

血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价

连宝涛, 刘枚芳, 徐景利, 郭震浪, 邓超英, 陈贤杰
(广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 系统评价血必净注射液联合常规治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、CENTRAL、EMbase、VIP、CNKI、CBM 和 Wan Fang 等数据库, 纳入随机对照试验, 经过文献筛选和评价质量后提取有效数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 41 个随机对照试验 (RCT), 合计 3 032 例患者。Meta 分析结果显示, 血必净注射液联合常规治疗 COPD 在总有效率 [OR = 3.39, 95% CI (2.64, 4.34), $P < 0.000\ 01$]、FEV1 占预计值百分比 (FEV1%) [WMD = 8.67, 95% CI (5.62, 11.71), $P < 0.000\ 01$]、第一秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV1/FVC) [WMD = 6.17, 95% CI (3.31, 9.02), $P < 0.000\ 1$]、氧分压 (PaO₂) [WMD = 6.45, 95% CI (4.26, 8.64), $P < 0.000\ 01$]、二氧化碳分压 (PaCO₂) [WMD = 4.35, 95% CI (3.17, 5.52), $P < 0.000\ 01$]、C 反应蛋白 (CRP) [WMD = 13.36, 95% CI (9.95, 16.77), $P < 0.000\ 01$]、酸碱度 (pH) [WMD = 0.03, 95% CI (0.02, 0.04), $P < 0.000\ 01$]、白细胞总数 (WBC) [WMD = 2.11, 95% CI (1.64, 2.58), $P < 0.000\ 01$]、中性粒细胞百分比 (N%) [WMD = 5.18, 95% CI (3.49, 6.86), $P < 0.000\ 01$] 和住院时间 [WMD = -4.77, 95% CI (-6.33, -3.22), $P < 0.000\ 01$] 等指标上优于单用常规治疗, 其差异均具有统计学意义。**结论** 血必净注射液联合常规治疗 COPD 的临床疗效优于单用常规治疗。

关键词: 血必净注射液; 慢性阻塞性肺疾病; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)03-0519-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.03.010

Xuebijing Injection for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review

LIAN Bao-tao, LIU Mei-fang, XU Jing-li, GUO Zhen-lang, DENG Chao-ying, CHEN Xian-jie
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

KEY WORDS: Xuebijing Injection; chronic obstructive pulmonary disease; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 简称慢阻肺, 是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗疾病, 其气流受限多呈进行性发展, 与气道和肺组织对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常慢性炎症反应有关^[1]。据报道, 全球 ≥40 岁人群中 COPD 患病率达到 9% ~ 10%^[2], 死因排第 4 位, 预计 2030 年将升至第 3 位。《全球疾病负担研究》(global burden of diseases, GBD) 报道 2010 年 COPD 在中国疾病负担排名中排第 3 位^[3]。临床上, COPD 患者的常规治疗主要包括支气管扩张剂、祛痰、糖皮质激素、抗生素和氧疗, 但效果欠佳。

血必净注射液主要成分是红花、赤芍、川芎、丹参和当归, 是由我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授根据“三证三法”辨证原则及“菌毒并治”理论, 以王清任血府逐瘀汤组方为基础研制的静脉制剂, 具有活血化瘀、扶正固本、清热解毒、菌毒并治等功效^[4]。临床有不少研究报道血必净注射液联合常规治疗 COPD 的临床疗效优于常规治疗, 但结论尚待进一步证实。故本文采用系统评价方法评估血必净注射液联合常规治疗 COPD 的随机临床对照试验证据, 旨在为临床实践提供可靠证据。

收稿日期: 2015-07-28

基金项目: 2015 年国家级大学生创新创业训练项目 (201510572007)

作者简介: 连宝涛, 男, 从事循证药学研究。Tel: 13760654876, E-mail: bottlelian@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验，文种限中英文。

1.1.2 研究对象 确诊为慢性阻塞性肺疾病（COPD）的患者，不限年龄、性别。

1.1.3 干预措施 对照组给予符合现代慢性阻塞性肺疾病治疗指南^[5]的常规治疗（包括β₂受体激动剂、抗胆碱能药、茶碱类药、糖皮质激素和抗生素等），治疗组在对照组的基础上加用血必净注射液。

1.1.4 结局指标 总有效率（参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》2013年修订版^[5]，分为显效（治疗1个疗程后气促、憋喘明显减轻，呼吸困难症状消失，咳嗽、咳痰及肺内干湿啰音明显减少）、好转（治疗1个疗程后气促、憋喘减轻，呼吸困难症状较前减轻，咳嗽、咳痰及肺内干湿啰音较前减少）、无效（治疗1个疗程后气促、喘憋等呼吸困难症状无改善）。总有效（显效+好转）、FEV1占预计值百分比（FEV1%）、吸入支气管扩张剂后第一秒用力呼气量/用力肺活量（FEV1/FVC）、氧分压（PaO₂）、二氧化碳分压（PaCO₂）、C反应蛋白（CRP）、酸碱度（pH）、白细胞总数（WBC）、中性粒细胞百分比（N%）、住院时间和不良反应情况。

1.1.5 排除标准 ①非临床随机对照试验；②动物实验和机制研究、个案及经验报道、综述；③采用其他诊断标准或无本研究关注的结局指标的文獻；④重复报道或数据无法提取合并的文獻；⑤合并其他疾病如肿瘤、心血管疾病、脓血症等；⑥存在其它无法比较的干预措施，如多种中药制剂联合应用。

