

# 血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验：研究结果与临床价值

中华危重病急救医学杂志编辑委员会

**【摘要】** 本文针对发表于国际重症医学权威期刊 *Critical Care Medicine (CCM)* 的研究论文“血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验”的研究结果及其临床价值进行介绍,同时附上两位同行专家对本研究的述评,供读者参考。

**【关键词】** 重症社区获得性肺炎; 脓毒症; 血必净注射液; 重症医学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.004

**Xuebijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial: research results and clinical value**

*Editorial Board of Chinese Critical Care Medicine*

**【Abstract】** This article is based on the research paper named *Xuebijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial* which was published in *Critical Care Medicine (CCM)*, introducing its study results and relevant clinical value. Moreover, we attached two peer experts' comments on this study for the readers' reference.

**【Key words】** Severe community-acquired pneumonia; Sepsis; Xuebijing injection; Critical care medicine

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.004

2019年9月,国际重症医学权威期刊 *Critical Care Medicine (CCM)*, 影响因子 6.971) 正式发表了研究论文“血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验”<sup>[1]</sup>。现就该论文发布的主要研究结果及其临床价值进行概要,并同时刊发两位同行专家对本研究的述评,供读者参考。

## 1 研究概要

**1.1 研究方法:** 本研究由复旦大学附属中山医院呼吸病研究所白春学教授牵头,联合国内 33 家三甲教学医院呼吸、急诊和重症医学等学科共同完成,研究历时 36 个月。

本研究采用多中心、双盲、随机对照方法设计实施,共纳入 710 例 18~75 岁、符合重症社区获得性肺炎 (SCAP) 和脓毒症诊断标准 (Sepsis 1.0) 的受试者,按照 1:1 随机分为血必净组和安慰剂组,分别给予血必净注射液 (100 mL, 12 h 1 次) 和相同用法用量且视觉上不可区分的安慰剂 (0.9% 氯化钠注射液),连续治疗 5~7 d。主要评价指标为入组第 8 天肺炎严重指数 (PSI) 风险评级改善程度;次要结局指标为入组 28 d 病死率、机械通气时间和重症医学科 (ICU) 住院时间,同时评价不良事件情况。

**1.2 病例筛选及基线情况:** 33 个分中心共筛选患者 2383 例,因各种原因排除 1673 例,最终有 710 例受试者被随机分配至血必净组 (355 例) 和安慰剂组

(355 例)。其中 35 例 (血必净组 21 例,安慰剂组 14 例) 因未使用研究药物被剔除,最终纳入分析者 675 例。

研究显示,两组基线数据均衡,人口学特征、生命体征、实验室检查、病原学检测、各项医学评分等,并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和脓毒性休克情况,机械通气和经验性抗菌药物使用情况等差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。

**1.3 主要研究结果:** 与安慰剂组相比,血必净组 PSI 风险评级改善率提高了 14.4% [60.78% 比 46.33%; 95% 可信区间 (95%CI) 为 6.9%~21.8%,  $P<0.001$ ], 28 d 病死率降低了 8.8% (15.87% 比 24.63%; 95%CI 为 2.4%~15.2%,  $P=0.006$ ), 机械通气时间缩短了 5.5 d (d: 11.0 比 16.5,  $P=0.012$ ), ICU 住院时间缩短了 4 d (d: 12 比 16,  $P=0.004$ ), 不良事件发生率差异无统计学意义 (35.63% 比 40.18%,  $P=0.235$ )。

研究结果表明,在常规抗感染治疗的基础上联用血必净注射液可显著降低 SCAP 患者的病死率,提高 PSI 风险评级改善率,缩短机械通气时间和 ICU 住院时间。

## 1.4 研究结果解读

**1.4.1 PSI 可作为预测 SCAP 患者预后的指标:** 美国胸科协会 (ATS) 和美国感染病协会 (IDSA) 于 2007 年制定的社区获得性肺炎 (CAP) 诊断和治疗指南推荐用 PSI 评分对 CAP 患者的病情及预后进行评估<sup>[2]</sup>。

