

血必净注射液联合利巴韦林治疗重症病毒性肺炎的临床研究

王瑜¹, 薛勇², 林小敏³

1. 安徽理工大学第一附属医院 药学部, 安徽 淮南 232001

2. 安徽理工大学第一附属医院 重症医学科, 安徽 淮南 232001

3. 安徽省公共卫生临床中心 药学部, 安徽 合肥 230012

摘要: **目的** 探讨血必净注射液联合利巴韦林治疗重症病毒性肺炎的临床疗效。**方法** 纳入 2021 年 1 月—2023 年 12 月安徽理工大学第一附属医院 ICU 诊断为重症病毒性肺炎患者 86 例, 采用计算机生成随机数字表, 将患者按照入组顺序随机分为对照组 38 例和治疗组 36 例。对照组静脉滴注利巴韦林注射液, 0.5 g 加入 0.9%氯化钠溶液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL/次, 2 次/d。两组均连续治疗 2 周。观察两组临床疗效、一般临床指标、肺部影像学改善情况、实验室相关指标。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组总有效率分别是 91.67%、81.58%, 两组比较差异无统计学意义。与对照组相比, 治疗组临床恢复时间、退热时间、平均住院时间均显著短于对照组, 而肺部影像学改善率、临床康复率显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组淋巴细胞、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原、肌酸激酶 MB (CK-MB) 水平较同组治疗前显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组淋巴细胞、CRP、降钙素原、CK-MB 水平低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 血必净注射液联合利巴韦林治疗重症病毒性肺炎具有显著疗效, 能够有效改善患者的肺部炎症反应, 缩短临床症状恢复时间及住院时间, 加快康复进程, 安全性较好。

关键词: 血必净注射液; 利巴韦林注射液; 重症病毒性肺炎; 临床恢复时间; 退热时间; 平均住院时间; 肺部影像学改善率; C 反应蛋白; 降钙素原; 肌酸激酶 MB

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2312-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.017

Clinical study of Xuebijing Injection combined with ribavirin in treatment of severe viral pneumonia

WANG Yu¹, XUE Yong², LIN Xiaomin³

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China

2. Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China

3. Department of Pharmacy, Anhui Public Health Clinical Center, Hefei 230012, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xuebijing Injection combined with ribavirin in treatment of severe viral pneumonia. **Methods** A total of 86 patients diagnosed with severe viral pneumonia in the ICU of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology from January 2021 to December 2023 were included. A computer-generated random number table was used to randomly divide the patients into control group (38 cases) and treatment group (36 cases) according to the order of admission. Patients in the control group were iv administered with Ribavirin Injection, 0.5 g was added to 0.9% sodium chloride solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Xuebijing Injection on the basis of the control group, 50 mL/time, twice daily. Both groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy, general clinical indexes, lung imaging improvement and laboratory related indexes of the two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group and control group was 91.67% and 81.58%, respectively, and there was no statistical significance between two groups. Compared with control group, the clinical recovery time, fever remission time and average hospital stay in treatment group were significantly shorter than those in the control group, but the lung imaging improvement rate and clinical

收稿日期: 2024-05-12

作者简介: 王瑜, 女, 主管药师, 工作于安徽理工大学第一附属医院药学部。E-mail: 361494825@qq.com

recovery rate was significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of lymphocyte, C-reactive protein (CRP), procalcitonin and creatine kinase MB (CK-MB) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of lymphocyte, CRP, procalcitonin and CK-MB in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with ribavirin has significant efficacy in treatment of severe viral pneumonia, and can effectively improve the pulmonary inflammatory response of patients, shorten the recovery time of clinical symptoms and hospital stay, accelerate the rehabilitation process, which has good safety.

