

清瘟败毒饮合凉隔散加减辅助血必净注射液治疗脓毒症 热毒炽盛证的多靶点效应

任钰鑫^{1*}, 刘小军¹, 连永红², 何延忠³

(1. 郑州大学第二附属医院, 郑州 450002; 2. 开封市中医院, 河南 开封 475000;
3. 河南中医学院第三附属医院, 郑州 450011)

[摘要] **目的:**观察清瘟败毒饮合凉隔散辨证内服辅助治疗对脓毒症热毒炽盛证患者炎症反应、肠屏障功能、凝血功能和血液流变学的影响,以探讨中药对脓症患者预后的作用。**方法:**将 118 例患者采用区组、分层随机分为对照组和观察组。对照组采用早期目标导向的液体复苏,抗感染,机械通气,营养支持治疗,控制血糖,预防应激性溃疡,抑制毛细血管微栓形成、纠正电解质紊乱、酸碱失衡等综合干预措施。观察组在对照组治疗的基础上采用血必净注射液,100 mg/次,溶于 5% 的葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,2 次/d;和清瘟败毒饮合凉隔散辨证,1 剂/d,内服或胃管给药;两组疗程均为 7 d。预后评估指标采用急性生理及慢性健康评分(APACHE II),感染相关器官功能衰竭估计(SOFA)和血清降钙素原(PCT)3 个指标;检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-10(IL-10),白细胞介素-1 β (IL-1 β)炎症因子;检测治疗前后凝血酶原时间(PT),血浆凝血酶时间(TT),部分凝血酶原时间(APTT),D-二聚体(D-D),血小板(PLT),纤维蛋白(FIB)和血液流变学指标;肠屏障功能指标采用包括血清 D-乳酸和内毒素;进行治疗前后热毒炽盛证评分。**结果:**观察组中医证候疗效总有效率为 77.97%,高于对照组的 42.37% ($\chi^2 = 15.594, P < 0.01$);两组在治疗后 APACHE II 和 SOFA 评分呈下降趋势($F_{\text{对照}} = 6.73, F_{\text{观察}} = 7.412, P < 0.05$),经配对 *t* 检验,观察组在治疗第 3 天和第 7 天的 APACHE II 和 SOFA 评分均低于对照组 ($P < 0.01$);在第 7 天,观察组血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.01$);观察组血清 D-乳酸、内毒素和 PCT 水平均低于对照组 ($P < 0.01$);观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变性指数改善均优于对照组 ($P < 0.01$);观察组患者 FIB、D-D 和 PLT 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**在西医综合干预措施的基础上,加用血必净注射液静脉滴注、清瘟败毒饮合凉隔散辨证治疗脓毒症热毒炽盛证患者,能抑制早期炎症反应,控制细菌和毒素移位,能改善凝血功能紊乱状态和机体微循环,降低 APACHE II, SOFA 评分和血清 PCT 水平,减轻了病情,起到改善预后的作用。

[关键词] 脓毒症; 热毒炽盛证; 血必净注射液; 清瘟败毒饮; 凉隔散; 炎症反应; 肠屏障功能; 凝血功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0189-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100189

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170308.0849.004.html>

[网络出版时间] 2017-03-08 8:49

Multi-target Effect of Xuebijing Injection Combined with Dialectical Therapy of Qingwen Baiduyin and Lianggesan in Treating Sepsis with Severe Heat Poisoning Syndrome

REN Yu-xin^{1*}, LIU Xiao-jun¹, LIAN Yong-hong², HE Yan-zhong³

(1. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China;

2. Kaifeng Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital, Kaifeng 475000, China; 3. Third

Affiliated Hospital of Henan College of TCM, Zhengzhou 450011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Xuebijing injection combined with dialectical therapy of

[收稿日期] 20161201(142)

[基金项目] 河南省教育厅科研项目(2012Y065)

[通讯作者] *任钰鑫, 硕士, 主治医师, 从事重症医学临床及科研工作, Tel:15838363982, E-mail: renyuxin666@126.com

