

血必净注射液治疗重症新型冠状病毒肺炎的多中心前瞻性队列研究

刘学松¹ 宋元林² 关伟杰¹ 邱海波³ 杜斌⁴ 黎毅敏¹ 刘岩⁵ 商洪才⁵ 钟南山¹

“新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目”研究协作组

¹广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,呼吸疾病国家重点实验室,广东广州 510120;

²复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科,上海 200032; ³东南大学附属中大医院重症医学科,江苏南京 210009;

⁴中国医学科学院北京协和医院内科ICU,北京 100730; ⁵北京中医药大学中医内科学教育部重点实验室,北京 100070

通信作者:钟南山, Email: nanshan@vip.163.com; 商洪才, Email: shanghongcai@126.com

摘要 目的 评价血必净注射液对重症新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者肺炎严重指数(PSI)的改善作用及对预后的影响。方法 采用多中心前瞻性队列研究设计,连续纳入2020年1月至3月国内15个省市28家新冠肺炎定点医院重症监护病房(ICU)收治的成人新冠肺炎患者作为研究对象。所有患者均按照国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案进行常规治疗。根据是否接受血必净注射液治疗分为血必净组和常规治疗组。常规治疗组给予抗病毒、呼吸支持、循环支持、对症治疗等常规医疗护理措施;血必净组则在常规治疗基础上,于患者入ICU后12h内开始使用血必净注射液,每次100mL,每天2次,疗程不少于1d。观察两组患者入组后第8天PSI风险评级改善率及28d临床结局。结果 连续筛选276例成人新冠肺炎患者,对其中符合PSI风险评级Ⅲ~Ⅴ级的144例重症患者数据进行分析,常规治疗组和血必净组各72例。常规治疗组与血必净组患者平均年龄分别为(65.7±7.9)岁和(63.5±10.9)岁,男性分别占75.0%(54/72)和70.8%(51/72);两组一般情况、基础疾病、PSI风险评级和评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、呼吸支持方式等基线资料差异均无统计学意义。与常规治疗组比较,血必净组患者入组后第8天PSI风险评级改善率显著提高[56.9%(41/72)比20.8%(15/72),组间差值及95%可信区间(95%CI)为36.1%(21.3%~50.9%),P<0.01],PSI评分、SOFA评分和PaO₂/FiO₂均明显改善[PSI评分(分):83.7±34.8比108.2±25.6,组间差值(95%CI)为-24.5(-34.9~-14.1);SOFA评分:2.0(1.0,4.0)比7.0(4.0,10.0),组间差值(95%CI)为-3.5(-5.0~-2.0);PaO₂/FiO₂(mmHg,1mmHg=0.133kPa):289.4±111.6比188.5±98.1,组间差值(95%CI)为100.9(65.3~136.5);均P<0.01]。血必净组患者28d出院率较常规治疗组提高了44.5%[66.7%(48/72)比22.2%(16/72),P<0.01],28d生存率较常规治疗组提高了9.8%[91.7%(66/72)比81.9%(59/72),P<0.01]。两组治疗期间抗病毒药、抗菌药物、抗凝药和血管活性药物合并用药情况比较差异均无统计学意义。血必净组与常规治疗组不良事件发生率比较差异无统计学意义[41.7%(30/72)比43.1%(31/72),P>0.05],且无严重不良事件和血必净不良反应报告。结论 常规治疗联合血必净注射液能够明显改善重症新冠肺炎患者的PSI风险评级和临床预后,且未增加药物安全风险。

