

系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果

张靖玉¹ 徐梦霞¹ 卫浩磊¹ 袁婉柔¹ 林菊² 梁栋诚² 曹伟² 林乐清^{1,2}

¹ 杭州师范大学临床医学院, 浙江杭州 310000; ² 杭州师范大学附属医院重症监护室, 浙江杭州 310000

通信作者: 林乐清, Email: happylin67_1@163.com

【摘要】目的 维生素 C、维生素 B1 联合硫胺素 (HAT) 治疗脓毒症疗效的 Meta 分析。**方法** 通过计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、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、科学网 (Web of Science)。收集 HAT 联合疗法治疗脓毒症或脓毒性休克的相关随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建立至 2025 年 4 月 10 日。以主题词及同义词的组合构建检索策略, 使用布尔逻辑运算符连接术语, 并根据每个数据库的具体要求定制搜索策略。中文数据库检索主题词包括“氢化可的松”“维生素 C”“抗坏血酸”“维生素 B1”“硫胺素”“脓毒症”“脓毒性休克”。英文数据库检索主题词为“hydrocortisone”“ascorbic acid”“thiamine”“Vitamin B1”“Vitamin C”“sepsis”“sepsis shock”。对照组接受指南推荐的脓毒症集束化基础治疗, HAT 联合疗法组在对照组治疗基础上加用 HAT 联合治疗。主要观察指标为病死率, 次要观察指标包括序贯器官衰竭评分 (SOFA) 变化值 (Δ SOFA)、血管活性药物使用时间、机械通气时间等。通过文献筛选、资料提取, 并使用 ROB 2.0 评估纳入研究的偏倚风险。采用 RevMan 5.4 和 Stata 15.0 进行统计分析, 对于二分类结果计算相对危险度 (RR) 和 95% 可信区间 (95%CI), 对于连续性结果计算均数差 (MD) 和 95%CI, 并根据异质性情况选择合适的模型进行 Meta 分析。**结果** 本次 Meta 分析共纳入了 12 项 RCT, 涉及 2 033 例患者。Meta 分析显示, 与对照组比较, HAT 联合治疗组未能显著降低脓毒症患者的总体病死率 ($RR=0.96$, 95%CI 为 $0.86 \sim 1.08$, $P=0.49$), 但在改善器官功能方面 (SOFA 评分降低) 表现出显著效果 ($MD=-0.66$, 95%CI 为 $-0.95 \sim -0.37$, $P<0.000\ 01$), 且能显著缩短血管活性药物使用时间 ($MD=-21.28$, 95%CI 为 $-26.30 \sim -16.26$, $P<0.000\ 01$)。亚组分析进一步显示了 HAT 联合疗法在不同时间点 (48、72、96 h) 对 SOFA 评分有显著降低作用。然而, 两组重症监护病房 (ICU) 住院时间、总住院时间及机械通气时间等指标比较, 差异无统计学意义。**结论** HAT 联合疗法虽未能显著降低脓毒症患者的病死率, 但可显著改善器官功能, 缩短血管活性药物使用时间, 具有一定的临床价值。

【关键词】 脓毒症; 氢化可的松; 维生素 C; 维生素 B1; 联合治疗

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目 (2025KY1106)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.003

Efficacy of metabolic resuscitation interventions in patients with sepsis: a systematic review

Zhang Jingyu¹, Xu Mengxia¹, Wei Haolei¹, Yuan Wanrou¹, Lin Ju², Liang Dongcheng², Cao Wei², Lin Leqing^{1,2}

¹School of Clinical Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China; ²Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China

Corresponding author: Lin Leqing, Email: happylin67_1@163.com

【Abstract】Objective To perform a Meta-analysis of the efficacy of hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT) therapy in patients with sepsis. **Methods** A systematic search was conducted in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, PubMed, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science to identify randomized controlled trials (RCT) evaluating HAT therapy for sepsis or septic shock, from database inception up to April 10, 2025. Develop a retrieval strategy by combining subject headings and their synonyms, linked by Boolean operators, and adapted to the specific requirements of each database. Chinese search terms included "hydrocortisone" "Vitamin C" "ascorbic acid" "Vitamin B1" "thiamine" "sepsis" and "septic shock"; English search terms included "hydrocortisone" "ascorbic acid" "thiamine" "Vitamin B1" "Vitamin C" "sepsis" and "septic shock". The control group received guideline-recommended standard sepsis bundle therapy, while the HAT combination therapy group received HAT therapy in addition to the standard care. The primary outcome was mortality; secondary outcomes included the change in sequential organ failure assessment (SOFA) score (Δ SOFA), duration of vasopressor therapy, and duration of mechanical ventilation. After literature screening and data extraction, the risk of bias in the included studies was assessed using ROB 2.0. Meta-analyses were performed using RevMan 5.4 and Stata 15.0. For dichotomous outcomes, relative risk (RR) with 95% confidence interval (95%CI) was calculated; for continuous outcomes, mean difference (MD) with 95%CI was used. An appropriate model for the Meta-analysis was selected based on the degree of heterogeneity. **Results** A total of 12 RCTs involving 2 033 patients were included. The Meta-analysis showed that, compared with the control group, HAT therapy did not significantly reduce overall mortality ($RR = 0.96$, 95%CI was $0.86-1.08$, $P = 0.49$). However, HAT therapy was associated with a significant improvement in organ function, as reflected by a reduction in the SOFA score ($MD = -0.66$, 95%CI was -0.95 to -0.37 , $P < 0.000\ 01$), and a significant reduction in vasopressor duration ($MD = -21.28$, 95%CI was -26.30 to -16.26 , $P < 0.000\ 01$). Subgroup analyses further demonstrated that HAT therapy

significantly reduced SOFA scores at different time points (48, 72, and 96 hours). No statistically significant differences were observed between the groups in terms of intensive care unit (ICU) length of stay, total hospital length of stay, or duration of mechanical ventilation. **Conclusion** Although HAT therapy did not significantly reduce mortality in septic patients, it significantly improved organ function and shortened the duration of vasopressor therapy, indicating potential clinical value.

