

血必净注射液治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征肺热血瘀证患者的临床疗效

丁伟超^{1,2,3}, 陈娟^{2,3,4}, 叶英¹, 孙兆瑞^{2,3*}, 聂时南^{2,3*}

1. 徐州医科大学附属医院 急诊医学科, 江苏 徐州 221002

2. 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)急诊医学科, 江苏 南京 210002

3. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

4. 徐州医科大学附属徐州市立医院 急诊医学科, 江苏 徐州 221000

摘要: **目的** 探讨血必净注射液(简称血必净)治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)肺热血瘀证患者的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 6 月—2023 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者 140 例, 使用随机数字表法分为对照组与试验组, 各 70 例, 剔除、脱落与退出者 13 例, 最终纳入 127 例, 其中对照组 65 例, 试验组 62 例。两组患者均接受常规治疗, 试验组给予血必净 100 mL, 2 次/d; 对照组给予等量 0.9% 氯化钠注射液。两组均连续用药 7 d。记录两组患者治疗前后中医证候积分、西医临床评分、呼吸功能指标、炎症指标、凝血功能、T 淋巴细胞亚群、肝肾功能; 并观察患者治疗 7 d 后的中医证候疗效; 同时记录其机械通气时间、住院时间、病死率与不良反应。**结果** 两组患者治疗前的中医证候积分、西医临床评分、呼吸功能指标、炎症指标、凝血功能、T 淋巴细胞亚群、肝肾功能无统计学差异($P>0.05$); 治疗 7 d 后上述指标均较治疗前得到改善, 有统计学差异($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 试验组的总有效率(85.5%)高于对照组(67.7%), 有统计学差异($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 与对照组比较, 试验组中医证候积分、急性生理学及慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、Murray 肺损伤评分、平台压(plateau pressure, Pplat)、驱动压(ΔP)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肝素结合蛋白(heparin binding protein, HBP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、D-二聚体(D-dimer, D-D)降低更明显, 氧分压(PaO_2)、氧合指数(PaO_2/FiO_2)、肺静态顺应性(static lung compliance, Cst)、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高更明显, 有统计学差异($P<0.05$)。试验组患者的机械通气时间、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间短于对照组, 有统计学差异($P<0.05$); 两组患者的病死率无统计学差异($P>0.05$)。两组患者肝肾功能变化与不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 在常规治疗的基础上联合血必净治疗能有效改善脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的呼吸功能, 降低炎症反应, 改善凝血功能, 调节免疫功能, 改善预后, 是一种有效的治疗方法。

关键词: 血必净注射液; 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征; 肺热血瘀证; 降低炎症反应; 改善凝血功能; 调节免疫功能

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6645-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.018

Clinical efficacy of Xuebijing Injection in treatment of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome patients with lung heat and blood stasis syndrome

DING Weichao^{1,2,3}, CHEN Juan^{2,3,4}, YE Ying¹, SUN Zhaorui^{2,3}, NIE Shinan^{2,3}

1. Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

2. Department of Emergency Medicine, Affiliated Jinling Hospital (General Hospital of Eastern Theater Command) of Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China

收稿日期: 2024-03-11

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(BK202111136); 江苏省徐州市科技计划项目(KC21215, KC22136); 徐州医科大学附属医院科技发展基金项目(XYFY202232); 北京协和医学基金-睿 E(睿意)急诊医学研究专项基金项目(22222012001)

作者简介: 丁伟超, 博士, 副主任医师。E-mail: dingweichao89@foxmail.com

*通信作者: 孙兆瑞, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事急性呼吸窘迫综合征、百草枯中毒的研究。E-mail: sunzhr84@163.com

聂时南, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事急性呼吸窘迫综合征等急危重症的救治。E-mail: shn_nie@sina.com

3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

4. Department of Emergency Medicine, Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xuebijing Injection (血必净注射液, XBJ) in the treatment of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with lung heat and blood stasis syndrome. **Methods** A total of 140 sepsis-associated ARDS patients with lung heat and blood stasis syndrome admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2022 to December 2023 were selected and randomly divided into the control group and the experimental group by random number table method, with 70 cases in each group. After excluding 13 cases that were removed, dropped out or withdrew during the study, a total of 127 cases were finally included, including 65 cases in the control group and 62 cases in the experimental group. The patients in both groups received conventional treatment. On the basis of conventional treatment, the experimental group was treated with 100 mL XBJ twice a day, and the control treatment group used the same volume of 0.9% sodium chloride injection. Both groups were treated for seven days. The traditional Chinese medicine syndrome score, western medicine clinical score, respiratory function indicators, inflammatory indicators, coagulation function, T lymphocyte subsets, liver and kidney function of the two groups were recorded before and after treatment. The traditional Chinese medicine syndrome efficacy after seven days of treatment was observed. In addition, the duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, mortality and adverse reactions were recorded. **Results** There were no significant differences in traditional Chinese medicine syndrome score, western medicine clinical score, respiratory function indicators, inflammatory indicators, coagulation function, T lymphocyte subsets, liver and kidney function between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After seven days of treatment, these indicators were improved compared with those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After seven days of treatment, the total effective rate of experimental group (85.5%) was higher than that of control group (67.7%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After seven days of treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, Murray lung injury score, plateau pressure (Pplat), driving pressure (ΔP), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6), heparin binding protein (HBP), white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and D-dimer (D-D) of the experimental group were lower than those of the control group, the partial pressure of oxygen (PaO_2), oxygenation index (PaO_2/FiO_2), static lung compliance (Cst), $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation, the intensive care unit (ICU) length of hospital stay and the total length of hospital stay in the experimental group were less than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in mortality between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in liver and kidney function changes and the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For sepsis-associated ARDS patients with lung heat and blood stasis syndrome, on the basis of conventional treatment, XBJ treatment can effectively improve the respiratory function of patients, reduce inflammatory response, improve coagulation function, regulate immune function, and improve prognosis. Therefore, it is an effective treatment method.

