

3 种经典名方治疗脓毒症并发凝血功能障碍的网状 Meta 分析

曾亚薇 谷培云 齐文杰

首都医科大学附属北京友谊医院感染内科, 北京 100050

通信作者: 齐文杰, Email: qi_wenjie@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 运用网状 Meta 分析方法评价血必净、犀角地黄汤、清源生化汤 3 种经典名方治疗脓毒症并发凝血功能紊乱的临床疗效。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库、万方数据库、美国国立医学图书馆 Pubmed 数据库、Cochrane 图书馆数据库中关于血必净、犀角地黄汤、清源生化汤等 3 种经典名方治疗脓毒症并发凝血功能紊乱及弥散性血管内凝血(DIC)的随机对照试验(RCT)。检索时间为建库至 2023 年 5 月 1 日。对照组采用单纯西医常规治疗, 治疗组联用血必净、犀角地黄汤、清源生化汤。主要结局指标为序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)。由 2 名研究员对纳入文献进行评估、筛选、完成资料提取及文献质量的评价。使用 Stata 17.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 27 项 RCTs, 2 268 例患者。网状 Meta 分析结果显示, 累积概率曲线下面积(SUCRA): ① 改善 APACHE II 评分方面: 联用清源生化汤组(93.2%) > 联用血必净组(67.9%) > 联用犀角地黄汤组(37.5%) > 单纯西医常规治疗组(1.4%); ② 改善 SOFA 评分方面: 联用清源生化汤组(93.7%) > 联用血必净组(63.0%) > 联用犀角地黄汤组(41.8%) > 单纯西医常规治疗组(1.5%); ③ 改善 APTT 方面: 联用清源生化汤组(95.6%) > 联用犀角地黄汤组(57.1%) > 联用血必净组(46.6%) > 单纯西医常规治疗组(0.7%); ④ 改善 D-二聚体方面: 联用犀角地黄汤组(86.1%) > 联用清源生化汤组(80.5%) > 联用血必净组(33.3%) > 单纯西医常规治疗组(0.0%); ⑤ 改善 Fib 方面: 联用犀角地黄汤组(97.5%) > 联用清源生化汤组(63.5%) > 单纯西医常规治疗组(37.8%) > 联用血必净组(1.2%); ⑥ 缩短 PT 方面: 联用清源生化汤组(67.5%) > 联用血必净组(67.4%) > 联用犀角地黄汤组(63.0%) > 单纯西医常规治疗组(2.2%); ⑦ 提高 PLT 方面: 联用血必净组(83.6%) > 联用清源生化汤组(54.9%) > 联用犀角地黄汤组(49.4%) > 单纯西医常规治疗组(12.1%)。**结论** 3 种中药名方联合传统西医治疗对脓毒症并发凝血功能紊乱均有较好的改善作用, 其中血必净的临床疗效最为稳定, 既改善了 APACHE II 评分、SOFA 评分等病情严重程度评分, 同时也改善了 APTT、PT、D-二聚体、PLT 等多个凝血功能指标。清源生化汤相较于其他各组在降低 APACHE II 评分及 SOFA 评分方面效果最佳, 推测该方在改善整体预后方面相较于另两种方剂更有效。犀角地黄汤在改善 D-二聚体、Fib 方面效果良好, 后期可探索该方在改善血栓形成方面所发挥的作用。

【关键词】 脓毒症; 凝血功能紊乱; 弥散性血管内凝血; 中西医结合; 清源生化汤; 犀角地黄汤; 血必净

基金项目: 首都卫生发展科研专项(2020-2-2027)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.03.004

Network Meta-analysis of 3 classical prescriptions in the treatment of sepsis complicated with coagulation dysfunction

Zeng Yawei, Gu Peiyun, Qi Wenjie

Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Qi Wenjie, Email: qi_wenjie@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To apply network Meta-analysis to evaluate the clinical efficacy of 3 classical prescriptions Xuebijing, Xijiao Dihuang decoction, and Qingyuan Shenghua decoction in treating sepsis complicated with coagulation dysfunction. **Methods** Computer-based searches were conducted in the following databases: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Database, Wanfang Database, PubMed Database, and the Cochrane Library, to retrieve randomized controlled trial (RCT) on the treatment of sepsis complicated with coagulation dysfunction and disseminated intravascular coagulation (DIC) using 3 classical prescriptions-Xuebijing, Xijiao Dihuang decoction, and Qingyuan Shenghua decoction. The search period was from database inception to May 1, 2023. The control group received conventional Western medicine treatment alone, while the treatment group received additional therapy with Xuebijing, Xijiao Dihuang decoction, or Qingyuan Shenghua decoction. Primary outcome measures included the

sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer, fibrinogen (Fib), prothrombin time (PT) and platelet count (PLT). Two researchers evaluated and screened the included studies, performed data extraction, and assessed literature quality. The network Meta-analysis was conducted using Stata 17.0 software. **Results** A total of 27 RCTs were finally included, with 2 268 cases enrolled. The network Meta-analysis results showed that the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA): ① In terms of improving APACHE II scores: Qingyuan Shenghua decoction combination group (93.2%) > Xuebijing combination group (67.9%) > Xijiao Dihuang decoction combination group (37.5%) > conventional Western medicine treatment alone group (1.4%); ② In terms of improving SOFA scores: Qingyuan Shenghua decoction combination group (93.7%) > Xuebijing combination group (63.0%) > Xijiao Dihuang decoction combination group (41.8%) > conventional Western medicine treatment alone group (1.5%); ③ In terms of improving APTT: Qingyuan Shenghua decoction combination group (95.6%) > Xijiao Dihuang decoction combination group (57.1%) > Xuebijing combination group (46.6%) > conventional Western medicine treatment alone group (0.7%); ④ In terms of improving D-dimer: Xijiao Dihuang decoction combination group (86.1%) > Qingyuan Shenghua decoction combination group (80.5%) > Xuebijing combination group (33.3%) > conventional Western medicine treatment alone group (0.0%); ⑤ In terms of improving Fib: Xijiao Dihuang decoction combination group (97.5%) > Qingyuan Shenghua decoction combination group (63.5%) > conventional Western medicine treatment alone group (37.8%) > Xuebijing combination group (1.2%); ⑥ In terms of shortening PT: Qingyuan Shenghua decoction combination group (67.5%) > Xuebijing combination group (67.4%) > Xijiao Dihuang decoction combination group (63.0%) > conventional Western medicine treatment alone group (2.2%); ⑦ In terms of improving PLT: Xuebijing combination group (83.6%) > Qingyuan Shenghua decoction combination group (54.9%) > Xijiao Dihuang decoction combination group (49.4%) > conventional Western medicine treatment alone group (12.1%). **Conclusion** The 3 classical Chinese herbal prescriptions combined with conventional Western medicine all demonstrated significant improvement effects on sepsis complicated with coagulation dysfunction. Among them, Xuebijing showed the most stable clinical efficacy, improving both disease severity scores and multiple coagulation indicators. Qingyuan Shenghua decoction was more effective in improving overall prognosis compared to the other two prescriptions. As for Xijiao Dihuang decoction, its clinical efficacy in ameliorating sepsis-related thrombosis warrants further exploration.

【Key words】 Sepsis; Coagulation dysfunction; Disseminated intravascular coagulation; Integrated Traditional Chinese and Western medicine; Qingyuan Shenghua decoction; Xijiao Dihuang decoction; Xuebijing

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020–2–2027)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.03.004

脓毒症是一组由感染引起的宿主免疫、凝血等反应失调,导致器官功能障碍的临床综合征,具有发病率和病死率高的特点,在过去 20 年,西方国家脓毒症的发病率以每年 8.7% 的速度不断增加,并且随着脓毒症进一步发展会导致多器官功能衰竭、脓毒性休克等严重并发症,病死率超过 25.0%^[1]。在脓毒症的病理生理过程中凝血及炎症系统的激活是宿主正常的防御反应^[2],但过度激活紊乱的凝血及炎症系统则会对机体造成损伤,其中凝血功能障碍是与脓毒症患者死亡相关的主要因素,既包括轻微的血小板减少也包括了致命性的弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[1]。目前针对脓毒症并发凝血功能紊乱的治疗主要包含针对病因的抗感染及针对性的抗凝、替代治疗等,但抗凝治疗也可能增加患者出血的风险,目前尚无一种既有抗炎、抗菌又能调节凝血功能的西药应用于临床。但我国发挥传统医学的优势采用中西医结合治疗,采用活血化瘀法在抑制血小板聚集、改善微循

环等方面取得了良好效果^[3]。目前临床运用较多的中药方剂包括血必净、清源生化汤、犀角地黄汤。血必净由红花、赤芍、川芎、当归、丹参等药物组成,可以纠正脓毒症患者凝血功能紊乱^[4-6],恢复器官功能,降低病死率^[7-9],对严重脓毒症患者的血流动力学及内皮功能均有改善作用^[10]。清源生化汤由黄芪、丹参、当归、赤芍、川芎、大黄、莪术、红花等药物按成分配比,具有滋阴清心解毒、祛瘀止痛、益气摄血等功效^[11]。犀角地黄汤主要成分为犀角、生地黄、赤芍、牡丹皮,具有清热解毒、凉血散瘀等功效^[12]。3 种方剂既有相同成分也有部分成分及计量的差异性,目前临床运用均较广泛,但具体适应证及 3 者的差异目前尚无研究分析。本研究拟通过网状 Meta 分析比较 3 种方剂的差异,以期在临床运用中发挥一定的指导作用。

1. 资料与方法

1.1 文献纳入标准: ① 研究设计为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); ② 研究对象为

并发凝血功能紊乱的脓毒症患者,不限年龄、种族及国籍;③ 干预措施:对照组仅采用西医常规治疗,治疗组联用血必净、犀角地黄汤、清源生化汤;④ 主要结局指标为序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血小板计数(platelet count, PLT)。

1.2 文献排除标准:① 非随机对照研究;② 无法获取全文的文献;③ 重复发表的文章;④ 数据缺失或有严重错误的文献。

1.3 文献检索:检索中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、维普数据库、万方数据库、美国国立医学图书馆 Pubmed 数据库、Cochrane 图书馆数据库等。检索时间设定为 2015 年 1 月 1 日至 2023 年 5 月 1 日。将自由词和主题词结合进行检索,中文检索词包括血必净、清源生化汤、犀角地黄汤、脓毒症、凝血功能障碍、凝血功能紊乱、弥散性血管内凝血;英文检索词:Xuebijing、Qingyuan Shenghua decoction、Xijiao Dihuang decoction、sepsis、disseminated intravascular coagulation、DIC、coagulation disorders。检索完成后,将文献导入 NoteExpress 进行文献管理及分析。