Qingwen Baiduyin and Lianggesan on inflammatory response, intestinal barrier function, coagulation and blood rheology of patients with severe heat poisoning syndrome of sepsis, in order to discuss the effect of traditional Chinese medicine on prognosis of patients with symptoms of heat poisoning. **Method:** Altogether one hundred and eighteen patients were randomly divided into control group and observation group. Control group took early goal-directed fluid resuscitation, anti-infection, mechanical ventilation, nutritional support therapy, blood sugar control, prevention of stress ulcers, inhibition of capillary thrombosis, correction of electrolyte imbalance and acid-base imbalance and other comprehensive intervention measures. In addition to the therapy of control group, observation group was also given Xuebijing injection dissolved in 250 mL of 5% dextrose injection, intravenous drip, 100 mg/time, 2 times/day. And Qingwen Baiduyin and Lianggesan for oral or via gastric tube, 1 dose/day. The course of treatment for both of the groups is 7 d. Acute physiology and chronic health scoring (APACHEII), infection related organ failure estimation (SOFA) and serum procalcitonin (PCT) were adopted as prognostic indicators. And levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), inflammatory factor, prothrombin time (PT), plasma thrombin time (TT), partial prothrombin time (APTT), D-dimer (D-D), platelets (PLT), Fibrin (FIB) and hemorheology index were detected. Endotoxin and serum D-lactic acid were taken as intestinal barrier function indexes. Mortality rate within 14 days were recorded. And scores of severe heat poisoning syndrome of sepsis before and after treatment were graded. **Result:** The total effective rate of traditional Chinese medicine syndrome was 77.97%, which was higher than 42.37% in control group ($\chi^2 = 15.594, P < 0.01$). After treatment, scores of APACHE II and SOFA decreased ($F_{\text{control}} = 6.73, F_{\text{observation}} = 7.412, P < 0.05$). According to the paired *T*-test, at the 3th and 7th day after treatment, scores of APACHE II and SOFA were lower than those in control group ($P < 0.01$). At the 7th day, levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 and D-lactic acid, endotoxin and PCT in observation group were lower than those in control group, and level of IL-10 in observation group was higher than that in control group ($P < 0.01$). The amelioration of whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation index and erythrocyte degeneration index in observation group were better than those in control group ($P < 0.01$). And levels of FIB, D-D and PLT in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to integrated western intervention measures, Xuebijing injection combined with dialectical oral and adjuvant therapy of Qingwen Baiduyin and Lianggesan can inhibit early inflammatory response, control bacterial and toxin translocation, ameliorate coagulation disorders and body microcirculation, decrease APACHEII and SOFA scores and serum PCT levels, reduce the disease and improve prognosis.

[**Key words**] sepsis; severe heat poisoning syndrome; Xuebijing injection; Qingwen Baiduyin; Lianggesan; inflammatory response; intestinal barrier function; coagulation

脓毒症(sepsis)是感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是严重感染、严重创(烧)伤、休克、外科手术后常见的并发症,严重时可导致多器官功能障碍综合征(MODS)和/或循环衰竭。脓毒症的发病机制复杂,其发生发展与感染、过度炎症反应、免疫功能抑制、凝血功能障碍及组织损伤等病理过程有关,但并不完全依赖致病菌和毒素的存在而进展变化,病情严重程度取决于机体的反应性。脓毒症是现代医学关注的焦点和前沿问题,也是重症学领域研究热点、难点和挑战,其病情发展十分迅速,尽管目前良好的监护措施及诊疗技术,但仍是重症监护室患者死亡最常见的原因之一^[1-3]。其治疗措施包括早期目标导向性治疗、控制感染、糖皮质激素、肾上腺

皮质激素、抗凝治疗、血糖控制、免疫治疗、营养支持、保护性肺通气、血液净化等综合救治措施,但糖皮质激素的应用及抗凝治疗仍然存在争议,保护性肺通气、血液净化确切疗效还需要临床进一步的证实^[4]。

