

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

何晨晗, 师莹莹, 郑天元, 贾雪冬, 岳鹤影, 杜书章, 张晓坚, 孙志*

郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 评价血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的有效性与安全性。方法 检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Cochrane Library、PubMed、Web of Science 和 Embase 数据库, 检索时限为各数据库建库至 2022 年 6 月, 收集血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的随机对照试验, 采用 Review Manager 5.4.1 对纳入文献进行质量评价、数据整合分析和偏倚风险评估; Stata14.0 进行敏感性分析。结果 共纳入 12 项随机对照试验, 涉及 949 例患者, 观察组 478 例, 对照组 471 例。Meta 分析结果显示, 观察组的临床总有效率 [RR = 1.24, 95% CI (1.18, 1.31), $P < 0.000 01$]、细菌清除率 [RR = 1.38, 95% CI (1.22, 1.55), $P < 0.000 01$] 显著高于对照组。观察组的血常规恢复正常时间 [MD = -1.38, 95% CI (-1.55, -1.20), $P < 0.000 01$]、体温恢复正常时间 [MD = -1.68, 95% CI (-1.92, -1.44), $P < 0.000 01$]、痰液颜色改变时间 [MD = -1.24, 95% CI (-1.42, -1.05), $P < 0.000 01$]、肺部炎症吸收 > 50% 的时间 [MD = -2.20, 95% CI (-2.66, -1.75), $P < 0.000 01$] 明显短于对照组。观察组的肺部功能指标最大呼气中段流量 [MD = 0.55, 95% CI (0.51, 0.59), $P < 0.000 01$]、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比值 [MD = 11.66, 95% CI (10.16, 13.16), $P < 0.000 01$] 显著高于对照组, 而呼气峰值流速 [MD = -10.92, 95% CI (-14.29, -7.56), $P < 0.000 01$] 显著低于对照组, 差异均有统计学意义。观察组发生不良反应 [RR = 0.99, 95% CI (0.57, 1.71), $P = 0.96$] 相比于对照组无统计学差异。结论 在利奈唑胺的基础上联用血必净注射液可以显著提高重症肺炎的临床疗效。但由于纳入的文献质量总体不够高, 对于治疗结果的有效性和安全性还需进一步开展更高质量的临床研究。

关键词: 血必净注射液; 利奈唑胺; 重症肺炎; 随机对照试验; Meta 分析; 细菌清除率

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)14-4615-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.022

Meta-analysis of efficacy and safety of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

HE Chen-han, SHI Ying-ying, ZHENG Tian-yuan, JIA Xue-dong, YUE He-ying, DU Shu-zhang, ZHANG Xiao-jian, SUN Zhi

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xuebijing Injection (XBJ, 血必净注射液) combined with linezolid in the treatment of severe pneumonia. **Methods** A comprehensive search of CNKI, Wanfang Database, VIP database, CBM database, Cochrane Library, PubMed, Web of Science and Embase database was conducted to collect the randomized controlled trials of XBJ combined with linezolid in the treatment of severe pneumonia from the establishment of each database to June 2022. Review Manager 5.4.1 was used to evaluate the quality of the included literature, data integration analysis and bias risk assessment were performed. Sensitivity analysis was performed with Stata14.0. **Results** A total of 12 randomized controlled trials were included, involving 949 patients, including 478 in the observation group and 471 in the control group. Meta-analysis results showed that the clinical total effective rate [RR = 1.24, 95% CI (1.18, 1.31), $P < 0.000 01$] and bacterial clearance rate [RR = 1.38, 95% CI (1.22, 1.55), $P < 0.000 01$] in the observation group were significantly higher than those in the control group. The biochemical indexes blood routine recovery time [MD = -1.38, 95% CI (-1.55, -1.20), $P < 0.000 01$], temperature recovery time [MD = -1.68, 95% CI (-1.92, -1.44), $P < 0.000 01$], sputum color change time [MD = -1.24, 95% CI (-1.42, -1.05), $P < 0.000 01$], lung inflammation absorption > 50% time [MD = -2.20, 95% CI (-2.66, -1.75), $P < 0.000 01$] in the

收稿日期: 2023-03-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873188); 郑州大学 2022 年度青年教师基础研究培育基金 (自然科学) (JC22862049)

