

解毒祛瘀代表中成药血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效的 Meta 分析

汪晖¹ 张国强²

¹北京中医药大学, 北京 100029; ²中日友好医院急诊科, 北京 100029

通信作者: 张国强, Email: zhangchong2003@vip.sina.com

【摘要】 目的 采用 Meta 分析方法评价血必净注射液辅助治疗重症肺炎的有效性和安全性。方法 应用计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、Cochrane 图书馆数据库等, 从建库至 2020 年 8 月发布的比较血必净注射液联合西医常规治疗(观察组)与单纯西医常规治疗(对照组)对重症肺炎临床疗效的随机对照试验(RCT)。由 2 位研究者独立筛选文献并提取数据, 并对纳入文献进行质量评价; 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 纳入文献潜在偏倚采用倒漏斗图评估。结果 共纳入 22 篇文献, 涉及 2 497 例患者, 其中观察组 1 258 例, 对照组 1 239 例。偏倚风险质量评价结果显示纳入研究总体质量较低。由于部分指标文献报道数值表示方式不一致, 仅进行描述性分析。Meta 分析显示, 与对照组比较, 观察组患者总有效率明显提高[优势比(OR)=2.55, 95% 可信区间(95%CI)为 2.06~3.14, $P<0.000\ 01$], 住院病死率明显下降(OR=0.47, 95%CI 为 0.34~0.65, $P<0.000\ 01$), 总住院时间[均数差(MD)=-4.02, 95%CI 为 -5.15~-2.88, $P<0.000\ 01$]和机械通气时间(MD=-3.88, 95%CI 为 -6.15~-1.61, $P=0.000\ 8$)均明显缩短, 氧合指数明显升高(MD=51.39, 95%CI 为 26.45~76.32, $P=0.000\ 1$), 白细胞计数(WBC)明显降低(MD=-1.90, 95%CI 为 -2.23~-1.57, $P<0.000\ 01$), 且观察组在改善肺炎严重程度指数(PSI)方面效果优于对照组; 但两组病原学阳性率差异无统计学意义(OR=0.77, 95%CI 为 0.51~1.15, $P=0.20$)。观察组仅有散发病例出现头晕头痛、腹泻、胸闷等不良反应, 且两组不良反应发生率差异均无统计学意义。对临床总有效率 Meta 分析中纳入的研究进行漏斗图分析, 提示可能有潜在发表偏倚。结论 血必净注射液在临床用于辅助治疗重症肺炎有较好的疗效, 但由于目前仍缺少随机、双盲、大样本量、多中心的 RCT 研究, 所以血必净注射液在临床辅助治疗重症肺炎的有效性和安全性还需要更多高质量的 RCT 研究予以验证。

【关键词】 血必净注射液; 重症肺炎; Meta 分析; 随机对照试验; 解毒祛瘀

基金项目: 国家自然科学基金(81871600)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.007

Meta-analysis of clinical efficacy of Xuebijing injection with actions of detoxification and stasis removal in auxiliary treatment of severe pneumonia Wang Hui¹, Zhang Guoqiang²

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Emergency, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhang Guoqiang, Email: zhangchong2003@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To adopt Meta analysis to evaluate the clinical effectiveness and safety of Xuebijing injection, a patent traditional Chinese medicine (TCM), in the auxiliary treatment of severe pneumonia. **Methods** Databases of CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Dutch Medical Abstracts Embase, Cochrane Library, etc. were searched by a computer from the establishment of the various databases to their releases in August 2020 to collect the randomized controlled trials (RCT) with comparisons of clinical efficacy of treating severe pneumonia between observation group using Xuebijing injection combined with conventional Western medicine treatment and control group adopting only simple conventional Western medicine treatment. The literatures were screened and data extracted by two independent researchers, and the quality of the included literatures were evaluated by Cochrane "bias risk assessment tool". RevMan 5.4 software was used for Meta analysis, and the potential bias of the included literature was evaluated by inverted funnel chart. **Results** A total of 22 articles were included, involving 2 497 patients, among them 1 258 cases in the observation group and 1 239 cases in the control group. The results of the risk of bias quality evaluation showed that the quality of the included studies was generally relatively low. Due to the inconsistency of the numerical expressions of partial indicators reported in the literatures, only descriptive analyses were carried out. According to the Meta analysis results, compared with that of the control group, the total effective rate of patients in the observation group was significantly higher [odds ratio (OR) = 2.55, 95% confidence interval (95%CI) was 2.06-3.14, $P < 0.000\ 01$], the mortality was obviously lower (OR = 0.47, 95%CI was 0.34-0.65, $P < 0.000\ 01$), total length of hospital stay [mean difference (MD) = -4.02, 95%CI was -5.15 to -2.88, $P < 0.000\ 01$] and mechanical ventilation time (MD = -3.88, 95%CI was -6.15 to -1.61, $P = 0.000\ 8$) were all markedly shortened, oxygenation index was obviously increased (MD = 51.39, 95%CI was 26.45-76.32, $P = 0.000\ 1$), white blood cell count was significantly reduced (MD = -1.90, 95%CI was -2.23 to -1.57, $P < 0.000\ 01$), and the effect of observation group was better than that of control group in improving the pneumonia severity index (PSI). However, there was no statistically significant difference between the two groups in pathogenic positive rate (OR = 0.77, 95%CI was 0.51-1.15, $P = 0.20$). Only sporadic cases in the observation group showed adverse

reactions such as dizziness, headache, diarrhea, chest tightness, etc., and the difference in the incidence of adverse reactions between the two groups did not reveal any statistical significance. Funnel plot analysis of the studies included in the Meta analysis on clinical total effective rate indicated that there might be potential publication bias.