1.4 文献筛选与资料提取:由 2 位研究者独立筛选文献,通过浏览文献标题和摘要,初步筛选剔除文献,然后进一步阅读全文,根据纳入和排除标准,确定最终纳入文献。如有分歧通过讨论或请第三方协助判断。资料提取内容:纳入研究基本信息、研究对象基本特征、干预措施、疗程、偏倚风险评价的关键要素、结局指标。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价:由 2 位研究者严格遵循 Cochrane 5.3 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行偏倚风险评估,包括随机方法、分配隐藏、盲法、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告偏倚、其他偏倚。

1.6 统计学分析:采用频率学进行网状 Meta 分析,运用 Stata 17.0 软件通过 mvmeta、network 程序包进行统计分析,并绘制网络关系图,计量资料以均数差(mean difference, MD)表示,各效应量均以其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示。

对每个结局指标,使用累积概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)预测各治疗措施的疗效并进行排序。使用经过校正的漏斗图比较研究间的小样本效应,评价纳入文献的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果:共检索到文献 645 篇,最终纳入 27 项研究^[13-39],均为中文文献,其中血必净联用西医常规治疗 21 篇,犀角地黄汤联用西医常规治疗 3 篇,清源生化汤联用西医常规治疗 3 篇。

2.2 纳入研究的基本特征(表 1):纳入 27 项研究^[13-39]包含 2 268 例患者,其中对照组 1 130 例,试验组 1 138 例,包括单纯西医常规治疗、血必净联合西医常规治疗、犀角地黄汤联合西医常规治疗、清源生化汤联合西医常规治疗 4 种干预措施。

2.3 文献质量评价:纳入的 27 项研究^[13-39]均为 RCT,均报告了随机序列的产生方法;所纳入文献只有 4 项提及了分配隐藏;所纳入的研究均未提及是否使用双盲法;结果数据完整性良好;所纳入的文献均无法获取研究方案,故无法判断是否存在选择性报告;其他偏倚情况不详。偏倚风险评估结果见图 1。

2.4 网状 Meta 分析结果

2.4.1 APACHE II 评分:基于跨研究间干预措施配对比较异质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,联用清源生化汤组、联用血必净组 APACHE II 评分降低更明显(均 $P < 0.05$; 表 2)。对各方剂降低 APACHE II 评分有效性网状 Meta 分析 SUCRA 排序可知,在降低 APACHE II 评分方面联用清源生化汤组 > 联用血必净组 > 联用犀角地黄汤组 > 单纯西医常规治疗组(表 3)。各方剂降低 APACHE II 评分有效性的累积概率排序结果见图 2。

2.4.2 SOFA 评分:基于跨研究间干预措施配对比较异质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,联用清源生化汤组和联用血必净组 SOFA 评分降低更明显($P < 0.05$; 表 2)。对各方剂降低 SOFA 评分有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在降低 SOFA 评分方面联用清源生化汤组 > 联用血必净组 > 联用犀角地黄汤组 > 单纯西医常规治疗组(表 3)。各方剂降低 SOFA 评分有效性的累积概率排序结果见图 3。