Key words: Xuebijing Injection, sepsis-associated acute respiratory distress syndrome, lung heat and blood stasis syndrome; reducing inflammatory response; improving coagulation function; regulating immune function

脓毒症是由感染引起的危及生命的免疫紊乱与器官功能障碍,病死率较高,对人类健康构成严重威胁^[1]。中国脓毒症的发生率和病死率高于北美和欧洲国家^[2]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是脓毒症最先发生也是最常发生的器官损伤,脓毒症也是 ARDS 最常见的病因。与非脓毒症相关 ARDS 相比,脓毒症相关 ARDS 更严重、更致命^[3]。脓毒症相关 ARDS 的治疗措施包括抗感染、液体复苏与管理、呼吸循环支持等。鉴于当前治疗的选择仍比较有限,中医在治

疗疾病方面的有效性和安全性越来越受到认可^[4-5]。

脓毒症与脓毒症相关 ARDS 并无对应确切中医病名与辨证论治体系。根据其症状、体征与疾病演变过程,脓毒症应归于“外感热病”“脱证”“血证”“神昏”“脏竭证”等范畴^[6]。脓毒症相关 ARDS 归于“暴喘”“喘证”“喘脱”范畴。脓毒症的病因病机比较繁杂,其中,瘀为脓毒症发生发展的始动因素^[7],并贯穿疾病始终。脓毒症相关 ARDS 常见病机为热迫血瘀,瘀热互结,壅滞于肺,肺失肃降,故而上逆而喘甚。血必净注射液(简称

血必净)源自血府逐瘀汤,属于活血化瘀类中成药,具有化瘀解毒的功效^[8]。根据脓毒症相关 ARDS 的病机与证型,本研究旨在观察血必净对脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究选自 2022 年 6 月—2023 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者。本研究严格遵守医学临床研究伦理学要求,流程符合《赫尔辛基宣言》,经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准,批号 XYFY2022-KL180-01。

1.1.1 诊断标准 (1) 西医诊断标准: ①符合脓毒症 sepsis 3.0 诊断标准^[9], 对感染或疑似感染患者, 当序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分比基线值上升 ≥ 2 分, 可诊断为脓毒症。②符合 ARDS 柏林定义的诊断标准^[10]。(2) 中医诊断标准: ①符合中华人民共和国国家标准 GB/T 16751.1-2023《中医临床诊疗术语 第 1 部分: 疾病》^[11]中“暴喘”的辨证标准, 由外感或内伤引发, 肺气上逆, 肾失摄纳, 气无所主所致; 临床以突发痰鸣喘促, 汗出淋漓, 不能平卧, 胸高、肋胀, 面暗、唇绀等为特征的急性肺系病重症。②符合中华人民共和国国家标准 GB/T 16751.2-2021《中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候》^[12]中“肺热血瘀证”的辨证标准, 因肺热炽盛、络血瘀滞所致, 临床以发热, 口渴, 咳嗽, 痰中夹血, 或咯血暗红, 胸部刺痛, 舌质红, 舌苔黄, 脉弦数等为特征的证候。

1.1.2 纳入标准 ①符合西医脓毒症诊断标准且符合 ARDS 诊断标准; ②符合中医“暴喘”和“肺热血瘀证”辨证标准; ③年龄 ≥ 18 岁; ④自愿签署知情同意书。纳入者需同时满足以上 4 条标准。

1.1.3 排除标准 ①妊娠或哺乳期者; ②对本研究受试药物中药成分过敏者; ③严重肝肾等脏器功能不全者; ④急性心脑血管病者; ⑤存在血液系统疾病、免疫缺陷或恶性肿瘤者; ⑥长期使用激素和/或免疫抑制剂者; ⑦目前或近期内参与其他临床试验者。具备以上任何 1 条标准者, 予以排除。

1.1.4 剔除标准 ①不符合标准被误纳入者; ②临床数据不完整者; ③依从性差, 影响疗效与安全性判定者。出现以上任何 1 条者, 予以剔除。

1.1.5 脱落标准 所有进入随机试验者, 无论何时何因脱落, 只要未完成规定的观察周期, 均为脱落病例。对于脱落病例, 根据受试者实际情况, 予以

对应处理措施。但对于治疗时间未满 7 d, 症状完全消失而停止治疗方案者, 不作为脱落病例。

1.1.6 退出标准 ①要求退出试验者; ②拒绝按方案使用受试药物者; ③出现严重不良事件者; ④治疗期间出现其他严重疾病, 不宜继续进行试验者; ⑤其他原因导致无法继续使用受试药物者。满足以上任何 1 条者, 予以退出。