Conclusions Xuebijing injection as a clinical adjuvant treatment for severe pneumonia has obtained relatively good clinical effect. However, at present due to the lack of randomized, double-blind, large-sample and multi-center RCT studies, the effectiveness and safety of above Xuebijing therapeutic usage need more high-quality RCT researches to verify.

【Key words】 Xuebijing injection; Severe pneumonia; Meta analysis; Randomized controlled trial; Detoxification and stasis removal

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871600)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.007

重症肺炎可由社区获得性肺炎(CAP)或医院获得性肺炎(HAP)进展而来,是重症监护病房(ICU)患者的死亡主因,即使应用抗菌药物治疗,ICU中仍有12%~36%的患者在短时间内死亡^[1]。新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)在全球迅速传播,已经成为全球性重大公共卫生事件,而重症肺炎也重新引起了人们的关注。在积极抗感染的同时,中医药也发挥了独特的作用,血必净注射液作为指南推荐中成药被应用于治疗新冠肺炎的重型和危重型病例^[2]。中医学将重症肺炎归于“肺炎喘嗽”范畴,其病因又分外感、内伤两大类,该病后期多存在久病正虚邪恋,邪毒入络生瘀的病机。血必净注射液是解毒祛瘀、活血通络治法的代表药物,根据血府逐瘀汤化裁而来。血必净注射液的主要有效成分为红花黄色素A、赤芍苷等,具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环的作用^[3-4]。本研究采用Meta分析方法评价血必净注射液治疗重症肺炎在临床应用中的有效性和安全性,以期治疗重症肺炎提供新思路。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准:①研究类型:涉及血必净注射液辅助治疗重症肺炎的随机对照试验(RCT),语言限定为中英文。②研究对象:符合2007年美国胸科学会/传染病学会(ATSI/IDS)《关于社区获得性肺炎管理的共识指南》^[5]或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)》^[6]中重症肺炎的诊断标准。③干预措施:对照组采用西医常规治疗方法,包括控制感染、机械通气、吸氧、物理降温、化痰、补液等;观察组在对照组基础上加用血必净注射液。④结局指标:总有效率、住院期间病死率、总住院时间、机械通气时间、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);白细胞计数(WBC)、病原学阳性率、肺炎严重程度指数(PSI);为便于统一分析,各纳入研究须包含第7天观察时间点的结局数据。

1.2 文献排除标准:①重复发表的研究;②诊断标准不明确的研究;③内容存在明显错误的研究;

④文献综述、案例报告等;⑤采用除血必净注射液之外的其他中医中药治疗方法的研究。

1.3 检索方法:应用计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、美国国立医学图书馆PubMed数据库、荷兰医学文摘Embase数据库、Cochrane图书馆数据库等网络资源。检索时间为建库至2020年8月。中文数据库的检索方法以CNKI为例:检索词包括“血必净”or“血必净注射液”and“重症肺炎”and“随机”;英文数据库的检索方法以PubMed为例:采取主题词和自由词相结合的方式,检索词包括“Xuebijing”or“Xuebijing injection”and“severe pneumonia”and“clinical trial”and“random”。

1.4 文献筛选与提取:由2位研究者按照纳入标准和排除标准,各自独立进行文献的筛选与提取,当出现分歧时由2位研究者讨论解决,讨论无法达成共识时应征求第3位研究者的意见。提取文献的基本内容包括:作者、发表时间、纳入患者的基本信息、随机方法、盲法、观察组和对照组的干预措施、检测时间节点、结局指标、不良反应等。

1.5 文献质量评价:将筛选出的文献按照Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行Meta分析,并对偏倚风险进行评估,每个条目可能被研究者评价为“低风险”“高风险”“不清楚”,分别赋分1分、0分、0分,对文献进行质量评价;将0~3分评为低质量研究,4~6分评为高质量研究。

1.6 统计学分析:使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量以优势比(OR)及其95%可信区间(95%CI)表示,连续性变量采用均数差(MD)及其95%CI表示。以Q检验和 I^2 值来进行异质性检验,当 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,认为各研究间无统计学异质性,以固定效应模型进行Meta分析;当 $P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$ 时,认为各研究间存在统计学异质性,以随机效应模型进行Meta分析。潜在偏倚采用倒漏斗图评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果:通过检索共获取 742 篇文献,删除重复文献 536 篇,阅读摘要后删除不符合本次 Meta 分析主题文献 117 篇,阅读全文后删除文献综述、系统评价、动物实验或不相关文献 41 篇、数据明显错误 17 篇、干预措施不明确 9 篇,最终共纳入 22 篇文献^[7-28],其中 3 篇英文^[8, 21, 23]、19 篇中文^[7, 9-20, 22, 24-28]。其中只有 1 篇^[7]属于多中心研究,其余 21 篇均为单中心研究;共涉及 2 497 例患者,其中观察组 1 258 例,对照组 1 239 例。文献纳入流程见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

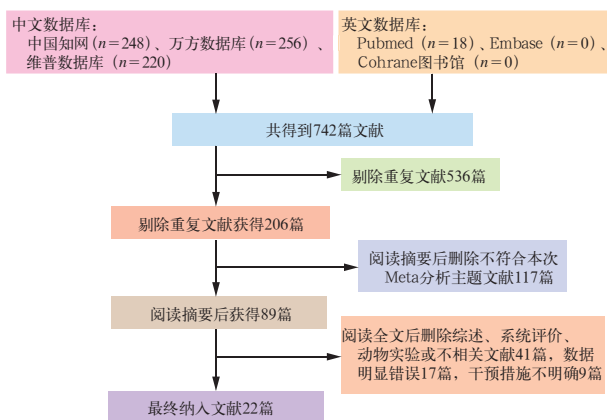


图 1 解毒祛瘀代表中成药血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效的 Meta 分析文献筛选流程

