

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.023

## 血液超滤治疗急性心力衰竭综合症的 Meta 分析\*

李双双<sup>1</sup>, 李东泽<sup>2</sup>, 马依彤<sup>1△</sup>

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病一科, 乌鲁木齐 830054;

2. 四川大学华西医院心脏内科, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 系统评价血液超滤治疗急性心力衰竭综合征(AHFS)的疗效。**方法** 检索 PubMed、万方、中国生物医学文献数据库等数据库,收集血液超滤治疗 AHFS 的随机对照试验(RCT)。由 2 位评价者按纳入、排除标准独立筛选文献、提取资料,并对文献质量进行评价,使用 RevMan5.3 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 14 项研究,合计 755 例患者。Meta 分析结果显示:两组方案在 AHFS 患者的全因死亡率[RR=0.95,95%CI(0.65,1.38),P=0.77]、全因再入院率[RR=0.78,95%CI(0.49,1.24),P=0.29]及血肌酐变化量[WMD=0.02 mg/dL,95%CI(-0.18,0.21),P=0.87]方面的差异均无统计学意义。然而,血液超滤在 AHFS 患者体质量减轻量[WMD=1.32 kg,95%CI(0.29,2.35),P=0.01]和体液清除量[WMD=1.27 kg,95%CI(0.43,2.12),P=0.003]方面的疗效明显优于非血液超滤治疗。**结论** 血液超滤可以有效减轻 AHFS 患者的体液潴留,但尚不能认为血液超滤在改善肾功能、降低病死率及再住院率方面优于其他非血液超滤治疗。

**[关键词]** 超滤;血液滤过;心力衰竭;综合征;Meta 分析

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3376-05

### Ultrafiltration in acute heart failure syndrome: a Meta-analysis\*

Li Shuangshuang<sup>1</sup>, Li Dongze<sup>2</sup>, Ma Yitong<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830054, China; 2. Cardiology Internet, West

China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effectiveness of ultrafiltration in acute heart failure syndrome(AHFS). **Methods** Databases including PubMed, WanFang and CBM were searched to collect RCTs on ultrafiltration in AHFS. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and evaluated the methodological quality of the included studies. Then the Meta-analysis was conducted using RevMan5.3. **Results** A total of 14 trials involving 755 patients were included. The results of Meta-analyses showed that ultrafiltration was not associated with significantly decreased risk of all-cause mortality(RR=0.95,95%CI: 0.65 to 1.38, P=0.77), rehospitalization(RR=0.78,95%CI: 0.49 to 1.24, P=0.29) and change in serum creatinine(WMD=0.02 mg/dL, 95%CI: -0.18 to 0.21, P=0.87). However, there was significantly more weight loss(WMD=1.32 kg,95%CI: 0.29 to 2.35, P=0.01) and net fluid removal(WMD=1.27 kg,95%CI: 0.43 to 2.12, P=0.003) in the ultrafiltration group. **Conclusion** For patients with AHFS, ultrafiltration is effective in reducing fluid retention, with no significant benefits in renal function preservation, mortality and rehospitalization.

**[Key words]** ultrafiltration; hemofiltration; heart failure; syndrome; Meta-analysis

充血性心力衰竭(简称心衰)已成为最严重的全球性健康问题之一。虽然慢性心衰的药物治疗已取得一定的进展,但急性心衰综合征(AHFS)患者的预后仍较差<sup>[1]</sup>。多项研究表明,血液超滤(UF)在容量控制方面较利尿剂更有优势,可降低病死率及再入院率<sup>[2-3]</sup>。然而,2012 年 CARRESS-HF 研究显示 UF 组与对照组减轻体质量的效果相似,且 UF 组的不良反应更多<sup>[4]</sup>。因此,UF 治疗 AHFS 的疗效仍存在争议。本研究旨在采用 Meta 分析的方法评价 UF 治疗 AHFS 的疗效,为临床医生选择合理的治疗方案提供最佳证据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入、排除标准

