

摘要

目的:

本系统评价和荟萃分析拟评估在重症监护室（ICU）患者中，同生理盐水相比，使用平衡盐是否降低死亡率和/或急性肾损伤（AKI）的发生。

方法:

本研究系统检索 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 数据库，检索时间截止为 2022 年 12 月 31 日。比较平衡盐和生理盐水对 ICU 患者预后影响的随机对照试验（RCT）被纳入分析。主要结局为最长随访期死亡率，次要结局包括并发 AKI 及新发肾脏替代治疗（RRT）。采用 Cochrane 偏倚风险算法评估纳入文献的偏倚风险，并且按照 Cochrane 手册的要求提取及评估数据。荟萃分析采用 RevMan 5.3 软件进行。本研究使用试验序贯分析（TSA）控制随机误差，并计算主要结局所需的期待样本量。

结果:

最终纳入 8 项研究，共计 35456 例 ICU 患者。平衡盐组与生理盐水组两组间死亡率无显著差异（RR: 0.96; 95% CI 0.92 - 1.02; $P=0.09$ ）。对死亡率进行 TSA 结果显示，Z 曲线既没有穿过传统界值也没有跨过 TSA 界值，且累计的样本量达到期望信息量，表明未来的研究不会改变现有阴性结果。平衡盐组与生理盐水组在 AKI（RR: 0.97; 95% CI 0.90 - 1.01; $P=0.08$ ）及新发 RRT 的发生率（RR: 0.93; 95% CI 0.93 - 1.02; $P=0.11$ ）均无统计学差异。本研究根据不同疾病种类对死亡率进行亚组分析。创伤性颅脑损伤（TBI）组纳入 3 项研究，共计 1906 例患者，非 TBI 组纳入 4 项研究，共计 31524 例患者。荟萃分析表明平衡盐可增加 TBI 患者的死亡风险（RR: 1.24; 95% CI 1.02 - 1.50; $P=0.03$ ），但可降低非 TBI 患者的死亡风险（RR: 0.94; 95% CI 0.90 - 0.99; $P=0.02$ ）。4 项研究提供脓毒症患者的数据，共计 6501 名脓毒症患者，26925 名非脓毒症患者。研究表明平衡盐可能可以降低脓毒症患者的死亡率（RR: 0.93; 95% CI 0.87 - 1.00; $P=0.04$ ），但两组在非脓毒症亚组中死亡率无统计学差异（RR: 0.98; 95% CI 0.92 - 1.04; $P=0.46$ ）。

结论:

- 1、同生理盐水相比，使用平衡盐进行液体治疗不能改善重症患者预后，

且未来的研究可能不会改变现有阴性结果。2、平衡盐可增加 TBI 患者的死亡率。3、未来的试验应该以 TBI、脓毒症等特定疾病人群为对象去探索受益于平衡盐或生理盐水的人群。

关键词：平衡盐、生理盐水、重症监护室、荟萃分析、试验序贯分析

ABSTRACT

Objective:

We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate whether the use of balanced crystalloids compared with saline reduce mortality and/or the occurrence of acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU) patients.

Methods:

A systematic search of PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library was performed from database inception to December 31, 2022. Randomized control trials (RCT) comparing balanced crystalloids and normal saline in ICU patients were selected. The primary outcome was mortality at the longest follow-up. Secondary outcomes included the incidence of AKI and new renal replacement therapy (RRT). The risk of bias of the included trials was assessed by the Cochrane risk-of-bias algorithm. The data were extracted and assessed according to Cochrane Handbook. Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3 software. Trial sequential analysis (TSA) was conducted to control random errors for primary outcome and to estimate the required information size.

Results:

A total of 35,456 patients from eight studies were included. There was no significant difference between balanced crystalloids and saline in mortality (risk ratio [RR]: 0.96; 95% confidence interval [CI]: 0.92 – 1.01 ; $P=0.09$). TSA analysis indicated the cumulative Z-curve did not cross the conventional boundary and the TSA threshold line, and reached the required information size. This means that future studies that evaluate ICU patients will probably not change our conclusions. There were no significant differences between balanced crystalloids and saline in the outcomes of the incidence of AKI (RR: 0.97; 95% CI 0.90 – 1.01 ; $P=0.08$) and new RRT (RR: 0.93; 95% CI 0.93 – 1.02 ; $P=0.11$). We did subgroup meta-analyses on mortality by different diseases. Three RCTs including 1906 patients were enrolled traumatic brain injury (TBI) subgroup, and four RCTs including 31524 patients were enrolled non-TBI subgroup. The subgroup analysis with TBI showed lower mortality

in patients receiving saline (RR:1.25; 95% CI 1.02 – 1.50; $P=0.03$). However, in patients with non-TBI, balanced crystalloids achieved lower mortality than normal saline (RR: 0.94; 95% CI 0.90 – 0.99; $P=0.02$). Four RCTs reported data of patients with sepsis , including 6501 sepsis patients and 26925 non-sepsis patients. The subgroup analysis with sepsis showed lower mortality in patients receiving balanced crystalloids (RR: 0.93; 95% CI 0.87 – 1.00 ; $P=0.04$). However, there was statistically significant in non-sepsis subgroup (RR: 0.98; 95% CI 0.92 – 1.04 ; $P=0.46$).