2.2 纳入研究的偏倚风险评价:纳入文献中观察组均采用血必净注射液联合西医常规治疗,对照组均采用西医常规治疗。纳入研究的质量总体较低,仅 2 项研究^[8, 23]提到双盲;Song 等^[8]的研究质量较高,详细介绍了采用交互式网页响应系统随机分组和具体药物分配盲法。所有研究均明确报告了纳入患者的基线资料具有可比性,因此“其他偏倚”均评定为“低风险”。文献质量评分见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率(图 2):19 项研究^[8-11, 13-20, 22-28]报告了总有效率,但血必净注射液的干预剂量存在差异,因此进行亚组分析。有 12 项研究^[8, 11, 13-18, 20, 24-25, 28]报告了剂量为 100 mL 的总有效率,固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($OR=2.35$, 95%CI 为 1.86 ~ 2.98, $P<0.000 01$)。另外 7 项研究^[9-10, 19, 22-23, 26-27]报告了剂量为 50 mL 的总有效率,固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($OR=3.38$, 95%CI 为 2.14 ~ 5.34, $P<0.000 01$)。虽然两个亚组均提示血必净注射液联合西医常规治疗的总有效率高于单纯西医常规治疗,但是尚无法确定最佳治疗剂量。

2.3.2 住院病死率(图 3):6 项研究^[7-8, 17, 20-21, 27]报告了住院病死率,固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组住院病死率明显低于对照组($OR=0.47$,

表 1 解毒祛瘀代表中成药血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效的 Meta 分析纳入文献基本特征

纳入研究	发表时间(年)	例数(例,男性/女性)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		干预措施		检测时间	结局指标	文献质量评分(分)
		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组			
张海晖等 ^[7]	2020	50(27/23)	50(28/22)	70.30 ± 6.40	70.50 ± 6.30	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	②⑧	3
Song 等 ^[8]	2019	334(224/110)	341(234/107)	58.70 ± 13.60	58.10 ± 14.20	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①②④⑤⑦⑧	5
王冬莲等 ^[9]	2019	49(28/21)	49(30/19)	54.80 ± 8.10	53.30 ± 8.80	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑦	3
李桂仙等 ^[10]	2018	20(10/10)	20(11/9)	44.26 ± 12.03	43.18 ± 11.38	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①⑥	3
牛丽丽等 ^[11]	2017	48(26/22)	48(27/21)	66.00 ± 8.00	66.00 ± 8.00	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①⑤	3
刁云锋等 ^[12]	2017	50(未报道)	50(未报道)	43.80 ± 18.10	43.80 ± 18.10	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	⑥	3
兰秋艳等 ^[13]	2016	52(28/24)	45(24/21)	36.10 ± 8.00	35.90 ± 7.30	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①	2
闫登峰 ^[14]	2016	40(27/13)	40(22/18)	未报道	未报道	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①③④⑥	3
何莲等 ^[15]	2016	65(30/35)	65(30/35)	62.30 ± 3.20	62.20 ± 2.20	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑥	2
吴静华 ^[16]	2015	65(未报道)	61(未报道)	74.00 ± 3.00	74.00 ± 3.00	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①⑤	3
范志涛 ^[17]	2015	35(23/12)	35(24/11)	54.20 ± 6.10	53.70 ± 6.40	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①②③⑥	2
孔令宜 ^[18]	2015	34(28/6)	34(29/5)	48.90 ± 10.10	50.60 ± 12.20	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑥	3
张曦等 ^[19]	2015	62(未报道)	62(未报道)	67.90 ± 12.20	67.90 ± 12.20	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑤⑥	3
高延秋等 ^[20]	2014	63(34/29)	63(36/27)	50.20 ± 18.90	51.00 ± 19.20	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①②③⑥	3
Chen 等 ^[21]	2013	33(25/8)	30(21/9)	未报道	未报道	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	②③④	3
申明月等 ^[22]	2012	56(48/8)	52(47/5)	72.60 ± 8.90	71.20 ± 8.90	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①③④⑤⑥	3
Qi 等 ^[23]	2011	40(25/15)	40(23/17)	未报道	未报道	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①⑥	4
傅园花等 ^[24]	2011	34(24/10)	34(22/12)	69.60 ± 11.60	67.80 ± 12.60	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑥	3
陈建南等 ^[25]	2010	32(21/11)	30(19/11)	54.60 ± 12.50	55.70 ± 10.30	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①⑥	3
周曙俊等 ^[26]	2017	30(17/13)	30(18/12)	68.70 ± 4.50	69.40 ± 5.20	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	14 d	①⑤	3
陈琦等 ^[27]	2015	26(未报道)	22(未报道)	62.40 ± 15.30	62.40 ± 15.30	血必净 50 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①②⑥	3
邢柏等 ^[28]	2007	40(28/12)	38(25/13)	52.50 ± 17.20	52.50 ± 17.20	血必净 100 mL 静滴,每日 2 次	常规治疗	7 d	①③⑤	2

注:对照组采用西医常规治疗,观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗,静滴为静脉滴注;结局指标包括:①为总有效率,②为住院病死率,③为总住院时间,④为机械通气时间,⑤为氧合指数,⑥为白细胞计数(WBC),⑦为病原学阳性率,⑧为肺炎严重程度指数(PSI)

