

托里消毒散治疗气虚毒损型脓毒症的疗效观察*

王春林¹ 项中亚² 王再红¹ 王丽萍^{1△}

(1.浙江省衢州市中医院,浙江 衢州 324002;2.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2024)11-1998-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.11.028

【摘要】 目的 观察托里消毒散对脓毒症患者的临床疗效,并探讨其可能的作用机制。**方法** 收集脓症患者57例,采用区组随机法分为观察组与对照组,其中观察组29例与对照组28例。对照组参照西医临床指南予以综合治疗方案(如脓毒症集束化治疗、维持水/电解质酸碱平衡等),观察组在对照组的基础上加用托里消毒散。比较两组治疗前后的中医证候评分、总有效率、28 d死亡率、器官功能指标(SOFA评分)、APACHE II评分、炎症指标[降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]。**结果** 治疗后,中医证候评分、总有效率、SOFA评分、PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6相比具有统计学差异($P < 0.05$);两组WBC、APACHE II评分及28 d死亡率未见统计学差异($P > 0.05$);治疗后观察组APACHE II评分较治疗前明显下降,组内比较有统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 托里消毒散能降低脓毒症患者的中医证候评分,改善气虚毒损症状和器官功能,减轻炎症反应。

【关键词】 脓毒症 托里消毒散 气虚毒损型 器官功能 炎症

Efficacy Observation on Tuoli Xiaodu Powder in the Treatment of Sepsis with Syndrome of Qi Deficiency and Toxin Damage Wang Chunlin, Xiang Zhongya, Wang Zaihong, Wang Liping. Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang, Quzhou 324002, China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical efficacy of Tuoli Xiaodu Powder in patients with sepsis and to explore its possible therapeutic mechanism. **Methods:** A total of 57 patients with sepsis were collected and randomly divided into an experimental group and a control group using block randomization method, with 29 patients in the experimental group and 28 patients in the control group. The control group received a comprehensive treatment plan in accordance with the clinical guidelines (such as bundle therapy for sepsis, and maintenance of water electrolyte acid-base balance), while the experimental group received Tuoli Xiaodu Powder in addition to the control group. The traditional Chinese medicine syndrome score, total effective rate, 28 day mortality rate, sequential organ failure assessment (SOFA) score, APACHE II score and inflammatory markers (PCT, hs-CRP, WBC, IL-6, TNF- α) before and after treatment were compared in two groups. **Results:** After treatment, there was a statistically significant difference in the TCM syndrome score, total effective rate, SOFA score, PCT, hs-CRP, TNF- α and IL-6 between the two groups ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in WBC, APACHE II scores, and 28 day mortality rate between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the APACHE II score in the experimental group decreased significantly compared with before treatment, and there was a statistically significant difference within the group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tuoli Xiaodu Powder can reduce the traditional Chinese medicine syndrome score of sepsis patients, improve their clinical symptoms of qi deficiency and toxin damage, and improve the organ function, reducing inflammatory reactions.

【Key words】 Sepsis; Tuoli Xiaodu Powder; Syndrome of qi deficiency and toxic damage; Organ function; Inflammation

脓毒症是一种宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征^[1],伴随紊乱的炎症反应,最终导致器官功能衰竭。研究报道国内脓毒症发病率为236/10万人^[2],在国内重症监护病房,脓症患者占20%,90 d死亡率超过1/3^[3]。由此可见,脓毒症对患者

生命安全造成重大威胁,也对家庭和社会造成巨大的负担^[4]。虽然现代医学对脓毒症的治疗已有明确的规范指南,但脓毒症的病死率仍处于较高水平,如何改善患者的预后,将脓毒症的危害降到最低是重症医学研究的难点与重点。脓毒症在中医学中属于“伤寒”“温病”“内陷”等范畴,其基本病机主要为正虚、热毒与血瘀^[5]。目前治疗上主要有活血化瘀法、清热解毒法和扶正固本法等。本研究以中医气虚毒损病机为基础,旨在探究托里消毒散治疗脓毒症的临床疗效。现报告