Conclusion:

1. Compared with saline, balanced crystalloids may not improve the outcomes of ICU patients, and future studies that evaluate ICU patients will probably not change our conclusions. 2.Balanced crystalloids increase the risk of death in patients with TBI. 3. Future studies should focus on patients with specific diseases, such as TBI or sepsis, to evaluate which specific patient would most likely benefit from balanced crystalloids and which would benefit from saline.

Key Words: Balanced crystalloids, Saline, Intensive care unit, Meta-analysis, Trial sequential analysis

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 材料与方法	3
2.1 注册和检索策略	3
2.2 纳入标准和排除标准	4
2.3 研究筛选	4
2.4 数据提取	4
2.5 文献质量评价	5
2.6 研究结局和亚组分析	5
2.7 统计分析	5
第 3 章 结果	7
3.1 文献检索结果	7
3.2 研究特征与质量评价	7
3.3 Meta 分析结果	11
3.3.1 最长随访期死亡率	11
3.3.2 肾脏相关结局	11
3.3.3 血清氯离子水平	12
3.4 敏感性分析及亚组分析	13
3.5 发表偏倚	15
第 4 章 讨论	16
第 5 章 结论	20
致 谢	21
参考文献	22
攻读学位期间研究成果	26
综 述	27

汉英缩略语名词对照

英文缩写	英文全称	中文全称
ICU	Intensive care unit	重症监护病房
AKI	Acute kidney injury	急性肾损伤
RRT	Renal replacement therapy	肾脏替代治疗
TSA	Trial sequential analysis	试验序贯分析
TBI	Traumatic brain injury	创伤性颅脑损伤
RCT	Randomized control trial	随机对照试验
DKA	Diabetes ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒
Meta 分析	Meta analysis	荟萃分析
RIS	Required information size	期望信息量
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II	急性生理与慢性健康评分
ISS	Injury severity score	创伤严重程度评分
RR	Risk ratio	危险比
WMD	Weighted mean difference	加权均数差
SMD	Standardized mean difference	标准化均数差
CI	Confidence interval	置信区间
BS	Balanced crystalloids	平衡盐溶液
NS	Normal saline	生理盐水

第 1 章 引言

静脉液体治疗是危重症患者治疗的基石，临床上使用的液体主要分为两类：胶体液和晶体液^[1]。胶体液含有的溶质分子质量 ≥ 29763 u，不能自由通过毛细血管壁，可以快速有效补充丢失的血容量，维持较高的胶体渗透压，但胶体液价格昂贵。晶体液是电解质溶液，其溶质分子质量 < 29763 u，可自由通过毛细血管壁进入间隙，可快速恢复细胞和组织的缺水^[2]。近年来，多个大型 RCT 表明，胶体液可能会增加重症患者 AKI 发生风险，甚至是死亡风险^[3-5]。因此，晶体液常作为危重症患者的首选扩容液体^[6]。生理盐水是临床中最常使用的晶体液^[4, 5]。生理盐水的成分是氯化钠，其中氯离子和钠离子的比例近似 1 : 1，氯离子的摩尔浓度为 154mmol/L，远高于人体血浆（98-106mmol/L）。大量输注生理盐水会存在高氯性代谢性酸中毒及 AKI 的风险，甚至可能增加死亡风险^[4, 7]。与此相反，平衡盐的化学组成更接近细胞外液。平衡盐使用碳酸氢盐、快速代谢或排泄的有机阴离子、L 型乳酸根、醋酸根及葡糖酸根取代一部分氯离子，可提供更接近人体血浆的氯离子浓度和等离子差^[8-11]。因此，越来越多的临床医生倾向使用平衡盐对患者进行液体治疗。然而，对于需要接受液体治疗的 ICU 患者，首选平衡盐还是生理盐水一直存在争议。

Meta 分析被广泛应用于疾病的诊断、治疗、预后以及流行病学研究中。由于新研究的不断发布，需要对同一主题的 Meta 分析进行更新，反复把 $P < 0.05$ 认为存在统计学差异，重复性检验犯 I 类错误（假阳性）的概率为 10% - 30%。TSA 是将成组序贯设计中提前终止和期中分析的思想引入 meta 分析，可以估算 Meta 分析得到稳定的结论所需的 RIS，即为临床试验提供了一个终止标准。在未达 RIS 的情况下，采用调高的检验统计量界限即 TSA 检测限及调低的界限即无效限来做结论以控制假阳性或假阴性^[12, 13]。

2019 年，Zwager 等人将比较平衡盐和生理盐水对危重症患者预后影响的 RCT 进行 Meta 分析和 TSA^[8]。TSA 结果表明，同生理盐水相比，平衡盐未减少危重症患者 AKI 的发生率和死亡率，并且 Meta 分析纳入的样本量还未达 RIS。因此，危重症患者使用平衡盐与生理盐水孰优孰劣仍需更多的研究去评估。

