

血必净治疗 MODS 患者疗效的 Meta 分析

宋瑞霞 董晨明 王翠婷 张虹 杨朝辉

730030 甘肃兰州,兰州大学第二医院外科 ICU

通讯作者:董晨明, Email: dongcm0608@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.006

【摘要】 目的 系统评价血必净注射液治疗多器官功能障碍综合征(MODS)的疗效。方法 以血必净、多器官功能障碍综合征、多器官功能障碍、多器官功能不全综合征、多器官功能衰竭等为关键词,在美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane Library、荷兰医学文摘 Embase 数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)及万方数据库中,系统检索从建库至 2018 年 3 月 4 日公开发表的有关比较血必净注射液与常规西医治疗 MODS 疗效的随机对照临床试验(RCT)。对照组给予常规西医治疗,包括病因治疗、抗菌药物治疗、机械通气、营养支持以及维持水、电解质、酸碱平衡等综合治疗;试验组给予常规西医治疗联合血必净注射液。结局指标包括 7 d 和 28 d 病死率、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、Marshall 评分、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板、活化部分凝血活酶时间(APTT)及凝血酶原时间(PT)。由 2 位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析;采用漏斗图分析各项研究发表偏倚情况。结果 最终纳入 35 项 RCT、共 2 131 例患者,其中试验组 1 076 例,对照组 1 055 例。Meta 分析结果显示,与对照组相比,试验组可明显降低 MODS 患者病死率[7 d 病死率:优势比(OR)=0.42,99% 可信区间(99%CI)=0.26~0.69, $P<0.000\ 01$;28 d 病死率:OR=0.31,99%CI=0.21~0.45, $P<0.000\ 01$],并可明显降低 APACHE II、Marshall 评分[APACHE II:均数差(MD)=3.24,99%CI=2.00~4.49, $P<0.000\ 01$;Marshall 评分:MD=1.95,99%CI=0.50~3.40, $P=0.000\ 5$];同时试验组清除 IL-6 和 TNF- α 、提升血小板及改善 PT 的效果均较对照组更好(IL-6:MD=5.56,99%CI=1.44~9.68, $P=0.000\ 5$;TNF- α :MD=4.97,99%CI=3.44~6.50, $P<0.000\ 01$;血小板:MD=-50.79,99%CI=-74.84~-26.74, $P<0.000\ 1$;PT:MD=4.55,99%CI=3.96~5.14, $P<0.000\ 01$),但在改善 APTT 方面未显示出明显优势(MD=0.96,99%CI=-5.08~7.00, $P=0.68$)。漏斗图分析显示,各项研究的效应点大致以合并效应量为中心,大体呈对称分布的“倒漏斗”型,但由于纳入研究数量偏少,尚不能完全排除文献发表偏倚。结论 血必净可能通过其较强的清除细胞因子、提升血小板和改善凝血功能的能力来实现对 MODS 患者器官功能的保护作用,从而降低病死率,改善预后。

【关键词】 血必净注射液; 多器官功能障碍综合征; Meta 分析; 随机对照试验

Effectiveness of Xuebijing in treatment of multiple organ dysfunction syndrome: a Meta analysis Song Ruixia,

Dong Chenming, Wang Cuiting, Zhang Hong, Yang Zhaohui

Department of Surgical Intensive Care Unit, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Dong Chenming, Email: dongcm0608@163.com

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the effect of Xuebijing injection in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** With the keywords including Xuebijing, multiple organ dysfunction syndrome, multiple organ dysfunction and multiple organ failure, PubMed, the Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine (CBM), VIP and Wanfang Data from the database start until March 4th, 2018 were searched for relevant randomized controlled trials (RCTs) related to Xuebijing injection combined conventional treatment versus conventional treatment alone for MODS. The control group received conventional western medicine treatment, including etiological treatment, antibiotics, mechanical ventilation, nutritional support, and comprehensive treatment to maintain fluid, electrolyte, acid and alkali balance. The experimental group was given traditional western medicine combined with Xuebijing injection. The observation parameters included 7-day and 28-day mortality, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and Marshall score, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), the number of platelets, activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT). According to the inclusion and exclusion criteria, two evaluators independently screened the literature, extracted data and evaluated the methodological quality of the included studies. RevMan 5.3 software was used for Meta analysis. Funnel plot was used to analyze publication bias. **Results** A total of 35 RCTs and 2 131 patients were enrolled, including 1 076 in the experimental group and 1 055 in the control group. The results of Meta analysis showed that compared with control group, Xuebijing combined conventional treatment was in favor to decrease the mortality of patients with MODS [7-day mortality: odds ratio (OR) = 0.42, 99% confidence interval (99%CI) = 0.26-0.69, $P < 0.000\ 01$; 28-day mortality: OR = 0.31, 99%CI = 0.21-0.45, $P < 0.000\ 01$], also could obviously reduce critical condition degree of APACHE II score and the organ function of Marshall score [APACHE II: mean difference (MD) = 3.24, 99%CI = 2.00-4.49, $P < 0.000\ 01$; Marshall score: MD = 1.95, 99%CI = 0.50-3.40, $P = 0.000\ 5$]. Meanwhile, the

results of conventional western medicine combined with Xuebijing in the removal of IL-6 and TNF- α , platelets increase and improvement of PT were better than those of conventional western medicine (IL-6: $MD = 5.56$, $99\%CI = 1.44-9.68$, $P = 0.0005$; TNF- α : $MD = 4.97$, $99\%CI = 3.44-6.50$, $P < 0.00001$; platelets: $MD = -50.79$, $99\%CI = -74.84$ to -26.74 , $P < 0.0001$; PT: $MD = 4.55$, $99\%CI = 3.96-5.14$, $P < 0.00001$), however, there was no obvious advantage in improving APTT ($MD = 0.96$, $99\%CI = -5.08-7.00$, $P = 0.68$). The analysis of funnel map showed that the effect points of various studies were mainly centered on the amount of combined effect, and the "inverted funnel" type was generally symmetrical distribution. However, because the number of the included studies was less, the literature bias could not be completely eliminated.

