

系统评价血必净注射液对重症急性胰腺炎患者炎症因子的影响

张映*,柯正华[#][鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院),湖北黄石 435000]

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4682-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.25

摘要 目的:系统评价血必净注射液对重症急性胰腺炎(SAP)患者炎症因子的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集血必净注射液对SAP患者炎症因子影响的随机对照试验(RCT),提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,合计811例患者。Meta分析结果显示,血必净注射液能显著降低SAP患者白细胞介素(IL)-1水平[SMD=1.22,95%CI(0.64,1.79), $P<0.001$]、IL-6水平[SMD=1.86,95%CI(1.46,2.27), $P<0.001$]、IL-8水平[SMD=2.16,95%CI(1.45,2.88), $P<0.001$]、肿瘤坏死因子水平[SMD=2.16,95%CI(1.56,2.76), $P<0.001$]、C反应蛋白水平[SMD=1.63,95%CI(0.56,2.70), $P<0.001$]和内毒素水平[SMD=2.39,95%CI(1.33,3.45), $P<0.001$],还能显著提高SAP患者IL-10水平[SMD=-2.75,95%CI(-3.84,-1.67), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:在常规治疗的基础上,血必净注射液可以显著改善SAP患者各种炎症因子水平。

关键词 血必净注射液;重症急性胰腺炎;白细胞介素;肿瘤坏死因子;C反应蛋白;内毒素;Meta分析

Effect of Xuebijing Injection on Inflammatory Mediators in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Systematic Review

ZHANG Ying, KE Zhenghua (Huangshi Central Hospital, E dong Healthcare Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of Xuebijing injection on inflammatory mediators in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, CJFD, CBM, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of Xuebijing injection on inflammatory mediators in patients with SAP were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and bias risk evaluation. RESULTS: Totally 10 RCTs, involving 811 patients. Results of Met-analysis showed, Xuebijing injection can significantly reduce IL-1[SMD=1.22, 95% CI (0.64, 1.79), $P<0.001$], IL-6[SMD=1.86, 95% CI (1.46, 2.27), $P<0.001$], IL-8[SMD=2.16, 95% CI (1.45, 2.88), $P<0.001$], TNF- α [SMD=2.16, 95% CI (1.56, 2.76), $P<0.001$], C-reactive protein [SMD=1.63, 95% CI (0.56, 2.70), $P<0.001$] and endotoxin [SMD=2.39, 95% CI (1.33, 3.45), $P<0.001$], and it also can significantly improve IL-10[SMD=-2.75, 95% CI (-3.84, -1.67), $P<0.001$], with statistical significance. CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, Xuebijing injection can significantly improve inflammatory mediators in patients with SAP.

KEYWORDS Xuebijing injection; Severe acute pancreatitis; Interleukin; Tumor necrosis factor; C-reactive protein; Endotoxin; Meta-analysis

to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes; a 24-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2):147.

[7] Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, *et al.* Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14:11.

[8] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, *et al.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and

no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7):1 815.

[9] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):420.

[10] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2 117.

[11] 任艳平,石蕊,张睿,等. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(21):2 947.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0714-6268855。

E-mail:35174426@qq.com

[#] 通信作者:副主任医师。研究方向:消化系统疾病的诊断和治疗。电话:0714-6268855。E-mail:2035055895@qq.com

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-09-30)

(编辑:申琳琳)

重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见急症,是一种病情险恶、并发症多、病死率高的消化系统疾病,病死率高达10%~30%。血必净注射液的主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归等,具有清热凉血、行气活血、解毒止痛的功效。循证医学研究显示,血必净注射液能显著提高SAP患者的临床疗效,缩短腹痛时间和血清淀粉酶复常时间^[1]。SAP患者血液中细菌感染释放的大量内毒素,可引起全身炎症反应综合征(SIRS),使大量炎症因子,如白细胞介素(IL)类(IL-1、IL-6、IL-8、IL-10等)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、C反应蛋白(CRP)等进入血循环,触发炎症因子瀑布样级联反应,进而导致多器官功能障碍。炎症因子水平与病情严重程度呈正相关^[2]。近年来,关于血必净注射液对SAP患者炎症因子水平影响的随机对照试验(RCT)见于多种医学学术期刊,但是大部分均为小样本量的对照研究,数据较为分散,说服力有限。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了血必净注射液对SPA患者炎症因子的影响,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,盲法与语种不限。

1.1.2 研究对象 入选病例均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》中的诊断标准^[3],排除其他急腹症,如急性阑尾炎、肠梗阻、消化性溃疡穿孔以及急性心肌梗死等。患者年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予禁食、纠正水电解质、H₂受体阻滞药、生长抑素及类似物、胃肠外营养等常规治疗^[3],同时经验性给予头孢他啶或头孢哌酮钠舒巴坦或环丙沙星等抗感染治疗;试验组患者在对照组治疗基础上给予血必净注射液,剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 各类炎症因子:①IL-1、IL-6、IL-8、IL-10水平;②TNF- α 水平;③CRP水平;④内毒素水平。

