

参附注射液治疗脓毒性休克预后的系统综述及荟萃分析

秦宸媛¹, 廖姣姣², 张石默¹, 冯玉婷³, 刘珏¹, 陶立元^{2*}

1. 北京大学公共卫生学院, 北京 100191

2. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191

3. 北京中医药大学循证医学中心, 北京 100191

摘要 在循证医学层面探究在西医治疗基础上联合应用参附注射液治疗脓毒性休克的临床安全性和有效性。在 SinoMed、Embase、PubMed、Cochrane 数据库中查找关于参附注射液治疗脓毒性休克的随机对照试验(RCTs), 关键指标为 28 d 病死率、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、ICU 住院天数、血乳酸水平和血乳酸清除率, 荟萃分析使用的软件为 Review Manager 5.4 和 Stata 15.0。Meta 分析共纳入 43 项 RCTs, 结果显示, 与对照组(接受常规西医治疗)相比, 参附组(参附注射液联合常规西医治疗)脓毒性休克患者 28 d 病死率($RR=0.82$, $95\%CI: 0.70\sim 0.95$)、MODS 发生率($RR=0.67$, $95\%CI: 0.56\sim 0.81$)、ICU 住院天数($MD=-1.95$, $95\%CI: -2.61\sim -1.30$)、治疗后 6 h 的血乳酸水平($MD=-1.10$, $95\%CI: -1.47\sim -0.72$)、治疗后 24 h 的血乳酸水平($MD=-0.87$, $95\%CI: -1.12\sim -0.63$)均更低(均 $P<0.001$), 而参附组治疗后 24 h 血乳酸清除率($MD=9.79$, $95\%CI: 6.33\sim 13.25$)高于对照组($P<0.001$)。得出结论: 循证医学证据显示, 相较于常规西医疗法, 联合应用参附注射液可显著降低脓毒性休克患者 28 d 病死率、MODS 发生率、ICU 住院天数、治疗后 6 h 的血乳酸水平、治疗后 24 h 的血乳酸水平, 提高治疗后 24 h 的血乳酸清除率, 显著改善患者预后。

关键词 循证医学; 参附注射液; 脓毒性休克

脓毒性休克是指脓毒症伴有持续性低血压, 需血管加压药以维持平均动脉压(mean arterial pres-

sure, MAP) ≥ 65 mmHg, 并且尽管有足够的容量复苏, 但血清乳酸水平 >2 mmol/L^[1]。这一定义在实践

收稿日期: 2022-09-10; 修回日期: 2023-02-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(82004210)

作者简介: 秦宸媛, 博士研究生, 研究方向为健康大数据应用, 电子信箱: qincy@bjmu.edu.cn; 廖姣姣(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为临床研究方法学, 电子信箱: lelia_lj@163.com; 陶立元(通信作者), 研究员, 研究方向为中医药疗效评价方法学、临床流行病学、生物统计学和循证医学, 电子信箱: tendyly@163.com

引用格式: 秦宸媛, 廖姣姣, 张石默, 等. 参附注射液治疗脓毒性休克预后的系统综述及荟萃分析[J]. 科技导报, 2023, 41(23): 88-99; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.23.012

中被广泛使用,并作为许多临床试验纳入标准的基础。一项全球脓毒症负担研究估计,2017年全球共有4890万例脓毒症病例和1100万例脓毒症相关死亡^[2]。一旦确诊脓毒性休克,其病死率高达20%~30%^[3]。因此,及时、规范和综合性治疗对改善其临床预后意义重大。西医对脓毒性休克的治疗一般以早期液体复苏、积极控制感染和保护器官功能等支持治疗为主,而中医则主要从清热解毒、活血化瘀、扶正固本3方面治疗^[1]。参附注射液源于古方“参附汤”,是中药红参、附片的提取物,有效成分为人参皂苷和乌头碱^[4],具有益气、温阳、固脱之效,可治疗由于阳气暴脱所致的厥脱症。

目前,参附注射液越来越多地应用于脓毒性休克患者,但由于现有临床试验结论不一且样本量明显不足[各组患者例数超过50例的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)极少],尚无有力的循证医学证据对其临床疗效做出确切判定。因此,本研究拟利用系统综述与Meta分析整合现有研究证据,探究参附注射液联合常规西医疗法治疗脓毒性休克的安全性和有效性,以期为其临床应用提供可靠循证依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

2名研究者按照预先设计的方案在SinoMed、Embase、PubMed、Cochrane数据库中独立查找目标RCT。考虑到存在一定名词混用情况,本研究的关键词包括:(1)干预措施关键词,“参附”“参附针”“参附注射液”“参附注射剂”;(2)研究人群关键词,“脓毒症”“脓毒血症”“毒血症”“败血症”“严重脓毒症”“脓毒性休克”“脓毒症休克”“感染性休克”“感染性休克”。RCT发表时间为2022年2月28日之前。语种限制为中文和英文。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)临床上诊断为脓毒性休克的成年患者,年龄 ≥ 18 岁。具体诊断标准参考《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识》^[1],即“脓毒症伴有持续性低血压,需要血管加压药以维持MAP ≥ 65

mmHg,并且尽管有足够的容量复苏,但血清乳酸水平 > 2 mmol/L(18 mg/dL)”。(2)对照组采用常规西医疗法,主要包括给予液体复苏,补充血容量、积极控制感染、血管活性药物维持血压、纠正酸中毒、保护器官功能等西医对症综合治疗。参附组在对照组基础上加用参附注射液[华润三九(雅安)药业],给药方式为肌肉注射、静脉滴注或静脉注射。(3)研究以28 d病死率、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生率、ICU住院天数、治疗后6 h/24 h血乳酸(Lac)水平、24 h血乳酸清除率、不良反应发生率为结局指标。(4)仅纳入RCTs。

排除标准:与研究目的无关;无法获得全文或准确提取数据的研究;对于研究人群相同的研究,选择样本量最大的研究;未体现“随机”的类实验不纳入,无论是否采用盲法;摘要、综述、动物实验等研究;联合应用其他中药、中药制品(如血必净)或中医特有治疗手段的研究。

