

血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症指标及免疫功能影响的Meta分析

李叶卉, 朱文, 周贤梅*

(南京中医药大学附属医院, 南京 210009)

[摘要] 目的:评价血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者炎症指标及免疫功能的影响。方法:计算机检索PubMed, Cochrane图书馆, Embase, Wed of Science, CBM, CNKI, VIP和万方数据在线知识服务平台,所有检索时间截止到2020年2月。由两名研究者独立进行文献筛选及质量评价后提取相关数据,采用RevMan5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入21篇随机对照试验(RCT),1 618例患者。Meta分析结果显示,血必净注射液辅助治疗在总有效率[相对危险度(RR)=1.20, 95%置信区间(CI)(1.14, 1.27), $P<0.000\ 01$], C-反应蛋白(CRP)[标准化均数差(SMD)=-1.58, 95% CI(-1.98, -1.19), $P<0.000\ 01$], 白细胞总数(WBC)[均数差(MD)=-1.44, 95% CI(-1.84, -1.04), $P<0.000\ 01$], 降钙素原(PCT)[SMD=-0.57, 95% CI(-0.74, -0.41), $P<0.000\ 01$], 白细胞介素-6(IL-6)[SMD=-1.51, 95% CI(-2.07, -0.96), $P<0.000\ 01$], 中性粒细胞百分比(N%)[MD=-5.35, 95% CI(-7.13, -3.58), $P<0.000\ 01$], 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)[SMD=-1.52, 95% CI(-2.23, -0.81), $P<0.000\ 1$]显著优于对照组,并在调节细胞免疫紊乱方面具有积极作用。结论:血必净注射液联合常规治疗可以调节AECOPD患者的免疫功能,降低炎症指标、中性粒细胞及CD8⁺T细胞的数量从而改善小气道微循环以促进炎症的吸收抑制本病进展,具有良好的安全性。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 血必净注射液; 随机对照试验; Meta分析

[中图分类号] R563.1;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0188-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210415

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210129.1524.003.html>

[网络出版日期] 2021-1-29 17:52

Meta-analysis on Effect of Xuebijing Injection on Inflammatory Index and Immune Function in Patients with Acute Exacerbation of COPD

LI Ye-hui, ZHU Wen, ZHOU Xian-mei*

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of Xuebijing injection on inflammatory indexes and immune function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Method:** PubMed, Cochrane Library, Embase, Wed of Science, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Data Online Knowledge service platform were searched by computer, all of which were up to February 2020. After literature screening and quality evaluation by two researchers independently, relevant data were extracted and Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 software. **Result:** A total of 21 randomized controlled trials(RCT) were included, involving 1 618 patients. The results of Meta-analysis showed, Xuebijing injection adjuvant therapy was significantly better than the control group in total effective rate [relative risk(RR)=1.20, 95% confidence interval(CI)(1.14, 1.27), $P<0.000\ 01$], C-reactive protein(CRP)[standard mean difference(SMD)=-1.58, 95%

[收稿日期] 20200919(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673936)