【摘要】 目的 评价血必净注射液对重症新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者肺炎严重指数(PSI)的改善作用及对预后的影响。方法 采用多中心前瞻性队列研究设计,连续纳入2020年1月至3月国内15个省市28家新冠肺炎定点医院重症监护病房(ICU)收治的成人新冠肺炎患者作为研究对象。所有患者均按照国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案进行常规治疗。根据是否接受血必净注射液治疗分为血必净组和常规治疗组。常规治疗组给予抗病毒、呼吸支持、循环支持、对症治疗等常规医疗护理措施;血必净组则在常规治疗基础上,于患者入ICU后12h内开始使用血必净注射液,每次100mL,每天2次,疗程不少于1d。观察两组患者入组后第8天PSI风险评级改善率及28d临床结局。结果 连续筛选276例成人新冠肺炎患者,对其中符合PSI风险评级Ⅲ~Ⅴ级的144例重症患者数据进行分析,常规治疗组和血必净组各72例。常规治疗组与血必净组患者平均年龄分别为(65.7±7.9)岁和(63.5±10.9)岁,男性分别占75.0%(54/72)和70.8%(51/72);两组一般情况、基础疾病、PSI风险评级和评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、呼吸支持方式等基线资料差异均无统计学意义。与常规治疗组比较,血必净组患者入组后第8天PSI风险评级改善率显著提高[56.9%(41/72)比20.8%(15/72),组间差值及95%可信区间(95%CI)为36.1%(21.3%~50.9%),P<0.01],PSI评分、SOFA评分和PaO₂/FiO₂均明显改善[PSI评分(分):83.7±34.8比108.2±25.6,组间差值(95%CI)为-24.5(-34.9~-14.1);SOFA评分:2.0(1.0,4.0)比7.0(4.0,10.0),组间差值(95%CI)为-3.5(-5.0~-2.0);PaO₂/FiO₂(mmHg,1mmHg=0.133kPa):289.4±111.6比188.5±98.1,组间差值(95%CI)为100.9(65.3~136.5);均P<0.01]。血必净组患者28d出院率较常规治疗组提高了44.5%[66.7%(48/72)比22.2%(16/72),P<0.01],28d生存率较常规治疗组提高了9.8%[91.7%(66/72)比81.9%(59/72),P<0.01]。两组治疗期间抗病毒药、抗菌药物、抗凝药和血管活性药物合并用药情况比较差异均无统计学意义。血必净组与常规治疗组不良事件发生率比较差异无统计学意义[41.7%(30/72)比43.1%(31/72),P>0.05],且无严重不良事件和血必净不良反应报告。结论 常规治疗联合血必净注射液能够明显改善重症新冠肺炎患者的PSI风险评级和临床预后,且未增加药物安全风险。

【关键词】 重症新型冠状病毒肺炎; 前瞻性队列研究; 血必净注射液

基金项目:国家重点研发计划新型冠状病毒肺炎疫情应急项目(2020YFC0841300,2020YFC0845100);天津市“新型冠状病毒感染应急防治”科技重大专项(20ZXGBSY00090);广东省防控新型冠状病毒科技攻关应急专项(2020B111105001);广东省广州市科技计划项目(202008040003)

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 2000029381

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210514-00714

A multicenter prospective cohort study of Xuebijing injection in the treatment of severe coronavirus disease 2019

Liu Xuesong¹, Song Yuanlin², Guan Weijie¹, Qiu Haibo³, Du Bin⁴, Li Yimin¹, Liu Yan⁵, Shang Hongcai⁵, Zhong Nanshan¹, "Coronavirus Disease 2019 Emergency Project" Research Collaboration Group

¹State Key Laboratory of Respiratory Diseases, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China; ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; ³Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China; ⁴Medical Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ⁵Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhong Nanshan, Email: nanshan@vip.163.com; Shang Hongcai, Email: shanghongcai@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of Xuebijing injection on the improvement of pneumonia severity index (PSI) and prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** A multicenter prospective cohort study was designed. Adult patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU) of