PSI评分包含3项人口学数据、5项合并基础疾病、5项体格检查、7项实验室和影像学数据。PSI评分不仅可以评价肺炎的严重程度,而且可以对死亡风险进行分级预测。本研究结果提示,早期应用血必净注射液干预可显著提高PSI改善率,对改善SCAP患者的生存有利。本研究的生存分析结果也表明,血必净注射液提高28d存活率与PSI风险评级改善程度呈正相关。

**1.4.2 证明血必净注射液能够降低SCAP合并脓毒症患者的病死率:**中国危重病急救医学的主要奠基者王今达教授,在清热解毒法治疗毒热证、活血化瘀法治疗血瘀证、扶正固本法治疗急性虚证的“三证三法”中医治则和“菌毒炎并治”医学理论指导下,通过优化血府逐瘀汤组方,历时30年研制成功了兼具化瘀解毒功效,以治疗感染诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)为适应证的血必净注射液,填补了脓毒症治疗药物的空白。多项临床研究及荟萃分析显示,血必净注射液可通过清除体内内毒素和炎性介质,改善凝血和血流动力学等多靶点药理作用治疗器官功能障碍,从而降低脓毒症患者的病死率<sup>[3-5]</sup>。本研究通过严格的随机对照试验,证明了血必净注射液能够显著降低SCAP合并脓毒症患者的病死率,对重症感染性疾病救治方法的创新具有重要价值。

**1.5 研究价值与意义:**本研究选题着眼于重大疾病的全球疾病负担,聚焦于西药治疗的“瓶颈”与短板,致力于解决国内外临床治疗需求;立足于既往的研究基础,提炼了血必净注射液的临床疗效优势指标;突出了创新设计与临床价值。实现了“优先选择重大疾病,聚焦临床治疗‘瓶颈’,体现创新性临床价值,符合血必净适应证”的设计目标。

本研究是首次采用国际公认的循证医学研究方法开展的血必净注射液治疗SCAP和脓毒症的疗效评价试验。研究成果能够问鼎国际重症医学顶级期刊,说明研究方法、研究过程和研究结果得到了国际重症医学权威专家的高度关注,并通过严格审核获得了一致认可,研究结论属于高质量循证医学证据。证明血必净注射液具有确切临床价值,是治疗SCAP和脓毒症等重症疾病不可替代的药物。

本研究是呼吸与急危重症医学领域首次联合开展的中药复方药物循证医学研究的“里程碑”项目。血必净注射液治疗SCAP和脓毒症的药物干预试验是首个问鼎国际重症医学顶级期刊的中国原创研

究。研究成果为血必净注射液治疗SCAP和脓毒症提供了科学依据,也将对CAP及脓毒症等危重病治疗指南和专家共识的制定产生积极影响。

## 2 专家点评

### 2.1 中医药是脓毒症治疗困境的突破口

李春盛教授:首都医科大学附属北京友谊医院急危重症中心

脓毒症自1991年定义为感染引起的SIRS,称为1.0版脓毒症定义。其中由感染或疑似感染加SIRS为脓毒症,伴有器官功能损伤者为严重脓毒症,有动脉血压下降经液体复苏仍未纠正者为脓毒性休克<sup>[6]</sup>。该定义应用20年后,2001年华盛顿会议认为其有许多不严谨的地方,但又提不出确切合理的理由修改定义,只是在原来的基础上将某些诊断项目进行了修改,称为2.0版脓毒症定义<sup>[7]</sup>,但因其内容较为繁杂,并未得到广泛应用。直到2016年,在大数据研究的基础上,颁布了3.0版脓毒症新定义,即宿主对感染所产生的一种机体反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[8]</sup>。该定义强调机体对感染非稳态的重要性,区别于易于治疗的单纯感染以及早期识别的重要性。