[第一作者] 李叶卉,在读硕士,从事呼吸系统疾病的研究,E-mail:984714259@qq.com

[通信作者] *周贤梅,博士,教授,主任医师,从事呼吸系统疾病的研究,E-mail:zhouxianmeijs@aliyun.com

CI (-1.98, -1.19), $P < 0.000\ 01$], total white blood cell (WBC) [mean difference (MD) = -1.44, 95% CI (-1.84, -1.04), $P < 0.000\ 01$], procalcitonin (PCT) [SMD = -0.57, 95% CI (-0.74, -0.41), $P < 0.000\ 01$], interleukin-6 (IL-6) [SMD = -1.51, 95% CI (-2.07, -0.96), $P < 0.000\ 01$], percentage of neutrophils (N%) [MD = -5.35, 95% CI (-7.13, -3.58), $P < 0.000\ 01$], and tumor necrosis factor- α (TNF- α) [SMD = -1.52, 95% CI (-2.23, -0.81), $P < 0.000\ 1$], and had positive effects in regulating cellular immune disorders. **Conclusion:** Xuebijing injection combined with routine treatment can improve the immune function of AECOPD patients, reduce the number of inflammatory markers, neutrophils and CD8⁺ T cells, thus modulating the small airway microcirculation to promote inflammatory absorption and inhibit the progression of the disease, with high safety.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; Xuebijing injection; randomized controlled trial; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续气流受限为特征的一种下呼吸道进行性炎症性疾病^[1],其急性加重表现为患者短期内出现咳嗽、喘息、咯痰等症状的恶化及呼吸功能的快速下降^[2]。据调查,中国40岁以上居民COPD的患病率为13.7%,患者数量可达1亿^[3],居我国疾病死亡原因的第3位^[4]。COPD的急性加重是本病临床过程中的重要事件,严重影响了患者的健康状况以及预后^[5]。研究显示^[6-7],C-反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-6等炎症因子参与并介导了本病的发生与急性发作,炎症反应又进一步造成了机体的免疫功能紊乱^[8-9],导致患者抵抗力下降,病情进一步恶化。近年来关于本病的现代医学治疗并未取得实质性进展,且由于对抗生素的耐药及无特效抗病毒治疗,尚存在10%~20%的慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者可能会对初始治疗反应不佳,重症患者会出现心力衰竭、肺栓塞等表现^[10]。

血必净注射液是一种中药复方制剂,由当归、红花、川芎、丹参、赤芍等药物组成,由王今达教授根据“菌毒并治”理论提出,其在干预炎症反应、改善多器官功能障碍方面取得了良好的效果^[11]。此前虽然已有关于血必净注射液治疗COPD的系统评价^[12],但并未明确其对于AECOPD的病情影响。尽管有多项临床及实验研究发现血必净注射液的活性成分具有抗炎及调节免疫功能的作用,在本病的治疗过程中具有一定优势,但小样本的临床试验和经验性治疗评估尚存在一定的局限性。故拟采用Meta分析方法对血必净辅助治疗AECOPD的临床疗效及多个客观指标的影响进行系统、科学地评价,以期为中医临床实践提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 确诊为AECOPD的患者,符合中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的AECOPD诊断标准(2007,2013年版)^[13-14]。COPD:任何有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰,且有暴露于危险因素病史的患者,考虑慢阻肺的诊断,肺功能检查吸入支气管舒张剂后第1秒用力呼气量(FEV1)/用力肺活量(FVC) < 70%,除外其他疾病后可确诊。急性加重期:呼吸道症状超过日常变异范围的持续恶化,并需改变药物治疗方案,在疾病过程中,患者常有短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,脓性或黏液脓性痰,可伴有发热等炎症明显加重的表现。

1.1.2 干预措施 试验组为血必净注射液联合常规治疗,对照组为常规治疗。常规治疗按照2013年版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中AECOPD的治疗方法进行,治疗方案包括氧疗、抗感染、舒张支气管、糖皮质激素及祛痰等^[14]。

1.1.3 结局指标 疗效指标:根据《中药新药临床研究指导原则》^[15]评定,①临床控制:咳嗽、咳痰及气喘症状消失,肺部啰音消失,血常规白细胞总数和(或)中性百分比恢复正常,胸部影像学肺部炎症吸收。显效:咳嗽、咳痰及气喘显著减轻,肺部啰音明显减少,血常规白细胞总数和(或)中性百分比正常,胸部影像学肺部炎症大部分吸收。有效:咳嗽、咳痰及气喘有所减轻,肺部啰音轻度减少,血常规白细胞总数和(或)中性百分比正常或轻度升高,胸部影像学肺部炎症有所吸收,但程度不足显效者。无效:咳嗽、咳痰及喘息无改善或加重,肺部啰音较前增多,血常规白细胞总数和(或)中性百分比升高,胸部影像学肺部炎症未吸收或进展。治疗总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例

数×100%。

观察指标:气道感染指标[白细胞总数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)],炎症相关指标[降钙素原(PCT),CRP,IL-6和TNF-α]以及细胞免疫功能(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺)。

1.1.4 排除标准 ①重复发表或无法获取试验数据的文献;②动物实验、基础研究或系统评价;③非随机对照试验(RCT);④虽然使用血必净注射液作为治疗药物进行临床研究,但同时合并使用其他药物而影响治疗因果关系;⑤结局指标不符;⑥合并呼吸衰竭,需要有创通气治疗;⑦合并其他方面的疾病。

