

# 六合丹防治输液性静脉炎的 Meta 分析

罗敏<sup>1,2</sup>, 吴斌<sup>2</sup>, 吴逢波<sup>2</sup>, 徐珽<sup>2\*</sup>

(1. 四川大学生物治疗国家重点实验室, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西医院药剂科, 四川成都 610041)

**摘要:** 目的 对六合丹防治输液性静脉炎的有效性和安全性进行 Meta 分析。方法 计算机检索 OVID、SCI、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文期刊数据库 (VIP)、万方数据库, 纳入六合丹预防和治疗输液性静脉炎的随机对照试验, 检索时间从建库至 2017 年 5 月。系统筛选文献、提取资料、评价质量后, 对同质研究采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 项试验, 其中治疗性研究共 10 项, 681 例患者; 预防性研究共 2 项, 327 例患者。治疗性研究的 Meta 分析结果显示, 试验组 (六合丹)、对照组 (空白或西药) 总有效率差异有统计学意义 [RR = 1.20, 95% CI (1.10, 1.31),  $P < 0.000 1$ ], 治疗组仅报道 1 例轻微不良反应。预防性研究的 Meta 分析结果显示, 试验组、对照组静脉炎发生率差异有统计学意义 [RR = -0.15, 95% CI (0.08, 0.27),  $P < 0.000 01$ ]。结论 基于当前临床证据, 六合丹能有效安全地防治输液性静脉炎。

**关键词:** 六合丹; 输液性静脉炎; Meta 分析

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)06-1274-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.06.009

## Meta-analysis of Liuhedan in the management of infusion-related phlebitis

LUO Min<sup>1,2</sup>, WU Bin<sup>2</sup>, WU Feng-bo<sup>2</sup>, XU Ting<sup>2\*</sup>

(1. State Key Laboratory for Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**KEY WORDS:** Liuhedan; infusion-related phlebitis; Meta-analysis

输液性静脉炎是临床常见的药物输液相关并发症之一, 发生率约为 5%, 大多发生于静脉导管留置时间过长或输注抗菌、抗肿瘤、高渗透压药物时<sup>[1]</sup>, 给临床治疗护理带来诸多不便, 故如何有效地预防和治疗静脉炎、减轻患者的痛苦是临床输液治疗的重点所在。

六合丹以清热解毒、消肿止痛、散结化瘀等药理特性应用于临床近 60 年, 最早主要用于治疗“阳证疮疡”, 取得了很好的临床效果<sup>[2]</sup>。近年来, 临床上尝试将其应用于静脉炎的预防及治疗中, 并进行了相关临床研究。本研究采用循证医学方法, 对六合丹预防和治疗输液性静脉炎的报道作系统评价和定量合成, 以期为其临床应用推广提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (RCTs), 是否采用盲法不限, 中英文文献。

1.1.2 研究对象 纳入标准: 需预防 and 治疗的输液性静脉炎患者, 诊断参考国内外惯用标准<sup>[3-4]</sup>, 诱发原因不限, 患者年龄、性别不限。排除标准: 对六合丹过敏或禁忌的患者。

1.1.3 干预措施 试验组为六合丹, 对照组为空白或治疗静脉炎常用西药 (如喜疗妥、硫酸镁等)。

1.1.4 结局指标 治疗性研究主要指标是总有效率 (治愈 + 显效 + 有效, 或治愈 + 好转), 次要指标包括治愈疗程、疼痛缓解时间及不良反应; 预防性研究主要指标是静脉炎发生率。

收稿日期: 2017-09-04

作者简介: 罗敏 (1986—), 女, 主管药师。Tel: (028) 85422965, E-mail: luomin200703@126.com

\* 通信作者: 徐珽, 男, 主任药师, 研究方向为临床药学、医院药学管理、循证医学。Tel: (028) 85422965, E-mail: tingx2009@163.com