Conclusion Xuebijing injection may through its strong cytokines clearance, platelet increase and blood coagulation improvement to protect the organ function in patients with MODS, so as to reduce the mortality and improve the prognosis.

【Key words】 Xuebijing injection; Multiple organ dysfunction syndrome; Meta-analysis; Randomized controlled trial

多器官功能障碍综合征(MODS)指机体在遭受严重的脓毒症、创伤、烧伤或炎性损害等急性病变持续至少24 h后,同时或序贯发生2个或以上器官功能障碍,以致无法维持内环境平衡的一组临床综合征。MODS具有发病急、病情进展快、病死率高的特点,是急危重症患者的常见死亡原因。随着对MODS发病机制认识的深入,中西医结合“菌毒并治”理论逐步形成并深入完善^[1]。近年来国内陆续有报道显示,血必净在治疗MODS方面取得了良好的效果。从中医角度讲,MODS的病理基础是血瘀毒结,而血必净具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用,符合中医辨治理论。为此,本研究对近年来公开发表的有关血必净治疗MODS疗效的随机对照临床试验(RCT)进行系统评价,以期为其临床应用提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准: ①研究类型为RCT,无论是否采用分配隐藏或盲法。②研究对象为临床诊断为MODS的患者;年龄>18岁;国籍、性别、种族、居住地不限。③干预措施:对照组给予常规西医治疗,包括病因治疗、抗菌药物治疗、机械通气、营养支持以及维持水、电解质、酸碱平衡等综合治疗;试验组给予常规西医治疗联合血必净注射液。④结局指标:7 d和28 d病死率;急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)和Marshall评分;白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α);血小板;活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)。

1.2 文献排除标准: 仅有摘要而无全文;重复发表;数据不全或无法获取数据。

1.3 文献检索策略: 用计算机检索美国国立医学图书馆PubMed数据库、Cochrane Library、荷兰医学文摘Embase数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)及万方数据

库,查找所有关于血必净治疗MODS疗效的RCT,检索时限为建库至2018年3月4日;同时手工检索纳入文献的参考文献。采用主题词、关键词进行检索:中文检索词包括血必净、多器官功能障碍综合征、多器官功能障碍、多器官功能不全综合征、多器官功能衰竭、MODS;英文检索词包括Xuebijing、multiple organ dysfunction syndrome、multiple organ failure。

1.4 文献筛选、资料提取与质量评价: 由2位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量,如遇分歧则讨论解决。资料提取内容包括:①研究的基本信息,包括文题、作者、发表时间等;②研究设计类型;③试验组和对照组情况,包括病例数、年龄;④结局指标。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评价工具,从随机分配方法、分配隐藏、盲法、基线可比性、退出与失访5个方面评价纳入研究的偏倚风险。将纳入研究分为3个等级:①A级(低度偏倚):所有评价标准均能完全满足;②B级(中度偏倚):其中任意一条或多条质量评价标准仅为部分满足,即不清楚;③C级(高度偏倚):其中任意一条或多条质量评价标准完全不满足。

1.5 统计学方法: 采用Cochrane协作网RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料以优势比(OR)及其99%可信区间(99%CI)为效应分析统计量,连续性资料测量方法相同则以均数差(MD)及其99%CI为效应分析统计量。采用 χ^2 检验和 I^2 检验进行异质性检验。若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,提示各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.1$ 、 $I^2 \geq 50\%$,说明各研究间异质性较大,对其异质性来源进行分析,若无明显的临床异质性则采用随机效应模型进行Meta分析。采用漏斗图分析各项研究的发表偏倚情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

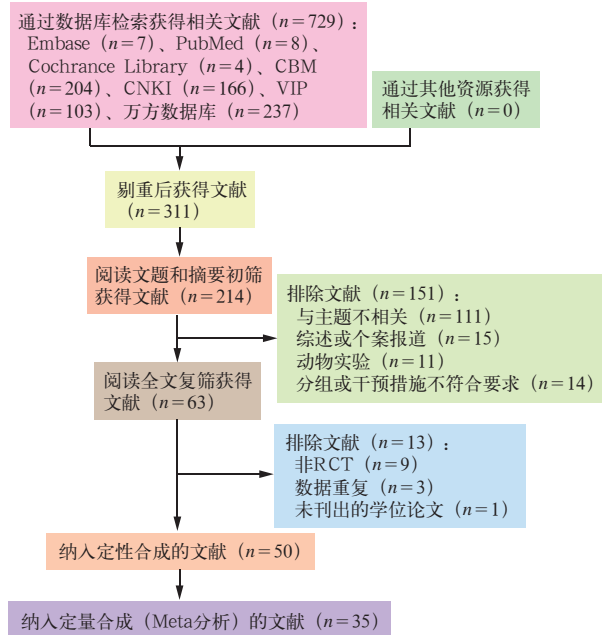
2 结果

2.1 文献检索结果:初检文献 729 篇,根据纳排标准,最终纳入 35 项 RCT^[2-36]、共 2 131 例患者,试验组 1 076 例,对照组 1 055 例。文献纳入流程见图 1。纳入的 35 项 RCT 研究发表于 2005 至 2018 年,均为中文文献;试验组 28 d 病死率 3.33%~43.40%,对照组 14.29%~72.70%,纳入研究基本特征见表 1。