*基金项目:第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号);浙江中医药大学校级科研项目附属医院科研专项(2021FSYYZZ34)

△通信作者

如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断标准参照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6]:感染或疑似感染,且序贯器官功能评分(SOFA)较基线上升 ≥ 2 分。中医诊断标准参照《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[7]和《中医新药临床研究指导原则》^[8],诊断为气虚毒损证。2)纳入标准:符合上述中西医诊断标准;年龄18~85岁;自愿参加或授权他人/监护人同意参加本研究并签署知情同意书。3)排除标准:合并有造血系统严重损伤者及终末期恶性肿瘤患者;近6个月内接受放化疗、免疫抑制剂治疗,或免疫缺陷者;妊娠期或哺乳期妇女;药物过敏或不能耐受试验者;脑死亡者;不合作者,如患有严重精神疾病、不愿接受随机分组、不愿配合研究干预者;因放弃治疗而无法施行常规综合治疗及生命支持者;基线开始前1个月内参加过其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取2022年10月至2024年1月在衢州市中医医院治疗的脓毒症患者共57例,采用区组随机法分为观察组29例与对照组28例。观察组男性19例,女性10例;年龄40~85岁,平均(74.76 $\pm$ 10.54)岁;脓毒症20例,脓毒性休克10例;急性生理与慢性健康Ⅱ评分(APACHEⅡ)6~30分,平均(18.79 $\pm$ 5.85)分;SOFA评分3~19分,平均(9.28 $\pm$ 4.10)分。对照组男性21例,女性7例;年龄34~85岁,平均(71.82 $\pm$ 12.15)岁;脓毒症19例,脓毒性休克9例;APACHEⅡ评分7~30分,平均(18.64 $\pm$ 6.06)分,SOFA评分2~17分,平均(7.79 $\pm$ 3.48)分。组间各基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,伦理批号:2021-09-016。

1.3 治疗方法 对照组以早期脓毒症集束化治疗、维持水/电解质酸碱平衡、机械通气、营养支持、血液净化等综合治疗方案。观察组在对照组基础上加用托里消毒散,组方:生晒参9g,黄芪15g,炒白术10g,茯苓10g,甘草6g,当归10g,川芎6g,赤芍15g,金银花10g,连翘12g,白芷10g,皂角刺6g,桔梗10g。由本院药剂科统一煎煮,取汁100mL,分2次内服或鼻饲。两组疗程为7d。

1.4 观察指标 1)SOFA、APACHEⅡ评分。SOFA评分由呼吸、凝血、肝、循环、神经、肾脏6部分构成,每部分由轻到重0~4分,总分0~24分,于治疗第1、8天各观察记录1次。APACHEⅡ评分由急性生理评分、年龄评分、慢性健康评分3部分构成。急性生理评分取入院后24h内的最差值;年龄分值依不同年龄阶段分别计为0、2、3、5、6分;慢性健康评分由轻到重计0、2、5分;总分0~71分。于治疗第1、8天各观察记录1次。

2)28d死亡率。分别统计两组治疗期间和28d随访期内的死亡例数并计算死亡率。3)炎症指标。分别于治疗开始第1、8天采集患者静脉血液标本,采用免疫荧光法测定降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP),全自动血液分析仪测定白细胞计数(WBC),双抗体夹心法酶联免疫吸附检测技术测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6),试剂盒均来自苏州四正柏生物科技有限公司。

1.5 疗效标准 参照《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[7]《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制定中医证候评分表,症状分无、轻、中、重4级,主要症状分别计0、2、4、6分,次要症状分别计0、1、2、3分。于治疗第1、8天分别计算气虚毒损证候的总积分。计算每位患者治疗前后改善率:采用尼莫地平计算法,改善率=[(治疗前总积分-治疗后总积分) $\div$ 治疗前总积分] $\times 100\%$ 。改善率 $\geq 70\%$ 为显效;改善率30%~70%为有效;改善率 $<30\%$ 为无效。总有效率=显效率+有效率。

