

# 前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生情况的系统评价

姚小静<sup>1</sup>, 马晓俊<sup>1</sup>, 李芸云<sup>2</sup>, 吴聘<sup>3</sup>, 徐帆<sup>4\*</sup>(1.上海市杨浦区控江医院, 上海 200082; 2.昆明医科大学, 昆明 650500; 3.海军军医大学统计教研室, 上海 200082; 4.中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 昆明 650100)

**摘要:** 目的 使用 meta 分析系统评价前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生率的差异及临床上常见超说明书给药途径的合理性, 为临床应用提供循证参考。方法 检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库、Embase、Pubmed、Cochrane Library, 收集与前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生差异的相关研究文献, 制定筛选条件并筛选文献, 并按照 Cochrane 系统评价员手册评价质量后, 采用 RevMan 5.2 统计软件将提取的有效数据进行 meta 分析。结果 共纳入 23 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究, 涉及 3 165 例患者。按给药方式进行 meta 分析, 前列地尔脂微球载体制剂采用静脉注射方式较小壶静滴方式更易增加静脉炎发生率[RR=1.92, 95%CI(1.17, 3.17), P=0.01]; 采用静脉注射方式和超说明书给药方式导致静脉炎的发生率无差异[RR=1.35, 95%CI(0.69, 2.64), P=0.38]; 采用小壶静滴方式和超说明书给药方式导致静脉炎的发生率无差异[RR=0.52, 95%CI(0.17, 1.62), P=0.26]; 采用静脉滴注较静脉泵入致静脉炎的发生率降低[RR=0.46, 95%CI(0.31, 0.67), P<0.000 1]。按给药工具进行 meta 分析, 采用普通输液器致静脉炎发生率显著高于采用精细过滤输液器[RR=0.18, 95%CI(0.13, 0.25), P<0.000 01], 差异均有统计学意义。按给药速度进行 meta 分析, 前列地尔脂微球载体制剂以慢速静注给药静脉炎发生率显著高于快速静注给药[RR=0.37, 95%CI(0.21, 0.67), P=0.001 0]。结论 前列地尔脂微球载体制剂快速给药或使用精细过滤输液器致静脉炎发生率较低, 静脉注射较小壶静滴致静脉炎发生率较高, 静脉泵入较静脉滴注致静脉炎发生率较高。按说明书给药方式与超说明书给药方式导致静脉炎的发生率无差异。

**关键词:** 前列地尔脂微球载体制剂; 静脉炎; 给药途径; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)03-0334-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.014

引用本文: 姚小静, 马晓俊, 李芸云, 等. 前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生情况的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 334-340.

## Meta-analysis of Phlebitis Caused by Different Administration Methods of Alprostadil Microsphere Carrier Preparation

YAO Xiaojing<sup>1</sup>, MA Xiaojun<sup>1</sup>, LI Yunyun<sup>2</sup>, WU Pin<sup>3</sup>, XU Fan<sup>4\*</sup>(1.Kong Jiang Hospital of Yangpu District of Shanghai, Shanghai 200082, China; 2.Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 3.Department of Statistics, Naval Medical University, Shanghai 200082, China; 4.920 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Kunming 650100, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the difference of the occurrence of phlebitis caused by different administration methods of the alprostadil microsphere carrier preparation by using the method of meta-analysis, and to provide evidence-based reference for clinical application. **METHODS** To search the CNKI, VIP, Wanfang, Chinese Biomedical Literature Database, Embase, Pubmed, Cochrane Library, collected literatures about phlebitis caused by alprostadil microsphere carrier preparation in different routes. The screening conditions were established and the literature was screened. After evaluating the quality according to the manual of Cochrane system evaluator, the effective data extracted were meta-analyzed by RevMan 5.2 statistical software. **RESULTS** Twenty three randomized controlled trial(RCT) studies involving 3 165 patients were included. Meta analysis showed that intravenous injection of alprostadil microspheres was more likely to increase the incidence of phlebitis than intravenous drip[RR=1.92, 95%CI(1.17, 3.17), P=0.01], but there was no difference in the incidence of phlebitis caused by intravenous injection of alprostadil microspheres and off-lable drug use[RR=1.35, 95%CI(0.69, 2.64), P=0.38]. There was no significant difference in the incidence of phlebitis caused by intravenous infusion of alprostadil microspheres and off-lable drug use[RR=0.52, 95%CI(0.17, 1.62), P=0.26], but the incidence of phlebitis caused by intravenous infusion of alprostadil microspheres was lower than that of intravenous pump[RR=0.46, 95%CI(0.31, 0.67), P<0.000 1]. According to meta analysis, the incidence of phlebitis caused by alprostadil microspheres used common infusion set was significantly higher than that of fine