【Key words】 Sepsis; Hydrocortisone; Vitamin C; Vitamin B1; Combination therapy

Fund program: Zhejiang Province Medical and Health Science and Technology Project (2025KY1106)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.003

脓毒症作为一种以多器官功能障碍为特征的急危重症,其病情进展迅速且致死率高。流行病学调查数据显示,发达国家每年因脓毒症死亡患者数达 280 万例,而低收入国家脓毒症及脓毒性休克的病死率较均是发达国家的 2 倍^[1-4]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将其列为全球公共卫生重大威胁^[5]。尽管过去 30 年间针对脓毒症的治疗策略不断优化,但目前除基础治疗(如抗菌药物应用、血管活性药物支持及液体复苏)^[6]外,多数辅助疗法的有效性仍缺乏高质量证据支持。2021 年脓毒症和脓毒性休克管理国际指南“拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)”对部分常用辅助治疗提出弱推荐^[7],如对于成人脓毒性休克且需要持续使用血管升压药治疗的患者,建议静脉应用皮质激素或对于脓毒症/脓毒性休克患者,不建议静脉使用维生素 C。因此,迫切需要一种安全、有效且廉价的辅助治疗手段为脓毒症的治疗提供支持。

脓毒症早期即可引发大量自由基生成,导致氧化应激级联反应并加重组织损伤。在此背景下,抗氧化治疗成为潜在的干预方向。维生素 C 因其显著的抗氧化特性备受关注:一方面可通过清除自由基减轻氧化损伤^[8];另一方面作为儿茶酚胺合成的辅酶,可维持血管张力及心排血量^[9-10],同时增强中性粒细胞的杀菌能力并改善白细胞趋化性^[11]。临床研究进一步验证了其应用价值:一项纳入 24 例脓毒症患者的随机双盲试验表明,大剂量静脉给予维生素 C(每日 200 mg/kg)可显著降低序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及降钙素原(procalcitonin, PCT)水平,且安全性良好^[12];另一项针对 28 例脓毒性休克患者的研究表明,每 6 h 静脉注射 25 mg/kg 维生素 C(持续 3 d)能减少去甲肾上腺素用量并缩短使用时间^[13]。然而,上述研究均未证实其对病死率的改善作用。

氢化可的松作为脓毒症治疗中的经典药物,具

有抗炎、免疫调节及抗休克等多重作用。研究显示,其辅助治疗可缩短脓毒性休克患者的休克缓解时间及重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间,但对 90 d 病死率无明显影响^[14]。值得注意的是,氢化可的松与维生素 C 联用可能通过协同机制增强疗效:维生素 C 可恢复糖皮质激素受体功能^[15-16],而氢化可的松则能上调钠依赖性维生素 C 转运蛋白 2(sodium-dependent Vitamin C transporter 2, SVCT2)的表达^[17-19],两者联合应用还可协同改善内皮屏障功能^[20-21]。此外,维生素 B1(硫胺素)作为氨基酸代谢与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)合成的关键辅酶^[22],不仅可促进草酸代谢以减少维生素 C 衍生物的肾毒性^[23-25],其与氢化可的松、维生素 C、硫胺素(hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine, HAT)三联疗法更被证实可逆转器官功能障碍并改善预后^[26]。Marik 等^[27]的回顾性研究进一步支持这一结论:HAT 联合治疗组病死率显著低于对照组,且 SOFA 评分与血管活性药物需求同步下降,但后续的随机对照试验(randomized control trial, RCT)如[维生素 C、氢化可的松联合硫胺素治疗感染性休克患者试验(Vitamin C, hydrocortisone and thiamine in patients with septic shock, VITAMINS 试验)、脓毒症中抗坏血酸、糖皮质激素与硫胺素研究(ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis study, ACTS)、脓毒症中维生素 C、硫胺素联合糖皮质激素试验(Vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis trial, VICTAS 试验)]及 Meta 分析均未重复这一结果。

基于上述证据, HAT 三联疗法这一经济可及的药物组合或可成为脓毒症辅助治疗的新选择。本研究通过 Meta 分析方法系统评估 HAT 三联疗法对脓毒症的疗效,旨在为临床实践提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献筛选: 采用参与者、干预、比较、结局和研究设计(population, intervention, comparison, outcomes, and study design, PICOS)框架来构建文献

纳入和排除标准。本次 Meta 分析不对文献设置语言限制。纳入标准：① 研究类型：RCT；② 研究对象：患有脓毒症或脓毒症休克的成年患者（年龄 ≥ 18 岁），符合 2016 年或 2021 年美国重症医学会（Society of Critical Care Medicine, SCCM）与欧洲重症医学会（European Society of Intensive Care Medicine, ESICM）联合发布的脓毒症 3.0 诊断标准；③ 治疗方案：对照组采用指南推荐的脓毒症集束化基础治疗，包括液体复苏、抗感染、维持水和电解质及酸碱平衡、器官功能维护、营养支持等；HAT 联合疗法组在指南推荐的脓毒症集束化治疗基础上加用 HAT 联合治疗，不限具体用药剂量；④ 主要观察指标：28 d/30 d 病死率；次要观察指标：序贯器官衰竭评分变化值（the change of sequential organ failure assessment score, Δ SOFA）、血管活性药物使用时间、机械通气时间、住院期间病死率、ICU 病死率、长期病死率等，并用于计算相对危险度（relative risk, *RR*）或标准均数差（standard mean difference, *SMD*）及 95% 可信区间（confidential interval, 95%*CI*）的原始数据。排除标准：① 观察性研究、病例报告等非 RCT 或动物实验、综述、会议摘要、文献述评等非临床研究；② HAT 联合疗法组采用了非 HAT 三联疗法；③ 对照组采用了非指南推荐的脓毒症集束化基础治疗研究；④ 缺失本研究所需数据或结局。本系统评价在国际前瞻性系统评价注册平台（International prospective register of systematic review, PROSPERO）注册（注册号：CRD420251029443），并根据更新的系统评价和荟萃分析首选报告项目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA）^[28]声明进行报告。

1.2 文献来源与检索策略：通过计算机检索中国知网（CNKI）、万方数据库、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、科学网（Web of Science）。收集 HAT 三疗法治疗脓毒症或脓毒症休克的相关 RCT，检索时限均为数据库建立至 2025 年 4 月 10 日。使用主题词（Medical Subject Headings, MeSH）及同义词的组合构建检索策略，使用布尔逻辑运算符来连接这些术语，并根据每个数据库的具体要求定制搜索策略。中文数据库检索主题词包括“氢化可的松”“维生素 C”“抗坏血酸”“维生素 B1”“硫胺素”“脓毒症”“脓毒性休克”。英文数据库检索主题词为“hydrocortisone”“ascorbic acid”“thiamine”

