

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

·循证医学· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.024

早期气管切开对重型颅脑损伤患者预后影响的 Meta 分析*

蒋世双, 苟小红, 李丹, 王念, 唐泽[△]

(重庆医科大学附属永川医院重症医学科, 重庆 402160)

[摘要] **目的** 评价早期气管切开与延迟气管切开对重型颅脑损伤患者预后的影响。**方法** 计算机检索 Conchrane Library、PubMed、Embase、OVID、CBM、CNKI、万方和维普数据库中关于早期气管切开对重型颅脑损伤患者预后影响的随机对照试验(RCT),检索时限由建库至2016年3月,同时查阅所获取的参考文献索引。两名研究者对检索收集到的文献按照制订的纳入、排除标准进行独立筛选。以呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率,机械通气时间,ICU住院时间、病死率作为评价指标。对纳入文献进行方法学质量评价,采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 4 篇随机对照研究,共 220 例患者。Meta 分析结果显示:早期气管切开对颅脑损伤患者的 VAP 发病率($P=0.15$)及病死率($P=0.20$)差异无统计学意义,但对机械通气时间($P=0.01$)及 ICU 住院时间($P=0.05$)差异均有统计学意义。**结论** 早期气管切开不能降低重型颅脑损伤患者 VAP 发病率及病死率,但能减少机械通气时间和 ICU 住院时间。

[关键词] 气管切开;颅脑损伤;预后;Meta 分析**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)05-0654-04

Meta-analysis of the effects of early tracheotomy on the prognosis of patients with severe craniocerebral injury*

Jiang Shishuang, Gou Xiaohong, Li Dan, Wang Nian, Tang Ze[△]

(Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of early tracheotomy and delay tracheotomy on the prognosis of patients with severe craniocerebral injury. **Methods** Data of randomized controlled test (RCT) of early tracheotomy on the prognosis of the patients with severe craniocerebral injury were retrieved by using Conchrane Library, PubMed, Embase, OVID, CBM, CNKI, Wanfang and VIP database. The retrieved time was limited from their building to March 2016, and all the index of the obtained references was accessed. Two researchers independently screened the literature in accordance with the established criteria for inclusion or exclusion. The incidence of VAP, mechanical ventilation time and ICU length of hospital stay, mortality were considered as evaluation indexes. The methodology quality of the included references was evaluated, and the Meta-analysis was performed by using Review Manager 5.3 software. **Results** Finally, 4 randomized controlled studies (RCT) were enrolled, including 220 patients. Meta-analysis results showed that: early tracheotomy did not have any effects on VAP incidence rate ($P=0.15$) and fatality rate ($P=0.20$) of the patients with severe craniocerebral injury, there was not any statistically difference; but there was a statistically difference between the mechanical ventilation ($P=0.01$) and ICU hospitalization time ($P=0.05$). **Conclusion** Early tracheostomy could not significantly reduce the incidence of VAP and fatality rate of the patients with severe craniocerebral injury, but it can reduce the mechanical ventilation time and ICU hospitalization time.

[Key words] tracheotomy; traumatic brain injury; the prognosis; Meta analysis

重型颅脑损伤是比较常见的一种神经外科疾病,临床上重型颅脑损伤患者因中枢神经系统严重受损,长期昏迷,多数存在急性呼吸功能不全、自主排痰障碍,往往需要建立人工气道,进行长时间机械通气。而呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated-pneumonia, VAP)是机械通气患者常见的并发症,长时间的机械通气就不可避免地增加了 VAP 发生率及 ICU 住院时间,甚至影响患者最终预后。

对于人工气道的建立,1989 年美国呼吸疾病指导委员会建议:气管插管仅用于预计机械通气时间少于 10 d 的患者,如果超过 21 d 以上,可考虑行气管切开。这与 1998 年的欧洲呼吸协会达成的共识是一致的。因此,对于长期昏迷、长时间机械通气的重型颅脑损伤患者,气管切开可增加患者的舒适度,