基金项目: 云南省科技人才和平台计划项目(2017HB52)

作者简介: 姚小静, 女, 硕士, 药师 Tel: 15021187046 E-mail: 15021187046@163.com \*通信作者: 徐帆, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0871)64774308 E-mail: xu\_fan@126.com

filtration infusion set[RR=0.18, 95%CI(0.13, 0.25),  $P<0.000\ 01$ ], and the difference used common infusion set was statistically significant. Meta analysis showed that the incidence of phlebitis by slow intravenous injection of alprostadil microsphere carrier was significantly higher than that of rapid intravenous injection[RR=0.37, 95%CI (0.21, 0.67),  $P=0.001\ 0$ ]. **CONCLUSION** The incidence of phlebitis caused by alprostadil microsphere carrier preparation used rapid intravenous injection or fine filtration infusion set was low, while used intravenous injection is higher than intravenous drip, used intravenous pump is higher than intravenous infusion. There is no difference of the incidence of phlebitis caused by alprostadil microsphere carrier preparation according to the instructions or off-label drug use.

**KEYWORDS:** alprostadil microsphere carrier preparation; phlebitis; route of administration; meta analysis

前列地尔, 别名前列腺素 E1, 是一种具有生物活性的血管扩张剂, 常用于治疗糖尿病并发症、重症肝炎、消化性溃疡及心脑血管等疾病<sup>[1]</sup>。前列地尔脂微球载体制剂由于将前列地尔包裹在脂微球中, 使其在肺部不易失活, 延长药效持续时间, 在增加其靶向性的同时显著减轻了前列地尔对注射血管刺激相关不良反应的发生<sup>[2-3]</sup>, 因此该类制剂在临床上广泛应用。前列地尔脂微球注射液说明书中明确指出其给药方式为 1~2 mL(前列地尔 5~10  $\mu\text{g}$ )加入 10 mL 生理盐水中(或 5%的葡萄糖)静脉注射或直接入输液管小壶静脉滴注<sup>[4]</sup>。该给药方式的设计初衷在于确保前列地尔载体制剂调配后的稳定性。然而, 按说明书给药方式增加了临床护理工作量, 同时考虑到通常情况下病区调配环境不达标, 在病区现配现用及穿刺入小壶微粒污染风险较高, 因此, 临床实际使用该药物过程中存在多种超说明书给药方式: 如静脉滴注和静脉泵入。目前, 对该制剂的多种临床给药方式安全性尚无统一结论。本研究采用 meta 分析方法对目前国内外已完成并发表的关于前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生的差异的随机对照试验进行检索并整理, 系统评价静脉滴注、小壶滴注、静脉推注与静脉泵入发生静脉炎的差异性, 并对其中静脉滴注和静脉泵入 2 种临床常用的超临床用药方法是否合理进行考察, 为临床安全使用该制剂提供循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 国内外涉及“前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生的差异”的有关研究, 纳入已经完成并公开发表的随机对照试验研究。纳入文章的语言限定为中文或英文。

**1.1.2 研究对象** 使用前列地尔脂微球载体制剂的患者疾病类型、年龄、性别均不限制。

**1.1.3 干预措施** 前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式的对比干预: ①给药途径: 静脉滴注、

静脉推注、小壶滴注(适量 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: 前列地尔脂微球载体制剂 10  $\mu\text{g}$ +0.9%氯化钠注射液 100 mL、前列地尔脂微球载体制剂 10  $\mu\text{g}$ +0.9%氯化钠注射液 250 mL 等; ③给药工具: 微量静脉泵、普通输液器、精细过滤输液器等。参与的所有患者其他治疗状况均一致(其他治疗是指除了前列地尔脂微球载体制剂以外的其他药物和非药物治疗手段)。