作者简介: 何晨晗, 硕士, 研究方向为医院药学。Tel: (0371)66862570 E-mail: hechenhan1@163.com

*通信作者: 孙志, 博士, 研究方向为中药质量控制。Tel: (0371)66862570 E-mail: sunzhi2013@163.com

observation group were significantly shorter than those of the control group. The maximum mid-expiratory flow [MD = 0.55, 95% CI (0.51, 0.59), $P < 0.000\ 01$] and the ratio of forced expiratory volume to forced vital capacity in the first second [MD = 11.66, 95% CI (10.16, 13.16), $P < 0.000\ 01$] in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the peak expiratory flow rate [MD = -10.92, 95% CI (-14.29, -7.56), $P < 0.000\ 01$] in the observation group was significantly lower than those in the control group, with statistical significance. There was no statistical difference in adverse reactions [RR = 0.99, 95% CI (0.57, 1.71), $P = 0.96$] in the observation group compared with the control group. **Conclusion** XBJ combined with linezolid can promote the clinical efficacy of severe pneumonia, but the quality of the included literature is generally not high. As a consequence, more high-quality randomized controlled clinical trials are needed to evaluate the efficacy and safety of treatment outcomes.

Key words: Xuebijing Injection; linezolid; severe pneumonia; randomized controlled trial; Meta-analysis; bacterial clearance rate

肺炎是呼吸系统中最常见的感染性疾病之一，而重症肺炎是在肺炎的基础上发展而来，临床表现呼吸窘迫、发绀、烦躁及嗜睡等症状。严重者会引发呼吸中枢系统衰竭而导致死亡^[1-3]，具有高死亡率，即使存活下来，患者往往有严重的后遗症，其也是全世界所有年龄段患者的主要传染病死亡原因。早期控制感染是降低重症肺炎死亡率的有效手段。利奈唑胺是目前临床上治疗重症肺炎常用的抗菌药物^[4]，但其单独使用效果欠佳，常与其他药物联合使用发挥疗效。血必净注射液是由红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 种药材组成的中药复方制剂^[5]，具有清热解毒、活血化瘀、扶正祛邪等功效^[6]，在临床上常用于重症肺炎和脓毒症的治疗^[7]。目前，已有学者对血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎开展研究，但尚未有研究对二者联合使用的有效性和安全性进行系统评价。因此，本研究通过荟萃分析对现有已报道文献进行整合，旨在系统评价血必净注射液联合使用利奈唑胺治疗重症肺炎的有效性和安全性，为今后临床更广泛的应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

由 2 位研究人员分别独立检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Cochrane Library、PubMed、Web of Science 以及 Embase 数据库，筛选血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的随机对照试验。检索时限为建库至 2022 年 6 月。中文检索词包括：血必净、利奈唑胺、重症肺炎；英文检索词包括：Xuebijing、linezolid、severe pneumonia；查阅所有检出文献的参考文献作为补充。检索以 CNKI 为例，采用专业检索，检索式：SH = (“血必净注射液” + “血必净”) * (“利奈唑胺注射液” + “利奈唑胺”) AND FT = (“重症肺炎” + “老年重症肺炎”)。英文检索以 PubMed 为例，见图 1。

```
#1 (Xuebijing Injection) OR (Xuebijing) [Title/Abstract]
#2 (linezolid injection) OR (linezolid) [Title/Abstract]
#3 (severe pneumonia) OR (senile pneumonia) OR (senile severe pneumonia) [All fields]
#4 #1 AND #2 AND #3
#5 set article type as "randomized controlled trial"
```

图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 Search strategy of PubMed

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究对象及干预措施 纳入研究受试者需满足以下条件：①年龄 ≥ 18 岁；②疾病诊断符合重症肺炎的相关诊断标准^[8-10]；③对利奈唑胺和血必净药物不发生过敏反应。对照组采用利奈唑胺治疗；观察组在对照组的基础上联用血必净注射液，两组其他基础治疗相同。

1.2.2 结局指标 主要结局指标为临床总有效率，总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数；临床疗效判定标准：治愈为临床症状消失，检查指标正常；显效为临床症状显著缓解，检查指标有明显改善；有效为临床症状有所减轻，检查指标较治疗前有所改善；无效为临床症状未发生变化甚至加重。

