

清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症疗效的 Meta 分析

程璐 蒋华 陈明祺 陈秋华 王醒 鲁俊

南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

通信作者: 鲁俊, Email: aztec0403@sina.com

【摘要】 目的 针对清热解毒、凉血散瘀法对脓毒症患者的疗效进行系统评价, 探讨其在脓毒症治疗中的作用。**方法** 检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、科学网 (Web of Science)、中国知网 (CNKI)、万方数据库从建库至 2017 年 12 月 31 日发表的关于清热解毒、凉血散瘀法治疗脓症患者效果的随机对照临床试验 (RCT)。对照组采用脓毒症的常规治疗措施, 如液体复苏、维持血流动力学稳定、抗感染、改善组织灌注、维持器官功能及营养支持等; 试验组在对照组的基础上, 应用清热解毒、凉血散瘀法为基础的中医药治疗, 包括中成药或中草药。主要观察指标为 28 d 病死率; 次要观察指标为急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、凝血功能、炎症因子、降钙素原 (PCT)、血乳酸 (Lac) 及重症加强治疗病房 (ICU) 住院时间。由 2 位研究者分别独立检索文献、收集数据及评估偏倚风险; 应用 RevMan 5.3 和 STATA 13.0 软件完成统计分析; 采用漏斗图和 Egger 检验分别定性、定量评价主要观察指标的潜在发表偏倚。**结果** 共 20 项 RCT 被纳入本次 Meta 分析, 包含 1 347 例患者, 对照组 667 例, 试验组 680 例。偏倚风险评估结果显示: 11 项 RCT 为风险未知, 9 项 RCT 为高风险。Meta 分析结果显示: 与对照组比较, 试验组 28 d 病死率明显降低 [相对危险度 (RR) = 0.54, 95% 可信区间 (95%CI) = 0.45 ~ 0.65, $P < 0.000 01$], 7 d APACHE II 评分明显降低 [均数差 (MD) = -3.86, 95%CI = -4.82 ~ -2.90, $P < 0.000 01$], 7 d 凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) 均明显缩短 (PT: MD = -1.72, 95%CI = -2.29 ~ -1.14, $P < 0.000 01$; APTT: MD = -4.36, 95%CI = -5.81 ~ -2.91, $P < 0.000 01$), 7 d D-二聚体略有改善 (MD = -0.13, 95%CI = -0.37 ~ 0.11, $P = 0.29$), 10 d 白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 明显下降 (IL-6: MD = -40.33, 95%CI = -59.55 ~ -21.11, $P < 0.000 1$; TNF- α : MD = -7.26, 95%CI = -11.31 ~ -3.21, $P = 0.000 4$), 7 d Lac 明显下降 (MD = -1.30, 95%CI = -1.91 ~ -0.68, $P < 0.000 1$); 而 PCT (MD = -1.57, 95%CI = -3.25 ~ 0.11, $P = 0.07$) 和 ICU 住院时间 (MD = -4.02, 95%CI = -8.60 ~ 0.56, $P = 0.09$) 差异均无统计学意义。发表偏倚评估结果显示, 19 项报道 28 d 病死率的研究基本呈“倒漏斗形”分布, 无潜在发表偏倚 ($P = 0.336$)。**结论** 清热解毒、凉血散瘀法可减少脓毒症时炎症介质释放, 改善凝血功能和组织器官灌注不足, 降低 28 d 病死率。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 清热解毒; 凉血散瘀; 炎症介质; 凝血功能

基金项目: 国家自然科学基金 (81704048); 江苏省中医药管理局科研项目 (YB2017015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.015

A Meta-analysis of Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method in the treatment of sepsis

Cheng Lu, Jiang Hua, Chen Mingqi, Chen Qiuhua, Wang Xing, Lu Jun

Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Lu Jun, Email: aztec0403@sina.com

【Abstract】 Objective To systematically review the effect of Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method in patients with sepsis, and to discuss its effect in the treatment of sepsis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method for sepsis published on PubMed, Embase, Web of Science, CNKI and Wanfang database from the construction to December 31st, 2017 were searched by electronic way. Conventional treatment measures for sepsis, such as fluid resuscitation, maintenance of hemodynamic stability, anti-infection, improvement of tissue perfusion, maintenance of organ function and nutritional support were used in the control group. While traditional Chinese medicine treatment based on Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method were applied in the experimental group besides the conventional treatment, including Chinese patent medicine or Chinese herbal medicine. The main outcome was 28-day mortality, and the second outcome was acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), coagulation function, inflammatory mediators, procalcitonin (PCT), lactic acid (Lac), and the length of intensive care unit (ICU) stay. Two researchers independently searched literatures, collected data and evaluated risk bias. The statistical analysis was completed by RevMan 5.3 and STATA 13.0 software. The funnel plot and Egger test were used to evaluate the potential publication bias of the main outcomes. **Results** A total of 20 RCTs were enrolled in this Meta-analysis, including 1 347 patients, with 667 patients in the control group and 680 patients in the experimental group. Comprehensive risk bias assessment showed that the risk bias of 11 RCT items was unknown,

and the risk bias of 9 RCT items was high. Meta-analysis results showed that compared with the control group, the 28-day mortality of the experimental group was significantly lowered [relative risk (*RR*) = 0.54, 95% confidence interval (95%*CI*) = 0.45–0.65, $P < 0.000\ 01$], the 7-day APACHE II score was significantly lowered [mean difference (*MD*) = -3.86, 95%*CI* = -4.82 to -2.90, $P < 0.000\ 01$], the 7-day prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly shortened (PT: *MD* = -1.72, 95%*CI* = -2.29 to -1.14, $P < 0.000\ 01$; APTT: *MD* = -4.36, 95%*CI* = -5.81 to -2.91, $P < 0.000\ 01$), the 7-day D-dimer was slightly improved (*MD* = -0.13, 95%*CI* = -0.37–0.11, $P = 0.29$), the 10-day interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly decreased (IL-6: *MD* = -40.33, 95%*CI* = -59.55 to -21.11, $P < 0.000\ 1$; TNF- α : *MD* = -7.26, 95%*CI* = -11.31 to -3.21, $P = 0.000\ 4$), the 7-day Lac was significantly declined (*MD* = -1.30, 95%*CI* = -1.91 to -0.68, $P < 0.000\ 1$), but no significance in PCT (*MD* = -1.57, 95%*CI* = -3.25–0.11, $P = 0.07$) or the length of ICU stay (*MD* = -4.02, 95%*CI* = -8.60–0.56, $P = 0.09$) was found. The results of publication bias assessment showed that 19 studies reported 28-day mortality were basically "funnel-shaped" distribution without potential publication bias ($P = 0.336$). **Conclusion** The Meta-analysis showed that Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method may reduce the release of inflammatory mediators, improve the coagulation function, and reduce the 28-day mortality in patients with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Qingre Jiedu; Liangxue Sanyu; Inflammatory mediator; Coagulation dysfunction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81704048); Project of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (YB2017015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.015