脓毒症自定义以来,一直没有系统的治疗方案或框架。直到2001年River提出早期目标治疗以后,以此为基础在2004、2008、2012、2016年制定并更新了4次“拯救脓毒症运动”(SSC)指南,脓毒症的病死率也从40%下降至30%。但全世界脓毒症发病率仍居高不下,每年达2070万人,美国每年仅脓毒症花费达230亿美元。脓毒症的病死率远高于急性心肌梗死,是目前困扰医学界的一大问题。毋庸置疑,SSC指南的制定构建了脓毒症规范治疗的框架:将尽早使用抗菌药物、液体复苏、优化血流动力学作为主要治疗措施,但这种集束化治疗并未达到预期的效果。问题出在哪里?是定义问题还是治疗方案问题?近来JAMA杂志发表文章首次提出:脓毒症是一种异质性综合征,确定不同的临床表型可能有助于治疗更加精准及疗效改善。研究表明脓毒症与宿主反应种类及临床预后相关的有4种临床表型,模拟分析提示这些表型可能有助于了解治疗效果的异质性<sup>[9]</sup>。如果此项研究结果确实能反映脓毒症的真相或本质,那么就可以解释为什么SSC指南提出的对脓毒症不加区别集束化治疗效果差的原因,随之而来的则是需要对脓毒症区别对待,也就是个体化治疗。

中医以其整体观和辨证论治的特征,即体现了现代医学推荐脓毒症治疗指南及个体化治疗兼顾的普遍性和特殊性,而中医处方及中药就使脓毒症的集束化治疗兼有多靶点的作用。基于此,我国在脓毒症治疗方面应用中医药进行了许多研究,积累了丰富经验并取得了很好的效果,反映了中医的整体观和辨证论治对脓毒症治疗提供了很好的思维及治疗策略。由于中医药研究较少采用严格的系统循证、随机对照、多中心等现代医学认可的方法,所以很难被国际医学同行所认可。

2019年9月,由宋元林教授为第一作者,白春学教授、商洪才教授为共同通信作者的“血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验”发表于国际顶级危重症医学杂志 *CCM*<sup>[1]</sup>, 该项研究有全国33家三甲教学医院参加,受试者710例。研究结果显示:与安慰剂组相比,血必净组PSI风险评级改善率提高了14.4%,28d病死率下降了8.8%,机械通气时间缩短了5.5d,ICU住院时间缩短了4d,且不良事件发生率差异无统计学意义。需要特别指出SCAP的诊断指标与脓毒症完全相同,SCAP即是脓毒症<sup>[10]</sup>。研究论文得以发表,是国际急危重症同行认可中医药治疗脓毒症强有力证据的一件大事。

血必净注射液由5种中药组成,即红花、赤芍、川芎、当归和丹参;其主要药理成分为羟基红花黄色素A、氧化芍药苷、洋川芎内酯I和芍药内苷酯等<sup>[1]</sup>。有研究证明,血必净注射液可以调节细胞因子,特别是对已知参与炎症反应的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)表达水平的调节<sup>[11]</sup>。金铭和李春盛<sup>[12]</sup>报道,血必净注射液可显著提高成人脓毒症患者28d存活率,这与此项研究中血必净注射液短期治疗对28d病死率的影响是一致的。早在2009年就有研究者使用血必净注射液治疗脓毒症,证明其有抗凝血保护血管内皮的作用<sup>[12-13]</sup>;在此基础上,有大样本多中心研究证明,血必净注射液能够明显改善严重脓毒症合并弥散性血管内凝血(DIC)患者的疗效<sup>[14-15]</sup>。

在脓毒症治疗陷入困境的今天,努力寻求脓毒症治疗的新途径,是当今从事急危重症医生的责任,加强中医药的循证医学研究,特别是应用现代医学科学的方法和技术深入研究中药的有效成分及作用机制,应用国际通用的大样本、多中心、盲法、随机对照研究取得国际同行认可的研究结果,在国际公

认的权威医学期刊发表,是中医药走向世界的必由之路。血必净注射液治疗SCAP的多中心临床研究成果发表在*CCM*这样的国际顶尖杂志上就是明证。

## 2.2 SCAP治疗:后抗生素时代

解立新教授:解放军总医院呼吸与危重症医学科

CAP常见致病原除了病毒以外,还有非典型病原体(如肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等)、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌等;重症病毒性肺炎往往也合并细菌或真菌感染。因此,临床经验性抗感染治疗抗菌药物应用是必然选择的治疗药物之一,但也随之带来了抗菌药物滥用和超级细菌广泛耐药的严重问题。随着人类对感染认识的不断深入,发现如SCAP等严重感染是人体宿主对感染产生的失控反应,即免疫失衡,出现危及生命的器官功能障碍。近期在*CCM*发表的“血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验”证明血必净注射液能够明显降低SCAP患者的病死率,使我们有理由重新思考抗菌药物治疗之外和感染与宿主的相关话题<sup>[1-2,16]</sup>。