1.3 数据提取和质量评价

2位研究者使用自拟表提取纳入研究数据,包括:(1)纳入研究基本信息,如作者、发表年份、研究人群、各组的样本量、年龄分布等;(2)干预措施的具体细节和疗程;(3)结局指标测量数据;(4)其他相关信息。

使用Cochrane协作网“偏倚风险评估”工具2.0(the Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias 2.0)对纳入的RCTs进行质量评估^[5],包括6个领域的偏倚,每个领域的偏倚风险可分为低风险、有一定风险和高风险,整体偏倚风险由前5个领域偏倚综合得出^[6]。2位研究者独立评价并进行交叉核对,结果不一致则由第三人判定。

1.4 统计学分析

统计分析软件使用Review Manager 5.4和Stata 15.0。计数资料、计量资料分别采用相对危险度(RR)、均值差(MD)为效应指标并给出95%置信区间(95% CI)。结合Q检验和I²统计量评估研究间的异质性,当 $P > 0.10$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 时表明异质性不明显,采用固定效应模型;反之采用随机效应模型。采用漏斗图和Egger's检验分析潜在的发表偏倚,

$P_{Egger's} < 0.05$ 认为可能存在发表偏倚。使用逐项剔除的方法进行敏感性分析。

2 结果

2.1 筛选结果

研究者在不同数据库中初步查找到 800 篇 RCTs, 其中 SinoMed 690 篇、Embase 40 篇、PubMed 56 篇、Cochrane 14 篇。导入 EndNote 软件进行初步筛选后去掉重复研究 469 篇, 剩余 331 篇阅读题目和摘要。最终 43 项 RCTs, 3115 名脓毒性休克患者被纳入研究, 其中参附组 1567 例, 对照组 1548 例。RCTs 筛选流程如图 1 所示。

2.2 纳入研究基本特征及质量评价

43 项 RCTs, 3115 名脓毒性休克患者被纳入研究^[7-49], 绝大多数研究参附组与对照组人数介于 10~50 人, 且在研究对象进入研究前对其基线特征年龄、性别等情况进行评估, 基线资料在两组间均可比(表 1)。在纳入的 43 项研究中, 41 项研究的整体

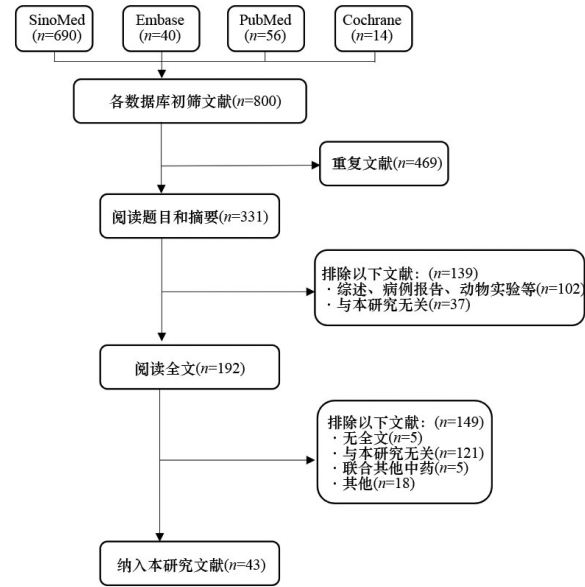


图 1 Meta 分析的 RCTs 筛选流程

偏倚被评估为“有一定风险”, 1 项研究为“高风险”, 1 项研究为“低风险”。偏倚风险评估结果如图 2 所示。

表 1 纳入研究基本特征

研究者及年份	样本量(T/C)	年龄/岁(T/C)	干预措施		结局指标
			参附组(T)	对照组(C)	
曹健华 2019 ^[35]	30/26	T:55.6±6.4 C:56.8±7.1	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	②③⑤
崔颖 2016 ^[36]	40/40	T:58.2±12.0 C:59.1±10.4	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 7 d 以 20 mL/h 持续静脉泵入)	常规西医疗法	①③
董桂英 2014 ^[31]	46/45	T:68.3 C:69.6	常规西医疗法+SFI(100 mL 静脉滴注)	常规西医疗法	①
郝浩 2017 ^[17]	24/22	T:67.4±11.5 C:67.1±14.9	常规西医疗法+SFI(100 mL 静滴, 10 min 内滴注完毕)	常规西医疗法	④⑤
黄小洵 2015 ^[45]	20/20	T:55±6 C:57±8	常规西医疗法+SFI(100 mL 于 2 h 内维持泵入 qd 7d)	常规西医疗法	①③④⑤
赖志珍 2018 ^[15]	25/25	T:55.4±17.5 C:50.2±13.6	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 2 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①③
雷贤 2016 ^[20]	30/30	T:65.4±13.1 C:64.5±12.2	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①
李春玲 2014 ^[34]	34/34	T:34.8±19.2 C:6.50±21.6	常规西医疗法+SFI(50 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	②
李茂琴 2015 ^[46]	42/42	T:54.9±14.7 C:57.5±16.1	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 7 d)	常规西医疗法	①③④⑤

表1 纳入研究基本特征(续)