脓毒症是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一^[1]。2016 年脓毒症定义被更新为宿主对感染应答失调所致的危及生命的器官功能障碍^[2]。近年来,虽然抗感染、营养支持、器官功能支持等脓毒症综合治疗取得了长足进步,但脓毒性休克的病死率仍高达 70%^[3],脓毒症的治疗面临巨大挑战。在现代医学对脓毒症的治疗进入“瓶颈”时,中医药在脓毒症的治疗过程中发挥着独特的作用,有效改善了脓毒症患者的预后。研究表明,以“瘀热”理论为基础,应用“凉血散瘀法”辨治瘀热相搏证,并与清热解毒法并行,治疗“厥证”“外感热病”等重症患者,可取得满意疗效^[4]。本研究根据考克兰协作组 2011 版指南和标准流程^[5],通过针对以清热解毒、凉血散瘀法为基础的中医药对脓症患者病死率、炎性介质、凝血功能组织和器官灌注等的影响进行 Meta 分析,进一步评估清热解毒、凉血散瘀法在脓毒症治疗中的作用。

1 资料和方法

1.1 研究入选标准: ① 研究类型为随机对照临床试验(RCT)。② 研究对象为脓毒症、脓毒性休克患者。③ 治疗方案:对照组采用液体复苏、维持血流动力学稳定、抗感染、改善组织灌注、维持器官功能及营养支持等常规治疗措施;试验组在对照组的基础上,应用清热解毒、凉血散瘀法为基础的中医药治疗,包括中成药或中药草。④ 观察指标包括 28 d 病死率。⑤ 提供了用于计算相对危险度(*RR*)或均数差(*MD*)及 95% 可信区间(95%*CI*)的原始数据。

1.2 研究排除标准: ① 队列研究、历史对照研究、

回顾性研究、系列报道等非 RCT 研究。② 摘要、综述或述评等非临床研究。③ 未设对照组,或对照组应用其他可能影响结果的干预措施。④ 未观察病死率。⑤ 试验对象为儿童。

1.3 检索策略: 检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、科学网(Web of Science)、中国知网(CNKI)及万方数据库从建库至 2017 年 12 月 31 日发表的关于清热解毒、凉血散瘀法对脓症患者治疗效果的临床研究。中文检索词包括脓毒症、脓毒性休克、感染性休克、败血症、清热解毒、凉血散瘀、凉血化瘀;英文检索词包括:sepsis、septic shock、qingrejiedu、liangxuesanyu、liangxuehuayu。纳入的研究语言包括英语和汉语^[6]。

1.4 数据采集和质量评估: 根据考克兰协作组的标准流程对数据进行筛选。由 2 位研究者分别独立检索并阅读标题和摘要,筛选出符合入选标准的研究,随后阅读全文以评估并决定该试验是否纳入。如存在不同意见,则由第 3 位研究者最终决定。采集信息包括第一作者、发表日期、实验设计、干预方法,以及患者的性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)。主要观察指标为 28 d 病死率;次要观察指标为 APACHE II 评分、炎性因子、凝血功能、降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)及重症加强治疗病房(ICU)住院时间。应用考克兰协作组工具对纳入的每项试验研究进行偏倚风险评估^[7]。评估内容包括随机序列产生、分配隐藏、参与者和相关人员盲法、结局盲法、结局数据不完整、选择性报道、其他偏倚。每个部分包括未知、低风险、高风险

险。7 项均被评估列入低风险的试验为低偏倚风险试验,超过 1 项被评估列入高风险的试验为高偏倚风险试验,其余试验列入偏倚风险未知。

1.5 统计学分析:应用 RevMan 5.3 和 STATA 13.0 软件完成统计分析。分类变量计算 RR 及其 95% CI ,连续变量计算 MD 及其 95% CI 。纳入试验的统计学异质性用定量 I^2 值检验,0%~25% 为无异质性,26%~50% 为低度异质性,51%~75% 为中度异质性,>75% 为高度异质性^[8]。若 $I^2 \leq 50\%$ 则采用固定效应模型进行评估,若 $I^2 > 50\%$ 则采用随机效应模型进行评估^[9]。应用漏斗图和 Egger 检验分别定性、定量评价主要观察指标的潜在发表偏倚^[10]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验纳入流程及患者特征:初步检索出相关文献 390 篇,阅读文献摘要后,排除综述、Meta 分析、非 RCT 研究、儿童对照试验及不相关研究,获得 56 项研究;通过阅读全文,排除不符合纳入标准、干预措施为非清热解毒或凉血散瘀以及未观察病死率的研究等,最终共 20 项 RCT 研究^[11-30]纳入 Meta 分析。研究筛选流程见图 1。20 项 RCT 研究发表时间为 2008 至 2016 年,其中单中心 RCT 19 项,多中心 RCT 1 项。20 项 RCT 共包含 1 347 例患者,对照组 667 例,试验组 680 例。所有纳入研究均统计

