

· 数据挖掘 ·

## 血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症有效性的系统评价

廖培军\*, 李忠勇, 金仙珍

(武义县第一人民医院, 浙江 武义 321200)

**[摘要]** **目的:**系统评价血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症的有效性。**方法:**计算机检索1990—2013年在美国医学文摘数据库(Medline)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库维普(VIP)和万方数据库,公开发表的血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症的随机对照研究(RCT),提取资料后采用Rev Man 5.2统计学软件进行Meta分析。**结果:**共纳入8篇RCT,合计735名患者,Jada评分,2篇为3分,2篇为2分,4篇为1分。Meta分析结果显示,血必净联用乌司他丁分别与单用血必净、单用乌司他丁比较机械通气时间分别为[MD = -2.10, 95% CI (-2.88, -1.31),  $P < 0.05$ ], [MD = -3.92, 95% CI (-4.59, -3.25),  $P < 0.05$ ];ICU住院时间分别为[MD = -2.07, 95% CI (-2.98, -1.17),  $P < 0.05$ ], [MD = -3.76, 95% CI (-4.57, -2.96),  $P < 0.05$ ];APACHE-II评分分别为[MD = -2.78, 95% CI (-4.85, -0.71),  $P < 0.05$ ], [MD = -4.19, 95% CI (-5.64, -2.75),  $P < 0.05$ ];降钙素原(PCT)分别为[MD = -0.44, 95% CI (-0.54, -0.33),  $P < 0.05$ ], [MD = -0.61, 95% CI (-0.67, -0.55),  $P < 0.05$ ];肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )分别为[MD = -1.38, 95% CI (-3.02, -0.25),  $P < 0.05$ ], [MD = -5.91, 95% CI (-11.02, -0.80),  $P < 0.05$ ];白细胞介素-6(IL-6)分别为[MD = -32.96, 95% CI (-48.26, -17.66),  $P < 0.05$ ], [MD = -60.42, 95% CI (-109.19, -11.65),  $P < 0.05$ ];内毒素(LPS)分别为[MD = -6.38, 95% CI (-9.18, -3.58),  $P < 0.05$ ], [MD = -11.08, 95% CI (-14.42, -7.75),  $P < 0.05$ ]。**结论:**血必净联用乌司他丁能明显缩短重症脓毒症的机械通气时间、ICU住院时间和APACHE-II评分,PCT, TNF- $\alpha$ , IL-6, LPS等炎症指标显著降低,但本研究纳入的研究数量偏少,且方法学上存在缺陷,证据强度不高,因此血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症的有效性仍需深入研究。

**[关键词]** 血必净; 乌司他丁; 重症脓毒症; 有效性; Meta分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)22-0232-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014220232

## Systematic Review of Clinical Efficacy of Xuebijing Combined with Ulinastatin in Treating Patients with Severe Sepsis

LIAO Pei-jun\*, LI Zhong-yong, JIN Xian-zhen

(Intensive Care Unit, The First People's Hospital in Wuyi County of Zhejiang Province, Wuyi 321200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Xuebijing combined with ulinastatin in the treatment of severe sepsis patients. **Method:** The medical literatures (1990 to 2013) were searched from following data sources: Medline, Chinese Biomedical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure VIP and Wanfang citation database online version, and randomized controlled trial about Xuebijing combined with ulinastatin in severe sepsis patients were collected. Meta-analysis of included trials was performed using Rev Man 5.2 software. **Result:** Total of 8 trials involving 735 patients was included. Of the 2 trials had a Jaded score of 3, 2 trials had a Jaded score of 2, and 4 trials had a Jaded score of 1. Meta-analysis showed that the time of mechanical ventilation in Xuebijing combined with ulinastatin compare with Xuebijing and ulinastatin alone was respectively [MD = -2.10, 95% CI (-2.88, -1.31),  $P < 0.05$ ], [MD = -3.92, 95% CI (-4.59, -3.25),  $P <$