##### 1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

**1.1.2 研究对象** AHFS 患者,试验组和对照组基线相似。

**1.1.3 试验措施** 试验组为 UF,对照组为非 UF。

**1.1.4 结局测量指标** 主要结局指标:全因病死率,全因再入院率,体液清除量,体质量减轻量;次要结局指标:血肌酐变化量。

**1.1.5 排除标准** (1)病例报道、综述、重复发表的研究;(2)无对照组或试验组为利尿剂和 UF 联用的研究;(3)重要信息不全的研究。

#### 1.2 方法

**1.2.1 检索策略** 检索 PubMed、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)等中、英文数据库。英文检索词为:heart failure, ultrafiltration;中文检索词为:心力衰竭、超滤。检索时间截止

于 2014 年 12 月 31 日。同时辅以文献追溯和手工检索。必要时联系作者,取得全文。

**1.2.2 文献筛选和资料提取** 由 2 位专业研究员按纳入、排除标准独立筛选文献、提取资料,且交叉核对资料,若有分歧,则讨论解决或由第 3 位作者协助解决。提取的资料内容包括研究的基本信息、病例基线特征及各种结局指标等。

**1.2.3 方法学质量评价**

**1.2.3.1 偏倚风险评估** 根据 RCT 的偏倚风险评估标准(Cochrane 系统评价员手册 5.1 版)对纳入研究的方法学质量进行评价,具体包括随机分配的方法、分配隐藏、是否使用盲法、有无选择性报告研究结果、结果数据的完整性、有无其他偏倚来源。

**1.2.3.2 证据质量及推荐等级** 采用 GRADE 分级方法评价证据质量和推荐等级。证据质量分为 4 个等级:A 级,十分确信,真实效应值接近估计效应值;B 级,对估计效应值有中等程度的信心,真实值可能接近估计值,但二者大不相同的可能性仍存在;C 级,对估计效应值的确信程度有限,真实值与估计值可能大不相同;D 级,对估计效应值几乎没信心,真实值与估计值很可能大不相同。推荐等级分为强推荐(评价者确信干预措施的利大于弊或者弊大于利)和弱推荐(干预措施的利弊不能确定或者无论证据质量的高低均提示利弊相当)。

**1.3 统计学处理** 使用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析,计数资料用相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)表示,计量资料则用加权均数差(WMD)及其 95%CI 表示。使用  $\chi^2$  检验进行统计学异质性分析, $P \leq 0.10$  说明研究结果间存在异质性,若各研究结果间无异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之,则选择随机效应模型,若各研究结果间异质性较高,则分析异质性产生的来源,并对可能导致异质性的因素进行亚组分析。整合结果以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果** 共检出相关文献 1 157 篇,最终纳入 14 项研究<sup>[2,4-19]</sup>,共 755 例患者,UF 组 376 例,对照组 379 例。其中,2011 年 Cosentino 等<sup>[12-15]</sup> 研究仅从会议摘要中获得。

**2.2 纳入研究的基本特征和质量评价** 纳入研究的基本特征见表 1。4 项研究<sup>[2,4,7,9]</sup> 的随机方法正确,均为充分随机;3 项研究<sup>[2,4,7]</sup> 使用了正确的分配隐藏方法。14 项研究均未报告盲法。9 项研究<sup>[2,4-8,10,16-17]</sup> 报告了完整的结果数据。13 项研究<sup>[2,4-11,16-19]</sup> 无选择性报告结果。由于研究者提供的信息不足,因此无法明确有无其他偏倚风险来源。纳入研究质量评价见表 2。

**2.3 Meta 分析的结果**

**2.3.1 全因病死亡率** 11 项研究比较了两组患者全因病死亡率的差异,异质性分析显示各研究结果间无统计学异质性,故选择固定效应模型。Meta 分析结果提示两组全因病死亡率的差异无统计学意义[RR=0.95,95%CI(0.65,1.38),P=0.77],见图 1。