便于进食和护理,减少镇静剂的用量及时间,降低患者气道阻力,有利于缩短机械通气和住院时间^[1-2];对于此类患者应首先考虑气管切开,但是目前对于气管切开时机意见尚不统一^[3]。鉴于此,本研究采用 Meta 分析的方法比较了不同气管切开时间对重型颅脑损伤患者临床预后的影响,以期为临床实践提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1)研究类型为公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,文种不限,地域不限;(2)观察对象为需要机械通气辅助治疗的重型颅脑损伤患者,GCS 评分小于或等于 8 分;(3)干预组早期气管切开(3~6 d),对照组延迟气管切开(9~14 d)或者长期气管插管;(4)其他基础治疗基

* 基金项目:重庆市永川区科技划项目(YCSTC2012BE5008)。

作者简介:蒋世双(1984—),主治医师,本科,主要从事危急重症的研究。

[△] 通信作者,E-mail:tz0126@126.com。

本相似,各组研究基本资料等基线一致;(5)观察指标:患者 VAP 发生率、机械通气时间、ICU 住院时间、病死率。排除标准:非 RCT,气管切开时间点不清楚,研究结局不相同,数据不完整,重复报告,质量差的文献。

1.2 文献检索 计算机检索 Conchrane Library、PubMed、Embase、OVID、CBM、CNKI、万方和维普数据库。中文检索词包括“早起气管切开、颅脑损伤、随机”等。英文检索词包括“trcheotomy, tracheostomy, tracheotomies, tracheostomies, head injury, brain injury, randomized controlled trail, randomized”等。检索时限由建库至 2016 年 3 月。为提高查全率,对相关文献的参考文献进行追溯查找。

1.3 质量评价及数据提取 两位研究人员一起制定检索策略后,根据纳入排除标准,独立对所选文献文题及文摘行初步筛选,并进一步阅读全文进行筛选,选取符合的文献。然后交叉核对,若有异议则相互讨论或参考第三方的意见。若文献中有未提及的资料及数据,则以邮件的形式与原作者联系获取,以保证文献的完整性。采用“Cochrane”协作网的偏倚评价标准来对纳入文献进行质量评价。纳入文献偏倚、质量评价及风险评估:(1)研究中是否明确描述了随机序列产生的过程;(2)研究者及参与者是否采用掩盖分配的方法,是否了解分配情况;(3)对参与者及研究中是否采取盲法;(4)对结局评价是否实施盲法;(5)有无退出及失访等导致结局数据不完整;(6)是否按实验的计划完整的报道首先或次要结局;(7)研究有无引入其他来源的偏倚。

1.4 统计学处理 统计软件为 Review Mannager 5.3 版本。首先用卡方检验进行异质性检验(检验水准: $P=0.1$),若 $P \geq 0.10, I^2 < 50\%$,表明纳入研究具有同质性,采用固定效应模型计算合并统计量;反之,首先分析异质性的原因,对可能导致异质性进行亚组分析,若无临床异质性,则采用随机效应模型进行计算合并统计量。对二分类变量选择相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)作为合并统计量。对于连续性变量,选择加权均数差(MD 或 WMD)或标准化均数差(SMD)及其 95%CI 作为合并统计量。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 电子数据库共检索出文献 209 篇,经阅读标题、文摘,剔除重复发表、未区分气管切开时间、非 RCT 等后,剩余 10 篇文献进行全文阅读。根据纳入排除标准筛选后,最终纳入 4 篇 RCT^[4-7],共 220 例患者。纳入文献各种偏倚所占