1.6 统计学处理 应用SPSS26.0统计软件。连续型变量需判断是否为正态分布及是否符合方差齐性,分别采用Shapiro-Wilk检验和Levene's检验。若样本符合正态分布,且方差齐,采用独立样本 t 检验;若样本不符合正态分布,采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用Pearson χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分、SOFA评分与APACHEⅡ评分比较 见表1。观察组治疗后中医证候积分、SOFA评分、APACHEⅡ评分均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗后观察组中医证候积分、SOFA评分较对照组明显降低,两组比较有显著差异($P<0.05$);而两组治疗后APACHEⅡ评分无显著性差异($P>0.05$)。

表1 两组中医证候积分、SOFA评分与APACHEⅡ评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	中医证候	SOFA	APACHEⅡ
观察组 ($n=29$)	治疗前	10.41 $\pm$ 3.90	9.28 $\pm$ 4.10	18.79 $\pm$ 5.85
	治疗后	5.00 $\pm$ 2.96 [△]	4.00 $\pm$ 2.98 [△]	13.59 $\pm$ 5.74 [*]
对照组 ($n=28$)	治疗前	10.03 $\pm$ 3.69	7.79 $\pm$ 3.48	18.64 $\pm$ 6.06
	治疗后	7.71 $\pm$ 4.00 [*]	7.14 $\pm$ 4.13	16.82 $\pm$ 7.01

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

2.2 两组治疗前后炎症指标比较 见表2。两组治疗后PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6均较治疗前明显下降($P<0.05$);治疗后观察组PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6较对照组下降更为明显($P<0.05$)。两组治疗后WBC较治疗前无明显差异,治疗后观察组与对照组WBC组间比较也无明显差异($P>0.05$)。

2.3 两组临床疗效和28d死亡率比较 见表3。治疗

表2 两组治疗前后炎症指标比较[M(P₂₅,P₇₅)]

组别	时间	PCT(ng/mL)	hs-CRP(mg/dL)	WBC(×10 ⁹ /L)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
观察组 (n=29)	治疗前	26.62(4.05,69.29)	151.10(93.15,214.45)	11.30(7.80,16.60)	18.19(8.16,29.45)	146.71(33.43,386.80)
	治疗后	0.84(0.39,1.68) [△]	40.30(23.30,68.70) [△]	8.90(7.05,13.70)	4.47(1.98,9.32) [△]	27.71(6.30,71.04) [△]
对照组 (n=28)	治疗前	11.34(4.16,29.78)	122.25(60.33,250.15)	9.80(6.85,12.95)	17.77(8.19,29.29)	212.02(82.36,1570.46)
	治疗后	1.90(0.63,4.16) [*]	68.35(34.00,142.90) [*]	8.60(7.05,10.78)	8.92(4.40,12.23) [*]	90.69(35.64,348.22) [*]

后观察组总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组28 d死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组临床疗效及28 d死亡率比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)	28 d死亡率(%)
观察组	29	8	17	4	25(86.21) [△]	2(6.90)
对照组	28	0	14	14	14(50.00)	5(17.86)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

据报道,2017年全球与脓毒症相关的死亡人数超过1 100万,约占同期全球总死亡人数的五分之一^[9]。脓毒症作为一种全身性疾病,因涉及的组织、器官多,不同感染诱发的脓毒症也有不同的特点,其发病机制非常复杂,包括内皮细胞破坏、凝血机制失调、神经内分泌紊乱等,而炎症反应与免疫机制被认为与脓毒症的发生发展关系更为密切^[10]。目前脓毒症的西医基础治疗包括早期抗感染、早期液体复苏、营养支持、纠正内环境紊乱、控制血糖、机械通气、血液净化、原发感染灶的引流或清除等^[11]。