“Vitamin B1”“Vitamin C”“sepsis”“sepsis shock”。此外，研究对相关主题的 Meta 分析及系统综述的参考文献进行了彻底检索，以确保纳入所有符合研究标准的文章。

1.3 文献筛选与资料提取：文献筛选与资料提取由 2 名研究者独立完成，当二者意见不一致时则通过讨论或请第三名研究者进行仲裁。研究者首先将电子数据库中检索得到的文章导入 EndNote 软件删除重复文章。随后阅读文献的题目及摘要进行初筛，排除不相关文献后，对剩余文献阅读全文进行复筛，对最终纳入的文献进行资料提取。

提取以下文献信息：文章基本信息（作者、研究设置、每组随机化时样本量）、参与者信息（性别、年龄、基线 SOFA 评分）、干预参数（药物剂量、使用频率、持续时间）和其他信息（对照组信息、报告的结局指标）。对于二分类结局，直接提取各组死亡例数；对于连续型结局，直接提取均数差（mean difference, *MD*）或根据干预前后的标准差（standard deviation, *SD*）和例数进行计算。当相关统计数据不完整时，需使用例数、标准误差、95%*CI*、范围和 *P* 值来计算 *MD* 和 *SD*。如根据 Wan 等^[29]和 Luo 等^[30]所述的方法，将连续数据的中位数（四分位数）转换为 *MD* 和 *SD*。如果文章缺乏必要信息，则联系通信作者以获取所需信息。

1.4 结局指标：研究的主要观察指标为病死率，包括 28 d/30 d 病死率、ICU 病死率、住院期间病死率、长期病死率（90 d 以上）。研究的次要观察指标为 Δ SOFA、血管活性药物使用时间、ICU 住院时间、总住院时间和机械通气时间。

1.5 文献质量评价：由两名研究人员独立使用 Cochrane 偏倚风险评估工具 2.0（risk of bias 2.0, ROB 2.0）^[31]评估所有纳入研究的偏倚风险，通过讨论解决分歧。根据以下 5 个指标评估纳入研究的方法学质量：① 随机化过程偏倚；② 偏离既定干预措施的偏倚；③ 结局数据缺失的偏倚；④ 结局指标的测量偏倚；⑤ 报告结果的选择偏倚。每个指标都有 3 个风险等级：低风险（一些担忧）和高风险，研究的总体偏倚分为“低风险”（所有领域均为低风险）和“一些担忧”（至少一个指标存在一些担忧，但没有高风险）或“高风险”（至少一个领域存在高风险）。

1.6 统计学分析：采用 RevMan 5.4 和 Stata 15.0 进行统计分析。对于二分类结果以 *RR* 和 95%*CI* 的形式从提取的结果数据中计算相对治疗效果。对

于连续性结果,则计算 MD 和 $95\%CI$ 。所有荟萃分析均采用 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量来检查异质性。根据 Cochrane 小组的建议, $I^2 < 40\%$ 表示异质性较低, $30\% \sim 60\%$ 表示异质性适中, $50\% \sim 90\%$ 表示异质性较大, $75\% \sim 100\%$ 表示异质性相当大。当 $I^2 \geq 50\%$ 或研究间表现出明显的异质性时采用随机效应模型,否则采用固定效应模型。通过漏斗图来评估主要结局的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果: 从在线数据库中检索出与研究主题相关的 476 篇文章,另外从先前综述的参考文献列表中确定了 4 篇。使用 EndNote 软件删除重复研究后 ($n=153$),确定了 327 篇符合条件的文章。在对题目和摘要进行初步筛选后,认为 29 篇文章可能相关。17 篇不符合本研究入选和排除标准的被排除,最终纳入 12 项研究^[4, 32-42]进行荟萃分析。

2.2 文献基本信息(表 1): 研究共包含 2 033 例患者,其中 HAT 联合疗法组 1 018 例,对照组 1 015 例,研究例数范围为 56^[32] ~ 501^[38]。1 篇文献^[38]纳入研究对象为脓毒症患者,共 501 例(HAT 联合疗法组 252 例,对照组 249 例);6 篇文献^[4, 34-35, 37, 39-40]纳入研究对象为脓毒性休克患者,共 1 023 例(HAT 联合疗法组 512 例,对照组 511 例);5 篇文献^[32-33, 36, 41-42]纳入研究对象为脓毒症和脓毒性休克患者,共 509 例(HAT 联合疗法组 254 例,对照组 255 例)。6 篇文献^[4, 32-36]的对照组选择了指南推荐的脓毒症集束化护理,6 篇文献^[37-42]采用生理盐水安慰剂 + 指南推荐的脓毒症集束化护理。

2.3 纳入文献的方法学质量评价: 关于纳入 RCT 中的偏倚风险(图 1),半数被判定为存在一些问题(6 篇, 50.0%),包括低风险(4 篇, 33.3%)和高风险(2 篇, 16.7%)。高偏倚风险的判定主要是因为分配隐藏方法报告不充分且基线特征不平衡^[34]和可能因试验环境而偏离了既定的干预措施^[42]。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 病死率(图 2~3): 纳入研究的 12 篇文献^[4, 32-42]均报告了 HAT 联合治疗脓毒症患者的病死率, HAT 联合治疗组与对照组比较未能明显改善总体病死率,差异无统计学意义($RR=0.96$, $95\%CI$ 为 $0.86 \sim 1.08$, $P=0.49$),研究间无显著统计学异质性($I^2=17\%$, $P=0.28$)。漏斗图分析显示,研究可能存在一定的发表偏倚与小样本效应($P < 0.05$)。随即

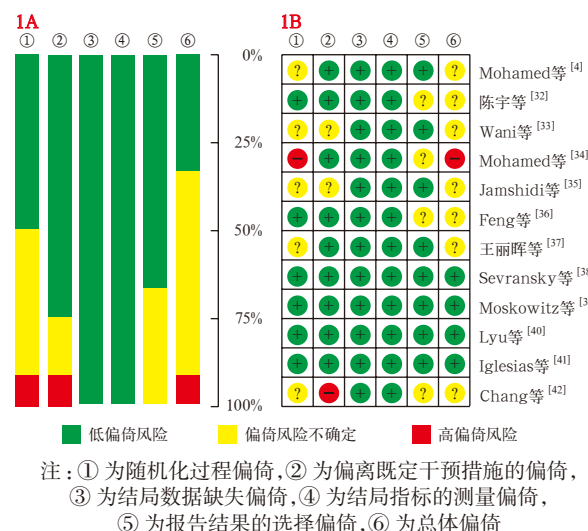


图 1 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献的质量评价

使用剪补法对缺失文献进行填补,结果显示, HAT 联合治疗组与对照组院内病死率比较差异仍无统计学意义($n=17$, $RR=1.04$, $95\%CI$ 为 $0.94 \sim 1.16$, $P=0.44$; $I^2=41\%$),证明结果稳健。