研究者及年份	样本量(T/C)	年龄/岁(T/C)	干预措施		结局指标
			参附组(T)	对照组(C)	
李梅玲 2019 ^[48]	25/25	T:67.6±14.5 C:68.8±15.8	常规西医疗法+SFI(60 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①
李平 2021 ^[24]	30/30	T:54.1±12.5 C:52.5±13.7	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	④⑤
刘伟盛 2012 ^[23]	28/26	T:57±13 C:55±10	常规西医疗法+SFI(首次 50 mL 静注, 后予 10 mL/h 维持泵入)	常规西医疗法	⑤
刘卫明 2014 ^[22]	54/54	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(先缓慢注射 50 mL, 后予 100 mL 静脉泵入)	常规西医疗法	④
刘阳 2017 ^[49]	30/30	T:66.7±5.8 C:66.6±5.5	常规西医疗法+SFI(100 mL q12 h 静脉滴注)	常规西医疗法	④⑤
龙鼎 2015 ^[32]	80/70	T:57.3±15.6 C:55.8±13.9	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	⑤
吕国焰 2013 ^[12]	27/25	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(1 mL/kg)	常规西医疗法	⑤
莫绮君 2017 ^[9]	20/20	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(10 mL/h 持续泵入 48 h)	常规西医疗法	①③④⑤
欧阳礼平 2014 ^[33]	30/30	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(20 mL tid 24 h 静脉推注)	常规西医疗法	⑤
乔宋璇 2016 ^[14]	28/27	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(50 mL 在 10 min 内静推完毕, 后 4 mL/h 速度持续泵入 24 h)	常规西医疗法	⑥
桑珍珍 2019 ^[44]	50/52	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①③
田鲜美 2017 ^[38]	40/40	T:51.5±19.3 C:50.7±19.0	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	⑤⑥
王超 2017 ^[40]	58/58	T:53.1±5.4 C: 52.7±5.6	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 7 d 以 20 mL/h 静脉泵入)	常规西医疗法	①
王春林 2014 ^[10]	22/21	T:58±19 C:60±22	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 21 d 静脉滴注)	常规西医疗法	⑤⑥
王俊英 2015 ^[8]	10/10	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(50 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	⑤
王亮 2015 ^[37]	15/15	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(50 mL bid 静脉泵入)	常规西医疗法	⑤
王世伟 2021 ^[7]	20/20	T:61.0±9.4 C: 51.6±17.1	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 5 d)	常规西医疗法	①
王晓玲 2016 ^[27]	60/60	T:45.9±9.4 C:45.7±9.6	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 7 d 以 20 mL/h 静脉泵入)	常规西医疗法	②
韦宜宾 2021 ^[29]	27/27	T:63.4±11.9 C:63.1±11.8	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	④

表1 纳入研究基本特征(续)

研究者及年份	样本量(T/C)	年龄/岁(T/C)	干预措施		结局指标
			参附组(T)	对照组(C)	
吴德军 2014 ^[28]	42/39	T:49.2±16.5 C:48.6±16.2	常规西医疗法+SFI(60 mL qd 静脉泵入)	常规西医疗法	④
肖阳春 2017 ^[39]	36/35	T:65.7±12.2 C:66.4±13.8	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 5 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①③⑤⑥
徐盈 2012 ^[47]	48/50	T:57±7 C:60±8	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 以 30 mL/h 静脉泵入)	常规西医疗法	②④
尹明新 2017 ^[18]	30/30	T:58.5±6.3 C:59.1±5.5	常规西医疗法+SFI(100 mL q12 h 静脉滴注)	常规西医疗法	④
于辉 2018 ^[26]	47/47	T:52.3±11.5 C:53.2±12.4	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 2 d 静脉滴注)	常规西医疗法	②⑤
岳胜 2017 ^[30]	15/15	T:70.2±5.8 C:72.4±6.51	常规西医疗法+SFI(100 mL bid 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	④⑤
张军民 2019 ^[41]	58/58	T:55.3±4.6 C:52.2±5.5	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	①③⑥
张诗元 2017 ^[21]	36/35	T:71.4±9.2 C:69.4±10.4	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①③⑥
张伟军 2015 ^[13]	22/19	T:NE/NE C:NE/NE	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	④
张莹 2019 ^[42]	48/44	T:45.6±3.4 C:45.5±3.3	常规西医疗法+SFI(100 mL 静脉滴注)	常规西医疗法	④⑤
郑毅 2014 ^[11]	38/40	T:70.3±9.6 C:69.5±10.1	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 7 d 静脉滴注)	常规西医疗法	①⑤
周玉玲 2019 ^[43]	7/7	T:69.8±10.2 C:71.3±8.5	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 5 d 静脉滴注)	常规西医疗法	④⑤
朱莉 2015 ^[25]	58/60	T:46.8±8.9 C:46.0±8.4	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 5 d)	常规西医疗法	⑤
马建生 2013 ^[16]	30/30	T:50.7±6.6 C:51.2±6.3	常规西医疗法+SFI(首次 60 mL 静注,再 60 mL 20 mL/h 泵入)	常规西医疗法	①③
周蕾 2013 ^[19]	36/39	T:69.7±13.4 C:67.4±15.8	常规西医疗法+SFI(100 mL qd 静脉滴注)	常规西医疗法	①⑥

注:T为参附组,C为对照组;SFI为参附注射液;结局指标:①—28 d病死率,②—MODS发生率,③—ICU住院天数,④—治疗后6 h血乳酸水平,⑤—治疗后24 h血乳酸水平,⑥—治疗后24 h血乳酸清除率。

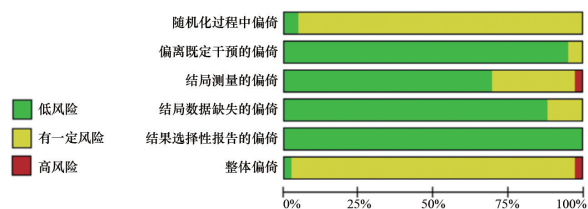


图2 偏倚风险评估图

2.3 研究结果

2.3.1 28 d病死率

17篇RCTs比较了参附组和对照组脓毒性休克患者治疗后28 d病死率的差异,包括参附组和对照组各650例(图3)。研究资料具有同质性($P=0.35$, $I^2=9\%$),故采用固定效应模型。结果显示两组间差异