1.2 文献检索及筛选 联合使用主题词和自由词,计算机检索 OVID (1946—2017年)、SCI (1950—2017年)、CBM (1978—2017年)、CNKI (1979—2017年)、VIP (1989—2017年)、万方(建库—2017年)数据库中的“六合丹”相关文献,同时检索重要文章的参考文献。根据纳入与排除标准,通过 EndNote X7 软件对文献进行筛选,不确定的通过查找全文判断。

1.3 资料提取及质量评价 参考 Cochrane 5.0.1 系统评价员手册进行数据提取,由 2 名评价员独立提取整理数据,有分歧时协商解决,资料提取内容包括纳入研究的基本情况、患者基线情况、干预措施信息、结局指标、结果数据、研究方法学质量信息等,偏倚风险评价指标包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、不完整数据说明、选择性报告结果等。根据评价指标结果进行综合评估,文献按发生

偏倚风险的可能性从小到大依次分为 A、B、C 级。质量评价也由 2 位评价员独立进行,有分歧时协商解决。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.0 软件对数据进行处理。对连续性变量采用标准均数差 (SMD),分类变量采用相对危险度 (RR) 结合 95% 可信区间 (95% CI) 表示其效应量,  $\chi^2$  检验评估纳入研究的统计异质,检验水准为  $\alpha = 0.10$  ( $P < 0.1$ , 存在异质性)。对无统计学异质性的研究合并分析采用固定效应模型,有统计学异质性的采用随机效应模型,有临床统计学异质性的采用描述性分析。

## 2 结果

2.1 纳入研究基本信息 共检索出 235 篇文献,经筛选后,得到符合纳入排除标准的 12 篇<sup>[5-16]</sup>,均为中文文献,纳入患者 1 008 例,其中试验组 499 例,对照组 509 例。具体见表 1。

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 Primary information of included studies

纳入研究	发病原因	样本量/ 例(T/C)	年龄/岁 (T/C)	干预措施		疗程/d	结局指标
				试验组	对照组		
肖梅 1999 <sup>[5]</sup>	输注脂肪乳、抗生素	15/15	平均 71	六合丹	康惠尔溃疡贴	未描述	治愈时间
吴光前 2001 <sup>[6]</sup>	药物外渗而引起静脉输液外渗型浅表静脉炎	35/30	54/55	六合丹	10% 硫酸镁溶液	5	总有效率(治愈+好转)、治愈疗程
邓学学 2007 <sup>[7]</sup>	静脉留置针并发	44/42	(32-50)/ (30-47)	六合丹	50% 硫酸镁溶液	3	总有效率(治愈+好转)
陈本会 2008 <sup>[8]</sup>	静脉输液过程中发生	24/24	(38±2)/ (41±3)	六合丹	33% 硫酸镁溶液	5	总有效率(治愈+好转)、治愈疗程
李水英 2009 <sup>[9]</sup>	ICU 静脉治疗过程中发生	20/20	12~92	六合丹	33% 硫酸镁溶液	5	总有效率(治愈+好转)、疼痛缓解时间
吴绍勇 2010 <sup>[10]</sup>	表柔比星输注致化学性静脉炎	38/37	55/56 (中位年龄)	六合丹	50% 硫酸镁溶液	5	总有效率(治愈+显效+有效)、不良反应
袁宁 2010 <sup>[11]</sup>	甘露醇致(采用 24G 套管针)	35/35	4~7/3~9	六合丹	50% 硫酸镁溶液	5	总有效率(治愈+显效+有效)
周倩 2011 <sup>[12]</sup>	住院治疗过程中输液发生	40/(40,40)	未描述	六合丹	33% 硫酸镁溶液/ 喜辽妥软膏	5	总有效率(治愈+好转)、疼痛缓解时间
史建华 2012 <sup>[13]</sup>	静脉留置针并发(甘露醇)	34/33	15~83	六合丹	50% 硫酸镁溶液	3	总有效率(治愈+显效+有效)
熊艳艳 2012 <sup>[14]</sup>	化疗所致	30/30	30~79	六合丹	50% 硫酸镁溶液	4	总有效率(治愈+显效+有效)
黄兴兰 2012 <sup>[15]</sup>	5-氟脲嘧啶所致	125/123	24~83	六合丹	空白	5	静脉炎发生率
余丽娟 2014 <sup>[16]</sup>	PICC 置管后机械性静脉炎	39/40	40.1±3.6	六合丹	空白	10	静脉炎发生率