次要结局指标：①细菌清除率，完全清除为患者痰液中未检测到致病菌及新生致病菌；部分清除为患者痰液中检测到少量致病菌；未清除为患者痰液中检测到一定数量的致病菌和另一种细菌，但对患者不造成伤害；再感染为患者痰液中检测到新生致病菌，需治疗。细菌清除率 = (完全清除例数 + 部分清除例数) / 总例数。②症状缓解时间，包括血常规恢复正常时间、体温恢复正常时间、痰液颜色改变时间、肺部炎症吸收 $> 50\%$ 时间。③肺功能指标，包括最大呼气中段流量 (maximal mid-expiratory flow curve, MMF)、呼气峰值流速 (peak expiratory flow, PEF)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量比值 (forced expiratory volume in one second/forced vital

capacity, FEV1/FVC)。

1.3 文献排除标准

- ①综述、动物实验、会议报告、经验的文献;
- ②重复发表、数据错误或数据不全的低质量文献;
- ③不符合干预措施的文献;④不符合疾病诊断标准。

1.4 资料提取

由2位独立研究人员根据纳入和排除标准选出符合条件的文献,并提取文献资料,进行质量评价,当双方有歧义时交给第3方决定。

1.5 文献质量评价

文献质量评价主要是通过 Review Manager 5.4.1 中的随机对照偏倚风险评估工具评价纳入研究的质量。主要评价内容包括:选择偏倚(是否详细描述随机序列的产生、是否实施分配隐藏)、实施偏倚(是否对受试者和实验者实施盲法)、测量偏倚(对结局评估员是否施盲)、随访偏倚(结果数据是否完整)、报告偏倚、其他偏倚。

1.6 统计学分析

通过 Review Manager 5.4.1 软件对数据进行统计分析,并采用 Stata14.0 进行敏感性分析。本研究使用风险比(relative risk, RR)及95%可信区间(confidence interval, CI)作为二分类变量效应指标;使用均数差(mean differences, MD)及95%CI作为连续型变量效应指标。使用 χ^2 检验对各研究间的异质性进行分析,若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ 时,则各研究间异质性较小,应用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$

或 $P \leq 0.1$ 时,则各项研究间异质性较大,应用随机效应模型,必要时采用亚组分析或敏感性分析。通过分析结局指标(研究 ≥ 10 篇)评估是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 时,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

共检索到48篇文献,阅读全文,筛除重复和不符合条件的文献,共纳入12项研究^[11-22](图2),涉及949例患者,其中观察组478例,对照组471例;最大样本数为53例,最小样本数为20例,纳入研究基本特征见表1。利奈唑胺产地不限,均为静脉用药,用药剂量为600mg/次,每日2次,用药疗程14d。血必净注射液静脉用药剂量为50mL/次或100mL/次,每日2次。

2.2 纳入研究质量评价

在12篇文献中有6篇^[8-9,11,13,15,17]采用随机数字表法分组,其余6篇文献均未详细提及随机分组过程。纳入研究的文献均未描述实施分配隐藏、盲法的情况,12篇文献存在偏倚风险的情况见图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床总有效率 所有纳入的研究^[11-22]均报道了临床总有效率,研究间不存在异质性($I^2 = 0 < 50\%$, $P = 1.00 > 0.1$),故采用固定效应模型分析。Meta分析结果(图4)显示,血必净注射液联合利奈唑胺能显著提高重症肺炎患者临床总有效率[RR=1.24, 95% CI (1.18, 1.31), $P < 0.000 01$]。