1.2 文献检索 计算机检索PubMed, Cochrane图书馆, Embase, Wed of Science, CBM, CNKI, VIP和万方数据在线知识服务平台,搜集相关的RCT试验,检索时间均为从建库开始至2020年2月。中文检索词包括“慢性阻塞性肺疾病急性加重”“慢阻肺急性加重”“慢性阻塞性肺疾病急性发作”“慢阻肺急性发作”“血必净注射液”等,英文检索词包括“acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”“symptom flare up of chronic obstructive pulmonary disease”“symptom magnification of chronic obstructive pulmonary disease”“symptom increase of chronic obstructive pulmonary disease”“AECOPD”“Xuebijing injection”等。

1.3 文献筛选和资料提取 由两名研究者按照排除标准独立进行文献筛选与资料提取,若出现分歧,可互相讨论或由第三方介入以解决分歧。资料提取内容包括纳入研究的基本情况、干预措施、结局指标及疗程。

1.4 纳入文献的质量评价 采用Cochrane Reviewer's Handbook 5.3提供的RCT质量评价方法,对纳入的研究作出“低偏倚风险”“高偏倚风险”“风险不确定”3类评价。并通过改良Jadad量表,计算出每个研究的对应得分,其中1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.5 统计学方法 采用Cochrane协作网的RevMan5.3软件进行Meta分析。计数资料(总有效率)采用相对危险度(RR),计量资料(WBC, PCT, CRP, IL-6, N%, TNF-α, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,各效应量均以95%置信区间(CI)表示。各研究结果间的异质性采用卡方检验进行分析,若 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,选择固定效应模型,反之

($P < 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型。拟采用漏斗图进行发表偏倚检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检获得相关文献215篇,经筛选,最终纳入21篇^[16-36],见图1。

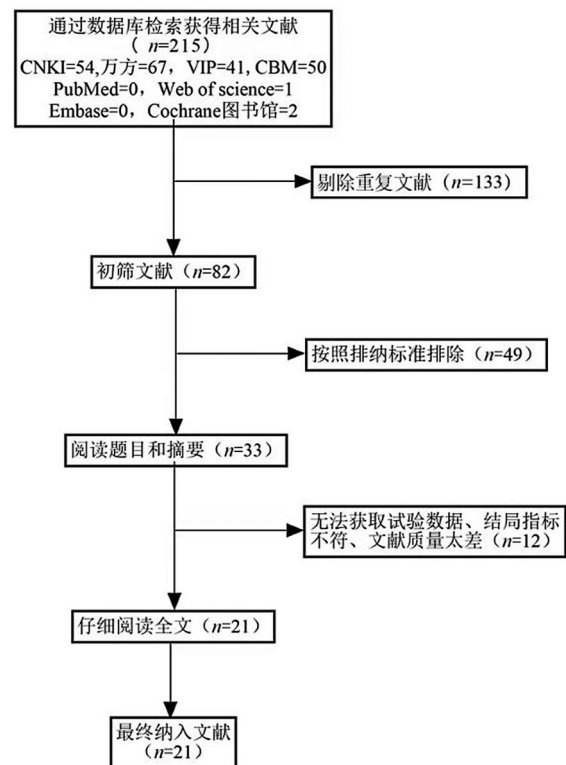


图1 文献的筛选及流程

Fig. 1 Literature selection and process

2.2 基本特征 纳入21篇RCT研究,均为中文文献^[16-36],发表年限为2009年至2018年,最小样本量为40例,最大样本量为120例,共1618例AECOPD患者,疗程最短为3d,最长为14d,其中试验组809例,对照组809例,有13篇^[16-19, 21, 23-25, 27, 30-31, 34-35]提到血必净注射液为天津红日药业生产,15篇^[16-19, 21-25, 27, 29-31, 34-35]溶媒为0.9%生理盐水,1篇^[33]为5%葡萄糖注射液,其余文献未提及。所有研究均详细描述试验组和对照组的治療方法和结局指标。

2.3 质量评价 所有研究均提及随机分组,7篇^[16-18, 21, 28, 32, 35]采用随机数字表,其余未明确给出分组方法;纳入的所有研究均无失访,均未提及盲法、分配隐藏及意向性分析。通过改良Jadad量表,对纳入研究进行质量评价,统计出21篇研究的平均评分为3分,其中评分3分的研究共13篇^[18, 22-27, 29-31, 33-34, 36],评分为4分的共8