1.1.5 排除标准 排除非RCT、基础研究、文献数据前后矛盾、原始数据不完整、综述、重复报道等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库;同时手工在百度、谷歌等门户网站检索相关资料及各论文的参考文献目录,检索年限均为2000年1月—2015年5月,检索语种为中文和英文。中文检索词:“血必净注射液”“胰腺炎”“白细胞介素”“肿瘤坏死因子”“C反应蛋白”“内毒素”;英文检索词:“Xuebijing injection”“Pancreatitis”“Interleukin”“Tumor necrosis factor (TNF- α)”“C-reactive protein”“Endotoxin”。

1.3 资料提取

由两位研究人员独立依据文献纳入与排除标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格的文献,对不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面,或者有疑问,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时请教第三方或相关专业人员协助解决分歧。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0版对纳入文献进行质

量评分,主要包括随机分组方法、分配隐藏、盲法、失访/退出及其处理4个方面。将研究质量分为A、B、C级。A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:中度偏倚,其中1条或1条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级:高度偏倚,其中1条或1条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计量资料采用标准均数差(SMD)统计,以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,显著水平为 $\alpha=0.10$ 。如果 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,表明各研究间异质性无统计学差异,采用固定效应模型分析;反之,表明各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型分析。检验水准为 $\alpha=0.01$ 或0.05。同时,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检索到58篇文献,经逐层筛选最终纳入10篇(项)研究,合计811例患者^[4-13]。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

10项研究均为RCT^[4-13],6项研究提到了随机分组方法^[7-8,10-13],其中5项研究采用随机数字表法^[7,10-13],1项研究采用信封抽签法^[9],其余均未描述随机方法;10项研究均未提及盲法,分配隐藏和失访/退出的处理^[4-13]。10项研究间均衡性良好^[4-13],6项质量评价为B级^[7-8,10-13],4项为C级^[4-6,9]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 IL类水平 10项研究报道了IL类水平^[4-13],按IL的同源性进行亚组分析,详见图1。由图1可知,试验组患者血清IL-1水平[SMD=1.22,95%CI(0.64,1.79), $P < 0.001$],IL-6水平[SMD=1.86,95%CI(1.46,2.27), $P < 0.001$],IL-8水平[SMD=2.16,95%CI(1.45,2.88), $P < 0.001$]均显著低于对照组,IL-10水平[SMD=-2.75,95%CI(-3.84,-1.67), $P < 0.001$]显著高于对照组,差异均有统计学意义。

2.3.2 TNF- α 水平 9项研究报道了TNF- α 水平^[4-7,9-13],各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2=91\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者血清TNF- α 水平[SMD=2.16,95%CI(1.56,2.76), $P < 0.001$]显著低于对照组,差异有统计学意义。

2.3.3 CRP水平 4项研究报道了CRP水平^[9-10,12-13],各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2=95\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者血清CRP水平[SMD=1.63,95%CI(0.56,2.70), $P < 0.001$]显著低于对照组,差异有统计学意义。

2.3.4 内毒素水平 2项研究报道了内毒素水平^[7,10],各研究间有统计学异质性($P=0.02$, $I^2=82\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者内毒素水平[SMD=2.39,95%CI(1.33,3.45), $P < 0.001$]显著低于对照组,差异有统计学意义。

2.4 发表偏倚性分析

分别对IL类水平和TNF- α 水平绘制倒漏斗图,详见图5、图6。由图5、图6可知,大部分数据点位于漏斗图的中部,提

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	n	性别,例		年龄,岁	干预措施	疗程,d	结局指标
			男性/女性					
何周桃(2013) ^[6]	对照组	35	43/26		67.8±11.7	注射用生长抑素6 mg,静脉泵入	7	①②
	试验组	34						
孙长江(2013) ^[5]	对照组	38	45/34		35.0±6.3	注射用生长抑素8 mg,静脉泵入	7	①②
	试验组	41						
张文勇(2010) ^[6]	对照组	32	41/23		43.0±12.4	常规治疗	7	①②
	试验组	32						
戴晓刚(2013) ^[7]	对照组	40	28/12		39.3±5.9	丙氨酰谷氨酰胺注射液20 g,静脉滴注,bid	7	①②④
	试验组	40	25/15					
林志航(2011) ^[8]	对照组	23	15/8		43±15	常规治疗	7	①
	试验组	27	17/10					
王毅(2013) ^[9]	对照组	59	40/19		45.4±12.0	常规治疗	7	①②③
	试验组	59	37/22					
邵建伟(2013) ^[10]	对照组	32	20/12		44.0±9.6	常规治疗	7	①②③④
	试验组	32	18/14					
陈浩生(2013) ^[11]	对照组	35	22/13		41.0±10.2	常规治疗	7	①②
	试验组	36	20/16					
陈琦(2015) ^[12]	对照组	73	46/27		42.8±10.6	山莨菪碱注射液20 mg,静脉滴注,bid	7	①②③
	试验组	73	45/28					
马登超(2015) ^[13]	对照组	35	22/13		40.8±5.3	常规治疗	10	①②③
	试验组	35	21/14					