中医学对脓毒症早有认识,并形成了“脓毒症中西医结合诊治专家共识”,认为其发生主要与邪毒侵入与正气虚弱有关,其基本病机是正虚毒损,毒热、瘀血、痰浊瘀滞脉络,气机逆乱,脏腑功能失调,邪实未去、正气已虚;病机特点为本虚标实。其本质是一个临床综合征,临床分为毒热证、腑气不通证、血瘀证和急性虚证论治。中药单方和复方制剂能减轻组织或器官的炎症损伤,促进胃肠蠕动,保护肠道黏膜,促进内毒素排出,减少细菌及毒素移位,抗炎

抑菌,具有良好的抗血栓形成和改善微循环,从而减轻器官功能损害的作用^[1,5]。MODS 与脓毒症休克 (SSH)是导致死亡最主要原因,现代医学采取“序贯”与“集束化”措施进行救治。中医采用益气活血解毒通腑等综合治疗脓毒症的方法,也与指南中采用序贯与集束化的治疗原则相吻合,“未病防病、既病防变”也与现代指南中阻断脓毒症进展的理念相符^[6]。血必净注射液能改善患者的凝血功能,提高脓毒症及 MODS 患者的生存率,显示出一定疗效特点^[6]。清瘟败毒饮出自清·《疫疹一得》,凉隔散出自宋·《太平惠民和剂局方》,具有清热凉血,通腑泻火解毒之功,是共识中^[1]推荐用于血热挟瘀,热毒炽盛的处方。本研究观察了血必净注射液静脉滴注和清瘟败毒饮合凉隔散辨证内服辅助治疗脓毒症热毒炽盛证的临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共入选 118 例符合要求的患者,均来源于 2014 年 11 月—2016 年 6 月郑州大学第二附属医院重症医学科和河南中医学院第三附属医院。采用区组、分层随机法分为对照组和观察组各 59 例。对照组男 37 例,女 21 例;年龄 44~70 岁,平均(51.8±7.9)岁;急性生理及慢性健康评分(APACHE II)^[7](18.8±1.65)分;原发性脓毒症 12 例;继发性脓毒症 47 例,其中创伤/烧伤 8 例,急性胰腺炎 14 例,肺部感染 11 例,急性重症胆管炎 6 例,急性肾盂肾炎 5 例,其他 3 例。严重脓毒症(SS)15 例,脓毒症休克(SSH)8 例。观察组男 35 例,女 24 例;年龄 46~68 岁,平均(50.4±8.5)岁;急性生理及 APACHE II(19.2±1.74)分;原发性脓毒症 10 例;继发性脓毒症 49 例,其中创伤/烧伤 10 例,急性胰腺炎 12 例,肺部感染 15 例,急性重症胆管炎 7 例,急性肾盂肾炎 4 例,其他 1 例;SS 17 例,SSH 7 例。两组患者年龄、性别、APACHE II,脓毒症的临床分型、原发病、严重程度等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[1]和《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[8]制定标准。①感染指征,发热(深部体温>38.3℃)或低体温<36.0℃;心率>90次/min,或>不同年龄正常心率值的 2 个标准差;气促,呼吸频率>30次/min。②炎症反应的生化指标,白细胞增多;血浆 C-反应蛋白>正常 2 个标准差;血浆降钙素原>正常 2 个标准差;血浆内毒素>

正常 2 个标准差;血糖>7.7 mmol·L⁻¹,无糖尿病史。③器官功能障碍指标,低血压状态;低氧血症;急性少尿;血肌酐增加;高胆红素血症;血小板减少;腹胀;格拉斯哥昏迷评分(GCS)<14 分。符合感染指标中的 2 项以上和炎症反应的生化指标中的 1 项以上即可诊断为脓毒症;在脓毒症基础上出现器官功能障碍指标中的任何 1 项即可诊断为 SS;出现器官功能障碍指标中的任何 2 项以上诊断为 MODS。

1.2.2 热毒炽盛证辨证诊断标准 参照《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[1]制定标准。高热,大汗出,大渴饮冷,咽痛,头痛,喘息气粗,小便短赤,大便秘结,舌质红绛、苔黄燥,脉沉数或沉伏。