**[收稿日期]** 20140103(015)

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划重大项目(2006BAK03A16)

**[通讯作者]** \*廖培军,从事重症医学临床研究, Tel:13566937226, E-mail:liaopei jun@sohu.com

0.05]; the days of ICU were respectively [ MD = - 2.07, 95% CI ( - 2.98, - 1.17 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 3.76, 95% CI ( - 4.57, - 2.96 ),  $P < 0.05$  ]; APACHE-II was respectively [ MD = - 2.78, 95% CI ( - 4.85, - 0.71 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 4.19, 95% CI ( - 5.64, - 2.75 ),  $P < 0.05$  ]; procalcitonin (PCT) was respectively [ MD = - 0.44, 95% CI ( - 0.54, - 0.33 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 0.61, 95% CI ( - 0.67, - 0.55 ),  $P < 0.05$  ]; tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was respectively [ MD = - 1.38, 95% CI ( - 3.02, - 0.25 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 5.91, 95% CI ( - 11.02, - 0.80 ),  $P < 0.05$  ]; interleukin 6 (IL-6) was respectively [ MD = - 32.96, 95% CI ( - 48.26, - 17.66 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 60.42, 95% CI ( - 109.19, - 11.65 ),  $P < 0.05$  ]; lipopolysaccharide (LPS) was respectively [ MD = - 6.38, 95% CI ( - 9.18, - 3.58 ),  $P < 0.05$  ], [ MD = - 11.08, 95% CI ( - 14.42, - 7.75 ),  $P < 0.05$  ]. **Conclusion:** Using Xuebijing combined with ulinastatin can reduce the time of mechanical ventilation, the days of ICU and APACHE-II, and decrease the level of proinflammatory cytokines, such as PCT, TNF- $\alpha$ , IL-6 and LPS. The efficacy of Xuebijing combined with ulinastatin in severe sepsis patients should be determined by more high quality RCTs because of small number and poor methodological quality of included studies in this meta-analysis.

**[Key words]** Xuebijing; ulinastatin; severe sepsis; clinical efficacy; Meta-analysis

脓毒症 (sepsis) 是以全身性感染导致器官功能损害为特征的复杂临床综合征, 当伴发器官功能障碍时则称为重症脓毒症 (severe sepsis), 重症脓毒症常伴有多器官功能障碍, 是目前重症监护室内病人死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。循证医学研究证明, 血必净、乌司他丁辅助治疗脓毒症疗效明确, 安全性好<sup>[2-3]</sup>, 近年来, 我国临床期刊也发表了相当数量的血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症疗效的文章, 但研究存在相对比较分散, 纳入样本量较少, 结局指标不完整和说服力不足等特点, 影响了研究结果的推广应用。循证医学是采用统计学的方法对相关临床研究进行质量评价和数据定量分析, 国际上公认的最佳证据等级。本文采用循证医学的 Meta 分析法系统评价血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症的有效性, 为临床实践提供理论证据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究类型** 原始资料为已公开发表的随机对照试验 (RCT) 或回顾性对照研究, 无论是否采用盲法, 语种不限。

**1.2 研究对象** 入选患者均符合 2001 年国际脓毒症定义会议相关诊断标准<sup>[4]</sup>, 排除恶性肿瘤、艾滋病感染、结缔组织疾病、脑死亡、严重器官系统疾病及试验药物过敏史患者。治疗前两组患者在年龄、性别、部分症状和体征、实验室检查、并发症及合并基础疾病情况比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

**1.3 干预措施** 所有重症脓毒症患者给予吸氧、营养支持、液体复苏、抗感染等常规综合基础治疗, 试验组在基础治疗的基础上加用血必净 + 乌司他丁, 对照组 1 在基础治疗的基础上加用血必净, 对照组 2 在基础治疗的基础上加用乌司他丁。

