

血必净注射液治疗百草枯中毒疗效的 Meta 分析

宁 彰, 王 屏*, 魏晓晨

天津市第一中心医院, 天津 300192

摘要:目的 运用 Meta 分析方法评价血必净注射液治疗百草枯中毒的疗效。方法 检索 Medline、Embase、Pubmed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (维普)、万方数字化期刊全文数据库等数据库, 对纳入的随机对照试验文献进行质量评价, 并采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结局指标为动脉血氧饱和度 (SaO₂)、肾功能损害情况和死亡率。结果 纳入研究的文献共 8 篇, 均为中文文献。结果显示, SaO₂ 合并效应值 WMD=0.18, 95%CI (0.11, 0.24), $P<0.000\ 01$; 肾功能损害情况合并效应值 WMD=-224.28, 95%CI (-318.99, -129.56), $P<0.000\ 01$; 死亡率 OR=0.31, 95%CI (0.18, 0.54), $P<0.000\ 1$, 表明治疗组疗效明显优于对照组。结论 血必净注射液治疗百草枯中毒有一定优势。但因目前纳入研究的文献质量较低, 可靠的结果有待更多高质量试验进一步验证。

关键词: 血必净注射液; 百草枯; 中毒; Meta 分析

中图分类号: R286.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)09-1063-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.025

Meta analysis on efficiency of Xuebijing Injection in treatment of paraquat poisoning

NING Zhang, WANG Ping, WEI Xiao-chen

Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of Xuebijing Injection in treatment of paraquat poisoning by meta analysis. **Methods** Medline, Embase, Pubmed, Cochrane Library, China Journal Full-text Database (CNKI), Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Wangfang Database, etc were retrieved by computer, and the quality assessment of qualified random control trials were evaluated. Meta analysis was carried out by RevMan 5.0 software. The outcomes included arterial blood oxygen saturation (SaO₂), renal function damage and mortality rate. **Results** Eight trials were included in the study, and all of them were in Chinese. Meta analysis indicated that SaO₂: WMD = 0.18, 95%CI (0.11, 0.24), $P < 0.000\ 01$; renal function damage: WMD = -224.28, 95%CI (-318.99, -129.56), $P < 0.000\ 01$; mortality rate: OR = 0.31, 95%CI (0.18, 0.54), $P < 0.0001$. The efficacy of the treatment group was better than that in the control group. **Conclusion** Xuebijing Injection has certain advantages in the treatment of paraquat poisoning. Due to the limitation by the unsatisfactory quality of the inclusive literatures, the conclusions of the study require higher quality of trials to be further analyzed.

Key words: Xuebijing Injection; paraquat; poisoning; Meta analysis

百草枯 (parquat) 又名对草快, 其 20% 溶液又名克无踪, 是目前使用最广泛的除草剂之一^[1]。人经口致死量为 1~3 g, 属速效触杀性除草剂, 对人畜有较强的毒性, 口服中毒不但可刺激和腐蚀消化道, 还损害重要脏器, 特别是肺损害多不可逆, 目前尚无特效治疗^[2], 急性中毒病死率很高, 为 60%~80%^[3]。

血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础, 反

复精炼筛选出的静脉制剂, 在临床上主要用于治疗急、危重病及全身炎性反应综合征等^[4]。研究发现, 血必净注射液可有效改善百草枯中毒所致脏器损害, 抑制多种细胞因子的过度表达, 减少肺部炎性反应, 改善肺通气功能^[5]。本研究通过对公开发表的血必净注射液治疗百草枯中毒的相关文献进行 Meta 分析, 探讨该药治疗百草枯中毒的疗效, 为临床合理用药提供理论依据。

收稿日期: 2014-05-26

作者简介: 宁 彰 (1975—), 男, 天津人, 主管药师, 本科, 研究方向为医院药学。Tel: (022)23627078 E-mail: ningzhang7078@126.com

*通信作者 王 屏, 硕士, 副主任药师, 从事临床药学工作。

1 资料与方法

1.1 文献来源及文献质量评价

主要采用计算机检索的方式，数据库包括：Medline、Embase、Pubmed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库（CNKI）、中文科技期刊全文数据库（维普）、万方数字化期刊全文库等数据库。检索年限均从建库检索到 2014 年 2 月，并追查了所有纳入文献的参考文献。外文检索词包括“Xuebijing”，“paragat”，限定语言为中文或英文，限定对象为“人”，中文检索词为相应的主题词。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 公开发表的随机对照试验（RCT），无论是否采取盲法。