**2.3.2 全因再入院率** 6 项研究报道了两组患者全因再入院率的差异,随访时间为 2 个月至 1 年不等,结果显示两组之间的差异无统计学意义[RR=0.78,95%CI(0.49,1.24),P=0.29](图 2)。根据随访时间( $\leq 3$  个月或大于或等于 1 年)和样本量( $< 100$  或大于或等于 100)进行亚组分析,结果显示随访大于或等于 1 年的超滤组再入院率显著低于对照组 [RR=0.45,95%CI(0.23,0.87),P=0.02],且亚组内部无统计学异质性( $P=0.96, I^2=0\%$ );样本量小于 100 的结果与总体结果一致[RR=0.68,95%CI(0.40,1.13),P=0.13],亚组内部的异质性显著降低,提示随访时间和样本量可能是研究中异质性的来源。

表 1 纳入研究的基本特征

研究者	年代	国家	样本量 (n)	干预/对照	基线 情况	随访 时间
Bart 等 <sup>[4]</sup>	2012	美国	188	UF/利尿剂	相似	60 d
Chung 等 <sup>[5]</sup>	2014	美国	16	UF/利尿剂	相似	90 d
Hanna 等 <sup>[2]</sup>	2012	美国	36	UF/利尿剂	相似	90 d
Giglioli 等 <sup>[6]</sup>	2011	意大利	30	UF/利尿剂	相似	36 h
Marenzi 等 <sup>[7]</sup>	2014	意大利	56	UF/标准治疗	相似	1 年
Rogers 等 <sup>[8]</sup>	2008	美国	19	UF/利尿剂	相似	48 h
Costanzo 等 <sup>[9]</sup>	2007	美国	200	UF/利尿剂	相似	90 d
Bart 等 <sup>[10]</sup>	2005	美国	40	UF/常规治疗	相似	30 d
Badawy 等 <sup>[11]</sup>	2012	埃及	40	UF/利尿剂	相似	30 d
Cosentino 等 <sup>[12-15]</sup>	2011	意大利	12	UF/常规治疗	相似	1 年
Agostoni 等 <sup>[16]</sup>	1993	意大利	36	UF/非超滤	相似	180 d
Agostoni 等 <sup>[17]</sup>	1995	意大利	42	UF/非超滤	相似	3 个月
Agostoni 等 <sup>[18]</sup>	1994	意大利	16	UF/利尿剂	相似	3 个月
Pepi 等 <sup>[19]</sup>	1993	意大利	24	UF/非超滤	相似	90 d

**2.3.3 体质量减轻量和体液清除量** 8 项研究报道了 UF 组与非 UF 组 AHFS 患者的体质量减轻量,5 项研究比较了干预前后体液清除量的差异。UF 组在体质量减轻量[WMD=1.32 kg,95%CI(0.29,2.35),P=0.010]和体液清除量[WMD=1.27 kg,95%CI(0.43,2.12),P=0.003]方面明显优于非 UF 组,两组之间的差异均有统计学意义,见图 3、4。

表 2 GRADE 证据质量和推荐强度

结局指标	研究数 (病例数)	试验组	对照组	相对效应 (95%CI)	绝对效应 (95%CI)	证据 质量	重要性	推荐 等级
体质量减轻量(kg)	8(576)	—	—	—	1.470(0.86,2.08)	B 级	关键	强
体液清除量(kg)	5(473)	—	—	—	1.270(0.43,2.12)	B 级	关键	强
血肌酐变化量(mg/dL)	4(367)	—	—	—	0.020(-0.18,0.21)	B 级	重要	弱
全因病死亡率	11(690)	42/344(12.2%)	45/346(13.0%)	0.95(0.65,1.38)	-0.007(-0.046,0.049)	C 级	关键	弱
全因再入院率	6(479)	81/238(34.0%)	95/24(39.4%)	0.78(0.49,1.24)	-0.087(-0.120,0.095)	C 级	关键	弱