1.2 文献检索 计算机检索 PubMed、CENTRAL、Embase、维普数据库（VIP）、中国期刊全文数据库（CNKI）和中国生物医学文摘数据库（CBM）、万方数据库等中英文数据库，检索词为 chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Xuebijing Injection, Random, 慢性阻塞性肺疾病, 慢性阻塞性肺病, 慢阻肺, 血必净注射液, 随机等。检索采用主题词与自由词相结合的方式，中文检索式为（血必净注射液）and（慢性阻塞性肺疾病+慢性阻塞性肺病+慢阻肺+COPD）and（随机），英文检索式为〔（chronic obstructive pulmonary disease）+（COPD）〕and Xuebijing Injection and Random。检索时间从各数据库建库至2015年7月。

1.3 文献筛选和质量评价 根据制定好的纳入与

排除标准，由2名评价员独立进行文献筛选工作，如遇分歧，由第三方解决。首先阅读标题和摘要，剔除非试验性研究，接着阅读全文，以确定是否符合纳入标准。纳入的随机对照试验按改良后的Jadad量表进行评价，其中1~3分为低质量，4~7分为高质量。

1.4 资料提取 分别用 NoteExpress 管理文献、办公软件 Excel 创建数据提取表以管理和提取研究资料。数据提取表包括：①基本信息。即第一作者、发表时间、样本数。②干预措施。即药物名称、剂量、疗程、用法和具体给药途径。③观察指标。即总有效率、FEV1%、FEV1/FVC、PaO₂、PaCO₂、CRP、pH、WBC、N%、住院时间和治疗过程中出现的不良反应类型及例数。若纳入文献资料不全，则与该文献作者联系。

1.5 数据分析 统计分析过程采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行。二分类资料采用比值比（OR）为疗效分析统计量，并给出95%可信区间（CI）；连续性变量采用加权均数差（WMD）及其95%CI表示。各研究结果间的异质性用χ²检验，当各研究间有统计学和临床同质性时（P≥0.10，I²≤50%），可采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之（P<0.10，I²>50%），则采用随机效应模型进行分析，必要时分析其异质性来源并进行亚组分析。若异质性过大或存在明显临床异质性或数据无法合并时，则采用描述性分析，并慎重解释研究结果。倒漏斗图用来判断文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检出结果 文献筛选流程及结果见图1。

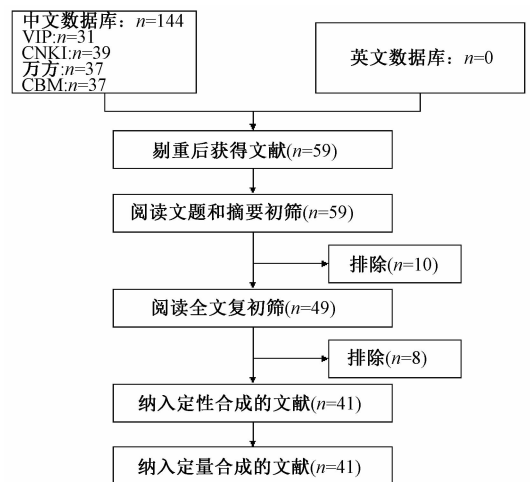


图1 文献筛选流程

Fig.1 Procedure of screening literature

2.2 纳入研究基本情况和质量评价 共纳入 41 个 例，对照组 1 495 例。治疗组血必净注射液联合常研究^[6-46]，合计 3 032 例患者，其中治疗组 1 537 规治疗，而对照组仅常规治疗。结果见表 1。