比例见图 1,纳入文献质量评价及风险评估见图 2,纳入文献基本资料见表 1。

2.2 分析结果

2.2.1 VAP 发生率 4 项研究^[4-7]均报道了 VAP 发生率,包括 220 例患者。各研究无异质性($P=0.34, I^2=11\%$),采用固定效应模型进行统计量合并,显示两组之间差异无统计学意义($RR=0.81, 95\%CI 0.62 \sim 1.07, P=0.15$,图 3)。但 Dunham 等^[6]研究中关于 VAP 诊断的培养方法与其他 3 个研究^[4-5,7]不同,可能影响 VAP 发生率,予排除后再行分析,各研究无异质性($P=0.20, I^2=37\%$),采用固定效应模型进行统计量合并,仍显示两组差异无统计学意义($RR=0.79, 95\%CI 0.59 \sim 1.06, P=0.12$),见图 4。

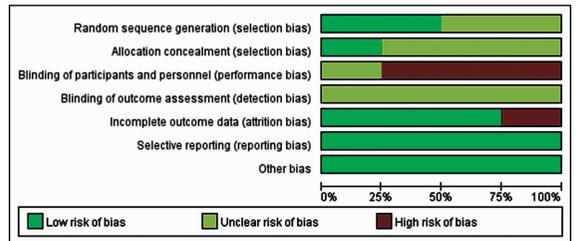


图 1 纳入文献各种偏倚所占比例

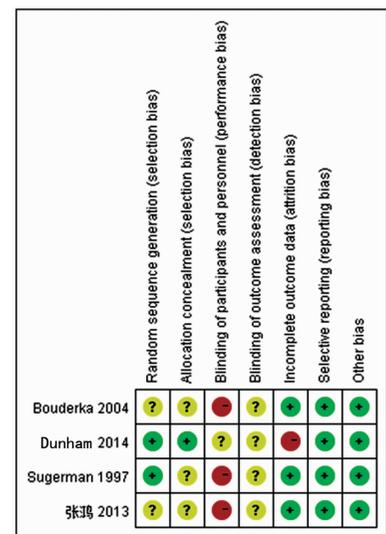


图 2 纳入文献质量评价及风险评估图

表 1 纳入研究基本资料表

纳入研究	国家	年龄(岁)	性别(男/女)	GCS 评分	病例数(n)		气管切开时间(d)		结局指标	基线水平
					ET 组	DT 组	ET 组	DT 组		
Sugerman 等 ^[4] 1997	美国	>18, 平均 40±2.4	未说明	≤8	35	32	3~5	10~14	①③④	相似
Bouderka 等 ^[5] 2004	摩洛哥	>18, 平均 41±18	未说明	≤8	31	31	3~5	未规定	①②④	相似
Dunham 等 ^[6] 2014	美国	18~65	未说明	≤8	15	9	3~5	10~14	①②	相似
张鸿等 ^[7] 2013	中国	25~64	37/30	≥3, ≤8	34	33	4~5	9~10	①②③④	相似

ET 组:早期气管切开组;DT 组:延迟气管切开组;①:VAP 发生率;②:机械通气时间;③:ICU 住院时间;④:病死率。

2.2.2 机械通气时间 3 项研究^[5-7]报道了机械通气时间,包括 153 例患者。各研究无异质性($P=0.27, I^2=23\%$),采用固定效应模型进行统计量合并,显示两组差异有统计学意义($MD=-0.31, 95\%CI -0.55 \sim -0.08, P=0.01$),见图 5。

2.2.3 ICU 住院时间 2 项研究^[4,7]报道了 ICU 住院时间,包括 134 例患者。研究存在异质性($P=0.0003, I^2=92\%$),通过分析无临床异质性,故采用随机效应模型进行统计量合

并,显示两组差异有统计学意义($MD=-2.00, 95\%CI -3.96 \sim -0.04, P=0.05$)。CI 未落在无效区,差异有统计学意义,但处于有统计学意义的边缘,尚待扩大样本量后进一步分析,见图 6。

2.2.4 病死率 3 项研究^[4-5,7]报道了病死率,包括 196 例患者。各研究无异质性($P=0.21, I^2=35\%$),采用固定效应模型进行统计量合并,显示两组之间差异无统计学意义($RR=$