2.2 纳入文献质量评价:纳入 35 项 RCT 的评价等级均为 B 级,说明文献质量均较高。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病死率(图 2~3):8 项 RCT 报道了 7 d 病死率,各研究间不存在异质性;17 项 RCT 报道了 28 d 病死率,各研究间亦不存在异质性。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组患者 7 d、28 d 病死率均明显低于对照组(均 $P < 0.000 01$)。提示血必净降低 MODS 患者病死率的效果较常规西医治疗更好。



注: MODS 为多器官功能障碍综合征, RCT 为随机对照临床试验

图 1 血必净治疗 MODS 患者疗效的 Meta 分析文献纳入流程

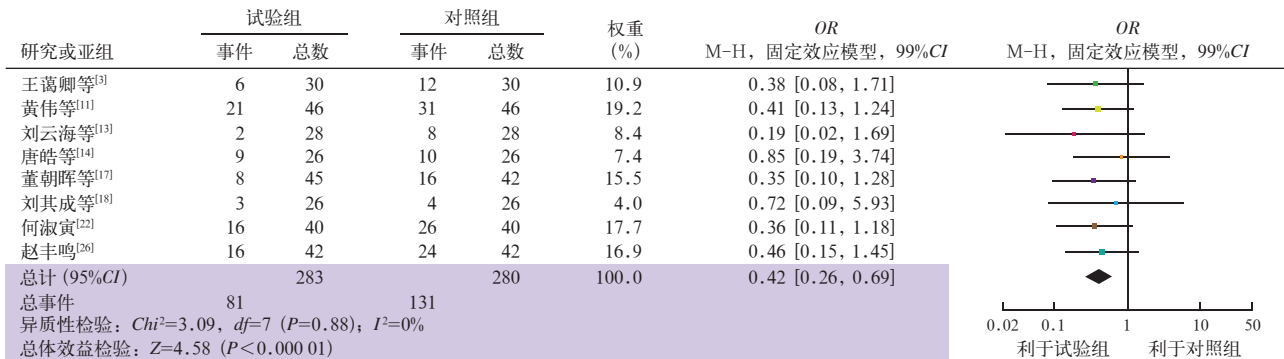


图 2 血必净对 MODS 患者 7 d 病死率影响的 Meta 分析

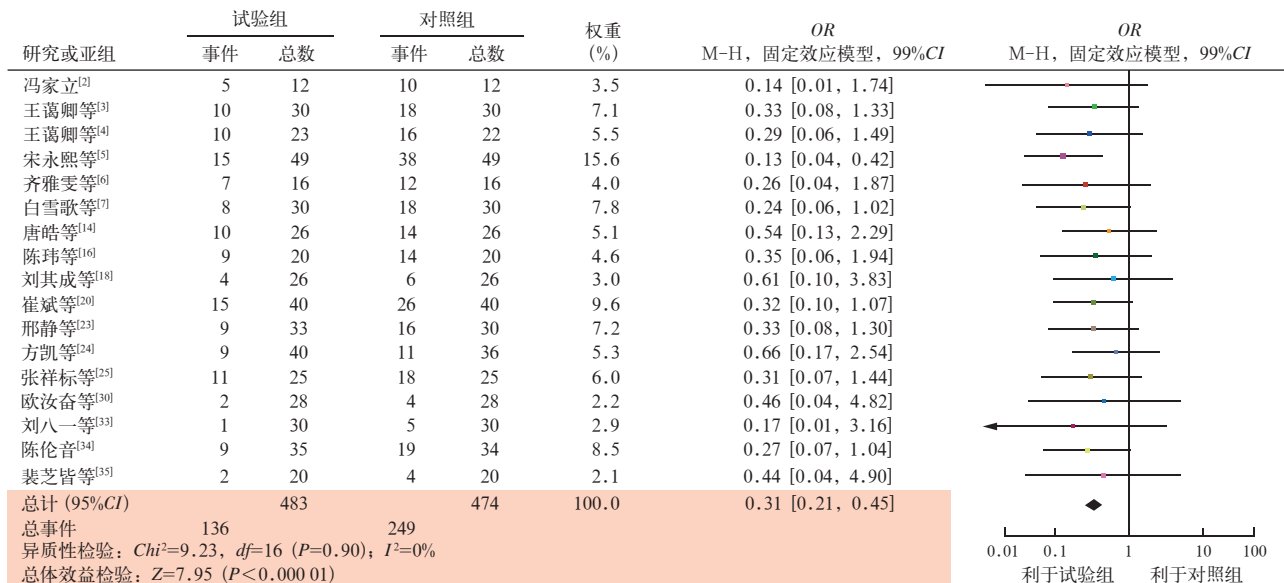


图 3 血必净对 MODS 患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析

表1 血必净治疗 MODS 患者疗效的 Meta 分析纳入研究的基本特征

纳入研究	例数(例)		年龄(岁,均值或 $\bar{x}\pm s$)		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
冯家立 ^[2]	12	12	56	52	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,10 d)	常规治疗	①
王嵩卿等 ^[3]	30	30	50.77±16.98	58.60±14.33	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 200 mL 静滴,每日1次,7~14 d]	常规治疗	①②③
王嵩卿等 ^[4]	23	22	51.92±17.31	52.75±14.34	常规治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日3次,7 d)	常规治疗	①④⑤
宋永熙等 ^[5]	49	49	64	56	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,10 d)	常规治疗	①
齐雅雯等 ^[6]	16	16	62	54	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,12 d)	常规治疗	①
白雪歌等 ^[7]	30	30	52.7	56.8	常规治疗+血必净(200 mL 静滴,每日1次,30 d)	常规治疗	①
蒋华等 ^[8]	20	20	68.35±15.84	70.25±15.62	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 100 mL 静滴,每日1次,7 d]	常规治疗	⑥
付素珍 ^[9]	31	30	43.5	42.0	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,14 d)	常规治疗	④⑤
古旭云等 ^[10]	63	63	68.92±10.01	69.10±9.73	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 100 mL 静滴,每日1次,7 d]	常规治疗	⑤⑦
黄伟等 ^[11]	46	46	45.98±10.54	48.05±11.64	常规治疗+血必净(50 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	②③⑥⑦⑧⑨
梁道业等 ^[12]	17	15	50.16±12.72(整体)		常规治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	⑥
刘云海等 ^[13]	28	28	41.6±27.0(整体)		常规治疗+血必净(5%葡萄糖 250 mL+血必净 50 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	②
唐皓等 ^[14]	26	26	60.48±8.18	59.40±7.72	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 100 mL 静滴,每日2次,10 d]	常规治疗	①②
周荣斌等 ^[15]	30	28	69.9±9.5(整体)		常规治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	③⑥
陈玮等 ^[16]	20	20	65	58	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,12 d)	常规治疗	①④⑤