2021 年发表的 ICU 中平衡盐 vs 生理盐水研究（BaSICS）^[14]中，平衡盐与

生理盐水两组之间没有临床结果的差异，但是 TBI 患者的亚组分析表明，平衡盐组患者的死亡率显著高于生理盐水组。2022 年发表的危重成人患者平衡盐电解质溶液与生理盐水的比较试验（PLUS）^[1]也未发现两组间结局存在显著差异。但是，在其中一些大型 RCT 中观察到的小的死亡率差异是否会在更大的样本量下变得显著？并且随着这两项大型 RCT 的发布，累积的样本量是否达到 RIS？因此，我们进行一项 Meta 分析和 TSA 拟探索：在重症患者中，同生理盐水相比，使用平衡盐进行液体治疗是否能降低死亡率和/或 AKI 的发生。

第 2 章 材料与方法

2.1 注册和检索策略

该 Meta 分析方案已在 PROSPERO 上注册，注册号为 CRD42022304749，并且严格按照 Cochrane Handbook 进行^[15]。本研究系统地检索 Pubmed、Embase 数据库和 Cochrane Library 数据库，检索文献发表时间段为数据库建立到 2022 年 12 月 31 日，语言限定为英文。检索的关键词为“balanced crystalloid solutions”、“saline solution”、“fluid management”、“intensive care units”、“critically ill patients”等。

检索式:

PubMed:

1#: (Ringer*) AND (lactat* OR acetate* OR solution*)

2#: balance* OR buffer* OR balanced crystalloid solutions OR balanced salt solutions OR buffered crystalloids

3#: (“Plasma Lyte” OR Plasmalyte OR Plasma-Lyte OR Normosol OR Elo-Mel OR Elomel OR Sterofundin)

4#: normal saline OR 0.9% sodium chloride OR isotonic saline OR saline*

5#: ("intensive care units" (MeSH) OR "emergency service, Hospital"[MeSH] OR "critical illness"[MeSH] OR "intensive care" OR emergency OR "critical illness" OR "critically ill" OR "critical care" OR ICU OR 24-hour*)

(1# OR 2# OR 3#) AND 4# AND 5#

Embase:

1#: 'balanced salt solution'/exp OR balance*:ti, kw OR buffer*:ti, kw OR 'buffer'/exp

2#: 'acetic acid plus gluconate sodium plus magnesium chloride plus potassium chloride plus sodium chloride'/exp OR 'plasma lyt':ti, kw OR plasmalyt*:ti,kw OR ((low NEAR/3 chlorid*):ti,kw) OR ionolyt*:ti,kw OR jonolyt*:ti,kw OR sterofundin*:ti,kw OR isofundin*:ti,kw OR isolyte*:ti,kw OR normosol*:ti,kw OR plasmasol*:ti,kw OR ringerfundin*:ti,kw OR 'calcium chloride plus potassium

chloride plus sodium chloride'/exp OR 'krebs ringer*':ti,ab,kw OR ringers:ti,ab,kw OR ringer:ti,ab,kw OR 'ringer s':ti,ab,kw OR hartmann*:ti,ab,kw OR hartman*:ti,ab,kw OR 'krh solution*':ti,ab,kw OR 'ars solution*':ti,ab,kw

3#: 'sodium chloride'/exp OR saline:ti,ab,kw OR nacl*:ti,ab,kw OR 'sodium chlorid*':ti,ab,kw OR salt:ti,ab,kw OR ((high NEAR/3 chlorid*):ti,ab,kw

4#: 'infusion fluid'/exp OR 'solution and solubility'/exp OR 'crystalloid'/exp OR 'intravenous drug administration'/exp OR infusion*:ti,kw OR infusat*:ti,kw OR intravenous*:ti,kw OR crystalloid*:ti,kw OR fluid*:ti,kw OR solution*:ti,kw OR 'sodium chloride'/exp OR saline:ti,kw OR nacl*:ti,kw OR 'sodium chlorid*':ti,kw

(1# OR 2#) AND (3# OR 4#)

Cochrane Library:

(balance* OR buffer* OR balanced crystalloid solutions OR balanced salt solutions OR buffered crystalloids) AND (normal saline OR 0.9% sodium chloride OR isotonic saline OR saline*) AND (intensive care units OR critical illness OR intensive care OR critical illness OR critically ill OR critical care OR ICU)

2.2 纳入标准和排除标准

纳入标准：（1）研究对象为 ICU 接受液体治疗的成人患者；（2）比较静脉输注平衡盐与生理盐水的复苏和/或维持治疗；（3）研究报道了以下至少一项结局：死亡率、AKI 及新发 RRT 的发生率；（4）研究设计为 RCT。非 RCT、非危重症患者的试验以及担心有学术行为不端的试验被排除。

2.3 研究筛选

两名作者独立检查上述检索策略筛选出的文章的标题和摘要，以排除明显不相关的文章。如标题和摘要无法判断是否符合所选标准，则获取全文检查。获取潜在相关研究（由至少一名作者选择）的全文，进行全面评估。符合纳入标准的文章由两名作者分别评估，所有分歧经讨论解决。