篇^[16-17, 19-21, 28, 32, 35]。发表偏倚见图2。

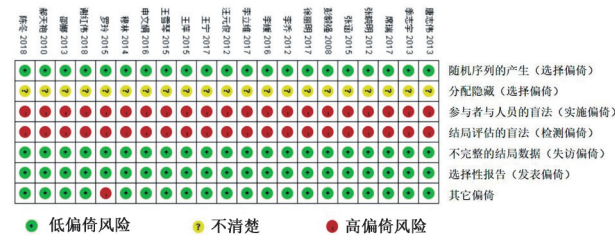


图2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Bias risk assessment included in the study

2.4 合并分析

2.4.1 总有效率 共纳入12个研究, 974例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 ($P=0.98, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型, 结果显示 $[RR=1.20, 95\% CI(1.14, 1.27)]$, 合并效应检验 $Z=6.39, P<0.00001$ 。说明试验组总有效率优于对照组。见图3。

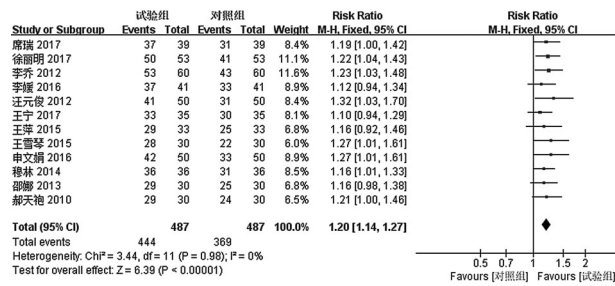


图3 总有效率的Meta分析

Fig. 3 Meta-analysis of total efficiency

2.4.2 CRP 共纳入18个研究, 1374例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性 ($P<0.00001, I^2=90\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示 $[SMD=-1.58, 95\% CI(-1.98, -1.19)]$, 合并效应检验 $Z=7.87, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图4。

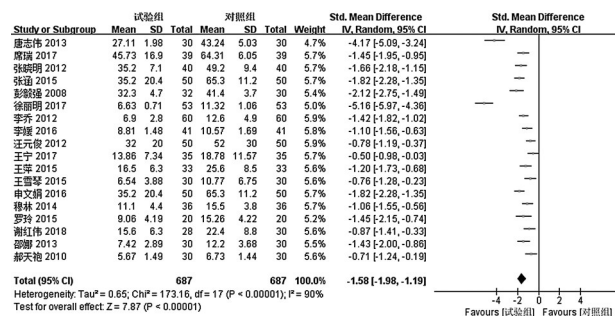


图4 CRP水平的Meta分析

Fig. 4 Meta-analysis of CRP level

2.4.3 WBC 共纳入9个研究, 630例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性 ($P<0.00001, I^2=77\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示 $[MD=-1.44, 95\% CI(-1.84, -1.04)]$, 合并效应检验 $Z=7.07, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图5。

$I^2=77\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示 $[MD=-1.44, 95\% CI(-1.84, -1.04)]$, 合并效应检验 $Z=7.07, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图5。

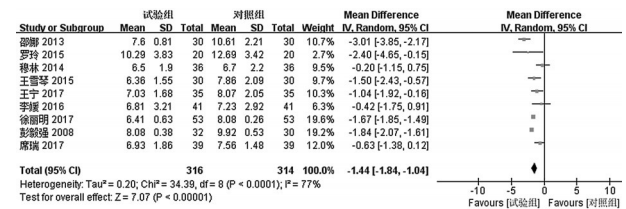


图5 WBC水平的Meta分析

Fig. 5 Meta-analysis of WBC level

2.4.4 PCT 共纳入8个研究, 594例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 ($P=0.27, I^2=20\%$), 故采用固定效应模型, 结果显示 $[SMD=-0.57, 95\% CI(-0.74, -0.41)]$, 合并效应检验 $Z=6.79, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图6。