1.39, 95%CI 0.84~2.29, $P=0.20$), 见图 7。

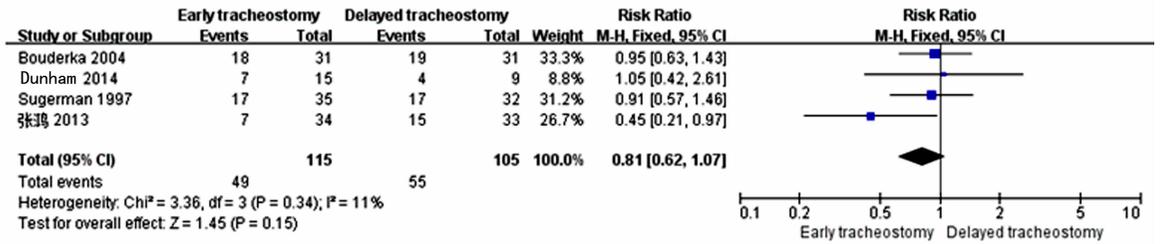


图 3 ET 与 DT 对重型颅脑损伤患者 VAP 发生率的森林图

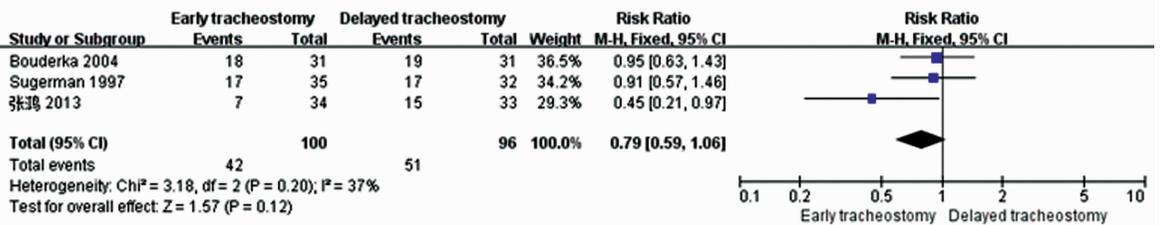


图 4 ET 与 DT 对重型颅脑损伤患者 VAP 发生率的森林图

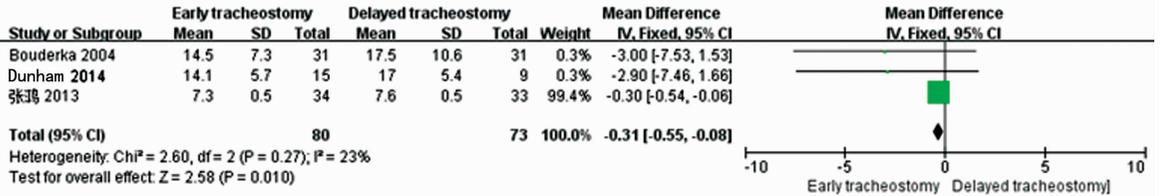


图 5 ET 与 DT 对重型颅脑损伤患者机械通气时间影响的森林图

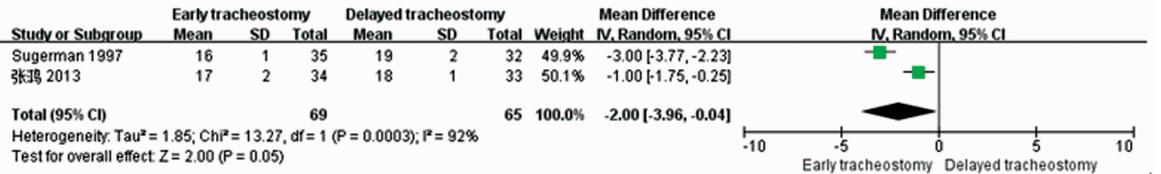


图 6 ET 与 DT 对重型颅脑损伤患者 ICU 入住时间影响的森林图

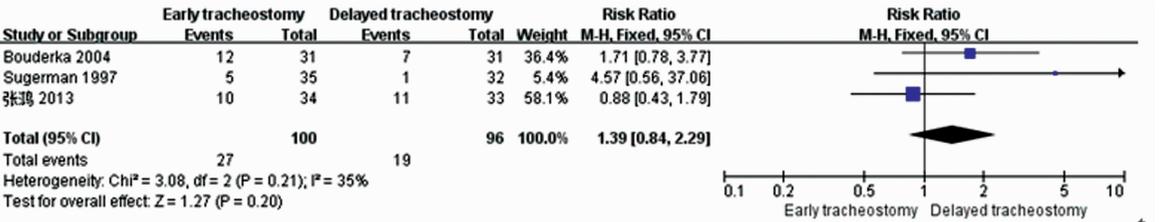


图 7 ET 与 DT 对重型颅脑损伤患者病死率影响的森林图

3 讨论

本系统评价所纳入的 4 项研究中,都明确说明了统计学方法和研究对象的纳入和排除标准,各组基线情况(年龄、GCS 评分、VAP 诊断标准、气管切开时间等)有较为详细的叙述,并且相似性较好。目前国际上有关于气管切开时间早晚的具体标准尚无明确规定,不同研究之间的分类标准亦不完全相同。20 世纪 80 年代,气管切开在气管插管后 21 d 以内进行被认为是早期。近年有综述文献表明,早期气管切开通常是指创伤后 3~8 d 进行^[8]。故本 Meta 分析中 3~6 d 为早期,9~14 d 为延迟。但采取不同的时间点为判断标准,可能对临床试验结局有所影响。

本系统评价显示早期气管切开不能降低 VAP 发生率。4 项研究均报道了 VAP 发生率,对 VAP 的临床诊断标准基本

