

优化炎调方治疗脓毒性休克(热毒内盛证)的 临床研究*

徐童^{1,2} 严佳^{1,2} 郑佳萍^{1,2} 金源源^{1,2} 韩丹² 王倩² 尹成伟²

(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

中图分类号:R631.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2024)02-0223-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.02.008

【摘要】 目的 观察优化炎调方治疗脓毒性休克(热毒内盛证)患者的效果并探寻其作用机制。**方法** 65例患者随机分为试验组33例与对照组32例。对照组给予西医基础治疗加安慰剂颗粒鼻饲或口服,试验组给予西医基础治疗加优化炎调方颗粒剂鼻饲或口服,疗程均为14 d。分析比较评价两组28 d生存率、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、序贯器官功能衰竭(SOFA)评分、血常规[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、C反应蛋白(CRP)]及炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、降钙素原(PCT)、乳酸(Lac)、(HBP)]等。**结果** 试验组患者第28天生存率为78.79%,高于对照组的43.75%($P<0.05$),危险度RR=2.652。试验组治疗14 d后SOFA和APACHE II评分与治疗前比较均下降(均 $P<0.05$),而对照组SOFA和APACHE II评分治疗前后比较,差别不大(均 $P>0.05$),且试验组SOFA和APACHE II评分均低于对照组(均 $P<0.05$),治疗第14天后,试验组WBC、N%、CRP、Lac、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-8、HBP较治疗前均降低(均 $P<0.05$),且试验组的各指标水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 优化炎调方能够提高脓毒性休克(热毒内盛证)患者28 d生存率,改善患者炎症指标,具有较好临床疗效。

【关键词】 脓毒性休克 优化炎调方 热毒内盛证

Clinical Study of Youhua Yantiao Granules in the Treatment of Septic Shock with the Pattern of Internal Exuberance of Heat-toxin Xu Tong, Yan Jia, Zheng Jiaping, Jin Yuanyuan, Han Dan, Wang Qian, Yin Chengwei. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China.

【Abstract】 Objective: To observe the effect of Youhua Yantiao Granules on shock patients with the pattern of internal exuberance of heat-toxin and explore its mechanism. **Methods:** 65 patients were randomly divided into an experimental group and a control group. Among them, 33 patients were included in the experimental group, 32 patients were included in the control group. The control group received basic western medicine treatment + nasal feeding or oral administration of placebo granules, while the experimental group received basic western medicine treatment + nasal feeding or oral administration of Youhua Yantiao Granules. The treatment courses were all 14 days. The improvement of the 28 day survival rate, APACHE II score, SOFA score, blood routine (WBC, N%, CRP), and inflammatory factors (TNF- α , IL-6, IL-8, PCT, lactate, HBP) were analyzed and evaluated. **Results:** The 28 day survival rate of patients in the experimental group was 78.79%, which was higher than 43.75% in the control group ($P<0.05$), and the RR=2.652. There was no significant difference between the two groups in terms of SOFA score and APACHE II score, blood routine (WBC, N%, CRP) and biomarkers (TNF- α , IL-6, IL-8, PCT, Lac, HBP) before treatment (all $P>0.05$). After 14 days of treatment, the SOFA and APACHE II scores in the experimental group decreased compared with those before treatment (all $P<0.05$), while the SOFA and APACHE II scores in the control group were not significantly different before and after treatment (both $P>0.05$), and the scores of SOFA and APACHE II in the experimental group were lower than those in the control group (all $P<0.05$); after the 14th day of treatment, the WBC, N%, CRP, Lac, PCT, TNF- α , IL-6, IL-8 and HBP in the experimental group were lower than those before treatment (all $P<0.05$), and the levels of each index in the experimental group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Youhua Yantiao Granules can improve the 28 day survival rate of patients with septic shock, improve inflammation indicators, and have good clinical

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82074156);上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Y21900300);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC22021211)

cal efficacy, which can be further promoted and studied.