研究比较了 HAT 联合疗法组与对照组在各种特定病死率方面的有效性差异,结果显示(表 2),与对照组比较,应用 HAT 联合疗法无法改善各类病死率: 28 d/30 d 病死率(有效性: $RR=0.99$, $95\%CI$ 为 $0.86 \sim 1.15$, $P=0.94$; 异质性: $I^2=0\%$, $P=0.92$)、长期病死率(有效性: $RR=1.06$, $95\%CI$ 为 $0.91 \sim 1.23$, $P=0.45$; 异质性: $I^2=0\%$, $P=0.97$)、ICU 病死率(有效性: $RR=0.95$, $95\%CI$ 为 $0.78 \sim 1.15$, $P=0.57$; 异质性: $I^2=49\%$, $P=0.08$)、住院期间病死率(有效性: $RR=0.92$, $95\%CI$ 为 $0.77 \sim 1.11$, $P=0.38$; 异质性: $I^2=23\%$, $P=0.26$)。

2.4.2 Δ SOFA 评分(图 4): 11 篇文献^[4, 33-35, 37-42]报告了 HAT 联合疗法对脓毒症患者 SOFA 评分变化的影响,结果显示, HAT 联合治疗组与对照组相比可显著降低 SOFA 评分($MD=-0.66$, $95\%CI$ 为 $-0.95 \sim -0.37$, $P < 0.000 01$),研究间无显著统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.76$)。研究根据随访时间的不同(48、72、96 h)对该指标进行了亚组分析。结果显示, HAT 联合治疗组与对照组相比可显著降低多个结局测量时间的 SOFA 评分: 48 h SOFA 评分: 11 篇, $MD=-1.88$, $95\%CI$ 为 $-3.55 \sim -0.21$; 72 h SOFA 评分: 8 篇, $MD=-0.70$, $95\%CI$ 为 $-1.05 \sim -0.35$, $I^2=0\%$; 96 h SOFA 评分: 2 篇, $MD=-0.42$, $95\%CI$ 为 $-0.97 \sim 0.13$, $I^2=0\%$ 。亚组间比较差异

表 1 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献信息表

作者	例数(例)		性别(例)		年龄[岁, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]		SOFA 评分[分, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]		干预方法		结局
	HAT 联合 疗法组	对照组	男性	女性	HAT 联合 疗法组	对照组	HAT 联合 疗法组	对照组	HAT 联合 疗法组	对照组	
Mohamed 等 ^[4]	45	45	25	63	58.7 ± 14.9	59.4 ± 15.0	11.2 ± 3.0	10.9 ± 3.8	静脉注射氢化可的松(50 mg/6 h)、维生素 C(1.5 g/6 h)、硫酸素(200 mg/12 h),持续 4 d。	标准脓毒症治疗	100 d 病死率、住院时间、ICU 住院时间、干预 3 d SOFA 评分。
陈宇 等 ^[32]	28	28	14	14	53 ± 10	58 ± 8			静脉注射维生素 C(1.5 g/6 h, 连续 3 d); 硫酸素肌内注射(每次 200 mg, 每日 2 次, 连续 4 d); 氢化可的松静脉滴注(50 mg/6 h), 连续 7 d。	标准脓毒症治疗	ICU 病死率、ICU 住院时间、血管活性药物使用时间。
Wani 等 ^[33]	50	50	41	59	59(25, 72)	56(25, 72)	9.2 ± 3.5	9.4 ± 3.7	静脉注射维生素 C(1.5 g/6 h, 持续 4 d)、氢化可的松(50 mg/6 h, 持续 7 d)、硫酸素(200 mg/12 h, 持续 4 d)。	标准脓毒症治疗	医院病死率、30 d 病死率、住院时间、血管活性药物时间、干预 4 d SOFA 评分。
Mohamed 等 ^[34]	53	53	43	69	49.2 ± 15.5	49.1 ± 16.5	10(8, 12)	10(8, 13)	静脉注射维生素 C(1.5 g/6 h, 持续 4 d 或直到转出 ICU)、氢化可的松(50 mg/6 h, 持续 7 d, 然后在 3 d 内逐渐减少)和硫酸素(200 mg/12 h, 持续 4 d)。	标准脓毒症治疗	医院病死率、住院时间、ICU 住院时间、血管活性药物使用时间、机械通气时间、干预 3 d SOFA 评分。
Jamshidi 等 ^[35]	29	29	11	57	45.4 ± 19.8	45.4 ± 15.8	4.5 ± 1.4	5.3 ± 1.6	静脉注射氢化可的松(50 mg/6 h)、维生素 C(1.5 g/6 h)和硫酸素(200 mg/12 h), 均持续 3 d。	标准脓毒症治疗	医院病死率、血管活性药物使用时间、干预 3 d SOFA 评分。
Feng 等 ^[36]	68	68	54	82	57.2 ± 14.4	56.7 ± 15.1	9.1 ± 3.2	8.9 ± 2.6	静脉注射维生素 C1(每次 5 g, 每日 4 次, 连续 3 d)、硫酸素(200 mg/12 h, 连续 3 d)和氢化可的松(50 mg/6 h, 连续 7 d)。	标准脓毒症治疗	ICU 病死率、医院病死率、ICU 住院时间、血管活性药物使用时间、干预 3 d SOFA 评分。
王丽晖 等 ^[37]	69	69	40	98	57.74 ± 15.61	57.74 ± 15.61	12.8 ± 5.7	12.7 ± 5.4	静脉注射氢化可的松(每日 200 mg)、维生素 C(每次 1.5 g, 每日 2 次)、硫酸素(每次 200 mg, 每日 2 次), 均持续 7 d。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	28 d 病死率、ICU 住院时间、住院时间、血管活性药物时间、机械通气时间、干预 2 d SOFA 评分。
Sevransky 等 ^[38]	252	249	228	276	62(51, 69)	61(50, 72)	9(7, 12)	9(6, 11)	4 h 内静脉注射维生素 C(1.5 g)、硫酸素(100 mg)、氢化可的松(50 mg), 此后每 6 h 1 次, 直至 96 h、死亡或转出 ICU。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	30 d 病死率、ICU 病死率、180 d 病死率、住院时间、ICU 住院时间、干预 4 d SOFA 评分。
Moskowitz 等 ^[39]	103	102	89	111	68.9 ± 15.0	67.7 ± 13.9	9.1 ± 3.5	9.2 ± 3.2	静脉注射维生素 C(1.5 g)、氢化可的松(50 mg)和硫酸素(100 mg), 每 6 h 1 次, 持续 4 d 直到转出 ICU。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	30 d 病死率、医院病死率、ICU 病死率、ICU 时间、干预 3 d SOFA 评分。
Lyu 等 ^[40]	213	213	141	285	69(60, 78)	71(61, 78)	10(7, 12)	9(7, 11)	给予氢化可的松(200 mg/d)、维生素 C(2 g/6 h)和硫酸素(200 mg/12 h), 持续 5 d 或直到转出 ICU。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	90 d 病死率、28 d 病死率、ICU 病死率、医院病死率、住院时间、ICU 住院时间、干预 3 d SOFA 评分。
Iglesias 等 ^[41]	68	69	78	59	70.0 ± 12.0	67.0 ± 14.0	8.3 ± 3.0	7.9 ± 3.5	给予维生素 C(1.5 mg/6 h)、硫酸素(200 mg/12 h)、氢化可的松(50 mg/6 h), 最多持续 4 d。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	ICU 病死率、医院病死率、住院时间、ICU 住院时间、血管活性药物使用时间、干预 3 d SOFA 评分。
Chang 等 ^[42]	40	40	37	43	59.5 ± 15.0	63.7 ± 12.8	9.6 ± 4.5	10.1 ± 4.0	静脉注射氢化可的松(50 mg/6 h, 持续 7 d 或直到转出 ICU)、维生素 C(1.5 g/6 h, 持续 4 d)和硫酸素(200 mg/12 h, 持续 4 d)。	生理盐水 + 安慰剂 + 标准脓毒症治疗	28 d 病死率、ICU 时间、血管活性药物时间、机械通气时间、干预 3 d SOFA 评分。