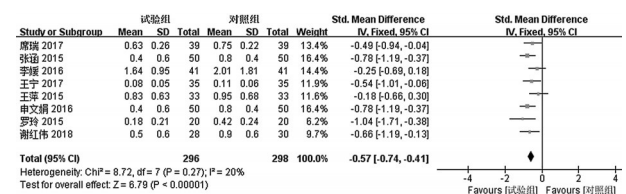


图6 PCT水平的Meta分析

Fig. 6 Meta-analysis of PCT level

2.4.5 IL-6 本文共纳入了5个研究, 414例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性 ($P<0.00001, I^2=84\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示 $[SMD=-1.51, 95\% CI(-2.07, -0.96)]$, 合并效应检验 $Z=5.33, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图7。

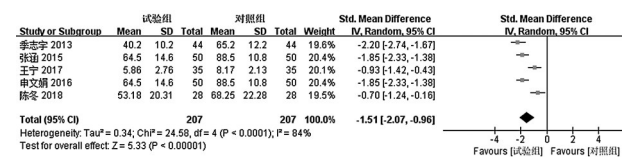


图7 IL-6水平的Meta分析

Fig. 7 Meta-analysis of IL-6 level

2.4.6 TNF-α 共纳入了7个研究, 550例患者, 异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性 ($P<0.00001, I^2=93\%$), 故采用随机效应模型, 结果显示 $[SMD=-1.52, 95\% CI(-2.23, -0.81)]$, 合并效应检验 $Z=4.18, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图8。

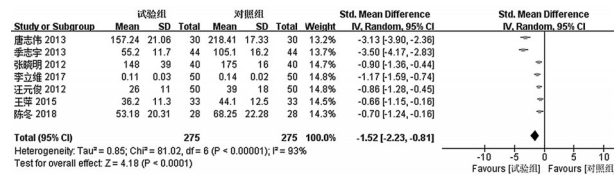


图8 TNF-α水平的Meta分析

Fig. 8 Meta-analysis of TNF-α level

2.4.7 N% 共纳入5个研究,336例患者,异质性检验提示纳入的研究之间无异质性($P=0.43, I^2=0\%$)故采用固定效应模型,结果显示[MD=-5.35, 95% CI (-7.13, -3.58)],合并效应检验 $Z=5.92, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图9。

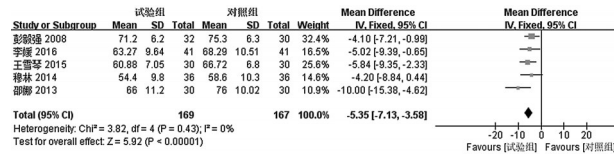


图9 N%的Meta分析

Fig. 9 Meta-analysis of N% level

2.4.8 CD3⁺ 共纳入6个研究,436例患者,异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性($P<0.00001, I^2=99\%$)故采用随机效应模型,结果显示[SMD=9.33, 95% CI(5.26, 13.41)],合并效应检验 $Z=4.49, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图10。

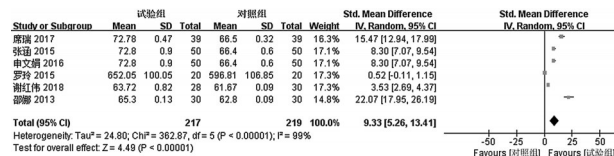


图10 CD3⁺水平的Meta分析

Fig. 10 Meta-analysis of CD3⁺ level

2.4.9 CD4⁺ 共纳入7个研究,542例患者,异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性($P<0.00001, I^2=96\%$)故采用随机效应模型,结果显示[SMD=2.59, 95% CI(1.43, 3.75)],合并效应检验 $Z=4.37, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图11。

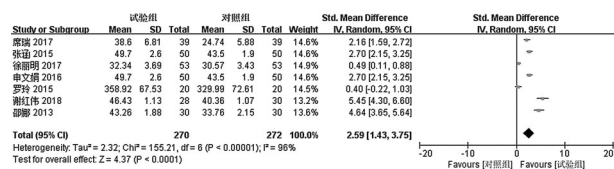


图11 CD4⁺水平的Meta分析

Fig. 11 Meta-analysis of CD4⁺ level

2.4.10 CD8⁺ 共纳入7个研究,542例患者,异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性($P<0.00001, I^2=85\%$)故采用随机效应模型,结果显示[SMD=-1.19, 95% CI(-1.67, -0.71)],合并效应检验 $Z=4.87, P<0.00001$ 。说明试验组显著优于对照组。见图12。