【Key words】 Septic shock; *Youhua Yantiao Granules*; Pattern of internal exuberance of heat-toxin

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,脓毒性休克则是在此基础上进一步加重而容量复苏后仍不能逆转的组织灌注不足的持续低血压状态^[1]。流行病学调查结果表明,全球每年在院脓毒症患者超过3 150万,其中4.5%~7.4%可进展为脓毒性休克,其死亡率可达40%~70%^[2],而东亚地区是全球是脓毒症发生的高负担地区之一^[3]。研究表明我国脓毒症的ICU发病率约为33.6%,其中确诊脓毒性休克的总死亡率可达37.3%^[4]。由于脓毒性休克的高发病率及高致死率,阻断其进展为现代急危重症医学所关注,并先后提出多项行动计划和指南^[1,5-7]。现代医学治疗该病主要是控制基础感染、维持血流动力学稳定和调节宿主反应3方面,然而由于广谱抗生素的大量使用导致的新耐药菌层出不穷,基础感染控制效果明显降低,很大程度上影响了患者生存率。中医药的应用为更安全、经济地治疗本病提供了一条新的途径。本研究基于诊治经验和该病正气不足、毒陷入腑、瘀阻脉络的病机,采用优化炎调方扶正固本、清热解毒通腑治疗热毒内盛型脓毒性休克,取得了较好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断参照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6];中医辨证符合《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识(2013)》^[7]脓毒性休克热毒内盛证。2)纳入标准:年龄18~85岁;符合上述诊断标准;急性发作病程在72 h之内;自愿、知情同意且签署知情同意书;经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审核(批号2020-910-119-01)。3)排除标准:过敏体质或对本药已知成分过敏者;精神疾病者;合并恶性肿瘤者;其他原因导致的肠梗阻不能解除者。4)剔除标准:凡不符合纳入标准、未按规定用药,无法判定疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;出现严重不良事件者;试验过程中出现严重的合并疾病者;患者提出退出者。

1.2 临床资料 选取2020年1月至2023年1月上海中医药大学附属曙光医院急诊内科ICU热毒内盛证之脓毒性休克患者65例,按随机数字表法分为试验组33例与对照组32例。两组无脱落病例。试验组男性20例,女性13例;平均年龄(72.00±16.50)岁;纳入前平均动脉压(88.33±17.67) mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa);原发呼吸系统疾病者15例,消化系统疾病者13例;肺部感染者15例,消化系统感染者13例;高血压病者14例,糖尿病者7例。对照组男性20例,女性12例;平均年龄(72.50±19.75)岁;纳入前平均动脉压(77.33±17.67) mmHg;原发呼吸系统疾病者11例,消化系统疾

病者10例;肺部感染者17例,消化系统感染者8例;高血压病者13例、糖尿病者11例。两组性别、年龄、平均动脉压等资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 1)对照组:予西医常规治疗并服用中药安慰剂颗粒。(1)抗感染治疗:给予单药或多药联合治疗。考虑阳性菌感染给予去甲万古霉素(华北制药股份有限公司生产,国药准字H13020286,规格0.4 g/支)400 mg加100 mL 0.9%氯化钠注射液,每12小时1次,静脉滴注。考虑阴性菌感染给予泰能(杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字J20130123,规格0.5 g/支)1.0 g加100 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每8小时1次;倍能(深圳市海滨制药有限公司生产,国药准字H20010249,规格0.5 g/支)1.0 g加100 mL 0.9%氯化钠注射液,每8小时1次,静脉滴注。(2)液体复苏:给予乳酸钠林格注射液(中国大冢制药有限公司生产,国药准字H12020009,规格500 mL/瓶)30 mL/kg,静脉滴注。(3)血管活性药物:去甲肾上腺素(上海禾丰制药有限公司生产,国药准字H31021176,规格2 mg/支)0.1 μg/(kg·min)静脉泵推(据血压调节)。(4)肠内营养:予瑞高乳剂(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司生产,国药准字H20056603,规格500 mL/瓶)500 mL,每日1次,鼻饲7~14 d;瑞代乳剂(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司生产,国药准字J20140078,规格500 mL/瓶)500 mL,每日1次,鼻饲7~14 d;百普力(纽迪希亚制药有限公司生产,国药准字H20010285,规格500 mL/瓶)250 mL,每日1次,鼻饲7~14 d。(5)安慰剂颗粒:优化炎调方原药煎剂稀释10倍后加辅料、色素组成,使其与优化炎调方煎剂包装、颜色、气味相似。(6)其他:乳酸指导复苏,积极控制血糖及相关对症治疗、急性呼吸窘迫综合征者行机械通气、有创辅助呼吸等。2)治疗组:在对照组西医常规治疗基础上加用优化炎调方颗粒[生晒参30 g,生黄芪30 g,生大黄6 g(后下),栀子9 g,芒硝10 g,桃仁12 g,赤芍15 g,玄参12 g,当归12 g,金银花15 g,连翘15 g,麦冬12 g]。安慰剂颗粒和优化炎调方颗粒统一委托江阴天江制药有限公司加工为免煎颗粒剂,每次1包,每天2次,餐后30 min温水100 mL冲服或鼻饲。疗程均为14 d。