**2.2.1 机体感染与免疫反应:**众所周知,人体对感染防护有三道屏障:第一道是天然解剖屏障,包括人体皮肤、黏膜等,避免致病病原体进入体内。第二道是宿主固有免疫屏障,也是非靶向免疫屏障。固有免疫细胞主要包括肥大细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞和树突细胞等。固有免疫应答中的细胞、细胞因子及趋化因子是启动适应性免疫并且决定适应性免疫类型的基本要素。固有免疫主要通过抗原非特异免疫机制招募免疫细胞到感染部位引发炎症反应,激活补体级联反应并清除侵入机体的外源性物质。感染情况下,人体组织和血液中的炎性细胞在第一时间进入感染部位,吞噬病原体,并释放前炎性细胞因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ 等)激活炎症反应。生理情况下,促炎反应与抗炎反应处于动态平衡状态。当机体受到严重损害时,可发生剧烈的防御反应,一方面通过增强促炎反应,起到免疫防御和免疫自稳的作用;另一方面激活各种免疫细胞,释放大量的细胞因子,发挥抗炎作用<sup>[8,16-17]</sup>。在此基础上,通过抗原提呈和炎性信号传递,激活适应性靶向免疫,即T淋巴细胞和B淋巴细胞,即第三道屏障。活化的效应T细胞包括辅助性T细胞和细胞毒性T细胞,参与细胞免疫过程。T淋巴细胞经抗原提呈分子激活后分泌细胞因子,B淋巴细

胞因此被激活,分泌特异性抗体参与体液免疫,通过进一步激活B淋巴细胞产生抗体,可以有效抵御相同病源的再次感染。为防止炎症反应过度活化对机体造成损伤,机体促炎反应激活的同时往往伴随诱导抗炎反应,促炎反应与抗炎反应相互制约,共同决定免疫应答的走向<sup>[16,18-19]</sup>。

**2.2.2 SCAP与免疫失衡:**免疫失衡是SCAP患者病情加重甚至导致死亡的最主要原因,如重症急性呼吸综合征(SARS)、H7N9流感病毒感染患者,是由于病毒感染诱发机体过度免疫反应导致多器官功能障碍而死亡,而大量炎性因子消耗和淋巴细胞凋亡等因素导致的免疫损伤、免疫抑制是许多重症感染患者继发二重、三重感染的罪魁祸首<sup>[16,19]</sup>。研究显示,SCAP时IL-6/IL-10比值明显增高,患者死亡风险增加20.52倍<sup>[20]</sup>。与医院获得性感染比较,SCAP患者TNF- $\alpha$ 和IL-10在发病前1周一直处于高水平,而院内感染患者表现为TNF- $\alpha$ 逐渐下降,IL-10水平逐渐升高。另一项研究显示,IL-10/TNF- $\alpha$ 比值升高是院内菌血症感染患者死亡的独立危险因素,提示抗炎因子的不断升高可能意味着免疫抑制<sup>[20-22]</sup>。这些研究提示社区获得性感染患者大多免疫功能正常,感染病原体后表现为宿主免疫过表达状态;而院内感染患者多合并基础疾病或者有手术等创伤,宿主免疫功能已受到损伤,往往容易出现免疫抑制。这也是为什么主要为免疫抑制作用的糖皮质激素治疗SCAP往往能够取得较好的疗效,而具有免疫增强作用的胸腺肽对院内感染具有积极作用的原因。国内管向东教授于2013年在*Critical Care*发表的临床研究<sup>[23]</sup>也证明了这一点,其研究显示胸腺肽组人白细胞DR抗原(HLA-DR)水平低于对照组,表明胸腺肽组患者病原体抗原提呈能力下降,提示存在免疫抑制<sup>[20]</sup>。本课题组前期研究也显示,HLA-DR下降提示免疫抑制,并与死亡预后呈正相关<sup>[21,24]</sup>。