28 designated COVID-19 hospitals in 15 provinces and cities of China from January to March 2020 were enrolled. All patients were treated according to the standard treatment plan of COVID-19 issued by the National Health Commission of the People's Republic of China. They were divided into Xuebijing group and standard treatment group according to whether they received Xuebijing injection or not. In the standard treatment group, routine medical care measures such as antiviral, respiratory support, circulatory support and symptomatic treatment were taken. In the Xuebijing group, on the basis of standard treatment, Xuebijing was used within 12 hours of admission to the ICU, 100 mL each time, twice daily. The minimum duration of Xuebijing administration was 1 day. The improvement rate of PSI risk rating on the 8th day and clinical outcome on the 28th day were recorded. **Results** A total of 276 COVID-19 patients were screened continuously, and the data of 144 severe patients who met PSI risk rating III – V were analyzed. Seventy-two cases were involved each in standard treatment group and Xuebijing group. The average age of the standard treatment group and Xuebijing group were (65.7±7.9) years old and (63.5±10.9) years old, and male accounted for 75.0% (54/72) and 70.8% (51/72), respectively. There were no significant differences in general conditions, comorbidities, PSI risk rating and score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, oxygenation index (PaO₂/FiO₂), respiratory support mode and other baseline indicators between the two groups. Compared with the standard treatment group, the improvement rate of PSI risk rating in Xuebijing group on the 8th day after admission was significantly improved [56.9% (41/72) vs. 20.8% (15/72), between-group difference and 95% confidence interval (95%CI) was 36.1% (21.3% to 50.9%), *P* < 0.01], PSI score, SOFA score and PaO₂/FiO₂ were significantly improved [PSI score: 83.7±34.8 vs. 108.2±25.6, between-group difference (95%CI) was -24.5 (-34.9 to -14.1); SOFA score: 2.0 (1.0, 4.0) vs. 7.0 (4.0, 10.0), between-group difference (95%CI) was -3.5 (-5.0 to -2.0); PaO₂/FiO₂ (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 289.4±111.6 vs. 188.5±98.1, between-group difference (95%CI) was 100.9 (65.3 to 136.5); all *P* < 0.01]. The 28-day discharge rate of Xuebijing group was 44.5% higher than that of standard treatment group [66.7% (48/72) vs. 22.2% (16/72), *P* < 0.01], and the 28-day survival rate was 9.8% [91.7% (66/72) vs. 81.9% (59/72), *P* < 0.01]. There was no significant difference in the combination of antiviral drugs, antibiotics, anticoagulants and vasopressor drugs between the two groups. There was no significant difference in the incidence of adverse events between the Xuebijing group and standard treatment group [41.7% (30/72) vs. 43.1% (31/72), *P* > 0.05], and no serious adverse events and adverse reactions of Xuebijing were reported. **Conclusion** Standard treatment combined with Xuebijing injection can significantly improve the PSI risk score and clinical prognosis of patients with severe COVID-19 without increasing drug safety risk.

【Key words】 Severe coronavirus disease 2019; Prospective cohort study; Xuebijing injection

Fund program: National Key Research and Development Plan for Coronavirus Disease 2019 of China (2020YFC0841300, 2020YFC0845100); Science and Technology Plan Project of Tianjin Science and Technology Bureau for Coronavirus Disease 2019 Emergency Control of China (20ZXGBSY00090); Special Project of Guangdong Science and Technology Department for Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 of China (2020B111105001); Science and Technology Program of Guangzhou in Guangdong Province of China (202008040003)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2000029381

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210514-00714

新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)是由新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染导致的急性流行性呼吸系统传染病,世界卫生组织已将该病毒引发的疾病正式命名为“COVID-19”^[1]。新冠肺炎发病初期以发热、干咳、乏力等为主要表现^[2],部分患者因发生“细胞因子风暴”^[3]而出现呼吸困难和低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、多器官功能障碍等,有基础病史的患者病情进展更迅速,病死率更高^[4]。目前尚无针对新冠肺炎的特效治疗药物。国家卫生健康委员会发布的第四版至第七版新冠肺炎诊疗方案根据临床表现将新冠肺炎分为轻型、普通型、重型和危重型^[5-8]。重型和危重型的主要治疗目标是挽救患者生命,在对症治疗的基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时进行器官功能支持^[8]。