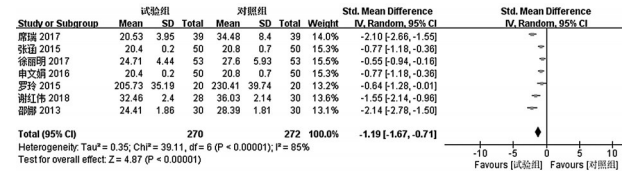


图12 CD8⁺水平的Meta分析

Fig. 12 Meta-analysis of CD8⁺ level

2.4.11 CD4⁺/CD8⁺ 共纳入7个研究,542例患者,异质性检验提示纳入的研究之间存在异质性($P<0.00001, I^2=97\%$)故采用随机效应模型,结果显示[MD=0.39, 95% CI(0.03, 0.75)],合并效应检验 $Z=2.10, P=0.04$ 。说明试验组优于对照组。见图13。

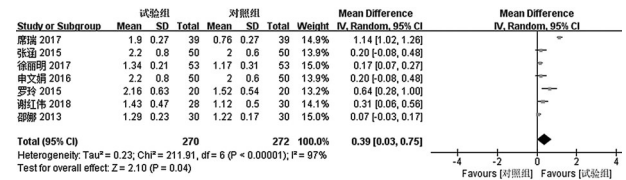


图13 CD4⁺/CD8⁺水平的Meta分析

Fig. 13 Meta-analysis of CD4⁺/CD8⁺ level

2.5 安全性分析 纳入的21篇文献中,1篇^[27]报道了用药过程中有1例患者全身出现皮疹,停药后皮疹消退;4篇^[22,31,33,35]报道未见明显不良反应,其余文献均未提及不良反应情况,另有1篇^[32]报道了试验过程中多器官功能障碍综合征(MODS)及死亡情况,但对对照组及试验组不良事件发生率对比无统计学差异,说明相关不良事件与本药物使用无明显关联。基于以上数据,本研究认为血必净注射液在临床应用中有较好的安全性。

2.6 敏感性分析 本次研究在所有结局指标的Meta分析中,转变效应模型进行Meta分析后,最终结果均未发生本质性改变,合并效应量仍具有统计学意义($P<0.05$),且对所有结局指标进行敏感性分析,逐一排除纳入研究重新进行Meta分析,结果显示,CRP, WBC, IL-6, TNF-α, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺等观察指标未发生本质性改变,提示所纳入的研究无任何一篇文献对Meta分析的结果造成很大的干扰,意味着本次研究结果具有良好的稳

定性。

2.7 发表偏倚 以总有效率为指标对纳入的研究进行漏斗图分析,可见图形基本对称,提示发表偏倚可能性较小,见图14。

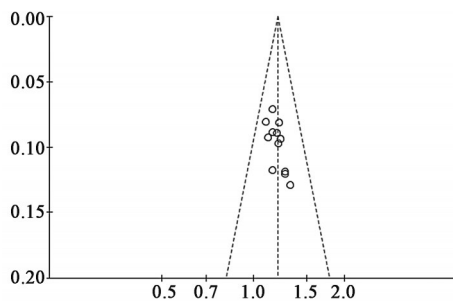


图14 发表偏倚检验
Fig. 14 Publication bias test

3 讨论

COPD是常见的呼吸科疾病,属于中医学“肺胀”范畴,多发于中老年群体,其急性加重期更容易产生心肺并发症^[37]。临床上对于COPD的常规治疗包括氧疗、祛痰、解痉、平喘和抗感染治疗,而AECOPD患者呼吸道症状的持续恶化,常需要额外治疗,而怎样去干预以抑制本病的进展是目前的主要研究目标。目前研究认为TNF- α 参与了整个气道炎症的发生发展过程。CD8⁺T细胞则是大气道、小气道和COPD肺实质的主要细胞,其数量与气流阻塞程度有关,且可诱导上皮细胞的损伤和坏死参与本病的发展^[38]。除此之外,小气道中存在的较多中性粒细胞和CD8⁺T细胞可促进核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活参与本病的免疫炎症反应^[39],而CD4⁺T细胞的亚群辅助性T细胞17(Th17)则可分泌细胞因子引起CD8⁺T细胞的凋亡,调节机体免疫^[40]。结合本病常伴随炎症反应指标血清CRP,PCT水平的升高^[41],说明免疫功能的失调以及炎症反应共同参与本病发生发展的全过程。