表 1 纳入研究基本情况和质量评价

Tab. 1 Basic situations and quality assessments included in this study

作者和年份	样本数(T/C)	病程/年	疗程/d	结局指标	Jadad 评分/分
仇琴 2013 ^[6]	35/35	未提及	10	FEV1、FEV1/FVC、凝血功能(PT、APTT、FIB、TF、TFPI)	2
付志彬 2014 ^[7]	40/40	>15	10	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、FEV1、TNF-α、HIF-1α/β-actin	2
付海卫 2014 ^[8]	30/27	8~22	5	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、SaO ₂ 、FEV1、FVC、FEV1/FVC	2
倪晓辉 2012 ^[9]	32/28	未提及	7	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、FVC、FEV1/FVC	2
叶玲 2010 ^[10]	30/27	未提及	10	中医证型、症状体征、FEV1、FEV1/FVC、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、Fg、D-2 聚体	2
周伟勇 2011 ^[11]	25/25	5~30	7	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、HCT、FBG、D-2 聚体、无创通气时间、抗菌药物使用时间、平均住院时间	2
唐志伟 2013 ^[12]	30/30	未提及	7	TNF-α、CRP、FEV1、FEV1/FVC	2
季志宇 2013 ^[13]	44/44	未提及	10	IL-6、TNF-α	4
张晓明 2012 ^[14]	40/40	未提及	7	TNF-α、CRP	2
张涵 2015 ^[15]	50/50	未提及	7	PCT、CRP、IL-6、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+	2
张焱 2014 ^[16]	28/24	未提及	7	WBC、N 比例、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、平均机械通气时间、病死率	2
彭毅强 2008 ^[17]	32/30	T:19.60±1.69 C:18.44±1.80	3	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、SaO ₂ 、低切全血黏度、高切全血黏度、血细胞比容、纤维蛋白原、白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白、住院时间	2
曹烈祥 2008 ^[18]	33/29	未提及	10	PaO ₂ 、PaCO ₂ 、TNF-α、脱机时间	2
李乔 2012 ^[19]	60/60	4~32	10	CRP、FEV1、FEV1/FVC	2
李占欣 2015 ^[20]	50/50	未提及	未提及	—	2
李聪 2015 ^[21]	50/50	未提及	10	WBC、N、C 反应蛋白、CD3+、CD8+	2
李达祥 2015 ^[22]	33/33	≤1 年 14 例,1~3 年 35 例,≥3 年 17 例	3	PaO ₂ 、SaO ₂ 、PEF、PaCO ₂	2
杨艺胜 2014 ^[23]	38/38	4~30	9	—	2
林道波 2009 ^[24]	30/30	未提及	7	FIB、PT、TT、APTT	2
柏山 2013 ^[25]	51/49	未提及	14	住院天数、体温、WBC、SaO ₂ 、PaO ₂ /FiO ₂	2
江庆 2014 ^[26]	33/30	未提及	14	FEV1、FEV1/FVC、ET-1、ADM、	2
汪元浚 2012 ^[27]	50/50	未提及	7	肿瘤坏死因子-α、C 反应蛋白	2
涂思义 2010 ^[28]	24/24	5~38	7	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、CRP、WBC、N、血浆 D ₂ 聚体、血清内毒素、中医证型	3
王宁 2014 ^[29]	32/31	未提及	7	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、MDA、SOD	2
王小健 2011 ^[30]	29/26	T:14.6 C:13.5	7	IL-8、CRP、FEV1、FEV1/FVC	2
王屏 2007 ^[31]	65/63	4~32	10	住院时间	2
王雪琴 2015 ^[32]	30/30	未提及	7	WBC、N、CRP、住院时间	2
秦海萍 2014 ^[33]	38/38	4~30	9	—	2
穆林 2014 ^[34]	36/36	5~39	7	WBC、N、pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、C 反应蛋白	2
罗溶溶 2010 ^[35]	35/30	未提及	14	WBC、CRP、pH、PaO ₂ 、PaCO ₂	2
范德斌 2012 ^[36]	86/86	提及急性加重期病程	14	FEV1、FVC、FEV1/FVC	2
薛喜锐 2013 ^[37]	40/40	T:12.2±10.2 C:13.9±9.8	7	PaO ₂ 、PaCO ₂	2
赵勇 2008 ^[38]	32/32	未提及	7	pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、SaO ₂ 、FEV1、FVC、FEV1/FVC	2
赵莉 2013 ^[39]	36/36	T:平均 16.3 C:平均 15.6	10	FEV1、FVC	2
邱峻 2013 ^[40]	31/27	11.2±7.5	7	PaO ₂ 、PaCO ₂ 、PCT、脱机时间	2
邵娜 2013 ^[41]	30/30	T:13.3±9.0 C:12.6±7.8	9	住院时间、WBC、N、CRP、CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+	2
郎益温 2015 ^[42]	41/41	3~21	9	FEV1、FEV1/FVC	2
陈余清 2011 ^[43]	30/30	未提及	7	TNF-α、CRP、PaO ₂ 、PaCO ₂	3
陈大勇 2011 ^[44]	43/43	6~42	5	CRP、WBC、N、pH、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、APACHE II 评分	2
韩雪迎 2010 ^[45]	20/20	10~40	7	住院时间、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、PEF	2
马蕾 2011 ^[46]	30/30	未提及	10	WBC、N、淋巴细胞	2

注:T 为试验组,C 为对照组,“—”为结局指标缺失

2.3 疗效分析

2.3.1 总有效率的 Meta 分析 共纳入 30 个研究^[6,8-11,15,18-25,27-29,31-43], 合计 2 303 例患者。异质性检验分析显示各研究结果间具有同质性 ($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta

分析。结果显示, 血必净注射液联合常规治疗 COPD 的总有效率比单用常规治疗高 [$OR = 3.39$, $95\% CI (2.64, 4.34)$], 两组差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。见图 2。