了年龄、入组时 APACHE II 评分;每项研究的具体干预措施有所不同,但均以“清热解毒”“凉血散瘀”为法。所有纳入研究的试验设计和患者特征见表 1。

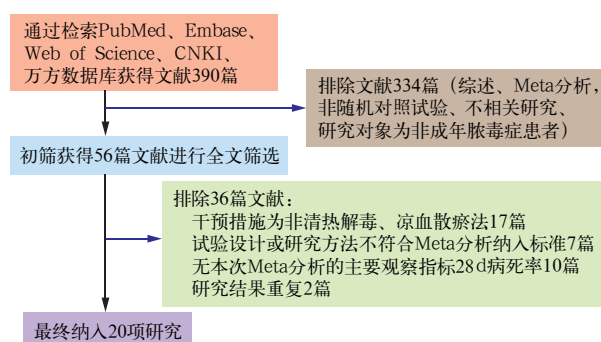


图1 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症疗效的 Meta 分析文献筛选流程

2.2 偏倚风险评估(图2):在随机序列产生方面,2 项 RCT^[13,16]为风险未知,18 项 RCT^[11-12,14-15,17-30]为低风险;在分配隐藏方面,2 项 RCT^[20,27]为低风险,16 项 RCT^[11-12,14-19,21-22,24-26,28-30]为风险未知,2 项 RCT^[13,23]为高风险;在参与者盲法方面,3 项 RCT^[18,20,27]为低风险,8 项 RCT^[11-12,14,16,21,24,28,30]为风险未知,9 项 RCT^[13,15,17,19,22-23,25-26,29]为高风险;在结果评估盲法方面,1 项 RCT^[19]为低风险,17 项 RCT^[11-12,14-18,20-22,24-30]为风险未知,2 项 RCT^[13,23]为高风险;在数据完整性、选择性报道结果以及其他偏倚方面,3 项 RCT^[13,16,23]为风险未知,17 项

表1 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症疗效的 Meta 分析纳入文献的试验设计及患者特征

纳入研究	发表年份 (年)	试验设计	例数(例)		性别(例)		年龄 (岁,范围)	APACHE II (分,范围)	试验组干预措施	观察指标
			试验组	对照组	男性	女性				
郭楠 ^[11]	2008	单中心 RCT	20	20	29	11	28~78	8~43	血必净注射液	①②③
赵锋利等 ^[12]	2008	单中心 RCT	33	33	35	31	20~77	16~31	复苏饮	①②
耿平等 ^[13]	2008	单中心 RCT	22	20	24	18	16~75	14~26	血必净注射液	①
于洋 ^[14]	2009	单中心 RCT	15	17	20	12	19~86	14~34	加味黄连解毒汤	①②⑦
高翠翠 ^[15]	2010	单中心 RCT	20	20	23	17	21~52	18~21	解毒活血方	①②④
刘雪峰等 ^[16]	2010	单中心 RCT	72	70	83	59	29~56	15~25	血必净注射液	①②③
吴艳春等 ^[17]	2011	单中心 RCT	25	26	38	13	66~89	20~32	解毒益气活血方	①②④⑦
肖超烈等 ^[18]	2012	单中心 RCT	20	20	31	9	33~88	10~26	黄连解毒汤	①⑤
王强 ^[19]	2012	单中心 RCT	30	30	未报道		38~68	18~21	解毒通络方	①②④
滕秀池 ^[20]	2012	单中心 RCT	29	30	29	30	62~68	16~22	痰热清注射液	①②③④⑤⑥
杨洞洞 ^[21]	2012	单中心 RCT	40	40	45	35	67~73	19~23	益气解毒汤	①②
陈树广 ^[22]	2012	单中心 RCT	13	13	15	11	21~69	12~14	痰热清注射液	①②⑥
唐丽群等 ^[23]	2012	单中心 RCT	26	20	31	15	18~82	21~35	血必净注射液	①②③⑦
陈浩等 ^[24]	2013	多中心 RCT	117	118	124	111	61~85	13~29	祛瘀解毒益气方	①②
曾凡鹏等 ^[25]	2014	单中心 RCT	34	30	44	20	64~82	24~33	养阴清热方	①②④
曾凡鹏等 ^[26]	2014	单中心 RCT	38	34	39	33	49~81	19~31	清热化痰汤	①②③
洪峰 ^[27]	2015	单中心 RCT	30	30	35	25	59~78	20~32	参麦注射液	①②③④
杨国军等 ^[28]	2015	单中心 RCT	35	35	39	31	47~77	未报道	醒脑静注射液	①④⑥
王醒等 ^[29]	2015	单中心 RCT	31	31	31	31	35~75	12~23	血必净注射液	②
杜琨 ^[30]	2016	单中心 RCT	30	30	37	23	16~78	2~7	复方清热颗粒	①⑤⑦

注:RCT 为随机对照临床试验,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II;① 为 28 d 病死率,② 为 7 d APACHE II 评分,③ 为 7 d 凝血功能指标,④ 为 10 d 炎症因子,⑤ 为 5 d 降钙素原(PCT),⑥ 为 7 d 血乳酸(Lac),⑦ 为重症加强治疗病房(ICU)住院时间

RCT^[11-12, 14-15, 17-22, 24-30]为低风险。综合评估结果显示,11项RCT^[11-12, 14, 16, 18, 20-21, 24, 27-28, 30]为风险未知,9项RCT^[13, 15, 17, 19, 22-23, 25-26, 29]为高风险。