中医学理论认为本病多由咳嗽日久,久病肺虚,痰瘀滞留而成,肺失宣肃则雍塞胸中,津停血凝而为痰为瘀,瘀血形成后,又因瘀而滞气,加重痰、气滞塞胸中,成为肺胀的重要病理环节,感受外邪多致其急性加重,且本病急性期多合并发热、咳嗽等外感症状,而形成外感病邪、瘀热内扰的病机。血必净注射液作为一种中成药制剂,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成,功能凉血化瘀,含有多种活性成分如氨基酸、酚酸、类黄酮糖苷、萜烯糖苷和邻苯二甲酸盐^[42]等具有促进炎症吸收,改善免疫失

衡,保护血管内皮细胞的作用^[43]。《温热论》云“入血就恐耗血动血,直须凉血散血”,现代药理学研究发现血必净注射液可抑制内源性炎症递质TNF- α 和IL-6的释放^[44],调节CD4⁺/CD8⁺T细胞的平衡^[45],对患者凝血功能有良性调节作用^[40]。这与AECOPD的上述主要发病机制(炎症反应和免疫紊乱)相吻合。基于本文的Meta分析结果,血必净联合西医常规治疗本病在降低CRP,PCT等炎症指标,降低IL-6,TNF- α 等炎症细胞因子方面优于对照组,且可升高CD4⁺T细胞水平并降低CD8⁺T细胞水平,提高CD4⁺/CD8⁺比例,在促进免疫功能恢复方面显著优于单纯的西医治疗,未发现明显不良反应。针对目前中药复方在炎症反应中的作用机制有待阐明,且相关炎症因子风暴目前尚未有较好诊疗方案的现状,怎样去早期干预以抑制炎症的进展是目前亟待解决的问题。本研究通过血必净对AECOPD患者炎症因子干预作用的系统评价,发现血必净注射液可调节AECOPD患者的免疫功能,降低炎症指标、中性粒细胞及CD8⁺T细胞的数量从而改善小气道微循环以促进炎症的吸收。在目前现代医学干预本病主要从改善临床症状为主的大方向下,发挥延缓本病进展的作用,可为中医药复方制剂抗炎机制的基础与临床研究提供循证医学证据。

本研究的局限性在于纳入的21篇文献均为国内研究,虽然均提及“随机分组”,但“分配隐藏”的过程均未提及,且由于伦理、知情同意等因素,所有研究均未使用盲法,文献质量欠佳,降低了结论的准确性。安全性方面,纳入的21个RCT试验中仅有6篇报道了不良反应情况,无法进行血必净安全性的Meta分析。此外,21篇文献中有13篇^[16-19,21,23-25,27,30-31,34-35]提到血必净注射液为天津红日药业生产,其余文献均未提及。生产厂家及批次的不同,药物对疾病的疗效将存在一定的差异,受试人群的年龄、药物疗程并不统一,对结果的客观性产生一定的影响,这也可能是造成相关结局指标分析结果存在异质性的原因。