血必净注射液(血必净)由红花、赤芍、川芎、丹参和当归5味中药组成,主要成分为羟基红花黄色

素A、氧化芍药苷、当归川芎内酯I及芍药苷等^[9],具有抗炎、抗凝和调节免疫等多种药理作用^[10],适用于由于感染诱发的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)以及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。血必净是中西医结合治疗重症疾病的代表药物,因其广泛的基础研究、临床研究证据及确切的临床疗效,得到了广大重症领域专家的认可和推荐^[11]。为了紧急应对新冠肺炎疫情,采取中西药并用策略,尽快筛选临床应用广泛、安全性较好、有扎实研究基础的已上市中药制剂与常规治疗联合使用,可能有较好的救治效果。在新冠肺炎疫情初期开展血必净治疗新冠肺炎的临床研究,为中医药治疗新冠肺炎提供循证医学证据,具有战略意义。本研究采用多中心前瞻性队列研究方法,评价血必净对重症(重型/危重型)新冠肺炎患者肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)的改善作用及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用多中心前瞻性队列研究设计,连续筛选2020年1月至3月国内15个省市28家新冠肺炎定点医院重症监护病房(intensive care unit, ICU)的成人新冠肺炎患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①经病原学检测确诊为新冠肺炎;②年龄 ≥ 18 岁;③PSI风险评级Ⅲ~V级或氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④需入住ICU治疗。研究方案设计借鉴了“血必净治疗重症社区获得性肺炎随机对照试验”^[12]的经验以及2019年美国胸科学会和传染病学会发布的成人社区获得性肺炎诊疗指南,并根据新冠肺炎的疾病特征和血必净的疗效特点,将符合纳入标准的患者定义为重症新冠肺炎。

1.1.2 排除标准:①入ICU前已使用血必净治疗;②已参与其他新冠肺炎临床试验;③患者或其法定代理人拒绝收集研究数据。

1.1.3 伦理学:本研究经广州医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准(审批号:2020-16),所有纳入病例的医院均获得该院伦理委员会批准,所获取的研究数据均得到患者或其法定代理人的知情同意。本研究已在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2000029381)。

1.2 研究分组:由主管医生根据患者病情需要和临床经验决定是否使用血必净治疗。接受血必净治疗的患者纳入血必净组,未接受血必净治疗的患者纳入常规治疗组。

1.3 治疗方法:所有患者均按照新冠肺炎国家诊疗方案进行常规治疗,包括抗病毒、呼吸支持、循环支持、对症治疗以及主管医生认为适当的其他医疗护理措施。血必净组在患者入ICU后12 h内开始使用血必净,每次100 mL,每天2次,疗程不少于1 d。

1.4 资料收集:使用成都赛美斯(CIMS)V5.0.1电子CRF项目数据管理系统进行数据收集与管理。所有参与病例收集的医院均安排研究者完成数据录入。

1.5 观察指标:①病例入组当天,记录年龄、性别、现病史、基础疾病、生命体征、PSI风险评级和评分、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、呼吸支持方式和实验室检查等基线资料;病例入组后第8天,记录生命体征、PSI风险评级和评分、SOFA评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和实验室检查等数据;病例入组后第28天,随访出院和生存情况。②主要观察指标:入组后第8天PSI风险评级改善

情况,按以下3级评价:显效为风险评级降低2个等级;有效为风险评级降低1个等级;无效为风险评级无改变或恶化。 PSI 风险评级改善率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。③次要观察指标:入组后第8天PSI评分、SOFA评分和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;入组后第28天比较治疗期间合并用药,评价出院率和生存率。④安全性评价指标:生命体征、血氧饱和度、血尿常规、肝肾功能、粪隐血、凝血功能、心电图等指标的异常情况和不良事件。

1.6 统计学方法:用SAS 9.4和R 4.05软件分析数据。定量指标呈正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,呈非正态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]描述,采用成组 t 检验或Wilcoxon秩和检验;分类指标以例数及百分比描述,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。对主要观察指标缺失值进行最差值填补,次要观察指标缺失值不予填补。以年龄和基线PSI评分为协变量进行倾向评分匹配。所有统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例纳入情况及基线比较:观察期间共筛选了276例患者,全部完成28 d临床结局随访,使用与未使用血必净治疗者分别为165例和111例;将其中PSI风险评级Ⅲ~V级的144例重症病例纳入统计分析,常规治疗组和血必净组各72例。两组年龄、性别、基础疾病、生命体征、PSI风险评级和评分、SOFA评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、呼吸支持方式等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表1)。

2.2 主要观察指标比较(表2):入组后第8天,血必净组PSI风险评级改善率较常规治疗组显著提高($P<0.01$)。

2.3 次要观察指标比较(表2):入组后第8天,与常规治疗组比较,血必净组PSI评分、SOFA评分均明显降低, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显提高,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。两组治疗期间抗病毒药、抗菌药物、抗凝药和血管活性药物合并用药情况比较差异均无统计学意义。与常规治疗组比较,血必净组28 d出院率和生存率分别提高了44.5%、9.8%(均 $P<0.01$)。