2.4.3 APTT:基于跨研究间干预措施配对比较异

表 1 3 种经典名方治疗脓毒症并发凝血功能障碍的网状 Meta 分析纳入文献的基本特征

文献作者	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)				干预措施		观察指标
	男性	女性	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
梁志奇等 ^[13]	33	27	64.64 ± 7.52	66.55 ± 8.92	犀角地黄汤	常规西医治疗			PLT、PT、APTT、Fib、D-二聚体、APACHE II 评分、SOFA 评分
陈明祺等 ^[14]	42	30	67.75 ± 11.78	66.86 ± 10.80	犀角地黄汤	常规西医治疗 + 等量生理盐水			PLT、PT、Fib、APTT、D-二聚体
张爱萍 ^[15]	15	9	67.10 ± 8.50	65.90 ± 16.40	犀角地黄汤	常规西医治疗			APACHE II 评分、PT、APTT
王凤英等 ^[16]	44	16	38.12 ± 9.30	40.56 ± 10.10	清源生化汤	常规西医治疗			Fib、D-二聚体、APTT
周智恩等 ^[17]	47	33	76.70 ± 9.25	70.35 ± 8.60	清源生化汤	常规西医治疗			PT、APTT、Fib、D-二聚体、PLT
邓琳等 ^[18]	57	20	43.50 ± 7.70	42.10 ± 7.50	清源生化汤	常规西医治疗			PT、APTT、D-二聚体、Fib
赵千文等 ^[19]	58	48	54.00 ± 20.00	53.00 ± 21.00	血必净	常规西医治疗			PT、APTT、PLT、D-二聚体、Fib
陈柏松 ^[20]	43	35	65.56 ± 11.45	64.63 ± 12.32	血必净	常规西医治疗			PT、APTT、PLT、D-二聚体、Fib
马涛等 ^[21]	72	64	64.68 ± 15.68	66.13 ± 15.83	血必净	常规西医治疗			TT、PT、APTT、Fib
陈建等 ^[22]	57	23	42.50 ± 8.10	43.10 ± 9.20	血必净	常规西医治疗 + 等量葡萄糖生理盐水			PLT、PT、Fib、APTT
林秀娟等 ^[23]	25	25	67.75 ± 11.60		血必净	常规西医治疗			PLT、PT、APTT、Fib、D-二聚体、APACHE II 评分
张荣等 ^[24]	45	41	40.16 ± 3.58	17.56 ± 2.07	血必净	常规西医治疗			PLT、Fib、PT、APTT、D-二聚体、APACHE II 评分
代庆春等 ^[25]	51	41	43.72 ± 3.03	42.86 ± 3.21	血必净	常规西医治疗			APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、PT、Fib、APTT
李立维 ^[26]	24	26	59.23 ± 10.69	59.23 ± 11.34	血必净	常规西医治疗			PT、APTT、PLT
周兵 ^[27]	25	17	58.70 ± 25.20	55.80 ± 15.80	血必净	常规西医治疗 + 等量生理盐水			PT、APTT、Fib、PLT、APACHE II 评分
蒋寅生 ^[28]	49	31	50.25 ± 12.31	50.14 ± 12.22	血必净	常规西医治疗 + 等量葡萄糖生理盐水			APTT、Fib、PT、PLT
李倩 ^[29]	18	20	53.67 ± 10.28	69.23 ± 10.73	血必净	常规西医治疗			PT、APTT、PLT
党西婷 ^[30]	49	35	40.66 ± 4.39	40.79 ± 4.26	血必净	常规西医治疗			PLT、PT、APTT、Fib、D-二聚体
龚瑞莹等 ^[31]	35	27	62.86 ± 12.25	64.12 ± 10.92	血必净	常规西医治疗			APACHE II 评分、PLT、D-二聚体、Fib、APTT、PT
吕飞虹 ^[32]	33	27	62.33 ± 4.15	60.23 ± 5.43	血必净	常规西医治疗			APACHE II 评分、SOFA 评分、APTT、PT、Fib、D-二聚体
范风红等 ^[33]	49	45	56.92 ± 4.83	56.41 ± 4.62	血必净	常规西医治疗			APTT、PT、Fib、APACHE II 评分、SOFA 评分
王书强 ^[34]	45	37	53.89 ± 4.29	54.18 ± 4.12	血必净	常规西医治疗			PT、APTT、PLT
曹广科等 ^[35]	48	34			血必净	常规西医治疗			APTT、PT、D-二聚体
杨勋能 ^[36]	51	51	52.19 ± 10.67		血必净	常规西医治疗			PLT、D-二聚体、APTT、PT、Fib
王印华等 ^[37]	28	25	45.70 ± 11.30	46.20 ± 11.20	血必净	常规西医治疗			PLT、Fib、D-二聚体、APTT、PT
赵林岩等 ^[38]	34	26	48.54 ± 8.80	53.62 ± 9.21	血必净	常规西医治疗			PLT、APACHE II 评分
邵玉 ^[39]	211	167	52.50 ± 10.00	52.20 ± 10.20	血必净	常规西医治疗			PLT、PT、Fib、APTT、Fib、APACHE II 评分

注：空白代表无此项

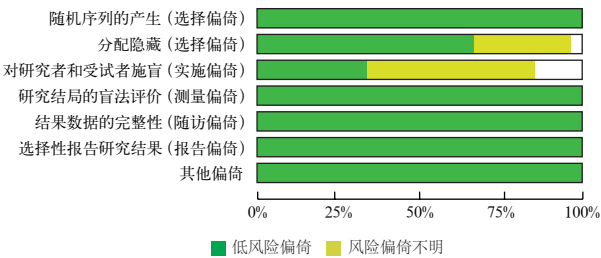


图 1 3 种经典名方治疗脓毒症并发凝血功能障碍纳入研究的偏倚风险评估

质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,联用犀角地黄汤组、联用清源生化汤组、联用血必净组 APTT 降低更明显(均 $P < 0.05$; 表 4)。对各方剂降低 APTT 有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在降低 APTT 方面联用清源生化汤组 > 联用犀角地黄汤组 > 联用

表 2 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 APACHE II 和 SOFA 评分的拟合一致性模型结果

干预措施	APACHE II 评分		
	MD	95%CI	P 值
单纯西医常规治疗与联用犀角地黄汤	1.70	-0.29 ~ 4.04	0.089
单纯西医常规治疗与联用清源生化汤	4.76	2.55 ~ 6.14	0.000
单纯西医常规治疗与联用血必净	6.03	2.24 ~ 4.41	0.000
干预措施	SOFA 评分		
	MD	95%CI	P 值
单纯西医常规治疗与联用犀角地黄汤	1.69	-0.24 ~ 3.32	0.091
单纯西医常规治疗与联用清源生化汤	4.29	1.89 ~ 5.07	0.000
单纯西医常规治疗与联用血必净	3.21	0.87 ~ 3.78	0.002

血必净组 > 单纯西医常规治疗组(表 5)。各方剂降低 APTT 有效性的累积概率排序结果见图 4。

2.4.4 D-二聚体: 基于跨研究间干预措施配对比较异质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果

显示,与单纯西医常规治疗组比较,联用犀角地黄汤组、联用清源生化汤组、联用血必净组 D-二聚体水平降低更明显(均 $P<0.05$;表4)。对各方剂降低 D-二聚体有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在降低 D-二聚体方面联用犀角地黄汤组>联

用清源生化汤组>联用血必净组>单纯西医常规治疗组(表5)。各方剂降低 D-二聚体有效性的累积概率排序结果见图5。

2.4.5 Fib: 基于跨研究间干预措施配对比较异质性

表 3 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 APACHE II 评分和 SOFA 评分的 SUCRA			
组别	APACHE II 评分		
	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名
单纯西医常规治疗组	1.4	0.0	4.0
联用犀角地黄汤组	37.5	2.7	2.9
联用清源生化汤组	93.2	82.5	1.2
联用血必净组	67.9	14.8	2.0

组别	SOFA 评分		
	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名
单纯西医常规治疗组	1.5	0.0	4.0
联用犀角地黄汤组	41.8	3.7	2.7
联用清源生化汤组	93.7	83.8	1.2
联用血必净组	63.0	12.5	2.1