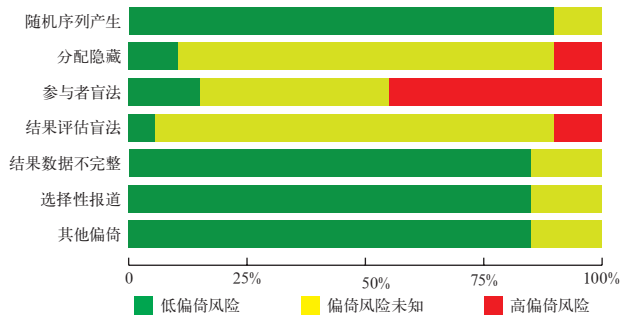
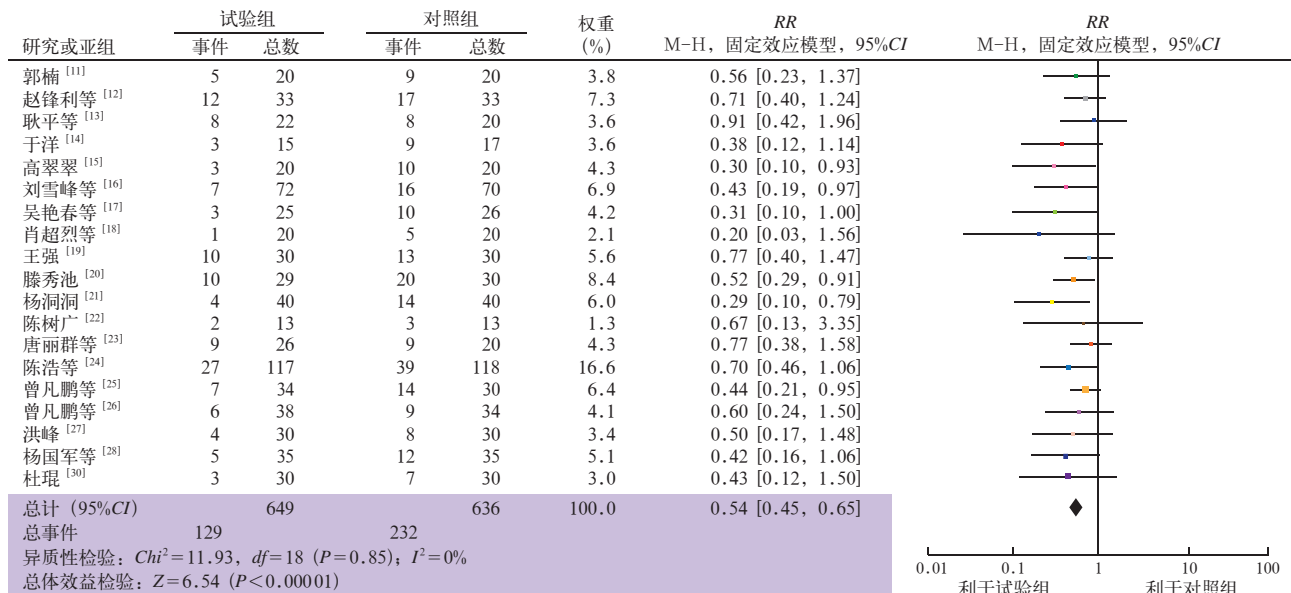
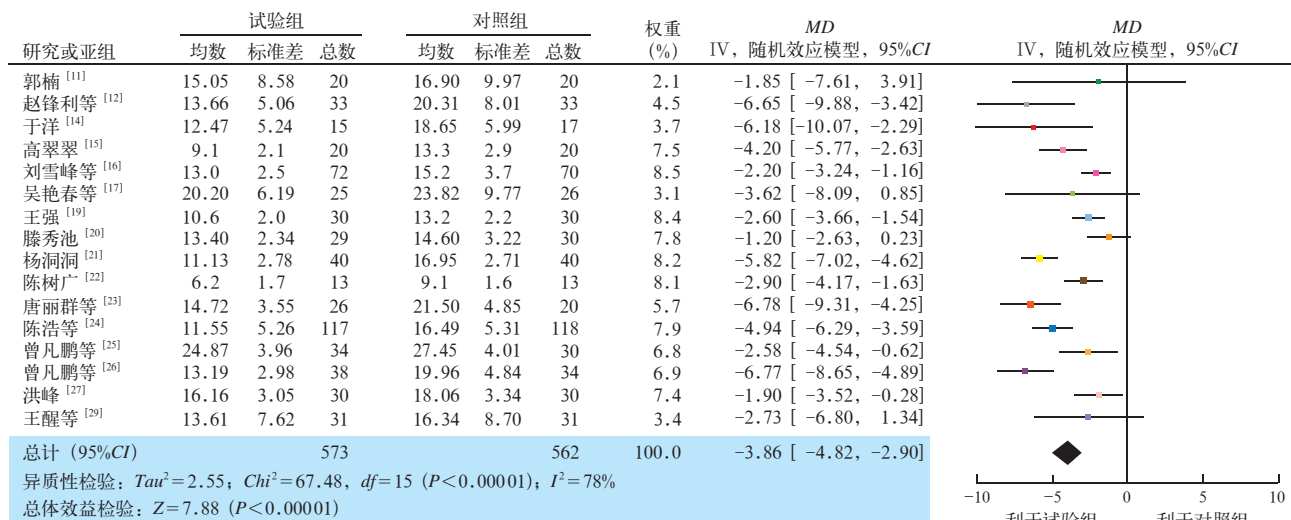


图2 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症疗效的Meta分析纳入文献的偏倚风险评估



注:RR为相对危险度,95%CI为95%可信区间

图3 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者28 d病死率影响的Meta分析



注:APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分II,MD为均数差,95%CI为95%可信区间

图4 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者7 d APACHE II评分影响的Meta分析

2.3 Meta分析结果

2.3.1 28 d病死率(图3):19项RCT^[11-28,30]1285例患者总体病死率为28.09%,其中试验组为19.88%,对照组为36.48%,两组28 d病死率差异有统计学意义($RR=0.54$, $95\%CI=0.45 \sim 0.65$, $P<0.00001$),且各研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.85$)。

2.3.2 APACHE II(图4):16项RCT^[11-12,14-17,19-27,29]报道了7 d APACHE II评分,共1135例患者,试验组患者7 d APACHE II评分明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-3.86$, $95\%CI=-4.82 \sim -2.90$, $P<0.00001$),各研究间存在高度异质性($I^2=78\%$, $P<0.00001$)。

2.3.3 凝血功能指标(图 5)

2.3.3.1 凝血酶原时间(PT):6 项 RCT^[11,16,20,23,26-27]

报道了 7 d PT,共纳入 419 例患者,试验组患者 7 d PT 较对照组明显缩短,差异有统计学意义($MD=-1.72$, $95\%CI=-2.29 \sim -1.14$, $P<0.00001$),且各研究间无异质性($I^2=13\%$, $P=0.33$)。

2.3.3.2 活化部分凝血活酶时间(APTT):有 6 项 RCT^[11,16,20,23,26-27]

报道了 7 d APTT,共纳入 419 例患者,试验组患者 7 d APTT 较对照组明显缩短,差异有统计学意义($MD=-4.36$, $95\%CI=-5.81 \sim -2.91$, $P<0.00001$),且各研究间不存在异质性($I^2=20\%$, $P=0.28$)。

2.3.3.3 D-二聚体:4 项 RCT^[11,23,26-27]

报道了 7 d D-二聚体,共纳入 218 例患者,试验组患者 7 d D-二聚体与对照组比较差异无统计学意义($MD=-0.13$, $95\%CI=-0.37 \sim 0.11$, $P=0.29$),各研究间存在中度异质性($I^2=68\%$, $P=0.03$)。

2.3.4 炎症因子(图 6)

2.3.4.1 白细胞介素-6(IL-6):6 项 RCT^[15,17,19-20,25,28]

报道了 10 d IL-6,共纳入 344 例患者,试验组患者 10 d IL-6 明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-40.33$, $95\%CI=-59.55 \sim -21.11$, $P<0.0001$),各研究间存在高度异质性($I^2=98\%$, $P<0.00001$)。