1.1.7 终止标准 ①出现严重试验安全性问题; ②试验药物疗效太差, 不具备临床价值; ③临床试验方案具有重大失误, 疗效难以评价; ④实施试验方案中出现重要偏差; ⑤申办者因经费、管理原因, 伦理委员会因某种原因要求终止试验。出现以上任何 1 条者, 本研究终止。

1.2 研究方法

1.2.1 样本量计算 本研究以中医证候疗效的治疗总有效率为主要结局指标, 使用 PASS 15 软件 ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$) 计算样本量。查阅既往相关文献报道^[13-15], 结合前期观察结果, 非血必净治疗组治疗总有效率约 70%, 血必净治疗组治疗总有效率约 90%, 得出每组所需最低样本量 62 例, 所需总样本量 124 例。考虑 10%左右的样本脱落率, 预计总样本量不低于 138 例。

1.2.2 研究分组 本研究选取符合标准的患者 140 例, 满足样本量要求。使用随机数字表法分组为对照组 (非血必净治疗) 与试验组 (血必净治疗) 各 70 例, 去掉研究过程中剔除、脱落与退出者共计 13 例, 最终纳入 127 例, 其中, 对照组 65 例, 试验组 62 例。

1.2.3 治疗方法 两组患者均接受常规治疗, 包括治疗原发病、抗感染、保护性通气策略机械通气、维持水电解质平衡、营养支持、控制血压和血糖等。对照组基于常规治疗, 静脉滴注 0.9%氯化钠注射液 200 mL, 2 次/d, 连续治疗 7 d。试验组基于常规治疗, 静脉滴注血必净 (天津红日药业股份有限公司, 国药准字 Z20040033, 批号 2110151) 100 mL + 0.9%氯化钠注射液 100 mL, 2 次/d, 连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 基线资料 包括患者性别、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI)、基础病、病因等基线指标。

1.3.2 中医证候积分 中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》^[16], 根据“暴喘”与“肺热血瘀证”的证候制订, 其中, 主症为喘促、发热、

咳嗽咳痰、痰血，次症为胸闷、汗出、口渴、唇绀、面暗、胸部刺痛。按照 4 级标准计分，主症无症状为 0 分、轻度为 2 分、中度为 4 分、重度为 6 分，次症无症状为 0 分、轻度为 1 分、中度为 2 分、重度为 3 分，舌象、脉象具体描述不计分，总分 0~42 分，总分越高表示病情越重。

1.3.3 西医临床评分 包括急性生理学与慢性健康状况 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分、SOFA 评分、Murray 肺损伤评分。APACHE II 评分包括急性生理、年龄及慢性健康评分 3 部分；SOFA 评分包括呼吸、凝血、肝脏、循环、神经、肾脏 6 个方面。APACHE II 评分、SOFA 评分的分值大小与病情严重程度相关。Murray 肺损伤评分包括 X 线胸片、低氧血症评分、呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 与静态顺应性 (static lung compliance, Cst) 4 个项目，评分越高表示肺损伤越重。

1.3.4 呼吸功能指标 抽取患者动脉血 1~2 mL，采用床边血气分析仪检测二氧化碳分压 (PaCO₂)、氧分压 (PaO₂)、氧合指数 (PaO₂/FiO₂)；采用呼吸机检测 Cst、峰压 (peak pressure, Ppeak)、平台压 (plateau pressure, Pplat)、驱动压 (ΔP)、浅快呼吸指数 (rapid-shallow-breathing index, RSBI)。

$$Cst = VT / (Pplat - PEEP)$$

$$RSBI = RR / VT$$

VT 表示潮气量、RR 表示呼吸频率

1.3.5 炎症指标 抽取患者静脉血 3~5 mL，由本院检验科采用免疫乳胶增强比浊法检测 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平；采用电化学发光法检测降钙素原 (procalcitonin, PCT) 水平；采用流式细胞术检测肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1β 水平；采用荧光免疫法检测肝素结合蛋白 (heparin binding protein, HBP) 水平；采用全自动血液分析仪检测白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LYM)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)。

1.3.6 凝血功能指标 抽取患者静脉血，采用全自动血凝仪检测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin

time, TT)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)；采用全自动血液分析仪检测血小板计数 (platelet count, PLT)。

1.3.7 T 淋巴细胞亚群 抽取患者静脉血，采用流式细胞术检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。

1.3.8 预后指标 记录和统计机械通气时间、重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 住院时间、总住院时间与 30 d 病死率、90 d 病死率。

1.3.9 肝肾功能 抽取患者静脉血，采用全自动生化分析仪检测天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平。

1.4 中医证候疗效判定标准

中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[16]。①痊愈：临床症状、体征基本或完全消失，中医证候积分改善率 ≥ 95%；②显效：临床症状、体征明显改善，中医证候积分改善率 ≥ 70%；③有效：临床症状、体征好转，中医证候积分改善率 ≥ 30%；④无效：临床症状、体征未改善或恶化，中医证候积分改善率 < 30%。