**2.2.3 血必净注射液调节感染与免疫失衡的机制:**CCM发表的“血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验”结果显示,血必净组28d病死率从24.63%降至15.87%,显著降低了8.8%<sup>[1]</sup>。这是迄今为止针对高危人群进行的非抗菌药物治疗最大规模的多中心研究。有研究表明,血必净注射液可以有效调控免疫失衡,其主要通过抑制炎性细胞因子高迁移率族蛋白B1(HMGB1)表达,促进调节性T淋巴细胞凋亡及抑制调节性树突细胞活性,减少单核细胞组织因子分泌等途径改善

机体炎症、免疫和凝血功能,在炎症过度反应阶段可以有效抑制炎性因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6的合成与释放;并通过促进T淋巴细胞增殖活性,提高细胞免疫应答效应,调控细胞免疫。另外,血必净注射液可以通过干预脓毒症时单核细胞组织因子及其重要作用受体蛋白酶激活受体家族(PAR)表达,调控炎症反应,减少组织因子等促炎因子的分泌,从而改善单核细胞介导凝血功能与炎症反应。因此,血必净注射液可以阻断脓毒症病理过程中炎症反应与凝血紊乱之间的“交汇作用”,遏制炎症与凝血相互促进的恶性循环,进而对SCAP及脓毒症等的发生发展产生显著的防护效用。在SCAP及脓毒症等以炎症过度反应为主要表现的感染早期进行介入,应用血必净注射液会起到明显的治疗效果。同时,血必净注射液通过对免疫调节性细胞以及淋巴细胞本身的干预,缓解潜在的、逐渐加重的免疫抑制状态,从而达到双向免疫调节的目的<sup>[1,25-28]</sup>。

**2.2.4 后抗生素时代不是梦想:**SCAP等感染是宿主对致病原反应的失衡,免疫失衡是其中的根本问题,近些年来,包括血必净注射液治疗SCAP,用IL-1受体拮抗剂治疗巨噬细胞过度活化的重症感染,以及用IL-7和程序性死亡受体1/程序性死亡受体-配体1(PD-1/PD-L1)单克隆抗体治疗淋巴细胞减少及细胞免疫抑制的重症感染等等,已显示出令人鼓舞的临床应用前景<sup>[20,29-31]</sup>。因此,如果我们能够准确地监测重症感染患者免疫反应和免疫失衡的变化,把握感染与免疫失衡的脉搏,在此基础上进行靶向干预,会有效逆转重症感染患者病情,改变对目前感染越治越多、超级细菌到处蔓延、感染患者面临无药可治的窘境。我们有理由相信,未来的几年可能是抗感染治疗变革的时代,随着对感染和免疫失衡研究的不断深入,重症感染靶向诊疗不再是梦想,后抗生素时代已经到来。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Song Y, Yao C, Yao Y, et al. Xuebijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (9): e735-e743. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003842.
- [2] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 Suppl 2: S27-72. DOI: 10.1086/511159.
- [3] 陈云霞,李春盛.血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J].*中华急诊医学杂志*,2013,22(2):130-135. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.02.006.  
Chen YX, Li CS. The effectiveness of Xuebijing injection in therapy of sepsis: a multicenter clinical study [J]. *Chin J Emerg Med*, 2013, 22 (2): 130-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.02.006.