注:T为试验组,C为对照组

2.2 纳入研究方法学质量评价 共纳入 12 篇,但其质量均较低<sup>[5-16]</sup>。所纳入的研究除基线可比外,其他方法学质量要求项目(如随机方法、隐藏分配、盲法等)都存在报道不清楚的问题,质量等级评分均为 C 级,存在一定偏倚风险。

### 2.3 治疗性研究

2.3.1 总有效率 共有 9 篇文献报道<sup>[6-14]</sup>,异质

性检验  $\chi^2 = 30.44$ ,  $P = 0.000 4$ ,  $I^2 = 70%$ , 纳入统计文献的同质性较差,再采用随机效应模型进行分析,结果见图 1。由图可知,2 组差异有统计学意义,  $RR = 1.20$ ,  $95\% CI (1.10, 1.31)$ ,  $P < 0.000 1$ ,表明六合丹组的治疗效果显著优于西药组。

2.3.2 治愈疗程 共有 3 篇文献报道<sup>[5-6,8]</sup>,异质

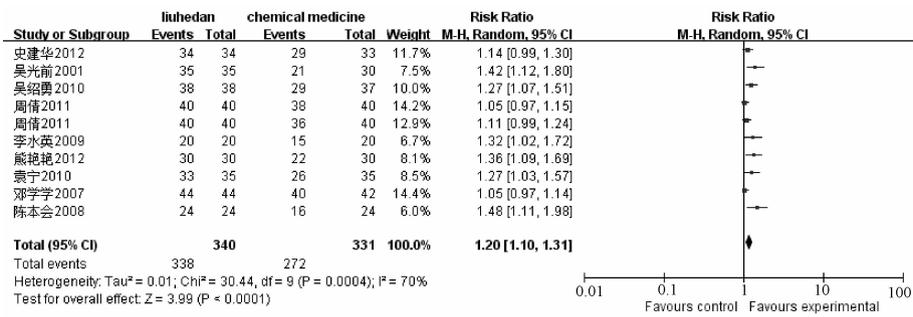


图1 总有效率 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of total efficiency rates

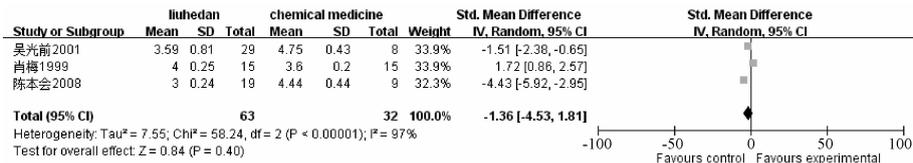


图2 治愈疗程 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of healing treatment courses

性检验  $\chi^2 = 58.24$ ,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 97\%$ , 再采用随机效应模型进行分析, 结果见图2。由图可知, 2组差异无统计学意义,  $SMD = -1.36$ , 95% CI (-4.53, 1.81),  $P = 0.40$ 。

2.3.3 疼痛缓解时间 共有2篇文献报道<sup>[9,12]</sup>,

其中1篇为3组比较<sup>[12]</sup>, 异质性检验  $\chi^2 = 114.79$ ,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 98\%$ , 再采用随机效应模型进行分析, 结果见图3。由图可知, 2组差异无统计学意义,  $SMD = -1.17$ , 95% CI (-4.09, 1.75),  $P = 0.43$ 。