中医证候积分改善率 = 治疗前后中医证候积分的差值 / 治疗前中医证候积分

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 不良反应

观察患者出现皮疹、皮肤瘙痒、面色苍白、紫绀、大汗淋漓、过敏性休克等不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。呈正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较使用独立样本 *t* 检验、组内比较使用配对样本 *t* 检验；不呈正态分布的定量资料以中位数 (四分位数间距) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示，组间比较使用 Mann-Whitney U 检验、组内比较使用 Wilcoxon 符号秩检验。定性资料使用 χ^2 检验。结果以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的基线资料无统计学差异 (*P* > 0.05)，包括性别、年龄、BMI、合并基础病 (高血压、冠心病、糖尿病等例数)、病因、ARDS 分级，具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison on baseline data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=65$)	试验组 ($n=62$)	χ^2/t 值	P 值
性别/例			0.229	0.632
男	35	36		
女	30	26		
年龄/岁	54.62 $\pm$ 16.89	55.35 $\pm$ 20.84	-0.219	0.827
BMI/(kg·m ⁻²)	24.22 $\pm$ 3.16	24.47 $\pm$ 2.64	-0.488	0.627
合并基础病/例	29	32	0.622	0.430
病因/例			0.195	0.659
肺内因素	34	30		
肺外因素	31	32		
ARDS 分级/例			0.601	0.741
轻度 ARDS	17	14		
中度 ARDS	41	43		
重度 ARDS	7	5		

2.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗 7 d 后, 试验组患者的治疗总有效率 (85.5%) 高于对照组 (67.7%), 有统计学差异 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者中医证候积分与西医临床评分比较

治疗前, 两组患者的中医证候积分、APACHE II 评分、SOFA 评分、Murray 肺损伤评

分无统计学差异 ($P>0.05$)。两组患者治疗 7 d 后的中医证候积分、APACHE II 评分、SOFA 评分、Murray 肺损伤评分均低于治疗前, 有统计学差异 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 试验组的中医证候积分、APACHE II 评分、SOFA 评分、Murray 肺损伤评分较对照组降低更明显, 有统计学差异 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者中医证候疗效比较
Table 2 Comparison on TCM syndrome efficacy between two groups

组别	n /例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	0	10	34	21	67.7
试验	62	0	16	37	9	85.5*

与对照组比较: * $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组患者中医证候积分与西医临床评分比较
Table 3 Comparison on TCM syndrome score and western medicine clinical score between two groups

组别	n /例	时间	中医证候积分 ($\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	Murray 肺损伤评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅)]
对照	65	治疗前	25.45 $\pm$ 7.96	19.94 $\pm$ 6.72	8.00 (7.00, 10.00)	2.75 (2.00, 3.00)
		治疗后	14.82 $\pm$ 7.06*	11.54 $\pm$ 3.97*	4.00 (4.00, 5.00)*	1.00 (0.75, 1.50)*
试验	62	治疗前	25.77 $\pm$ 6.75	20.26 $\pm$ 6.06	8.00 (7.75, 9.25)	2.50 (2.00, 3.00)
		治疗后	11.95 $\pm$ 5.67*#	10.18 $\pm$ 3.03*#	4.00 (3.75, 4.25)*#	0.75 (0.50, 1.25)*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$, 表 4~7、9 同。
* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment, same as tables 4—7, 9.

2.4 两组患者呼吸功能比较

治疗前, 两组患者的 PaCO₂、PaO₂、PaO₂/FiO₂、Ppeak、Pplat、 ΔP 、Cst、RSBI 无统计学差异 ($P>$

0.05)。治疗 7 d 后, 两组患者 PaCO₂、Ppeak、Pplat、 ΔP 、RSBI 低于治疗前, PaO₂、PaO₂/FiO₂、Cst 高于治疗前 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 与对照组比较,

试验组的 PaO₂、PaO₂/FiO₂、Cst 升高更明显，Pplat、ΔP 降低更明显 ($P<0.05$)；两组患者的 PaCO₂、Ppeak、RSBI 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者炎症指标比较

治疗前，两组患者的 CRP、PCT、TNF-α、IL-1β、IL-6、HBP、WBC、NEU、LYM、NLR 无统计

学差异 ($P>0.05$)。治疗 7 d 后，两组患者 CRP、PCT、TNF-α、IL-1β、IL-6、HBP、WBC、NEU、NLR 明显低于治疗前，LYM 明显高于治疗前 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后，试验组 CRP、PCT、IL-6、HBP、WBC、NEU、NLR 较对照组降低更明显，有统计学差异 ($P<0.05$)；两组患者的 TNF-α、IL-1β、LYM 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者呼吸功能比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on respiratory function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	PaCO ₂ / mmHg	PaO ₂ / mmHg	PaO ₂ /FiO ₂ / mmHg	Ppeak/ cmH ₂ O	Pplat/ cmH ₂ O	ΔP/cmH ₂ O	Cst/ (mL·cmH ₂ O ⁻¹)	RSBI/ (次·min ⁻¹ ·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	42.74±13.22	76.92±21.46	172.91±53.08	35.91±7.61	28.32±6.34	14.82±2.18	24.57±6.48	85.25±30.38
		治疗后	38.59±7.28*	100.70±20.19*	263.45±50.26*	26.15±5.53*	19.73±4.63*	12.59±3.04*	41.46±8.74*	36.02±9.83*
试验	62	治疗前	41.76±10.31	75.64±15.74	170.08±42.86	36.66±7.23	27.54±5.36	14.88±1.46	24.63±5.71	83.52±26.61
		治疗后	38.18±5.08*	109.16±23.61*#	286.99±66.38*#	24.15±4.12*	17.18±3.24*#	10.88±1.76*#	48.82±8.78*#	33.36±10.57*

1 mmHg=0.133 kPa.