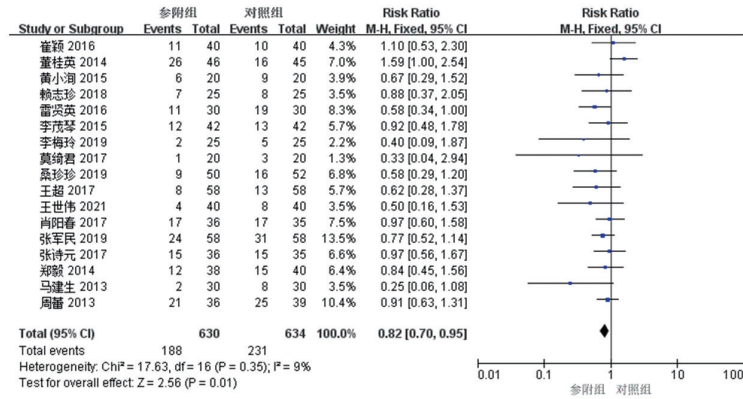


图3 28 d病死率森林图

有统计学意义 ($RR=0.82$, 95%CI 为 $0.70\sim 0.95$, $P=0.01$), 表明常规西医疗法联合参附注射液治疗能降低脓毒性休克患者 28 d 病死率。漏斗图分布不均, $P_{Egger's} < 0.05$, 提示可能存在发表偏倚(图 4(a))。

2.3.2 MODS 发生率

5 篇 RCTs 比较了参附组和对照组脓毒性休克患者治疗后 MODS 发生率的差异, 包括参附组 219

例, 对照组 217 例(图 5), 研究资料具有同质性 ($P=0.65$, $I^2=0\%$), 固定效应模型荟萃结果显示参附组与对照组组间差异有统计学意义 ($RR=0.67$, 95%CI 为 $0.56\sim 0.81$, $P < 0.001$), 表明常规西医疗法联合参附注射液治疗能降低脓毒性休克患者 MODS 发生率。漏斗图分布较均匀, $P_{Egger's} = 0.062$, 提示存在发表偏倚的可能性较小(图 4(b))。

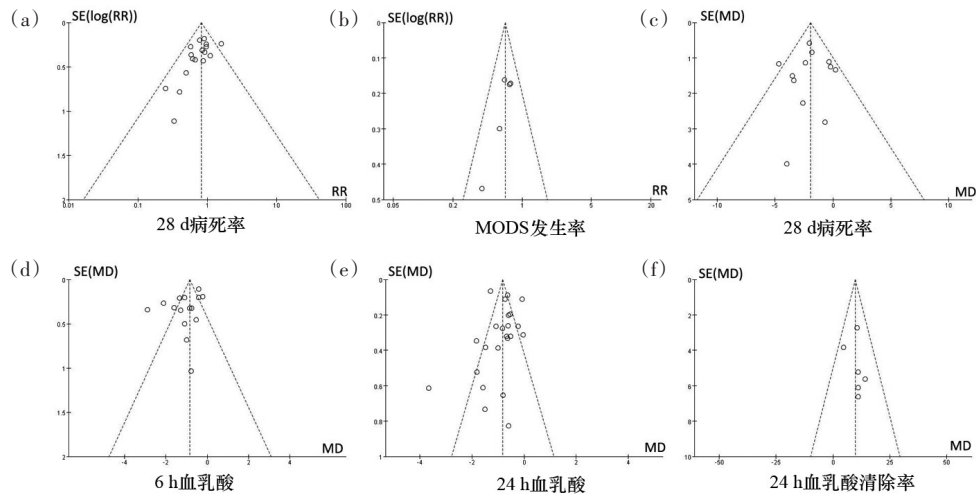


图4 病死率、MODS 发生率、血乳酸和清除率指标发表偏倚漏斗图

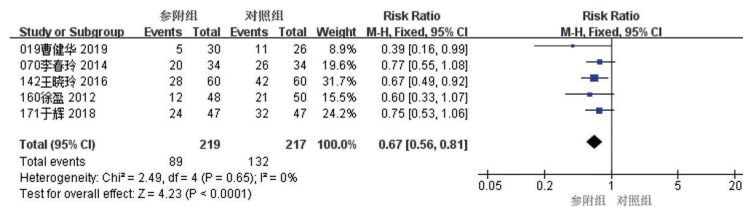


图5 MODS 发生率森林图

2.3.3 ICU住院天数

12篇RCTs比较了参附组 and 对照组脓毒性休克患者ICU住院天数的差异,包括参附组411例,对照组409例(图6)。采用固定效应模型(异质性检验: $P=0.19, I^2=25%$)进行荟萃分析,结果提示参附组病例ICU住院天数显著低于对照组,且差异有统计学意义($MD=-1.95, 95%CI$ 为 $-2.61\sim-1.30, P<0.001$),表明西医常规疗法联合参附注射液治疗能显著减少脓毒性休克患者的ICU住院天数。漏斗图分布较均匀, $P_{Egger's}=0.805$,提示存在发表偏倚的可能性较小(图4(c))。

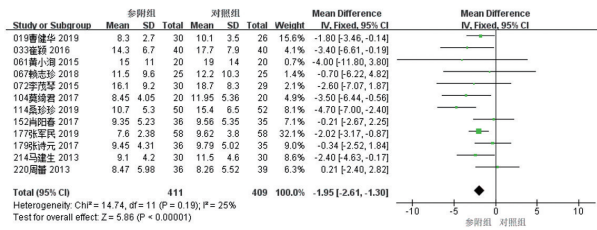


图6 ICU住院天数森林图

2.3.4 治疗后6 h血乳酸水平

15篇RCTs比较了参附组 and 对照组脓毒性休克患者治疗后6 h血乳酸(Lac)水平的差异,包括参附组459例,对照组449例(图7)。采用随机效应模型(异质性检验: $P<0.001, I^2=86%$)进行荟萃分析,结果提示两组间差异有统计学意义($MD=-1.10, 95%CI$ 为 $-1.47\sim-0.72, P<0.001$),表明西医常