2.4 安全性评价:血必净组与常规治疗组不良事件发生率差异无统计学意义[41.7%(30/72)比43.1%(31/72), $P=0.866$]。不良事件主要为发热(9.0%)、总胆红素升高(7.6%)、白细胞升高(6.9%)、D-二聚体升高(4.2%)、呼吸困难(4.2%);未收到严重不良事件和血必净不良反应报告。

表1 重症新型冠状病毒肺炎患者基线资料在是否使用血必净注射液两组间的比较

指标	全体 (n=144)	常规治疗组 (n=72)	血必净组 (n=72)	t/ χ^2 值	P值	指标	全体 (n=144)	常规治疗组 (n=72)	血必净组 (n=72)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.6 ± 9.5	65.7 ± 7.9	63.5 ± 10.9	1.940	0.166	PSI 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	97.2 ± 23.5	99.1 ± 23.2	95.2 ± 23.9	1.010	0.316
性别[例(%)]				0.320	0.574	SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	5.3 ± 3.0	5.4 ± 2.6	5.2 ± 3.3	0.150	0.697
男性	105 (72.9)	54 (75.0)	51 (70.8)			PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	170.6 ± 87.7	162.7 ± 86.2	178.6 ± 89.0	1.190	0.278
女性	39 (27.1)	18 (25.0)	21 (29.2)			生命体征($\bar{x} \pm s$)					
基础疾病[例(%)]	99 (68.8)	51 (70.8)	48 (66.7)	0.290	0.590	体温(°C)	37.3 ± 1.0	37.3 ± 1.0	37.3 ± 1.0	0.000	0.948
高血压	70 (48.6)	39 (54.2)	31 (43.1)			呼吸频率(次/min)	24.0 ± 5.9	24.1 ± 5.4	24.0 ± 6.5	0.020	0.900
糖尿病	35 (24.3)	13 (18.1)	22 (30.6)			心率(次/min)	87.5 ± 16.6	89.8 ± 15.2	85.3 ± 17.7	2.790	0.097
冠心病	22 (15.3)	14 (19.4)	8 (11.1)			收缩压(mmHg)	129.9 ± 18.8	132.4 ± 19.1	127.4 ± 18.2	2.590	0.110
充血性心力衰竭	5 (3.5)	2 (2.8)	3 (4.2)			舒张压(mmHg)	77.3 ± 12.5	78.3 ± 12.3	76.3 ± 12.8	0.920	0.340
脑血管疾病	6 (4.2)	3 (4.2)	3 (4.2)			24 h 尿量(mL)	1 853.0 ± 849.7	1 719.0 ± 846.4	1 921.0 ± 850.6	1.120	0.293
肾脏疾病	7 (4.9)	3 (4.2)	4 (5.6)			呼吸支持方式 [例(%)]					
肝脏疾病	4 (2.8)	0 (0)	4 (5.6)			鼻/面罩	76 (52.8)	33 (45.8)	43 (59.7)	2.790	0.095
肿瘤	4 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.2)			高流量	41 (28.5)	23 (31.9)	18 (25.0)	0.850	0.355
PSI 风险评级 [例(%)]				0.780	0.677	无创机械通气	36 (25.0)	19 (26.4)	17 (23.6)	0.150	0.700
Ⅲ级	73 (50.7)	34 (47.2)	39 (54.2)			有创机械通气	49 (34.0)	25 (34.7)	24 (33.3)	0.030	0.860
Ⅳ级	57 (39.6)	31 (43.1)	26 (36.1)								
Ⅴ级	14 (9.7)	7 (9.7)	7 (9.7)								

注: PSI 为肺炎严重指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数; 1 mmHg=0.133 kPa