**1.1.4 结局指标** 静脉炎发生率(以美国输液护理协会制定的静脉炎分级标准作为判断标准): I 度, 穿刺点疼痛红和(肿), 但静脉无索状改变, 未触及硬结; II 度, 穿刺点疼痛红和(肿), 有静脉索状改变, 但未触及硬结; III 度, 穿刺点疼痛红和(肿), 有静脉索状改变, 可触及硬结; IV 级: 重度疼痛, 中度或重度肿胀; V 级: 顽固性疼痛, 中度或重度肿胀(本次研究未发生 V 级静脉炎)<sup>[5-6]</sup>。

**1.1.5 排除标准** ①排除文献类型: 书信、述评、会议摘要、病例报告与分析、重复发表的翻译文献、非随机对照试验等; ②排除对前列地尔过敏、妊娠、哺乳期、心衰或心功能不全的患者; ③样本量<30 例; ④排除无法获得全文或不能提供原始数据资料的文献。

### 1.2 文献的检索与筛选

本研究通过计算机初步检索中文数据库(中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统数据库)和英文数据库(Embase、Pubmed、The Cochrane Library)收集到与前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生的差异以“前列地尔”“静脉炎”“不同给药途径”等为中文检索词, 以“Alprostadil”“Phlebitis”“Route of administration”等为英文检索词进行主题词与自由词检索。检索截止时间为 2019 年 3 月。以 CNKI 为例, 检索式见图 1。

CNKI 检索策略及检索结果	
#1	主题词: 前列腺/全部树/全部副主题词
#2	前列腺 or 脂微球载体制剂 or 凯时 or 曼新妥 or 力邦喜 通 or 碧凯晴 or 益脉宁
#3	#1 or #2
#4	主题词: 给药途径/全部树/全部副主题词
#5	主题词: 高注, 药物/全部树/全部副主题词
#6	主题词: 注射, 静脉内/全部树/全部副主题词
#7	给药途径 or 给药方式 or 给药方法 or 投药途径 or 静注 or 静推 or 泵 or 壶 or 滴斗
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8
#10	主题词: 静脉炎/全部树/全部副主题词
#11	静脉炎 or 不良反应
#12	#10 or #11
#13	#9 and #12
#14	主题词: 随机对照试验/全部树/全部副主题词
#15	主题词: 随机分配/全部树/全部副主题词
#16	随机 or 对照
#17	#14 or #15 or #16
#18	#13 and #17

图 1 CNKI 检索式  
Fig. 1 Search strategy of CNKI

### 1.3 数据提取

由 2 名评审成员提取纳入的每篇文献的基本信息, 提取的基本信息主要包括: 纳入文献的第一作者、篇名、发表日期、国家、受试者、药品名称、给药方法、配药方法、给药速度、给药时间、疗程、年龄、总病例数、不同给药方法病例数、不同给药方式静脉炎发生病例数、静脉炎发生率。2 名评审成员交换提取的基本信息互相核实。若有数据不一致, 应通过讨论或寻求第三方意见解决, 以此保证提取基本信息的准确度。另外, 必要时可联系纳入文献的原作者获取所需要的数据。

### 1.4 纳入研究的质量评价

通过 Cochrane 系统评价员手册<sup>[7]</sup>中的偏倚风险评价标准来评价纳入文献质量, 具体由以下几个方面评价: ①是否使用随机分配方法; ②是否采用分配隐藏方案; ③是否对研究对象及参与研究人员采用盲法; ④选择数据是否完整; ⑤选择性报告研究结果是否存在偏倚; ⑥是否存在其他偏倚。

### 1.5 道德声明

本文 meta 分析的全部结果和分析都是基于以前伦理委员会批准过的研究, 故无须再次伦理批准和征得患者同意。

## 1.6 统计分析

本研究均采用 RevMan 5.2 统计软件进行 meta 分析。本次研究收集的资料可通过定性分析和定量分析, 定性即采用描述性将纳入文献基本信息如研究对象、干预措施、研究结果、偏倚风险等做成表格便于分析。一般定量分析是定性分析前的必要步骤。定量分析主要包括异质性检验、meta 分析还有敏感性分析。本研究具有显著的异质性, 故采用  $\chi^2$  检验来评估纳入研究的统计学异质性, 先将显著性水平设置为  $\alpha=0.10$ 。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<sup>[8]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献的检索与筛选结果