1.3 纳入标准 ①符合脓毒症的诊断标准;②符合热毒炽盛证辨证标准;③年龄 40~70 岁,男女不限;④研究经本院医学伦理委员会审查批准,取得患者或家属同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠期或哺乳期妇女;②合并慢性严重心、肝、肾功能不全者;③重度贫血或有血液系统疾病者;④免疫性疾病、肿瘤及精神病患者;⑤近 3 个月接受过免疫抑制剂或免疫调节剂治疗者;⑥严重过敏体质,对本研究已知药物成分过敏者;⑦不可逆的临终状态者;⑧同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组参照指南^[1]给予西医治疗措施,包括早期目标导向的液体复苏,抗感染,机械通气,营养支持治疗,控制血糖,预防应激性溃疡,抑制毛细血管微栓形成、纠正电解质紊乱、酸碱失衡等综合干预措施。观察组西医治疗措施同对照组,并加用①血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033),100 mg/次,静脉滴注,2 次/d;②清瘟败毒饮合凉隔散内服,药物组成为连翘 20 g,栀子 20 g,生石膏 30 g^(先煎),水牛角 30 g^(先煎),大黄 10 g^(后下),芒硝 10 g,厚朴 15 g,黄芩 15 g,败酱草 20 g,玄参 20 g,地黄 30 g,丹参 20 g,牡丹皮 15 g,赤芍 15 g,甘草 6 g;随症加减,热入心包或血热动风者加服安宫牛黄丸,热极伤阴者加西洋参 20 g,沙参 20 g,麦冬 15 g,天冬 15 g;气虚者加人参 10 g,黄芪 30 g;瘀毒内阻者加川芎 15 g,红花 6 g,当归 10 g;1 剂/d,饮片由各自医院中药房统一提供,每剂药物均由煎药室煎煮 2 次,混合提取药液 400 mL,分早晚 2 次内服或胃管给药。两组疗程均为 7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 预后评估指标 包括 APACHE II 系统、感染

相关器官功能衰竭估计 (SOFA)^[9] 和血清降钙素原 (PCT) 3 个指标, PACHE 总分值为 0~71 分, 得分越高表示病情越重, 病死率越高; SOFA 评分总分值为 0~24 分, 得分越高表示病情越重。分别于第 1, 3, 7 天进行评价。PCT 采用免疫荧光法测定检测, 试剂盒(上海罗氏制药有限公司, 批号 2015036); 分别于第 1 天和第 7 天进行检测。

1.6.2 炎症指标检测 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-10 (IL-10), 白细胞介素-1 β (IL-1 β), 清晨空腹分别抽取肘静脉血 4 mL, 以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液保存于 -80 °C 冰箱, 采用酶联免疫吸附法, 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司, 批号 20160176)。分别于第 1 天和第 7 天进行检测。

1.6.3 凝血功能和血液流变学指标 凝血酶原时间 (PT), 血浆凝血酶时间 (TT), 部分凝血酶原时间 (APTT), D-二聚体 (D-D), 血小板 (PLT), 纤维蛋白 (FIB), 全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变性指数等。分别于第 1 天和第 7 天进行检测。

1.6.4 肠屏障功能指标 包括血清 D-乳酸和内毒素, 血清 D-乳酸采用分光光度法检测, 内毒素采用(上海市医学化验所生产的鲎试剂盒, 批号 20160314); 分别于第 1 天和第 7 天进行检测。

1.6.5 热毒炽盛证评分 症状分级与量化标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定, 分为无、轻、中、重 4 级, 分别记录 0, 1, 2, 3 分; 分别于第 1 天和第 7 天进行评价。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效为疗效指数 $\geq 70\%$; 有效为疗效指数 $\geq 30\%$, $< 70\%$; 无效为疗效指数 $< 30\%$, $\geq 0\%$ 。采用尼莫地平法。

$$\text{计算疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 观察组中医证候疗效总有效率为 77.97%, 对照组为 42.37%, 观察组有效率高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.594, P < 0.01$), 结果见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较 ($n = 59$)

Table 1 Comparison of efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome between two groups ($n = 59$)

组别	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率 /%
对照	10(16.95)	15(25.42)	34(57.63)	42.37
观察	24(40.68)	22(37.29)	13(22.03)	77.97 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者不同时点 APACHEII 和 SOFA 评分比较 经重复测量的方差分析, 对照组和观察组在治疗后 APACHEII 和 SOFA 评分均呈下降趋势 ($F_{\text{对照}} = 6.73, F_{\text{观察}} = 7.412, P < 0.05$); 经配对 t 检验, 观察组在治疗第 3 天和第 7 天时的 APACHEII 和 SOFA 评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 2。