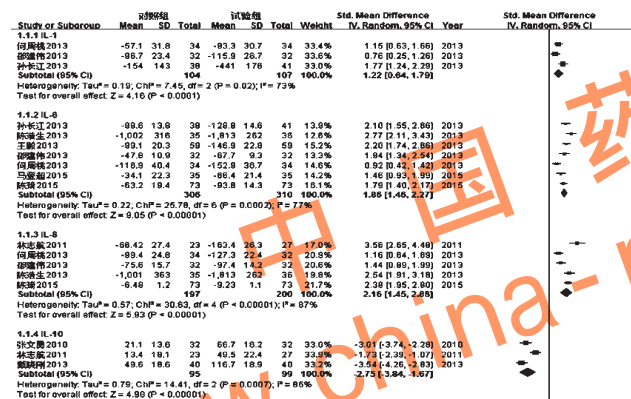


图1 两组患者IL类水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of the Meta-analysis of IL level in 2 groups

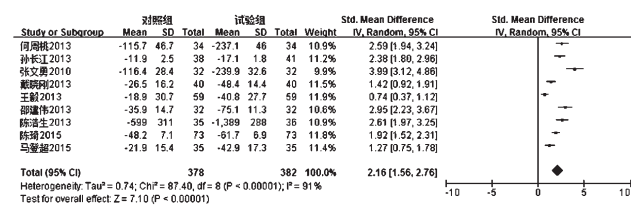


图2 两组患者TNF-α水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of the Meta-analysis of TNF-α level in 2 groups

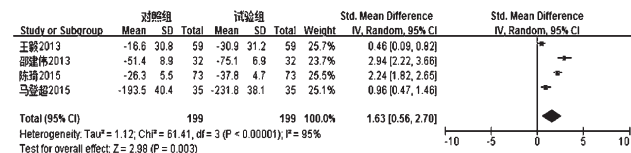


图3 两组患者CRP水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of the Meta-analysis of CRP level in 2 groups

示本研究可能存在发表偏倚性。

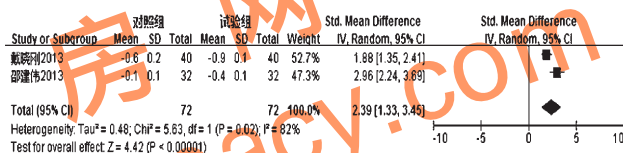


图4 两组患者内毒素水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of the Meta-analysis of endotoxin level in 2 groups

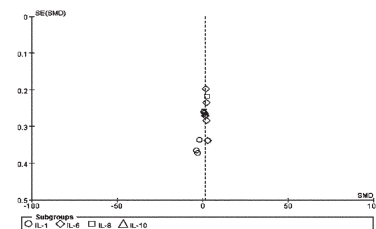


图5 IL类水平的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of IL level

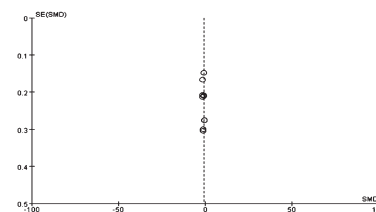


图6 TNF-α水平的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of TNF-α level

3 讨论

IL是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中发挥重要作用;此外,其还参与机体的多种生理及病理反应。目前发现了至少38个IL,分别命名为IL-1~IL-38。TNF-α是一种由巨噬细胞对细菌感染或其他免疫源反应自然

产生的细胞因子,能杀伤和抑制肿瘤细胞,促进中性粒细胞吞噬,抗感染,引起发热,诱导肝细胞急性期蛋白合成,促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化,促进细胞增殖和分化,其是人体的一类重要炎症因子。CRP是机体受到感染或组织受损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,具有免疫调节作用,是一种非特异的炎症标志物。内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁中一种叫脂多糖的成分,其对宿主细胞有毒性,当细菌死亡溶解后被释放出。参与SAP炎症反应的炎症因子主要有IL-1、IL-6、IL-8等IL类和TNF- α ,其中TNF- α 是炎症反应的最重要因子之一,也是SAP最早升高的炎症因子,能作用于多种细胞,激发一系列级联反应^[14]。IL-10能显著减轻胰腺组织的炎症程度,降低血清淀粉酶水平,有利于促炎-抗炎炎症因子平衡和炎症的恢复^[15]。Devieri J等^[16]研究表明,在发生胰腺炎之前预防性使用IL-10或者发生胰腺炎后治疗性使用IL-10,均可减轻胰腺炎的严重性,降低坏死性胰腺炎的病死率。