95%CI 为 0.34 ~ 0.65, $P < 0.000 01$)。

2.3.3 总住院时间(图 4):6 项研究^[14, 17, 20-22, 28]报告了总住院时间,随机效应模型 Meta 分析结果显示,观察组总住院时间明显短于对照组 ($MD = -4.02$, 95%CI 为 $-5.15 \sim -2.88$, $P < 0.000 01$)。

2.3.4 机械通气时间(图 5):4 项研究^[8, 14, 20-21]报告了机械通气时间,随机效应模型 Meta 分析结果显示,观察组机械通气时间明显短于对照组 ($MD = -3.88$, 95%CI 为 $-6.15 \sim -1.61$, $P = 0.000 8$)。

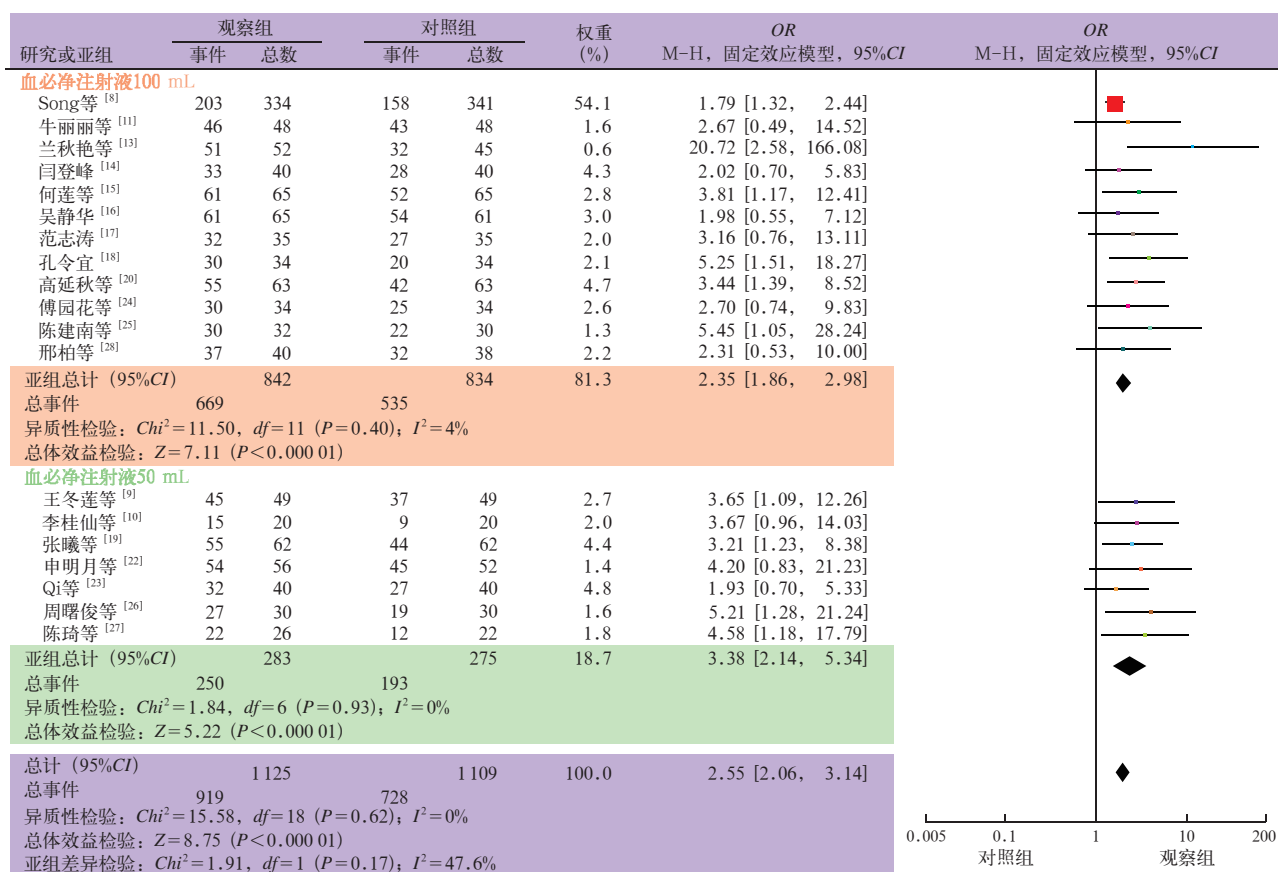
2.3.5 PaO₂/FiO₂(图 6):7 项研究^[8, 11, 16, 19, 22, 26, 28]报告了 PaO₂/FiO₂,随机效应模型 Meta 分析结果显示,观察组 PaO₂/FiO₂明显高于对照组 ($MD = 51.39$, 95%CI

为 26.45 ~ 76.32, $P = 0.000 1$)。

2.3.6 WBC(图 7):14 项研究^[10, 12, 14-15, 17-20, 22-25, 27-28]报告了治疗 7 d 的 WBC,固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组 7 d WBC 明显低于对照组 ($MD = -1.90$, 95%CI 为 $-2.23 \sim -1.57$, $P < 0.000 01$)。