**1.4 主要结局指标** ①临床转归指标: 机械通气时间、ICU 住院时间、慢性健康状况评分 II (APACHE-II); ②炎症指标: 降钙素原 (PCT), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-6 (IL-6), 内毒素 (LPS)。

**1.5 排除标准** 非 RCT 研究、动物试验、综述、重复报道的研究文献等。

**1.6 文献检索** 计算机检索以下数据库: 美国医学文摘数据库 (Medline)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库维普 (VIP), 检索年限均为 1990—2013 年。检索主题词包括: 血必净、乌司他丁、重度脓毒症。

**1.7 文献资料提取** 由 2 名研究者独立依据预定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选, 剔除明显不合格的文献, 对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面, 或者有疑问、有分歧者, 通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧, 讨论解决, 必要时由第三位研究人员协助解决分歧。

**1.8 文献质量评价** 根据 Cochrane 系统评价员手册和 Jada 评分量表制定方法学质量评价表, 对所有纳入文献互盲评分, ①随机方法, 正确和充分: 据入院或就诊的先后次序编码, 采用随机数字表或计算机统计软件如 SAS 等产生的随机序列分组; 不充分: 以入院顺序、住院号、出生日期等交替分组; 不清楚: 未描述随机方法又无法通过原作者核实的文献。②隐藏分组, 正确和充分: 产生分配序列者不参与纳入病例且采用不透光信封随机数字表或由计算机或专人产生并保密随机序列; 不充分: 未按上述方法隐藏随机序列; 不清楚: 未提及分配隐藏; 未使用: 未隐藏随机序列。③盲法: 是否采用盲法, 包括单盲、双盲或三盲。④失访及其处理: 是否全程随访, 是否报告失访人数, 失访人数是否控制在 10% 以内。随机 (描述了随机为 1 分, 描述了具体随机方法加 1 分); 双盲 (描述了盲法为 1 分, 描述了具体盲法加 1 分); 失访病例 (如描述了失访及失访原因为 1 分)。总分 5 分, 其中 0 分为非随机研究,  $\geq 3$  分为高质量研究, 讨论解决所有分歧。

**1.9 统计学方法** 应用 Rev Man 5.2 统计学软件进行统计学分析处理。计量资料采用加权均数差均数差 (mean difference, MD) 统计, 两者均以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。采用  $\chi^2$  检验分析各研究见的异质性, 显

著水平为  $\alpha = 0.01$ , 如  $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ , 表明各亚组间异质性无统计学差异, 采用固定效应模型 (fixed effects model); 如  $P < 0.10, I^2 > 50\%$ , 表明各亚组间存在明显异质性, 采用随机效应模型分析 (randomized effects model)。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的一般特征与方法学评价 依据文献纳入

表 1 纳入研究文献基本信息

文献来源	样本量/例			干预措施		疗程/d	结局指标 <sup>a</sup>	Jada 评分
	试验组	对照组 1	对照组 2	对照组 1	对照组 2			
茅尧生 2008 <sup>[5]</sup>	57	57	57	血必净	乌司他丁	7	①②	3
周昌娥 2013	52	57	56	血必净	乌司他丁	12	②	1
江乐 2013	43	-	43	-	乌司他丁	7	①②	3
赵广阔 2013	44	44	44	血必净	乌司他丁	7	①②	2
安宇 2011	20	20	-	血必净	-	7	①	2
阿不 2013	15	15	15	血必净	乌司他丁	7	①	1
孙强 2010	20	20	20	血必净	乌司他丁	10	①	1
王祖柏 2013	20	16	-	血必净	-	14	②	1

注: <sup>a</sup> 结局指标中①临床转归;② 炎症指标;试验组干预措施均为“血必净 + 乌司他丁”。

### 2.2 血必净联用乌司他丁与血必净单用

2.2.1 临床转归的系统评价 有 4 篇对血必净联用乌司他丁与单用血必净治疗重症脓毒症的临床转归进行比较, 按各二级指标进行亚组进行统计分析:① 机械通气时间, 各研究间异质性较小 ( $P > 0.10, I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果两组比较差异有统计学意义 [ $MD = -2.10, 95\% CI (-2.88, -1.31), P < 0.05$ ];② ICU