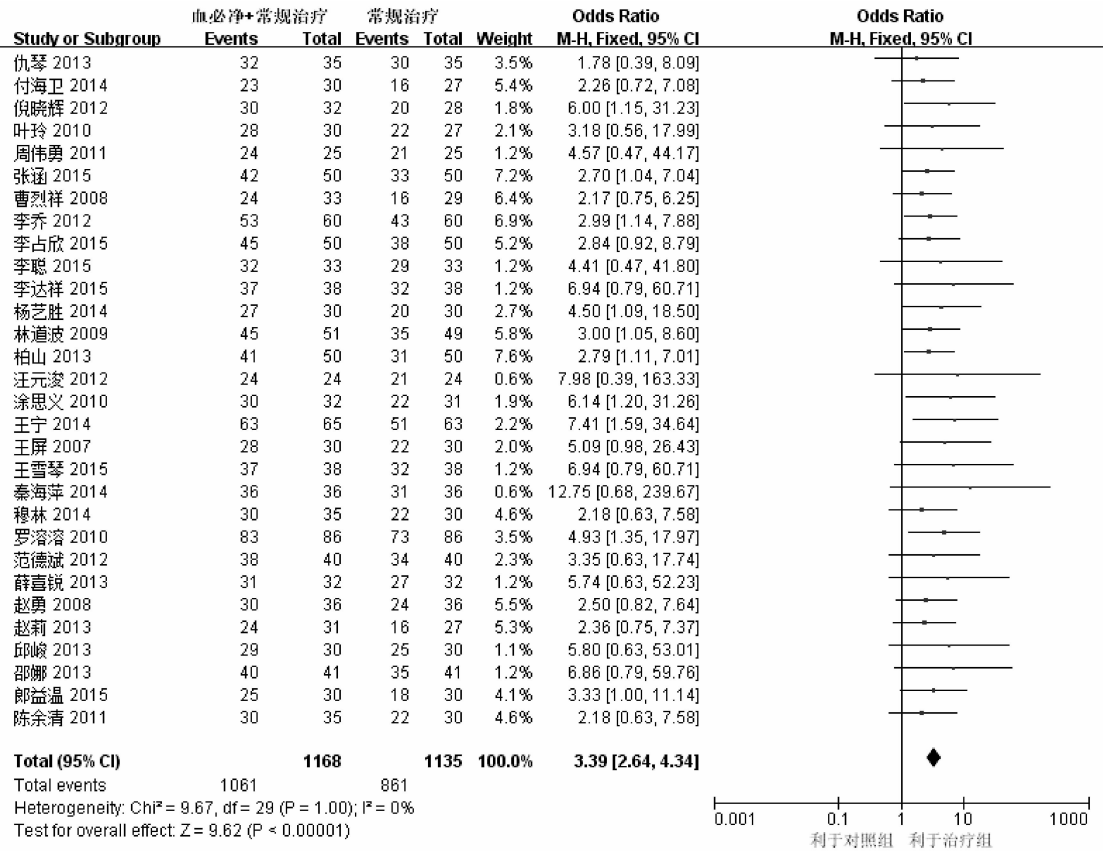


图 2 总有效率的森林图
Fig. 2 Forest plot of total efficiency

2.3.2 FEV1% 的 Meta 分析 共纳入 10 个研究^[6-7,10,12,19,26,30,36,38,42], 合计 823 例患者。异质性检验分析显示, 各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 86\%$), 故采用随机效应模型进行

Meta 分析。结果显示, 血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 FEV1% 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 8.67$, $95\% CI (5.62, 11.71)$], 两组差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。见图 3。

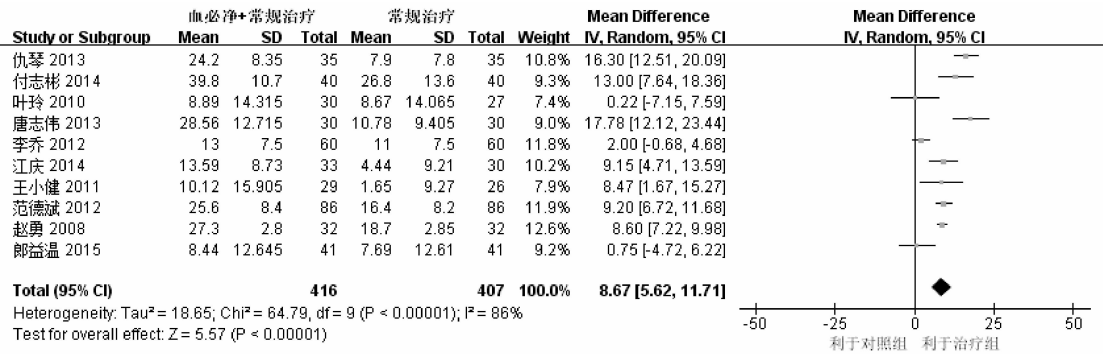


图 3 FEV1% 的森林图
Fig. 3 Forest plot of FEV1%

2.3.3 FEV1/FVC 的 Meta 分析 共纳入 10 个研究^[6,8-10,12,26,30,36,38,42]，合计 740 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 88\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分

析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 FEV1/FVC 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 6.17$, 95% CI (3.31, 9.02)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 1$)。见图 4。

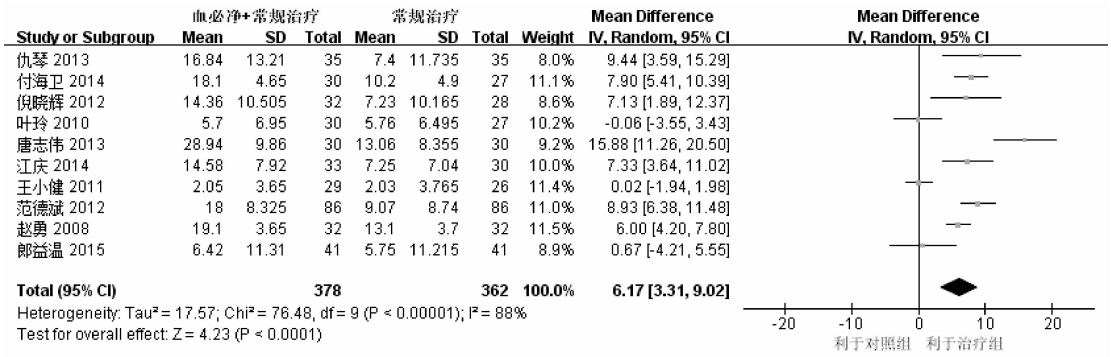


图 4 FEV1/FVC 的森林图
Fig. 4 Forest plot of FEV1/FVC

2.3.4 PaO₂ 的 Meta 分析 共纳入 17 个研究^[7-10,15-18,28-29,34,37-38,40,43-45]，合计 1 101 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 94\%$)，故采用随机效应模型进

行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 PaO₂ 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 6.45$, 95% CI (4.26, 8.64)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 5。