收集中国数据库(中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统数据库)与前列腺地尔脂微球载体制剂不同给药方式导致静脉炎发生的差异相关研究文献 606 篇, 英文数据库文献 107 篇。使用 Endnote 软件剔除重复的文献 316 篇。根据纳入和排除标准, 最终本研究纳入 23 篇相关文献。文献筛选流程见图 2。

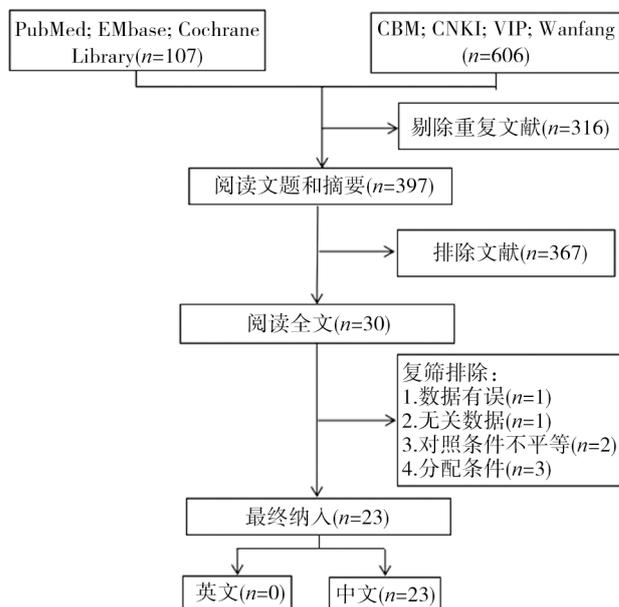


图 2 文献筛选流程图  
Fig. 2 Literature screening flow chart

### 2.2 纳入文献的情况及文献质量评价结果

本次研究最终纳入 23 篇文献, 纳入文献均为随机对照试验, 共纳入参与者 3 165 例, 其中样本量最小有 57 例, 样本量最大有 266 例。

所纳入的 23 篇文献中研究均在中国进行。纳入文献中最早发表时间为 2004 年,最近发表的文献时间为 2017 年。纳入的 23 篇文献中,有 4 篇使用了随机分配的具体方法,有 13 篇没有提供随机分配的具体方法,6 篇未提供分配方法;纳入所有文献均未提供实施双盲方法,也未提供分配隐藏方案,存在一定的选择性偏倚。纳入的所有文献中研究数据与结果都很完整,故选择性偏倚较低。纳入文献的质量评价见表 1。

## 2.3 Meta 分析结果

### 2.3.1 不同给药方式后发生静脉炎的 meta 分析

有 2 篇研究<sup>[9-10]</sup>(共 164 例)报道了以静脉注射(试验组)与小壶静滴(对照组)2 种给药方式给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $I^2=0\%$ ,  $P=0.32$ )表明各研究之间同质性好,采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示试验组与对照组之间有统计学意义,可认为静脉注射较小壶静滴增加静脉炎发生率高 [ $RR=1.92$ ,  $95\%CI(1.17, 3.17)$ ,  $P=0.01$ ]。

9 篇研究<sup>[9-17]</sup>(共 1 288 例)报道了以静脉注射(试验组)与超说明书给药(对照组)2 种给药方式给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $I^2=72\%$ ,

$P=0.000 4$ )表明各研究之间有较大异质性,采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示试验组与对照组之间无统计学意义,可认为静脉注射和超说明书给药导致静脉炎的发生率无差异 [ $RR=1.35$ ,  $95\%CI(0.69, 2.64)$ ,  $P=0.38$ ]。

6 篇研究<sup>[9,10,18-21]</sup>(共 683 例)报道了以超说明书给药(试验组)与小壶静滴(对照组)2 种给药方式给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $I^2=79\%$ ,  $P=0.000 2$ )表明各研究之间有较大异质性,采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示试验组与对照组之间无统计学意义,可认为超说明书给药和小壶静滴导致静脉炎的发生率无差异 [ $RR=0.52$ ,  $95\%CI(0.17, 1.62)$ ,  $P=0.26$ ]。