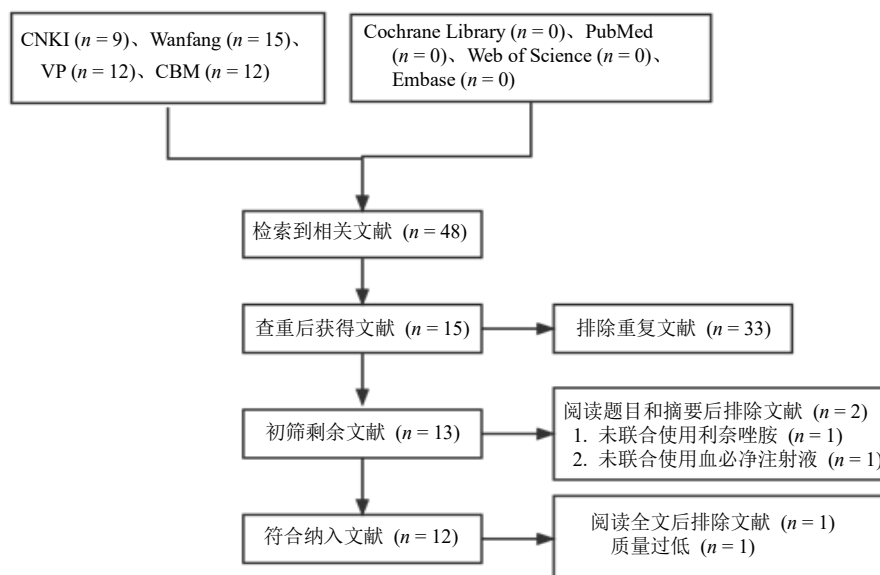


图2 文献筛选流程

Fig. 2 Screening process of literatures

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	n/例 (观察组/对照组)	干预措施		疗程/d	给药方式	观察指标
		观察组	对照组			
候玉伟 2021 ^[11]	42/42	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉注射	②③④⑤⑦
李晓娟 2018 ^[12]	53/48	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①②③④⑤⑦
蒙素丹 2018 ^[13]	41/40	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①②③④⑤⑥⑦⑧
邱佳男 2021 ^[14]	43/43	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①③⑧
谭通 2018 ^[15]	47/47	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	—	静脉注射	③
王龙 2019 ^[16]	44/44	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	②③④⑤⑥⑦
向一鸣 2021 ^[17]	50/50	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	②③④⑤⑥⑦
徐敬敬 2022 ^[18]	33/33	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	③
杨俊明 2022 ^[19]	25/25	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①③
尹忠美 2019 ^[20]	34/34	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①③
张华 2018 ^[21]	20/20	XBJ, 100 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	②③④⑤⑥⑦⑧
张文娜 2022 ^[22]	46/45	XBJ, 50 mL, bid+对照	LZD, 600 mg, bid	14	静脉滴注	①③④⑦⑧

XBJ-血必净注射液 LZD-利奈唑胺 bid-每日给药 2 次 “—”-文献中未提及 ①细菌清除率 ②血常规恢复正常时间 ③总有效率 ④体温恢复正常时间 ⑤肺功能指标 ⑥肺部炎症吸收>50%时间 ⑦痰液颜色改变时间 ⑧不良反应

XBJ-Xuebijing Injection LZD-linezolid bid-administer twice daily “—”-not mentioned in the literature ①bacteria removal ②time of blood routine return to normal ③total effective rate ④time of body temperature return to normal ⑤pulmonary function index ⑥time of pulmonary inflammation absorption > 50% ⑦time of sputum color change ⑧adverse reactions

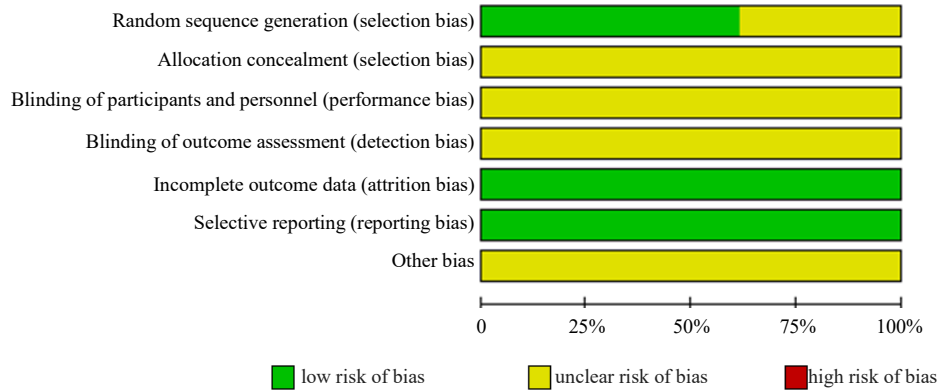


图 3 纳入研究产生偏倚风险项目所占百分比

Fig. 3 Percentage of items with risk of bias in included studies

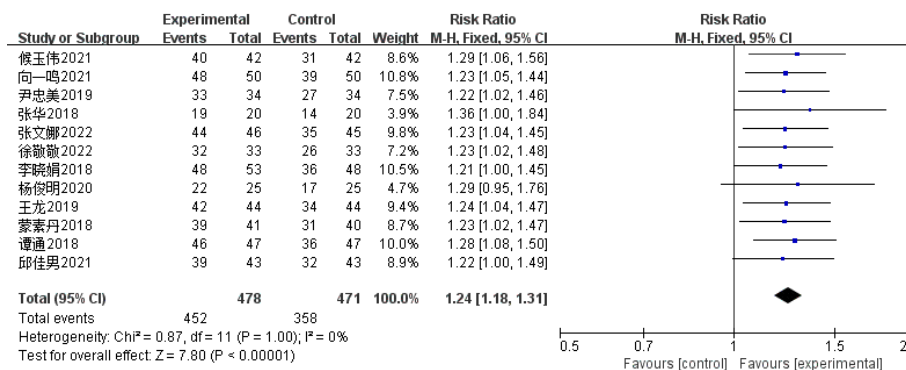


图 4 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎临床总有效率 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of clinical total effective rate of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