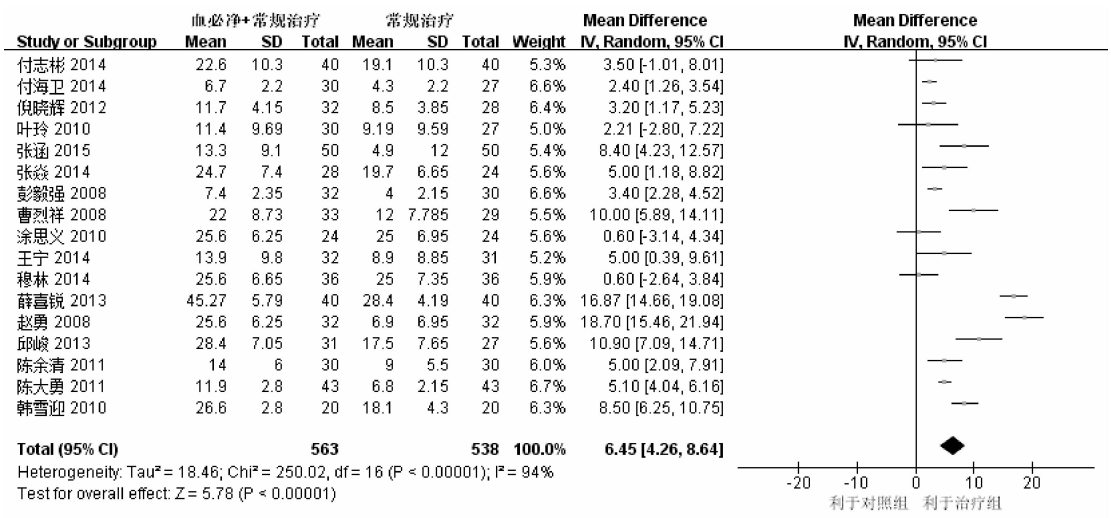


图 5 PaO₂ 的森林图
Fig. 5 Forest plot of PaO₂

2.3.5 PaCO₂ 的 Meta 分析 共纳入 17 个研究^[7-10,15-18,28-29,34,37-38,40,43-45]，合计 1 101 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 72\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 PaCO₂ 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 4.35$, 95% CI (3.17, 5.52)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 6。

2.3.6 CRP 的 Meta 分析 共纳入 14 个研究^[12,14-15,17,19,21,27-28,30,32,34,41,43-44]，合计 1 063 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 87\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 CRP 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 13.36$, 95% CI (9.95, 16.77)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 7。