1.4 观察指标 1)实验室指标:白细胞(WBC)、中性粒细胞%(N%)、C反应蛋白(CRP)、乳酸(Lac)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肝素结合蛋白(HBP)。2)临床证候评分:急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)。

1.5 疗效评价 实验室指标改善情况、第28天生存率。

1.6 统计学处理 应用SPSS26.0统计软件。计量资料符合正态分布者以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布者以

中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以“ $n, \%$ ”表示,采用 t 检验、 χ^2 检验或非参数检验。均行双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后第28天生存情况比较 见表1、图1。试验组患者第28天生存率高于对照组 ($P < 0.05$)。

表1 两组治疗后第28天生存情况比较				
组别	n	第28天生存情况 [$n(\%)$]		RR
		死亡	生存	
试验组	33	7(21.21)	26(78.79) [△]	2.65(1.28, 5.48)
对照组	32	18(56.25)	14(43.75)	

注:与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后SOFA和APACHE II评分比较 见表2。试验组治疗14 d后SOFA和APACHE II评分与治疗前比较,均下降(均 $P < 0.05$),而对照组SOFA和APACHE II评分治疗前后比较,差别不大(均 $P > 0.05$),且试验组SOFA和APACHE II评分均低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后血常规及生物标志物比较 见表3。治疗第14天后,试验组WBC、N%、CRP、Lac、PCT、

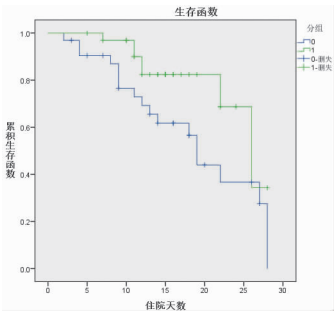


图1 两组治疗后第28天生存率比较

表2 两组治疗前后SOFA和APACHE II评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	SOFA	APACHE II
试验组 ($n=33$)	治疗前	10.0(6.00, 13.00)	22.0(15.00, 26.00)
	治疗后	3.0(1.00, 5.00) ^{*△}	9.0(6.00, 12.50) ^{*△}
对照组 ($n=32$)	治疗前	12.0(8.25, 14.00)	24.0(18.50, 30.75)
	治疗后	16.0(8.75, 19.75) [*]	29.0(18.00, 37.00) [*]

注:与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。下同。

TNF- α 、IL-6、IL-8、HBP较治疗前均降低(均 $P < 0.05$),且试验组的WBC、N%、CRP、Lac、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-8、HBP水平均低于对照组(均 $P < 0.05$)。