有 2 篇研究<sup>[19,22]</sup>(共 267 例)报道了前列地尔脂微球载体制剂以静脉滴注(试验组)与静脉泵入(对照组)2 种给药方式给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $I^2=0$ ,  $P=0.92$ )表明各研究之间同质性好,进行 meta 分析,结果显示试验组与对照组之间有显著的统计学差异,可认为静脉泵入给药比静脉滴注给药更容易导致静脉炎发生 [ $RR=0.46$ ,  $95\%CI(0.31, 0.67)$ ,  $P < 0.000 1$ ]。结果见图 3。

表 1 纳入研究的质量评价

Tab. 1 Quality assessment of included studies

研究(年份)	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
周玲丽 2004 <sup>[9]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
陈依鸽 2011 <sup>[10]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
刘丽 2013 <sup>[11]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
吕桂华 2013 <sup>[12]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
汤雁波 2014 <sup>[13]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
潘丽虹 2012 <sup>[14]</sup>	随机数字表法	不详	不详	不详	完整	不详
陈淑绮 2012 <sup>[15]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
陈雪飞 2012 <sup>[16]</sup>	随机数字表法	不详	不详	不详	完整	不详
颜晓晓 2013 <sup>[17]</sup>	随机数字表法	不详	不详	不详	完整	不详
张涤 2015 <sup>[18]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
张王琴 2012 <sup>[19]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
林芳 2011 <sup>[20]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
王晓云 2011 <sup>[21]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
郑玉萍 2013 <sup>[22]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
陈玲红 2013 <sup>[23]</sup>	随机数字表法	不详	不详	不详	完整	不详
唐世丹 2016 <sup>[24]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
姜燕 2009 <sup>[25]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
曹蓉 2013 <sup>[26]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
罗薇 2011 <sup>[27]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
葛步琴 2011 <sup>[28]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
谭有娟 2008 <sup>[29]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
陈海洋 2013 <sup>[30]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详
郑海燕 2017 <sup>[31]</sup>	不详	不详	不详	不详	完整	不详

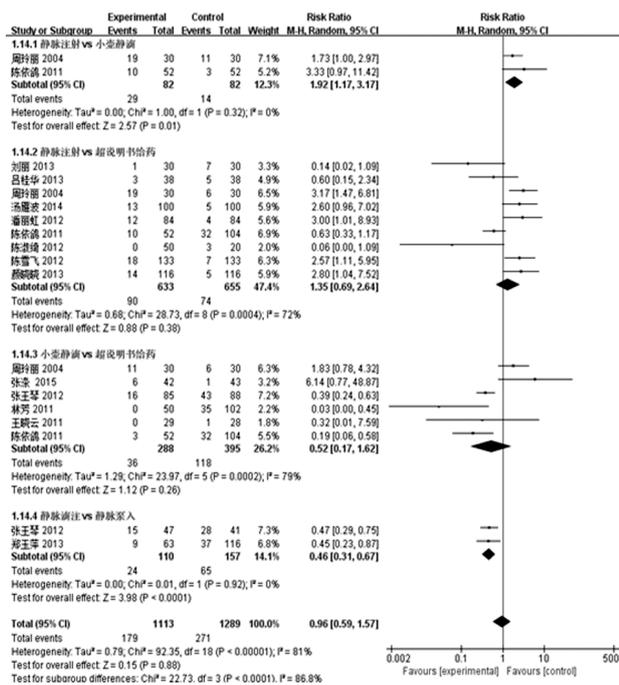


图3 不同给药方式致静脉炎发生率的 meta 分析森林图  
Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different routes of administration

2.3.2 采用不同给药浓度后发生静脉炎的 meta 分析 有 2 篇研究<sup>[20,23]</sup>(共 278 例)报道了前列地尔脂微球载体制剂以静脉滴注(试验组)与稀释静脉滴注(对照组)2 种给药浓度给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $P=84\%$ ,  $P=0.01$ )表明各研究之间有显著的异质性。采用随机效应模式,发现前列地尔脂微球载体制剂静脉滴注与稀释静脉滴注 2 种给药浓度无显著差异[ $RR=1.28$ ,  $95\%CI(0.27, 6.11)$ ,  $P=0.76$ ]。结果见图 4。