2.3.4.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α):20 项研究中有 5 项 RCT^[15,17,19,25,27]报道了 10 d TNF- α ,共纳入 275 例患者,试验组患者 10 d TNF- α 明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-7.26$, $95\%CI=-11.31 \sim -3.21$, $P=0.0004$),各研究间存在高度异质性($I^2=87\%$, $P<0.00001$)。

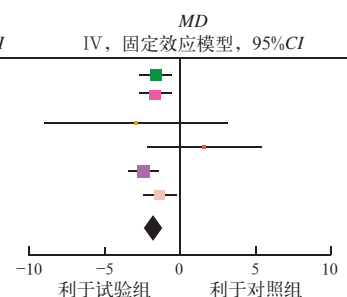
2.3.5 其他指标(图 7)

2.3.5.1 PCT:有 3 项 RCT^[18,20,30]报道了 5 d PCT,共纳入 159 例患者,试验组患者 5 d PCT 与对照组差异无统计学意义($MD=-1.57$, $95\%CI=-3.25 \sim 0.11$, $P=0.07$),且各研究间不存在明显异质性($I^2=22\%$, $P=0.28$)。

2.3.5.2 Lac:3 项 RCT^[20,22,28]报道了 7 d Lac,纳入 155 例患者,试验组患者 7 d Lac 明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-1.30$, $95\%CI=-1.91 \sim -0.68$,

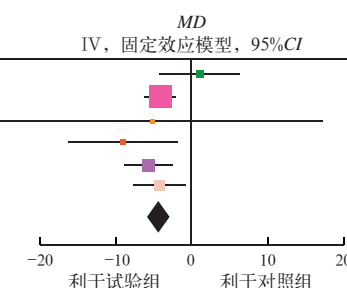
7dPT

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 固定效应模型, 95%CI	IV, 固定效应模型, 95%CI
郭楠 ^[11]	13.92	1.93	20	15.12	4.47	20	7.2	-1.20 [-3.33, 0.93]	
刘雪峰等 ^[16]	13.6	3.5	72	15.2	3.0	70	28.6	-1.60 [-2.67, -0.53]	
滕秀池 ^[20]	15.49	10.76	29	18.42	12.95	30	0.9	-2.93 [-9.00, 3.14]	
唐丽群等 ^[23]	17.53	9.44	26	15.89	2.56	20	2.3	1.64 [-2.16, 5.44]	
曾凡鹏等 ^[26]	11.7	1.1	38	14.1	2.7	34	34.7	-2.40 [-3.37, -1.43]	
洪峰 ^[27]	11.50	1.78	30	12.83	2.57	30	26.3	-1.33 [-2.45, -0.21]	
总计 (95%CI)			215			204	100.0	-1.72 [-2.29, -1.14]	
异质性检验: $Chi^2=5.78$, $df=5$ ($P=0.33$); $I^2=13\%$									
总体效应检验: $Z=5.87$ ($P<0.00001$)									



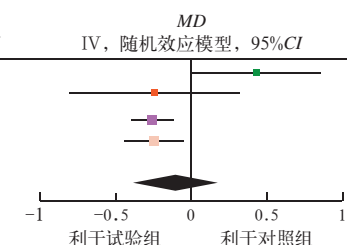
7dAPTT

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 固定效应模型, 95%CI	IV, 固定效应模型, 95%CI
郭楠 ^[11]	37.42	7.12	20	36.43	9.75	20	7.5	0.99 [-4.30, 6.28]	
刘雪峰等 ^[16]	30.5	6.4	72	34.7	6.2	70	48.9	-4.20 [-6.27, -2.13]	
滕秀池 ^[20]	59.46	41.37	29	64.67	45.88	30	0.4	-5.21 [-27.49, 17.07]	
唐丽群等 ^[23]	30.21	7.60	26	39.27	15.06	20	4.0	-9.06 [-16.28, -1.84]	
曾凡鹏等 ^[26]	35.7	5.7	38	41.4	7.6	34	21.4	-5.70 [-8.83, -2.57]	
洪峰 ^[27]	31.16	5.91	30	35.50	7.58	30	17.8	-4.34 [-7.78, -0.90]	
总计 (95%CI)			215			204	100.0	-4.36 [-5.81, -2.91]	
异质性检验: $Chi^2=6.29$, $df=5$ ($P=0.28$); $I^2=20\%$									
总体效应检验: $Z=5.89$ ($P<0.00001$)									



7dD-二聚体

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 随机效应模型, 95%CI	IV, 随机效应模型, 95%CI
郭楠 ^[11]	1.09	0.78	20	0.66	0.58	20	18.0	0.43 [0.00, 0.86]	
唐丽群等 ^[23]	4.58	1.21	26	4.82	0.69	20	12.9	-0.24 [-0.79, 0.31]	
曾凡鹏等 ^[26]	0.72	0.30	38	0.98	0.31	34	36.6	-0.26 [-0.40, -0.12]	
洪峰 ^[27]	0.94	0.29	30	1.19	0.47	30	32.5	-0.25 [-0.45, -0.05]	
总计 (95%CI)			114			104	100.0	-0.13 [-0.37, 0.11]	
异质性检验: $Tau^2=0.04$, $Chi^2=9.32$, $df=3$ ($P=0.03$); $I^2=68\%$									
总体效应检验: $Z=1.07$ ($P=0.29$)									



注: PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 5 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者凝血功能指标影响的 Meta 分析

$P<0.0001$),各研究间存在高度异质性($I^2=88\%$, $P=0.0002$)。

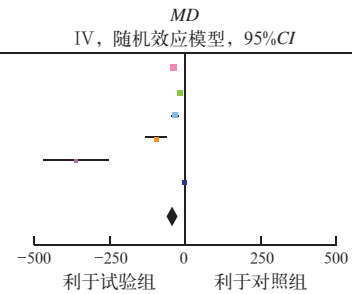
2.3.5.3 ICU住院时间:4项RCT^[14, 17, 23, 30]报道了ICU住院时间,共纳入189例患者,试验组患者ICU住院时间与对照组比较差异无统计学意义($MD=-4.02$, $95\%CI=-8.60\sim0.56$, $P=0.09$),各研究间存