董朝晖等 ^[17]	45	42	43.3±16.0	42.7±19.0	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	②③④⑤
刘其成等 ^[18]	26	26	39.72±15.34	37.20±14.87	常规西医治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日2次,14 d)	常规治疗	①②
张宝民等 ^[19]	26	26	38~73(整体范围)		常规治疗+血必净(50 mL 静滴,每日2次,10 d)	常规治疗	④⑤
崔斌等 ^[20]	40	40	56.78±10.80	57.12±10.60	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 50 mL 静滴,每日1次,7 d]	常规治疗	①
陈大勇等 ^[21]	10	9	47.5±8.8(整体)		常规治疗+血必净(50 mL 静滴,每日2次,5 d)	常规治疗	③④⑤⑦⑧⑨
何淑寅 ^[22]	40	40	55.85±10.05	58.16±11.32	常规治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日1次,7 d)	常规治疗	②③⑥⑦⑧⑨
刑静等 ^[23]	33	30	58.63±21.25	47.82±21.98	常规治疗+血必净[NS(未说明剂量)+血必净 100 mL 静滴,每日2次,10 d]	常规治疗	①③⑥
方凯等 ^[24]	40	36	52.4±13.7	51.5±13.3	常规西医治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 100 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗	①③④⑤
张祥标等 ^[25]	25	25	71.7±11.9	69.5±11.8	常规治疗+CRRT+血必净(NS 100 mL+血必净 50 mL 静滴,每日2次,7 d)	常规治疗+CRRT	①④⑤
赵丰鸣 ^[26]	42	42	36.2±10.4(整体)		常规治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 50 mL 静滴,每日2次,10 d)	常规治疗	②④⑤
贺艳阳等 ^[27]	60	60	49.62±7.32(整体)		常规治疗+UTI+血必净(50 mL 静滴,每日2次,14 d)	常规治疗+UTI	⑧⑨
李松等 ^[28]	16	16	52.42±18.82	51.78±18.37	常规西医治疗+血必净(NS 100 mL+血必净 50~100 mL 静滴,每日1次,7 d)	常规治疗	⑥⑦
莫雪莲等 ^[29]	18	17	35.78±16.94	35.17±17.32	常规治疗+血必净(50~100 mL 静滴,每日1次,7 d)	常规治疗	⑥⑦
欧汝奋等 ^[30]	28	28	71.7±11.9	69.5±11.8	常规治疗+血必净(50~100 mL 静滴,每日1次,7 d)	常规治疗	①③④⑤⑦⑧⑨
欧汝奋等 ^[31]	28	28	51.8±19.2	52.6±18.2	常规治疗+血必净(50~100 mL 静滴,每日1次,7 d)	常规治疗	⑥
王志方等 ^[32]	26	24	47.32±13.18	46.50±13.26	常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,14 d)	常规治疗	⑥⑦
刘八一等 ^[33]	30	30	41.80±10.60	42.30±11.40	常规治疗+血必净(50 mL 静滴,每日3次,5 d)	常规治疗	①
陈伦音 ^[34]	35	34	37.4±5.7	33.0±5.5	常规治疗+UTI+血必净(100 mL 静滴,每日2次,10 d)	常规治疗+UTI	①⑤
裴芝皆等 ^[35]	20	20	69.5±5.7(整体)		常规治疗+血必净(100 mL 静滴,每日2次,7 d; 100 mL 灌肠,每日1次,3 d)	常规治疗	①
邓增等 ^[36]	47	47	68.3±6.8	69.2±6.6	常规治疗+CVVH+血必净(100 mL 静滴,每日3次,7 d)	常规治疗+CVVH	⑤⑦

注: MODS 为多器官功能障碍综合征, NS 为生理盐水, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, UTI 为乌司他丁, CVVH 为连续静-静膜血液滤过; ① 为 28 d 病死率, ② 为 7 d 病死率, ③ 为急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II), ④ 为白细胞介素-6(IL-6), ⑤ 为肿瘤坏死因子- α (TNF- α), ⑥ 为 Marshall 评分, ⑦ 为血小板, ⑧ 为活化部分凝血活酶时间 (APTT), ⑨ 为凝血酶原时间 (PT)