表 2 两组患者不同时点 APACHEII 和 SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of APACHEII and SOFA scores between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	APACHEII	SOFA
治疗	59	第 1 天	18.8 \pm 1.65	8.74 \pm 1.03
	59	第 3 天	16.4 \pm 1.57 ¹⁾	6.79 \pm 0.84 ¹⁾
	50	第 7 天	14.6 \pm 1.39 ¹⁾	4.62 \pm 0.75 ¹⁾
观察	59	第 1 天	19.2 \pm 1.74	8.69 \pm 0.95
	58	第 3 天	15.3 \pm 1.49 ^{1,2)}	6.02 \pm 0.71 ^{1,2)}
	53	第 7 天	11.7 \pm 1.25 ^{1,2)}	3.15 \pm 0.62 ^{1,2)}

注: 与本组前一时点比较¹⁾ $P < 0.05$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 IL-10 水平变化情况比较 第 7 天, 两组患者血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平均较第 1 天明显下降, IL-10 水平较第 1 天上升 ($P < 0.01$); 观察组患者在第 7 天血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平均低于对照组, IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 IL-10 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-10
治疗	59	第 1 天	69.72 \pm 8.63	96.51 \pm 12.38	206.18 \pm 40.39	30.54 \pm 4.26
	50	第 7 天	45.68 \pm 7.64 ¹⁾	68.72 \pm 9.46 ¹⁾	110.28 \pm 37.62 ¹⁾	35.17 \pm 4.76 ¹⁾
观察	59	第 1 天	70.21 \pm 9.77	94.29 \pm 11.75	210.65 \pm 45.47	29.35 \pm 4.08
	53	第 7 天	32.96 \pm 8.82 ^{1,2)}	55.75 \pm 9.43 ^{1,2)}	76.77 \pm 3.52 ^{1,2)}	42.65 \pm 6.73 ^{1,2)}

注: 与本组第 1 天比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5~7 同)。

2.4 两组患者治疗前后血清 D-乳酸、内毒素和 PCT 变化情况比较 第 7 天,两组患者血清 D-乳酸和内毒素水平均较第 1 天升高,PCT 水平较第 1 天

下降($P < 0.01$);观察组在第 7 天血清 D-乳酸、内毒素和 PCT 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 D-乳酸、内毒素和 PCT 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of D-lactic acid, endotoxin and PCT between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	D-乳酸/mmol·L ⁻¹	内毒素/IU·L ⁻¹	PCT/μg·L ⁻¹
对照	59	第 1 天	0.19 ± 0.06	0.26 ± 0.09	8.63 ± 1.74
	50	第 7 天	0.38 ± 0.10 ¹⁾	0.49 ± 0.14 ¹⁾	5.85 ± 1.16 ¹⁾
观察	59	第 1 天	0.20 ± 0.5	0.25 ± 0.08	8.72 ± 1.85
	53	第 7 天	0.29 ± 0.08 ^{1,2)}	0.36 ± 0.09 ^{1,2)}	3.92 ± 0.87 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较 第 7 天,两组患者上述血液流变学指标均较第 1 天

下降($P < 0.01$),观察组下降更为显著,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 5。

表 5 两组治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in blood rheology between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血黏度		血浆黏度/mPa·s	红细胞变形指数	红细胞聚集指数
			低切 10·s ⁻¹	高切 200·s ⁻¹			
对照	59	第 1 天	16.85 ± 3.17	7.94 ± 1.13	2.11 ± 0.41	4.81 ± 0.98	5.59 ± 1.12
	50	第 7 天	11.24 ± 2.66 ¹⁾	6.28 ± 0.95 ¹⁾	1.72 ± 0.28 ¹⁾	3.89 ± 0.57 ¹⁾	4.25 ± 0.93 ¹⁾
观察	59	第 1 天	17.12 ± 3.43	8.06 ± 1.22	2.09 ± 0.35	4.75 ± 0.85	5.63 ± 1.25
	53	第 7 天	8.69 ± 2.26 ^{1,2)}	5.17 ± 0.83 ^{1,2)}	1.48 ± 0.26 ^{1,2)}	3.02 ± 0.68 ^{1,2)}	3.54 ± 0.64 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后凝血功能指标变化情况比较 与第 1 天相比较,第 7 天两组患者 PT,APTT 和 TT 指标变化差异无统计学意义,FIB 和 D-D 指标均