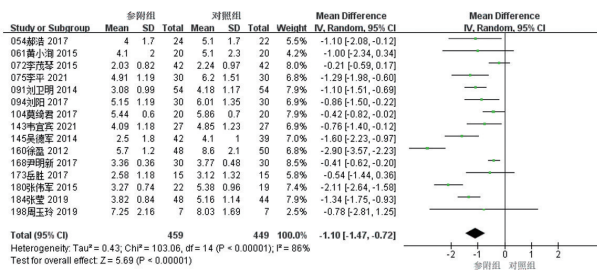


图7 治疗后6 h血乳酸水平森林图

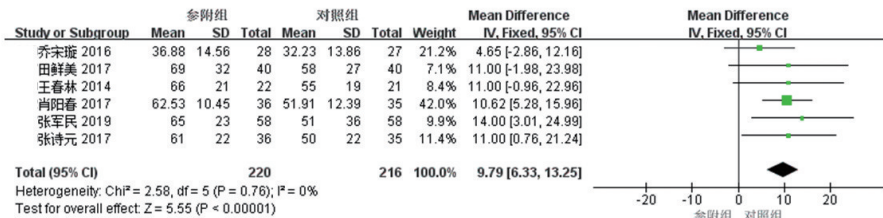


图9 治疗后24 h血乳酸清除率森林图

规疗法联合参附注射液治疗能显著降低脓毒性休克患者治疗后6 h血乳酸水平。漏斗图分布较均匀, $P_{Egger's}=0.378$,提示存在发表偏倚的可能性较小(图4(d))。

2.3.5 治疗后24 h血乳酸水平

23篇RCTs比较了参附组 and 对照组脓毒性休克患者治疗后24 h血乳酸(Lac)水平的差异,包括参附组731例,对照组705例(图8)。研究资料不具有同质性($P<0.001, I^2=86%$),故用随机效应模型进行荟萃。结果提示,与对照组相比,常规西医疗法联合参附注射液治疗能显著降低脓毒性休克患者治疗后24 h血乳酸水平,且两组间差异有统计学意义($MD=-0.87, 95%CI$ 为 $-1.12\sim-0.63, P<0.001$)。漏斗图分布较均匀, $P_{Egger's}=0.834$,提示存在发表偏倚的可能性较小(图4(e))。

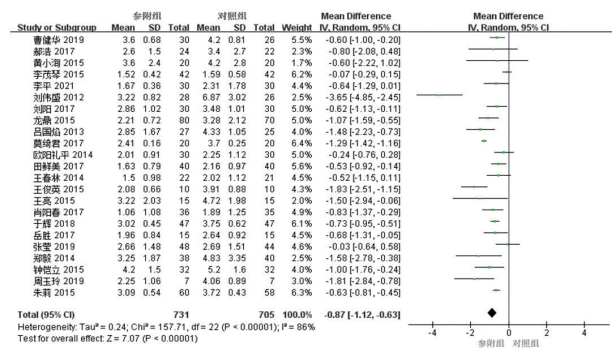


图8 治疗后24 h血乳酸水平森林图

2.3.6 治疗后24 h血乳酸清除率

6篇RCTs比较了参附组 and 对照组脓毒性休克患者治疗后24 h血乳酸清除率的差异,包括参附组220例,对照组216例(图9),研究资料具有同质性($P=0.76, I^2=0%$),采用随机效应模型。结果显示两组间差异有统计学意义($MD=9.79, 95%CI$ 为 $6.33\sim13.25, P<0.001$),表明常规西医疗法联合参附注射液治疗能显著提高脓毒性休克患者治疗后24 h血乳酸清除率。漏斗图分布不均, $P_{Egger's}<0.05$,提示可能存在发表偏倚(图4(f))。

2.3.7 不良反应

仅4篇RCTs研究报道了参附注射液治疗脓毒性休克患者可能出现的不良反应,包括心率加快(3/33)^[50]、胃肠道反应(4/84)^[51-52]、头晕头痛(4/135)^[51-53]、皮疹(3/97)^[51, 53]、肝肾功能异常(2/33)^[50],但其发生率在各研究中的组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 发表偏倚

各结局指标的漏斗图与 Egger's 检验显示,28 d病死率、治疗后24 h血乳酸清除率可能存在发表偏倚;其他指标,即MODS发生率、ICU住院天数、治疗后6 h/24 h血乳酸水平、不良反应发生率存在发表偏倚的可能性较小。

2.5 亚组分析与敏感性分析

按照各研究参附组样本量大小(S1亚组 $n\leq 30$ 和S2亚组 $n>30$)进行亚组分析。结果表明,除28 d病死率在S2亚组中组间差异无统计学意义($RR_{S2}=0.90$,95%CI为0.76~1.06, $P>0.05$),其余指标在各亚组中参附组表现仍优于对照组。与S2亚组相比,联合参附注射液对降低患者治疗后24 h血乳酸水平的效果在S1亚组中更为显著($MD_{S1}=-1.06$ vs $MD_{S2}=-0.62$, $P_{组间}=0.04$)。其余指标各亚组间差异无统计学意义(均 $P_{组间}>0.05$)。

按照研究时间(D1亚组 ≤ 2016 年和D2亚组 > 2016 年)进行亚组分析,结果表明,除28 d病死率在D1亚组中组间差异无统计学意义($RR_{D1}=0.88$,95%CI为0.71~1.08, $P>0.05$),其余指标在各亚组中参附组表现仍优于对照组。MODS发生率、ICU住院天数、治疗后6 h的血乳酸水平、治疗后24 h的血乳酸水平和治疗后24 h的血乳酸清除率各亚组间差异无统计学意义(均 $P_{组间}>0.05$)。

敏感性分析结果显示,当某一项研究被剔除时,上述指标的汇总效应值与原效应值没有显著差异,本研究结果较为稳健。

3 讨论

为探究在西医治疗基础上联合应用参附注射液治疗脓毒性休克的临床安全性和有效性,本研究

对7个临床预后和安全性相关指标进行了荟萃分析与描述性研究。研究结果表明,联合应用参附注射液对于脓毒性患者临床预后的改善效果明显优于单用常规西医疗法,可显著降低脓毒性休克患者28 d病死率、MODS发生率、ICU住院天数、治疗后6 h的血乳酸水平、治疗后24 h的血乳酸水平和提高治疗后24 h的血乳酸清除率,在实际临床治疗时可在基础西医治疗的基础上将参附注射液也作为治疗手段之一。