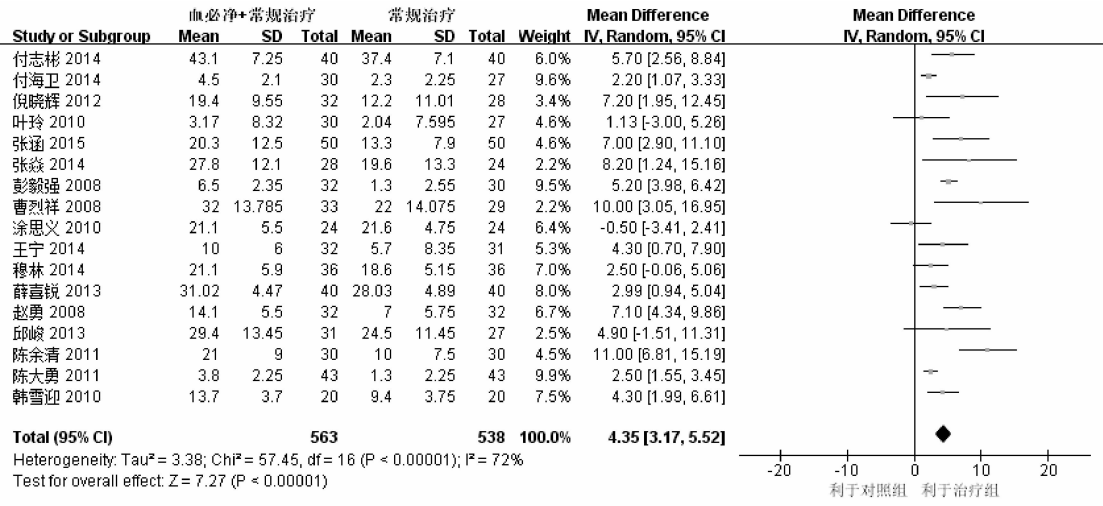


图 6 PaCO₂ 的森林图
Fig. 6 Forest plot of PaCO₂

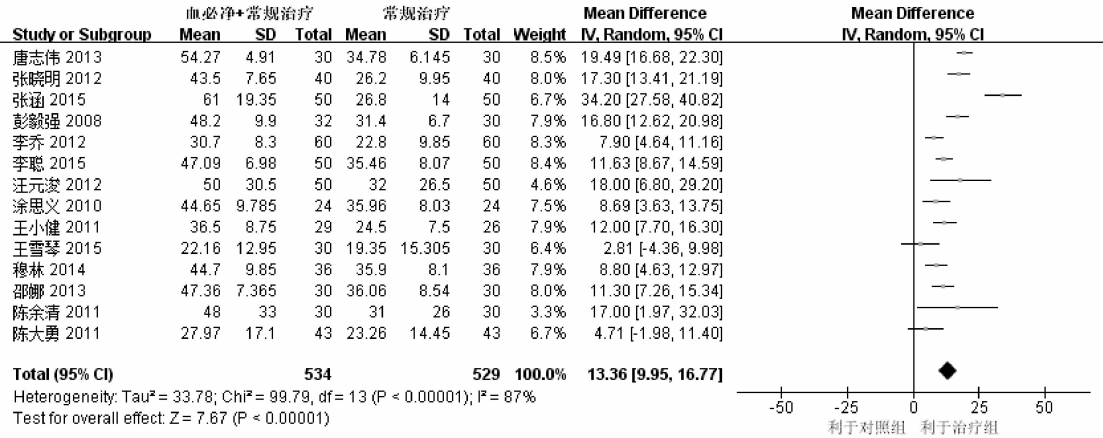


图 7 CRP 的森林图
Fig. 7 Forest plot of CRP

2.3.7 pH 的 Meta 分析 共纳入 11 个研究^[7-9,11,17,28-29,34-35,38,44]，合计 707 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 83\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 pH 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 0.03$, 95% CI (0.02, 0.04)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 8。

2.3.8 WBC 的 Meta 分析 共纳入 11 个研究^[16-17,21,25,28,32,34-35,41,44,46]，合计 765 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 68\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 WBC 改善程度优于单用常规治疗

[$WMD = 2.11$, 95% CI (1.64, 2.58)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 9。

2.3.9 N% 的 Meta 分析 共纳入 9 个研究^[16-17,21,28,32,34,41,44,46]，合计 600 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 79\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的 N% 改善程度优于单用常规治疗 [$WMD = 5.18$, 95% CI (3.49, 6.86)]，两组差异有统计学意义 ($P < 0.000\ 01$)。见图 10。

2.3.10 住院时间的 Meta 分析 共纳入 5 个研究^[11,17,25,31,45]，合计 380 例患者。异质性检验分析显示，各研究结果间存在异质性 ($P = 0.000\ 2$, $I^2 = 82\%$)，故采用随机效应模型进行 Meta 分析。