2.4 数据提取

两名研究员独立对纳入研究进行数据提取，并且交叉核对结果，若存在分

歧，则由两位研究员商讨后决定。两名研究人员独立从入选研究中提取以下变量数据：研究第一作者、发表年份、研究中心个数、ICU 种类、样本量、人群基线特征（年龄、性别）、疾病严重程度、各疾病人数占比、平衡盐类型、累计输液量、死亡率、AKI 发生、新发 RRT 及血清氯离子浓度。若已发表的文献及附件未包含上述信息，研究人员尝试发送电子邮件联系通讯作者，以获取相关数据。

2.5 文献质量评价

本研究使用 Cochrane 偏倚风险工具对所有纳入研究进行的偏倚风险评估^[16]。Cochrane 偏倚风险工具由 Cochrane 手册推荐，从随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚 5 个方面进行偏倚风险评估。两名作者评估各试验的偏倚风险，若评估的偏倚存在差异，两名作者进行讨论并达成共识。每个领域的偏倚风险可分为三个等级：“低风险”、“有一定风险”及“高风险”。如果所有领域的偏倚风险评价结果都是“低风险”，那么整体偏倚风险就是“低风险”；如果有的领域的偏倚风险评价结果为“有一定风险”且不存在“高风险”的领域，那么整体偏倚风险为“有一定风险”；只要有一个领域偏倚风险评价结果是“高风险”，那么整体偏倚风险就是“高风险”。

2.6 研究结局和亚组分析

研究主要结局为最长随访时间死亡率，次要结局包括 AKI 发生率、新发 RRT 的发生率及血清氯化物水平。若研究数据不能合并效应值，我们仅对该结局进行系统综述。为了探索治疗效果的异质性，我们预计按照年龄、疾病严重程度、疾病种类进行亚组分析。

2.7 统计分析

我们采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。定性资料采用 RR 为效应指标，定量资料采用 WMD 或 SMD 为效应指标，各效应值均给出其点估计值和 95% CI。以 $P < 0.05$ 有统计学意义。异质性 I^2 进行判断，当 $I^2 \leq 50\%$ 时，认为各研究间异质性较小，采用固定效应模型；当 $I^2 > 50\%$ 时，认为各研究间异质性较大，

采用随机效应模型。采取逐个剔除法以及合并低偏倚风险文献进行敏感性分析，评价 Meta 分析结果的稳定性。使用亚组分析或敏感性分析评估异质性来源，使用漏斗图评估潜在的发表偏倚。

TSA 是为避免 Meta 分析出现假阳性及假阴性结果而开发的统计方法^[17]。首先，TSA 计算出根据异质性调整的目标样本量，称为 RIS，后者基于对预定临床意义效应的检测得出。RIS 类似随机对照试验中的目标样本量。其次，通过 α 消耗函数建立 TSA 监测边界。第三，对各试验行 Z 检验，建立累积 Z 曲线。如图 1 所示，当曲线穿过了传统界值，但是未跨过 TSA 界值，也未达到 RIS，传统的 Meta 分析得出阳性的结论可能是假阳性，需要纳入更多的试验进一步验证（A）；当曲线既穿过传统界值又穿过 TSA 界值，虽未达到 RIS，但可以提前得到肯定的结果，不需要纳入更多的研究进行分析（B）；当曲线既没有穿过传统界值也没有跨过 TSA 界值，且未达到 RIS，此时的阴性结果可能是假阴性，需要纳入更多的试验进一步验证（C）；当曲线已跨过 RIS，但两组间未见统计学差异，可认为是阴性结果（D）^[18]。