参附注射液是由中药红参、附片的提取物制成,有效化学成分为人参皂苷和乌头类生物碱^[54]。现代药理研究表明,人参皂苷有调节中枢神经系统功能、调节心率、增加冠脉血流量、抑制心肌细胞膜钠钾泵、提高心功能、保障内皮细胞功能、调节微循环、提高免疫等功能。乌头类生物碱具有明显的强心、抗感染、止痛、调节免疫功能的作用^[55]。

3.1 28 d病死率、ICU住院天数

近年来,尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步,脓毒性休克的病死率仍高达20%~30%^[3]。有研究发现,当出现脓毒症心肌抑制时病死率上升至70%^[56],脓毒症诱导的心肌抑制是影响脓症患者死亡率的一大因素^[57]。研究表明参附注射液可作用于心肌组织的 β 受体并抑制心肌细胞膜上的三磷酸腺苷酶增强心肌收缩力^[58],可以恢复心肌细胞的钠-钾-ATP酶活性,改善心功能障碍^[59],促进氧输送及利用,从而可能改善脓毒症休克患者的预后^[60],降低病死率及ICU住院天数。一项Meta分析结果显示,参附注射液在降低脓症患者病死率方面表现出较好的效果^[61],与本研究中“常规西医疗法联合参附注射液治疗能降低脓毒性休克患者28 d病死率”结果相一致。但其仅对纳入的7篇RCTs中两组间24 h、72 h、14 d、28 d病死率进行描述性评价。本研究聚焦一个时点指标,对17篇RCTs的28 d病死率进行荟萃分析,结果论证强度更高。于辉等^[62]的一项Meta分析结果表明,采用参附注射液治疗能缩短脓症患者ICU住院时间,与本研究结果相一致。ICU住院时间可以综合反映出临床治疗的效果,其缩短与患者微循环状态改善、多器官功能改善之间有一定的关系。

3.2 MODS 发生率

本研究中,常规西医疗法联合参附注射液治疗能降低脓毒性休克患者 MODS 发生率。有研究表明,免疫功能下降是 MODS 发生发展的基础,感染是其主要诱因,微循环异常和凝血功能紊乱是其发生的重要环节^[55]。参附注射液通过清除自由基、抑制炎症反应、调节免疫机制、改善机体的促凝状态等多个脏器发挥作用,这可能是其降低脓毒症患者 MODS 发生率的机制之一。

3.3 治疗后 6 h 血乳酸水平、治疗后 24 h 血乳酸水平、治疗后 24 h 血乳酸清除率

参附注射液能够有效纠正酸中毒^[63]。动物实验表明乌头碱的活性成分具有兴奋 α 肾上腺素能受体的作用,从而缓解脓毒症患者的血管麻痹状态改善微循环^[61]。另外,还有研究发现参附注射液能够保护脓毒症患者的肺功能^[64],减轻肺损伤,有利于增加肺部气体交换。所以,参附注射液能够增加微循环血供及氧供,促使机体氧供需平衡,有助于降低脓症患者血乳酸水平。Meta 分析研究同样证实参附注射液可有效降低脓症患者血乳酸水平^[61-62]。本研究中脓症患者治疗后 6 h/24 h 血乳酸水平降低,治疗后 24 h 血乳酸清除率升高,同样提示参附注射液能够改善微循环缺血缺氧状态,对脓症患者起到有益的治疗作用,有效缓解病情进展。

3.4 不良反应

作为一种中药提取物,参附注射液药物成分较为复杂,临床使用过程中可能会出现一系列不良反应,但现阶段的 RCTs 对此报告不足。本次 Meta 分析中,仅有 4 篇 RCTs 报道了参附注射液治疗脓毒性休克患者可能出现的不良反应,包括心率加快、胃肠道反应、头晕头痛、皮疹、肝肾功能异常,但其发生率在各研究中的组间差异并无统计学意义^[50-53]。根据参附注射液上市后安全性集中监测结果,包含全国 28 家医院内 30106 例患者的真实世界研究显示,其不良反应/事件累积发生率为 0.76%,发生率为“罕见”,状态均为“一般”,无“严重”不良反应/事件。

3.5 中西医结合及中医药国际化

中西医结合疗法是中国医药卫生事业的重要

特征和显著优势,如青蒿素治疗疟疾等为维护和促进人类健康做了较大的贡献^[65]。本研究可为参附注射液的临床疗效提供较为可靠的循证医学证据,研究表明西医常规治疗联合应用参附注射液可有效改善脓毒性休克患者的预后。

促进中药标准化、高质量发展对于提高中医药的国际竞争力至关重要。《“十四五”中医药发展规划》提出进一步完善中医药参与公共卫生应急响应机制,从组织管理到专家组成、技术方案等方面均有中医药相关人员和内容,在健康中国建设中充分发挥独特优势^[66-69]。

3.6 局限性

本研究仍存在一些局限性。首先,纳入原始研究的样本量小、研究细节描述不足,导致方法学质量普遍较低,影响荟萃结果的论证强度。其次,本研究虽然尽可能收集有关研究,但考虑到纳入的 RCTs 均为中文且阴性结果难以发表,发表偏倚难以避免。另外,纳入研究还存在常规疗法不完全相同的问题。受纳入研究数量和质量所限,对于不良反应的报告不足。

4 结论

相较于常规西医疗法,联合应用参附注射液可显著降低脓毒性休克患者 28 d 病死率、MODS 发生率、ICU 住院天数、治疗后 6 h 血乳酸水平、治疗后 24 h 血乳酸水平和提高治疗后 24 h 的血乳酸清除率,改善脓毒性休克患者预后。在实际临床治疗时可根据患者实际情况将参附注射液作为治疗手段之一。但受纳入原始研究数量和质量所限,未来仍需更多高质量、多中心、大样本量 RCTs 的进一步验证,并开展相关基础机制研究。

参考文献 (References)

- [1] 李志军, 王东强, 李银平. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(11): 1317-1323.
- [2] Fleischmann S C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis:

- Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [3] Angus D C, Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369(9): 840-851.
- [4] Yang H, Liu L, Gao W, et al. Direct and comprehensive analysis of ginsenosides and diterpene alkaloids in Shenfu injection by combinatory liquid chromatography-mass spectrometric techniques[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, 92(14): 13-21.
- [5] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *The British Medical Journal*, 2019, 366: 14898.
- [6] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评估工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(6): 737-744.
- [7] 王世伟, 吕丹, 龚好, 等. 参附联合维生素 C 对脓毒性休克患者血管内皮损伤的保护作用研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(10): 641-646.
- [8] 王俊英, 谯明, 彭艳, 等. 参附注射液对感染性休克(高排低阻证)血流动力学及组织灌注改善作用的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015(10): 1827-1828.
- [9] 莫绮君, 陈柳萍, 黄海燕. 参附注射液对感染性休克患者的心功能影响及预后观察[J]. *黑龙江医药*, 2017, 30(6): 1261-1263.
- [10] 王春林. 参附注射液对感染性休克患者心功能及组织灌注的影响[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(12): 2279-2280.
- [11] 郑毅, 潘陈为. 参附注射液对感染性休克患者氧代谢促进作用[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 2770-2772.
- [12] 吕国焰, 卓道勤, 熊尚全, 等. 参附注射液对感染性休克患者氧代谢的影响[J]. *江西中医学院学报*, 2013, 25(1): 30-32.
- [13] 张伟军. 参附注射液对感染性休克患者早期乳酸清除率的影响[J]. *甘肃医药*, 2015, 34(1): 56-57.
- [14] 乔宋璇, 卓道勤, 张丹阳, 等. 参附注射液对感染性休克早期微循环的影响[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(1): 135-136.
- [15] 赖志珍, 孟建标, 胡马洪, 等. 参附注射液对脓毒性休克低心排患者血流动力学和心肌损伤标志物的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(8): 641-644.
- [16] 马建生, 杨晓丽. 参附注射液对脓毒性休克患者内皮细胞功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(13): 3244-3245.
- [17] 郝浩, 孔立, 韩宁, 等. 参附注射液对脓毒性休克血流动力学及多糖包被的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(11): 2437-2440.
- [18] 尹明新, 孔立, 范开亮, 等. 参附注射液对脓毒症休克患者早期容量复苏组织灌注的影响[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(4): 666-668.
- [19] 周蕾, 张蔚, 陈晓卫, 等. 参附注射液对脓毒症休克患者组织灌注和全身氧代谢的影响[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(9): 1505-1507.
- [20] 雷贤英, 李雨昕. 参附注射液对 ICU 感染性休克患者肝功能的影响研究[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(5): 135-136.
- [21] 张诗元. 参附注射液改善脓毒症休克的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(6): 1034-1038.
- [22] 刘卫明, 梁桥安, 金同新, 等. 参附注射液联合去甲肾上腺素在治疗感染性休克中的临床应用[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(8): 1550-1552.
- [23] 刘伟盛, 伍方红, 余苏琼. 参附注射液联合去甲肾上腺素治疗脓毒症休克 28 例疗效观察[J]. *中医药导报*, 2012, 18(5): 98-99.
- [24] 李平, 刘八一, 傅进艺. 参附注射液联合乌司他丁对感染性休克患者乳酸的影响[J]. *陕西中医*, 2012, 33(10): 1337.
- [25] 朱莉, 金旒. 参附注射液联合西药治疗感染性休克临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11): 2801-2803.
- [26] 于辉, 张菊明, 欧阳蓓蕾. 参附注射液联合小剂量糖皮质激素治疗感染性休克的临床效果分析[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(7): 1280-1283.
- [27] 王晓玲, 宋政, 潘振球. 参附注射液配合西医常规治疗感染性休克的临床疗效[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21): 2976-2978.
- [28] 吴德军. 参附注射液应用于脓毒症休克治疗的临床效果分析[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(4): 937-939.
- [29] 韦宜宾, 吴瑕, 蒙竹韵, 等. 参附注射液用于脓毒症休克早期复苏的疗效分析及对呼气末二氧化碳的影响[J]. *中医药学报*, 2021, 49(10): 67-71.
- [30] 岳胜, 朱平, 岳磊, 等. 参附注射液在感染性休克的疗效分析[J]. *北方药学*, 2017, 14(1): 100-101.
- [31] 董桂英, 申彪. 参附注射液在感染性休克早期集束化治疗中的作用[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(5): 944-945.
- [32] 龙鼎, 喻莉, 张远超, 等. 参附注射液在感染性休克中临床疗效的观察[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(8): 835-836.
- [33] 欧阳礼平. 参附注射液在脓毒症休克中的应用观察[J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(30): 21-22.