注: 空白代表无此项

亦无统计学意义 ($Chi^2 = 2.83$, $df=2$, $P = 0.24$, $I^2 = 29.3\%$)。

2.4.3 ICU 住院时间与总住院时间(图 5~6): 10 篇文献^[4, 32, 34, 36-42]报告了 HAT 联合疗法对脓毒症

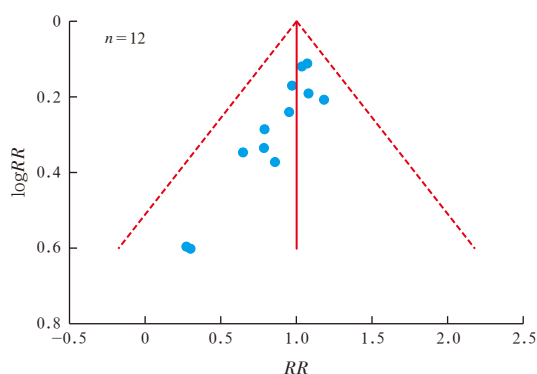


图 3 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献中 HAT 联合疗法对脓毒症患者病死率影响 Meta 分析的发表偏倚漏斗图

患者 ICU 住院时间的影响,结果显示, HAT 联合疗法组与对照组 ICU 住院时间比较差异无统计学意义 ($MD = -0.72$, $95\%CI$ 为 $-1.50 \sim 0.06$, $P = 0.07$; $I^2 = 60\%$, $P = 0.007$)。7 篇文献^[4, 33-34, 37-38, 40-41]报告了 HAT 联合疗法对脓毒症患者总住院时间的影响,结果显示, HAT 联合疗法组与对照组总住院时间比较差异无统计学意义 ($MD = -0.33$, $95\%CI$ 为 $-1.14 \sim 0.49$, $P = 0.43$; $I^2 = 40\%$, $P = 0.12$)。

表 2 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献中 HAT 疗法对脓毒症患者各类病死率影响的 Meta 分析

结局	研究数 (篇)	例数 (例)	Z 值	RR 值	95%CI	P 值	I^2 值 (%)
28 d/30 d 病死率	6	1 445	0.08	0.99	0.86 ~ 1.15	0.94	0
长期病死率	3	1 015	0.75	1.06	0.91 ~ 1.23	0.45	0
ICU 病死率	6	1 456	0.88	0.95	0.78 ~ 1.15	0.57	49
住院期间病死率	7	1 163	0.57	0.92	0.77 ~ 1.11	0.38	23

