进行发表偏倚分析，无发表偏倚，并不代表整体无发表偏倚。而口服华法林 1 mg/(次·d)和皮下注射低分子量肝素 2 850 IU/d 相比，在预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有效性方面，无明显差异。

3.2 华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的安全性

华法林在体内起到抗凝作用的同时，也会产生一些不良事件，例如出血、死亡等，国内研究报道华法林出血发生率为 0.7%～10.4%/年[12]。本研究系统评价结果显示，无论是出血发生率还是死亡率，口服华法林 1 mg/(次·d)与安慰剂或皮下注射低分子量肝素 2 850 IU/d 相比，在预防肿瘤患者CVCs相关血栓安全性方面，都无明显差异，提示口服华法林 1 mg/(次·d)并不增加出血发生率和死亡率，预防肿瘤患者CVCs相关血栓的安全性较好，可以长期使用。但由于纳入的相关研究较少，所以华法林是否会增加肿瘤患者出血发生率和死亡率有待设计严格的多中心、大样本的随机对照试验以进一步加以证实。

总之，由于本次研究纳入的单篇文献结论不一、样本量均相对较小，因此运用 Meta 分析的方法对已有的单篇文献进行合并分析，增大了样本量，提高了检验效能，客观、系统地反映了多个研究的结果，解决了单篇文献研究结果之间的不一致性，使结论更具有说服力。从本系统评价得到的有限临床证据可以看出华法林对于预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓有一定的有效性和安全性。

本次研究存在的不足之处：由于纳入的单篇文献中CVCs相关血栓预防干预的时间不等、样本量较小等问题，有必要开展大样本、多中心、高质量的随机对照试验以进一步评价华法林预防肿瘤患者 CVCs 相关血栓的有效性和安全性，从而使研究结论更加可靠。

参 考 文 献

[1] Sutherland D E, Weitz I C, Liebman H A. Thromboembolic complications of cancer: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. Am J Hematol, 2003, 72(1): 43-52.

[2] Haire W D, Lieberman R P, Lundi G B, et al. Thrombotic complications of silicone rubber catheters during autologous marrow and peripheral stem cell transplantation: prospective comparison of Hickman and Groshong catheters[J]. Bone Marrow Transplant, 1991, 7(1): 57-59.

[3] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]? Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.

[4] Bern M M, Lokich J J, Wallach S R, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: A randomized prospective trial[J]. Annals of internal medicine, 1990, 112(6): 423-428.

[5] Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheters-associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies[J]. British journal of haematology, 1998, 101(3): 483-486.

[6] Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheters-associated thrombosis in patients with cancer[J]. J of clinical oncology, 2005, 23(18): 4063-4069.

[7] Ellen R, Henric H, Charlotte D L, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thrombosis in children with malignancies: A randomized controlled study[J]. Acta paediatric, 2006, 95(9): 1053-1059.

[8] Heaton D C, Han D Y, Inder A. Minidose(1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis[J]. Internal medicine journal, 2002, 32(3): 84-88.

[9] Young A M, Billingham L G, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters: A open-label randomized trial[J]. Lancet, 2009, 373(9663): 567-574.

[10] Patrick M, Domique M, Silvy L, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: A pilot randomized trial[J]. Journal of haematology, 2003, 88(1): 67-73.

[11] 李 曦，谢 英，张维君，等. 华法林对心房颤动患者血小板活化状态的影响[J]. 苏州大学学报·医学版，2009，29(1)：140-142.

[12] 彭玮玮，吴东凯，陈胜喜，等. 心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝出血的临床研究[J]. 中国现代医学杂志，2010，20(12)：1879-1881.

（责任编辑：关蕴良）