- [34] 李春玲, 陈静. 参附注射液在ICU脓毒症患者救治中的应用[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 608-609.
- [35] 曹健华. 参附注射液治疗感染性休克的临床疗效分析[J]. 中外医疗, 2019, 38(32): 121-123.
- [36] 崔颖, 戴琳琳. 参附注射液治疗感染性休克疗效及对血流动力学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2120-2122.
- [37] 王亮, 陆莉君. 参附注射液治疗感染性休克临床疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(4): 863-864.
- [38] 田鲜美, 王玫, 任传云, 等. 参附注射液治疗脓毒症休克(阳脱证)的临床疗效观察[J]. 北京中医药, 2017, 36(1): 88-91.
- [39] 肖阳春, 李岩, 王国庆, 等. 参附注射液治疗脓毒症休克患者临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1665-1667.
- [40] 王超, 吴蓓蓓. 参附注射液治疗重症感染性休克的疗效观察及对血乳酸、炎性因子的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(22): 3393-3397.
- [41] 张军民. 观察参附注射液治疗感染性休克的有效性[J]. 医学食疗与健康, 2019(6): 126-127.
- [42] 张莹, 李星, 陈琳. 基于早期集束化治疗中应用参附注射液对脓毒性休克的治疗效果探讨[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(2): 144-147.
- [43] 周玉玲, 罗真春, 刘坤, 等. 利用PICCO技术观察参附注射液治疗难治性脓毒性休克的临床观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 1067-1069.
- [44] 桑珍珍, 高杰, 贾春梅, 等. 氢化可的松联合参附注射液治疗脓毒症休克的疗效[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2895-2899.
- [45] 黄小洵, 谢昌联, 孟繁甦, 等. 应用PICCO评估参附注射液对感染性休克患者血流动力学的影响及预后[J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 52-53.
- [46] 李茂琴, 潘翠改, 王晓猛, 等. 早期目标导向治疗基础上联合参附注射液对感染性休克患者器官功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 202-206.
- [47] 徐盈, 陈必勤, 钟玲, 等. 中西医结合治疗脓毒性休克早期复苏的干预研究[J]. 卫生软科学, 2012, 26(6): 578-580.
- [48] 李梅玲, 潘婷婷, 吕玲玲, 等. 中医辨证施治联合标准集束化方案治疗脓毒性休克患者的临床疗效[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(7): 852-856.
- [49] 刘阳, 孔立, 范开亮, 等. PICCO监测下参附注射液对脓毒症休克早期血流动力学的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 1993-1995.
- [50] 黄鹏, 黄寨, 秦文波, 等. 探讨参附注射液应用治疗重症感染性休克的临床疗效及安全性[J]. 中医学报, 2019(增刊2): 23.
- [51] 叶志桥, 余青, 曾萍, 等. 参附注射液联合左卡尼汀对脓毒症休克合并心肌损伤(心肾阳虚型)患者的临床疗效观察[J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2020, 10(24): 32-35.
- [52] 李小霞, 单艳华, 罗淞元, 等. 参附注射液联合替加环素治疗脓毒症休克对患者炎性介质及血流动力学的影响[J]. 临床医学, 2021, 41(2): 118-120.
- [53] 徐帅, 叶和军. 参附注射液联合氢化可的松注射液治疗脓毒症休克效果观察[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(22): 37-38.
- [54] 张文喜, 段达荣, 张震宇, 等. 参附注射液联合低分子肝素对小儿脓毒症血症血浆NT-ProBNP、Cys、凝血功能和预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2): 61-65.
- [55] 祝琳, 王慧, 郝海燕, 等. 参附注射液治疗老年多器官功能不全综合征的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 215-218.
- [56] Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: A Spanish multicentre study[J]. Critical Care, 2008, 12(6): R158.
- [57] 赵志伶, 樊巧鹰, 汪宗昱, 等. 脓毒症心肌抑制的临床表现及发病机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 525-528.
- [58] 裴强, 赵习德, 桑文凤. 参附注射液治疗阳气虚型慢性心力衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 315-318.
- [59] Zhang Q, Li C. The roles of traditional chinese medicine: Shen-fu injection on the postresuscitation care bundle[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013(1): 319-326.
- [60] Gu W, Hou X, Zhou H, et al. Protective effect of shen-fu injection on neuronal mitochondrial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014(1): 847-855.
- [61] Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical effect of Shenfu injection in patients with septic shock: A Meta-analysis and systematic review[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 2015(6): 149-159.
- [62] 于辉, 汪月奔, 甄军海, 等. 参附注射液对脓毒症患者临床疗效的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 29-33.
- [63] 李艳红. 胰岛素泵和参附注射液在急诊糖尿病酮症酸

- 中毒中治疗效果比较[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 44-45.
- [64] 郑悦亮, 蔡文伟, 周晟昂, 等. 参附注射液对“失血性休克-内毒素”二次打击急性肺损伤治疗作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2958-2960.
- [65] 陈士奎. 充分发挥中西医结合维护和促进人民健康的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 900-904.
- [66] 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2022, 1(11): 8-21.
- [67] 吴玲霞, 高山, 翟菲. 全球价值链视角下我国中药产业国际化问题及策略分析[J]. 商业经济, 2022(3): 37-39.
- [68] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[EB/OL]. (2022-03-29)[2022-08-22]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.htm.
- [69] 吕玲, 杨丰文, 黄明, 等. 改革创新, 全面推进中医药振兴发展——《“十四五”中医药发展规划》解读[J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 681-683.

Clinical prognostic effect of Shenfu injection on patients with septic shock: A systemic review and meta-analysis

QIN Chenyuan¹, LIAO Jiaojiao², ZHANG Shimo¹, FENG Yuting³, LIU Jue¹, TAO Liyuan^{2*}

1. School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

2. Clinical Epidemiology Research Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

3. Evidence Based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100191, China

Abstract This study aims to explore the clinical safety and efficacy of Shenfu injection combined with western medicine in the treatment of septic shock at the level of evidence-based medicine. SinoMed, Embase, PubMed and Cochrane databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) of Shenfu injection in the treatment of septic shock, with key indicators being 28-day mortality, incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), length of ICU stay, blood lactate level and blood lactate clearance rate. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.4 and Stata 15.0 software. A total of 43 RCTS were included. The results showed that the 28-day mortality rate ($RR=0.82$, 95%CI: 0.70 to 0.95) and the incidence rate of MODS ($RR=0.67$, 95%CI: 0.56 to 0.81), ICU length of stay ($MD=-1.95$, 95%CI: -2.61 to -1.30), blood lactate level at 6 hours after treatment ($MD=-1.10$, 95%CI: -1.47 to -0.72), and blood lactate level at 24 hours after treatment ($MD=-0.87$, 95%CI: -1.12 to -0.63) were all lower ($P<0.001$), compared with the control group (receiving conventional western medicine treatment), while the clearance rate of blood lactic acid at 24 hours after treatment in the Shenfu group ($MD=9.79$, 95%CI: 6.33 to 13.25) was higher. It is concluded that compared to conventional western medicine treatment, Shenfu injection can significantly reduce the 28-day mortality, the incidence of MODS, the length of ICU stay, the level of blood lactate 6 hours after treatment, the level of blood lactate 24 hours after treatment, improve the clearance rate of blood lactate 24 hours after treatment, and significantly improve the prognosis of patients with septic shock compared with conventional western medical therapy.

Keywords evidence-based; Shenfu injection; septic shock ●



(责任编辑 傅雪)