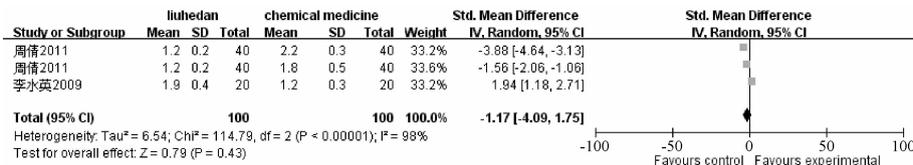


图3 疼痛缓解时间 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of pain relief time

2.3.4 不良反应 仅有1篇文献报道<sup>[10]</sup>, 为六合丹组发生1例, 症状轻微皮疹、局部皮肤过敏(出现小丘疹、瘙痒), 停药1d后症状消失。

2.4 预防性研究 共有2篇文献报道<sup>[15-16]</sup>, 均涉及到静脉炎发生率, 异质性检验  $\chi^2 = 0.02$ ,  $P =$

0.89,  $I^2 = 0$ , 再采用随机效应模型进行分析, 结果见图4。由图可知, 2组差异有统计学意义,  $RR = -0.15$ , 95% CI (0.08, 0.27),  $P < 0.00001$ , 表明六合丹组的预防作用优于空白对照组。

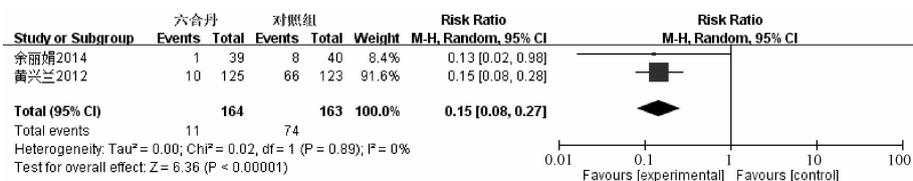


图4 静脉炎发生率 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of phlebitis incidence rates

### 3 讨论

六合丹由大黄、黄柏、白芨、薄荷、陈面粉、

蜂蜜等组成, 具有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛的作用。方中以泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经的

大黄为君药, 活血化瘀、消炎止痛的黄柏为臣药, 生肌敛疮的白芨及辛散通络的薄荷为佐药, 再加上陈面粉、蜂蜜等散瘀止痛、清热毒, 除了应用于“阳证疮疡”及静脉炎外, 还可治疗急性胰腺炎<sup>[17-18]</sup>、乳腺炎<sup>[19]</sup>、反射性皮炎<sup>[20]</sup>、痛风<sup>[21]</sup>、丹毒<sup>[22]</sup>等, 临床效果理想。然而, 目前六合丹大多以院内制剂的形式应用于临床, 存在应用推广不理想等不足, 亟需进行技术转化, 如进行中药 6.1 类新药研发、积极进行临床试验等。

本研究显示, 六合丹在预防和治疗输液性静脉炎方面优于西药, 而且不良反应少、程度轻微, 但仍存在一定不足。第一, 纳入研究在随机序列产生方法、隐藏分配方案、盲法等方法学上的报道粗糙, 偏倚风险较大; 第二, 纳入研究对照组采用不同药物或同种药物不同浓度进行对比, 但本研究统一视为西药组进行统计分析, 存在一定异质性; 第三, 由于六合丹为待转化的院内制剂(目前正进行部分技术转化试验, 如开发六合丹巴布膏剂<sup>[23]</sup>、微米六合丹剂等<sup>[24]</sup>), 目前所纳入的研究大多来自同一家医疗机构, 存在一定的发表偏倚。尽管如此, 本研究仍能为输液性静脉炎的临床治疗及相关探索提供一定参考, 期待在今后可进一步证实六合丹的疗效。

#### 参考文献:

[1] 姚远兵, 王玲, 金桂兰. 输液性静脉炎的研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(10): 1255-1257.