表2 重症新型冠状病毒肺炎患者主要观察指标和次要观察指标在是否使用血必净注射液两组间的比较

指标	常规治疗组 (n=72)	血必净组 (n=72)	组间差值 (95%CI)	χ^2/t 值	P值	指标	常规治疗组 (n=72)	血必净组 (n=72)	组间差值 (95%CI)	Z/t/ χ^2 值	P值
主要观察指标						第8天 SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	7.0 (4.0, 10.0)	2.0 (1.0, 4.0)	-3.5 (-5.0 ~ -2.0)	5.940	<0.001
第8天 PSI 风险评级 改善率[%(例/例)]						第8天 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	188.5 ± 98.1	289.4 ± 111.6	100.9 (65.3 ~ 136.5)	31.470	<0.001
不填补	19.7 (14/71)	64.1 (41/64)	44.3 (29.4 ~ 59.3)	27.420	<0.001	合并用药 [例(%)]					
最差值填补	20.8 (15/72)	56.9 (41/72)	36.1 (21.3 ~ 50.9)	19.750	<0.001	抗病毒药	71 (98.6)	70 (97.2)	-1.4 (-6.1 ~ 3.3)	Fisher 精确检验	>0.999
倾向评分匹配	20.3 (12/59)	59.3 (32/54)	38.9 (22.3 ~ 55.6)	17.960	<0.001	抗菌药物	45 (62.5)	43 (59.7)	-2.8 (-18.7 ~ 13.2)	0.120	0.732
次要观察指标						抗凝药	28 (38.9)	21 (29.2)	-9.7 (-25.1 ~ 5.7)	1.520	0.218
第8天 PSI 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	108.2 ± 25.6	83.7 ± 34.8	-24.5 (-34.9 ~ -14.1)	21.630	<0.001	血管活性药物	12 (16.7)	16 (22.2)	5.6 (-7.3 ~ 18.5)	0.710	0.399
28 d 临床结局[例(%)]				28.820	<0.001	激素	14 (19.4)	2 (2.8)	16.7 (-26.6 ~ -6.8)	10.120	0.002
生存	59 (81.9)	66 (91.7)									
出院	16 (22.2)	48 (66.7)									
仍住院	43 (59.7)	18 (25.0)									
死亡	13 (18.1)	6 (8.3)									

注: PSI 为肺炎严重指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数; 最差值填补代表缺失的数据在血必净组被视为无效, 在常规治疗组被视为有效; 以年龄和基线 PSI 评分为协变量进行倾向评分匹配; 1 mmHg=0.133 kPa; 空白代表无此项

3 讨论

新冠肺炎可诱发 SIRS 和 MODS, 急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、急性心脏损伤和心力衰竭是其常见的并发症^[13]。在缺乏有效治疗方法的情况下, 采用“中西医并重、中西药并用”策略探索有效治疗方法, 对于改善重症新冠肺炎患者病情及预后具有重要的科学价值和社会意义^[14]。

在本次评价治疗重症新冠肺炎药物疗效和安全性的临床研究中, 47.2% 的患者使用血必净治疗 6 d (平均 7.3 d), 与“血必净治疗重症社区获得性肺炎随机对照试验”^[12]中血必净的疗程基本一致。接受

血必净治疗患者的 PSI 风险评级改善率较常规治疗组提高了 36.1%, 28 d 出院率和生存率分别提高了 44.5%、9.8%, 与病情严重程度密切相关的 PSI 评分、SOFA 评分和 PaO₂/FiO₂ 等均得到明显改善, 并降低了治疗期间使用糖皮质激素患者的比例。

现代药理学研究证实, 血必净具有拮抗内毒素、抑制炎症反应、改善免疫功能、调节凝血平衡、保护组织器官等作用^[11]。抗 2019-nCoV 体外实验显示, 血必净可显著抑制 2019-nCoV 复制, 并显著减少非洲绿猴肾上皮细胞 (Vero E6 细胞) 中多种炎症因子释放, 其作用效果呈剂量依赖性^[9]。2019 年发表的

“血必净治疗重症社区获得性肺炎随机对照试验”显示,常规治疗联合血必净可降低患者病死率,明显提高 PSI 风险评级改善率^[12]。这些研究结果为血必净治疗重症新冠肺炎提供了理论与实践依据。