表3 两组治疗前后血常规及生物标志物比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]										
组别	时间	WBC($\times 10^9/L$)	N(%)	CRP(mg/L)	Lac(mol/L)	PCT($\mu g/L$)	TNF- α (fmol/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	HBP(ng/mL)
试验组 ($n=33$)	治疗前	16.46(8.75, 22.96)	88.74(82.55, 93.45)	106.99(59.90, 175.20)	2.5(1.3, 4.15)	7.96(1.16, 46.58)	1.66(1.45, 1.69)	56.0(29.87, 222.15)	3.62(3.62, 11.52)	118.56(68.39, 277.15)
	治疗后	6.91(5.54, 9.78) [△]	72.66(62.28, 78.40) [△]	14.45(7.08, 31.06) [△]	1.0(0.8, 1.15) [△]	0.45(0.14, 1.26) [△]	1.66(1.45, 1.66) [△]	13.63(7.60, 26.88) [△]	3.62(2.21, 3.7) [△]	30.59(17.77, 68.74) [△]
对照组 ($n=32$)	治疗前	14.63(9.46, 22.15)	87.72(80.58, 93.8)	62.87(28.99, 181.42)	3.3(1.83, 6.23)	10.87(2.78, 81.29)	1.45(0.88, 1.66)	77.39(35.12, 1053.02)	17.96(3.62, 111.99)	127.62(51.40, 274.18)
	治疗后	13.31(8.17, 22.73) [*]	82.87(72.84, 89.98) [*]	68.92(24.37, 115.28) [*]	1.95(1.35, 3.15) [*]	6.39(1.13, 23.65) [*]	1.56(1.21, 1.66)	66.15(20.93, 208.34) [*]	7.01(3.62, 62.41) [*]	112.30(45.97, 205.10) [*]

3 讨论

根据脓毒性休克的起病原因、临床表现等方面,脓毒性休克可归属中医学“伤寒”“温病”“脱证”“暴喘”“脏竭症”等范畴,中医学认为脓毒性休克病因病机可概括为“虚、毒、瘀”三方面,治疗上多采用清热解毒、通腑泻热、活血化瘀、扶正祛邪等治法^[6-7]。笔者结合近年来的诊治经验,在西医基础治疗的基础上采用扶正固本、清热解毒通腑的优化炎调方(由炎调方加减而成)治疗脓毒性休克,并取得较好疗效。

根据共识^[7],脓毒性休克的发生意味着已经进入休克失代偿期,此时患者正气已虚,属于“四证四法”中“急性虚证”范畴,治疗上应注重扶正固本,同时兼顾清热祛瘀。因此笔者所在医院急诊内科在炎调方基础上,调整药物配伍,形成优化炎调方。处方以具有大补元气、复脉固脱、顾护正气之功的生晒参、黄芪为君药;而以大黄、芒硝、赤芍、桃仁、玄参为臣,攻伐之中寓以滋补;佐药在金银花、连翘、麦冬、当归基础上新增梔

子,不仅联合银翘佐助臣药玄参进一步发挥清热之功、尽除三焦热邪,亦佐助硝黄清肠排毒,同时配伍当归助赤芍、桃仁活血化瘀、凉血生血。诸药并用,发挥扶正固脱、祛瘀通络、清热解毒之功。前期研究表明^[8],炎调方可改善患者细胞免疫功能,提升患者CD4+、CD3+/HLA-DR+T淋巴细胞比例及CD4+/CD8+比值,同时可控制并减轻炎症反应,降低WBC、CRP、PCT、IL-6水平,其可能通过调控Rho/ROCK、Fas/FasL、NF- κ B等信号通路,降低促炎介质水平,升高抗炎介质水平,延缓细胞凋亡,减轻全身炎症反应和多脏器损害,发挥机体保护作用^[9-11]。炎症指标是脓毒性休克患者最直观的评价指标之一,其中PCT在脓毒性休克中具有较高的灵敏度和特异性,PCT为导向的抗生素治疗可以提高生存率并缩短抗生素治疗时间。Lac水平与脓毒症病情严重程度呈负相关,Lac水平越高,患者病情越重,预后越差,其可作为脓毒症患者死亡率的预测指标,并可反映组织无氧代谢情况。中医药具有抑制炎症反应、修复内皮细胞、改善凝血功能及双向免疫调

节的优势^[12-13]。本研究结果示,试验组治疗后 WBC、N%、CRP、Lac、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-8、HBP 较治疗前降低,且试验组 WBC、N%、CRP、Lac、PCT、IL-6、IL-8、HBP 水平均低于对照组。