脓毒症的基本病机为正虚、热毒与血瘀。其中热毒为标,正虚为本,而热毒又伤正气、致瘀血,为“毒损”之证。故针对气虚毒损之证,当益气扶正、托里解毒为法^[12]。托里消毒散源于宋代《陈氏小儿病源痘疹方论》,从治疗痘疹沿用至痈疽,用于疮疡体虚邪盛,脓毒不易外达者,遂成外科疮疡名方。托里消毒散方中人参、黄芪、金银花、连翘为君药,其中人参、黄芪大补元气以托毒外出,金银花、连翘清热解毒,透热解气;白术、茯苓、皂角刺、桔梗、白芷为臣药,其中白术茯苓助参芪补气,皂角刺、桔梗、白芷助银翘解毒排脓;佐以甘草既益气解毒,又调和药性;使以当归、川芎、赤芍既引诸药入血,又能养血活血,以防热毒损伤阴血、灼血成瘀。脓毒症的“气虚毒损”病机正与该方相吻合。本研究显示托里消毒散能明显改善患者发热、喘促、神疲等气虚毒热症状。

目前PCT、CRP被认为是脓毒症的重要炎症标志物^[13]。更有研究显示IL-6、TNF-α等促炎因子的释放是脓毒症重要的病理生理基础^[14]。本研究结果提示加用托里消毒散的观察组,患者的PCT、CRP、TNF-α、IL-6水平显著降低,表明该方能减低脓毒症患者的炎

症反应。SOFA评分的降低提示观察组能改善脓毒症患者的器官功能,表明托里消毒散对器官功能有保护作用,可能是直接的保护作用,或通过改善炎症反应减轻器官的功能的损害。多项研究表明托里消毒散中的补气药物人参、黄芪有免疫调节、通过抑制NF-κB通路、调控TNF-α等发挥抗炎作用^[15-16]。清热解毒的金银花有降低毛细血管通透性和抑制内毒素的作用^[17],而连翘在体外有良好的杀菌作用,并可抑制肺损伤小鼠的炎症因子生成^[18]。解毒排脓的桔梗可通过多种途径降低IL-1、IL-6、TNF-α等炎症因子水平^[19],皂角刺的提取物在体外对革兰阳性菌具有较强的抑菌作用^[20]。虽然干预后两组患者APACHE II评分和死亡率差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组APACHE II评分较治疗前有明显下降,组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,托里消毒散通过益气养血、清热解毒、化瘀排脓、扶助正气托毒外出而改善气虚毒损脓毒症患者的临床证候,对脓毒症患者的器官功能有较好的保护作用,这可能对存活患者的后期生活质量和远期预后是有帮助的。托里消毒散能显著降低脓毒症患者的炎症反应,其改善器官功能的作用可能跟其减轻炎症因子对器官的损害密切相关,而该方对患者预后的影响,考虑与导致脓毒症的病因复杂多样以及研究样本量较小等因素有关,有待进一步大样本的研究。

参考文献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.

[2] TIAN HC, ZHOU JF, WENG L, et al. Epidemiology of sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database[J]. Chin Med J(Engl), 2019, 132(17):2039-2045.

[3] XIE JF, WANG HL, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):e209-e218.

[4] FLEISCHMANN-STRUZEK C, ROSE N, FREYTAG A, et al. Epidemiology and costs of postsepsis morbidity, nursing care dependency, and mortality in Germany, 2013 to 2017[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(11):e2134290.

[5] 杨潇,任凯,贾婷婷,等. 中医药治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国中医急症, 2020, 29(5):933-936.

[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]. 感染,炎症,修复, 2019, 20(1):3-22.

[7] 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):4.

[8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[9] RUDD KE, JOHNSON SC, AGESA KM, et al. Global, region-