及排除标准, 对文献进行筛选, 最后纳入 8 篇合格文献, 均为中文。8 篇文献采用随机对照试验, 只有 2 篇提到随机方法, 均采用计算机软件随机, 其余均未描述随机方法, 所有文献均未提到是否采用盲法和失访及随访, 也未做意向分析。8 个试验组间均衡性良好, Jadad 评分 2 篇为 3 分, 2 篇为 2 分, 4 篇为 1 分。具体见表 1。

住院时间, 各研究间异质性较小 ( $P > 0.10, I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果两组比较差异有统计学意义 [ $MD = -2.07, 95\% CI (-2.98, -1.17), P < 0.05$ ];③ APACHE-II 评分, 各研究间异质性较小 ( $P > 0.10, I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果两组比较差异有统计学意义 [ $MD = -2.78, 95\% CI (-4.85, -0.71), P < 0.05$ ], 见图 1。

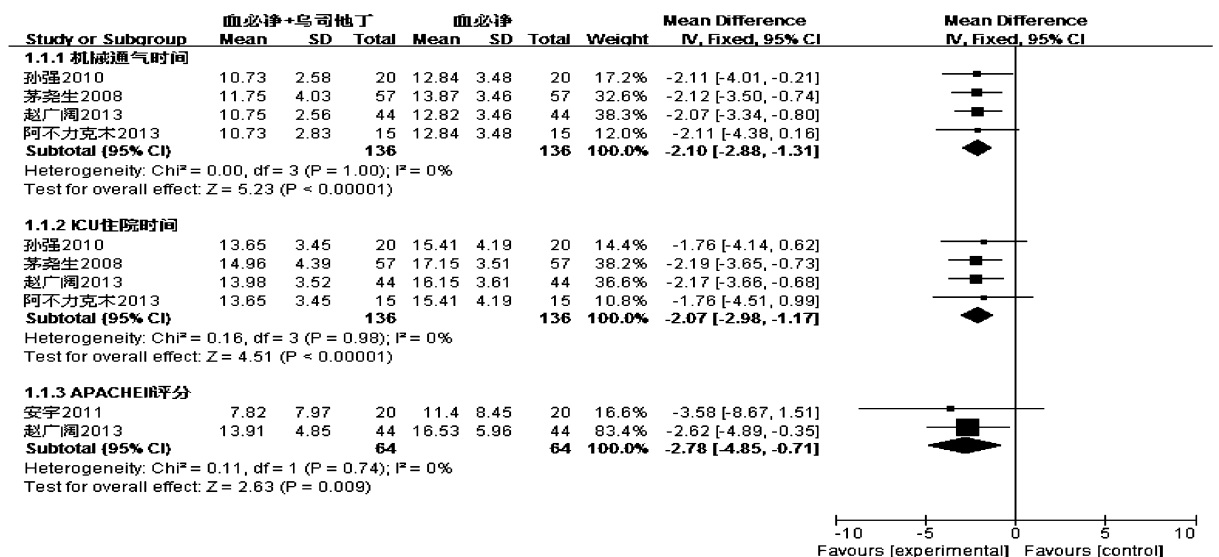


图 1 血必净联用乌司他丁与血必净单用的临床转归的 Meta 分析

2.2.2 炎症指标的系统评价 有 5 篇对血必净联用乌司他丁与单用血必净治疗重症脓毒症的炎症指标进行比较, 按各二级指标进行亚组进行统计分析:① PCT, 各研究间有

显著异质性 ( $P < 0.10, I^2 > 50\%$ ), 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果两组比较差异有统计学意义 [ $MD = -0.44, 95\% CI (-0.54, -0.33), P < 0.05$ ];②