表 5 两组患者炎症指标比较
Table 5 Comparison on inflammatory indicators between two groups

指标	对照组 ($n=65$)		试验组 ($n=62$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CRP/(mg·L ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	158.80 (70.20, 236.30)	25.80 (14.40, 41.70)*	156.45 (80.00, 242.00)	18.35 (8.70, 31.20)*#
PCT/(ng·mL ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	3.05 (0.77, 10.79)	0.67 (0.32, 1.74)*	2.97 (1.10, 16.52)	0.37 (0.12, 1.56)*#
TNF-α/(pg·mL ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	17.90 (6.71, 39.22)	3.93 (2.01, 6.56)*	18.26 (7.61, 33.49)	2.67 (1.33, 4.81)*
IL-1β/(pg·mL ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	32.69 (7.82, 75.17)	5.35 (1.76, 10.51)*	29.38 (10.21, 51.74)	3.66 (1.73, 11.72)*
IL-6/(pg·mL ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	82.11 (42.04, 191.00)	11.73 (3.50, 23.88)*	84.28 (31.61, 209.70)	7.40 (2.96, 21.13)*#
HBP/(ng·mL ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	110.70 (50.36, 169.90)	18.06 (9.88, 30.92)*	104.41 (56.20, 169.85)	13.87 (4.84, 20.99)*#
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) ($\bar{x} \pm s$)	17.35±6.45	9.42±3.83*	17.72±6.46	8.20±2.22*#
NEU/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) ($\bar{x} \pm s$)	15.48±6.17	7.90±3.41*	15.89±6.06	6.66±1.97*#
LYM/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.70 (0.50, 1.00)	1.00 (0.70, 1.30)*	0.70 (0.50, 0.90)	1.10 (0.90, 1.40)*
NLR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	20.94 (13.38, 27.21)	6.87 (4.55, 11.60)*	20.67 (14.16, 25.80)	5.81 (4.44, 7.49)*#

2.6 两组患者凝血功能比较

治疗前，两组患者的 PT、APTT、TT、D-D、PLT 无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 7 d 后，两组患者 PT、APTT、TT、D-D 明显低于治疗前，PLT 明显

高于治疗前，有统计学差异 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后，试验组的 D-D 较对照组降低更明显，有统计学差异 ($P<0.05$)；两组患者的 PT、APTT、TT、PLT 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者凝血功能比较
Table 6 Comparison on coagulation function between two groups

组别	n/例	时间	PT/s ($\bar{x} \pm s$)	APTT/s ($\bar{x} \pm s$)	TT/s ($\bar{x} \pm s$)	D-D/(mg·L ⁻¹) [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) ($\bar{x} \pm s$)
对照	65	治疗前	16.11±7.54	33.28±7.25	23.73±6.08	3.91 (2.02, 6.46)	171.85±77.97
		治疗后	12.98±1.69*	28.85±5.30*	19.85±3.05*	2.17 (1.07, 4.51)*	207.95±73.67*
试验	62	治疗前	16.91±6.68	33.65±9.82	23.33±7.22	4.01 (2.13, 5.80)	169.61±80.98
		治疗后	12.69±1.57*	27.80±3.35*	19.56±2.64*	1.96 (0.97, 3.25)*#	215.63±89.28*

2.7 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

治疗前, 两组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 7 d 后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于治疗前, CD8⁺明显低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 试验组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组升高更明显, 有统计学差异 ($P<0.05$); 两组患者的 CD8⁺变化无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 7。

2.8 两组患者机械通气、住院时间与病死率比较

试验组患者的机械通气时间、ICU 住院时间、

总住院时间小于对照组, 有统计学差异 ($P<0.05$); 试验组的 30 d 病死率、90 d 病死率虽低于对照组, 但无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 8。

2.9 两组患者肝肾功能比较

治疗前, 两组患者的 AST、ALT、BUN、Scr 无统计学差异 ($P>0.05$)。两组患者治疗 7 d 后的 AST、ALT、BUN、Scr 低于治疗前, 有统计学差异 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后, 两组患者的 AST、ALT、BUN、Scr 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 9。

表 7 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

Table 7 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups

组别	n/例	时间	CD3 ⁺ / % ($\bar{x} \pm s$)	CD4 ⁺ / % [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	CD8 ⁺ / % [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [M (P ₂₅ , P ₇₅)]
对照	65	治疗前	57.94 ± 10.53	30.00 (28.00, 34.00)	27.00 (22.00, 32.00)	1.18 (0.86, 1.58)
		治疗后	65.05 ± 11.68*	38.00 (35.00, 43.00)*	26.00 (21.00, 31.00)*	1.53 (1.12, 2.03)*
试验	62	治疗前	58.48 ± 10.98	31.00 (27.00, 36.00)	26.00 (20.00, 30.00)	1.23 (0.92, 1.64)
		治疗后	69.56 ± 12.19*#	43.00 (37.00, 50.00)*#	25.00 (20.00, 29.00)*	1.76 (1.34, 2.35)*#