1.2.2 研究对象 百草枯中毒的患者，不限制年龄性别。

1.2.3 干预措施 治疗组（T）采用血必净注射液联合西医常规治疗；对照组（C）采用西医常规治疗。西医常规治疗包括洗胃、导泻、利尿、血液灌流、抗氧化、免疫抑制治疗、保护脏器和营养支持等治疗措施。必要时可进行机械通气。两组具有可比性。

1.2.4 结局指标 原始文献有明确的结局变量资料。百草枯中毒所致肺功能损害情况以动脉血氧饱和度（SaO₂）计，肾功能损害情况以肌酐计，死亡率以死亡例数占总病例数的百分比计。

1.3 排除标准

（1）重复报告；（2）试验仅进行药动学或药效学研究；（3）单纯描述性研究，无对照组。

1.4 质量评价

纳入研究的文献采用 Jadad 质量评分法，对随

机方法、分配隐藏、盲法、失访和意向性分析进行质量评价^[6]。

1.5 统计学处理

通过 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析，计量资料采用加权均数差（WMD）表示，计数资料采用优势比（OR）表示，二者均以 95% 置信区间（95%CI）表示。采用 χ^2 检验分析纳入研究的异质性，当 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$ 时提示不存在异质性，采用固定效应模型进行分析；反之提示存在异质性，采用随机效应模型进行分析。发表性偏倚采用倒漏斗形图显示。

2 结果

2.1 文献的基本信息

按拟定的检索词在各数据库中分别进行检索，合并去重后初检出文献 213 篇，通过阅读题目与摘要，排除重复研究或发表、非临床试验、结局指标不符合要求的文献后，最终有 8 篇 RCT 文献符合要求，纳入本研究，8 篇文献均为中文文献^[7-14]。

2.2 纳入研究特点及质量评价

最终纳入研究的文献基本情况见表 1。所有研究均未进行样本量的估算，均提及随机，但均未写明具体的随机方法，均无随机方案是否隐藏的信息，均未提及是否采用盲法、均未报道失访病例、均未进行意向性分析。经 Jadad 质量评分进行评定，质量均较低。

2.3 Meta 分析结果

2.2.1 SaO₂ 5 篇文献报告了 SaO₂^[7-10, 14]，共纳入 200 例。Meta 分析显示，纳入的研究有异质性（ $I^2 = 83\%$ ），

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic information of included trials

纳入研究	例数 (T/C)	年龄/岁	干预措施		结局指标
			治疗组	对照组	
李铁刚 2007 ^[7]	5/5	15~40	血必净注射液 100 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
赖树初 2013 ^[8]	32/32	15~63	血必净注射液 50 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
汪秋艳 2009 ^[9]	30/30	15~75	血必净注射液 100 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
时 晔 2009 ^[10]	16/15	15~52	血必净注射液 50 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
孙晓莉 2011 ^[11]	17/19	15~62	血必净注射液 50 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	死亡率
胡莹莹 2012 ^[12]	66/59	14~81	血必净注射液 300~400 mL/d，1 周后 逐渐减量	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
王光乾 2012 ^[13]	26/24	15~50	血必净注射液 100 mL/次，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率
王煜等 2011 ^[14]	18/17	16~56	血必净注射液 50 mL，2 次/d，静滴	常规治疗	SaO ₂ 、Cr、死亡率

采用随机效应模型，合并效应值 $WMD=0.18$ ， $95\%CI(0.11, 0.24)$ ，表明血必净组疗效明显优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.000 01$)，结果见表 1。

2.2.2 肾功能损害 4 篇文献报告了治疗 14 d 时患者肾功能损害程度^[9-10, 12-13]，肾功能损害情况以肌酐计，共纳入 266 例。Meta 分析显示，纳入的研究有异质性 ($I^2=87\%$)，采用随机效应模型，合并效应值 $WMD=-224.28$ ， $95\%CI(-318.99, -129.56)$ ，表明治疗组疗效明显优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.000 01$)，结果见表 2。