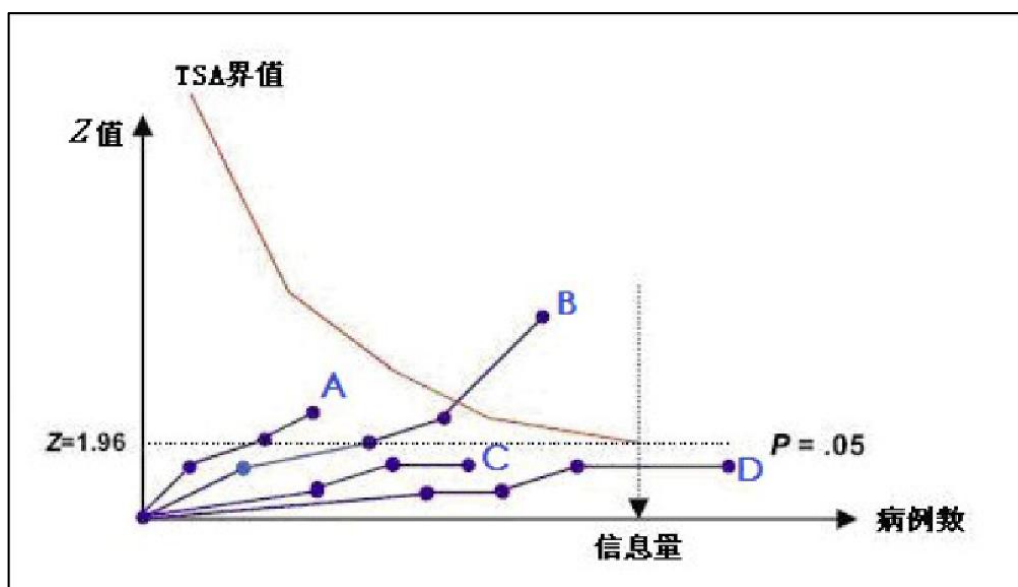


图 1 TSA 结果示意图

第3章 结果

3.1 文献检索结果

初检共检索出 1352 篇文献，剔除重复后获得 322 篇文献，通过阅读标题及摘要去除 271 篇，剩余 51 篇文献通过阅读全文进行确定，排除非 RCT、未报道相关结局、干预措施不相符及重复发表，最终纳入 8 篇文献进行 Meta 分析。文献筛选流程及结果见图 2。

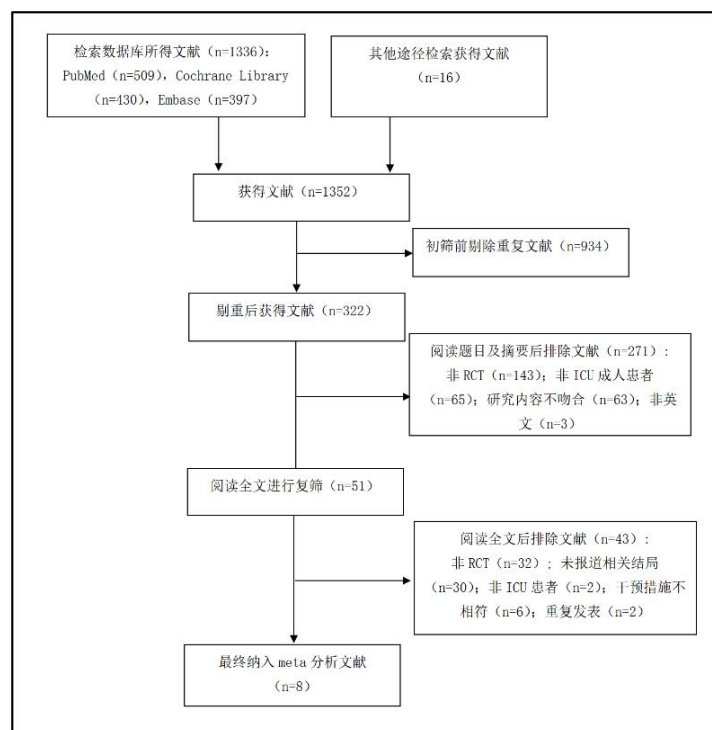


图 2 文献筛选流程图

3.2 研究特征与质量评价

本 Meta 分析共纳入 8 项试验^[1, 14, 19-24]，共计 35456 例患者。表 1 列出 Meta 分析纳入 RCT 的基线特征，表 2 列出每项 RCT 入组患者的基线特征。其中 1 项试验^[24]仅获取摘要，但其摘要报道了相关结局。8 项试验研究对象均为 ICU 患者。6 项试验^[1, 14, 19-21, 23]报道脓毒症患者的占比，3 项试验^[14, 19, 23]报道 TBI 患者的占比，6 项试验^[1, 14, 19-21, 23]报道入组后 24 小时的输液量，7 项试验^[1, 14, 19-23]

报道干预期间的输血量。对于主要结局最长随访期死亡率，2项试验^[1, 14]报道90天死亡率，2项试验^[19, 20]报道60天死亡率，1项试验^[22]为30天死亡率，2项^[21, 23]为住院期间死亡率，其余1项^[24]未明确说明随访时间。3项试验^[1, 14, 23]使用APACHE II评分评估入组患者的疾病严重程度，1项^[22]使用ISS评分。5项试验^[1, 14, 19, 21, 23]在综合性ICU进行，1项试验^[20]在内科ICU进行，1项^[22]在创伤ICU进行，另外1项^[24]仅纳入ICU休克患者，未对ICU及休克进行分类。2项试验^[22, 24]使用晶体液作为复苏液，在干预期间输注大量液体，见表1。

总体而言，最近发布的PLUS试验^[1]和BaSICS试验^[14]在患者特征基线及干预措施最为“相似”。因此，我们简要比较两项试验的人群特点。BaSICS试验和PLUS试验总共将16000多名危重症患者随机分配到平衡盐或生理盐水治疗组。PLUS试验纳入的患者基线时的病情较BaSICS试验的患者更严重，APACHE II评分中位数在BaSICS中为12，在PLUS中为19，且更高比例的患者接受了机械通气（74.3% vs 40.4%）。此外，PLUS试验纳入人群的平均肌酐基线更高（1.44mg/dL vs 1.2mg/dL）。PLUS试验中的患者在前7天内接受了更多的晶体液，生理盐水组患者约输注了4.85L的生理盐水，而平衡盐组患者约输注了5.1L的平衡盐。BaSICS试验中两组患者分别接受了约3.0L平衡盐或生理盐水。

