

清源生化汤对改善创伤后脓毒症患者淋巴细胞水平的影响

明松林, 何冬梅, 杨铁柱, 王凤英, 李良业*
(洛阳正骨医院, 河南省骨科医院, 河南 洛阳 471001)

[摘要] **目的:** 研究中药清源生化汤对创伤后脓毒症患者淋巴细胞水平的影响。**方法:** 88例创伤后脓毒症患者, 随机平均分为治疗组和对照组。对照组使用西医常规治疗加服纯净水, 治疗组在西医常规治疗基础上加服中药清源生化汤。两组患者均于治疗前、治疗后1, 3, 7 d抽取外周静脉血, 监测白细胞计数(WBC), 中性粒细胞数量(NEU), 中性粒细胞百分含量(NEU%), 总淋巴细胞计数(TLC), 总淋巴细胞百分数(TLC%), C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)变化, 观察治疗7 d后2组死亡率。**结果:** 治疗前两组患者WBC, NEU, NEU%, TLC, TLC%, CRP和PCT比较无差异; 治疗1 d后治疗组TLC较治疗前有统计学差异($P < 0.05$); 治疗3 d后治疗组WBC, NEU, NEU%, TLC, TLC%, CRP, PCT与对照组NEU%, TLC, TLC%, CRP, PCT较治疗前有统计学差异($P < 0.05$), 治疗组WBC, NEU%, TLC, TLC%, CRP和PCT与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$); 治疗7 d后治疗组, 对照组全部指标较治疗前有统计学差异($P < 0.05$), 且与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$); 两组死亡率比较, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 清源生化汤可改善脓毒症患者淋巴细胞水平和比例, 且预后良好。

[关键词] 清源生化汤; 脓毒症; 淋巴细胞

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0167-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190167

Qiangyuan Shenghua Decoction on Lymphocyte Level of Patients with Posttraumatic Sepsis
MING Song-lin, HE Dong-mei, YANG Tie-zhu, WANG Feng-ying, LI Liang-ye* (Luoyang Orthopedic-traumatological Hospital, Henan Province Orthopedic Hospital, Luoyang 471001, China)

[Abstract] **Objective:** To research the effect of Qiangyuan Shenghua decoction on lymphocyte level of patients with posttraumatic sepsis. **Method:** Eighty-eight patients with posttraumatic sepsis were randomly divided into treatment group and control group. Patients in control group were treated with conventional western medicine and pure water, and patients in the treatment group were treated with Qingyuan Shenghua decoction in addition to the conventional western medicine therapy. The white blood cell count (WBC), the number of neutrophils (NEU), neutrophil percentage (NEU%), total lymphocyte count (TLC), total lymphocyte percentage (TLC%) and C-reactive protein (CRP) and calcitonin original (PCT) in venous blood of all the patients were detected on the 1st, 3rd and 7th day before and after treatment, and the mortality was also observed on the 7th day after treatment. **Result:** The difference on WBC, TLC, TLC%, NEU, NEU%, CRP and PCT between the two groups before and after treatment was not significant. After a day's treatment, the TLC in the treatment group was significantly different from before the treatment ($P < 0.05$). After 3 day's treatment, the WBC, NEU, NEU%, TLC and TLC%, CRP and PCT of patients in treatment and control group were significantly different from before the treatment ($P < 0.05$), and the WBC, NEU, NEU%, TLC and TLC%, CRP and PCT in the treatment group were significantly different from that of the control group ($P < 0.05$). After 7 day's treatment, all of the indexes of patients in treatment and control group were significantly different from before the treatment ($P < 0.05$) and that of the control group ($P < 0.05$). The mortality of treatment group was less than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qiangyuan Shenghua decoction could improve the lymphocyte level and lymphocyte ration, and the prognosis was favorable.

[Key words] Qiangyuan Shenghua decoction; sepsis; lymphocyte

[收稿日期] 20150120(018)

[第一作者] 明松林, 硕士, 主治医师, 从事创伤急危重症诊治及围手术期危重症患者临床干预研究, Tel: 15838892606, E-mail: mingsonglin1999@163.com