血必净注射液是治疗AECOPD有效的中成药,但由于纳入研究均为中文文献,样本量小、整体证据质量不高,且缺乏远期随访,因此对疗效评价的客观性有所影响。故本研究仅作为临床应用的参考,今后仍需要更大规模、多中心、高质量的随机对照试验以期为血必净注射液治疗AECOPD的疗效和安全性提供更有价值的循证医学证据。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Respirology*, 2017, 22(3):575-601.
- [2] 戚良燕,李婷,唐小飞. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗慢阻肺急性加重期的疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(4):96-97.
- [3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China pulmonary health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [4] PENG Y, WANG H, VOS T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6):1269-1280.
- [5] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5):1900164.
- [6] 颜沃志,麦伟忠,谭英强. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能与血气分析、炎症指标的关系分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(24):268-270.
- [7] 朱林燕,陈莎娜. 诱导痰降钙素原和炎症因子在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的价值研究[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(1):50-53.
- [8] SHI L, ZHU B J, XU M L, et al. Selection of AECOPD-specific immunomodulatory biomarkers by integrating genomics and proteomics with clinical informatics [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(2):109-123.
- [9] 潘玲,毛德强. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响[J]. *重庆医学*, 2014, 43(20):2548-2550.
- [10] 蔡柏蔷,陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14):1041-1057.
- [11] 曹书华,王今达,李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. *中国危重病急救医学*, 2005(11):7-9.
- [12] 连宝涛,刘枚芳,徐景利,等. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价[J]. *中成药*, 2016, 38(3):519-527.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-17.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(41):255-264.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:54-58.
- [16] 李立维,李倩. 血必净注射液结合西医常规疗法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2017, 39(1):26-28.
- [17] 李媛. 血必净注射液治疗老年慢性阻塞性肺病急性期[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(3):188-191.
- [18] 申文娟,李方,肖宏,等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症标志物及细胞免疫功能影响[C]. //中华医学会湖南省医学学会. 首届全国重症神经大会暨2016年湖南省医学学会重症医学专业委员会学术年会论文集. 长沙:[出版者不详], 2016:139-142.
- [19] 王宁. 血必净治疗痰瘀互结型慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [20] 徐丽明. 血必净注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的应用研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(14):2600-2601.
- [21] 谢红伟,岳莉莉,管国欣. 血必净对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效及免疫功能的影响[J]. *中国基层医药*, 2018, 25(22):2861-2864.
- [22] 席瑞,张邹阳,张亮,等. 血必净协同治疗对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床肺部感染评分、炎症标志物及免疫功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(5):1240-1242.
- [23] 季志宇,潘云虎,曹方余,等. 血必净对AECOPD细胞因子的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(4):671-673.
- [24] 王萍,曾玉兰. 血必净对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症介质及氧化/抗氧化的影响[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(12):818-820.
- [25] 郝天袍,梁飞宇,卢颖如. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(10):2232-2233.
- [26] 邵娜. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. *山东医药*, 2013, 53(48):41-43.
- [27] 彭毅强,毛艳梅,朱锦琪,等. 血必净注射液短疗程治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(3):178-180.
- [28] 陈冬,高凌杰,高畅,等. 血必净注射液对AECOPD

- 的炎症因子及超敏C反应蛋白的影响[J]. 淮海医药, 2018, 36(2):200-202.
- [29] 李乔, 连博, 刘文剑. 血必净注射液对AECOPD肺功能及C-反应蛋白的影响[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(16):106-107.
- [30] 张涵, 龚建化, 张家洪, 等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症标志物及细胞免疫功能影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(4):695-696.
- [31] 张晓明. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子水平的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(3):416-417.
- [32] 罗玲, 潘玲. 血必净注射液对重症慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者全身炎症反应及免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 35(2):173-177.
- [33] 王雪琴. 血必净注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的应用[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5):18-19.
- [34] 唐志伟. 血必净注射液治疗AECOPD的疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8):1414-1415.
- [35] 穆林. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重期的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(9):136-137.
- [36] 汪元浚. 血必净在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用及其机制研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(10):2107-2108.
- [37] 付海卫, 张添威, 李小波, 等. 血必净注射液对AECOPD患者动脉血气及肺功能指标的影响[J]. 中华全科医学, 2014, 12(1):78-79.
- [38] COSIO M G, SAETTA M, AGUSTI A, et al. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. NEJM, 2009, 361(10):2445-2454.
- [39] ISAJEV S, TAI VANS I, SVIRINA D, et al. Patterns of inflammatory responses in large and small airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respiration, 2011, 81(5):362-371.
- [40] 张宏伟, 魏立友, 邱方, 等. 血必净注射液对严重创伤致急性肺损伤患者凝血功能的影响[J]. 中国全科医学, 2008, 11(8):704-705.
- [41] 连俊杰, 张振兴. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺心病临床观察[J]. 社区医学杂志, 2019, 17(13):779-782.
- [42] HUANG H, JI L, SONG S, WANG J, et al. Identification of the major constituents in Xuebijing injection by HPLC-ESI-MS [J]. Phytochem Anal, 2011, 22(4):330-338.
- [43] 张旃, 许楚宏, 林德访, 等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征患者病程的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(7):437-438.
- [44] 刘源源, 张劲松, 何斌, 等. 血必净注射液对急性肺栓塞溶栓的影响[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(4):224-227.
- [45] 周忠东, 陆远强, 杨林, 等. 血必净注射液对严重创伤患者外周血T淋巴细胞亚群变化的干预研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2):108-110.

[责任编辑 顾雪竹]