2.3.2 APACHE II (表 2): 9 项 RCT 报道了 APACHE II, 各研究间存在异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 试验组治疗后 APACHE II 明显低于对照组 ($P < 0.000 01$)。提示血必净改善 MODS 患者 APACHE II 的效果较常规西医治疗更好。

2.3.3 Marshall 评分(表 2): 10 项 RCT 报道了 Marshall 评分, 各研究间有异质性。用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 试验组治疗后 Marshall 评分明显低于对照组 ($P = 0.000 5$)。提示血必净改善 MODS 患者 Marshall 评分的效果较常规西医治疗更好。

2.3.4 IL-6(表 2): 10 项 RCT 报道了 IL-6, 各研究间有异质性。用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 试验组治疗后 IL-6 明显低于对照组 ($P = 0.000 5$)。提示血必净清除 IL-6 的效果较常规西医治疗更好。

2.3.5 TNF- α (表 2): 13 项 RCT 报道了 TNF- α , 各研究间有异质性。用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 试验组治疗后 TNF- α 低于对照组 ($P < 0.000 01$)。提示血必净清除 TNF- α 效果较常规西医治疗更好。

2.3.6 血小板(表 2): 9 项 RCT 报道了血小板, 各研究间存在异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 试验组治疗后血小板较对照组明显增加 ($P < 0.000 1$)。提示血必净提升血小板效果较常规西医治疗更好。

2.3.7 APTT(表 2): 5 项 RCT 报道了 APTT, 各研究间存在异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析显示, 两组 APTT 差异无统计学意义 ($P = 0.68$)。提示血必净改善 APTT 的效果较常规西医治疗未显示出明显优势。

2.3.8 PT(表 2): 5 项 RCT 报道了 PT, 各研究间有异质性。用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组治疗后 PT 较对照组明显改善 ($P < 0.000 01$)。提示血必净改善 PT 的效果较常规西医治疗更好。

2.3.9 文献发表偏倚(图 4): 由于 28 d 病死率纳入研究最多, 故选取此项指标为代表绘制漏斗图, 结果显示, 各研究的效应点大致以合并效应量为中心, 大体呈对称分布的“倒漏斗”型, 但由于本研究纳入研究数量偏少, 尚不能完全排除文献发表偏倚。

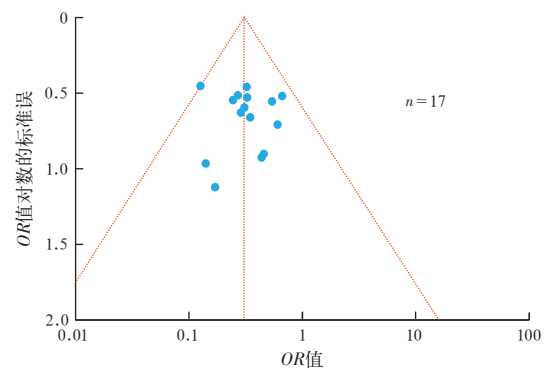
3 讨论

MODS 是一种以系统损害为主的严重临床综合征, 具有发病率高、病死率高、治疗费用高等特点。

表 2 血必净对 MODS 患者病情严重程度评分和生理指标影响的 Meta 分析

结局指标	研究数 (项)	例数(例)		效应 模型	MD (99%CI)	P 值
		试验组	对照组			
APACHE II	9	295	282	随机	3.24 (2.00 ~ 4.49)	<0.000 01
Marshall 评分	10	271	267	随机	1.95 (0.50 ~ 3.40)	0.000 5
IL-6	10	289	281	随机	5.56 (1.44 ~ 9.68)	0.000 5
TNF- α	13	434	425	随机	4.97 (3.44 ~ 6.50)	<0.000 01
血小板	9	294	290	随机	-50.79 (-74.84 ~ -26.74)	<0.000 1
APTT	5	184	183	随机	0.96 (-5.08 ~ 7.00)	0.68
PT	5	184	183	随机	4.55 (3.96 ~ 5.14)	<0.000 01

注: MODS 为多器官功能障碍综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, MD 为均数差, 99%CI 为 99% 可信区间



注: MODS 为多器官功能障碍综合征, OR 为优势比
图 4 血必净对 MODS 患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析纳入文献发表偏倚漏斗图

目前常规西医治疗主要包括积极治疗原发病、早期液体复苏、应用大剂量血管活性药物、强化抗感染、血液净化、免疫调理、器官功能支持等综合治疗^[37], 但是 MODS 的发病率和病死率仍然居高不下。目前中药治疗脓毒症和 MODS 受到越来越多学者的重视, 并证实中西医结合对此有独特的疗效。

中医学认为, MODS 患者机体感染之热毒往往耗气伤阴, 而致气血瘀滞; 邪毒与瘀阻并存, 毒与热结, 更使血脉不通。治疗应以益气行血、泻肠通腑、活血祛瘀为要, 故以益气通瘀为法。血必净注射液由我国急危重症领域先驱王今达教授创制, 他以清代名医王清任《医林改错》的血府逐瘀汤为基础, 集活血与解毒为一体, 经过药效学实验, 筛选出红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 味中药制成血必净注射液, 其主要有效成分包括红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等, 用于治疗严重脓毒症和 MODS 符合中医辨治理论, 具有可行性, 这在本次 Meta 分析结果中也得到证实: 试验组可降低 MODS 患者 7 d 和 28 d 病死率, 并可明显降低反映器官功能的 Marshall 评分和反映病情严重程度