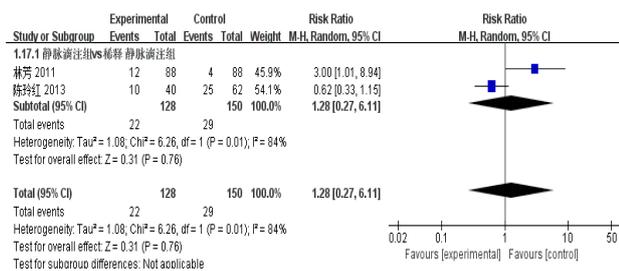


图4 不同给药浓度致静脉炎发生率的 meta 分析森林图  
Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different concentrations

2.3.3 采用精细过滤输液器与普通输液器 2 种输液器给药后发生静脉炎的 meta 分析 共有 6 篇研究<sup>[24-29]</sup>(共 652 例)报道了前列地尔脂微球载体制剂以精细过滤输液器(试验组)与普通输液器(对照

组)2 种给药方式给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $P=49\%$ ,  $P=0.08$ )表明各研究之间有较好的同质性。采用固定效应模式进行 meta 分析,结果显示试验组与对照组 2 种给药方式之间有统计学意义,可认为前列地尔脂微球载体制剂以普通输液器给药比精细过滤输液器给药更容易导致静脉炎发生[ $RR=0.18$ ,  $95\%CI(0.13, 0.25)$ ,  $P<0.0001$ ]。结果见图 5。

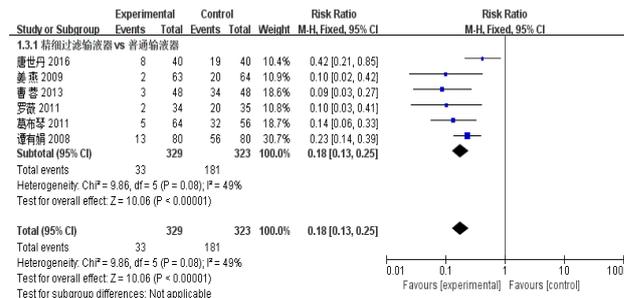


图5 不同输液器致静脉炎发生率的 meta 分析  
Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different infusion sets

2.3.4 采用不同给药速度后发生静脉炎的 meta 分析 共有 2 篇<sup>[30-31]</sup>研究(共 256 人)报道了前列地尔脂微球载体制剂以快速静注与慢速静注 2 种给药途径给药后发生静脉炎。异质性检验结果( $P=0\%$ ,  $P=0.63$ )表明各研究之间有较好的同质性。采用固定效应模式 meta 分析,结果显示试验组与对照组 2 种给药方式之间有统计学意义,可认为前列地尔脂微球载体制剂以慢速静注比快速静注给药更容易导致静脉炎发生[ $RR=0.37$ ,  $95\%CI(0.21, 0.67)$ ,  $P=0.0010$ ]。结果见图 6。

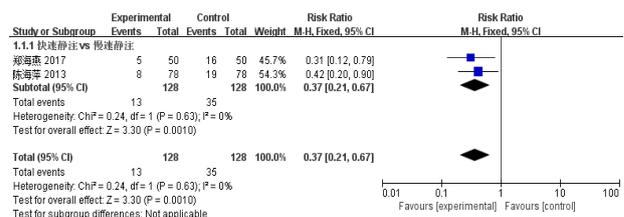


图6 不同给药速度致静脉炎发生率的 meta 分析森林图  
Fig. 6 Forest plot of meta-analysis of the incidence of phlebitis induced by different administration speeds

## 2.4 研究偏倚性

以前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式致静脉炎发生率为指标绘制倒漏斗图,见图 7。由倒漏斗图可知,4 种给药方式的散点较为均匀地分布在对称轴两侧,故本研究未发生明显发表偏倚。