2.3.2 细菌清除率 共有 6 项研究^[12-14,19-20,22]报道了细菌清除率, 研究间不存在异质性 ($I^2=0<50\%$, $P=0.88>0.1$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎细菌清除率优于对照组 [RR=1.38, 95% CI (1.22, 1.55), $P<0.000\ 01$] (图 5)。

2.3.3 临床症状缓解时间及肺功能指标 分别有 6 项研究^[11-13,16-17,21]、7 项研究^[11-13,16-17,21-22]、7 项研究^[11-13,16-17,21-22]、4 项研究^[13,16-17,21]报道了血常规恢复正常时间、体温恢复正常时间、痰液颜色改变时间、肺部炎症吸收>50%时间(表 2)。血常规恢复正常时间和体温恢复正常时间的研究间存在异质

性, 经敏感性分析, 二者均去除李晓娟等^[12]研究后异质性降低, 考虑可能与年龄差异有关, 该研究患者平均年龄(70.85±6.33)岁, 较其他研究患者年龄大, 故剔除后采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 血必净注射液联合利奈唑胺较单用利奈唑胺治疗重症肺炎患者血常规恢复正常时间[MD=-1.38, 95% CI (-1.55, -1.20), $P<0.000\ 01$]、体温恢复正常时间[MD=-1.68, 95% CI (-1.92, -1.44), $P<0.000\ 01$]、痰液颜色改变时间 [MD=-1.24, 95% CI (-1.42, -1.05), $P<0.000\ 01$]、肺部炎症吸收>50%时间 [MD=-2.20, 95% CI (-2.66, -1.75), $P<0.000\ 01$] 更短(表 2)。

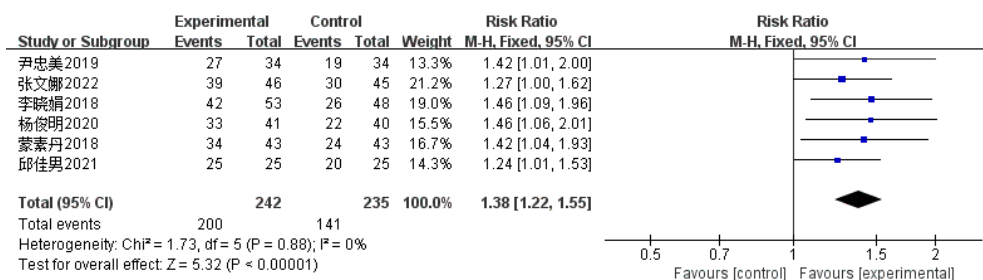


图 5 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎细菌清除率 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of bacterial clearance rate of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

表 2 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎临床症状缓解时间和肺部功能指标 Meta 分析

Table 2 Meta-analysis of clinical symptom remission time and pulmonary functional indicators of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

结局指标	研究数量/项	n/例	异质性检验 (I^2 , P)	统计方法	MD (95%CI)	P
血常规恢复时间	6	494	0, 0.57	固定效应模型	-1.38 (-1.55, -1.20)	<0.000 01
体温恢复时间	7	585	0, 0.89	固定效应模型	-1.68 (-1.92, -1.44)	<0.000 01
痰液颜色正常时间	7	585	32%, 0.19	固定效应模型	-1.24 (-1.42, -1.05)	<0.000 01
肺部炎症吸收>50%时间	4	309	0, 0.70	固定效应模型	-2.20 (-2.66, -1.75)	<0.000 01
MMF	6	521	38%, 0.15	固定效应模型	0.55 (0.51, 0.59)	<0.000 01
PEF	6	521	0, 0.86	固定效应模型	-10.92 (-14.29, -7.56)	<0.000 01
FEV1/FVC	5	333	0, 0.94	固定效应模型	11.66 (10.16, 13.16)	<0.000 01

分别有 6 项研究^[11-13,16-17,21]、6 项研究^[11-13,16-17,21]、5 项研究^[11,13,16-17,21]报道了 MMF、PEF、FEV1/FVC 水平改善情况, 各项肺功能指标的异质性分别为 $I^2=38\%<50\%$, $P=0.15>0.1$; $I^2=0<50\%$, $P=0.86>0.1$; $I^2=0<50\%$, $P=0.94>0.1$, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 血必净注射液联合利奈唑胺较单独利奈唑胺治疗严重肺炎患者

MMF 水平 [MD=0.55, 95% CI (0.51, 0.59), $P<0.000\ 01$] 更高、PEF 水平 [MD=-10.92, 95% CI (-14.29, -7.56), $P<0.000\ 01$] 更低、FEV1/FVC 值 [MD=11.66, 95% CI (10.16, 13.16), $P<0.000\ 01$] 更大(表 2)。