在中度异质性($I^2=71\%$, $P=0.02$)。

2.4 发表偏倚评估(图8):应用漏斗图及Egger检验分别定性、定量评估主要观察指标的潜在发表偏倚,结果显示,19项报道了清热解毒、凉血散瘀法对脓毒症患者28d病死率影响的RCT研究基本呈“倒漏斗形”分布,无潜在发表偏倚($P=0.336$)。

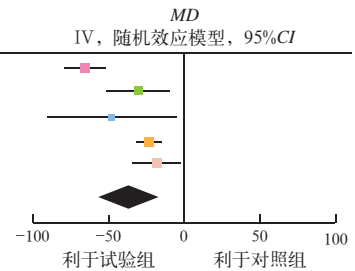
10dIL-6

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD IV, 随机效应模型, 95%CI
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
高翠翠 ^[15]	38.69	4.54	20	75.06	7.62	20	21.6	-36.37 [-40.26, -32.48]
吴艳春等 ^[17]	13.58	4.96	25	29.64	15.24	26	21.3	-16.06 [-22.23, -9.89]
王强 ^[19]	39.46	23.07	30	71.35	27.16	30	19.9	-31.89 [-44.46, -19.14]
滕秀池 ^[20]	105.60	45.25	29	199.49	86.57	30	12.6	-93.89 [-128.97, -58.81]
曾凡鹏等 ^[25]	707.65	308.92	34	1065.87	92.73	30	2.7	-358.22 [-467.23, -249.21]
杨国军等 ^[28]	24.36	3.96	35	29.33	3.98	35	21.9	-4.97 [-6.83, -3.11]
总计 (95%CI)	173			171			100.0	-40.33 [-59.55, -21.11]
异质性检验: $Tau^2=440.73$; $Chi^2=276.44$, $df=5$ ($P<0.00001$); $I^2=98\%$								
总体效益检验: $Z=4.11$ ($P<0.0001$)								



10dTNF-α

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD IV, 随机效应模型, 95%CI	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数			
高翠翠 ^[15]	18.38	5.39	20	31.60	3.17	20	22.6	-13.22 [-15.96, -10.48]	
吴艳春等 ^[17]	15.02	5.26	25	21.16	9.56	26	19.8	-6.14 [-10.35, -1.93]	
王强 ^[19]	19.79	15.67	30	29.43	18.02	30	11.9	-9.64 [-18.19, -1.09]	
曾凡鹏等 ^[25]	15.44	3.12	34	20.13	3.63	30	24.1	-4.69 [-6.36, -3.02]	
洪峰 ^[27]	28.17	4.42	30	31.82	7.84	30	21.6	-3.65 [-6.87, -0.43]	
总计 (95%CI)			139				136	100.0	-7.26 [-11.31, -3.21]
异质性检验: $Tau^2=16.97$; $Chi^2=31.17$, $df=4$ ($P<0.00001$); $I^2=87\%$									
总体效益检验: $Z=3.51$ ($P=0.0004$)									

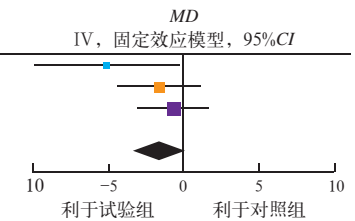


注: IL-6为白细胞介素-6, TNF-α为肿瘤坏死因子-α, MD为均数差, 95%CI为95%可信区间

图6 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者炎症因子影响的Meta分析

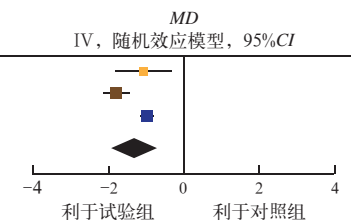
5dPCT

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD IV, 固定效应模型, 95%CI
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
肖超烈等 ^[18]	9.46	8.39	20	14.54	7.13	20	12.2	-5.08 [-9.91, -0.25]
滕秀池 ^[20]	11.21	4.95	29	12.82	5.86	30	37.0	-1.61 [-4.37, 1.15]
杜琨 ^[30]	12.7	5.4	30	13.4	3.8	30	50.8	-0.70 [-3.06, 1.66]
总计 (95%CI)	79			80			100.0	-1.57 [-3.25, 0.11]
异质性检验: $Chi^2=2.55, df=2 (P=0.28); I^2=22\%$								
总体效益检验: $Z=1.83(P=0.07)$								



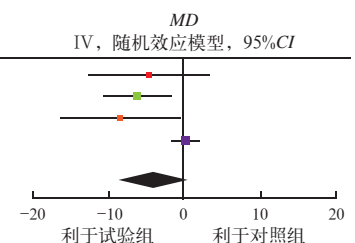
7dLac

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD IV, 随机效应模型, 95%CI
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
滕秀池 ^[20]	2.35	1.52	29	3.43	1.40	30	25.3	-1.08 [-1.83, -0.33]
陈树广 ^[22]	2.1	0.5	13	3.9	0.4	13	35.7	-1.80 [-2.15, -1.45]
杨国军等 ^[28]	1.52	0.32	35	2.50	0.43	35	39.0	-0.98 [-1.16, -0.80]
总计 (95%CI)	77			78			100.0	-1.30 [-1.91, -0.68]
异质性检验: $Tau^2=0.24$; $Chi^2=16.95$, $df=2$ ($P=0.0002$); $I^2=88\%$								
总体效益检验: $Z=4.14(P<0.0001)$								



ICU住院时间

研究或亚组	试验组			对照组			权重 (%)	MD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 随机效应模型, 95%CI	
于洋 ^[14]	10.13	4.94	15	14.76	15.91	17	17.8	-4.63	[-12.60, 3.34]
吴艳春等 ^[17]	17.68	9.14	25	23.88	7.22	26	28.0	-6.20	[-10.73, -1.67]
唐丽群等 ^[23]	16.55	12.62	26	24.89	14.31	20	17.9	-8.34	[-16.27, -0.41]
杜琨 ^[30]	12.25	3.21	30	12.14	4.25	30	36.3	0.11	[-1.80, -2.02]
总计 (95%CI)	96			93			100.0	-4.02	[-8.60, 0.56]
异质性检验: $Tau^2=14.11$; $Chi^2=10.29$, $df=3$ ($P=0.02$); $I^2=71\%$									
总体效益检验: $Z=1.72(P=0.09)$									