TNF- $\alpha$ ,各研究间有显著异质性( $P < 0.10, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -1.38, 95% CI(-3.02, -0.25),  $P < 0.05$ ];③ IL-6,各研究间有显著异质性( $P < 0.10, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学

意义[MD = -32.96, 95% CI(-48.26, -17.66),  $P < 0.05$ ];④ LPS,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -6.38, 95% CI(-9.18, -3.58),  $P < 0.05$ ],见图2。

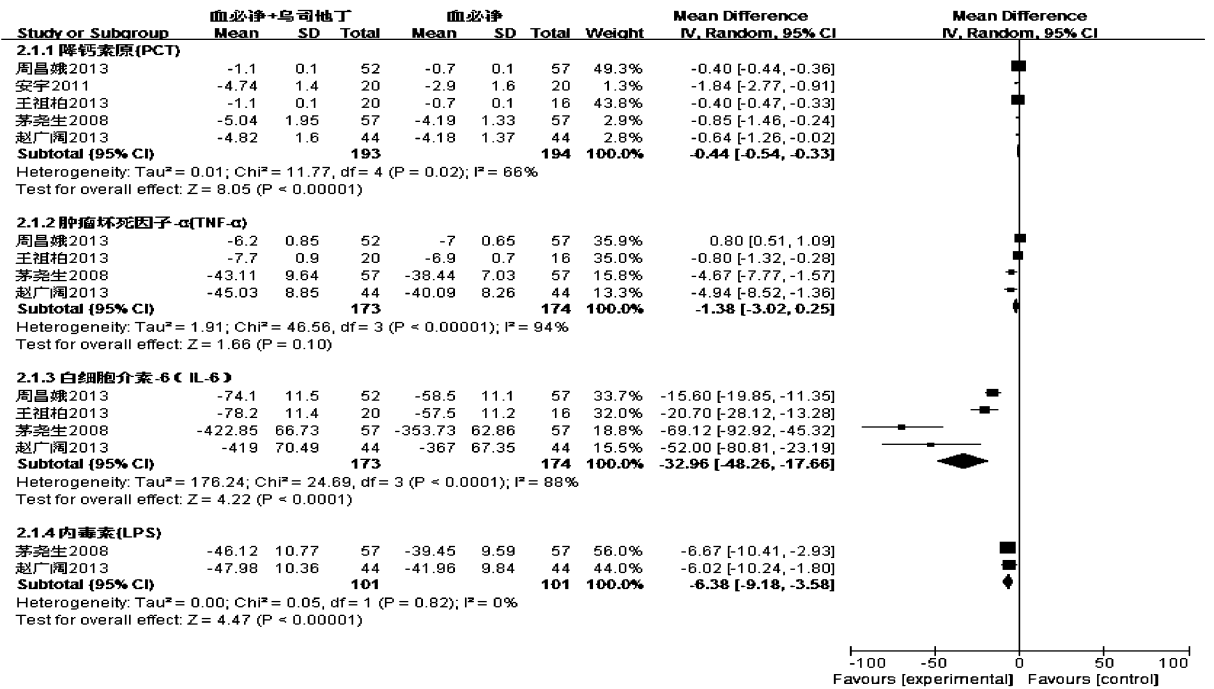


图2 血必净联用乌司他丁与血必净单用的炎症指标的 Meta 分析

### 2.3 血必净联用乌司他丁与单用乌司他丁

**2.3.1 临床转归的系统评价** 有5篇对血必净联用乌司他丁与单用乌司他丁治疗重症脓毒症的临床转归进行比较,按各二级指标进行亚组进行统计分析:①机械通气时间,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -3.92, 95% CI(-4.59, -3.25),  $P < 0.05$ ];②ICU住院时间,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -3.76, 95% CI(-4.57, -2.96),  $P < 0.05$ ];③APACHE-II评分,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -4.19, 95% CI(-5.64, -2.75),  $P < 0.05$ ],见图3。