相似,但培养方法不同,仅 Dunham 等^[6]研究使用肺泡灌洗液培养,其他 3 项研究^[4-5,7]使用直接气管吸出痰液培养,可能造成 VAP 发生率的不同。遂排除 Dunham 等^[6]研究,其分析结果仍然差异无统计学意义。最近也有研究表示,尽管培养方法不同,但其培养结果是相似的^[9-10]。本研究中还发现 VAP 发生率都很高,但这与其他研究中有关重型颅脑损伤 VAP 发生率是相符合的^[11-12],不影响其可靠性,故早期气管切开并不能降低重型颅脑损伤患者的 VAP 发生率。

研究发现,早期气管切开与延迟气管切开比较,能减少机械通气时间和 ICU 住院时间。其主要原因可能与昏迷患者一旦气道得到良好的开放保护后,有利于有效清除气道分泌物,进而降低气道阻力,减轻呼吸肌的负荷,让呼吸肌得以锻炼和恢复,维持良好通气功能,改善自主呼吸,通常也就不再长时间

需要机械通气支持,减少了镇静药物的使用,也就缩短了 ICU 的住院时间。这在相关研究^[13]及动物实验^[14]中是得以验证的。

研究还发现,早期气管切开不能降低重型颅脑损伤患者病死率。并且 Dunham 等^[6]还对 5 项回顾性研究^[15-19]进行了系统评价,显示早期气管切开反而增加重型颅脑损伤患者病死率,这可能与气管切开可增加院内感染、出血、气道损伤等风险相关^[20-22],但更多还是与疾病本身危重程度相关。因此,本研究及相关文献表明,在重型颅脑损伤急性期,早期气管切开不推荐为一个常规措施,也许在病情相对稳定下更适合。临床医生必须根据具体情况(颅脑损伤危重程度、患者家属的意愿、早晚气管切开的利弊)来慎重地决定患者气管切开的时机。