- [4] Li C, Wang P, Zhang L, et al. Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 512–521. DOI: 10.1016/j.jep.2018.05.043.
- [5] 宋元林, 宋振举, 蒋进军, 等. 血必净治疗重症肺炎的临床疗效和安全性评价 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32 (22): 1692–1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.  
Song YL, Song ZJ, Jiang JJ, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of Xuebijing on severe pneumonia [J]. *Int J Respir*, 2012, 32 (22): 1692–1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.
- [6] Anon. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 1992, 20 (6): 864–874.
- [7] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 (4): 253–279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.  
Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults in China (2016) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39 (4): 253–279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [11] 吴彩军, 李春盛. 中药注射液血必净对感染性休克犬促凝物质的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18 (2): 140–143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.02.007.  
Wu CJ, Li CS. The therapeutic effects of Chinese injectio Xuebijing on promoting coagulant factors on dogs with septic shock [J]. *Chin J Emerg Med*, 2009, 18 (2): 140–143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.02.007.
- [12] 金铭, 李春盛. 血必净注射液对重症脓毒症凝血功能及预后影响的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48 (3): 235–236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.03.017.  
Jin M, Li CS. Study on the effect of Xuebijing injection on coagulation function and prognosis of severe sepsis [J]. *Chin J Intern Med*, 2009, 48 (3): 235–236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.03.017.
- [13] 李春盛, 金铭, 武军元, 等. 血必净对严重脓毒症患者血管内皮细胞相关促炎因子和凝血因子的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (39): 2744–2747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.39.003.  
Li CS, Jin M, Wu JY, et al. Effect of Xuebijing injection upon related proinflammatory factors and blood coagulation factors of vascular endothelial cells in severe septic patients [J]. *Natl Med J China*, 2009, 89 (39): 2744–2747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.39.003.
- [14] Yin Q, Li C. Treatment effects of Xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 949254. DOI: 10.1155/2014/949254.
- [15] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会, 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.  
Chinese Society of Emergency Medicine, Editorial Board of Chinese Critical Care Medicine, Expert Group of Chinese Emergency Medicine Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Sepsis Complicated with Disseminated Intravascular Coagulation. Chinese emergency medicine expert consensus on diagnosis and treatment of sepsis complicated with disseminated intravascular coagulation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.
- [16] 解立新, 肖坤. 免疫失衡是重症感染的核心问题之一 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (9): 675–677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.003.  
Xie LX, Xiao K. Immune imbalance is one of the core problems of severe infection [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41 (9): 675–677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.003.
- [17] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome [J]. *Immunol Rev*, 2016, 274 (1): 330–353. DOI: 10.1111/immr.12499.
- [18] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
- [19] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7): 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [20] Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) study [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (15): 1655–1663. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1655.
- [21] Xu J, Li J, Xiao K, et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: indications of immunosuppression and associated outcomes [J/OL]. *Scand J Immunol*, 2019 [2019-09-06]. [published online ahead of print August 6, 2019]. DOI: 10.1111/sji.12813.
- [22] Minejima E, Bensen J, She RC, et al. A dysregulated balance of proinflammatory and anti-inflammatory host cytokine response early during therapy predicts persistence and mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): 671–679. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001465.
- [23] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [24] Li J, Li M, Su L, et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis, severe sepsis, and septic shock: a prospective observational study [J]. *Inflammation*, 2015, 38 (3): 995–1002. DOI: 10.1007/s10753-014-0063-3.
- [25] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (4): 193–194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.  
Yao YM. Deepen the understanding of the new mechanism of the treatment of sepsis with Xuebijing injection [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2013, 20 (4): 193–194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- [26] 高玉雷, 柴艳芬, 姚咏明. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2013, 29 (2): 162–165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.02.017.  
Gao YL, Chai YF, Yao YM. Advancement in the research of mechanism of immune dysfunction in sepsis and the regulatory effects of Xuebijing injection [J]. *Chin J Burns*, 2013, 29 (2): 162–165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.02.017.
- [27] Liu YC, Yao FH, Chai YF, et al. Xuebijing injection promotes M2 polarization of macrophages and improves survival rate in septic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 352642. DOI: 10.1155/2015/352642.
- [28] Shi H, Hong Y, Qian J, et al. Xuebijing in the treatment of patients with sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35 (2): 285–291. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.11.007.
- [29] Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (5): 98960. DOI: 10.1172/jci.insight.98960.
- [30] Patera AC, Drewry AM, Chang K, et al. Frontline science: defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100 (6): 1239–1254. DOI: 10.1189/jlb.4HI0616-255R.
- [31] Liu Q, Li CS. Programmed cell death-1/programmed death-ligand 1 pathway: a new target for sepsis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (8): 986–992. DOI: 10.4103/0366-6999.204113.