**2.3.2 炎症指标的系统评价** 有4篇对血必净联用乌司他丁与单用血必净治疗重症脓毒症的炎症指标进行比较,按各二级指标进行亚组进行统计分析:①PCT,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -0.61, 95% CI(-0.67, -0.55),  $P < 0.05$ ];②TNF- $\alpha$ ,各研究间有显著异质性( $P < 0.10, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -5.91, 95% CI(-11.02, -0.80),  $P < 0.05$ ];③IL-6,各研

究间有显著异质性( $P < 0.10, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -60.42, 95% CI(-109.19, -11.65),  $P < 0.05$ ];④LPS,各研究间异质性较小( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果两组比较差异有统计学意义[MD = -11.08, 95% CI(-14.42, -7.75),  $P < 0.05$ ],见图4。

**2.4 发表偏倚性分析** 分别以临床转归的试验进行漏斗图分析,结果显示漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚,即阴性的结果可能未发表。

### 3 讨论

近年来研究发现,重症脓毒症与细菌内毒素、炎症介质、免疫功能紊乱等有关。其中PCT可促发细胞因子网络,参与炎症因子级联反应过程;LPS能刺激单核细胞、巨噬细胞以及内皮细胞产生多种促炎因子,加剧重症感染引起“细胞因子风暴”;TNF- $\alpha$ 能够促进单核细胞、巨噬细胞对IL-6, IL-8等炎症介质释放,IL-6继而促进中性粒细胞分化及释放弹性蛋白酶,导致多种急性期蛋白合成增加,促进炎症进展<sup>[13-14]</sup>。乌司他丁是由肝脏分泌的一种具有广谱蛋白酶抑制作用的糖蛋白,具有稳定溶酶体膜,抑制溶酶体酶释放,抑制心肌抑制因子产生,清除氧自由基及抑制TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8等炎症介质释放,阻止细胞因子、炎症介质与白细胞之间的作用,保护机体重要脏器的功能<sup>[15]</sup>。血必净注射液由赤芍、川芎、丹