[2] 谢德固, 吴光前, 邬凤林. 六合丹治疗阳证疮疡的临床观察[J]. 中医杂志, 1985(12): 30-31.

[3] 姚远兵, 王卓, 胡晋红. 输液性静脉炎的研究现状[J]. 药学服务与研究, 2006, 6(3): 226-229.

[4] 钟化荪. 静脉输液治疗护理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 250-251.

[5] 肖梅, 吴琳娜, 薛岚. 六合丹、康惠尔溃疡贴治疗静脉炎疗效比较[J]. 黑龙江护理杂志, 1999, 5(11): 35-36.

[6] 吴光前, 李宁, 张永玲, 等. 中西药对比治疗静脉输液外渗型静脉炎 65 例的疗效观察[J]. 华西医学, 2001, 16(2): 183-184.

[7] 邓学学, 魏芳, 李俊梅. 六合丹外敷治疗静脉留置针并发静脉炎的效果观察[J]. 中国实用护理杂志, 2007, 23

(8): 49-50.

[8] 陈本会, 吴灵, 周倩. 六合丹外敷与硫酸镁湿敷治疗静脉炎疗效的对比研究[J]. 现代护理, 2008, 14(1): 68-69.

[9] 李水英, 吴丹, 张梅, 等. 六合丹外敷治疗静脉炎效果观察[J]. 护理研究, 2009, 23(1): 167-168.

[10] 吴绍勇, 余华琴, 冉启志. 六合丹外敷治疗化学性静脉炎的效果与安全性[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(29): 3783-3784.

[11] 袁宁, 王燕燕, 徐诚玲. 六合丹外敷治疗甘露醇致静脉炎效果观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 6862.

[12] 周倩, 吴小玲, 黎贵湘, 等. 中药六合丹外敷治疗静脉炎的效果评价[J]. 华西药学杂志, 2011, 26(3): 300-301.

[13] 史建华. 六合丹外敷治疗静脉留置针并发静脉炎的护理[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(11): 333-334.

[14] 熊艳艳, 陈本会. 六合丹外敷治疗化疗致静脉炎的疗效观察[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(24): 24.

[15] 黄兴兰. 六合丹预防 5-氟脲嘧啶所致静脉炎的临床观察[J]. 当代医学, 2012, 18(26): 44-45.

[16] 余丽娟, 魏素萍, 罗蕾. 中药六合丹外敷预防肿瘤患者 PICC 置管后机械性静脉炎的疗效观察[J]. 四川医学, 2014, 35(6): 730-732.

[17] 陈英. 六合丹外敷治疗急性重症胰腺炎疼痛和腹腔积液的疗效观察[J]. 黑龙江护理杂志, 2000, 6(5): 23-24.

[18] Wan M H, Zhao X L, Chen W W, et al. Therapeutic effect of Chinese herbal ointment Liu-He-Dan in patients with acute pancreatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1128-1130.

[19] 叶静, 黎贵湘. 六合丹外敷治疗早期哺乳期乳腺炎的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志. 2013, 22(3): 185-186.

[20] Zhou J, Fang L, Xie H, et al. A pilot study using the Chinese herbal paste Liu-He-Dan to manage radiodermatitis associated with breast cancer radiotherapy[J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(6): e453-e456.

[21] 陈林, 文艳秋, 石玉兰. 六合丹与扶他林外用治疗急性痛风性关节炎疗效比较[J]. 华西医学, 2007, 22(2): 361-362.

[22] 白美蓉. 六合丹糊剂联合半导体激光治疗丹毒 30 例观察[J]. 现代临床医学, 2012, 38(6): 445, 447.

[23] 王琳芝, 郑蛟, 陈海林, 等. 六合丹巴布剂基质的处方筛选[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(4): 27-29.

[24] Zhu S F, Chen W W, Xiang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of chinese herbal ointment liu-he-dan and micron liu-he-dan ointment in rats with acute pancreatitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(11): 389576.