

## · 临床论著 ·

清瘟败毒饮对毒瘀互结型脓毒血症患者  
炎症反应和脏器功能的影响易 琼<sup>1,2</sup> 戴飞跃<sup>1</sup> 郭志华<sup>3</sup> 王建湘<sup>1</sup> 周 波<sup>1</sup> 刘东亮<sup>1</sup> 乐金海<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 观察清瘟败毒饮对脓毒血症毒瘀互结证患者炎症反应和脏器功能的影响。**方法** 收集 2016 年 5 月—2018 年 5 月的脓毒血症患者 80 例,随机分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组患者予以补液、抗感染等常规治疗,观察组常规治疗的基础上服用清瘟败毒饮汤剂,随证加减,疗程为 7 天。预后评价采用急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)、序贯性器官功能衰竭评分(SOFA);检测感染和炎症指标[包括白细胞(WBC)、中性粒细胞数(NEUT)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、降钙素原(PCT)、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、内毒素];检测肝、肾功能[包括 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL,肌酐(CREA)、尿素(UREA)、尿酸(UA)、肾小球滤过率(GFR)]和肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌红蛋白(Mb)、乳酸脱氢酶(LDH)];中医治疗评分采用毒瘀互结证候评分。**结果** 观察组中医证候疗效总有效率 75% (29/38),高于对照组的总有效率 55% (20/37,  $\chi^2 = 13.625, P < 0.01$ );与本组治疗前比较,两组治疗后第 3、7 天,APACHE-II 和 SOFA 评分均降低 ( $F_{\text{对照}} = 6.42, F_{\text{观察}} = 7.38, P < 0.05$ ),WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、CREA、UREA、UA 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ),GFR 明显增加 ( $P < 0.05$ );与对照组同期比较,观察组治疗第 3、7 天 APACHE-II 和 SOFA 评分降低 ( $P < 0.05$ );WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、CREA、UREA、UA 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ),GFR 明显提高 ( $P < 0.05$ ),且第 7 天较第 3 天各检测指标改善明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在西医综合治疗的基础上,合用清瘟败毒饮辨证加减治疗毒瘀互结型脓毒血症患者,能明显降低感染指标和炎症因子的水平,减低 APACHE-II 评分和 SOFA 评分,改善脏器损害。

**关键词** 脓毒血症;毒瘀互结证;清瘟败毒饮;炎症反应;脏器损伤

**Effect of Qingwen Baidu Decoction on Inflammatory Reaction and Organ Function in Sepsis Patients with Toxic-Stasis Syndrome** YI Qiong<sup>1,2</sup>, DAI Fei-yue<sup>1</sup>, GUO Zhi-hua<sup>3</sup>, WANG Jian-xiang<sup>1</sup>, ZHOU Bo<sup>1</sup>, LIU Dong-liang<sup>1</sup>, and LE Jin-hai<sup>1</sup> 1 Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410007); 2 Postdoctoral Station of integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208); 3 College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of Qingwen Baidu Decoction (QWBDD) on inflammatory reaction and organ function in sepsis patients with toxic-stasis syndrome. **Methods** Totally 80 sepsis patients received from May 2016 to May 2018, were randomly assigned to the control group and the observation group, 40 in each group. Patients in the two groups received routine symptomatic treatment such as fluid infusion and anti-inflammation, and so on. Patients in observation group additionally took QWBDD according to syndrome type, the therapeutic course for all was 7 days. The prognosis was assessed by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) Score and Sequential Organ Failure (SOFA) Score. Infection and inflammation indicators including white blood cell (WBC), neutrophil count (NEUT), neutrophil per-

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(No. H2708)

作者单位:1. 湖南中医药大学第一附属医院重症医学科(长沙 410007); 2. 湖南中医药大学中西医结合流动站(长沙 410208); 3. 湖南中医药大学中医学学院(长沙 410208)