Key words: Xuebijing Injection; Ribavirin Injection; severe viral pneumonia; clinical recovery time; time of fever reduction; average length of hospital stay; pulmonary imaging improvement rate; CRP; procalcitonin; CK-MB

重症病毒性肺炎为呼吸道病毒感染引起的肺部疾病,病情发展迅速,若不及时救治可导致患者呼吸困难、心力衰竭,甚至死亡,危及患者生命安全。重症肺炎在 ICU 属于常见病种之一^[1]。重症病毒性肺炎可引起严重急性呼吸窘迫综合征。在一些重症感染的患者中,仍然没有特定的化学药可用于治疗,患者只能接受对症和支持性治疗。中医药在辅助治疗重症病毒性肺炎方面具有独特优势,其中血必净注射液作为国家新型冠状病毒肺炎(COVID-19)诊疗方案推荐的“三药三方”^[2],在治疗由 COVID-19 引起的重症肺炎具有显著疗效^[3-4]。血必净注射液是根据“血府逐瘀汤”演变,由红花、当归、赤芍、川芎、丹参组成,其中红花活血祛瘀,赤芍、川芎凉血解毒,丹参、当归养血化瘀,可有疏通络脉,溃散毒邪的功效,现代药理学研究表明,血必净注射液具有的黄酮类成分可有效实现抗病毒,同时,黄酮类化合物及其在植物体内与糖类结合为苷的化合物,如氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷等,与细胞自噬通路、炎症相关 NF- κ B 通路及 TLR 通路等靶向作用,可通过多种途径控制重症肺炎的感染,包括抑制炎症反应、拮抗氧化应激、调节免疫功能、改善凝血功能等,因此被广泛应用于临床重症病毒性肺炎的治疗中^[5]。利巴韦林是一种具有广谱抗病毒活性的合成核苷类似物,能够抑制多种病毒的复制,通过与病毒的 RNA 聚合酶结合,干扰病毒 RNA 的合成,从而减少病毒的产量,研究表明其在病毒性肺炎的治疗中均体现了较好的疗效^[6]。在本研究基于真实世界研究数据,探究血必净注射液联合病毒唑对重症病毒性肺炎的临床疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入 2021 年 1 月—2023 年 12 月安徽理工大学第一附属医院 ICU 诊断为重症病毒性肺炎患者 86 例,筛选后符合纳入标准的患者为 74 例,其中男 42

例,女 32 例;年龄 41~83 岁,平均年龄(64.40 ± 8.07)岁;病程 5~14 d,平均病程(9.56 ± 2.66)d。本研究在开展前得到了安徽理工大学第一附属医院伦理委员会的批准,批件号 KY2021-005-01。

纳入标准:所有患者均符合《中医诊断学》的中医辨证标准^[7]:①湿毒郁肺症状(临床表现发热、咳嗽、恶风寒、周身酸痛、咽干咽痛、或憋闷、腹胀便秘。舌红或暗、舌胖、苔腻、脉滑数或弦滑);②寒湿阻肺症状(临床表现低热、身热不扬、或未热、干咳、少痰、倦怠乏力、胸闷、脘痞、或呕恶、便溏。舌质淡或淡红、苔白或白腻、脉濡);③疫毒夹燥证(临床表现发热、咳嗽、咽干咽痛、或便秘。舌质淡、苔薄白少津而干、脉浮紧等。)年龄 ≥ 14 岁;根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[7]标准诊断为重症肺炎,同时根据入院诊断存在病毒感染,包括呼吸道合胞病毒性支气管炎和肺炎、甲型或乙型流感病毒感染、副流感病毒感染等。

排除标准:认知障碍或精神疾病;严重或危重的冠状病毒肺炎;合并严重的肺、肝或血液疾病;内分泌系统原发性疾病;颅内压升高;肿瘤;怀孕或哺乳期;入院后病情进展迅速并在 24 h 内死亡者。

1.2 药物

血必净注射液由天津红日药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,批号 200517、210713、221009、230122;利巴韦林注射液由山东辉成药业有限公司生产,规格 2 mL:100 mg,产品批号 20200314、20210623、20220709、20231015。

1.3 分组和治疗方式

采用计算机生成随机数字表,将患者按照入组顺序随机分为对照组 38 例和治疗组 36 例。其中,对照组男 21 例,女 17 例;年龄 41~82 岁,平均(64.21 ± 8.02)岁;APACHE II 评分(20.74 ± 6.83);SOFA 评分(15.00 ± 4.96);治疗组男 21 例,女 15 例;年龄 42~83 岁,平均年龄(65.53 ± 8.04)