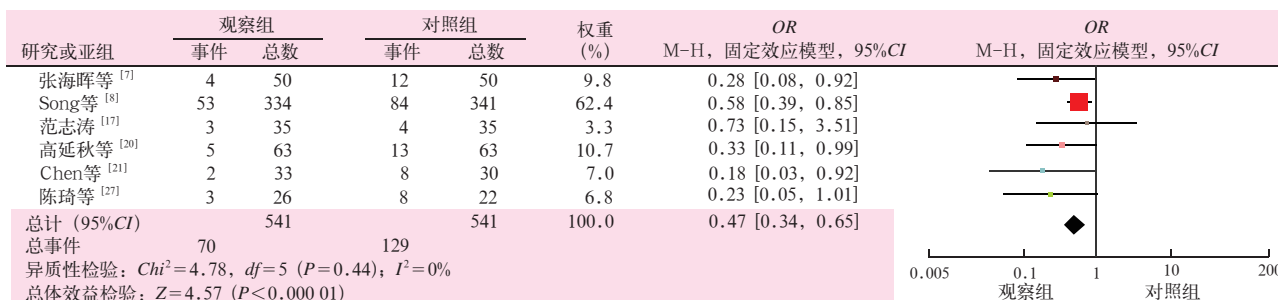
2.3.7 病原学阳性率:2 项研究^[8-9]报告了治疗 7 d 的病原学阳性率,固定效应模型 Meta 分析结果显示两组比较差异无统计学意义 ($OR = 0.77$, 95%CI 为 0.51 ~ 1.15, $P = 0.20$)。

2.3.8 PSI:PSI 是肺炎病死率的有效预测因子^[29-30]。有研究显示,较高的 PSI 评分表明重症肺炎患者的病死率增加,因此,PSI 被用作这些患者病死率的替



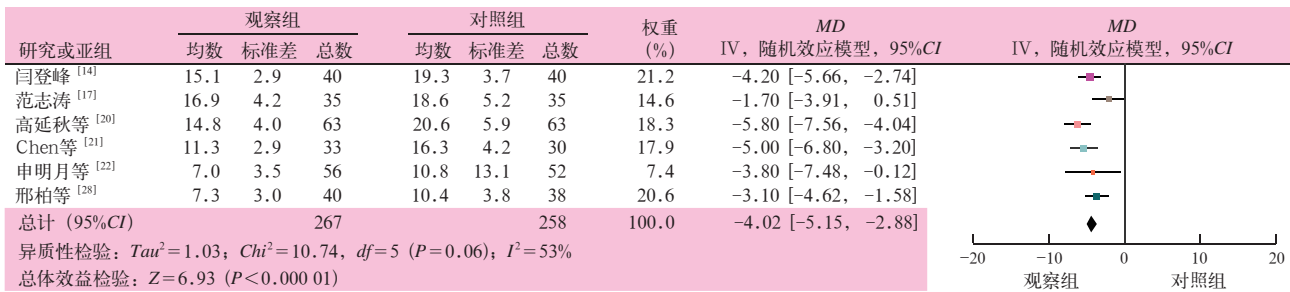
注:对照组采用西医常规治疗,观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗;OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

图 2 不同治疗方法两组重症肺炎患者总有效率比较的 Meta 分析



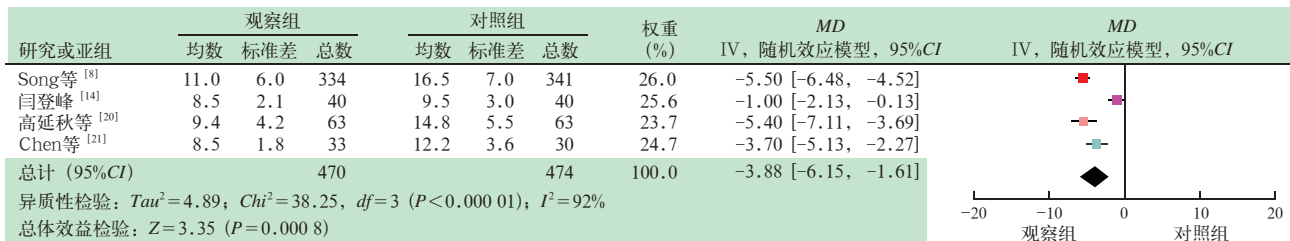
注:对照组采用西医常规治疗,观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗;OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

图 3 不同治疗方法两组重症肺炎患者住院病死率比较的 Meta 分析



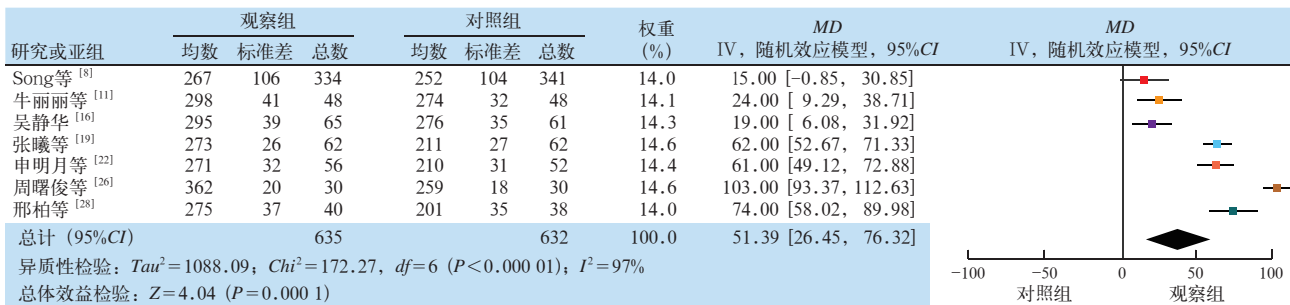
注: 对照组采用西医常规治疗, 观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗; MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 不同治疗方法两组重症肺炎患者总住院时间比较的 Meta 分析