本研究存在以下局限性:首先,未采用随机对照试验方法。在新冠肺炎疫情初期大量重症患者需要紧急救治的医疗背景下,难以高效实现科学严谨的安慰剂随机对照试验。其次,随着国内疫情的快速控制,未能收集到足够的合格病例。来自不同医院的病例存在一定的异质性,因此统计分析可能会受到某些潜在混杂因素干扰,使研究结果发生偏倚。尽管存在这些局限,但在新冠肺炎疫情初期,作为第一项在真实世界中治疗重症新冠肺炎的药物临床研究,是非常有益的探索。虽然病原体不同,但本研究结果与血必净治疗其他重症疾病的临床试验结论基本一致,提示血必净主要是针对重症疾病的病理过程发挥干预作用。

综上所述,常规治疗联合血必净能够显著改善重症新冠肺炎患者的病情和临床预后,且未增加药物安全风险。表明血必净是治疗重症新冠肺炎的安全有效药物。

“新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目”研究协作组成员:刘学松、关伟杰、黎毅敏、刘晓青、黄勇波、桑岭、钟南山(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,呼吸疾病国家重点实验室);宋元林(复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科);邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科);杜斌(中国医学科学院北京协和医院内科 ICU);曹照龙(北京大学人民医院呼吸与危重症医学科);林艳荣(南宁市第四人民医院重症医学科);徐锋(沧州市人民医院呼吸与危重症医学科);许飞(南昌大学第一附属医院呼吸内科);周志国(长沙市第一医院呼吸内科);叶纪录(泰州市人民医院重症医学科);邓西龙(广州市第八人民医院重症医学科);莫晓能(广州市第八人民医院呼吸科);周立新(佛山市第一人民医院重症医学科);林峰(海南省人民医院感染科);蔡立华(东莞市人民医院重症医学科);李飞宇(西安市第八医院重症医学科);洪仲思(中山大学附属第五医院感染病防治中心);邢丽华(郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);吴铁军(聊城市人民医院重症医学科);杨跃杰(郑州市第六人民医院重症医学科);刘丽(宿州市立医院重症医学科);彭虹(贵州省人民医院感染科);陈丽(川北医学院附属医院重症医学科);陈虹(成都市公共卫生临床医疗中心重症医学科);李景钊(许昌市中心医院呼吸内科);王运(驻马店市中心医院呼吸内科);罗红(中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科);王磊(湛江中心人民医院内科 ICU);王林华(南通大学附属医院重症医学科);荆春明(平度市人民医院感染科);刘岩、张弛、商洪才(北京中医药大学中医内科学教育部重点实验室)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (5): 854-887. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5.

[2] 中国研究型医院学会危重症医学专业委员会,中国研究型医院学会危重症医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒

肺炎诊断和治疗专家共识(修订版)[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.

Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Youth Committee of Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine. Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of severe and critical coronavirus disease 2019 (revised edition) [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.

[3] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. Lancet, 2020, 395 (10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

[4] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[5] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by 2019 novel coronavirus (trial version 4) [EB/OL]. (2020-01-27) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[6] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-05) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by 2019 novel coronavirus (trial version 5) [EB/OL]. (2020-02-05) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.

[7] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-19) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 6) [EB/OL]. (2020-02-19) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[8] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7df4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2021-04-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7df4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[9] Ma QH, Qiu MS, Zhou HX, et al. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical corona virus disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2 [J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105073. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105073.

[10] 李承羽, 张晓雨, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)证据基础及研究前瞻[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22 (2): 242-247. DOI: 10.11842/wst.20200216001.

Li CY, Zhang XY, Liu S, et al. Current evidence and research prospects of Xuebijing injection in treating novel coronavirus-infected pneumonia (COVID-19) [J]. World Sci Technol Modern Tradit Chin Med, 2020, 22 (2): 242-247. DOI: 10.11842/wst.20200216001.

[11] Li CY, Wang P, Li M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113301.

[12] Song YL, Yao C, Yao YM, 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.

[13] Chen T, Wu D, Chen HL, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J]. BMJ, 2020, 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.

[14] 冯志乔, 李银平, 李志军, 弘扬“三衰”抢救精神践行“四证四法”防治脓毒症[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (1): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.003.

Feng ZQ, Li YP, Li ZJ. Development of "three failures" rescue spirit and "four syndromes and four methods" practice for prevention and treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2021, 28 (1): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.003.

(收稿日期: 2021-05-14)