注: PCT为降钙素原, Lac为血乳酸, ICU为重症加强治疗病房, MD为均数差, 95%CI为95%可信区间

图7 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者PCT、Lac、ICU住院时间影响的Meta分析

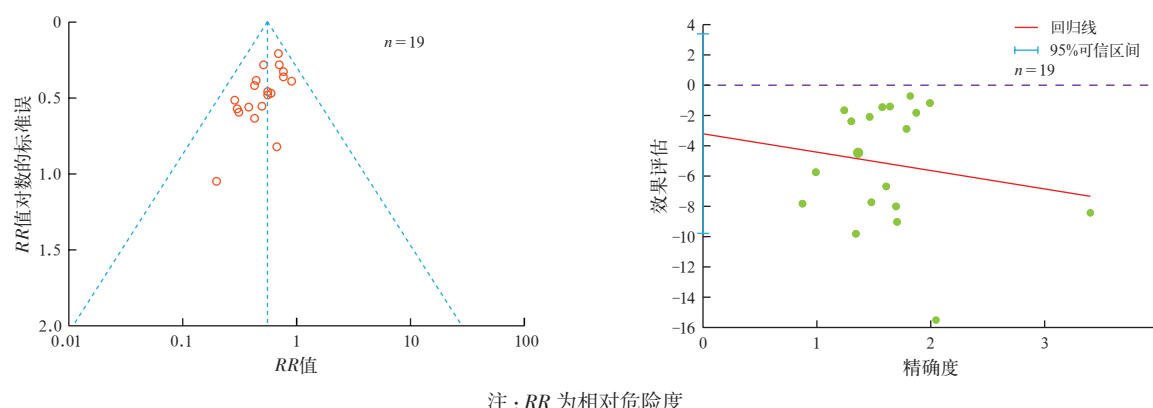


图8 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症患者 28 d 病死率影响的 Meta 分析纳入文献发表偏倚漏斗图(左)及 Egger 检验(右)

3 讨论

脓毒症是 ICU 的常见危急重症,常伴随肺、肾等多器官功能障碍,若进展为脓毒性休克,病死率明显增高。近年来现代医学治疗脓毒症取得很大突破,特别是机械通气、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、体外膜肺氧合(ECMO)等技术的逐步成熟,在器官功能维持方面取得了显著的疗效。然而,现代医学的综合治疗仍不能有效降低脓毒症的病死率。在如此背景下,中医药治疗脓毒症独辟蹊径,发挥了良好的临床疗效。本次 Meta 分析纳入中医药治疗脓毒症的 20 项 RCT 研究,结果表明,以“清热解毒”“凉血散瘀”为法的中医药治疗脓毒症效果显著,可降低脓毒症患者 28 d 病死率;缩短 PT、APTT,降低 D-二聚体水平,从而改善凝血功能;降低血 IL-10、TNF- α 等炎性因子水平,从而抑制全身炎症反应;降低 Lac 水平,从而有效改善组织和器官灌注不足。

现代医学证实:一方面,脓毒症时,内毒素主要成分脂多糖(LPS)可激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等多条信号通路,参与全身炎症反应,促使 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种促炎介质“瀑布样”释放,从而加重脓毒症;另一方面,脓毒症时,全身炎症反应促使凝血系统过度活化, D-二聚体显著升高,纤维蛋白溶解系统受到抑制,进一步促进炎性介质活化和释放,最终导致多器官功能损害及脓毒性休克^[31]。研究表明,中药血必净注射液可改善脓毒症患者凝血功能^[23]。中医并无“脓毒症”的病名,一般归为“外感热病”“厥证”“伤寒”“温病”等范畴,其病机为邪盛内陷,邪热炽盛,内闭外脱,正邪交争,阳气虚脱,阴津耗损^[32]。脓毒症并发凝血功能障碍时,热毒壅滞,郁而化热,热毒影响脏腑,水津代谢失调,血热壅滞血脉,血行不畅形成瘀血。如此“热”“毒”“瘀”并存又相互转化,从而阻滞脉络为患^[33]。治

疗当以清热解毒、凉血散瘀为法,行消散毒邪、疏通经络、化瘀解毒之功效。研究表明,采用凉血解毒、活血散瘀的方法可改善脓毒症凝血功能障碍^[34]。本次 Meta 分析表明,清热解毒、凉血散瘀法可有效调节脓毒症免疫反应,抑制过度全身炎症反应,改善微循环,减少微血栓形成风险,并最终降低病死率。

本次 Meta 分析纳入的 20 项 RCT 均为中文文献,其中 19 项为单中心 RCT, 1 项为多中心 RCT。所有研究均未提供临床注册号。偏倚风险评估表明, 11 项 RCT 风险未知, 9 项 RCT 高风险,提示纳入的 20 项 RCT 文献质量均较低,后期需要设计更规范、更大样本量的临床研究进一步证实。

综上所述,清热解毒、凉血散瘀法可减少脓毒症时炎性介质释放,改善凝血功能和组织器官灌注不足,降低 28 d 病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [4] 叶放, 陶帅, 徐吉敏, 等. 周仲瑛教授应用犀角地黄汤临床经验要素数据挖掘分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (10): 1577–1579. Ye F, Tao S, Xu JM, et al. Data mining for clinical experience elements of professor Zhou Zhong-ying in applying Rhino Horn and Rehmannia decoction [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25 (10): 1577–1579.
- [5] Higgins Julian PT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [EB/OL]. [2018-04-03].
- [6] Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, et al. Language bias in randomised controlled trials published in English and German [J]. Lancet, 1997, 350 (9074): 326–329. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02419-7.
- [7] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [8] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in

- meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7414): 557–560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- [9] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7 (3): 177–188. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.
- [10] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315 (7109): 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.
- [11] 郭楠. 益气扶正、化痰解毒法对脓毒症凝血功能障碍影响的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- Guo N. Clinical study of the effect of Yiqifuzheng and Huayujiedu method on coagulation disorder of sepsis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2008.
- [12] 赵锋利, 赵丽芸, 靳利利, 等. 复苏饮治疗重度脓毒症 73 例临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2008, 17 (7): 918–919. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2008.07.024.
- Zhao FL, Zhao LY, Jin LL, et al. Clinical observation on 73 cases of severe sepsis treated with Fusu decoction [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2008, 17 (7): 918–919. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2008.07.024.
- [13] 耿平, 夏仲芳, 顾健, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者早期高凝状态的干预作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (6): 346–349. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.007.
- Geng P, Xia ZF, Gu J, et al. Intervention of Xuebijing injection against early hypercoagulability in patients with severe sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2008, 15 (6): 346–349. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.007.
- [14] 于洋. 加味黄连解毒汤治疗脓毒症对多器官功能障碍影响的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- Yu Y. Clinical study of modified Huanglianjiedu decoction in treating sepsis on the effect of multiple organ dysfunction [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2009.
- [15] 高翠翠. 解毒活血法对脓毒症患者细胞因子及预后的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- Gao CC. TCM-WM therapy on cytokines and prognosis in patients with sepsis [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [16] 刘雪峰, 李文放, 赵良, 等. 血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (1): 20–23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.007.
- Liu XF, Li WF, Zhao L, et al. Clinical study of Xuebijing injection on protection of organ function of patients with severe sepsis in intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (1): 20–23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.007.
- [17] 吴艳春, 袁新旺, 王灵聪, 等. 解毒益气活血方治疗严重脓毒症的疗效观察 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35 (1): 23–25. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2011.01.012.
- Wu YC, Yuan XW, Wang LC, et al. Effect of Jiedu Yiqi Huoxue recipe in treating severe sepsis [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2011, 35 (1): 23–25. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2011.01.012.
- [18] 肖超烈, 黄海燕. 清热解毒通腑法治疗脓毒症的临床研究 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10 (26): 226–227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.26.174.
- Xiao CL, Huang HY. Clinical study on the treatment of sepsis with Qingre Jiedu Tongfu method [J]. *Guide China Med*, 2012, 10 (26): 226–227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.26.174.
- [19] 王强. 解毒通络法对脓毒症血管内皮细胞功能影响的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- Wang Q. The clinical studies of detoxification and collaterals on the function of the vascular endothelial cell of sepsis [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [20] 滕秀池. 清热解毒法干预脓毒症热证的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- Teng XC. A clinical study on Qingre Jiedu therapy in treatment of heat-toxin syndrome of sepsis [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2012.
- [21] 杨洞洞. 益气解毒法对脓毒症毒素内阻免疫调节的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- Yang DD. The clinical research of Qi-boosting and toxin resolving method on immune regulation against the patients of sepsis with blood stasis and toxin resistance [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [22] 陈树广. 痰热清注射液早期干预脓毒症的临床观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- Chen SG. Clinical observation of sepsis intervened by tanreqing injection in the early stage [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012.
- [23] 唐丽群, 彭娜, 潘志国, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (3): 132–136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.03.002.
- Tang LQ, Peng N, Pan ZG, et al. The effect of Xuebijing injection on the coagulation parameters and outcome of the patients with severe sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (3): 132–136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.03.002.
- [24] 陈浩, 田雨, 陈宝瑾, 等. 祛瘀解毒益气的方剂治疗严重脓毒症多中心随机对照临床研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27 (1): 37–39.
- Chen H, Tian Y, Chen BJ, et al. Treatment of severe sepsis by "Quyu Jiedu Yiqi decoction": a multi-center, randomized controlled clinical study [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2013, 27 (1): 37–39.
- [25] 曾凡鹏, 陈锦河, 陈冬莲. 养阴清热方对严重脓毒症患者免疫功能及预后的影响 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27 (1): 16–18. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.01.016.
- Zeng FP, Chen JH, Chen DL. Effects of Yangyingqingre decoction on immune function and prognosis in patients with severe sepsis [J]. *Chin J Clin Res*, 2014, 27 (1): 16–18. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.01.016.
- [26] 曾凡鹏, 冯祥兴, 陈冬莲. 清热化痰汤对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27 (7): 876–878. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.07.050.
- Zeng FP, Feng XX, Chen DL. Effect of Qingrehuayu decoction on coagulation function and prognosis of patients with severe sepsis [J]. *Chin J Clin Res*, 2014, 27 (7): 876–878. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2014.07.050.
- [27] 洪峰. 益气活血解毒法对脓毒症凝血指标影响的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- Hong F. Clinical study of Qi-boosting blood-quickening detoxifying effect on coagulation index in the patients with sepsis [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2015.
- [28] 杨国军, 曹敏, 邵绍妮, 等. 醒脑静对严重脓毒症疗效的观察 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44 (8): 88–91. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.027.
- Yang GJ, Cao M, Shao SK, et al. Observation on curative effect of injection Xingnaojing in severe sepsis [J]. *J Med Res*, 2015, 44 (8): 88–91. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.027.
- [29] 王醒, 吕海, 陈明祺, 等. 血必净注射液对脓毒症患者肾脏保护作用的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (5): 371–374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.010.
- Wang X, Lyu H, Chen MQ, et al. A clinical research on renal protective effect of Xuebijing injection in patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (5): 371–374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.010.
- [30] 杜琨. 张淑文教授学术思想与临床经验总结及复方清热颗粒对脓毒症湿热证炎症指标影响的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- Du K. Academic thoughts and clinical experience of professor Shuwen Zhang and clinical research on the effect of compound heat-clearing granules on the inflammatory index of damp-heat syndrome of sepsis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2016.
- [31] 熊旭东. 中西医结合治疗脓毒症现状与展望 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30 (8): 802–805.
- Xiong XD. Current status and prospect of integrative immunotherapy on pyaemia [J]. *Chin J Integr Trad West Med*, 2010, 30 (8): 802–805.
- [32] 肖秋生, 马明远, 张兴胜, 等. 针刺对脓毒症患者免疫功能及预后的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35 (7): 783–786. DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0783.
- Xiao QS, Ma MY, Zhang XS, et al. Effect of acupuncture on prognosis and immune function of sepsis patients [J]. *Chin J Integr Trad West Med*, 2015, 35 (7): 783–786. DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0783.
- [33] 何健卓, 张敏州, 王磊. 清热解毒法防治多器官功能障碍综合征炎症反应的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30 (8): 797–801.
- He JZ, Zhang MZ, Wang L. Progress on study of inflammatory reaction in multi-organ dysfunction syndrome prevention and treatment by Chinese medicine therapy of clearing-heat and detoxifying [J]. *Chin J Integr Trad West Med*, 2010, 30 (8): 797–801.
- [34] 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.
- Chen MQ, Lu J, Lyu H, et al. Effects of Xijiao Dihuang decoction on blood coagulation index and prognosis in patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (6): 568–572. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.003.