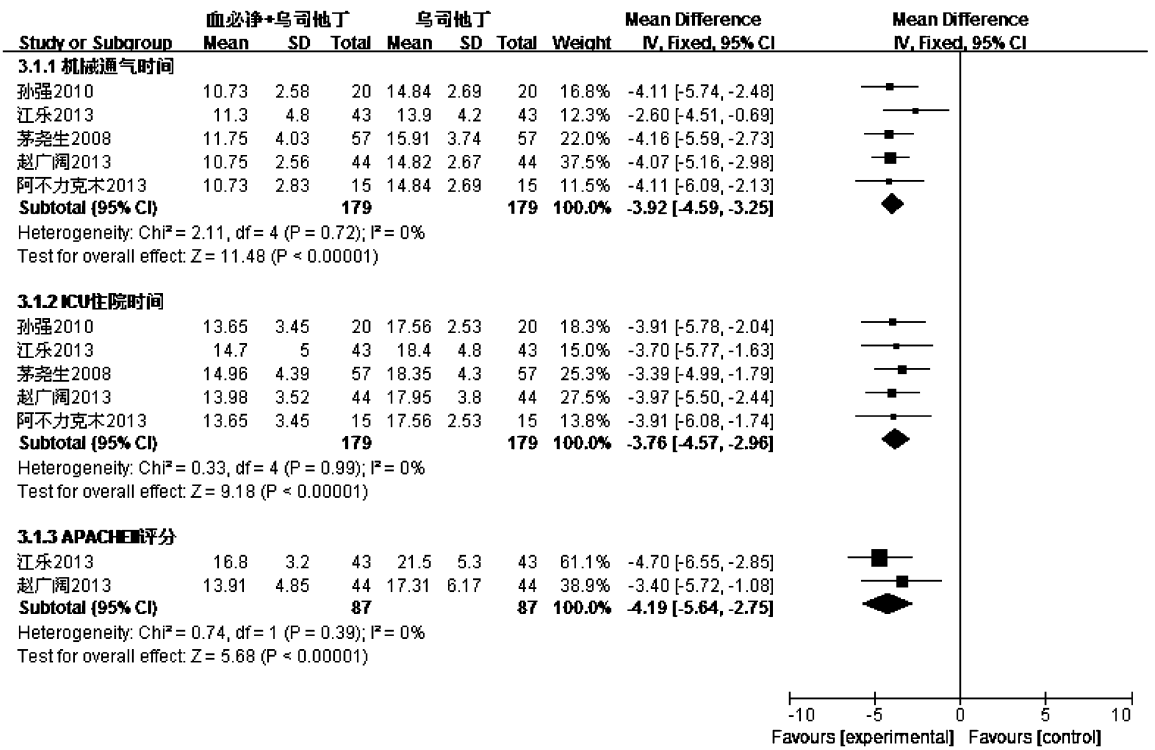


图 3 血必净联用乌司他丁与乌司他丁单用的临床转归的 Meta 分析

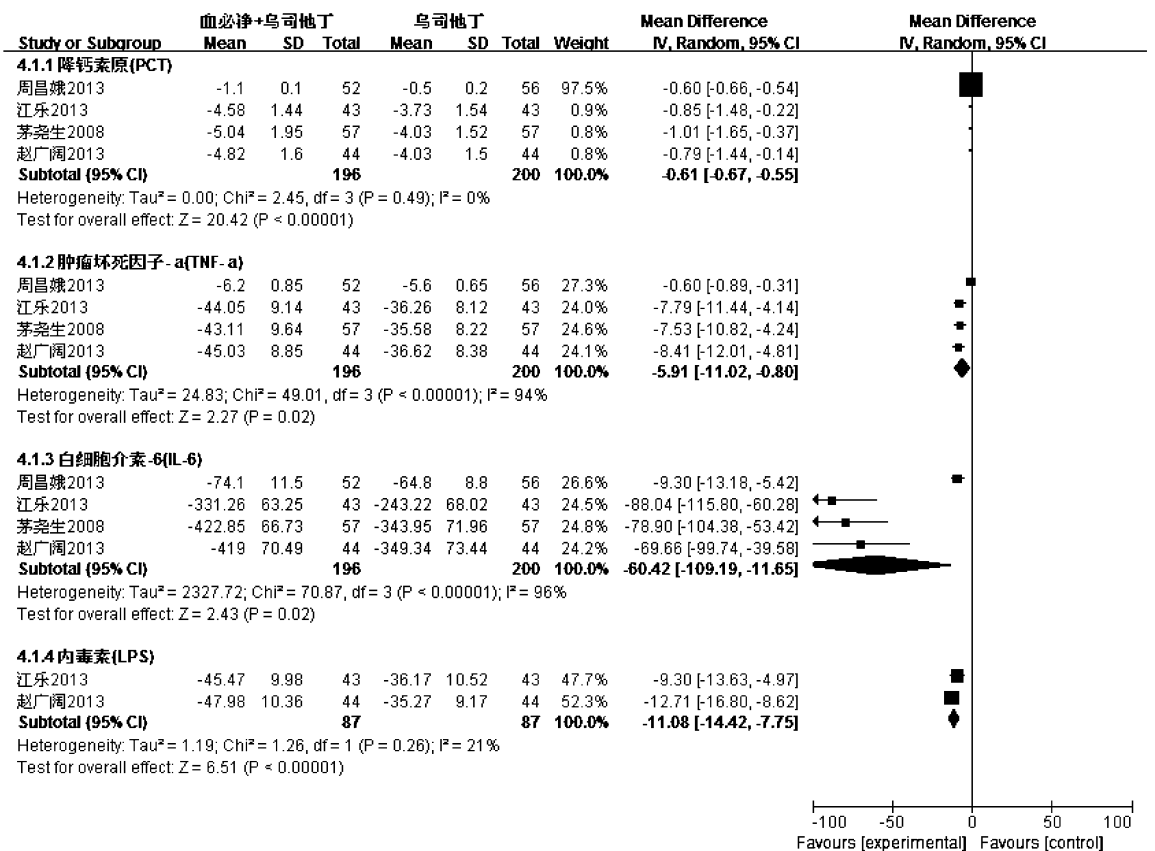


图 4 血必净联用乌司他丁与乌司他丁单用的炎症指标的 Meta 分析

参、红花和当归等5味中药组成,具有活血化瘀、清热凉血的功效。其抑制纤维母细胞合成胶原,使肥大细胞增多,降低急性炎症毛细血管的通透性,减少炎性渗出,改善局部血液循环,促进炎症吸收,同时能增强网状内皮细胞的吞噬功能和吸附能力,促进病变的修复,降低LPS水平,清除氧自由基,提高抗氧化酶活性<sup>[16]</sup>,血必净与乌司他丁两者治疗重症脓毒症的作用机制不同,作用点不同,在炎症反应过程中进行多靶点阻断<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,血必净联合乌司他丁分别较血必净单用和乌司他丁单用能显著降低PCT, TNF- $\alpha$ , IL-6, LPS等炎性介质,改善急性生理学和慢性健康状况、缩短机械通气和ICU住院时间,经统计学检验 $P$ 均 $<0.05$ 。

以临床转归进行漏斗图分析,结果显示可能存在偏倚,主要因为Meta分析结果与纳入研究的文献质量有关。本研究纳入8篇文献均为中文,均未做样本量估算,且样本量普遍较小,只有2篇提到随机方法。均未采用盲法,没有提及分配隐藏,没有完整的随访,这些不足反映出纳入研究的方法学质量有待提高,使Meta分析的可靠性受到影响。因此,我们需要更谨慎地对待结果,更准确的统计分析尚需更多高质量、大样本、双盲随机对照研究加以验证。

#### [参考文献]

[1] 刘春峰. 脓毒症的抗感染治疗[J]. 北京医学, 2013, 35(4): 244.

[2] 肖敏, 刘冰琪, 万勇. 国内乌司他丁治疗脓毒症的疗效的系统评价[J]. 中国药房, 2013, 24(36): 3401.

[3] 胡晶, 商洪才, 李晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J]. 解放军医学杂志, 2010, 25(1): 9.

[4] 董金巧, 季秀成. 脓毒症患儿血小板活化状态及血小板参数的观察及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(22): 2732.