表 8 两组患者机械通气、住院时间与病死率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison on duration of mechanical ventilation, length of hospital stay and mortality between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	机械通气时间/d	ICU 住院时间/d	总住院时间/d	病死率/例 (占比/%)	
					30 d	90 d
对照	65	8.43 ± 3.82	10.38 ± 3.78	20.12 ± 7.45	13 (20.0)	16 (24.6)
试验	62	7.02 ± 3.34*	9.00 ± 3.45*	17.31 ± 6.43*	9 (14.5)	10 (16.1)

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 9 两组患者肝肾功能比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

Table 9 Comparison on liver and kidney function between two groups [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n/例	时间	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	42.00 (31.00, 83.00)	54.00 (24.00, 82.00)	8.74 (5.18, 13.29)	87.00 (59.00, 130.00)
		治疗后	23.00 (18.00, 42.00)*	27.00 (16.00, 42.00)*	5.13 (2.90, 7.38)*	56.00 (35.00, 77.00)*
试验	62	治疗前	53.50 (33.00, 74.00)	50.50 (34.00, 107.00)	8.23 (4.98, 14.00)	89.00 (57.00, 127.00)
		治疗后	23.50 (16.00, 37.00)*	23.00 (15.00, 39.00)*	4.86 (2.87, 9.93)*	54.00 (37.00, 81.00)*

2.10 两组患者不良反应比较

对照组患者出现 2 例不良反应 (均为皮疹), 试验组患者出现 3 例不良反应 (2 例皮疹、1 例皮肤瘙痒), 对症处理后消失, 均未出现其他明显不良反应, 两组患者不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

对于脓毒症相关 ARDS, 中医需进行辨证施治。目前临床上脓毒症相关 ARDS 的中医治疗多使用清

热解毒、通里攻下、活血化瘀、扶正固本法^[6]。有学者认为, 活血化瘀法应贯穿于 ARDS 治疗的全过程, 因活血化瘀可祛除致病之瘀血, 使肺络血行正常, 减轻局部毒瘀阻滞^[17]。现代研究也证实, 活血化瘀类中药能够改善微循环, 增加肺血流量, 缓解血管痉挛, 防止肺微血栓形成, 减少血小板聚集与黏附, 减少炎症介质释放, 促进炎症吸收, 保护肺毛细血管内皮细胞, 减轻毛细血管的通透性, 改善脓毒症

相关 ARDS^[18]。

血必净是王今达教授研制而成，属于活血化瘀类中成药，是一种标准化的静脉注射剂，由 5 种草药组合制成，包括红花、赤芍、川芎、当归和丹参^[19]，具有化瘀解毒的功效。血必净经批准专门用于治疗脓毒症和多器官功能障碍综合征^[20]。目前临床上，血必净主要用于治疗炎症性疾病，包括肺炎、脓毒症、ARDS 等。研究显示，血必净联合常规治疗可改善重症新型冠状病毒肺炎患者的肺炎严重指数评分和临床预后，且不增加用药安全风险^[21]。1 项随机对照试验显示，血必净可以改善重症社区获得性肺炎的肺炎严重指数评分，降低其机械通气时间、ICU 住院时间与 28 d 病死率^[22]。Chen 等^[23]报道，联合血必净治疗重症肺炎并发脓毒症患者，可清除其炎症因子，提高临床疗效。最新 1 项多中心随机对照研究显示，血必净可降低早期脓毒症患者的 28 d 全因病死率，且临床安全可靠^[24]。

近期 1 项总结了既往 39 篇中医药治疗脓毒症相关 ARDS 临床试验的 RCT 研究显示，总有效率是最常用的复合结局指标^[25]。本研究以中医证候疗效的总有效率为主要结局指标，探讨血必净治疗对脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者预后的影响。两组患者中医疗效比较结果显示，试验组患者的总有效率高于对照组，有统计学差异 ($P < 0.05$)。由此可见，血必净能更好地改善脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的预后。研究也证实，机械通气时间、住院时间与病死率是评估中医药治疗脓毒症相关 ARDS 预后的常用结局指标^[25]。本研究结果显示，试验组患者的机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间短于对照组，有统计学差异 ($P < 0.05$)；试验组的病死率虽低于对照组，但无统计学差异 ($P > 0.05$)。该结果表明，血必净能够有效缩短脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的机械通气与住院时间，但不能降低其病死率。

此外，中医证候积分、APACHE II 评分、SOFA 评分与 Murray 肺损伤评分也是评估中医药治疗脓毒症相关 ARDS 预后的使用频次较高的结局指标。不同证型的中医证候积分存在差异，本研究脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证的中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》，结合“暴喘”与“肺热血瘀证”的证候制订。APACHE II 评分与 SOFA 评分是 ICU 的常用评分系统，其分值大小与病情严重程度相关，能够评估危重症患者的病情发展，预测疾病预

后^[26-27]。Murray 肺损伤评分主要用于评估肺损伤的严重程度。结果显示，治疗后，试验组的中医证候积分、APACHE II 评分、SOFA 评分、Murray 肺损伤评分较对照组降低更明显，有统计学差异 ($P < 0.05$)。该结果进一步表明，血必净能更好的改善脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的病情。