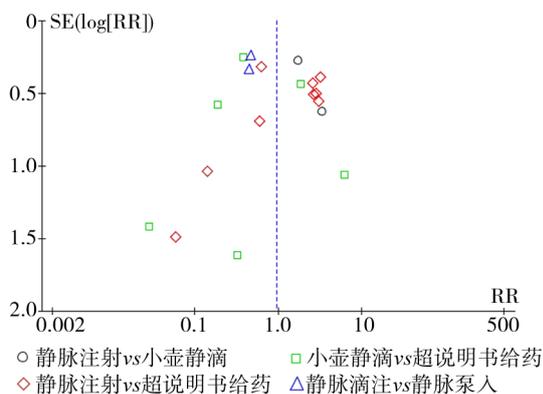


图7 不同给药方式致静脉炎发生率的倒漏斗图  
Fig. 7 Inverted funnel plot of the incidence of phlebitis induced by different routes of administration

### 3 讨论

在田方圆等<sup>[32]</sup>前期研究基础上,本研究采用严格的纳入和排除标准,对不同给药方式致静脉炎发生率作比较时其中一种给药方式采取护理干预导致对比条件不等的研究进行了排除,田方圆等<sup>[32]</sup>纳入的刘爱秀、程晓蓉等<sup>[33-34]</sup>研究被排除,最终纳入23篇文献,总计3 165名参与者(田方圆等研究纳入20篇文献,总计2 562名参与者)。本研究全面分析了前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式、给药浓度、给药工具及给药速度对静脉炎发生率的影响。未检索到前列地尔脂微球载体制剂不同给药方式的临床效果,故未进行临床效果分析。

本研究结果显示,静脉注射、小壶静滴与超说明书给药方式致静脉炎发生率无差异;超说明书给药方式静脉滴注致静脉炎发生率显著低于静脉泵注。

田方圆等<sup>[32]</sup>在2017年研究发表了前列地尔注射液不同给药方式引起的静脉炎的系统评价,但对超说明书用药方式与按说明书用药方式发生静脉炎的差异对比并未做系统评价,对稀释静脉滴注与静脉滴注给药方式及快速静注与慢速静注给药方式均未做meta分析。该结论对于指导临床合理使用该制剂存在局限性。本研究得出小壶静滴优于静脉注射,使用精细过滤输液器致静脉炎发生率较普通输液器低,与田方圆等研究一致。

本研究结果表明,按说明书给药方式与超说明书给药方式静脉滴注、静脉泵注无差异;超说明书给药方式静脉滴注致静脉炎发生率显著低于静脉泵注。故临床上可采用前列地尔静脉滴注或静脉泵注,既可以降低病区现配现用及穿刺入小壶微粒污染风险,还可减轻临床护理工作量。

本系统评价存在的局限性。第一,此次meta分析纳入研究均为随机对照试验的中文文献,未检索到中文以外的文献,这可能与该制剂在国外上市情况有关。但是中文文献的研究质量不高,样本量较少,具有多个结局指标的仅有2篇研究报道,无法进行亚组分析,使得合并效应量后异质性较大。第二,本次meta分析纳入的研究对象不同。有6篇文献的研究对象为心脑血管类疾病患者,有5篇文献研究对象为糖尿病患者,还有4篇是其他类疾病,余下8篇是研究对象未知或含各种疾病患者,且所有参与者患病严重程度不同。第三,本次meta分析纳入的研究中,前列地尔脂微球载体制剂种类不同、用药剂量不同、给药速度不同、疗程不同以及是否使用留置针,导致各纳入文献间存在一定的异质性,可能会对研究结果造成一定的偏倚。

综上所述,前列地尔脂微球载体制剂快速给药或使用精细过滤输液器致静脉炎发生率较低;静脉注射较小壶静滴致静脉炎发生率较高;静脉注射、小壶静滴与超说明书给药对静脉炎发生率的影响无差别;超说明书给药方式中静脉滴注较静脉泵入致静脉炎发生率较低。