[通讯作者] *李良业, 主任中医师, 从事创伤后急危重症诊治的研究, Tel: 13937977898, E-mail: 864085196@qq.com

脓毒症 (sepsis) 是严重感染、重度创伤、大手术后等外科危重病常见的并发症,也是诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征 (MODS) 的重要原因,为 ICU 的主要死亡原因之一^[1]。脓毒症在初始阶段,以大量分泌炎性介质为主要特征,免疫处于激活状态;而随着病情的进展,机体进入免疫抑制阶段,淋巴细胞的增殖能力下降、大量淋巴细胞凋亡和以辅助性 T 细胞 (Th2) 反应为主的免疫反应等,使得机体对病原体的易感性明显增加^[2],加重患者症状,甚者造成患者休克和死亡。近年来,随着脓毒症,MODS 的深入研究,免疫功能障碍在其发病机制中的地位日益彰显。脓毒症,MODS 免疫功能障碍包括机体过度或失控炎症反应和免疫功能麻痹的动态过程^[3]。现代医学主张的早期目标指导性治疗和广谱、高效抗生素综合治疗,未能从根本上改变脓毒症高病死率的现状,且易出现相关并发症,存在较多分歧^[4]。随着中医药现代化的发展,中西医结合治

疗脓毒症日益成为研究热点。相关研究表明,部分中药对脓毒症的炎症、免疫、多器官保护方面有着一定作用^[5]。清源生化汤是多年临床经验总结的自拟方,经过长期临床研究发现,可有效干预创伤患者炎症反应,明显改善脓毒症患者预后^[6-7]。本研究通过观察服用清源生化汤后血中淋巴细胞水平,了解其对脓毒症获得性免疫的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本科 2012 年 6 月—2013 年 5 月期间 88 例脓毒症患者随机分为治疗组与对照组,治疗组 45 例,年龄 32~81 岁,对照组 43 例,年龄在 31~79 岁。两组患者年龄,性别,感染因素,治疗前白细胞总数 (WBC),中性粒细胞计数 (NEU),中性粒细胞比例 (NEU%),淋巴细胞计数 (TLC),淋巴细胞比例 (TLC%),C 反应蛋白 (CRP),降钙素原 (PCT) 及急性生理及慢性健康评分 (APACHE II) 均无明显差异。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of two groups of patients

组别	例数	性别/例		年龄/岁	感染因素/例				APACHE II /分
		男	女		肺部感染	肢体毁损伤感染	泌尿系感染	腹部感染	
治疗	45	30	15	54.12 ± 8.21	24	10	3	8	18.72 ± 1.38
对照	43	29	14	52.10 ± 9.07	23	9	2	9	19.03 ± 1.46

1.2 入选标准 创伤所致,且符合 2001 年美国胸科医师学会 (ACCP)/危重病学会 (SCCM) 诊断标准^[3],①临床上有明确的感染;②有全身炎症反应综合征 (SIRS) 存在;③收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或较基础血压下降的幅度 > 40 mmHg 至少 1 h,血压依赖输液或药物维持;④有组织灌注不良表现,如少尿 (< 30 mL·h⁻¹) > 1 h,或有急性意识障碍。

1.3 中医诊断标准 参照《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)》^[4]。瘀毒内阻证:高热,或神昏,或疼痛状如针刺刀割,痛处固定不移,常在夜间加重,肿块,出血,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉迟或沉弦。

1.4 排除标准 ①不可逆的临终状态;②存在严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、急腹症、明确内脏严重损伤而未行手术处理等;③严重中枢神经系统病变,GCS 评分 < 5 分;④存在心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全;⑤免疫性疾病,病毒性肝炎,HIV 感染;⑥肿瘤;⑦入院前 3 月内

使用过激素或免疫抑制剂。

1.5 治疗 两组患者均参照 2008 年国际严重脓毒症及脓毒症休克指南^[5],进行常规治疗:①积极控制原发病、手术干预、早期液体复苏,运用血浆、浓缩红细胞悬液、全血、冷沉淀、凝血因子等血制品(洛阳中心血站提供);②控制感染:在细菌培养结果出来之前给予高效、广谱、足量抗生素抗感染。如头孢哌酮舒巴坦钠(浙江亚太药业股份有限公司,国药准字 H20045192)2.0 g, iv, gtt, 8 h,严重时美罗培南(深圳市海滨制药有限公司,国药准字 H20010249)1.0 g iv, gtt, q, 8 h,或联合替考拉宁(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20093536)200 mg, iv, gtt, 12 h;③呼吸、循环支持;④适当镇静镇痛、皮质激素、血糖控制、预防应激性溃疡;⑤营养代谢支持;⑥纠正电解质紊乱、酸碱失衡及积极对症处理。治疗组:常规治疗 + 清源生化汤口服或鼻饲,对照组:常规治疗 + 纯净水口服或鼻饲。

清源生化汤:黄芪 35 g,丹参 30 g,当归 15 g,赤芍 15 g,川芎 10 g,大黄 10 g,莪术 8 g,红花 10 g,

500 mL 水武火煮沸,再文火煎 15 min,取汁 300 mL,口服或鼻饲,每次 150 mL,2 次/d,连服 7 d;本中药汤剂均由河南省洛阳正骨医院煎药室完成。