本研究不足之处:(1)纳入的研究中,有些研究的样本量较小,不同研究之间的样本量存在差异;(2)只检索了语言为英文和中文的相关文献;(3)各研究针对的民族、地区等存在不同;(4)Meta 分析本身的局限性,Meta 分析为二次分析,存在一些不可避免的偏倚,其结果的有效性和真实性依赖于原始文献的质量。

总之,现有的有限证据表明,早期气管切开不能降低重型颅脑损伤患者 VAP 发生率及病死率,但能减少机械通气时间和 ICU 住院时间,但由于本系统评价纳入的 RCTs 数量有限且样本量较小,结论的论证强度受到一定程度的限制。进一步的试验应增加样本量,采取严格随机的方法分组;同时采用分配隐藏和盲法,将气管切开时机不同对重型颅脑损伤患者的远期预后影响纳入观察终点。试验结果的报告应遵循 CONSORT 2010 年声明的要求^[23],提供完全透明的详细的试验数据以判断试验结果的真实性及可靠性。

参考文献

- Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, et al. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting[J]. *Surgery*, 1990, 108(4): 655-659.
- Lesnik I, Rappaport W, Fulginiti J, et al. The role of early tracheostomy in blunt, multiple organ trauma[J]. *Am Surg*, 1992, 58(6): 346-349.
- Wang F, Wu Y, Bo L, et al. The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chest*, 2011, 140(6): 1456-1465.
- Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy[J]. *J Trauma*, 1997, 43(5): 741-747.
- Bouderka MA, Fakhir B, Bouaggad A, et al. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury[J]. *Trauma*, 2004, 57(2): 251-254.
- Dunham CM, Cutrona AF, Gruber BS, et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality[J]. *Burn Trauma*, 2014, 4(1): 14-24.
- 张鸿, 崔汝相, 殷应勇, 等. 重型颅脑损伤患者早期气管切开的临床研究[J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(9): 124-125.
- Dunham CM, Ransom KJ. Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *American Surgeon*, 2006, 72(72): 276-281.
- Muscudere J, Dodek PS, Fowler R, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment[J]. *Critical Care*, 2008, 23(1): 138-147.
- Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R56.
- Kallel H, Chelly H, Bahloul M, et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients[J]. *Trauma*, 2005, 59(3): 705-710.
- Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJ, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury[J]. *Neurocritical Care*, 2006, 5(2): 108-114.
- Diehl JL, ASD EI, Lemaire F, et al. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients[J]. *Respir Crit Care Med*, 1999, 159(2): 383-388.
- Nathan SD, Ishaaya AM, Koerner SK, et al. Prediction of minimal pressure support during weaning from mechanical ventilation[J]. *Chest*, 1993, 103(4): 1215-1219.
- Ahmed N, Kuo YH. Early versus late tracheostomy in patients with severe traumatic head injury[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2007, 8(3): 343-347.
- Chintamani, Khanna J, Kalra P, et al. Early tracheostomy in closed head injuries: experience at a tertiary center in a developing country—a prospective study[J]. *BMC Emerg Med*, 2005(5): 8.
- D'Amelio LF, Hammond JS, Spain DA, et al. Tracheostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy in the management of the head-injured trauma patient[J]. *Am Surg*, 1994, 60(3): 180-185.
- Rizk EB, Patel AS, Stetter CM, et al. Impact of tracheostomy timing on outcome after severe head injury[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(3): 481-489.
- Wang HK, Lu K, Liliang PC, et al. The impact of tracheostomy timing in patients with severe head injury: an observational cohort study[J]. *Injury*, 2012, 43(9): 1432-1436.
- Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis[J]. *Chest*, 1988, 93(2): 318-324.
- Gross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia[J]. *Am J Med*, 1981, 70(3): 681-685.
- Kollef MH, Harz BV, Prentice D, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilation associated pneumonia[J]. *Chest*, 1997, 112(3): 765-773.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. *Int J Surg*, 2011, 9(8): 672-677.