的 APACHE II。提示血必净对 MODS 疗效确切,且安全可靠,这为重症医学科(ICU)医生对 MODS 患者的临床决策提供了循证医学证据支持。

随着医学的不断发展,目前认为机体在致病因子如严重感染、创伤等打击后,释放大量炎性介质和细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等,引起连锁及放大反应,呈“瀑布效应”,导致全身炎症反应综合征(SIRS),最终发展至 MODS。过度炎症反应与免疫抑制贯穿 MODS 发生发展的始终,因此,调控炎症反应与免疫调理是治疗 MODS 的关键。临床使用血必净治疗后,患者外周血中 IL-6、C-反应蛋白(CRP)均较治疗前明显下降,且明显低于单纯西医常规治疗对照组^[38]。这与本次 Meta 分析结果一致,提示血必净可能通过发挥其较强的清除细胞因子、提升血小板、改善凝血功能的能力来实现对器官功能的保护,从而降低 MODS 患者病死率,改善预后,其机制与调控炎症反应有关^[25],为中药血必净注射液的现代化开发提供了理论支持。

本研究的局限性:①纳入的多数 RCT 未报告具体随机方法;②纳入研究的结局指标不尽相同,导致部分结局指标的研究数偏少;③仅纳入中文文献,缺乏灰色文献,存在语言偏倚及发表偏倚的可能;④部分研究缺乏远期疗效,且大多数研究失访率太高,削弱了本次 Meta 分析对远期疗效和安全性评价的证据强度;⑤纳入研究均未报告经济学指标,未能进行相关的经济学分析。今后相关研究应采用正确的随机方法,充分实施分配隐藏和盲法,加强随访,控制失访率,尽可能减少偏倚的发生。

综上所述,血必净治疗 MODS 疗效显著,明显提高了临床危重病患者的救治成功率,为祖国中医药学的现代化发展提供了循证医学理论的支持,但受纳入研究质量影响,本次系统评价结论尚需开展更多大样本、多中心的高质量 RCT 进行验证。

参考文献

- [1] 曹书华,王今达,王银平.从“菌毒共治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J].中华危重病急救医学,2005,17(11):641-643. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2005.11.001.
- [2] 冯家立.血必净注射液治疗腹部手术后脓毒血症、多器官功能障碍综合征的疗效评价[J].中国全科医学,2005,8(12):1007. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2005.12.031.
- [3] 王蔼卿,曹书华,常文秀.血必净对多器官功能障碍综合征患者血浆蛋白 C 活性的影响[J].天津医科大学学报,2007,13(2):235-237. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8147.2007.02.031.
- [4] Wang AQ, Cao SH, Chang WX. Effect of Xuebijing injection on protein C in multiple organ dysfunction syndrome [J]. J Tianjin Med Univ, 2007, 13 (2): 235-237. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8147.2007.02.031.
- [5] 王蔼卿,曹书华.血必净对感染性 MODS 治疗中细胞因子及预后影响[J].天津医药,2007,35(7):529-530. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2007.07.018.
- [6] Wang AQ, Cao SH. Effect of Xuebijing on cytokines and prognosis in patients with infectious MODS [J]. Tianjin Med J, 2007, 35 (7): 529-530. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2007.07.018.
- [7] 宋永熙,姜维.血必净注射液治疗脓毒血症多脏器功能失常综合征 49 例[J].中国中医药科技,2007,14(5):344. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2007.05.062.
- [8] Song YX, Jiang W. Treatment of Xuebijing injection for 49 patients with septic multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2007, 14 (5): 344. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2007.05.062.
- [9] 齐雅雯,陈玮.血必净注射液治疗多器官功能障碍综合征 32 例[J].现代中西医结合杂志,2007,16(25):3650. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2007.25.024.
- [10] Qi YW, Chen W. Treatment of Xuebijing injection for 32 patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Modern J Integr Tradit Chin Western Med, 2007, 16 (25): 3650. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2007.25.024.
- [11] 白雪歌,曹书华.急性创伤后多器官功能障碍综合征胃肠道功能障碍临床分析及治疗[J].时珍国医国药,2007,18(4):944-945. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2007.04.108.
- [12] Bai XG, Cao SH. Clinical analysis and treatment of gastrointestinal dysfunction patients with multiple organ dysfunction syndrome after acute trauma [J]. Lishizhen Med Mater Medica Res, 2007, 18 (4): 944-945. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2007.04.108.
- [13] 蒋华,王醒,薛博瑜,等.血必净注射液治疗多器官功能障碍综合征临床研究[J].河南中医学院学报,2008,23(5):46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8999.2008.05.022.
- [14] Jiang H, Wang X, Xue BY, et al. Clinical study of multiple organ dysfunction syndrome treated in Xuebijing injection [J]. J Henan Univ Chin Med, 2008, 23 (5): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8999.2008.05.022.
- [15] 付素珍.血必净治疗腹腔间室综合征合并多器官功能障碍 30 例疗效观察[J].中国全科医学,2009,28(4):329-330. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2009.04.031.
- [16] Fu SZ. Xuebijing in treatment of abdominal compartment syndrome with multi-organ dysfunction: report of 30 cases [J]. Chin Gen Pract, 2009, 28 (4): 329-330. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2009.04.031.
- [17] 古旭云,陈炜,王锁柱,等.血必净注射液对多器官功能障碍综合征患者脏器保护作用的研究[J].中国现代医药杂志,2009,11(4):28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2009.04.009.
- [18] Gu XY, Chen W, Wang SZ, et al. Protective effects of Xuebijing inject on organ function in patients with MODS [J]. Modern Med J Chin, 2009, 11 (4): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2009.04.009.
- [19] 黄伟,杜梁枫,潘兆麟,等.血必净注射液对 MODS 患者凝血功能的影响[J].北京中医药,2009,28(7):543-544.
- [20] Huang W, Du LF, Pan ZL, et al. Effect of Xuebijing injection on coagulation function in patients with MODS [J]. Beijing J Tradit Chin Med. 2009, 28 (7): 543-544.
- [21] 梁道业,钟勇,马春林,等.血必净注射液对心肺复苏后多器官功能障碍的防治作用[J].广西医学,2009,31(3):376-377. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2009.03.032.
- [22] Liang DY, Zhong Y, Ma CL, et al. Protective and treatment effect of Xuebijing injection on multiple organ dysfunction after cardiopulmonary resuscitation [J]. Guangxi Med J, 2009, 31 (3): 376-377. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2009.03.032.
- [23] 刘云海,焦华,陈宗祥,等.血必净对急性有机磷农药中毒患者多脏器损伤的保护作用及其机制[J].中国急救医学,2009,29(10):884-887. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2009.10.006.
- [24] Liu YH, Jiao H, Chen ZX, et al. Protective effects and its mechanism of Xuebijing injection on multiple organ damage patients with acute organophosphorus poisoning [J]. Chin J Crit Care Med, 2009, 29 (10): 884-887. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2009.10.006.
- [25] 唐皓,詹红,关开洋,等.血必净注射液对 MODS 患者高级氧化蛋白产物和 C 反应蛋白表达的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(9):1831-1833. DOI: 10.3321/j.issn.1673-4254.2009.09.032.
- [26] Tang H, Zhan H, Guan KP, et al. Effect of Xuebijing injection on the expressions of advanced oxidation protein products and C reactive protein in MODS patients [J]. J South Med Univ, 2009, 29 (9): 1831-1833. DOI: 10.3321/j.issn.1673-4254.2009.09.032.