—:无数据。

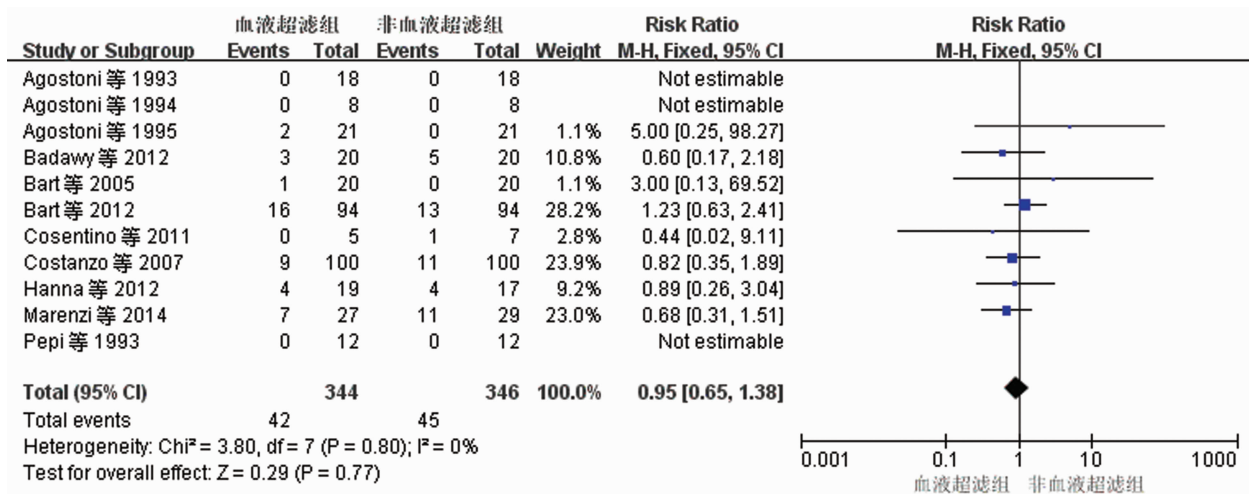


图 1 两组间全因病死率比较的 Meta 分析

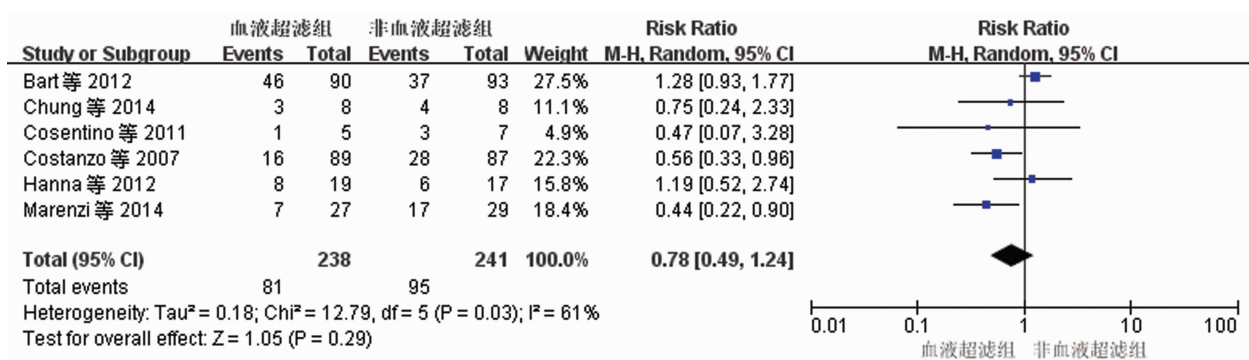


图 2 两组间全因再入院率比较的 Meta 分析

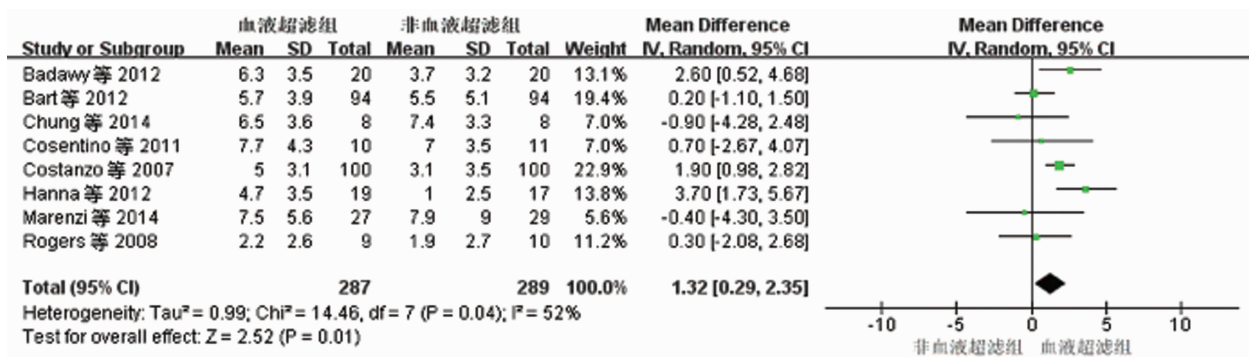


图 3 两组体质量减轻量比较的 Meta 分析

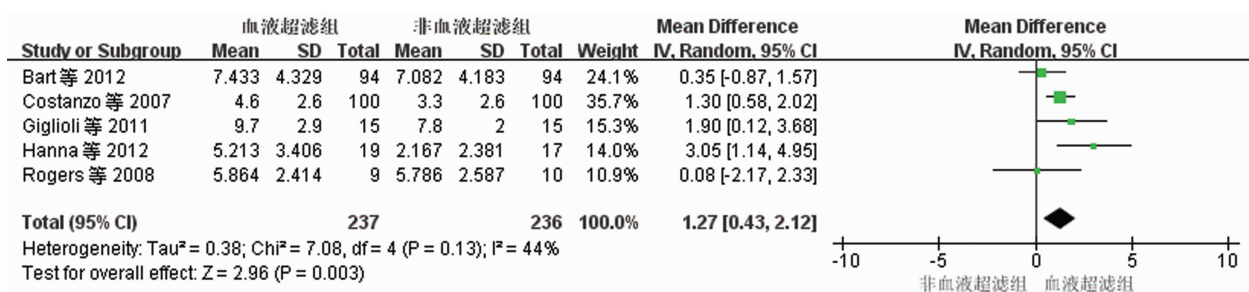


图 4 两组体液清除量比较的 Meta 分析

2.3.4 血肌酐变化量 4 项研究比较了干预前后两组患者血肌酐变化量的差异。Meta 分析结果显示两组血肌酐变化量的差异无统计学意义 [ $\text{WMD} = 0.02 \text{ mg/dL}$ ,  $95\% \text{ CI} (-0.18,$

$0.21)$ ,  $P = 0.87$ ]。按照样本量和干预时间进行亚组分析, 结果显示样本量小于 100 和干预时间小于 96 h 的合并效应量分别为  $-0.15 \text{ mg/dL}$  ( $P = 0.15$ )、 $-0.03 \text{ mg/dL}$  ( $P = 0.59$ )。亚