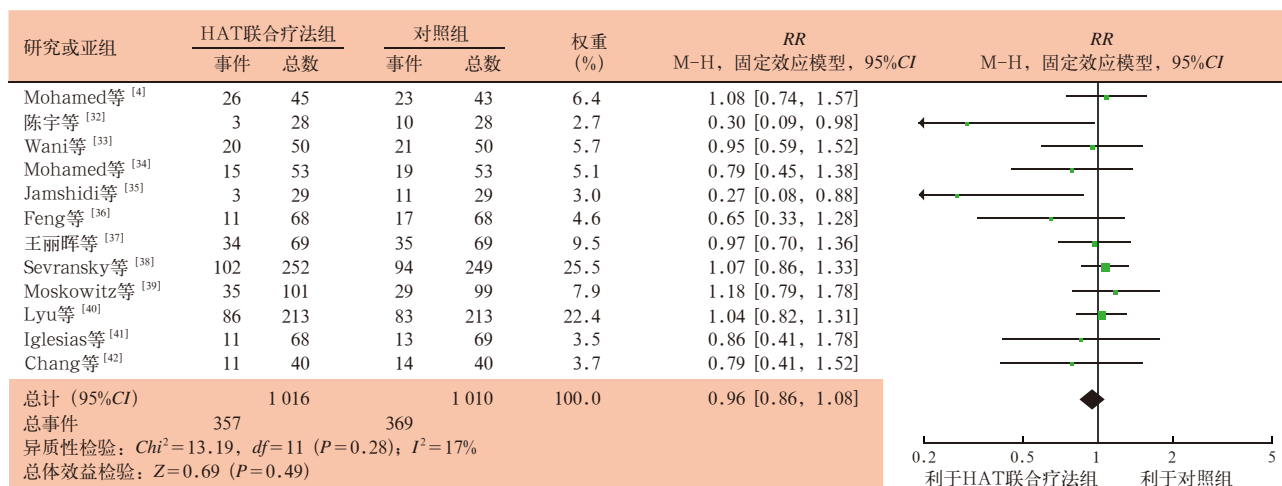


图 2 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组总体病死率比较的森林图

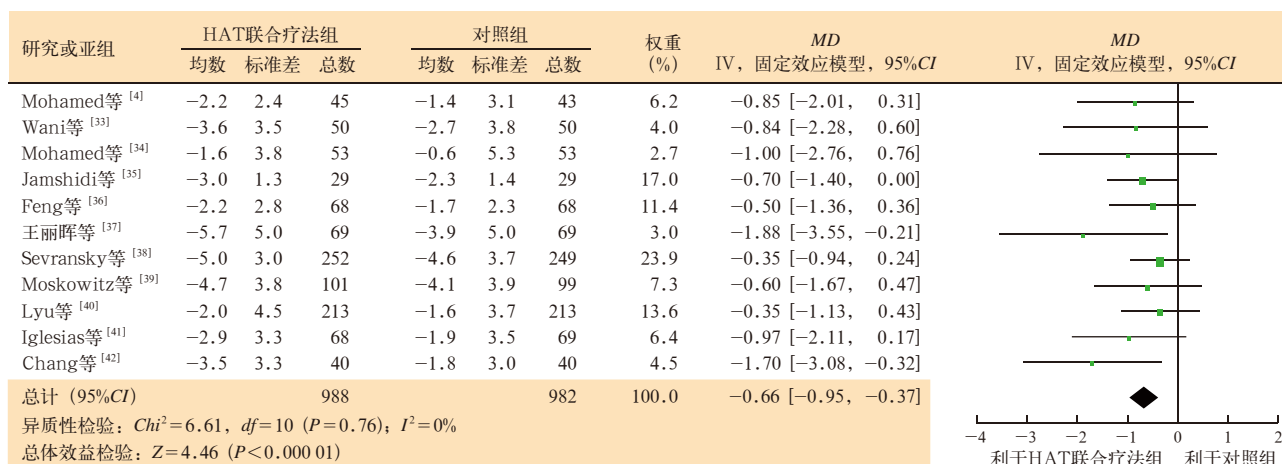


图 4 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组 Δ SOFA 评分比较的森林图

2.4.4 血管活性药物使用时间(图 7):8 篇文献^[32-37, 41-42]报告了 HAT 联合疗法对脓毒症患者血管活性药物使用时间的影响,结果显示, HAT 联合疗法组血管活性药物使用时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义($MD=-21.28$, $95\%CI$ 为 $-26.30 \sim -16.26$, $P<0.000\ 01$; $I^2=50\%$, $P=0.05$)。

2.4.5 机械通气时间(图 8):3 篇文献^[34, 37, 42]报告了 HAT 联合疗法对脓毒症患者机械通气时间的影

响,结果显示, HAT 联合疗法组与对照组机械通气时间比较差异无统计学意义($MD=-1.08$, $95\%CI$ 为 $-2.93 \sim 0.76$, $P=0.25$; $I^2=66\%$, $P=0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示, HAT 联合疗法组与对照组比较,虽未显著降低总体病死率,但在改善器官功能(SOFA 评分降低)及缩短血管活性药物使用时间方面差异有统计学意义。亚组分析进一步显示, HAT

