

不同剂量血必净注射液治疗重型 新型冠状病毒肺炎的疗效观察

李硕¹ 陆伟² 赵学群³ 彭民⁴ 黄少祥⁵ 赖雁平⁶ 史东升⁷

天津医科大学总医院¹呼吸与危重症医学科, ⁴危重症医学科, 天津 300050; ²天津市肿瘤医院, 天津 300060; ³天津市第一中心医院感染科, 天津 300192; ⁵天津市第五中心医院呼吸科, 天津 300450;

⁶天津医科大学第二医院呼吸科, 天津 300211; ⁷天津市胸科医院呼吸科, 天津 300051

通信作者: 赵学群, Email: 15522321896@163.com

【摘要】 目的 观察不同剂量血必净注射液对重型新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)的疗效。方法 选择2020年1月28日至2月16日作者作为天津市援鄂医疗队队员驰援武汉期间,在武汉市武钢第二医院隔离病房住院治疗的重型新冠肺炎患者23例作为研究对象,以2020年2月6日前入院的重型新冠肺炎患者为低剂量血必净组;2月6日后入院的重型新冠肺炎患者为高剂量血必净组。低剂量血必净组给予血必净注射液50 mL,每日2次;高剂量血必净组给予血必净注射液100 mL,每日2次;同时两组均给予抗病毒、抗细菌感染及小剂量糖皮质激素抗炎对症支持治疗。比较初始应用不同剂量血必净注射液治疗重型新冠肺炎患者的临床疗效、临床指标[包括体温、动脉血氧饱和度(SaO₂)、淋巴细胞计数(LYM)、白细胞计数(WBC)和C-反应蛋白(CRP)]的变化及药物不良反应。结果 高剂量血必净组治疗总有效率高于低剂量血必净组[91.7%(11/12)比81.8%(9/11)],但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后高剂量血必净组SaO₂(静息状态吸入空气条件下)的改善程度明显优于低剂量组[0.96(0.95, 0.97)比0.95(0.94, 0.96), $P<0.05$]。治疗7 d后两组体温均恢复至正常范围,高剂量血必净组LYM明显升高,但与低剂量血必净组比较差异无统计学意义[$\times 10^9/L$: 1.10(0.94, 1.42)比1.31(0.47, 1.49), $P>0.05$]。两组CRP均无明显变化,比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。高剂量血必净组中有1例年轻患者出现消化道不良反应(恶心、呕吐),停药后症状消失,总体不良反应发生率为4.3%;低剂量血必净组中1例患者病情加重最终死亡。结论 初始应用血必净注射液100 mL、每日2次,联合阿比多尔、抗菌药物及小剂量糖皮质激素对症支持治疗重型新冠肺炎可有效改善患者症状和联合,升高LYM。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎, 重型; 血必净注射液; 临床疗效; 淋巴细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.003

Therapeutic effect observation on different doses of Xuebijing Injection in treatment of severe corona virus disease 2019

Li Shuo¹, Lu Wei², Zhao Xuequn³, Peng Min⁴, Huang Shaoxiang⁵, Lai Yanping⁶, Shi Dongsheng⁷
¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300050, China; ²Tianjin Cancer Hospital, Tianjin 300060, China; ³Department of Infection, the First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China; ⁴Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300050, China; ⁵Department of Respiratory, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China; ⁶Department of Respiratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; ⁷Department of Respiratory, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China