组内部无统计学异质性,提示样本量及干预时间长短可能是研

究异质性的来源,见图 5。

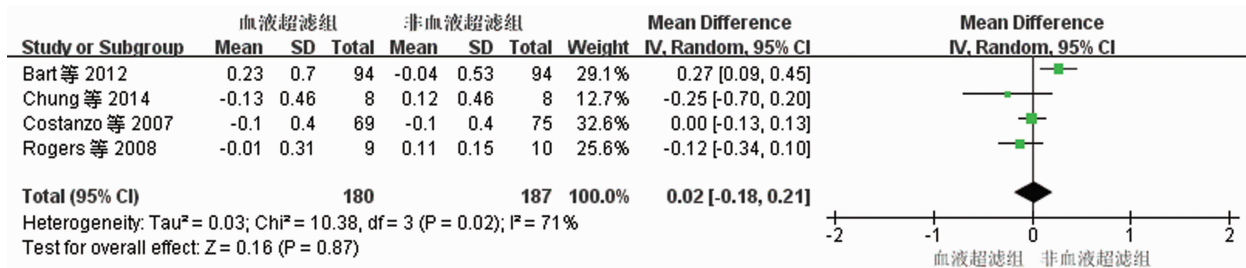


图 5 两组间血肌酐变化量比较的 Meta 分析

2.3.5 GRADE 证据质量与推荐强度 各结局指标的 GRADE 系统质量分级及推荐强度见表 2。

2.3.6 发表偏倚 选取全因病死率作为分析指标绘制漏斗图,结果显示无明显发表偏倚。

### 3 讨 论

控制容量和保护肾脏是治疗 AHFS 的兼顾目标。利尿剂是目前常用的治疗方法,但长期大量使用利尿剂可导致肾脏内分泌系统的激活、利尿剂抵抗、电解质紊乱、心力衰竭进展等不良反应。然而,UF 能够机械性地清除体内多余水分,是减轻容量负荷、纠正心力衰竭的有效手段。

UNLOAD 试验中,在随访的 90 d 中,UF 组因心力衰竭住院的发生率显著降低(18% vs. 32%, P=0.037)。然而,Bart 等<sup>[4]</sup>研究显示,UF 组心力衰竭的再入院率(26% vs. 26%, P=0.97)和全因再入院率(51% vs. 40%, P=0.12)与对照组差异无统计学意义。本 Meta 分析结果显示两组患者再入院率和病死率的差异均无统计学意义。然而,亚组分析结果显示随访大于或等于 1 年,UF 组再入院率显著低于对照组(RR=0.45, P=0.02)。由于纳入研究多为短期随访,因此 UF 对于 AHFS 患者远期预后的影响有待更多高质量的 RCT 进一步验证。

RAPID-CHF、UNLOAD 研究均表明:UF 可以显著减轻体质量和清除更多体液量。然而,CARRESS-HF 研究发现,UF 组和利尿剂组在体质量减轻方面差异无统计学意义,但这项研究中利尿剂的剂量显著高于其他试验。本 Meta 分析结果发现,UF 能够显著减轻体质量,清除更多的体液。

本研究的局限性:(1)由于纳入的研究多为小规模或者单中心的试验,且均未提及盲法,故可能存在一定的局限性;(2)纳入的研究中缺乏有关不良事件的数据,因此 UF 治疗 AHFS 的安全性仍然是不确定的;(3)纳入的研究仅涉及美国、意大利和埃及,因此研究结果的外推性受到限制;(4)14 项研究的超滤系统、超滤率、超滤持续时间、随访时间等互不相同,故在 Meta 分析中只能初步判断两组间各项指标的差别是否显著;(5)由于临床试验的复杂性,无法按照所有异质性来源分别进行亚组分析,因此必须要谨慎解读 Meta 分析的结果,同时尽可能考虑多种混杂因素带来的影响。

综上所述,Meta 分析结果显示,对于 AHFS 患者,UF 在容量控制方面更有优势,可以有效地减轻体质量和体液滞留。目前尚不能认为 UF 疗法在 AHFS 患者的病死率、再入院率,以及肾功能方面与非 UF 治疗存在差异。未来仍需要更多高

论证强度的 RCT 进一步验证 UF 治疗 AHFS 的疗效。

### 参考文献

- [1] Ross JS, Chen J, Lin ZQ, et al. Recent National trends in readmission rates after heart failure hospitalization [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(1): 97-103.
- [2] Hanna MA, Tang WH, Teo BW, et al. Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2012, 18(1): 54-63.
- [3] Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(24): 2145-2153.
- [4] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(24): 2296-2304.
- [5] Chung ES, O'Brien TM, Menon S, et al. A pilot study of target weight guided treatment in acute heart failure using ultrafiltration or usual care: effect on Sodium removal [J]. *Korean Circ J*, 2014, 44(3): 156-161.
- [6] Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(3): 337-346.
- [7] Marenzi G, Muratori M, Cosentino E, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial [J]. *J Card Fail*, 2014, 20(378): e1-9.
- [8] Rogers HL, Marshall J, Bock J, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure [J]. *J Card Fail*, 2008, 14(1): 1-5.
- [9] Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(6): 675-683.
- [10] Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With De-