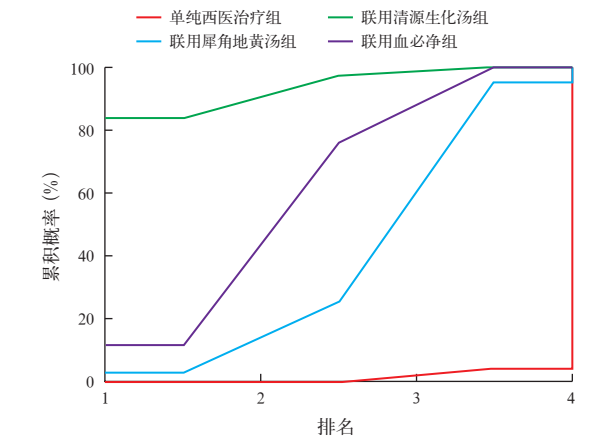


图 3 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 SOFA 评分有效性的累积概率排序图

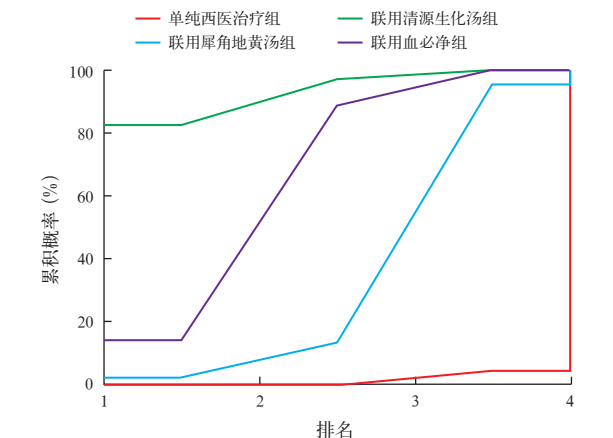


图 2 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 APACHE II 评分有效性的累积概率排序图

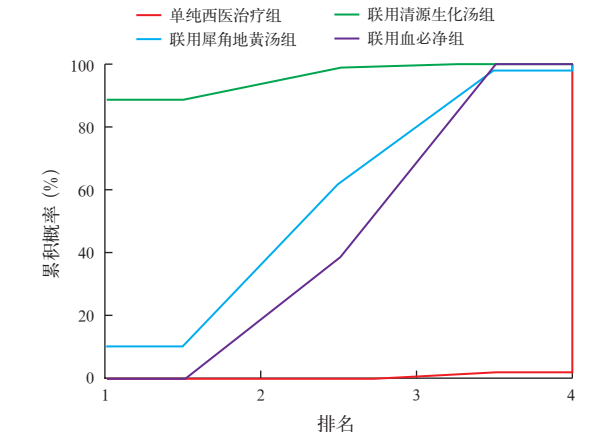


图 4 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱缩短 APTT 有效性的累积概率排序图

干预措施	APTT		D-二聚体		Fib		PT		PLT	
	MD(95%CI)	P 值	MD(95%CI)	P 值	MD(95%CI)	P 值	MD(95%CI)	P 值	MD(95%CI)	P 值
单纯西医常规治疗与联用犀角地黄汤	1.99(0.11 ~ 14.04)	0.046	4.13(0.15 ~ 3.22)	0.000	2.74(0.63 ~ 3.82)	0.006	1.80(-0.19 ~ 4.35)	0.072	0.99(-26.89 ~ 81.93)	0.322
单纯西医常规治疗与联用清源生化汤	3.94(6.47 ~ 19.31)	0.000	12.48(1.74 ~ 2.39)	0.000	1.03(-0.61 ~ 1.97)	0.301	1.91(-0.06 ~ 4.47)	0.056	0.80(-45.31 ~ 108.23)	0.422
单纯西医常规治疗与联用血必净	4.94(3.55 ~ 8.21)	0.000	4.55(0.19 ~ 0.48)	0.000	-2.44(-1.26 ~ -0.14)	0.000	4.83(1.30, 3.08)	0.000	5.32(33.70, 79.07)	0.000

表 5 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱改善 APTT、D-二聚体、Fib、PT、PLT 的 SUCRA															
组别	APTT			D-二聚体			Fib			PT			PLT		
	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名	SUCRA (%)	最佳治疗概率 (%)	平均排名
单纯西医常规治疗组	0.7	0.0	4.0	0.0	0.0	4.0	37.8	0.0	2.9	2.2	0.0	3.9	12.1	0.0	3.6
联用犀角地黄汤组	57.1	10.8	2.3	86.1	58.4	1.4	97.5	92.7	1.1	63.0	32.9	2.1	49.4	14.9	2.5
联用清源生化汤组	95.6	88.5	1.1	80.5	41.6	1.6	63.5	7.3	2.1	67.5	39.3	2.0	54.9	27.7	2.4
联用血必净组	46.6	0.7	2.6	33.3	0.0	3.0	1.2	0.0	4.0	67.4	27.7	2.0	83.6	57.5	1.5

相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,联用犀角地黄汤组 Fib 降低更明显(均 $P < 0.05$),但联用清源生化汤组 Fib 降低水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 4)。对各方剂降低 Fib 有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在降低 Fib 方面联用犀角地黄汤组 > 联用清源生化汤组 > 单纯西医常规治疗组 > 联用血必净组(表 5)。各方剂降低 Fib 有效性的累积概率排序结果见图 6。