岁; APACHE II 评分 (20.00 ± 6.24); SOFA 评分为 (14.00 ± 4.55)。两组在年龄、性别组成等方面组间差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注利巴韦林注射液, 0.5 g 加入 0.9% 氯化钠溶液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL/次, 2 次/d。两组均连续治疗 2 周。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

治愈: 治疗后, 患者无机械通气、意识清晰, 肾功能正常, 症状、肺啰音均完全消退, 肺功能正常, 肺阴影吸收; 好转: 症状显著减轻, 肺功能好转, 血压正常, 肺阴影部分吸收; 无效: 未达到以上标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 一般临床指标 临床恢复时间: 在 2 周的治疗期内, 患者体温、呼吸频率、氧饱和度恢复到正常范围, 及咳嗽缓解或缓解至少 72 h (腋下温度 $\leq 37.3^{\circ}\text{C}$, 呼吸频率 ≤ 24 次/分, 患者静息状态下氧饱和度 $> 94\%$), 呼吸道症状显著改善, 肺部 CT 图像上炎症病灶明显吸收所需的时间。退热时间: 在 2 周的治疗期内发烧的患者中体温恢复到正常水平的持续时间至少 72 h。咳嗽缓解时间: 在登记时有中度或重度咳嗽的患者中, 从诊断到咳嗽变轻或消失的天数。统计出院患者重症医学科平均住院时间。临床康复: 转科后或者出院后患者存活, 认为临床康复。

临床康复率 = 临床康复例数 / 总例数

1.5.2 肺部影像学改善情况 改善: 肺炎患者的肺部计算机断层扫描 (CT) 图像显示肺阴影部分或完全吸收; CT 观察包括单侧或双侧肺部有局限性炎症浸润, 特征为胸膜下斑片状、团块状、节段性或亚节段性磨玻璃样混浊 (GGO)。进展: 病变数量增加, 范围扩大, 逐渐侵犯双侧肺的多个节段, 并在一些病变中巩固。

肺部影像学改善率 = 改善例数 / 总例数

1.5.3 实验室相关指标 抽取外周肘静脉血 5 mL, 采用迈瑞 6900 血细胞分析仪测定淋巴细胞。抽取外周肘静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心, 采用 L008 全自动生化分析仪测定 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原、肌酸激酶 MB (CK-MB)、白细胞介素-6 (IL-6)。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中患者发生的不良反应, 主要包括恶心、呕吐、胃部不适、腹泻、便秘、头痛、头晕、睡眠障碍等。

不良反应发生率 = 发生不良反应例数 / 总例数

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料满足正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布以中位数 (四分位间距) 或百分比表示; 正态分布的连续变量采用未配对的 Student T 检验, 偏态分布采用 Mann-Whitney U 检验。率或构成比比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组和对照组总有效率分别是 91.67%、81.58%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组一般临床指标比较

治疗组临床恢复时间、退热时间、平均住院时间均显著短于对照组, 而肺部影像学改善率、临床康复率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室相关指标比较

治疗后, 两组淋巴细胞、CRP、降钙素原、CK-MB 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组淋巴细胞、CRP、降钙素原、CK-MB 水平低于对照组 ($P < 0.05$) 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生头痛 1 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率是 5.26%; 治疗组发生腹泻 1 例, 恶心呕吐 1 例, 不良反应发生率是 5.56%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。所有纳入的患者发生不良反应后均维持原治疗, 无需任何其他特殊干预, 所有不良反应均逐渐缓解。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	15	16	7	81.58
治疗	36	19	14	3	91.67

表 2 两组患者一般临床指标比较

Table 2 Comparison on general clinical indexes between two groups

组别	n/例	临床恢复时间/d	肺部影像学改善率/%	退热时间/d	咳嗽缓解时间/d	平均住院时间/d	临床康复率/%
对照	38	9.82	50.00	4.72±0.96	6.11±1.84	13.29±2.18	42.11
治疗	36	8.28*	77.78*	4.10±0.87*	5.31±1.75	11.22±2.76*	69.44*

与对照组比较：*P<0.05。

*P < 0.05 vs control group.