明显下降,PLT 指标上升;第 7 天,观察组 FIB,D-D 和 PLT 指标均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 6。

表 6 两组患者治疗前后凝血功能指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes in coagulation function between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/g·L ⁻¹	D-D/mg·L ⁻¹	PLT/×10 ⁹ ·L ⁻¹
对照	59	第 1 天	13.72 ± 1.51	41.73 ± 6.53	18.45 ± 3.76	4.64 ± 0.93	3.14 ± 0.53	163.1 ± 27.5
	50	第 7 天	14.18 ± 1.72	37.43 ± 5.57	17.83 ± 3.54	3.31 ± 0.78 ¹⁾	2.53 ± 0.37 ¹⁾	272.6 ± 43.2 ¹⁾
观察	59	第 1 天	13.51 ± 1.64	40.82 ± 6.64	18.21 ± 3.63	4.56 ± 0.87	3.26 ± 0.48	159.8 ± 25.9
	53	第 7 天	14.75 ± 1.68	36.29 ± 6.13	18.06 ± 3.29	2.84 ± 0.62 ^{1,2)}	1.87 ± 0.31 ^{1,2)}	224.3 ± 38.6 ^{1,2)}

3 讨论

中医学者将脓毒症归为外感热病、温毒、走黄、内陷等范畴^[7],是毒邪外侵,邪正交争,毒邪亢盛的一种综合性征。近年来中医对本病也进行深入的研究,中西医对脓毒症的认识、理念出现了更多的趋同性,中医药的治疗也体现出了独特的优势,在综合救治脓毒症的综合措施扮演着重要的角色,并形成了专家共识^[1],中医治疗方案也写进了 2014 年中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南^[7],充分显示了医学界对中医药疗效的认可。

血必净注射液以血府逐瘀汤组方为基础研制而成,具有化瘀血解毒之功,药理显示能调控炎症反应、改善凝血功能、内皮细胞保护功能、改善微循环、抗氧化应激、调节免疫功能等作用,系统评价显示在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够提高治疗

脓毒症患者的临床疗效^[10]。

清瘟败毒饮合凉隔散方中连翘、栀子、黄芩、败酱草解热解毒,石膏清热泻火,除烦止渴,水牛角清热、凉血、定惊、解毒,地黄、玄参、牡丹皮清热凉血,大黄、芒硝、厚朴泻热通腑、行气消胀,牡丹皮、丹参、赤芍凉血活血,全方共奏清热凉血、泻火解毒、通腑泻浊之功。研究显示清瘟败毒饮能抑制脓症患者过度免疫应答、减少过度免疫应答对机体自身的损害方面,也能减少脓毒症 AKI 患者 Cys-C 分泌,下调 KIM-1,NGAL 表达以保护肾功能^[11-12]。加味凉隔散对脓症患者有解毒抗炎、攻邪安作用,能抑制过度炎症反应,抑制脓症患者血小板活化及改善凝血功能的作用,阻断炎症级联反应、血小板活化、凝血级联的恶性循环,防治脓毒症的进一步恶化^[13]。

APACHE II 是国际公认的评价危重患者病情严

重程度和预测预后的体系,包括急性生理学功能评分、健康状况评分和年龄三部分组成。SOFA 评分能动态反映器官功能的变化,广泛应用于 MODS 患者的预后评估。APACHE II 和 SOFA 评分越高,机体状况越差,往往病死率也就越高。本研究显示两组治疗后 APACHE II 和 SOFA 评分呈下降趋势,且观察组在治疗第 3 天和第 7 天的 APACHE II 和 SOFA 评分均低于对照组,提示了中药的使用减轻了脓毒症的病情程度,从而起到改善预后的作用。