动脉血气分析的 PaCO_2 、 PaO_2 指标可以客观反映机体的呼吸情况，临床上广泛应用于动态评估患者的呼吸功能。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 通过血气分析结果计算获得，被用于 ARDS 的诊断与严重程度分级^[10]，同时也是评估 ARDS 患者预后的重要指标之一。Ppeak、Pplat、 ΔP 、Cst、RSBI 等呼吸力学指标不仅可以指导 ARDS 患者的呼吸机参数的设置，其水平还影响 ARDS 的危险程度和预后^[28]。结果显示，治疗后，试验组的 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、Cst 较对照组升高更明显，Pplat、 ΔP 降低更明显，有统计学差异 ($P < 0.05$)，而两组患者的 PaCO_2 、Ppeak、RSBI 变化无统计学差异 ($P > 0.05$)。表明血必净能更好地提高脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的氧合情况，改善其呼吸功能。

脓毒症是一种高度炎症性疾病，脓毒症相关 ARDS 最初是由失调的炎症反应驱动的^[29]。炎症指标水平可评估脓毒症相关 ARDS 的病情分级与预后。其中，CRP、PCT、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、HBP、WBC、NEU、NLR 等均是重要的炎症相关指标。CRP 是一种在肝脏中合成的急性期反应物，被认为是感染与炎症急性期的早期指标。CRP 的敏感性较高，但其在其他情况下也会升高，特异性不强^[30]，需联合其他指标使用。PCT 是甲状腺 C 细胞产生的降钙素的前体，与 CPR 相比，PCT 感染后迅速升高，短时间达峰，且其特异性高于 CRP^[31]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 是脓毒症中的主要促炎细胞因子，它们调节最初的全身炎症反应综合征发生，其水平的变化与预后相关。HBP 是中性粒细胞分泌的多功能颗粒蛋白，可以增加血管内皮通透性、放大炎症反应，是一种新型炎症指标。HBP 水平对脓毒症的诊断、危险分层以及预后评估都有较好的价值^[32]。中性粒细胞参与炎症、调节免疫系统，而淋巴细胞在抗感染免疫应答中消耗。NEU 增多与 LYM 减少是先天免疫系统对全身炎症现象的生理反应，特别是感染发生时。NLR 是外周血 NEU 与 LYM 的比值，源自血常规检测，一种快速、简单、成本效益高的生物标志物^[33]。NLR 整合了与对炎症反应相反的 2 种 WBC

亚型, NLR 升高反映 NEU 升高和/或 LYM 降低, 因此, NLR 比 2 个单一指标具有更好的价值。研究证实, 较高的 NLR 与 ARDS 较差的预后相关^[34]。结果显示, 治疗后, 试验组的 CRP、PCT、IL-6、HBP、WBC、NEU、NLR 水平较对照组降低更明显, 有统计学差异 ($P<0.05$), 而两组患者的 TNF- α 、IL-1 β 、LYM 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。表明血必净可以更好地降低脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的炎症反应, 控制其感染情况。

脓毒症相关 ARDS 发生时, 机体全身和肺泡内凝血和纤溶改变, 出现凝血功能障碍。其中, 肺热血瘀证患者的凝血功能障碍表现更为明显。此外, 炎症会引起内皮细胞损伤, 诱导凝血酶形成, 从而产生高凝状态, 并减少血流, 增加血栓形成的可能^[35]。凝血功能指标包括 PT、APTT、TT、D-D、PLT 等。有文献报道, 高 D-D 与 ARDS 的高病死率相关^[36]。结果显示, 治疗后, 试验组的 D-D 较对照组降低更明显, 有统计学差异 ($P<0.05$), 而两组患者的 PT、APTT、TT、PLT 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。表明血必净能更好地缓解脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的高凝状态, 改善凝血功能, 防止微血栓形成。

免疫功能紊乱在脓毒症相关 ARDS 的发生、发展中也起着重要作用。T 淋巴细胞是人体内重要的免疫细胞, 在免疫调节中发挥着重要作用。CD3⁺是鉴定 T 细胞的重要标记物, 参与特异性抗原识别; CD4⁺细胞主要通过分泌细胞因子来增强免疫应答, 发挥抗感染免疫等作用; CD8⁺细胞可通过诱导细胞毒效应或分泌造血抑制因子抑制免疫应答的激活^[37]。生理状态下, T 淋巴细胞及其亚群的比例在体内维持动态平衡。但是在病理状态下, 该平衡被打破, T 淋巴细胞亚群数量与比例改变, 机体免疫功能改变^[38]。在重症感染时, CD8⁺T 细胞兴奋, 抑制 CD4⁺T 细胞增殖, 使其数量减少, 导致免疫抑制, 而机体免疫抑制可造成感染难以控制, 形成恶性循环。T 淋巴细胞亚群可以作为评估重症感染患者的预后指标^[39]。本研究结果显示, 治疗后, 试验组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组升高更明显, 有统计学差异 ($P<0.05$), 而两组患者的 CD8⁺变化无统计学差异 ($P>0.05$)。该结果表明, 血必净能更好的调节脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者的免疫功能。

两组患者的安全性指标结果显示, 治疗后, 两

组患者的 AST、ALT、BUN、Scr 变化无统计学差异 ($P>0.05$)。表明, 血必净治疗脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者安全性良好, 不会增加肝肾等脏器损伤。另外, 研究结果还表明, 使用血必净治疗脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者未增加明显不良反应。