Corresponding author: Zhao Xuequn, Email: 15522321896@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of different doses of Xuebijing Injection on severe corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods** During January 28 to February 16, 2020, when the author was in Wuhan as a member of Tianjin Medical Team for Hubei Province, 23 patients with severe COVID-19 hospitalized in the isolation ward of Second Hospital of Wisco, Wuhan were selected as research objects. According to the time of admission, the severe COVID-19 patients were divided into low-dose Xuebijing group (admitted before February 6, 2020) and high-dose Xuebijing group (admitted after February 6, 2020). The high-dose Xuebijing group was given Xuebijing Injection 50 mL, twice a day; the high-dose Xuebijing group was given Xuebijing Injection 100 mL, twice a day. At the same time, the two groups were given abidol antiviral therapy, antibacterial drugs and low-dose glucocorticoid symptomatic support treatment. The clinical therapeutic effects, changes of clinical indexes [including body temperature, arterial oxygen saturation(SaO₂), lymphocyte count (LYM), white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP)] and adverse drug reactions of initial application of different doses of Xuebijing Injection on severe COVID-19 patients were observed. **Results** The total effective rate of high-dose Xuebijing group was higher than that in low-dose Xuebijing group, without significant difference [91.7% (11/12) vs. 81.8% (9/11), $P > 0.05$]. After treatment, the improvement of SaO₂ in resting state in high-dose Xuebijing group was more obvious than that in low-dose group [0.96 (0.95, 0.97) vs. 0.95 (0.94, 0.96), $P < 0.05$]. After 7 days of treatment, the body temperature of both groups returned to the normal range, and LYM in high-dose Xuebijing group increased significantly, but without significant difference compared with low-dose Xuebijing group [$\times 10^9/L$: 1.10 (0.94, 1.42) vs. 1.31 (0.47, 1.49), $P > 0.05$]. There was no significant change in CRP of the two groups, without significant difference ($P > 0.05$). In high-dose Xuebijing group, one case of young patient had digestive tract adverse reactions (nausea and

vomiting), and the symptoms disappeared after stopping the drug, the overall incidence of adverse reaction was 4.3%; in low-dose Xuebijing group, one patient died of aggravation. **Conclusion** Initial application of Xuebijing injection 100 mL twice a day, combined with abidol, antibacterial drugs and low-dose glucocorticoid symptomatic support treatment for severe COVID-19 can effectively improve the patients' symptoms, improve oxygenation and increase lymphocyte count.

【Key words】 Corona virus disease 2019, severe type; Xuebijing Injection; Clinical efficacy; Lymphocyte
DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.003

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)病原体为新型冠状病毒(2019-nCoV),属于β属的新型冠状病毒,人群普遍易感^[1]。新冠肺炎根据临床表型可分为轻型、普通型、重型和危重型。对于重型和危重型患者,推荐在对症治疗基础上积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时给予器官功能支持治疗。国内指南推荐对于重症期患者可以联合应用血必净注射液等中药治疗^[1]。本研究观察不同剂量血必净注射液对重型新冠肺炎患者体温、呼吸困难、食欲减退、乏力等临床症状的改善,以及对患者动脉血氧饱和度(SaO₂)及淋巴细胞计数(LYM)等的影响,评价治疗有效率。笔者作为天津市援鄂医疗队队员驰援武汉,收集了截至2020年2月16日在武汉市武钢第二医院隔离病房住院治疗的重型新冠肺炎患者的临床资料,结合文献分析,以期能为此类患者的中西医结合治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2020年1月28日至2月16日在武汉市武钢第二医院隔离病房住院治疗的重型新冠肺炎患者23例作为研究对象。

1.1.1 诊断标准:重型新冠肺炎诊断标准参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[2],符合下列标准中任何一条:①呼吸窘迫,呼吸频率(RR)≥30次/min;②静息状态下SaO₂≤0.93;③动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂)≤300 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)。

1.1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经本院伦理批准(审批号:IRB2020-WZ-058),对患者采取的检测和治疗均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:以2020年2月6日前入院的重型新冠肺炎患者11例作为低剂量血必净组;以2020年2月6日后入院的重型新冠肺炎患者12例作为高剂量血必净组。

1.3 治疗方法:低剂量血必净组初始给予血必净注射液50 mL、每日2次,同时给予阿比多尔抗病毒、抗菌药物预防细菌感染、小剂量糖皮质激素治疗;高剂量血必净组根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[3]推荐,初始应用血必净100 mL、每日2次,同时给予阿比多尔抗病毒、抗菌药物预防细菌感染、小剂量糖皮质激素抗炎等对症支持治疗。

1.4 观察指标:密切观察患者临床症状、生命体征变化(体温、静息状态未吸氧条件下SaO₂)、白细胞计数(WBC)、LYM和C-反应蛋白(CRP)水平。记录用药不良反应发生情况。

1.5 疗效判断标准:病情好转为咳嗽、气促、乏力、食欲减退等症状明显缓解或消失;静息状态未吸氧条件下SaO₂明显改善。5 d内病情好转为显效;7 d内病情好转为有效;10 d以上无变化者为无效。总有效为显效和有效之和。