- [15] 周荣斌, 张志忠, 朱继红, 等. 血必净注射液对老年多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍的治疗作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8 (4): 317-320. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2009.04.009.
Zhou RB, Zhang ZZ, Zhu JH, et al. Xuebijing in the treatment of gastrointestinal dysfunction among elderly cases with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2009, 8 (4): 317-320. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2009.04.009.
- [16] 陈玮, 齐雅雯, 徐玉芳. 中西医结合治疗多器官功能障碍综合征 20 例[J]. 江西中医药, 2010, 41 (9): 50-51. DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2010.09.028.
Chen W, Qi YW, Xu YF. Treatment of integrated traditional Chinese and Western medicine for 20 patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2010, 41 (9): 50-51. DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2010.09.028.
- [17] 董朝晖, 唐坎凯. 血必净对多器官功能障碍综合征的临床疗效观察[J]. 浙江医学, 2010, 32 (10): 1529-1530, 1532. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2010.10.033.
Dong ZH, Tang KK. Clinical observation of effect of Xuebijing on multiple organ dysfunction syndrome [J]. Zhejiang Med J, 2010, 32 (10): 1529-1530, 1532. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2010.10.033.
- [18] 刘其成, 谷波, 于海洲, 等. 活血化瘀法对烧伤后多脏器功能障碍综合征内毒素血症作用的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14 (7): 40-42. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.07.013.
Liu QC, Gu B, Yu HZ, et al. Xuebijing injection on multiple organ dysfunction syndrome after burn [J]. J Clin Med Pract, 2010, 14 (7): 40-42. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.07.013.
- [19] 张宝民, 孙艳, 徐继来, 等. 血必净注射液对危重症患者多器官功能的保护作用及相关细胞因子的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35 (12): 1267-1269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2200.2010.12.027.
Zhang BM, Sun Y, Xu JL, et al. Protective role of Xuebijing injection on multiple organ functions and effect on inflammation-associated cytokine in critical ill patients [J]. J Bengbu Med Coll, 2010, 35 (12): 1267-1269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2200.2010.12.027.
- [20] 崔斌, 陈积民, 李德, 等. 血必净治疗复苏后多器官功能障碍综合征的临床观察[J]. 中国医学工程, 2011, 19 (6): 32-34.
Cui B, Chen JM, Li D, et al. Clinical observation of Xuebijing in the treatment of postresuscitation multiorgan dysfunction syndrome [J]. China Med Engin, 2011, 19 (6): 32-34.
- [21] 陈大勇, 黎焯基, 陈华新, 等. 血必净对恙虫病患者多器官功能障碍的保护作用及机制[J]. 热带医学杂志, 2011, 11 (10): 1151-1152, 1189.
Chen DY, Li ZJ, Chen HX, et al. Protective effects of Xuebijing on multiple organ dysfunction syndrome and its mechanism in tsutsugamushi disease [J]. J Trop Med, 2011, 11 (10): 1151-1152, 1189.
- [22] 何淑寅. 血必净注射液对多器官功能不全患者凝血功能的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20 (12): 2027-2028. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.12.081.
He SY. Effect of Xuebijing injection on coagulation function in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2011, 20 (12): 2027-2028. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.12.081.
- [23] 邢静, 王娜, 张彧. 血必净注射液对脓毒性多器官功能障碍综合征患者心功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (6): 359-362. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.014.
Xing J, Wang N, Zhang Y. Effects of Xuebijing injection on cardiac function and prognosis in patients with septic multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18 (6): 359-362. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.06.014.
- [24] 方凯, 王晓玲. 血必净注射液对多器官功能障碍综合征的临床作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (2): 205-207.
Fang K, Wang XL. Treatment of multiple organ dysfunction syndrome by Xuebijing injection: a clinical research [J]. Chin J Integr Tradit Western Med, 2013, 33 (2): 205-207.
- [25] 张祥标, 叶晓东, 魏世雄. 血必净联合连续肾脏替代疗法治疗多器官功能障碍综合征临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2013, 18 (3): 216-217. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2013.03.028.
Zhang XB, Ye XD, Wei SX. Clinical study of Xuebijing combined with continuous renal replacement therapy in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome [J]. Lingnan J Emerg Med, 2013, 18 (3): 216-217. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2013.03.028.
- [26] 赵丰鸣. 血必净注射液联合大黄治疗外伤后多器官功能障碍综合征[J]. 河南中医, 2014, 34 (3): 552-553.
Zhao FM. Xuebijing injection combined with Rhubarb for multiple organ dysfunction syndrome after trauma [J]. Henan Tradit Chin Med, 2014, 34 (3): 552-553.
- [27] 贺艳阳, 崔丙周, 王博, 等. 脑内血肿清除术后伴发多器官功能障碍综合征应用血必净和乌司他丁联合治疗效果分析[J]. 中药材, 2014, 37 (6): 1099-1101.