2.3.4 不良反应 4 项研究^[13-14,21-22]描述了 44 例不良反应, 其中观察组 22 例涉及头疼/头晕(11

例)、腹泻(5例)、视力障碍(2例)、骨髓抑制(4例);对照组22例涉及头疼/头晕(11例)、腹泻(6例)、视力障碍(1例)、骨髓抑制(4例)。前3项症状一般多轻微,停药后可恢复正常,出现骨髓抑制时可以使用维生素B6进行缓解^[23]。各项研究间无异质性($I^2=21% < 50%$, $P=0.28 > 0.1$),采用

固定效应模型分析。Meta分析结果显示,观察组和对照组不良反应的发生无统计学差异[RR=0.99, 95% CI(0.57, 1.71), $P=0.96$] (图6),说明联合使用血必净注射液不会增加不良反应发生的风险,但联合用药的安全性仍需扩大样本量来进一步验证和深入研究。

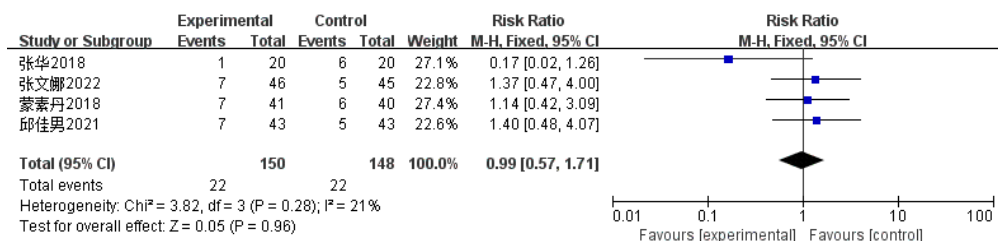


图6 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎不良反应 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of adverse reactions of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

2.3.5 敏感性分析 在疗程方面,谭通等^[15]研究中未提及疗程,而其他纳入研究的疗程均是14 d;在血必净注射液用药剂量方面,仅张华^[21]的研究中使用剂量是100 mL/次,其他研究的用药剂量是50 mL/次。使用Stata14.0软件,在临床总有效率分析

中将谭通等^[15]和张华^[21]的研究逐一剔除后进行敏感性分析;在不良反应分析中将张华^[21]研究剔除后进行敏感性分析,结果均显示没有显著变化,表明结果是稳定的,见表3。

2.3.6 发表偏倚 所有文献均提及临床总有效率

表3 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎临床总有效率和不良反应的敏感性分析

Table 3 Sensitivity analysis of clinical total effective rate and adverse reactions of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

剔除研究	临床疗效			不良反应		
	效应量	P 值	I^2	效应量	P 值	I^2
谭通 2018 ^[15]	RR=1.24, 95% CI (1.17, 1.32)	<0.000 01	0	—	—	—
张华 2018 ^[21]	RR=1.24, 95% CI (1.17, 1.31)	<0.000 01	0	RR=1.29, 95% CI (0.71, 2.36)	0.40	0

(≥10篇),使用Review Manager 5.4.1软件制作漏斗图,观察文献发表偏倚的情况,Meta分析结果显示,所有点均在漏斗线内,提示各研究间可能不存在异质性;大部分样本点近乎分布在漏斗图中心对称线上,总体上呈现为相对不对称的漏斗图,表明本研究存在一定的发表偏倚(图7)。

3 讨论

随着社会老龄化程度的加深、免疫受损宿主的增加、病原体的变迁和抗生素耐药性的升高,重症肺炎的发病率和死亡率仍居高不下,而细菌感染是重症肺炎发生的根本原因^[24]。目前,由感染性疾病导致的死亡占全世界全部死亡人口的30%,其中重症肺炎在感染性疾病导致的死亡中位居第1^[25]。近年来,重症肺炎的治疗主要以抗感染、机械通气、

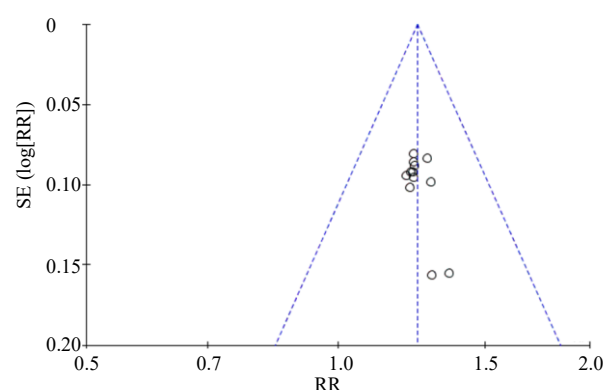


图7 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎临床总有效率漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of clinical total effective rate of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia

血管活性药物、营养支持等西医治疗手段为主。但是随着治疗时间的延长,细菌耐药性的升高,影响了治疗效果和用药的安全性,增加患者经济负担和心理压力,导致预后不良,西医治疗的临床优势越来越不明显^[26-28]。随着中医药研究的不断深入,临床发现在利奈唑胺基础上联合使用血必净注射液治疗重症肺炎能有效地提高临床疗效。利奈唑胺能抑制革兰阳性菌,并对多种耐药菌均有良好的抗菌作用,如甲氧西林敏感或耐药葡萄球菌、万古霉素敏感或耐药肠球菌等,其在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[29-30]。血必净注射液是中国临床处方中常用的中药注射剂,具有多重功效,能够活血化瘀、清热解毒、调节患者免疫功能^[31]。与以往的Meta分析^[26,32-34]相比,本研究纳入文献的疗程除了谭通等^[15]的研究未提及以外,均是14 d。而在疗效评估中,观察时间通常为7 d,时间基本统一和延长,一方面减少研究间的异质性,另一方面可以进一步观察延长疗程联合用药的有效性和安全性。结果显示,即使疗程延长到14 d,联合用药依旧比单独使用利奈唑胺更有效,同时也不会增加不良反应发生,提高了临床整体治疗的效果,但该结论是否有普适性还需更大样本对这2种药物联合应用的深入研究。与以往的研究^[26,32-34]不同的是,本研究还对患者的血常规恢复正常时间、体温恢复正常时间、痰液颜色改变时间、肺部炎症吸收>50%时间以及各项肺功能指标MMF、PEF、FEV1/FVC水平改善情况进行了Meta分析。研究结果发现联合用药能更好地促进这些指标的恢复,改善肺功能水平。此外,本研究具体到某一种抗菌药,比以往研究更具有针对性,这为临床二者联合使用提供了进一步的循证依据。

本研究纳入12篇文献,一共有949例重症肺炎患者。Meta分析结果显示,与单纯使用利奈唑胺相比,联用血必净注射液可以更好地提高重症肺炎患者的临床疗效、促进细菌清除、改善肺部功能,且不会增加不良反应发生的风险。

利奈唑胺属于合成恶唑烷酮抗生素,是抗细菌感染的重要药物之一,能够在早期通过与50S核糖体亚基结合并阻止70S起始复合物的形成,从而抑制细菌蛋白质合成,对革兰阳性菌有较好的抑制作用。由于其独特的作用部位和方式,使之不易对其他抑制耐药菌蛋白合成的抗菌药发生交叉耐药,在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[29-30,35]。血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成,而

这些中药具有活血化瘀、通经止痛的功效,联合使用可达到化瘀解毒、缓解瘀滞症状和由炎症引发的瘀毒互结证的作用。现代药理学研究表明,血必净有效成分红花黄色素A、丹参素、原儿茶醛、芍药苷、川芎嗪能够抵御机体中内毒素,减少肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、IL-7释放来抑制炎症途径的激活,有效控制内源性致热源,提高机体免疫力^[31-32,36]。因此,二者的联合使用,有效地发挥了协同作用,不仅提高了疗效而且减少炎症反应,为良好的预后提供了保障。

本研究存在的局限性:①与以往荟萃分析相比^[26,32-34],本研究纳入的文献均未比较联合用药对患者死亡率的影响;②在12篇文献中仅6篇采用随机数字表法分组,其余6篇均未详细提及随机分组过程;③纳入的文献均未报道实施分配隐藏、盲法的情况。这些因素可能会导致研究开展过程中产生偏倚。因此,应该结合重症肺炎的发病特点,开展更高质量的多中心、大样本、双盲随机对照试验,进一步验证血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的有效性与安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Violi F, Carnevale R, Calvieri C, *et al.* Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia [J]. *Thorax*, 2015, 70(10): 961-966.
- [2] Leigh J, John O, Fischer F, *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries In₂₀₄ countries and territories 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396: 1204-1222.
- [3] 王芳, 高凤娟, 蒋敏, 等. 重症肺炎病原菌分布及耐药性分析 [J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(11): 1196-1198.
- [4] Zahedi Bialvaei A, Rahbar M, Yousefi M, *et al.* Linezolid: A promising option in the treatment of Gram-positives [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 354-364.
- [5] Zhang Q F, Li J A, Liang X L, *et al.* The preventive effect of Chinese herbal preparation Xuebijing against hyperactive inflammation after hepato-pancreato-biliary surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 481.
- [6] 刘静婷, 曹学东, 李会芳. 血必净注射液治疗脓毒症有效性的Meta分析 [J]. *山西中医药大学学报*, 2021(1): 12-18.
- [7] Luo Z J, Chen W, Xiang M Q, *et al.* The preventive effect of Xuebijing Injection against cytokine storm for severe patients with COVID-19: A prospective randomized