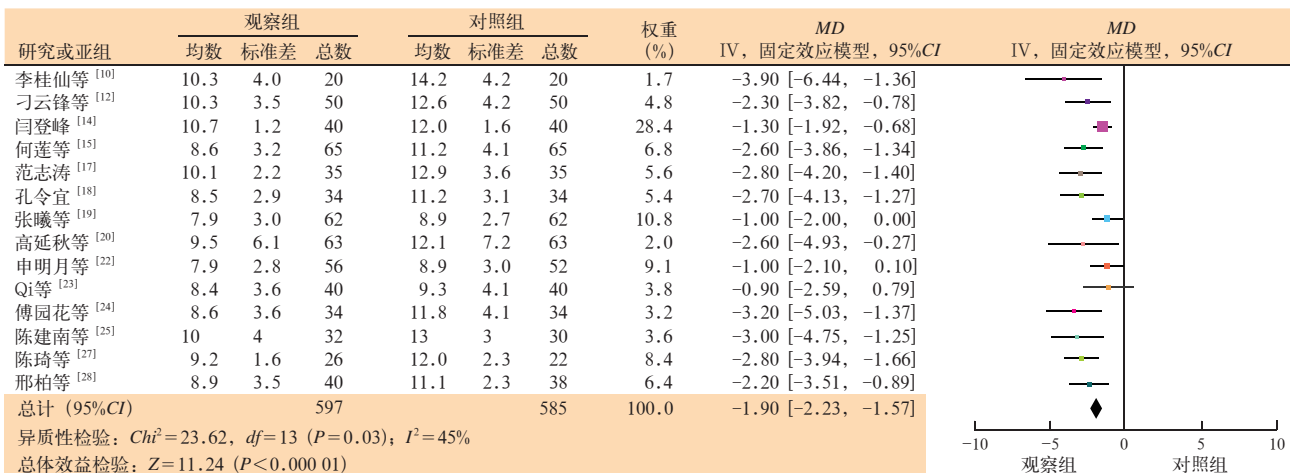
注: 对照组采用西医常规治疗, 观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗; MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 5 不同治疗方法两组重症肺炎患者机械通气时间比较的 Meta 分析



注: 对照组采用西医常规治疗, 观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗; MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 6 不同治疗方法两组重症肺炎患者氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 比较的 Meta 分析



注: 对照组采用西医常规治疗, 观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗; MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 7 不同治疗方法两组重症肺炎患者白细胞计数 (WBC) 比较的 Meta 分析

代指标^[30]。Song 等^[8] 研究显示, 观察组治疗后 PSI 评分较治疗前明显改善, 与对照组比较差异有统计学意义 (组间差异为 14.4%, 95%CI 为 6.9%~21.8%, $P<0.001$)。张海晖等^[7] 研究显示, 观察组 PSI 评分明显低于对照组 ($P<0.05$)。

2.4.9 不良反应 (表 2): 4 项研究^[8-9, 13, 20] 报告了治疗期间的不良反应。Song 等^[8] 研究显示, 观察组与对照组不良反应发生率差异无统计学意义 (35.63% 比 40.18%, $P=0.235$); 王冬莲等^[9] 研究显示, 两组不良反应比较差异亦无统计学意义 ($\chi^2=0.122$,

$P=0.727$)；兰秋艳等^[13]和高延秋等^[20]报告了患者出现皮疹、胸闷、胃肠道反应等不良反应。

表 2 解毒祛瘀代表中成药血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效的 Meta 分析纳入研究中报道的不良反应

纳入研究	不良反应
Song 等 ^[8]	未提及具体不良反应,仅描述两组不良反应发生率差异无统计学意义
王冬莲等 ^[9]	对照组患者出现头晕头痛 3 例,腹泻 1 例,恶心 1 例; 观察组患者出现头晕头痛 2 例,腹泻 2 例
兰秋艳等 ^[13]	观察组患者出现胃肠道反应 1 例
高延秋等 ^[20]	对照组 1 例患者出现皮疹; 观察组 1 例患者出现轻度胸闷

注: 对照组采用西医常规治疗, 观察组采用血必净注射液联合西医常规治疗

2.5 发表偏倚: 对临床总有效率进行漏斗图分析, 判断纳入研究有无发表偏倚。由图 8 可见等效应线两侧的散点分布欠对称, 提示可能有潜在发表偏倚。

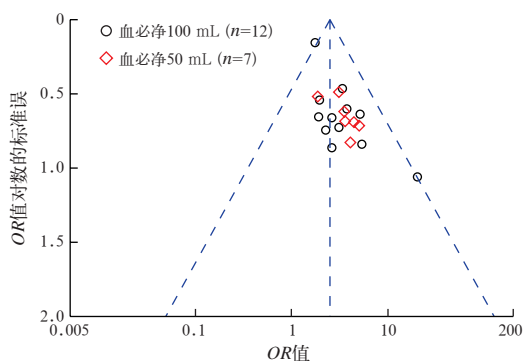


图 8 不同治疗方法两组重症肺炎患者总有效率比较的 Meta 分析纳入研究的漏斗图

3 讨论

血必净注射液由红花、赤芍、丹参、川芎、当归组成, 此五药均是解毒祛瘀治法的代表药物。据《本草纲目》记载: 红花, 活血润燥, 止痛散肿, 通经; 丹参, 活血, 通心包络, 治疝痛。据《中华人民共和国药典》记载: 赤芍, 用于热入营血, 温毒发斑, 吐血衄血, 目赤肿痛, 肝郁胁痛, 经闭痛经, 癥瘕腹痛, 跌扑损伤, 痈肿疮疡; 川芎, 行气开郁, 祛除风燥湿, 活血止痛; 当归, 补血, 活血, 调经止痛, 润燥滑肠。本次 Meta 分析结果显示, 在西医常规治疗中加用血必净注射液对于提高重症肺炎患者的总有效率、降低住院病死率、缩短总住院时间和机械通气时间、提高 PaO₂/FiO₂、降低 WBC、改善 PSI 评分等方面的效果均优于对照组; 但两组在不良反应、病原学阳性率方面比较差异无统计学意义。