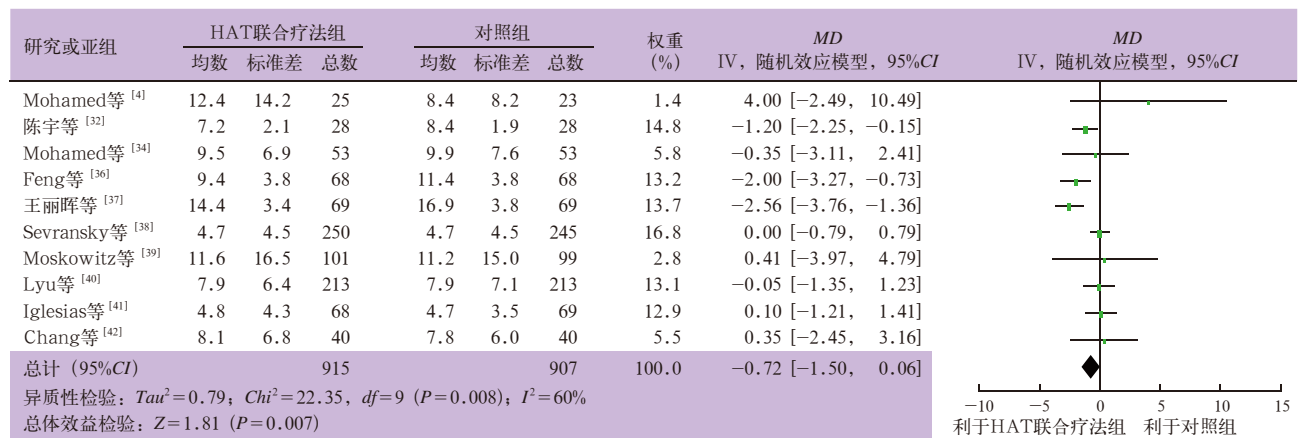


图 5 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组 ICU 住院时间比较的森林图

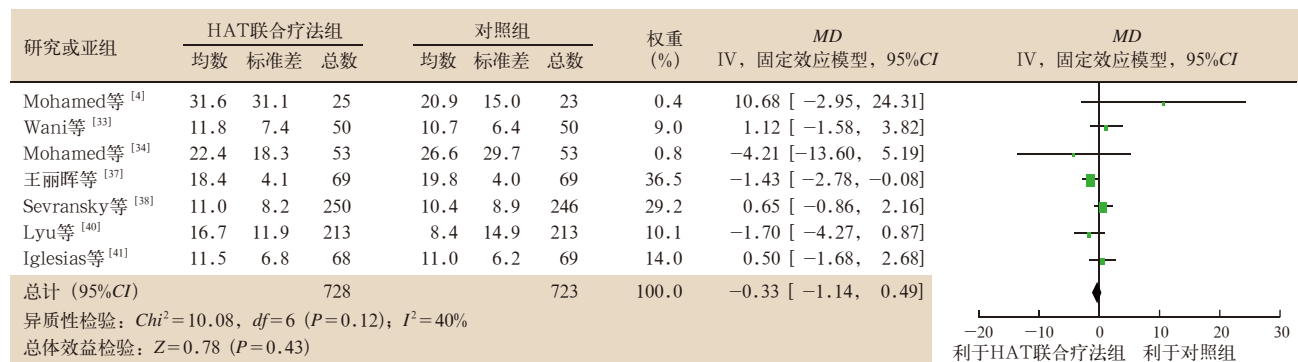


图 6 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组总住院时间比较的森林图

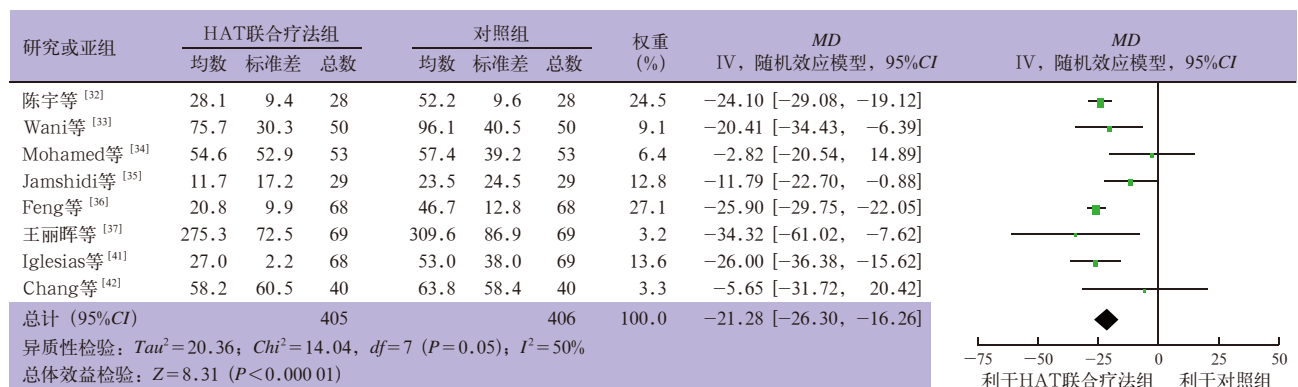


图 7 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组血管活性药物使用时间比较的森林图

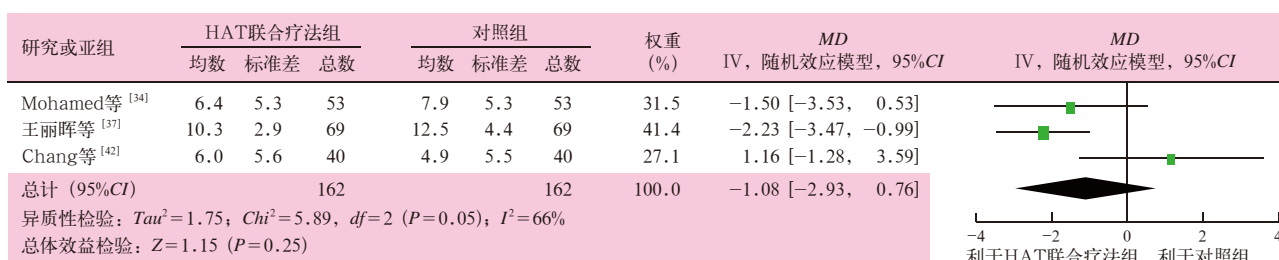


图 8 系统评价代谢复苏干预在脓毒症患者中的应用效果纳入文献 HAT 联合疗法组与对照组机械通气时间比较的森林图

联合疗法能显著降低 SOFA 评分。次要观察指标显示两组 ICU 住院时间、总住院时间及机械通气时间差异无统计学意义。

现有研究显示,维生素 C 有显著的抗氧化特性,可通过清除自由基减轻氧化损伤,同时作为儿茶酚胺合成的辅酶,维持血管张力及心排出量,增强中性粒细胞杀菌能力并改善白细胞趋化性。维生素 B1 作为氨基酸代谢与 GABA 合成的关键辅酶,可促进草酸代谢以减少维生素 C 衍生物的肾毒性。氢化可的松作为脓毒症治疗中的经典药物,具有抗炎、免疫调节及抗休克等多重作用,其与维生素 C 的联用可能通过协同机制增强疗效,维生素 C 可恢复糖皮质激素受体功能,而氢化可的松则可上调 SVCT2 的表达,两者联合还可协同改善内皮屏障功能。此外,氢化可的松与维生素 C、维生素 B1 的 HAT 联合疗法更被证实可逆转器官功能障碍并改善预后。

然而,本研究结果显示, HAT 联合疗法在改善病死率方面差异无统计学意义,究其原因可能有以下方面:① 疾病的严重程度:本研究纳入的患者处于不同的疾病阶段(如脓毒症、脓毒症和脓毒性休克、脓毒性休克),不同程度患者对治疗的反应不同,脓毒症患者可能对 HAT 联合疗法更敏感,更容易从中获益,而脓毒性休克患者的病情处于更严重阶段,需要更综合的治疗手段;② 治疗的干预时机:脓毒症的早期干预对预后至关重要,由于本研究纳入的文献对干预时机表述不明,在脓毒性休克等更严重的程度开始应用 HAT 联合疗法,可能无法逆转已经发生的严重器官功能障碍和多器官衰竭,进而无法改善病死率;③ 患者基线特征的差异:老年患者或有多种并发症(如糖尿病、慢性肾脏病、心血管疾病等)患者对 HAT 联合疗法的反应较差。基线 SOFA 评分较高的患者可能已经存在严重器官功能障碍,这些患者的生理储备能力较差,对治疗的耐受性也较差,可能无法充分体现 HAT 联合疗法

的疗效。④ 治疗方案的差异:不同研究中 HAT 联合疗法的具体用药剂量、使用频率和疗程存在差异。本研究所纳入文献中维生素 C 的剂量为 1.5 ~ 2 g/6 h,氢化可的松的剂量为 50 mg/6 h ~ 200 mg/d,这些差异导致疗效的不一致性。人们推测不同研究 HAT 联合疗法的具体用药剂量、使用频率和疗程存在差异,最终对评估 HAT 联合疗法有一定差异。⑤ 研究数据的完整性:人们可根据急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分评估患者治疗前后的预期病死率,但纳入文献大多缺失治疗后的 APACHE II 评分,也无法评估,不能排除获益可能。此外,血乳酸(lactic acid, Lac)、降钙素(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等相关数据均可以评估 HAT 的疗效。由于缺失相关数据,进行分析时需要估算或假设。这些估算和假设可能导致误差,影响结果的准确性。