通讯作者:戴飞跃, Tel: 0731-89669389, E-mail: daifeiyue0406@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200523. 231

centage (NEUT%), procalcitonin (PCT), IL-6, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), and endotoxin were detected. Liver function and renal function were detected [including ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, creatinine (CREA), urea (UREA), uric acid (UA), and glomerular filtration rate (GFR)]. The level of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CKMB), myoglobin (Mb), and lactate dehydrogenase (LDH) of myocardial enzyme were detected. The curative effect of Chinese medicine was evaluated by toxic-stasis syndrome scoring system. **Results** The total effective rate of Chinese medicine syndrome in the observation group was 75% (29/38), higher than the control group which was 55% (20/37,  $\chi^2 = 13.625, P < 0.01$ ). Compared with before treatment, the APACHE-II score and SOFA score decreased in both groups at the 3rd and 7th day after treatment ( $F_{\text{control}} = 6.42, F_{\text{observation}} = 7.38, P < 0.05$ ). The levels of WBC, NEUT, NEUT%, PCT, IL-6, hs-CRP, endotoxin, ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, CREA, UREA and UA were decreased ( $P < 0.05$ ), GFR was increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group at same time point, the APACHE-II score and SOFA score were decreased in the observation group at the 3rd and 7th day after treatment ( $P < 0.05$ ), the levels of WBC, NEUT, NEUT, PCT, IL-6, hs-CRP, endotoxin, ALT, AST, TBIL, DBIL, IBIL, CREA, UREA, and UA were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the GFR was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the detection indexes of the 7th day were significantly improved than the 3rd day ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** QWBDD combined with Western medicine could reduce the level of infection and inflammation on patients with toxin-stasis syndrome, reduce APACHE-II score and SOFA score, and improve organ injury.

**KEYWORDS** sepsis; toxic-stasis syndrome; Qingwen Baidu Decoction; inflammation; organ injury

脓毒血症是重症监护病房(intensive care unit, ICU)最主要的致死性疾病之一。每年世界范围内的脓血毒症患者超过 1 800 万,其中有 600 万患者死亡,病死率高达 30%<sup>[1,2]</sup>。脓毒血症以全身炎症反应和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)为典型临床表现,病理机制复杂,临床进展迅速,死亡风险高<sup>[3]</sup>。西医的治疗措施主要包括早期液体复苏、早期抗菌药物的应用、营养支持、纠正水电解质紊乱、纠正酸碱失衡、血糖管理、保护性机械通气、血液净化、手术清除原发感染灶等。尽管随着现代医学的发展,脓毒血症救治成功率有所提升,但患者的生存周期和病死率并未得到显著改善<sup>[4]</sup>。

中医学可将脓毒血症归属“外感热病”“温疫热毒”“疔疮走黄”“痈毒内陷”等范畴,是由于外感温热疫毒,入侵肌肤或血络,导致正邪交争,邪气亢盛或正气虚衰所致,以“热”“毒”“瘀”“虚”为基本病因,病机是正虚毒损,热毒、痰浊、瘀血阻滞脉络,血络瘀滞、气机逆乱,脏腑功能失调,正虚邪盛。中医治疗总体以“清解”为主,包括清热解毒、活血化瘀、泻下通腑<sup>[5]</sup>,兼以扶正益气。清瘟败毒饮为清代温病名家余师愚《疫疹一得》所载的治疗气血两燔、毒瘀互结之温病时疫的主要方剂,具有清热凉血、解毒化瘀之功<sup>[6]</sup>。课题组在运用中医治疗脓毒血症的过程中,发现清瘟败毒饮对毒瘀互结证患者具有良好的临床疗效<sup>[7]</sup>。本研究观察清瘟败毒饮对脓毒血症毒瘀互结证患者感染指标和脏器功能指标的影响。

## 资料与方法

### 1 诊断标准

1.1 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)》中的诊断标准<sup>[8]</sup>,对所有感染患者进行序贯性器官功能衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA),评分较基线上升 $\geq 2$ 分者诊断为脓毒血症。

1.2 毒瘀互结证辨证诊断标准 中医辨证标准参照《脓毒症中西医结合诊治专家共识》<sup>[9]</sup>中的“毒瘀互结”证。主症:(1)高热,烦躁,口渴;(2)皮肤瘀斑或出血,肿块;次症:(1)头痛如针刺,痛处固定不移,或神昏;(2)小便短赤;(3)大便干结。舌脉:(1)舌质绛红或不伴有瘀点,苔黄;(2)脉数或弦。同时符合两项主症,或符合一项主症与三项以上的次症可诊断为毒瘀互结证。