李硕等^[31]观察不同剂量血必净注射液治疗重型新冠肺炎的疗效, 结果显示高剂量组总有效率高

于低剂量组。本研究 19 项报告了总有效率的研究中有 12 项血必净注射液剂量为 100 mL, 7 项为 50 mL。虽然两个亚组的 Meta 分析结果都提示观察组总有效率高于对照组, 但无法确定最佳剂量; 且漏斗图提示纳入研究有潜在发表偏倚, 所以用总有效率来评判血必净注射液在临床治疗重症肺炎的疗效尚不能达成共识。Song 等^[8]在多中心、大样本、使用严格双盲安慰剂的 RCT 研究中提出, 使用血必净组患者的 PSI 风险等级与对照组相比有显著改善, 并且通过高危 PSI 风险等级 (IV/V 级) 患者的临床结果验证了 PSI 作为结果衡量标准的可靠性。今后的研究需要重视 PSI 相关研究的结果, 可以将其作为替代病死率的判断重症肺炎患者疗效的评价标准。

本次 Meta 分析中观察组总住院时间和机械通气时间缩短, PaO₂/FiO₂ 升高, WBC 降低, 都提示血必净注射液在治疗重症肺炎时可以作为一种有效的辅助手段。在安全性方面, 纳入的 22 项研究中仅有 4 项提及不良反应, 但均属于中成药普遍存在的问题, 所以今后在试验设计上, 要增加不良反应结果的记录。本次 Meta 分析纳入研究的方法学质量总体较低, 22 项研究中仅 2 项提到双盲, 所以本研究存在较大的偏倚风险, 影响结果的准确性。此外, 纳入研究的血必净注射液用量未统一、样本量较小、多数研究为单中心, 都会影响结果的准确性。今后应继续开展多中心、大样本、严格双盲的 RCT 研究, 血必净注射液在临床辅助治疗重症肺炎的有效性和安全性还需要更多高质量 RCT 研究予以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (9): 1409-1420. DOI: 10.1007/s00134-011-2261-x.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案 (试行第二版) [EB/OL]. (2020-04-01) [2020-04-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202004/c083f2b0e7eb4036a59be419374ea89a.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 in severe and critical cases (trial version 2) [EB/OL]. (2020-04-01) [2020-04-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202004/c083f2b0e7eb4036a59be419374ea89a.shtml>.
- [3] 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/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.010.
- [4] 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/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.010.
- [4] 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.
- [5] Yao YM. Deepening the understanding of the new mechanism of Xuebijing injection in the treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- [5] 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 (Suppl 2): S27-72. DOI: 10.1086/511159.
- [6] 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. Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia in Chinese adults (2016 edition) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39 (4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [7] 张海晖, 刘世专, 黄炳才, 等. 血必净对重症社区获得性肺炎患者炎症调控机制的临床研究[J]. *中国医药科学*, 2020, 10 (11): 183-185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.11.051. Zhang HH, Liu SZ, Huang BC, et al. Clinical study on inflammatory regulation mechanism of Xuebijing in patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *China Med Pharm*, 2020, 10 (11): 183-185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.11.051.
- [8] 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.
- [9] 王冬莲, 赵立东, 李利娟, 等. 血必净联合头孢哌酮舒巴坦钠与左氧氟沙星对重症社区获得性肺炎患者免疫功能、凝血功能及疗效的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39 (15): 1561-1565. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.15.11. Wang DL, Zhao LD, Li LJ, et al. Effects of Xuebijing combined with cefoperazone sulbactam sodium and levofloxacin on immune function, coagulation function and therapeutic effect in patients with severe community acquired pneumonia [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39 (15): 1561-1565. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.15.11.
- [10] 李桂仙, 程连房, 张尧. 血必净注射液联合常规西药治疗重症肺炎的临床疗效[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38 (3): 342-344. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.027. Li GX, Cheng LF, Zhang Y. Clinical effect of Xuebijing injection combined with conventional western medicine on patients with severe viral pneumonia [J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2018, 38 (3): 342-344. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.027.
- [11] 牛丽丽, 夏建鸿, 赵建荣, 等. 血必净治疗老年重症肺炎伴呼吸衰竭的疗效观察以及对患者机体炎症介质的影响[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46 (12): 1440-1443. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.12.016. Niu LL, Xia JH, Zhao JR, et al. Effect of Xuebijing on senile severe pneumonia with respiratory failure and its influence on inflammatory mediators [J]. *Shanxi Med J*, 2017, 46 (12): 1440-1443. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.12.016.
- [12] 刁云锋, 张士俊, 赵万勇, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平的影响[J]. *中草药*, 2017, 48 (6): 1188-1191. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.022. Diao YF, Zhang SJ, Zhao WY, et al. Effect of Xuebijing injection on expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with severe pneumonia [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48 (6): 1188-1191. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.022.
- [13] 兰秋艳, 加尔肯·拉斯拜, 李军梅. 血必净注射液治疗重症肺炎的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24 (7): 101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.028. Lan QY, Jiaerken Lasibai, Li JM. Clinical effect of Xuebijing injection on severe pneumonia [J]. *Pract J Card Cereb Pneum Vasc Dis*, 2016, 24 (7): 101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.028.
- [14] 闫登峰. 血必净治疗重症肺炎的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2016, 42 (4): 455-457. Yan DF. Clinical effect of Xuebijing on severe pneumonia [J]. *Jiangsu Med J*, 2016, 42 (4): 455-457.
- [15] 何莲, 聂斌, 徐奇, 等. 血必净联合抗菌药物治疗 ICU 重症肺炎患者的临床疗效研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26 (3): 570-571. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152529. He L, Nie B, Xu Q, et al. Clinical observation on efficacy of Xuebijing injection and antibiotic treatment for severe pneumonia in ICU [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2016, 26 (3): 570-571. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152529.