1.6 统计学方法:采用SPSS 23.0统计软件处理数据,计量资料符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;非正态分布的数据以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例或百分比表示,采用Fisher精确检验;等级资料使用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

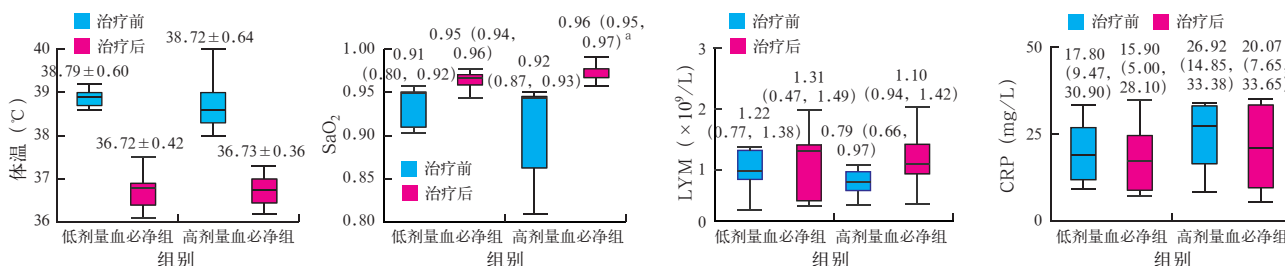
2.1 一般资料(表1):两组患者性别、年龄、体温、咳嗽、呼吸困难、食欲减退、乏力、LYM、CRP、SaO₂等基础资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),均衡性高,具有可比性。

2.2 临床疗效(表2):高剂量血必净组有10例患者5 d内临床症状明显改善,发热、气促、乏力、食欲减退明显好转,治疗总有效率为91.7%。低剂量血必净组5 d内显效7例,有效2例,无效1例,病

表1 采用不同剂量血必净治疗两组重型新冠肺炎患者的基础资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	临床症状[例(%)]				LYM [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	SaO ₂ [$M(Q_L, Q_U)$]
		男性	女性			咳嗽	呼吸困难	食欲减退	乏力			
低剂量血必净组	11	5	6	62.82±13.78	38.79±0.60	10(90.9)	9(81.8)	8(72.7)	8(72.7)	1.22(0.77, 1.38)	17.80(9.47, 30.90)	0.91(0.80, 0.92)
高剂量血必净组	12	8	4	61.50±18.78	38.72±0.64	11(91.7)	10(83.3)	6(50.0)	9(75.0)	0.79(0.66, 0.97)	26.92(14.85, 33.38)	0.92(0.87, 0.93)

注:LYM为淋巴细胞计数,CRP为C-反应蛋白;SaO₂为动脉血氧饱和度



注: SaO₂为动脉血氧饱和度, LYM为淋巴细胞计数, CRP为C-反应蛋白;与低剂量血必净组同期比较, *P < 0.05

图1 采用不同剂量血必净治疗两组重型新冠肺炎患者治疗前后体温、SaO₂、LYM、CRP水平比较

表2 采用不同剂量血必净治疗两组重型新冠肺炎患者的临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
低剂量血必净组	11	7	2	2	81.8 (9)
高剂量血必净组	12	10	1	1	91.7 (11)

情加重死亡1例,总有效率为81.8%。高剂量血必净组总有效率高于低剂量血必净组,但两组比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 两组临床检测指标的变化比较(图1):治疗7d后,除低剂量血必净组1例患者病情加重死亡外,其余患者体温均下降至正常范围。治疗后高剂量血必净组患者静息状态未吸氧条件下SaO₂改善程度明显高于低剂量血必净组(P<0.05)。治疗后两组LYM均明显升高,高剂量血必净组LYM升高程度较低剂量血必净组显著,但两组比较差异无统计学意义(P>0.05)。两组治疗前后CRP均无明显变化,差异亦无统计学意义(P>0.05)。

2.4 药物不良反应和预后:高剂量血必净组有1例年轻患者(18岁)出现消化道不良反应(恶心、呕吐),停药后症状消失;总不良反应发生率为4.3%。低剂量血必净组中1例患者病情加重最终死亡。