APACHE II 评分、SOFA 评分是常用于急危重症评估的评分系统^[14-15]。研究表明 APACHE II 评分在 24、48 h 敏感性高,SOFA 评分和 APACHE II 评分联合在 48 h 时特异性最高。2020 年一项荟萃研究表明 SOFA 评分每增加 1 分,平均死亡率增加 1.8%~3.3%^[16]。本研究结果表明治疗后两组 APACHE II 评分、SOFA 评分均较治疗前降低,且试验组均低于对照组。

综上所述,优化炎调方治疗脓毒性休克有较好的临床疗效,可改善患者 28 d 生存率,降低 APACHE II 评分、SOFA 评分,改善炎症和免疫指标,本研究与目前临床研究治疗脓毒性休克吻合,可进一步进行推广和研究。

参 考 文 献

- [1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47(11):1181-1247.
- [2] BAUER, GROESDONK, PREISSING, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis[J]. *Anaesthesist*, 2021, 70:673-680.
- [3] RUDD KE, JOHNSON SC, AGESA KM, et al. Global, regional, and National sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.
- [4] LIU, YAO, YU, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022(22):564.
- [5] VINCENT. Current sepsis therapeutics[J]. *EBio Medicine*, 2022(86):104318.
- [6] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9):567-588.
- [7] 李志军. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(11):1317-1323.
- [8] 谢芳, 李淑芳. 炎调方对脓毒症(热毒炽盛证)患者炎症反应及细胞免疫功能的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(6):14-18.
- [9] 陈旋, 熊旭东. 调节晚期糖基化终末产物受体及其配体对脓毒症急性肺损伤大鼠保护作用[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(10):1738-1742.
- [10] 何淼, 沈晓红, 熊旭东, 等. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠 NF- κ B 信号通路影响的时效关系研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12):2410-2415.
- [11] 施荣, 王倩, 熊旭东. 炎调方治疗脓毒症致急性胃肠损伤的可行性探讨[J]. *医学争鸣*, 2018, 9(4):48-51.
- [12] 王双, 刘毅. 中医药对脓毒症免疫失衡的治疗研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(11), 1839-1841, 1838.
- [13] 董阿茹汗, 李竹庭, 段建华. 清热解毒类中药对免疫功能的影响研究进展[J]. *山西中医*, 2023, 39(4), 66-67, 70.
- [14] FONT, THYAGARAJAN AND KHANNA. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020(104):573-585.
- [15] LAMBDEN S, LATERRE PF, LEVY MM, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. *Critical Care / the Society of Critical Care Medicine*, 2019, 23(1):374.
- [16] BAUER M, GERLACH H, VOGELMANN T, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis [J]. *Critical Care / the Society of Critical Care Medicine*, 2020, 24(1):239.

(收稿日期 2023-10-04)

(上接第 222 页)

- [13] 孙德阳, 杨洋, 梁群. 中医药治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(5):1108-1110.
- [14] 朱桂军, 孟志强, 李娟, 等. DATS 对 LPS 诱导 ALI 小鼠抗氧化功能及 ICAM-1 表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(4):536-539.
- [15] 王宏, 刘刚, 符炜, 等. Nrf2 在丙泊酚抑制内毒素性急性肺损伤中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(9):1286-1290.
- [16] 李泽林, 代红丽, 沈晓静, 等. 表儿茶素对急性肺损伤小鼠抗氧化应激和抗炎作用研究[J]. *云南农业大学学报:自然科学*, 2021, 36(5):848-854.
- [17] MAGESH S, CHEN Y, HU LQ. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents[J]. *Med Res Rev*, 2012, 32(4):687-726.
- [18] KIM KH, KWUN MJ, HAN CW, et al. Suppression of lung inflammation in an LPS-induced acute lung injury model by the fruit hull of *Gleditsia sinensis* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 20149(14):402.
- [19] WANG Z, ZHANG SM, XIAO Y, et al. NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020):4063562.
- [20] ZHAO N, DI B, XU LL. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021(61):2-15.
- [21] DHAR R, ZHANG LJ, LI YJ, et al. Electroacupuncture ameliorates cardiopulmonary bypass induced apoptosis in lung via ROS/Nrf2/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Life Sci*, 2019(238):116962.

(收稿日期 2023-08-20)