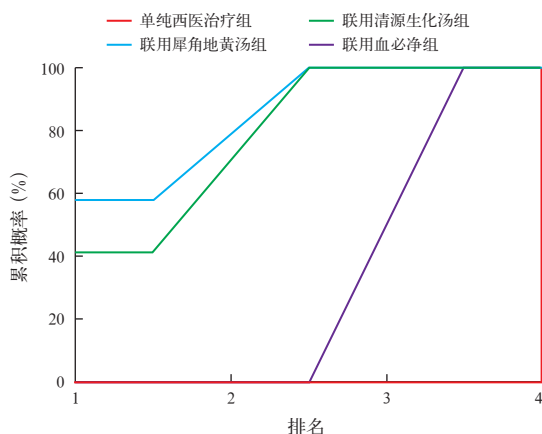


图 5 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 D-二聚体有效性的累积概率排序图

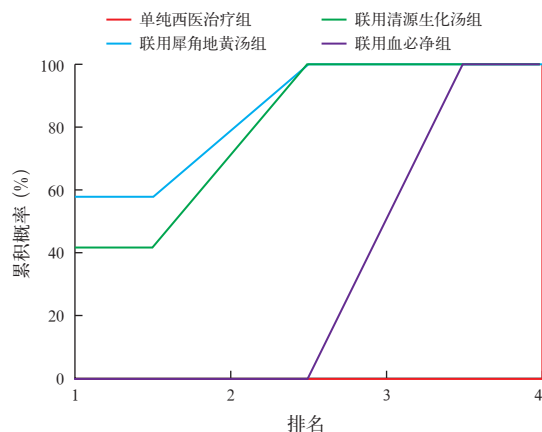


图 6 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱降低 Fib 有效性的累积概率排序图

2.4.6 PT: 基于跨研究间干预措施配对比较异质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,仅联用血必净组在缩短 PT 方面更有优势(均 $P < 0.05$; 表 4)。对各方剂降低 PT 有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在缩短 PT 方面联用清源生化汤组 > 联用血必净组 > 联用犀角地黄汤组 > 单纯西医常规治疗组(表 5)。各方剂缩短 PT 有效性的累积概率排序结果见图 7。

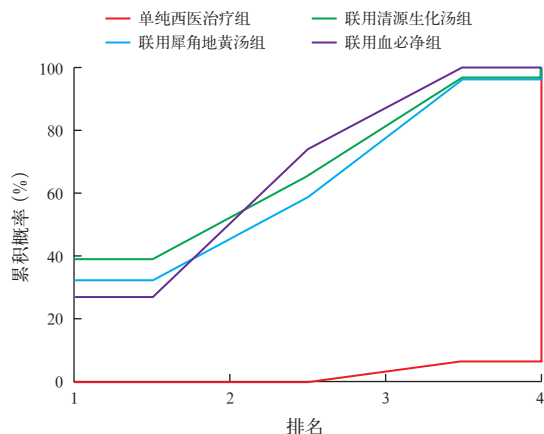


图 7 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱缩短 PT 有效性的累积概率排序图

2.4.7 PLT: 基于跨研究间干预措施配对比较异质性相同的假设下,拟合一致性模型检验结果显示,与单纯西医常规治疗组比较,仅联合血必净组在提高 PLT 水平方面更有优势($P < 0.05$; 表 4)。对各方剂升高 PLT 有效性网状 Meta 分析的 SUCRA 排序可知,在提高 PLT 方面联合血必净组 > 联合清源生化汤组 > 联合犀角地黄汤组 > 单纯西医常规治疗组(表 5)。各方剂升高 PLT 有效性的累积概率排序结果见图 8。

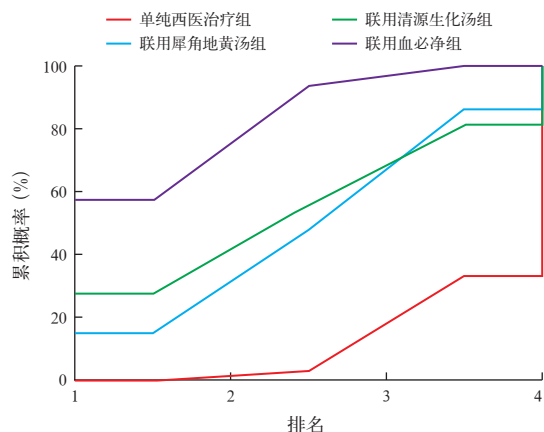


图 8 不同方剂联合西医常规治疗脓毒症并发凝血功能紊乱提高 PLT 有效性的累积概率排序图

3 讨论

本研究主要比较了血必净、犀角地黄汤、清源生化汤及单纯西医常规治疗 4 组在改善脓毒症并发凝血功能障碍患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、APTT、D-二聚体、Fib、PT、PLT 等 7 项指标方面的差异。结果显示,3 种中药方剂联合西医常规治疗在改善脓毒症并发凝血功能障碍方面的疗效较单纯西医常规治疗组更有优势,其中有关血必净的研

究报告最多,联用血必净对 APACHE II 评分、SOFA 评分、APTT、D-二聚体、PT、PLT 等多个指标均有改善,其中在升高 PLT 及缩短 PT 方面所呈现的效果最佳。虽然联用犀角地黄汤组在改善 SOFA 评分和 APACHE II 评分方面与单纯西医常规治疗组比较差异无统计学意义,但在降低 D-二聚体和 Fib 方面的效果最好;而联用清源生化汤组则是在降低 APACHE II 评分及 SOFA 评分方面的效果最佳,对降低 APTT、D-二聚体、PT 也有一定效果。