- compensated Congestive Heart Failure(RAPID-CHF) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2005,46(11):2043-2046.
- [11] Badawy SS,Fahmy A. Efficacy and cardiovascular tolerability of continuous veno-venous hemodiafiltration in acute decompensated heart failure;a randomized comparative study[J]. *J Crit Care*,2012,27(1):106. e7-13.
- [12] Cosentino E,Rinaldi E,degli Esposti D,et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe HF refractory to conventional diuretic therapy: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure (CUORE) trial [J]. *Eur J Heart Fail*,2011,4(10):S112.
- [13] Ferramosca E, Mancini E, Cosentino E, et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe heart failure: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure(CUORE) trial[J]. *NDT Plus*,2009,2(2):ii427.
- [14] Muratori M, Agostoni PG, Marenzi G, et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe heart failure: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure(CUORE) trial[J]. *Eur J Heart Fail*,2008,7(1):72.
- [15] Ferramosca E, Cosentino E, Muratori M, et al. On behalf of the CUORE trial investigators. continuous ultrafiltration for congestive heart failure (CUORE) trial: risultati preliminari sugli effetti dell' ultrafiltrazione isolata nel trattamento dello scompenso cardiaco severo [J]. *G Ital Nefrol*,2008,25(43):S31.
- [16] Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*,1993,21(2):424-431.
- [17] Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure[J]. *Am J Cardiol*,1995,76(11):793-798.
- [18] Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result[J]. *Am J Med*,1994,96(3):191-199.
- [19] Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates[J]. *Br Heart J*,1993,70(2):135-140.

(收稿日期:2015-02-03 修回日期:2015-08-04)

(上接第 3375 页)

- studies[J]. *Diabetologia*,2014,57(10):2019-2029.
- [2] 戈睿伦,王曼虹,陈晓军,等. MAU 对冠心病 PCI 术后发生心脏不良事件的影响[J]. *心脑血管病防治*,2008,8(2):48-51.
- [3] 张晓梅,胡肇衡,梁红,等. 微量清蛋白尿不同测定方法的比较[J]. *中国医药导刊*,2007,9(3):186-188.
- [4] 陈佳伟,王永亮,李虹伟. 微量清蛋白尿与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. *中国全科医学*,2012,14(9):377-380.
- [5] 刘妮妮,刘轶君,廖邵芳. 微量白蛋白尿对冠状动脉粥样硬化病变范围预测作用的探讨[J]. *现代中西医结合杂志*,2007,16(1):47-48.
- [6] Geluk C, Tio R, Tijssen J, et al. Clinical characteristics, cardiac events and coronary angiographic findings in the prospective PREVENT cohort: an observational study [J]. *Neth Heart J*,2007,15(4):133-141.
- [7] Ekicibasi E, Kaderli AA, Kazazoglu AR. Association of microalbuminuria and fasting insulin levels with presence and severity of coronary artery disease in non-diabetic cases[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*,2008,8(1):16-21.
- [8] Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population; The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study[J]. *Int J Epidemiol*,2004,33(1):189-198.
- [9] Deveci OS, Kabakci G, Tulumen E, et al. The relationship between microalbuminuria and the presence and extent of coronary atherosclerosis[J]. *Angiology*,2010,61(2):184-191.
- [10] Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? [J]. *Diabetes care*,2001,24(9):1560-1566.
- [11] 康丽娜,徐标. 微量清蛋白尿与心血管疾病[J]. *中华高血压杂志*,2012,20(12):1112-1114.
- [12] Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance[J]. *Lancet*,2009,374(9689):543-550.
- [13] Wang YK, Yuan AH, Yu C. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events[J]. *Int J Clin Exp Med*,2013,6(10):973-978.
- [14] Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros MA, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension[J]. *J Hypertens*,2008,26(11):2168-2175.
- [15] Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS. Lowering the threshold for defining microalbuminuria: effects of a lifestyle metformin intervention in obese "non-moalbuminuric" non-diabetic subjects[J]. *Am J Hypertens*,2008,21(1):105-110.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-08-15)