### REFERENCES

- [1] 吴连春. 前列地尔的临床应用进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2013, 15(2): 185-187.
- [2] 李勇, 唐捷. 前列地尔的药理研究进展[J]. 西南军医, 2006, 8(6): 79-81.
- [3] SHEN C, CAI Z Q, CAO X H. Effect evaluation of clinical pharmacists in the intervention of phlebitis caused by alprostadil injection[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(21): 2191-2192, 2196.
- [4] CAO A L, TANG Y L, QIAN J, et al. Interventional analysis on the off-label drug use of alprostadil lipid microsphere injection[J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2018, 36(5): 475-478.
- [5] 伊燕凤, 贾黎. 凯时治疗肺动脉高压患者时不同输液途径所致静脉炎的观察[J]. 北方药学, 2013, 10(9): 36.
- [6] Infusion nurses society. Infusion nursing standards of practice[J]. J Infus Nurs, 2006(1 Suppl): S1-S92.
- [7] BORENSTEIN M, HEDGES L V, HIGGINS J P, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis[J]. Res Syn Methods, 2010, 1(2): 97-111.
- [8] WANG J, ZHANG D D, BU X C. Effect of alprostadil two administration routes on phlebitis rate[J]. Chin Cont Med Edu(中国继续医学教育), 2017, 9(2): 196-198.
- [9] 周玲丽, 周雷. 输注方式对凯时治疗糖尿病周围神经病变所致静脉炎的影响[J]. 护理与康复, 2004, 3(5): 346-347.
- [10] 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): 1663-1665.
- [11] 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.
- [12] 吕桂华. 前列地尔注射液引起静脉炎的防治[J]. 医学信息, 2013, 26(12): 401.
- [13] 汤雁波, 周丽娟, 金华钢. 微泵缓慢静脉推注对前列地尔输液反应的影响[J]. 抗感染药学, 2014, 11(3): 228-229.
- [14] 潘丽虹, 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.
- [15] 陈淑琦, 熊金环. 两种注射方法使用前列地尔注射液引起静脉炎的比较[J]. 中国当代医药, 2012, 19(4): 178.
- [16] 陈雪飞. 两种输液方式进行前列地尔输液的护理观察[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(4): 429-430.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 张王琴, 叶海静, 伊爱珍, 等. 凯时不同输注方式对静脉炎发生的影响[J]. 护理学报, 2012, 19(2): 68-69.
- [20] 林芳, 廖润玲. 凯时三种给药方法不良反应对比分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(19): 4621.
- [21] 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.
- [22] 郑玉萍. 脂微球载体制剂不同给药方式静脉炎发生情况观察[J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 285-286.
- [23] 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.
- [24] 唐世丹. 精密输液器在前列地尔治疗血栓性疾病患者中的应用效果[J]. 当代护士, 2016(9): 126-128.
- [25] JIANG Y, GAO H. Application of fine filtering transfusion apparatus for prevention of phlebitis induced by infusion of alprostadil[J]. J Nurs Sci(护理学杂志: 综合版), 2009(8): 56-57.
- [26] CAO R, LU Q, SUN H F, et al. Observation on effect of alprostadil injection with feed- forward control combined with ultra -low density polyethylene infusion[J]. Chin Nurs Res(护理研究: 中旬版), 2013, 27(8): 725-726.
- [27] 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.
- [28] 葛布琴. 精细过滤输液器在预防凯时所致静脉炎的效果观察[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(11): 243.
- [29] 谭有琴. 精密过滤输液器预防前列地尔所致静脉炎的效果观察[R]. 全国传染病护理学术交流暨专题讲座会议论文汇编, 2008: 124-125.
- [30] CHEN H P, ZHU Y, JIN Z F, et al. Influence of different speeds of intravenous infusion of alprostadil on phlebitis[J]. Chin Nurs Res(护理研究: 下旬版), 2013, 27(2): 333-334.
- [31] 郑海燕, 阿斯古丽·哈力. 前列地尔不同静脉注射速度对静脉炎的影响[J]. 中国保健营养, 2017(19): 68.
- [32] TIAN F Y, ZOU M, WU B, et al. Phlebitis induced by alprostadil injection with different administration routes: A systematic review[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(21): 2955-2958.
- [33] 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.
- [34] CHENG X R. The nursing research on Alprostadil applied in different administration of relieving vascular pain[J]. China Med Her(中国医药导报), 2012, 9(8): 129-130.

收稿日期: 2019-12-26  
(本文责编: 曹粤锋)