脓毒症早期表现为 SIRS,促炎因子如 TNF- α , IL-1 β , IL-6 大量合成并释放到血液中,抗炎因子如 IL-10 合成受到抑制,过度的炎症反应造成机体循环功能障碍,加重脓毒症重病情,导致 MODS 和 SSH,因此早期抑制炎症反应是脓毒症治疗的重点^[14]。PCT 是严重炎症状态时的早期标志物,是反映机体感染的严重程度,随着感染的加重,PCT 增高,与脓毒症严重程度密切相关,是判断脓毒症预后的一项重要指标^[3]。本研究显示观察组在第 7 天血清 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 PCT 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组,提示了血必净注射液、清瘟败毒饮合凉隔散能减轻早期脓毒症的炎症反应,减轻全身炎症反应程度,减轻了机体损伤程度。

脓症患者胃肠受损,胃肠道黏膜通透性升高,肠道细菌移位侵入体内,从而促 SIRS 的发生或加重和导致 MODS 出现,而胃肠功能衰竭是危重症患者死亡的独立危险因素^[15]。因此对脓症患者胃肠道的功能进行有效保护具有重要的意义。研究显示观察组在第 7 天血清 D-乳酸和内毒素均低于对照组,提示了血必净注射液、清瘟败毒饮合凉隔散能改善肠黏膜损伤情况,控制细菌和毒素移位,有利于减轻 SIRS 和减少 MODS 的发生。

SIRS 可直接或间接激活凝血、干扰机体的抗凝机制,内毒素还激活凝血因子 XII,引起微血管内凝血,炎症反应造成血管内皮损伤,可激活凝血系统^[16]。脓症患者抗凝系统和纤溶系统受到不同程度的抑制,使血液处于高凝状态,导致微血管内微血栓形成和微循环障碍,而弥漫性血管内凝血(DIC)是最严重的凝血功能紊乱,是导致 SS,SSH 和 MODS 的重要机制^[14]。本研究显示治疗第 7 天,观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数, FIB, D-D 和 PLT 水平均低于对照组,提示了血必净注射液、清瘟败毒饮合凉隔散能改善患者的凝血功能紊乱状态,和机体微循环,降低 APACHEII, SOFA 评分和血清 PCT 水

平,起到改善预后的作用。

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4):194-197.
- [2] 王珂琪,张俊平. 脓毒症防治药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(4):473-477.
- [3] 闫圣涛,李红伟,张国虹,等. 脓毒症发病机制及标志物新进展[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(6):355-357.
- [4] 孙树印,刘云海. 脓毒症的治疗进展[J]. 医学综述, 2013, 19(3):499-501.
- [5] 马晓春. 脓毒症指南带给我们的几点思考[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6):427-428.
- [6] 奚小土,曾端峰,丁邦晗,等. 脓毒症中西医结合的临床困惑与思考[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7):1323-1325.
- [7] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Critical Care Medicine, 1986, 14(8):754-755.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6):557-569.
- [9] Antonelli M, Moreno R, Vincent J L, et al. Application of SOFA score to trauma patients. sequential organ failure assessment. [J]. Intensive Care Medicine, 1999, 25(4):389-394.
- [10] 李国政,肖扬,朱家旺,等. 血必净注射液治疗脓毒性休克的系统评价[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5):834-838.
- [11] 冷建春,罗燕,郭小刚. 清瘟败毒饮对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3):758-760.
- [12] 钱风华,郭健,赵雷,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肾损伤患者 Cys-C, KIM-1 与 NGAL 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(7):44-46.
- [13] 梁勇,曹书华,王勇强,等. 加味凉隔散对脓症患者血小板活化及凝血功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7):1289-1291.
- [14] 付圆. 脓毒症发病机制的研究进展[J]. 中国现代医生, 2014, 52(11):155-157.
- [15] Van-Haren F, Sleight J P, Van-Der-Hoeven J. Gastrointestinal perfusion in septic shock [J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35(5):679-694.
- [16] 张雷. 益气扶正法对脓症患者炎症反应及凝血功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(10):1381-1382.

[责任编辑 何希荣]