本研究证实, 对于脓毒症相关 ARDS 肺热血瘀证患者, 在常规治疗的基础上联合血必净治疗, 能够有效改善患者呼吸功能, 提高其氧合情况, 降低炎症反应, 控制感染情况, 缓解高凝状态, 改善凝血功能, 防止微血栓形成, 调节免疫功能, 增加治疗有效率, 同时能够缩短机械通气与住院时间, 改善预后, 但不能降低病死率, 是一种安全有效的治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [2] Liu Y C, Yao Y, Yu M M, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 564.
- [3] Hu Q H, Hao C P, Tang S J. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): Emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20200830.
- [4] Song Y Q, Lin W J, Zhu W. Traditional Chinese medicine for treatment of sepsis and related multi-organ injury [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1003658.
- [5] 常静, 尚婷, 王欣桐, 等. 中药通过调控自噬信号通路治疗脓毒症的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2349-2356.
- [6] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40(7): 577-588.
- [7] 霍雁, 李淑芳. 脓毒症的病因病机及中医治疗进展 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(10): 1874-1876.
- [8] 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.
- [9] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [10] ARDS Definition Task Force, Ranieri V M, Rubenfeld G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [11] 中医临床诊疗术语 第 1 部分: 疾病 [S]. 2023: 47.
- [12] 中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候 [S]. 2021: 199.
- [13] 张育芳. 化脓解毒之血必净对不同证型脓毒症临床疗

- 效分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [14] 吕飞虹. 血必净辅助治疗脓毒症患者的临床观察及对凝血功能的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [15] 刘知府, 钱保进, 陶贤琦. 血必净注射液联合西药治疗重症肺炎并脓毒症的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(5): 1038-1042.
- [16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383.
- [17] 骆长永, 王双, 李雁. 从“毒、瘀、虚”论治急性呼吸窘迫综合征探析 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(5): 823-826.
- [18] 刘源, 张晓琪, 张林, 等. 化瘀解毒法治疗脓毒症 ARDS 的临床研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2688-2690.
- [19] Yu X, Niu W, Wang Y Y, *et al.* Novel assays for quality evaluation of XueBiJing: Quality variability of a Chinese herbal injection for sepsis management [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(4): 664-682.
- [20] Li J, Olaleye O E, Yu X, *et al.* High degree of pharmacokinetic compatibility exists between the five-herb medicine XueBiJing and antibiotics comedicated in sepsis care [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 1035-1049.
- [21] 刘学松, 宋元林, 关伟杰, 等. 血必净注射液治疗重症新型冠状病毒肺炎的多中心前瞻性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(7): 774-778.
- [22] Song Y L, Yao C, Yao Y M, *et al.* XueBiJing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(9): e735-e743.
- [23] Chen Y, Zhou L J, Wang J, *et al.* Clinical effect of Xuebijing combined with thymosin α 1 on patients with severe pneumonia complicated with sepsis and its effect on serum inflammatory factors [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 67(6): 228-235.
- [24] Liu S Q, Yao C, Xie J F, *et al.* Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: The EXIT-SEP randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(7): 647-655.
- [25] 谢丽莹, 麦彤, 周耿标, 等. 中医药治疗脓毒症性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征临床试验结局指标分析与思考 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(27): 3418-3427.
- [26] Mumtaz H, Ejaz M K, Tayyab M, *et al.* APACHE scoring as an indicator of mortality rate in ICU patients: A cohort study [J]. *Ann Med Surg*, 2023, 85(3): 416-421.
- [27] Qiu X, Lei Y P, Zhou R X. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(8): 891-900.
- [28] Battaglini D, Fazzini B, Silva P L, *et al.* Challenges in ARDS definition, management, and identification of effective personalized therapies [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1381.
- [29] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [30] Bajić D, Matijašević J, Andrijević L, *et al.* Prognostic role of monocyte distribution width, CRP, procalcitonin and lactate as sepsis biomarkers in critically ill COVID-19 patients [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1197.
- [31] Tan M C, Lu Y X, Jiang H, *et al.* The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5852-5859.
- [32] Dou Q L, Liu J P, Zhang W W, *et al.* Dynamic changes in heparin-binding protein as a prognostic biomarker for 30-day mortality in sepsis patients in the intensive care unit [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10751.
- [33] Lorente L, Martín M M, Ortiz-López R, *et al.* Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio in the first seven days of sepsis and mortality [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2022, 40(5): 235-240.
- [34] Lu J, Karwoski A, Abdulrahman L, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients requiring extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e46238.
- [35] Vassiliou A G, Kotanidou A, Dimopoulou I, *et al.* Endothelial damage in acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8793.
- [36] Tonetti T, Grasselli G, Rucci P, *et al.* Synergistic effect of static compliance and D-dimers to predict outcome of patients with COVID-19-ARDS: A prospective multicenter study [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1228.
- [37] Deng Z F, Zhang M L, Zhu T, *et al.* Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19 [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 98: 353-358.
- [38] 杨宏富, 李平娜, 崔秋敏, 等. 脓毒症患者淋巴细胞亚群分析及其对预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(7): 702-706.
- [39] Cheng W, Wang H, Zhang J, *et al.* Lymphocyte subset counts as diagnostic and prognostic markers for carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infection in critically ill patients [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 315-322.

[责任编辑 潘明佳]