本研究共纳入8项试验，采用Cochrane提供的标准对研究进行质量评估，见图3和图4。6项试验^[1, 14, 19-21, 23]被认为是低偏倚风险，1项试验^[22]在结局测量方面被认为是偏倚风险不明。我们仅获得Ratanarat等人发表的文献的摘要^[24]，5个方面均被认为是偏倚风险不明。

Zampieri 2021	Young 2015	Young 2014	Verma 2016	Semler 2018	Semler 2017	Ratanarat 2017	Finfer 2022	
+	+	+	+	+	+	?	+	Bias arising from the randomization process
+	+	+	+	+	+	?	+	Bias due to deviations from intended interventions
+	+	+	+	+	+	?	+	Bias due to missing outcome data
+	+	?	+	+	+	?	+	Bias in measurement of the outcome
+	+	+	+	+	+	?	+	Bias in selection of the reported result
+	+	?	+	+	+	?	+	Overall

图3 文献质量评价

第 3 章 结果

表 1 纳入研究基线特征

文献	发表时间	ICU 类别	研究中 心个数 (个)	样本量	液体治疗				研究干预期	研究主要结局	死亡率最长随 访时间
					液体复苏 /液体治疗	平衡盐种类	入组 24 小时平 均输液量 BS/NS (ml)	干预期累积平 均输液量 BS/NS (ml)			
Finfer et al.	2022	综合性 ICU	53	5037	液体治疗	Lactated ringer's	1609/1522	3900/3700	ICU 住院期	90 天死亡率	90 天
Zampieri et al	2021	综合性 ICU	75	10520	液体治疗	Plasma-Lyte 148	2078/2096	4100/4100	ICU 住院期间	90 天死亡率	90 天
Semler et al	2018	综合性 ICU	1	15802	液体治疗	Lactated Ringer's/ Plasma-Lyte 148	-	1000/1020	30 天	30 天内主要不 良肾脏事件的发生	60 天
Ratanarat et al	2017	ICU	NR	181	液体复苏	Sterofundin	-	11158/11189	72 小时	7 天内 AKI 的 发生率	NR
Semler et al	2017	内科 ICU	1	974	液体治疗	Lactated Ringer's/ Plasma-Lyte 148	1597/1238	1600/1400	30 天	30 天内主要不 良肾脏事件的发生	60 天
Verma et al	2016	综合性 ICU	3	67	液体治疗	Plasma-Lyte 148	1090/1275	2900/3400	ICU 住院期间	4 天内剩余碱峰 值	住院期间
Young et al	2015	综合性 ICU	2	2278	液体治疗	Plasma-Lyte 148	1226/1431	2000/2000	ICU 住院期间	RRT 的发生率	住院期间
Young et al	2014	创伤 ICU	1	165	液体复苏	Plasma-Lyte A	-	10300/9000	24 小时	第一天剩余碱的 变化	30 天

第 3 章 结果

表 2 纳入研究人群的基线特征

研究	Finfer2022	Zampieri2021	Semler2018	Ratanarat2017	Selmer2017	Verma2016	Young2015	Young2014
平均年龄 (岁)	62	61	58	-	57	63	61	39
男性 (人, %)	3089 (61.33)	586 (55.84)	9097 (57.57)	-	514 (52.77)	42 (62.69)	1485 (65.19)	35 (21.21)
疾病严重程度 APACHEII	19	12	-	-	-	20	14	23 ^{&}
接受机械通气	3742 (74.29)	4644 (44.14)	5454 (34.51)	-	329 (33.78)	38 (56.72)	1499(65.80)	-
AKI	-	-	1324 (8.38)	-	183 (18.79)	-	-	0 (0)
RRT	101(2%)	-	784(4.97)	-	86 (8.83)	2 (2.99)	-	-
疾病种类								
脓毒症	2117 (42.03)	1981 (18.83)	2336 (14.78)	-	260 (26.69)	7 (10.45)	84 (3.69)	-
TBI	0 (0)	483 (4.59)	1363 (8.62)	-	-	-	57 (2.50)	-
创伤	415 (8.23)	-	-	-	-	2 (2.99)	101 (4.41)	-
^{&} 创伤评分								