- controlled trial [J]. *Eur J Integr Med*, 2021, 42: 101305.
- [8] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) 修订要点 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 241-242.
- [9] Sparham S, Charles P G. Controversies in diagnosis and management of community-acquired pneumonia [J]. *Med J Aust*, 2017, 206(7): 316-319.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [11] 候玉伟. 血必净注射液与利奈唑胺共同治疗重症肺炎患者的价值研究 [J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(11): 1662-1664.
- [12] 李晓娟, 周亮, 金丽娟, 等. 血必净联合利奈唑胺注射液对老年重症肺炎患者血清肺表面活性蛋白、基质金属蛋白酶及其组织抑制剂水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4773-4777.
- [13] 蒙素丹, 谢斌. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 518-522.
- [14] 邱佳男. 血必净联合利奈唑胺对重症肺炎患者血清学指标及细菌清除率的影响 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(2): 46-48.
- [15] 谭通, 郝旭仲. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效观察及对肺功能指标的影响 [J]. 名医, 2018(10): 228.
- [16] 王龙. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2019, 17(4): 83-84.
- [17] 向一鸣. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2021, 37(14): 93-94.
- [18] 徐敬敬, 王运. 血必净联合利奈唑胺治疗老年重症肺炎的效果及对患者血清炎性因子水平的影响 [J]. 临床医学工程, 2022, 29(1): 19-20.
- [19] 杨俊明. 血必净联合利奈唑胺治疗重症肺炎患者的临床疗效 [J]. 当代医学, 2022, 28(14): 21-24.
- [20] 尹忠美. 血必净注射液配合利奈唑胺治疗重症肺炎的临床观察 [J]. 特别健康, 2019(20): 62-63.
- [21] 张华. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎的效果及对肺功能指标影响观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(59): 74-75.
- [22] 张文娜. 血必净联合利奈唑胺对重症肺炎患者症状改善时间及细菌清除率的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(2): 193-194.
- [23] 时薛丽, 范明辉, 谢凤杰, 等. 利奈唑胺血药浓度波动影响因素及不良反应分析 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 114-116.
- [24] 邓增, 陈炜. 血必净联合抗生素治疗重症肺炎的效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(8): 71-73.
- [25] 马盛优, 吴聪. 重症肺炎的治疗研究进展 [J]. 内科, 2019, 14(2): 204-207.
- [26] Wang J A, Zhu J A, Guo J E, et al. Could Xuebijing Injection reduce the mortality of severe pneumonia patients? A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2020, 2020: 1-12.
- [27] 邱璇. 中医治疗重症肺炎的临床荟萃 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(16): 186-188.
- [28] 张康, 张亚青, 谢凯, 等. 中医药治疗重症社区获得性肺炎概况 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(12): 67-71.
- [29] Perry C M, Jarvis B. Linezolid: A review of its use in the management of serious gram-positive infections [J]. *Drugs*, 2001, 61(4): 525-551.
- [30] Dilley M, Geng B. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to antibiotics: Aminoglycosides, clindamycin, linezolid, and metronidazole [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(3): 463-475.
- [31] Li Z, Wang D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of Xuebijing injection for radiation pneumonitis: A Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0268819.
- [32] 孙忠华, 徐驰, 王越, 等. 血必净注射液辅助西医常规方法治疗重症社区获得性肺炎的 Meta 分析 [J]. 临床荟萃, 2020, 35(10): 869-875.
- [33] 张康, 张亚青, 谢凯, 等. 血必净注射液辅助治疗老年重症肺炎随机对照研究的 Meta 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4): 483-489.
- [34] 韩甜甜, 李丹华, 赖艳妮, 等. 血必净注射液辅助治疗重症肺炎的疗效及其对细胞免疫、炎症因子影响的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(8): 966-972.
- [35] Liu T J, Luo J, Bi G, et al. Antibacterial synergy between linezolid and baicalein against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vivo [J]. *Microb Pathog*, 2020, 147: 104411.
- [36] Song Y L, Yao C, Shang H C, et al. Intravenous infusion of Chinese medicine Xuebijing for patients with severe pneumonia: A multicenter, randomised, double-blind controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390: S34.

[责任编辑 潘明佳]