3 讨论

2019-nCoV具有广泛的传染性和较强的致病性,重型新冠肺炎患者肺部影像学改变快速进展,呼吸困难进行性加重,可能与机体免疫功能有关,体内炎症细胞被过度激活,导致炎症介质大量分泌,形成“炎症瀑布”反应,从而诱发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)^[3]。目前新冠肺炎尚无确认有效的抗病毒治疗方法。中医观点认为,新冠肺炎属于疫病范畴,病因为感受疫戾之气,中西医结合治疗可能通过扶正祛邪、提高人体免疫力、祛除病因、恢复人体机能从而达到治疗疾病的目的。血必净注射液主要由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成,中医用于治疗温热类疾病,可有效

化痰解毒;西医则适用于治疗因感染诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)。国内指南推荐在疫毒闭肺和内闭外脱的中期和重症期患者中使用^[3]。

本研究观察了23例重型新冠肺炎患者应用不同剂量血必净注射液,联合阿比多尔抗病毒、抗菌及小剂量糖皮质激素对症支持治疗的临床疗效,结果显示,初始应用血必净注射液100mL、每日2次,联合基础治疗对重型新冠肺炎的疗效优于血必净注射液50mL、每日2次的治疗剂量,高剂量血必净组治疗总有效率高于低剂量组,但差异无统计学意义;且大部分患者7d内发热、气促、乏力、食欲减退等临床症状明显改善,静息状态未吸氧条件下SaO₂改善程度明显优于低剂量血必净组。治疗7d后,两组血WBC、LYM均明显升高,以高剂量血必净组LYM升高程度更为明显,但与低剂量组比较差异无统计学意义;两组CRP比较差异亦无统计学意义。

研究证实,血必净注射液在治疗重症肺炎^[4-6]、脓毒症^[7-9]及MODS^[10-11]患者中的疗效确切,在常规西医治疗基础上联合血必净注射液,能有效抑制重症患者的全身炎症反应,保护器官功能,改善患者临床症状和生化指标及氧合,从而提高临床疗效,改善患者预后。近年来,也有研究对血必净的作用机制进行了深入探索,基础研究显示,血必净注射液通过多途径、多靶点干预,可有效防止脓毒症和MODS的发生发展,其作用机制主要包括:①抑制晚期炎症细胞因子高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的表达,减少肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)的分泌,抑制机体的过度炎症反应^[12-15];②抑制急性肺间质纤维化大鼠肺组织中转化生长因子β1(TGF-β1)的表达,从而降低肺泡炎症反应^[16];③促进调节性T细胞(Treg)凋亡,抑制调节性树突细胞的免疫活性^[17-18];④抑制组织因子(TF)分泌,阻断内质网应激蛋白需肌醇酶1α-X盒结合蛋白1(IRE1α-XBP1)通路,增加内皮细胞蛋白C受体(EPCR)和蛋白酶活化受体1(PAR-1)表达,

改善血管内皮细胞功能,从而改善微循环和组织灌注,保护受损器官^[12, 19-20];⑤通过抑制过度炎症反应、调节机体免疫功能和凝血系统,有效防止脓毒症和 MODS 的发生发展。

有研究显示,血必净注射液在临床合理使用情况下安全性较高,不良反应程度轻微,患者的临床转归良好^[21-22]。本研究中仅 1 例年轻患者出现恶心、呕吐不良反应,停药后症状消失。

本研究也存在一定局限性,样本数量较少,可能使研究结果产生一定的统计学偏倚,但仍可以看到高剂量血必净组在治疗重型新冠肺炎中的优势作用。此外,本研究并未对血必净注射液治疗新冠肺炎的作用机制深入研究。

综上所述,本研究显示,高剂量血必净注射液在治疗重型新冠肺炎中的疗效确切,初始应用血必净 100 mL、每日 2 次,联合阿比多尔、抗菌药物及小剂量糖皮质激素治疗重型新冠肺炎可有效改善患者临床症状和氧合,升高 LYM。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ech.pdf>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 5) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ech.pdf>.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-26]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-26]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[3] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[4] 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, 743. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003842.

[5] Qi F, Liang ZX, She DY, et al. A clinical study on the effects and mechanism of xuebijing injection in severe pneumonia patients [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31 (1): 46-49. DOI: 10.1016/s0254-6272(11)60011-3.

[6] Wang P, Song Y, Liu Z, et al. Xuebijing injection in the treatment of severe pneumonia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17 (1): 142. DOI: 10.1186/s13063-016-1282-8.