He YY, Cui BZ, Wang B, et al. Efficacy of combination of Xuebijing and ulinastatin in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome after intracerebral hematoma removal [J]. J Chin Med Meter, 2014, 37 (6): 1099-1101.
- [28] 李松, 欧汝奋, 林恒, 等. 血必净治疗恙虫病并发多脏器功能障碍患者的疗效及安全性观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7 (7B): 64-65.
Li S, Ou RF, Lin H, et al. Efficacy and safety of Xuebijing in treating tsutsugamushi disease complicated with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2014, 7 (7B): 64-65.
- [29] 莫雪莲, 孔祥伟, 苏高叶, 等. 多西环素联合血必净治疗恙虫病并发多器官功能障碍综合征的疗效观察[J]. 黑龙江医学, 2015, 39 (7): 785-786. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2015.07.025.
Mo XL, Kong XW, Su GY, et al. Effect observation of doxycycline combined with Xuebijing injection for complicated MODS of TD [J]. Heilongjiang Med J, 2015, 39 (7): 785-786. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2015.07.025.
- [30] 欧汝奋, 李松, 周舍典, 等. 血必净对恙虫病并发多器官功能障碍患者的保护作用[J]. 中国当代医药, 2015, 22 (9): 91-93.
Ou RF, Li S, Zhou SD, et al. Protective effect of Xuebijing on patient with tsutsugamushi disease combined with multiple organ dysfunction syndrome [J]. China Modern Med, 2015, 22 (9): 91-93.
- [31] 欧汝奋, 李松, 周舍典, 等. 血必净对恙虫病患者多器官功能障碍的疗效及临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13 (22): 195-196.
Ou RF, Li S, Zhou SD, et al. Effect and clinical observation of Xuebijing on multiple organ dysfunction syndrome in patients with tsutsugamushi disease [J]. Guide China Med, 2015, 13 (22): 195-196.
- [32] 王志方, 邢嵘. 血必净注射液在严重外伤并发多器官功能障碍综合征应用中的评价[J]. 实用药物与临床, 2015, 18 (9): 1048-1051. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201509010.
Wang ZF, Xing R. Application of Xuebijing in severe trauma complicated with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2015, 18 (9): 1048-1051. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201509010.
- [33] 刘八一, 谢昌联. 血必净注射液治疗心脏骤停心肺复苏后多器官功能障碍综合征临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25 (6): 1180-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.06.077.
Liu BY, Xie CL. Clinical research of Xuebijing on multiple organ dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in cardiac arrest [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25 (6): 1180-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.06.077.
- [34] 陈伦音. 血必净注射液与乌司他丁联合治疗对脓毒症多器官功能障碍患者心功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38 (2): 28-29. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2017.02.011.
Chen LY. Effect of Xuebijing injection combined with ulinastatin on cardiac function in patients with septic multiple organ dysfunction syndrome [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2017, 38 (2): 28-29. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2017.02.011.
- [35] 裴芝皆, 马军丰. 血必净治疗老年多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍的临床疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2017, 23 (11): 35, 37. DOI: 10.3969/j.issn.2096-0417.2017.11.027.
Pei ZJ, Ma JF. Clinical observation of effect of Xuebijing in treating gastrointestinal dysfunction in elderly patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Women Health Res, 2017, 23 (11): 35, 37. DOI: 10.3969/j.issn.2096-0417.2017.11.027.
- [36] 邓增, 陈炜, 韩冬, 等. 血必净联合 CVVH 治疗多器官功能障碍综合征的疗效及对脏器功能、炎症因子等的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17 (1): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.013.
Deng Z, Chen W, Han D, et al. Effects of combined use of Xuebijing and CVVH on the organ function and levels of inflammatory factors in elderly patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Dif and Compl Case, 2018, 17 (1): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.013.
- [37] 王勇强, 张立亚, 王兵. 多器官功能障碍综合征的救治[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (8): 841-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.08.001.
Wang YQ, Zhang LY, Wang B. Treatment of multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Emerg Med, 2014, 23 (8): 841-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.08.001.
- [38] 王道静, 韩云花, 唐文峰. 血必净对严重感染患者机体炎症状态影响的前瞻性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (2): 196-197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.023.
Wang DJ, Han YH, Tang WF. Prospective study of the effect of Xuebijing on the inflammatory state of patients with severe infection [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (2): 196-197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.023.