1.6 监测指标 分别于治疗前和治疗后 1,3,7 d 空腹采血 5 mL,检测外周血中 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT。WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC% 由自动分析仪检测;CRP 采用免疫比浊法测定;PCT 采用放免法测定。标本检测由本院检验科完成。以及各时间段体温、心率、呼吸频率以及白细胞计数,并根据其不同程度分别记为 0,2,4,6 分。分别比较两组患者的临床控制、显效率、有效率及无效率。

1.7 中医临床症状疗效评定 中医临床症状疗效的评定采用尼莫地平评分法,具体参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中“中药新药治疗流行性出血热的临床研究指导原则”的气营两燔证拟定,临床控制 90%~100%;显效 70%~90%;有效 30%~70%;无效 <30%。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,正态性数据描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用 *t* 检验及方差分析处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 通过对两组患者治疗前后疗效评估,治疗组临床控制率为 16.7%,显效率为 46.7%,有效率为 26.6%,总有效率为 90%,无效率为 10%;对照组临床控制率为 10%,显效率

为 43.4%,有效率为 23.3%,总有效率为 76.7%,无效率为 23.3%。经统计学分析,两组对比具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床总疗效对比 例(%)
Table 2 Comparison of total clinical efficacy of two groups of patients cases(%)

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗	8(17.8)	21(46.7)	11(24.4)	5(11.1)	40(88.9) ¹⁾
对照	5(11.6)	17(39.5)	9(21.0)	12(27.9)	31(72.1)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后不同时间段 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 比较 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 两组患者治疗前后比较无统计学差异;治疗 1 d 后治疗组 TLC 较治疗前有统计学差异($P < 0.05$),治疗组 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 与对照组比较均无统计学差异;治疗 3 d 后治疗组 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP,PCT 与对照组 NEU%,TLC,TLC%,CRP,PCT 较治疗前有统计学差异($P < 0.05$),治疗组 WBC,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 与对照组比较无统计学差异($P < 0.05$);治疗 7 d 后治疗组,对照组全部指标较治疗前有统计学差异($P < 0.05$),治疗组 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组各时间段 WBC,NEU,NEU%,TLC,TLC%,CRP 和 PCT 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of WBC, NEU, NEU%, TLC, TLC%, CRP and PCT of two groups of patients at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WBC	NEU	NEU%	TLC	TLC%	CRP	PCT
			/×10 ⁹ /L	/×10 ⁹ /L		/×10 ⁹ /L		/mg·L ⁻¹	/μg·L ⁻¹
治疗	45	疗前	12.32±5.28	10.43±4.98	86.75±6.77	0.93±0.09	10.21±2.69	48.89±10.31	0.49±0.08
		疗后 1 d	11.85±4.88	10.32±4.44	87.82±6.11	0.89±0.08 ¹⁾	10.58±2.01	47.78±8.87	0.47±0.08
		疗后 3 d	9.31±3.12 ^{1,2)}	7.46±3.45 ¹⁾	77.63±4.52 ^{1,2)}	1.11±0.07 ^{1,2)}	11.89±1.96 ^{1,2)}	35.64±5.67 ^{1,2)}	0.35±0.04 ^{1,2)}
		疗后 7 d	7.64±1.81 ^{1,2)}	4.36±2.04 ^{1,2)}	68.73±4.21 ^{1,2)}	1.34±0.05 ^{1,2)}	13.88±1.67 ^{1,2)}	22.56±3.50 ^{1,2)}	0.13±0.05 ^{1,2)}
对照	43	疗前	11.97±5.64	10.45±5.13	86.68±6.45	0.94±0.08	10.25±2.71	48.76±10.44	0.47±0.09
		疗后 1 d	11.86±4.07	10.28±4.62	86.96±6.08	0.91±0.07	10.42±2.17	48.22±9.23	0.46±0.05
		疗后 3 d	10.97±3.87	8.93±4.01	82.57±4.64 ¹⁾	0.97±0.06 ¹⁾	10.94±1.83 ¹⁾	41.76±5.74 ¹⁾	0.39±0.06 ¹⁾
		疗后 7 d	8.90±2.76 ¹⁾	7.54±2.67 ¹⁾	77.84±4.47 ¹⁾	1.17±0.07 ¹⁾	12.56±1.74 ¹⁾	33.47±4.89 ¹⁾	0.27±0.07 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 7 日后死亡率比较 两组患者经治疗 7 日后,治疗组死亡 3 例,死亡率为 6.7%,而对照组死亡 7 例,死亡率为 16.3%,经 χ^2 经验,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

淋巴细胞是参加获得性免疫的主要细胞,由 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞介导,在脓毒症的免疫功能紊乱中发挥着至关重要的作用。淋巴细胞计数的减