综上所述,虽然目前的研究中 HAT 联合疗法的剂量和疗程存在较大差异,但 HAT 联合疗法改善器官功能及缩短血管活性药物使用时间方面差异有统计学意义。未来的多中心、大样本 RCT 研究可以考虑纳入 APACHE II 评分、Lac、PCT 等指标,标化剂量与疗程、严格控制偏倚,进而提高研究的科学性与可靠性来验证 HAT 疗效。这将有助于准确评估 HAT 联合疗法的疗效和安全性,为脓毒症的治疗提供更有效的方案,使其发挥临床应用的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17 (11): 1180-1189. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
- [2] Polat G, Ugan RA, Cadirci E, et al. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches [J]. Eurasian J Med, 2017, 49 (1): 53-58. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2017.17062.
- [3] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014 [J]. JAMA,

- 2017, 318 (13): 1241–1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [4] Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al. Vitamin C therapy for routine care in septic shock (ViCTOR) trial: effect of intravenous vitamin C, thiamine, and hydrocortisone administration on inpatient mortality among patients with septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24 (8): 653–661. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23517.
- [5] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority: a WHO resolution [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.
- [6] Arntstein AW, Higgins TL, Opal SM. Sepsis and scientific revolutions [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (12): 2770–2772. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829eb98f.
- [7] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [8] Zhang XP, Yang KY, Chen LW, et al. Vitamin A deficiency in critically ill children with sepsis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 267. DOI: 10.1186/s13054-019-2548-9.
- [9] Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105 (3): 599–612; quiz 639–640. DOI: 10.1097/0000542-200609000-00026.
- [10] May JM, Qu ZC, Meredith ME. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426 (1): 148–152. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.054.
- [11] Ströhle A, Hahn A. Vitamin C and immune function [J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2009, 32 (2): 49–54; quiz 55–56.
- [12] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32.
- [13] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock [J]. *J Res Pharm Pract*, 2016, 5 (2): 94–100. DOI: 10.4103/2279-042X.179569.
- [14] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [15] Okamoto K, Tanaka H, Ogawa H, et al. Redox-dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (15): 10363–10371. DOI: 10.1074/jbc.274.15.10363.
- [16] Okamoto K, Tanaka H, Makino Y, et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redox-dependent mechanism [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 56 (1): 79–86. DOI: 10.1016/s0006-2952(98)00121-x.
- [17] Bürzle M, Hediger MA. Functional and physiological role of vitamin C transporters [J]. *Curr Top Membr*, 2012, 70: 357–375. DOI: 10.1016/B978-0-12-394316-3.00011-9.
- [18] Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Functional expression of sodium-dependent vitamin C transporter 2 in human endothelial cells [J]. *J Vasc Res*, 2004, 41 (4): 345–351. DOI: 10.1159/000080525.
- [19] Fujita I, Hirano J, Itoh N, et al. Dexamethasone induces sodium-dependant vitamin C transporter in a mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 [J]. *Br J Nutr*, 2001, 86 (2): 145–149. DOI: 10.1079/bjn2001406.
- [20] Han M, Pendem S, Teh SL, et al. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48 (1): 128–135. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.034.
- [21] Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency [J]. *Chest*, 2009, 135 (1): 181–193. DOI: 10.1378/chest.08-1149.
- [22] Parikh R, Belok SH, Swamy L, et al. Adjunctive therapies in the management of septic shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (3): 381–383. DOI: 10.1164/rccm.201810-1991RR.
- [23] Buehner M, Pamplin J, Studer L, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation [J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37 (4): e374–379. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000233.
- [24] Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk [J]. *J Nutr*, 2005, 135 (7): 1673–1677. DOI: 10.1093/jn/135.7.1673.
- [25] Sidhu H, Gupta R, Thind SK, et al. Oxalate metabolism in thiamine-deficient rats [J]. *Ann Nutr Metab*, 1987, 31 (6): 354–361. DOI: 10.1159/000177294.
- [26] Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189: 63–70. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.007.
- [27] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before–after study [J]. *Chest*, 2017, 151 (6): 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
- [28] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- [29] Wan X, Wang WQ, Liu JM, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135.
- [30] Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27 (6): 1785–1805. DOI: 10.1177/0962280216669183.
- [31] Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2019, 366: l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
- [32] 陈宇, 冯芳, 陈伟, 等. 脓毒症患者应用代谢复苏疗法 28 例分析 [J/CD]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2019, 12 (5): 343–346. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-6880.2019.05.011.
- [33] Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52 (4): 271–278. DOI: 10.1080/23744235.2020.1718200.
- [34] Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO, et al. Evaluation of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of septic shock: a randomized controlled trial (the HYVITS Trial) [J]. *Shock*, 2023, 59 (5): 697–701. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002110.
- [35] Jamshidi MR, Zeraati MR, Forouzanfar B, et al. Effects of triple combination of hydrocortisone, thiamine, and Vitamin C on clinical outcome in patients with septic shock: a single-center randomized controlled trial [J]. *J Res Med Sci*, 2021, 26: 47. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_593_19.
- [36] Feng F, Yang HY, Yang WW, et al. Metabolic resuscitation therapy in critically ill patients with sepsis and septic shock: a pilot prospective randomized controlled trial [J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18 (1): 20230637. DOI: 10.1515/med-2023-0637.
- [37] 王丽晖, 姬晓亮, 刘文悦. 代谢复苏疗法在脓毒性休克患者中的临床意义 [J]. *临床急救杂志*, 2022, 23 (8): 587–591. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.009.
- [38] Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325 (8): 742–750. DOI: 10.1001/jama.2020.24505.
- [39] Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324 (7): 642–650. DOI: 10.1001/jama.2020.11946.
- [40] Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, et al. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 295. DOI: 10.1186/s13054-022-04175-x.
- [41] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the ORANGES trial [J]. *Chest*, 2020, 158 (1): 164–173. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.049.
- [42] Chang P, Liao YP, Guan JB, et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: a randomized controlled trial [J]. *Chest*, 2020, 158 (1): 174–182. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.065.

(收稿日期: 2025-06-17)

(责任编辑: 邸美仙)