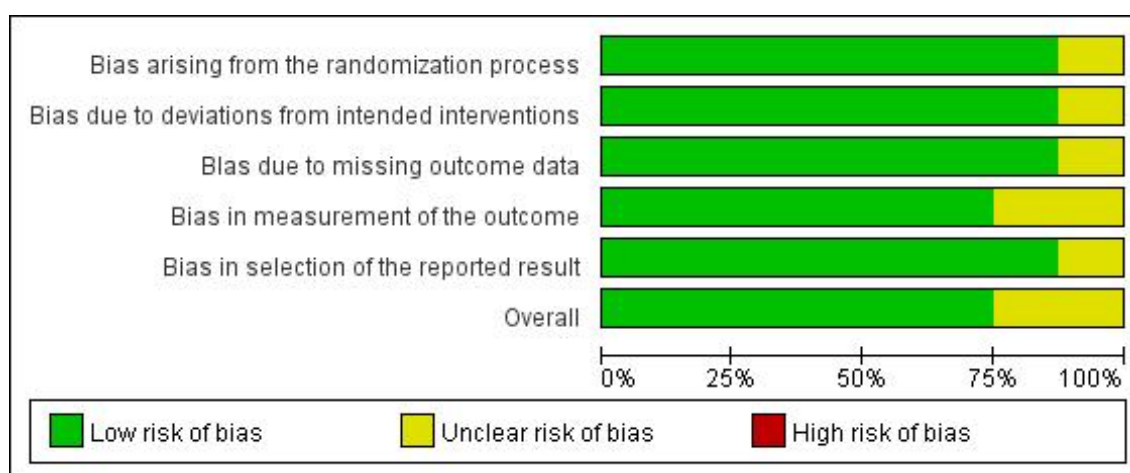


图4 偏倚风险评估

3.3 Meta 分析结果

3.3.1 最长随访期死亡率

7项试验^[1, 14, 19-23]报道患者死亡率，共计34517例患者，各试验之间无显著异质性（ $P=0.009$ ， $I^2=0\%$ ），故采用固定效应模型。结果显示，平衡盐组与生理盐水组两组间死亡率无显著差异（RR: 0.93; 95% CI 0.86–1.02; $P=0.09$ ），见图5。RIS的估算基于以下统计学指标：I类错误概率5%、相对危险度降低2.90%和对照组事件发生率18.20%。TSA结果显示RIS为33411例，目前Meta分析累积样本量为34517，超过了RIS，但累积的Z值未穿过传统界值和TAS界值，TSA结果支持meta分析的结果，见图6。

3.3.2 肾脏相关结局

有7项试验^[14, 19-24]提供了AKI发生率的数据，共计24593例。生理盐水组与平衡盐组AKI的发生率无统计学差异（RR: 0.97; 95% CI 0.90–1.01; $P=0.08$; $I^2=0\%$ ），见图7。有7项试验^[1, 14, 19-23]提供了新发RRT的数据，共计33830例。同生理盐水相比，平衡盐并未减少重症患者的新发RRT的发生率（RR: 0.93; 95% CI 0.93–1.02; $P=0.11$; $I^2=19\%$ ），见图8。

2022年发表的PLUS试验^[1]未提供AKI的发生率，其比较了两组间ICU住院期间肌酐水平最大增幅。平衡盐组血清肌酐水平的平均最大增值为 0.41 ± 1.06 mg/dL，生理盐水组为 0.41 ± 1.02 mg/dL，差异为0.01 mg/dL（95% CI, -0.05至0.06）^[1]。

3.3.3 血清氯离子水平

PLUS 试验中，同生理盐水组相比，平衡盐组的血清氯化物水平显著降低（Mean difference: -1.99; 95% CI-2.21 至 -1.76）^[1]。BaSICS 试验显示平衡盐组的患者比生理盐水组患者的氯离子水平更低（ $P<0.001$ ）^[14]。2018 年 Semler 等人发表的 RCT 表明，平衡盐组中血浆氯化物浓度比生理盐水组低（ $P<0.001$ ）^[19]。2017 年发表的研究比较了随机化 30 天内最高的血浆氯化物水平，生理盐水组显著高于平衡盐组（ $P = 0.03$ ）^[20]。



图 5 最长随访时间死亡率森林图。平衡盐组患者 17332 例，生理盐水组 17185 例，病死率分别为 17.43%（3021/17332）和 18.05%（3128/17185）。同生理盐水相比，平衡盐不能降低 ICU 患者死亡率（RR=0.96，95%CI 0.92~1.01， $P=0.09$ ）。