- al, and National sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200–211.
- [10] LIU D, HUANG SY, SUN JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):56.
- [11] 陈世明, 赵静, 牛秀兰, 等. 脓毒症3.0指南对基层医院脓毒症患者预后的影响 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16(11):1278–1281.
- [12] 项中亚, 王倩倩, 王春林. 从“正虚毒损”论治脓毒症“血脉之痛” [J]. *中国中医急症*, 2023, 32(11):2052–2055.
- [13] DOWNES KJ, FITZGERALD JC, WEISS SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(7):e01851.
- [14] F3AIX JD. Biomarkers of sepsis [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013, 50(1):23–36.
- [15] AUYEUNG KK, HAN QB, KO JK. Astragalus membranaceus: A review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(1):1–22.
- [16] ALSAYARI A, MUHSINAH AB, ALMAGHASLAH D, et al. Pharmacological efficacy of ginseng against respiratory tract infections [J]. *Molecules*, 2021, 26(13):4095.
- [17] 刘晓龙, 李春燕, 薛金涛. 金银花主要活性成分及药理作用研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(10):992–995.
- [18] DONG ZL, LU XA, TONG XL, et al. Forsythiae fructus: a review on its phytochemistry, quality control, pharmacology and pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2017, 22(9):1466.
- [19] XIE L, ZHAO YX, ZHENG Y, et al. The pharmacology and mechanisms of platycodin D, an active triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorus* [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1148853.
- [20] 任冬冬, 罗思婧, 杨红. 皂角刺气化痰爆鸣液体外抑菌作用及成分的初步研究 [J]. *广东药学院学报*, 2010, 26(6):579–582.

(收稿日期 2024-06-11)

萆薢渗湿汤加味灌肠对溃疡性结肠炎(大肠湿热证)的临床观察

胡格颖 徐凡叶[△] 寇娜
(西安大兴医院, 陕西 西安 710000)

中图分类号: R574.62 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2024)11-2001-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.11.029

【摘要】 目的 观察萆薢渗湿汤加味灌肠对溃疡性结肠炎(UC)(大肠湿热证)的临床疗效。方法 回顾性分析2022年11月至2023年9月在本医院确诊治疗的UC患者98例, 根据不同的治疗方案分至中药灌肠组与单用西药组各49例。单用西药组口服美沙拉嗪肠溶片。中药灌肠组加用萆薢渗湿汤加味灌肠。两组均予2周观察。比较两组临床疗效、疾病活动改良 Mayo 评分、UC 相关症状评分以及血清肠型脂肪酸结合蛋白(IFABP)、黏蛋白1(MUC1)、C-C 基序趋化因子配体11(CCL11)水平。结果 中药灌肠组总有效率为95.92%, 明显高于对照组的79.59% ($P < 0.05$); 治疗1周与2周后, 两组改良 Mayo 评分显著减少, 中药灌肠组减少更显著 ($P < 0.05$); 两组腹泻等评分均显著减少, 中药灌肠组减少更显著 ($P < 0.05$); 两组血清 IFABP、MUC1、CCL11 水平显著减少, 中药灌肠组减少更显著 ($P < 0.05$)。结论 萆薢渗湿汤加味灌肠对 UC(大肠湿热证)的临床疗效显著, 利于病情的控制和相关症状的好转, 并下调血清 IFABP、MUC1、CCL11 水平。

【关键词】 溃疡性结肠炎 萆薢渗湿汤 灌肠 中医疗法 临床疗效

溃疡性结肠炎(UC)为病因复杂的非特异性肠道炎症综合征, 近年其发病率呈现逐年上升趋势, 据报道目前我国范围内的 UC 发病率高达 11.64/10 万^[1]。现阶段, 在临床中 UC 的主要治疗措施为对症性治疗, 比如控制炎症、补液以及纠正电解质紊乱等, 然而大多数患者未能获得较好疗效, 且使用的免疫抑制剂产生的不良反应会一定程度地降低患者的生活质量^[2]。当前国内外的共识是长期维持缓解 UC 相关症状, 减少 UC

出现癌变的风险。而中医维持缓解/治疗 UC 的疗效确切, 并具有降低复发率和毒副作用小等优势^[3]。中医学认为 UC 呈湿热内蕴肠腑、血瘀肉腐之病变, 湿热为其最主要致病因素, 大肠湿热证是关键证候, 清肠化湿法已成为临证 UC 的主要治法之一^[4]。萆薢渗湿汤初载于《疡科心得集·补遗》, 具有清热利湿功效。中药灌肠是 UC 常用有效疗法之一, 其能减轻相关症状, 利于肠黏膜修复, 抑制炎症反应, 提高治疗效果^[5]。本研究观察了萆薢渗湿汤加味灌肠对 UC(大肠湿热证)病例的临床效果。现报告如下。

[△]通信作者