本次系统评价共纳入10项研究,合计811例患者。Meta分析结果显示,在常规治疗的基础上加用血必净注射液能显著降低SAP患者IL-1水平[SMD=1.22,95%CI(0.64,1.79), $P<0.001$]、IL-6水平[SMD=1.86,95%CI(1.46,2.27), $P<0.001$]、IL-8水平[SMD=2.16,95%CI(1.45,2.88), $P<0.001$]、TNF- α 水平[SMD=2.16,95%CI(1.56,2.76), $P<0.001$]、CRP水平[SMD=1.63,95%CI(0.56,2.70), $P<0.001$]和内毒素水平[SMD=2.39,95%CI(1.33,3.45), $P<0.001$],同时显著提高SAP患者的IL-10水平[SMD=-2.75,95%CI(-3.84,-1.67), $P<0.001$]。

本研究纳入的10项研究中,3项研究发表在《中文核心期刊要目总览》的期刊上^[4,8,10],7项发表在中国科技论文统计源期刊上^[5-7,9,11-13],纳入研究试验、设计及工艺过程正确,所用数据材料充实,结果可信,结论可靠。6项研究中对对照组患者按照《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[3]给予常规治疗,4项研究对照组患者在常规治疗基础上分别联用山莨菪碱、丙氨酰谷氨酰胺和生长抑素,治疗方法具有一定临床代表性。本研究也有一定局限性:纳入的10项研究均未提及分配隐藏和盲法,不排除人为因素剔除“阴性”结果的可能,所有研究亦未进行随访/回访等,因此可能存在一定偏倚风险,且部分研究没有介绍受试者的详细资料,样本量较小。因此,临床参考本研究结果时仍需谨慎,需结合患者病情进行综合考虑,并开展更多高质量研究予以验证。

综上所述,在常规治疗基础上,血必净注射液可以显著改善SAP患者各种炎症因子水平。

参考文献

[1] 董改英,黄晓静.血必净注射液治疗急性胰腺炎的Meta分析[J].天津药学,2011,23(4):30.
[2] MAKHIJA R, KINGSNORTH AN. Cytokine storm in ac-

ute pancreatitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4):401.
[3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南:草案[J].中华内科杂志,2004,24(3):190.
[4] 何周桃,韩向阳.生长抑素联合血必净对老年重症急性胰腺炎患者炎性介质的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(18):4520.
[5] 孙长江,范辉,葛建彬.血必净对急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 及白细胞介素-6质量浓度的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(9):83.
[6] 张文勇.血必净注射液联合生长抑素对轻症急性胰腺炎细胞因子的影响[J].河北医学,2010,16(7):813.
[7] 戴晓刚,李树钧,王建宏,等.血必净联合丙氨酰谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者IL-10,IL-15,IL-18,内毒素及TNF- α 的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(10):1581.
[8] 林志航,张国伟,庄权权.血必净注射液对重症急性胰腺炎患者的白细胞介素IL-10,IL-15,IL-18影响[J].中国临床药理学杂志,2011,27(9):669.
[9] 王毅,顾湘,邵佳亮,等.血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响[J].现代消化及介入诊疗,2013,18(5):288.
[10] 邵建伟,周伟君,盛慧球,等.血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(5):379.
[11] 陈浩生,吴申锋,张宇光,等.大承气汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎的疗效观察[J].广州中医药大学学报,2013,30(3):305.
[12] 陈琦,尹虹祥.山莨菪碱与血必净联合治疗重症胰腺炎的疗效[J].世界华人消化杂志,2015,23(21):3464.
[13] 马登超,李永.血必净注射液对重症急性胰腺炎血清炎性细胞因子和血液流变学指标的影响[J].中国中医急症,2015,24(2):353.
[14] 陈思羽,廖昭海,刘冬一,等.细胞因子与重症急性胰腺炎关系研究[J].实用中西医结合临床,2015,15(8):91.
[15] 程石,杨彬,闫文貌,等.抗TNF- α 治疗对重症急性胰腺炎肺损伤NF- κ B信号通路的影响[J].中国普通外科杂志,2008,17(3):219.
[16] Devieri J, ke-Moine O, Van-Laethem JL, et al. Intedeukin-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic doscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Gastroenterology*, 2001,120(12):498.

(收稿日期:2015-12-23 修回日期:2016-09-21)

(编辑:申琳琳)