血必净由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成,主要成分包括羟基红花黄色素 A、山萘酚、丹参酮 IIa、芦丁、没食子酸、木犀草素、洋川芎内酯 I、迷迭香酸、槲皮素、芍药苷、丹参素、绿原酸、阿魏酸、原儿茶醛等。本次网状 Meta 分析结果显示,在治疗脓毒症并发凝血功能障碍方面,血必净临床运用最多且疗效最为稳定。对脓毒症的治疗不仅局限于纠正凝血功能障碍,在针对脓症患者整体预后评价 SOFA 评分和 APACHE II 评分方面,联用血必净组均展现了较明显的优势。相关研究亦证实,血必净可以降低 SOFA 评分,改善全身炎症反应^[40],并且可联合抗菌药物降低肿瘤坏死因子、白细胞介素-8、前降钙素水平,缩短呼吸机和抗菌药物使用时间^[41]。而在调节凝血功能障碍方面,血必净既可改善外源性凝血指标 PT 和内源性凝血指标 APTT,提示血必净可在外源性及内源性两种凝血途径上纠正凝血功能障碍,同时对 PLT 水平也有调节作用。

犀角地黄汤始见于孙思邈的《备急千金要方》,发扬于吴鞠通《温病条辨》,为温病热入营血证凉血散血之剂,具有清热解毒,凉血散瘀之功效。主治热入血分证,热扰心神,症见身热谵语,舌绛起刺,脉细数;热伤血络,症见斑色紫黑、吐血、衄血、便血、尿血等,舌绛红,脉数;蓄血瘀热,症见喜忘如狂,漱水不欲咽,大便色黑易解等。犀角地黄汤的主要成分包括赤芍、生地黄、牡丹皮、犀角。现代医学主要将该方用于感染性疾病、急危重症、重症肝炎、肝昏迷、DIC、尿毒症、过敏性紫癜、急性白血病等患者^[42]。本次网状 Meta 分析结果显示,虽然在降低 SOFA 评分及 APACHE II 评分方面联用犀角地黄汤组未见明显优势,但在降低 D-二聚体及 Fib 方面效果明显,尤其在降低 D-二聚体方面 SUCRA 最优。由此猜想在有血栓形成及高凝状态时,治疗可更倾向于选择犀角地黄汤以发挥更好的作用。同时由于本次 Meta 分析纳入的文献中关于犀角地黄汤的研

究较少,而其他临床研究显示犀角地黄汤有清除内毒素、改善炎症微环境、调节免疫、保护肝功能等作用,同时也参与了信号转导、转录、翻译、物质代谢、细胞凋亡和增殖等过程^[43]。

清源生化汤主要成分为黄芪、丹参、大黄、当归、赤芍、川芎、莪术、红花,具有益气活血、清泄瘀热、清热凉血的功效。相较于血必净,清源生化汤增加了补中益气、利水消肿的黄芪为君药,同时也增加了荡涤肠胃、泄毒下瘀的大黄等臣药。由此可见除调节凝血功能障碍外,其主要功效更适用于调节患者的整体状态。而本次网状 Meta 分析结果也显示,3 种方剂中清源生化汤在降低 SOFA 评分及 APACHE II 评分方面的效应表现最优,其他研究也证实清源生化汤对保护心功能^[44]、胃肠功能^[45]、免疫功能^[46]等多种器官功能方面均有很好的疗效。本次 Meta 分析也可以看到联用清源生化汤改善内源性凝血指标 APTT 效果明显;而前期也有研究表明,清源生化汤对脓症患者血管内皮细胞有保护作用^[47]。在临床上,相较于调节凝血功能,清源生化汤更适用患者整体状态及免疫功能的调节。

综上所述,本次网状 Meta 分析结果显示,本研究所涵盖的 3 种方剂,有关血必净的研究最多,数据最为全面,并且从分析结果来看,血必净效果最为稳定,在脓毒症并发凝血功能障碍治疗中无论是对脓毒症整体预后的改善还是对于凝血功能紊乱的调节均有良好的效果;同时对 PLT 的改善尤为突出,未来可从 PLT 方向探求其作用机制及靶点,为临床中西医结合治疗提供研究方向。而清源生化汤对改善脓症患者预后效果最佳,未来也可在内源性凝血作用途径方面进行进一步探讨及研究。犀角地黄汤暂未见在脓症患者整体预后改善方面有优势,但通过 Fib 及 D-二聚体的分析,未来期望运用于血栓形成及高凝状态患者。本研究也有一定缺陷,本研究纳入的多为中文文献,并且关于犀角地黄汤及清源生化汤的相关研究也较少,后期需要更多的文献及实验数据验证本研究的结果。同时希望一方面基于本研究结果可进一步探讨中药方剂在凝血功能障碍不同阶段的运用,另一方面分析 3 种方剂不同中药成分和有效成分的相似性及差异,从而为临床提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and

- sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment [J]. Blood Rev, 2021, 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
- [2] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. Anesthesiology, 2020, 132 (5): 1238–1245. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003122.
 - [3] 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]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (3): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
 - [4] 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.
 - [5] 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.
 - [6] 赵森伟, 张艳芬. 血必净与低分子肝素对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20 (4): 405–408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.04.016.
 - [7] 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.
 - [8] 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.
 - [9] 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.
 - [10] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒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.
 - [11] 周智恩, 卢萍, 姚娟, 等. 清源生化汤对脓毒症患者凝血功能障碍的影响 [J]. 河南中医, 2021, 41 (11): 1726–1729. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.11.0390.
 - [12] 叶国华, 冼凌军, 谭其佳. 维生素 C 联合犀角地黄汤对防治脓毒症合并 DIC 的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2023, 21 (2): 110–113. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2023.02.033.
 - [13] 梁志奇, 吴晖, 叶妍婕, 等. 犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标和临床疗效的影响 [J]. 当代医学, 2021, 27 (25): 136–137. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.25.057.
 - [14] 陈明祺, 鲁俊, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (6): 568–572. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.003.
 - [15] 张爱萍. 犀角地黄汤加减方治疗脓毒症 (毒热内盛证) 的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
 - [16] 王凤英, 杨铁柱, 明松林, 等. 清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者多脏器保护作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (7): 778–782. DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0778.
 - [17] 周智恩, 卢萍, 姚娟, 等. 自拟清源生化汤对脓毒症 (气虚血瘀证) 患者凝血指标及预后的影响 [J]. 中国中医急症, 2021, 30 (7): 1269–1272. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.07.038.
 - [18] 邓琳, 祝涛. 清源生化汤对胸部创伤后脓毒症患者多脏器保护作用探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (28): 3109–3112. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.28.009.
 - [19] 赵千文, 卓怀书, 陈引南, 等. 血必净对脓毒症患者凝血功能及肾功能的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37 (7): 436–439. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2016.07.006.
 - [20] 陈柏松. 血必净对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (22): 29–30. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.22.016.
 - [21] 马涛, 张蕾, 李霞. 血必净治疗对严重脓毒症患者脏器功能和炎症因子的影响 [J]. 河北医学, 2016, 22 (4): 552–555. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.04.009.
 - [22] 陈建, 张勇. 血必净注射液对脓毒症患者的炎症反应和凝血功能的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2016, 13 (2): 105–107.
 - [23] 林秀娟, 唐纪文, 钟丽红, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27 (5): 653–654. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.24.
 - [24] 张荣, 张高峰, 陈洁. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. 成都医学院学报, 2016, 11 (1): 48–51. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2016.01.011.
 - [25] 代庆春, 李娜, 回志, 等. 血必净注射液治疗严重脓毒症的疗效及对血清生化指标的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (12): 2989–2991. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.12.078.
 - [26] 李立维. 血必净注射液对脓毒性休克患者凝血功能及炎症因子的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
 - [27] 周兵. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
 - [28] 蒋寅生. 血必净注射液对重症脓毒症凝血功能及预后影响效果分析 [J]. 中国急救医学, 2017, 37 (A01): 306–307. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.z1.232.
 - [29] 李倩. 血必净对脓毒性休克患者凝血及血管内皮功能相关因子的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
 - [30] 党西婷. 血必净对脓毒症患者血清炎症因子及凝血功能指标的影响 [J]. 海峡药学, 2018, 30 (10): 151–152. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2018.10.067.
 - [31] 龚瑞堂, 铁明慧, 龚为义, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (3): 254–256. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.008.
 - [32] 吕飞虹. 血必净辅助治疗脓毒症患者的临床观察及对凝血功能的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
 - [33] 范凤江, 闫云, 冯丽霞. 血必净注射液对 ICU 严重脓毒症患者器官功能的保护作用 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16 (9): 102–104. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2019.9.033.
 - [34] 王书强. 血必净注射液对重症脓毒症凝血功能影响分析 [J]. 首都食品与医药, 2019, 26 (14): 95. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2019.14.077.
 - [35] 曹广科, 赵玉良, 周秀梅, 等. 血液净化联合血必净对脓毒症患者凝血, 免疫, 炎症及血管因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (13): 994–998. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20190514.001.
 - [36] 杨勋能. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响 [J]. 吉林医学, 2020, 41 (8): 1827–1829.
 - [37] 王印华, 王宝华, 柴海霞, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能影响观察 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7 (46): 130–132.
 - [38] 赵林岩, 李芳, 朱丹丹, 等. 血必净注射液对脓毒症患者血小板计数及 APACHE II 评分的影响 [J]. 实用休克杂志 (中英文), 2020, 4 (3): 148–150.
 - [39] 邵玉. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及临床预后的影响 [J]. 中外医学研究, 2020, 18 (12): 12–14. DOI: 10.14033/j.cnki.cfm.2020.12.005.
 - [40] 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.
 - [41] 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.
 - [42] 田永明, 李玉会, 范丽. 犀角地黄汤临床验案举隅 [J]. 光明中医, 2018, 33 (1): 115–116. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.01.051.
 - [43] 欧海亚, 吕东勇, 吴树铎, 等. 基于网络药理学探讨犀角地黄汤作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29 (3): 372–380. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2018.03.021.
 - [44] 王凤英, 杨铁柱, 明松林, 等. 清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者心功能的影响 [J]. 新中医, 2015, 47 (6): 34–36. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.06.017.
 - [45] 焦瑞娜, 何冬梅, 李良业. 清源生化汤治疗创伤性休克对胃肠功能的影响护理观察 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27 (6): 833–835. DOI: 10.16448/j.cjtem.2015.0320.
 - [46] 王凤英, 杨铁柱, 明松林, 等. 清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22 (6): 622–623.
 - [47] 明松林, 何冬梅, 王凤英, 等. 清源生化汤对创伤后脓毒症患者血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中医临床杂志, 2015, 27 (4): 536–538. DOI: 10.16448/j.cjtem.2015.0204.

(收稿日期: 2024-10-30)

(责任编辑: 邸美仙)