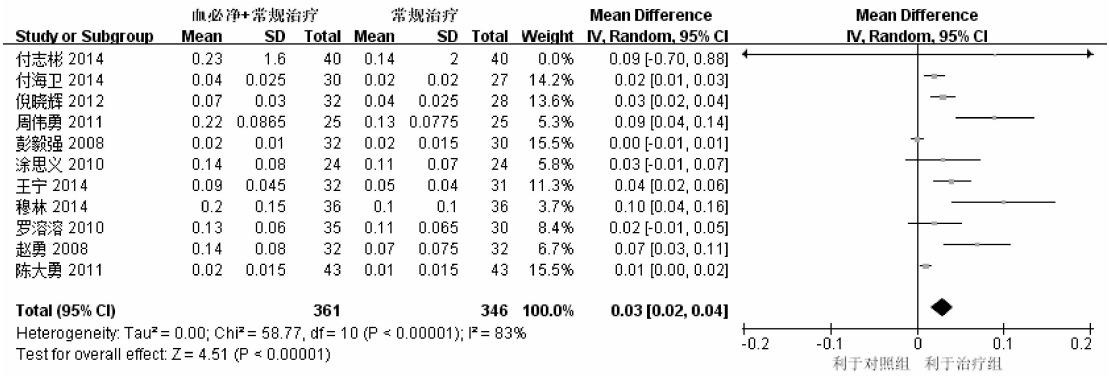


图 8 pH 的森林图
Fig. 8 Forest plot of pH

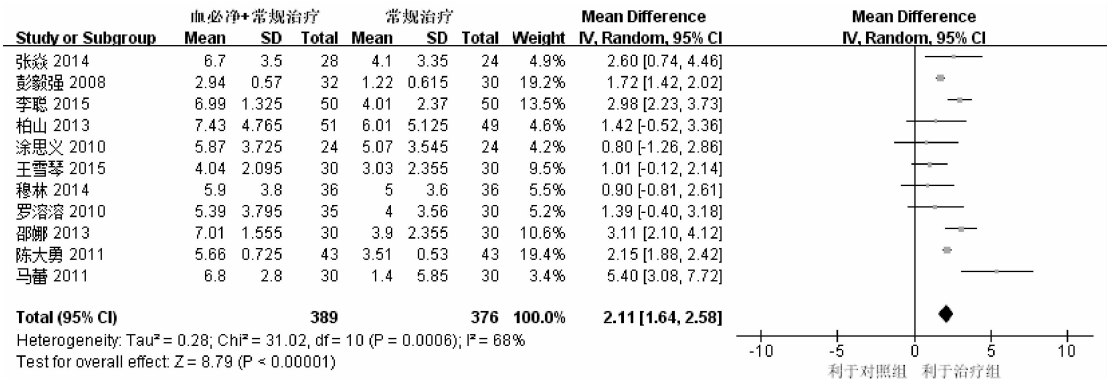


图 9 WBC 的森林图
Fig. 9 Forest plot of WBC

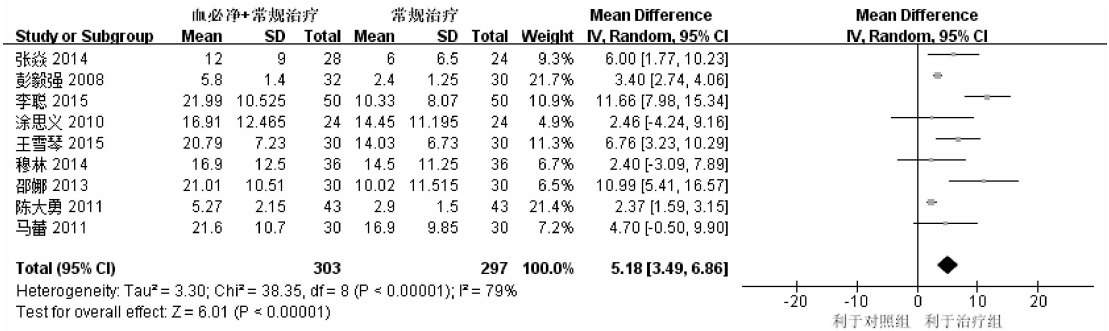


图 10 N% 的森林图
Fig. 10 Forest plot of N%

结果显示，血必净注射液联合常规治疗 COPD 的住院时间比单用常规治疗短 [WMD = -4.77, 95% CI (-6.33, -3.22)]，两组差异有统计学意义 (P<0.000 01)。见图 11。

2.4 安全性评价 纳入的 41 篇文献中，有 10 篇^[7,14,19,29-30,32,36-37,43,46]报道无出现不良反应，26 篇^[6,8-13,15-16,18,20-23,25-27,33-35,38,40-42,44-45]无报道是否出现不良反应，仅 5 篇^[17,24,28,31,39]明确报道不良反应情

况。累计共报道治疗组出现 2 例皮疹、2 例头晕、3 例血管炎、1 例面色潮红呼吸困难，停药后或减缓输液速度症状自行缓解；对照组未出现任何不良反应。此外，有 2 篇^[16,25]报道了死亡情况，其中 1 篇^[16]报道治疗组 5 例死亡，对照组 4 例，另外一篇^[25]报道治疗组出现 5 例死亡，对照组 10 例。基于以上数据，本研究认为加用血必净注射液会增加不良反应发生率，但不良反应程度较轻。

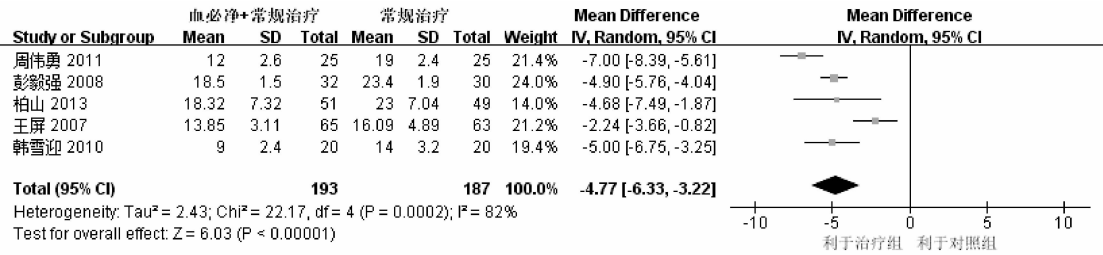


图 11 住院时间的森林图
Fig. 11 Forest plot of hospitalized time

2.5 发表偏倚分析 根据总有效率数据制作漏斗图, 见图 12, 可见漏斗图不完全对称, 提示纳入文献存在一定发表偏倚。

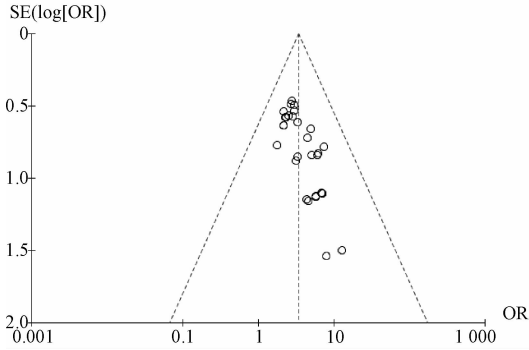


图 12 总有效率的漏斗图
Fig. 12 Funnel plot of total efficiency

3 讨论

迄今为止, COPD 尚无特定的治疗药物和治疗方法, 缺乏从分子及基因层面对 COPD 的发病机制的深入探讨^[47]。血必净注射液为纯中药制剂, 能够有效清除患者体内的内毒素, 减少炎症反应, 提高机体的免疫功能, 具有综合效果好、安全性高等特点, 被临床广泛使用。

血必净注射液联合常规治疗 COPD 在总有效率、FEV1 占预计值百分比 (FEV1%)、第一秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV1/FVC)、氧分压 (PaO₂)、二氧化碳分压 (PaCO₂)、C 反应蛋白 (CRP)、酸碱度 (pH)、白细胞总数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (N%) 和住院时间等指标上明显优于常规治疗 ($P < 0.0001$), 说明联合治疗的疗效优于单用常规治疗, 能有效缓解 COPD 患者的临床症状, 改善生活质量。

本系统评价纳入的 41 个研究质量均不高, 所有研究只提及“随机”字样, 均未描述具体随机方法; 仅 1 个研究^[13]提及采用单盲, 仅 2 个研

究^[28,43]报道了失访, 所有研究均无意向性分析, 存在一定的方法学缺陷; 所有研究的样本量均较小, 导致检验效能低; 倒漏斗图不完全对称, 提示可能存在发表偏倚, 即部分阴性结果尚未或没有发表。以上这些问题给疗效评价的结果带来较大的测量偏倚可能, 降低系统评价的证据力度。

综上所述, 血必净注射液联合常规治疗 COPD 的临床疗效值得肯定, 同时希望研究者能进一步开展多中心、大样本的随机双盲临床对照试验, 具体可参照中医药临床随机对照试验报告规范^[48]。

参考文献:

[1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 21-27.