1.3 中医症状评分 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>进行中医症状评分,主要症状包括高热、烦躁、口渴、瘀斑或出血,次要症状包括头痛、神昏、小便短赤、大便干结。所有症状都分为无、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。将主症 $>4$ 分,次症 $>6$ 分者纳入研究。

2 纳入标准 (1)西医诊断符合脓毒血症诊断标准;(2)中医证型符合毒瘀互结证候辨证标准,符合证候分级量化标准;(3)年龄 40~75 岁;(4)所有患者入组前均告知试验相关内容及注意事项并签署知情同

意见书,意识障碍患者由家属签署知情文件。

3 排除标准 (1)严重免疫系统疾病者;(2)终末期肿瘤患者;(3)合并长期慢性严重的脏器功能不全且病情明显无法逆转;(4)近 6 个月内接受放化疗、免疫抑制剂、免疫调节剂治疗者;(5)严重的过敏史,对本研究药物成分中有过敏者;(6)孕妇及哺乳期女性;(7)精神患者及智力发育不全者;(8)同期服用其他中药方剂,对疗效的判定有影响者。

4 脱落标准 患者在试验中出血中药器官功能异常、药物过敏反应、依从性差、病情加重或出血严重不良反应需要停止试验药物治疗或采用其他治疗方法治疗时,属于病例脱落。脱落样本小于该组总体样本的 10%~20% 为可接受范围,脱落的样本数不纳入统计学分析。

5 一般资料 选取湖南中医药大学第一附属医院重症医学科 2016 年 5 月—2018 年 5 月符合纳入标准的脓毒症血症患者 80 例,采用区组、分层随机法分为对照组和观察组,每组 40 例。分层区组随机法:先将研究对象先按性别分组;再在男性和女性中,按年龄分组;然后再按照 SOFA 评分和急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE-II)分组。样本量估算的方法:采用随机区组样本量估算公式,设定  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.1$ , 采用 PASS 软件计算样本量<sup>[11]</sup>。观察组其中男性 22 例,女性 18 例;年龄 42~75 岁,平均(63.23±10.37)岁,观察组脓毒症血症患者的原发病及相应例数分别为:重症肺炎 13 例,急性重症胰腺炎合并感染 12 例,急性腹膜炎 9 例,急性重症胆管炎 6 例。对照组其中男性 21 例,女性 19 例;年龄 45~75 岁,平均(61.38±9.87)岁;对照组脓毒症血症患者的原发病及相应例数分别为:重症肺炎 12 例,急性重症胰腺炎合并感染 14 例,急性腹膜炎 8 例,急性重症胆管炎 6 例。两种患者性别、年龄、原发病、并发症、临床分型、中医证型等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本试验经湖南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(No. HN-LL-2015-050-27)。

6 治疗方法 诊断成立的患者按《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[8]</sup>进行,对照组的治疗包括早期液体复苏、早期抗感染、维持水电解质酸碱平衡、稳定血流动力学、营养支持、机械通气、血液净化及对症支持治疗;观察组在此基础上加用清瘟败毒饮[生地黄 15 g 参 10 g 水牛角 30 g(先煎) 赤芍 15 g 丹皮 15 g 黄连 6 g 黄芩 10 g 生石膏 30 g(先煎) 栀子 10 g 淡竹叶 15 g 连翘 10 g

知母 10 g 桔梗 10 g 甘草 6 g]。根据临床证型的变化随症加减,肺热壅盛者,加金银花 15 g、鱼腥草 15 g、蒲公英 15 g;胃肠积热者加败酱草 10 g、桃仁 10 g、生大黄 10 g;热入心包或热盛动风者加安宫牛黄丸;胆腑郁热者加柴胡 10 g、枳实 10 g、茵陈 15 g、金钱草 10 g;气滞血瘀者加当归 10 g、川芎 10 g、桃仁 10 g、红花 6 g;气虚阴伤者加西洋参 15 g、麦冬 15 g、南沙参 20 g;气虚内陷者加人参 10 g、生黄芪 30 g。中药饮片由湖南中医药大学第一附属医院药剂科提供,调配好处方后,送煎药房,两组疗程均为 7 天。