- [16] 吴静华. 血必净注射液佐治老年重症肺炎并呼吸衰竭的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. *医学综述*, 2015, 21 (22): 4166-4168. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.22.051. Wu JH. Efficacy of Xuebijing injection in treatment of elderly patients with severe pneumonia and respiratory failure and its influence on inflammatory factors [J]. *Med Recapit*, 2015, 21 (22): 4166-4168. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.22.051.
- [17] 范志涛. 血必净注射液对重症肺炎患者炎症因子及治疗疗效的影响[J]. *河北医学*, 2015, 21 (6): 947-950. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.06.023. Fan ZT. Effect of Xuebijing injection on inflammatory factors and therapeutic effect in patients with severe pneumonia [J]. *Hebei Med*, 2015, 21 (6): 947-950. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2015.06.023.
- [18] 孔令宜. 血必净注射液治疗 ICU 重症社区获得性肺炎的临床疗效分析[J]. *天津中医药*, 2015, 32 (6): 341-343. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2015.06.06. Kong LY. Analysis of clinical efficacy of Xuebijing injection in the treatment of ICU patients with severe community acquired pneumonia [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2015, 32 (6): 341-343. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2015.06.06.
- [19] 张曦, 王绍安. 血必净治疗老年重症肺炎的疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (7): 1785-1786. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.07.028. Zhang X, Wang SA. Efficacy and safety of Xuebijing in the treatment of elderly patients with severe pneumonia [J]. *Chin J Gerontol*, 2015, 35 (7): 1785-1786. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.07.028.
- [20] 高延秋, 张华, 刘敏, 等. 血必净注射液治疗重症肺炎的临床疗效和安全性评价[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49 (6): 837-840. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.06.019. Gao YQ, Zhang H, Liu M, et al. Clinical efficacy and safety observation of Xuebijing injection in patients with severe pneumonia [J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2014, 49 (6): 837-840. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.06.019.
- [21] Chen Y, Tong H, Zhang W, et al. Curative effect of Xuebijing injection on severe pulmonary contusion [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33 (6): 743-751. DOI: 10.1016/s0254-6272(14)60006-6.
- [22] 申明月, 张红星. 血必净注射液对老年重症肺炎患者的临床疗效及安全性观察[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14 (1): 45-46. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.01.029. Shen MY, Zhang HX. Clinical efficacy and safety observation of Xuebijing injection in elder patients with severe pneumonia [J]. *Chin J Med Guide*, 2012, 14 (1): 45-46. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.01.029.
- [23] 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.
- [24] 傅园花, 葛国平. 血必净注射液结合西医常规疗法治疗老年重症肺炎疗效观察[J]. *上海中医药杂志*, 2011, 45 (1): 39-40. Fu YH, Ge GP. Clinical observation of "Xuebijing injection" and routine Western medicine in treating senile severe pneumonia [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2011, 45 (1): 39-40.
- [25] 陈建南, 何平, 孙定卫. 血必净注射液对重症肺炎患者的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (27): 3081-3083. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.27.027. Chen JN, He P, Sun DW. Effect of Xuebijing injection on inflammatory factors in severe pneumonia patients [J]. *Chin Gen Prac*, 2010, 13 (27): 3081-3083. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.27.027.
- [26] 周曙俊, 王瑰, 叶吉如. 盐酸氨溴索联合血必净注射液治疗老年重症肺炎患者的临床研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (5): 492-496. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.011. Zhou SJ, Wang G, Ye JR. Clinical study of ambroxol hydrochloride combined with Xuebijing injection for treatment of elderly patients with severe pneumonia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (5): 492-496. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.011.
- [27] 陈琦, 王夜明, 尹虹祥, 等. 血必净注射液对呼吸机相关性肺炎患者的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 364-366. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.007. Chen Q, Wang YM, Yin HX, et al. An observation on curative effect of Xuebijing injection for treatment of patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (4): 364-366. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.007.
- [28] 邢柏, 曾琦, 王日兴, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者的肺保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (5): 317-318. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.021. Xing B, Zeng Q, Wang RX, et al. Protective effect of Xuebijing Injection on lung in patients with severe pneumonia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2007, 14 (5): 317-318. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.021.
- [29] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336 (4): 243-250. DOI: 10.1056/NEJM19970123360402.
- [30] Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome [J]. *Thorax*, 2004, 59 (11): 960-965. DOI: 10.1136/thx.2003.017756.
- [31] 李硕, 陆伟, 赵学群, 等. 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[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (3): 267-270. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.003. Li S, Lu W, Zhao XQ, et al. Therapeutic effect observation on different doses of Xuebijing Injection in treatment of severe corona virus disease 2019 [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (3): 267-270. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.003.