表 3 两组患者实验室相关指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on laboratory-related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	淋巴细胞($\times 10^9 L^{-1}$)	CRP/(mg·L ⁻¹)	降钙素原/($\mu g \cdot L^{-1}$)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	1.02±0.49	28.70±28.08	4.04±5.17	21.04±14.15	11.74±11.02
		治疗后	0.83±0.19*	15.87±3.01*	2.94±0.82*	18.24±5.14*	6.47±1.01
治疗	36	治疗前	0.90±0.34	25.90±27.82	3.95±4.27	24.54±13.01	11.43±11.59
		治疗后	0.70±0.14*▲	12.05±2.04*▲	2.05±0.34*▲	12.34±2.17*▲	5.03±0.94

与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗后比较：▲P<0.05。

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment.

3 讨论

重症病毒性肺炎是由病毒感染引起的肺部严重炎症反应，常见病原体包括流感病毒、SARS 冠状病毒、MERS 冠状病毒及导致 COVID-19 的新型冠状病毒（SARS-CoV-2），临床表现包括高热、持续干咳、呼吸急促，严重时可导致急性呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭。由于病毒的快速传播和变异能力，重症病毒性肺炎对全球公共卫生构成了重大挑战。我国是病毒性肺炎的高发国家，医疗卫生系统面临严峻挑战，近年来感染人数逐年增加、重症患者数量明显增多。如何提高病毒性肺炎患者的救治成功率及如何进一步降低重症患者的发生率是当前所面临的问题。

重症病毒性肺炎在中医属于“疫病”或“温病”，可能会出现疫毒袭肺证、痰热壅肺证、热入心包证、气阴两虚证、肺脾气虚证、湿热蕴肺证、瘀血阻络证、肺肾阴虚证、内闭外脱证、寒湿阻肺证等证型^[9]。血必净注射液作为国家 COVID-19 诊疗方案推荐的“三药三方”^[2]，治疗由 COVID-19 引起的重症肺炎具有显著疗效^[3-4]；同时被广泛应用于各类重症病毒性肺炎患者的治疗^[10]。血必净注射液是一种中药复方制剂，由红花、当归、丹参等药材制成，具有促进血液循环、活血化瘀、改善微循环和解毒的功效，能有效抑制免疫细胞的过度活化，对抗内毒素，减少炎症介质释放，控制感染，并增强免疫力，促进康复^[11]。血必净注射液的多重作用机制包括抗炎、

消肿止痛、增强免疫力和抵抗病原微生物，能有效调节器官功能，与抗生素联合使用可增强抗炎效果，减轻临床症状，防止疾病恶化。同时血必净注射液能调节免疫功能，抑制炎症介质释放，控制炎症反应，提高治疗效果及改善预后^[12]。

相关研究显示，血必净注射液联合西医常规治疗病毒性肺炎患者，肺部 CT 吸收有效率高达 98.12%，认为血必净注射液能更好地促进肺部渗出吸收，控制机体炎症反应及提高机体免疫力，通过活血化瘀减轻炎症反应，改善微循环，对血管内皮细胞有保护作用^[13]。本研究中，采用血必净注射液治疗的治疗组患者临床恢复时间更短，肺部影像学改善率提高，且组间差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），血必净注射液中成分的复杂组合通过多靶点和多途径作用于患者，共同发挥抗病毒、抗炎和促免疫活性的功效，从而达到减少肺损伤，保护相关器官，减轻不良反应的目的^[14]。同时治疗组退热时间、临床康复率、平均住院时间均显著优于对照组，表明血必净注射液在重症病毒性肺炎患者中可以有效改善临床预后，缩短住院时长，与国内相关研究的结果一致^[15-16]。

最新的研究理论提出“细胞因子风暴”是重症病毒感染后发生炎症状态的机制，并将进一步导致病毒感染患者肺、心、肝、肾等多器官损伤^[17-18]。有学者研究认为，西医结合中药可改善患者发热、咳嗽、胸闷、气短和疲劳症状评分；平均住院时间

缩短,也明显降低了患者的死亡率^[19]。治疗后,两组淋巴细胞、CRP、降钙素原、CK-MB 水平均较同组治疗前显著降低 ($P<0.05$);治疗后,治疗组淋巴细胞、CRP、降钙素原、CK-MB 水平低于对照组 ($P<0.05$);两组 IL-6 水平差异不具有统计学意义。C-反应蛋白、降钙素原、IL-6 水平、CK-MB 的水平变化在病毒性肺炎患者的诊断、治疗监测和预后评估中具有重要意义,可以反映炎症风暴的治疗情况和炎症控制情况^[20-23]。淋巴细胞的正常状态反映了治疗组患者的免疫功能状态更好,C 反应蛋白、降钙素原和 CK-MB 在病程中的稳定表明治疗组患者未出现病情转重的情况,这与目前细胞因子风暴的相关研究是基本一致的^[15]。