[2] Halbert R J, Natoli J L, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(3): 523-532.

[3] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.

[4] 吴海荣, 关云艳. 血必净注射液的临床应用进展[J]. *中国中医急症*, 2010, 19(4): 653-654.

[5] 中华医学会呼吸病学会, 慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(41): 255-264.

[6] 仇 琴, 裴新军, 潘 扬, 等. 血必净注射液对 AECOPD 患者凝血状态及肺功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(6): 543-545.

[7] 付志彬, 钟 山, 朱 涛. 血必净辅助治疗对于重度 AE-COPD 患者血中 TNF- α 水平的影响和对 HIF-1 α 活化的调节作用[J]. *西部医学*, 2014, 26(12): 1601-1603.

[8] 付海卫, 张添威, 李小波, 等. 血必净注射液对 AECOPD 患者动脉血气及肺功能指标的影响[J]. *实用全科医学*, 2014, 12(1): 78-79.

[9] 倪晓辉. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床分析[J]. *基层医学论坛*, 2012, 16(34): 4537-4539.

[10] 叶 玲, 洪旭初. 血必净注射液对 AECOPD 患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原的干预特点及疗效评价[J]. *中国中医*

急症, 2010, 19(10): 1674-1675.

[11] 周伟勇, 吴升. 血必净注射液联合无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 25 例[J]. 医药导报, 2011, 30: 30-31.

[12] 唐志伟. 血必净注射液治疗 AECOPD 的疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1414-1415.

[13] 季志宇, 潘云虎, 曹方余, 等. 血必净对 AECOPD 细胞因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 671-673.

[14] 张晓明. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子水平的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(3): 416-417.

[15] 张涵, 龚建化, 张家洪, 等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症标志物及细胞免疫功能影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(4): 695-696.

[16] 张焱, 秦丰. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2014, 14(34): 234-235.

[17] 彭毅强, 毛艳梅, 朱锦琪, 等. 血必净注射液短疗程治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(3): 178-180.

[18] 曹烈祥, 许国斌. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(31): 4841-4842.

[19] 李乔, 连博, 刘文剑. 血必净注射液对 AECOPD 肺功能及 C-反应蛋白的影响[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(16): 106-107.

[20] 李占欣, 张苏棉, 李栋. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期等疗效[J]. 现代养生 B, 2015(3): 102-102.

[21] 李聪, 邢丽华. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果研究[J]. 医学信息, 2015, 28(8): 221.

[22] 李达祥. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效[J]. 首都食品与医药, 2015(8): 47.

[23] 杨艺胜. 血必净辅助治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效评价[J]. 当代医学, 2014, 20(36): 135-136.

[24] 林道波, 杨红莉, 陈文腾, 等. 血必净对 COPD 急性加重期的疗效及凝血功能的影响[J]. 中国热带医学, 2009, 9(8): 1514-1515.

[25] 柏山. 血必净治疗重度慢性阻塞性肺病急性发作临床疗效分析[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(6): 1187-1188.

[26] 江庆, 吴升, 郝建, 等. 血必净注射液治疗 AECOPD 患者对血管内皮舒缩功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(7): 1169-1172.

[27] 汪元浚. 血必净在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用及其机制研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(10): 2107-2108.

[28] 涂思义. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗的临床疗效观察及对内毒素水平的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2010.

[29] 王宁. 血必净注射液对 COPD 患者氧化应激的影响及其临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2014, 27(9): 114-116.

[30] 王小健. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 IL-8 水平的影响[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(1): 49-50.

[31] 王屏, 李庆, 朱立勤, 等. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效观察[J]. 天津药学, 2007, 19(4): 43-44.

[32] 王雪琴. 血必净注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的应用[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5): 18-19.

[33] 秦海萍. 慢性阻塞性肺疾病的临床治疗观察与分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(16): 2430-2431.

[34] 穆林. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重期的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(9): 136-137.

[35] 罗溶溶, 吴瑞明. 血必净联合无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并重症型呼吸衰竭的临床分析[J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4502-4503.

[36] 范德斌, 秦雪屏, 徐金柱, 等. 血必净注射液治疗 AECOPD 86 例临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2012(11): 18-19, 88.

[37] 薛喜锐, 吴华, 刘晓铭, 等. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 40 例疗效分析[J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2013(5): 402-402.

[38] 赵勇, 王先梅. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征的疗效[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(25): 3938-3939.

[39] 赵莉. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重期疗效观察[J]. 天津药学, 2013, 25(1): 46-47.

[40] 邱峻. 血必净注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者的疗效观察[J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 206-209.

[41] 邵娜. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 山东医药, 2013, 53(48): 41-43.

[42] 郎益温. 慢性阻塞性肺疾病的临床治疗观察与分析[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(3): 673-674.

[43] 陈余清, 宫蓓蕾, 张永, 等. 血必净在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5): 550-553.

[44] 陈大勇, 黎焯基, 蔡必林. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性发作期血清超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(6): 491-493.

[45] 韩雪迎. 血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征的效果分析[J]. 当代医学, 2010, 16(33): 1-2.

[46] 马蕾, 李兴德, 张红星. 老年人慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床治疗体会[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(3): 466-467.

[47] 史碧君, 张涛. 慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(4): 366-369.

[48] Bian Z, Liu B, Moher D, *et al.* Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) for traditional Chinese medicine: current situation and future development [J]. *Front Med*, 2011, 5(2): 171.