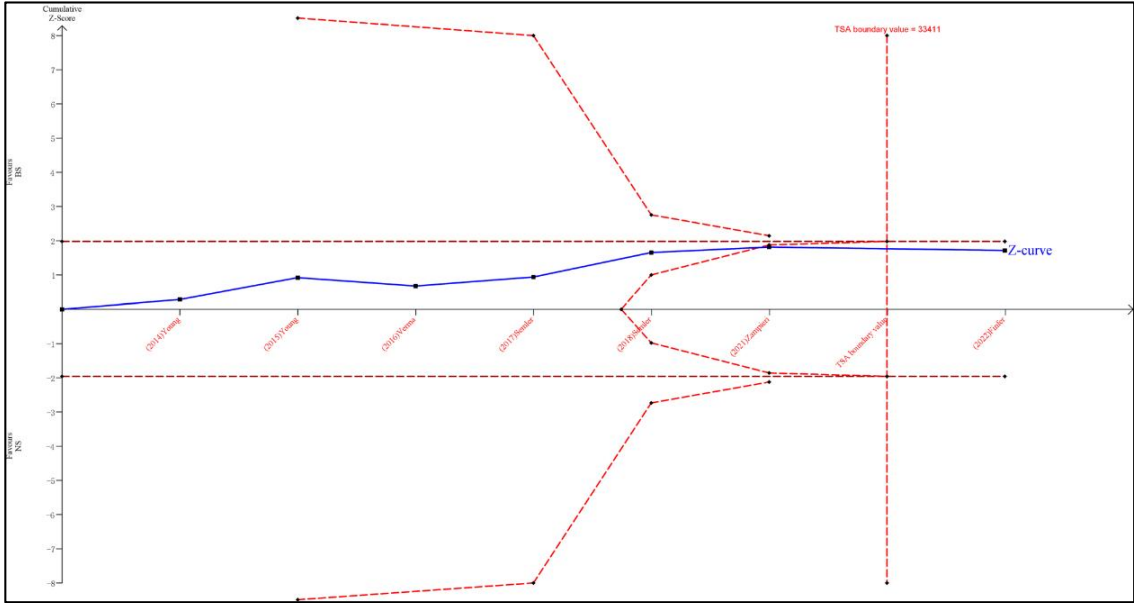


图 6 同生理盐水相比，平衡盐对重症患者死亡率的试验序贯分析。I 类错误风险控制在 5%，检验效能为 80%。蓝色线是累积 Z 曲线，每个黑点代表 1 项试验。红色水平虚线代表 Z 分数+2 和-2，表示传统显著性 P 值为 0.05，图红色斜线代表无效区域 TSA 界限。图中 Z 曲线既没有穿过传统界值也没有跨过 TSA 界值，且累计的信息量达到 RIS（33411），因此干预组和对照组疗效没有统计学差异，无需更多的试验来证明。

第3章 结果

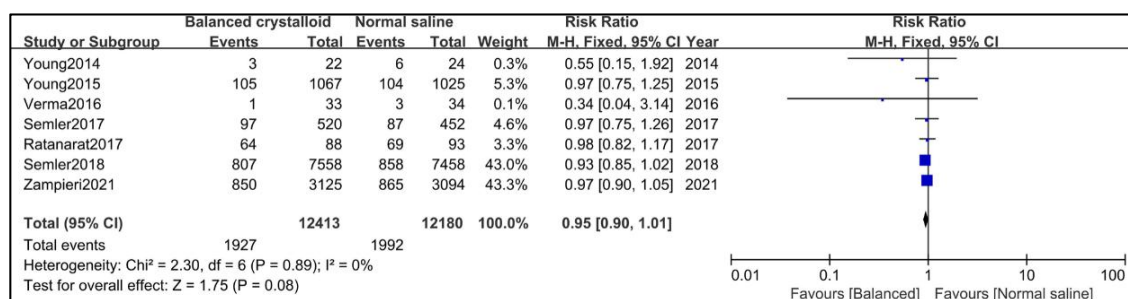


图 7 AKI 发生率的森林图。平衡盐组患者 12413 例，生理盐水组 12180 例，AKI 发生率分别为 15.89%（1927/12413）和 16.35%（1992/12180）。同生理盐水相比，平衡盐不能降低 ICU 患者 AKI 的发生率（RR=0.95，95%CI 0.90~1.01， $P=0.08$ ）。



图 8 新发需要 RRT 的森林图。平衡盐组患者 17002 例，生理盐水组 16828 例，新发 RRT 发生率分别为 5.64%（959/17002）和 6.09%（1024/16828）。同生理盐水相比，平衡盐不能降低 ICU 患者新发 RRT 的发生率（RR=0.93，95%CI 0.86~1.02， $P=0.11$ ）。

3.4 敏感性分析及亚组分析

对主要结局进行敏感性分析，逐一剔除各单项研究，结局并未发生改变。排除 2 项偏倚风险不明的文献，重新合并效应值进行敏感性分析。结果显示：两组患者在死亡率结局上与未排除前的 meta 分析结果一致，说明敏感性低，结果较为稳健可靠，见图 9。

虽然我们进行了严格的文献检索及数据提取，但只能对脓毒症患者及 TBI 患者进行亚组分析。有 3 项试验^[14, 19, 23]提供了 TBI 患者的数据，共计纳入 1906 名患者。亚组分析表明，同生理盐水相比，平衡盐可增加 TBI 患者的死亡风险（RR: 1.24; 95% CI 1.02–1.50; $P=0.03$; $I^2=7\%$ ），见图 10。有 4 项试验^[1, 14, 19, 23]提供了非 TBI 患者数据，共计 31524 名患者。其中，Finfer 等人在 2022 年发表的 RCT 研究^[1]中排除 TBI 的患者，4846 名患者均为非 TBI 患者。该亚组分析表明，平衡盐可降低非 TBI 患者的死亡风险（RR: 0.94; 95% CI 0.90–0.99; $P=0.02$; $I^2=0\%$ ），见图 10。4 项试验^[1, 14, 19, 23]提供脓毒症患者的数据，共计 6501 名脓毒

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/85521111243011043>