[5] 茅尧生, 吕铁, 孟东亮, 等. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的疗效及作用机制的研究[J]. 中国急救医学, 2008, 28(12): 1077.

[6] 周昌娥, 方志成. 血必净联合乌司他丁治疗脓毒血症临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 647.

[7] 江乐, 茅尧生. 中药制剂辅助治疗重症脓毒症的药效评估[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1078.

[8] 赵广阔, 刘永华. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2718.

[9] 安宇, 何敬远, 王义兴, 等. 乌司他丁联合血必净治疗重症脓毒症的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2898.

[10] 阿不力克木, 张延林, 努尔阿依木. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效和安全性[J]. 中国卫生产业, 2013, 36(11): 78.

[11] 孙强, 杨莉, 艾则赞, 等. 乌司他丁联合血必净对重症脓毒症的疗效及临床观察[J]. 中国社区医师, 2013, 12(8): 108.

[12] 王祖柏. 血必净联合乌司他丁治疗脓毒血症36例疗效分析[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(12): 1708.

[13] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. Treg/Th17失衡在脓毒症发病机制中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(12): 2411.

[14] 刘慧琳, 田勃, 洪天配, 等. 脓症患者中血清程序化细胞死亡因子5水平的变化[J]. 北京大学学报: 医学版, 2013, 45(2): 238.

[15] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250.

[16] 张赤, 罗华, 张声, 等. 血必净、乌司他丁联合治疗脓毒症时对凝血机制的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(3): 145.

[责任编辑 邹晓翠]