2.2.3 死亡率 6 篇文献报告了治疗 14 d 后患者的死亡率^[7-11, 13]，共纳入 251 例。治疗、对照组的死亡率分别为 46.03%、70.40%。Meta 分析显示，纳入的研究无异质性 ($I^2=0\%$)，采用固定效应模

型， $OR=0.31$ ， $95\%CI(0.18, 0.54)$ ，表明治疗组疗效明显优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.000 1$)，结果见表 3。

对纳入研究死亡率的文献绘制倒漏斗图，以各研究的 OR 对数值为横坐标、OR 对数值标准误差 SE 的倒数为纵坐标，绘制成漏斗图，可见倒漏斗分析图形不对称，提示可能存在发表性偏倚，见图 1。

3 讨论

百草枯可经胃肠道、皮肤和呼吸道吸收，其中口服是中毒的主要途径，毒物以原型从肾脏排出^[15]。由于与肺组织内有聚胺类物质摄取系统相关，所以肺脏百草枯浓度于 5~7 h 达到峰值，可为血浆浓度的 6~10 倍^[16]。目前还没有针对百草枯中毒的阻断剂或螯合剂，现行的治疗措施主要包括洗胃、导泻、利尿、血液灌流、抗自由基药物、激素及免疫抑制

表 1 两组的动脉血氧饱和度比较

Table 1 Comparison on SaO₂ between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
时晔 2009	0.72	0.10	16	0.52	0.03	15		21.1	0.20 [0.15, 0.25]
李铁刚 2007	0.64	0.10	5	0.35	0.03	5		16.0	0.29 [0.20, 0.38]
汪秋艳 2009	0.70	0.14	30	0.64	0.09	30		20.1	0.06 [0.00, 0.12]
王煜 2011	0.74	0.09	18	0.54	0.03	17		22.0	0.20 [0.16, 0.24]
赖树初 2013	0.71	0.13	32	0.56	0.08	32		20.9	0.15 [0.10, 0.20]
总例数 (95%CI)			101			99		100.0	0.18 [0.10, 0.20]

异质性: $Tau^2=0.00$; $\chi^2=23.34$, $df=4$ ($P=0.000 1$); $I^2=83\%$
 整体效果检验: $Z=5.62$ ($P<0.000 01$)

表 2 两组的肾功能损害情况比较

Table 2 Comparison on renal function damage between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
时晔 2009	192.4	72.5	9	540.4	121.3	4		20.3	-348.00 [-475.96, -220.04]
汪秋艳 2009	196.8	32.6	20	429.8	18.2	11		32.0	-233.00 [-250.88, -215.12]
王光乾 2012	260.0	110.0	17	532.0	185.0	8		19.1	-272.00 [-410.45, -133.55]
胡莹莹 2012	104.2	64.1	43	198.5	147.6	25		28.5	-94.30 [-155.25, -33.35]
总例数 (95%CI)			89			48		100.0	-224.28 [-318.99, -129.56]

异质性: $Tau^2=7 216.89$; $\chi^2=23.34$, $df=3$ ($P<0.000 1$); $I^2=87\%$
 整体效果检验: $Z=4.64$ ($P<0.000 01$)

表 3 两组治疗后死亡率比较

Table 3 Comparison on mortality after treatment between two groups

纳入研究	治疗组		对照组		平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	死亡数/例	总例数/例	死亡数/例	总例数/例			
李铁刚 2007	2	5	3	5		4.1	0.44 [0.04, 5.58]
赖树初 2013	26	32	30	32		12.8	0.29 [0.05, 1.56]
时晔 2009	5	16	9	15		14.5	0.30 [0.07, 1.33]
孙晓莉 2011	6	17	11	19		15.2	0.40 [0.10, 1.53]
王光乾 2012	9	26	16	24		24.7	0.26 [0.10, 1.53]
汪秋艳 2009	10	30	19	30		28.7	0.19 [0.08, 0.85]
总例数 (95%CI)						100.0	0.31 [0.10, 0.84]

异质性: $\chi^2=0.30$, $df=5$ ($P=1.00$); $I^2=0\%$
 整体效果检验: $Z=5.62$ ($P<0.000 01$)