少和其比例的降低是脓毒症常见异常指标之一。原因主要为大量淋巴细胞的凋亡致使机体处于免疫抑制状态,无法有效进行免疫应答,进而感染加重,脓毒症进一步发展,终致多器官功能障碍甚至死亡。已有研究表明,严重脓毒症患者的淋巴细胞计数较非脓毒症患者及健康者明显减低^[7]。有研究发现淋巴细胞计数的减少和其比例的降低与脓毒症的严重程度相关,监测二者水平变化可作为脓毒症患者病情评估及治疗效果的辅助指标^[8]。在烧伤的脓毒症患者中亦发现死于脓毒症的危重烧伤患者淋巴细胞计数显著降低^[9]。因此,减少淋巴细胞的过度凋亡,可阻断脓毒症的进一步恶化,改善脓毒症的预后。随着中医药研究更加科学化,现代化,诸多医家在临床经验用药疗效确切基础上,将之通过临床试验或动物实验肯定其疗效,发现部分中医药可有效增加脓毒症期淋巴细胞免疫功能,改善临床症状^[10-11]。

本研究所用清源生化汤,拟方依据源于《医学真传·气血》所提“气为血之帅,血为气之母”,基于骨创伤后脓毒症病机特点:骨创伤后脓毒症患者或以失血而致气随血脱,气血两虚,血行无力,滞而成积,或毒邪内行,积而化热,蒸炼津血,凝而化瘀。采用补泻同用之方药,共奏正本清源、益气摄血、活血化瘀、泻毒存阴、补气养血、破瘀通脉、通经活络、温阳煦表、生化有序之功。方中重用黄芪补气生血,扶助正气,增加血行动力之效,现代药理发现其对B淋巴细胞、T淋巴细胞免疫功能均有增强作用^[12]。丹参、当归、赤芍、川芎、莪术、红花有活血化瘀,通经散瘀,行气止痛之功。大黄能荡涤肠胃,泄毒下瘀起到釜底抽薪之效,现代药理学研究发现其可有抗炎和增强机体免疫功能^[13-16]。本研究发现服用清源生化汤3d后淋巴细胞计数减少、淋巴细胞比例降低较对照组有明显改善,同时伴有CRP、PCT的下降,这种现象在服用7d后更加明显,结合两组患者临床疗效对比结果,说明治疗组能明显改善免疫,调节淋巴细胞,控制脓毒症症状,提高临床疗效。

综上所述,脓毒症患者在接受常规治疗的基础上早期给予益气摄血、活血化瘀、泻毒存阴的中药治疗,可以有效阻断其进一步的发生发展,对其预后有明显的改善,但其具体机制尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States;

analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29:1303-1310.

[2] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L L, et al. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001, 16:83-96.

[3] 邱海波, 刘大为, 郭凤梅, 等. ICU 主治医师手册[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2013:1-23.

[4] 马莉, 宋菲, 陈爱荣, 等. 槲皮素和姜黄素对脓毒症大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国急救医学, 2012, 32(2):104-107.

[5] 杨时鸿, 邓定伟, 覃小兰. 优化早期目标导向性治疗-试述脓毒症中西医结合集束化方案可行性[J]. 新中医, 2012, 44(8):183-184.

[6] 李鹤, 李良业, 韩卢丽, 等. 清源生化汤对严重创伤并发炎症反应综合征患者炎症介质表达的干预作用[J]. 中医药导报, 2014, 16(20):60-61, 65.

[7] 李良业. 基于“气血相关”理论治疗严重骨创伤脓毒症患者凝血功能障碍及预后影响的回顾性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 8(41):1668-1670.

[8] De Backer D, Creteur J, Preiser J C, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166:98-104.

[9] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8):797-798.

[10] Hicks P, Cooper D J. The surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008[J]. Crit Care Resusc, 2008, 10(1):296-327.

[11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S]. 1993:18.

[12] 刘慧琳, 刘桂花, 田兆兴. 脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J]. 中华危重病医学, 2014, 26(3):148-152.

[13] 安鹏, 钱义明, 朱亮, 等. 升降散对脓毒症小鼠 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的影响[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11):78-81.

[14] 施小山, 孙智霞. 黄芪注射液对支气管哮喘急性发作的疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16):293-296.

[15] 桂曼曼, 张李峰, 李雪嫣, 等. 同一复方用黄芪与用红芪对小鼠免疫功能影响的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21):203-206.

[16] 陈小文, 曾慧红, 彭胜男, 等. 大黄酸对 IgA 肾病 Peyer 结 T 细胞亚群的调节作用[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(8):727-730.

[责任编辑 邹晓翠]