[7] Liu S, Yao C, Zhang J, et al. Efficacy of Xuebijing Injection for Sepsis (EXIT-SEP): protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (8): e028664. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028664.

[8] 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.

[9] Hou SY, Feng XH, Lin CL, et al. Efficacy of Xuebijing for coagulopathy in patients with sepsis [J]. *Saudi Med J*, 2015, 36 (2): 164-169. DOI: 10.15537/smj.2015.2.9895.

[10] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒症症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.

2095-4352.2015.02.010.

He JZ, Tan ZP, Zhang MZ, et al. Effect of Xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.

[11] 高洁, 孔令博, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 465-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.010.

Gao J, Kong LB, Liu S, et al. A prospective multicenter clinical study of Xuebijing injection in the treatment of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 465-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.010.

[12] 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.

[13] Sun J, Xue Q, Guo L, et al. Xuebijing protects against lipopolysaccharide-induced lung injury in rabbits [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36 (4): 211-218. DOI: 10.3109/01902140903312123.

[14] 罗鹏, 周振兴. 血必净对大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33 (2): 132-135. DOI: 10.12047/j.cjap.5464.2017.034.

Luo P, Zhou ZX. Protective effects of xuebijing on the acute lung injury in rats [J]. *Chin J Applied Physiol*, 2017, 33 (2): 132-135. DOI: 10.12047/j.cjap.5464.2017.034.

[15] 赵露茜, 朱国栋, 张靖轩, 等. 脓毒症大鼠 IL-6、TNF- α 、TH 水平和 D2 活性变化及血必净注射液的干预研究 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (16): 2670-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.009.

Zhao LQ, Zhu GD, Zhang JX, et al. The changes and the intervening effects of Xuebijing on cell factors, TH and type 2 deiodinase levels in septic rats [J]. *J Pract Med*, 2018, 34 (16): 2670-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.009.

[16] 张万祥, 李志军. 前列腺素 E1 联合血必净对肺间质纤维化大鼠转化生长因子- β 的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30 (12): 913-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2012.12.008.

Zhang WX, Li ZJ. Effects of prostaglandin E1 combined with hemobijing on transformed growth factor-beta in rats with pulmonary interstitial fibrosis [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2012, 30 (12): 913-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2012.12.008.

[17] Chen X, Feng Y, Shen X, et al. Anti-sepsis protection of Xuebijing injection is mediated by differential regulation of pro- and anti-inflammatory Th17 and T regulatory cells in a murine model of polymicrobial sepsis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 211: 358-365. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.001.

[18] 邵敏, 刘宝, 王锦权, 等. 脓症患者辅助性 T 细胞 17 和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞表达及血必净注射液的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (7): 430-434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.014.

Shao M, Liu B, Wang JQ, et al. Effect of Xuebijing injection (血必净注射液) on T helper 17 and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2011, 23 (7): 430-434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.014.

[19] 郑贵军, 武子霞, 李银平, 等. 脂多糖诱导大鼠主动脉内皮细胞蛋白 C 受体和蛋白酶活化受体 1 的表达及血必净注射液的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (3): 175-178. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.014.

Zheng GJ, Wu ZX, Li YP, et al. Effect of Xuebijing injection (血必净注射液) on expression of endothelial protein C receptor and protease activated receptor 1 mRNA and protein in endothelial cells induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (3): 175-178. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.014.

[20] 柴彦, 李静远, 柴艳芬, 等. 血必净注射液经肌醇需求酶 1 α 信号通路影响组织因子凝血活性 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (2): 159-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.010.

Chai Y, Li JY, Chai YF, et al. The effect of Xuebijing injection on the procoagulation of tissue factor by inositol-requiring enzyme 1 α signaling pathway [J]. *Chin J Emerg Med*, 2018, 27 (2): 159-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.010.

[21] Zheng R, Wang H, Liu Z, et al. A real-world study on adverse drug reactions to Xuebijing injection: hospital intensive monitoring based on 93 hospitals (31,913 cases) [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (6): 117. DOI: 10.21037/atm.2018.09.26.

[22] Wang C, Shi QP, Ding F, et al. Reevaluation of the post-marketing safety of Xuebijing injection based on real-world and evidence-based evaluations [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1523-1531. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.190.