0.005 0.1 1 10 200
 利于治疗组 利于对照组

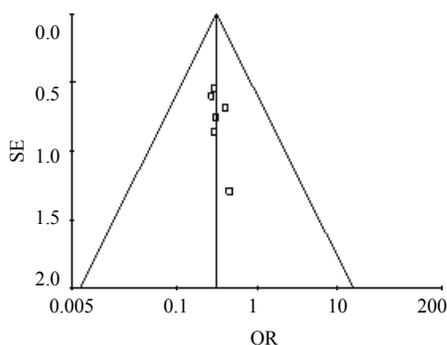


图 1 纳入文献偏倚性分析漏斗图

Fig. 1 Funnel plot of publication bias of RCTs

剂、中药治疗等综合措施。

血必净注射液是王今达教授经过 30 多年的临床实践,从 32 组中药处方中筛选、研制出的国家二类新药,已被证实有清除氧自由基、调节免疫功能、防治肺纤维化、降低血管通透性、增加组织耐缺氧能力、改善缺血再灌注损伤、防治急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和急性肺损伤 (ALI)、刺激肝细胞增殖、保护肝细胞、防治急性肾衰竭 (ARF) 和早期肾脏损伤等的作用^[16]。

本研究所纳入的 8 篇文献均为 RCT 文献,Meta 分析结果显示,在治疗百草枯急性中毒时,治疗组较对照组,可以提高患者 SaO₂、降低中毒所致的肾功能损害、降低死亡率,两组比较差异均具有统计学意义。但是,本研究显示, SaO₂ 和肾功能指标在进行合并时存在异质性,故采用随机效应模型,继

续进行 Meta 分析,但因病例较少,未进行亚组分析。同时,本研究纳入文献均未对不良反应进行描述,故本研究没有对血必净注射液的安全性进行 Meta 分析,其结果有待于临床进一步验证。

综上所述,基于目前文献报道的研究结果显示,血必净注射液在治疗百草枯中毒时,对于降低死亡率,保护重要脏器有一定的积极意义,但鉴于文献质量较低,病例数偏少,还需要更多、质量更高、设计更合理的随机对照试验加以证实。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版, 2004: 763-764.
- [2] 王莹, 顾祖维. 现代职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 499-500.
- [3] Sittipunt C. Paraquat poisoning [J]. *Respir Care*, 2005, 50(3): 383-385.
- [4] 康庆伟. 阑尾清化汤联合血必净注射液对非手术治疗急性阑尾炎的临床疗效 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(4): 572-574.
- [5] 张政伟, 菅向东, 阮艳君, 等. 血必净注射液治疗急性百草枯中毒的实验 [J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(2): 105.
- [6] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [7] 李铁刚, 张静萍, 赵敏, 等. 血必净注射液治疗百草枯中毒的临床观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(2): 122-123.
- [8] 赖树初, 刘建华, 陈怡凯, 等. 漂白土、维生素 B₁ 联合血必净治疗百草枯中毒临床疗效观察 [J]. *中国现代医*

- 生, 2013, 51(3): 76-78.
- [9] 汪秋艳, 高言国, 李小彬. 血必净在急性百草枯中毒治疗中的疗效观察 [J]. 医学综述, 2009, 15(9): 1417-1418.
- [10] 时 晔, 高 路, 郭 伟, 等. 血必净治疗百草枯中毒的疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2009, 13(10): 879-881.
- [11] 孙晓莉, 郑雪冰, 霍鹏飞, 等. 血必净早期干预治疗百草枯中毒肺纤维化的临床研究 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(5): 430-432.
- [12] 胡莹莹, 张国秀, 王俊红, 等. 血必净和环磷酰胺治疗百草枯中毒疗效比较研究 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(5): 452-454.
- [13] 王光乾, 刘思管. 血必净联合大剂量注射用甲泼尼龙琥珀酸钠急性百草枯中毒的疗效观察 [J]. 中国医药, 2012, 7(2): 177-178.
- [14] 王 煜, 赵 敏. 血必净注射液对急性百草枯中毒患者的多器官保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 296-298.
- [15] 刘 鹏, 梁宇光, 何跃忠, 等. 百草枯中毒的基础研究及救治进展 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(5): 1364-366.
- [16] Yoon S C. Clinical outcome of paraquat poisoning [J]. *Korean J Intern Med*, 2009, 24(2): 93-94.
- [17] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 489-491.