综合以上分析结果表明,血必净注射液联合利巴韦林治疗重症病毒性肺炎具有显著疗效,能够有效改善患者的肺部炎症反应,缩短临床症状恢复时间及住院时间,加快康复进程,安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王巍,徐颖,常荣华,等.间接能量测定法对重症肺炎患者能量代谢状态的评估[J].医学研究生学报,2023,36(1):39-44.
- [2] 陈雯,高琛,牟稷征,等.中药注射剂在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用研究[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(3):377-380.
- [3] 罗太敏,杨旭平,杨丽,等.血必净治疗新型冠状病毒肺炎有效性和安全性的 Meta 分析[J].中药药理与临床,2022,38(5):136-141.
- [4] 何晨晗,师莹莹,郑天元,等.血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析[J].中草药,2023,54(14):4615-4622.
- [5] 杨冬梅,霍艳杰,陈临江,等.基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗 COVID-19 作用机制研究[J].亚太传统医药,2021,17(11):140-146.
- [6] Khalili J S, Zhu H, Mak N S A, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(7): 740-746.
- [7] 陈家旭,邹小娟.中医诊断学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2021:109-117.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [9] 郑温馨,罗苑苑,李乐,等.成人重症肺炎诊治规律的数据挖掘与分析[J].广州中医药大学学报,2023,40(1):247-253.
- [10] 刘霁云,楚尧娟,师莹莹,等.血必净注射液研究现状和热点的可视化分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(15):1573-1580.
- [11] Cheng C, Ren C, Li M Z, et al. Pharmacologically significant constituents collectively responsible for anti-sepsis action of XueBiJing, a Chinese herb-based intravenous formulation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(5): 1077-1092.
- [12] 张美琦,王浩嘉,李艺颖,等.血必净注射液对多种病毒的抑制作用及机制研究[J].药物评价研究,2022,45(9):1697-1705.
- [13] 胡炳全,陈盛奎,潘俞丹.血必净联合纤维支气管镜吸痰灌洗治疗对重症肺炎患者血气分析及血 TNF- α 、PCT、CRP 水平的影响[J].吉林医学,2022,43(4):1005-1007.
- [14] 邵会来.血必净在重症肺炎治疗中的应用研究[J].当代医学,2021,27(11):113-114.
- [15] 张佳,申改青,王有峰.血清乳酸脱氢酶、D-二聚体水平与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度及预后的关联性[J].中国实用医刊,2023,50(4):24-27.
- [16] 戴林峰.血必净注射液治疗脓毒症急性肺损伤的临床研究及机制探讨[D].南京:南京中医药大学,2023.
- [17] 于乃浩,褚玉茹,刘娜娜,等.CD3⁺T 淋巴细胞计数联合早期预警评分对重症肺炎患者 28 d 死亡风险的预测价值[J].中国现代医学杂志,2023,33(2):72-77.
- [18] Wong J P, Viswanathan S, Wang M, et al. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia [J]. *Future Med Chem*, 2017(9): 169-178.
- [19] 刘春涛,周景霞,周大鹏,等.黄芪颗粒联合常规治疗对重症肺炎患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(1):92-96.
- [20] Paranga T G, Pavel-Tanasa M, Constantinescu D, et al. Comparison of C-reactive protein with distinct hyperinflammatory biomarkers in association with COVID-19 severity, mortality and SARS-CoV-2 variants [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213246.
- [21] 陈少艳,刘基铎,肖明锋,等.淋巴细胞亚群检测在感染性疾病中的应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(2):206-208.
- [22] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J].中华急诊医学杂志,2012,21(9):8.
- [23] 李晶,葛鹏,赵晓强,等.降钙素原与 C-反应蛋白检测细菌性感染的应用研究[J].中华医院感染学杂志,2016(1):40-42.

[责任编辑 金玉洁]