## 7 观察指标及检测方法

7.1 预后评估指标 评估 APACHE-II 评分及 SOFA 评分。APACHE-II 评分总分为 0~71 分,SOFA 评分总分为 0~24 分,此二项评分的分值越高提示病情越重,预后越差。分别于第 1、3、7 天采用相关量表进行评分。

7.2 感染指标和炎症指标检测 分别于治疗开始第 1、3、7 天,采集患者空腹静脉血 3 mL,检测以下指标:降钙素原(procalcitonin, PCT),正常范围 0.05 ng/mL 以下;IL-6,正常范围 7 pg/mL 以下;超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reaction protein, hs-CRP),正常范围 10 mg/L 以下;内毒素,正常范围 0.053 EU/mL 以下;采用免疫荧光法测定上述指标。白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞数(neutrophil, NEUT)、中性粒细胞百分比(NEUT%),WBC 正常范围  $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ , NEUT 正常范围  $1.8 \sim 6.3 \times 10^9/L$ , NEUT% 正常范围 40%~75%,采用全自动血液分析仪测定 WBC、NEUT、NEUT% 水平。

7.3 器官功能的指标检测 分别于治疗开始第 1、3、7 天空腹抽静脉血进行测定。(1)肝功能包括 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL;(2)肾功能包括肌酐(creatinine, CREA)、尿素(urea nitrogen, UREA)、尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR);(3)心肌酶指标包括:肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)、肌红蛋白(myoglobin, Mb)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平含量。采用全自动生化分析仪测定。

7.4 毒瘀互结证证候评分 证候分级参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>制定,以证候涵盖总分的 1/3 比例分级。分为轻、中、重 3 级:轻度为证候积分涵盖总分  $\leq 1/3$ ;中度为  $1/3 < \text{证候积分} \leq 2/3$ ;重度为证候积分涵盖总分  $> 2/3$ ;分别于第 1、7 天进行评价。

8 疗效标准 中医证候的疗效评判以《中药新

药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>为标准。临床痊愈:中医辨证症状基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效:疗效指数 $\geq 70\%$ ;有效:疗效指数 $\geq 30\%$ , $<70\%$ ;无效:疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用构成比,组间比较用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1 病例完成情况(图 1) 对照组在治疗第 2 天有 2 例患者因应激性溃疡所致的消化道出血而退出研究,对照组治疗第 4 天有 1 例患者因难以逆转的脓毒性休克而死亡;观察组治疗第 1 天有 1 例患者因突发心脏骤停死亡,治疗第 5 天有 1 例患者因发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)而死亡。对照组病例脱落 3 例,观察组脱落 2 例。对照组纳入 37 例分析,观察组纳入 38 例分析。

2 两组患者中医证候疗效比较(表 1) 疗程结束后,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表 1 两组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	37	2(5.4)	7(18.9)	11(29.7)	17(45.9)	20(54.1)
观察	38	3(7.9)	12(31.6)	14(36.8)	9(23.7)	29(76.3)*

注:与对照组比较,\* $P<0.01$

3 两组患者治疗前后 APACHE- II 评分和 SOFA 评分比较(表 2) 两组治疗前 APACHE- II 评分和 SOFA 评分比较均差异无统计学意义( $P>0.05$ );与本组

治疗第 1 天比较,两组治疗后第 3、7 天,APACHE- II 评分和 SOFA 评分均明显下降( $P<0.05$ ),且治疗第 7 天较第 3 天评分降低明显( $P<0.05$ );与对照组同期比较,观察组相应时间点 APACHE- II 评分和 SOFA 评分均明显降低( $P<0.05$ )。

表 2 两组患者 APACHE- II 评分和 SOFA 评分比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	APACHE- II 评分	SOFA 评分
对照	40	第 1 天	20.75 $\pm$ 1.24	12.57 $\pm$ 0.58
	38	第 3 天	16.32 $\pm$ 1.37*	9.32 $\pm$ 0.79*
	37	第 7 天	13.61 $\pm$ 1.25* $\Delta$	6.14 $\pm$ 1.03* $\Delta$
观察	40	第 1 天	20.53 $\pm$ 1.02	12.83 $\pm$ 0.92
	39	第 3 天	14.28 $\pm$ 1.16* $\Delta$	7.26 $\pm$ 1.10* $\Delta$
	38	第 7 天	11.56 $\pm$ 1.23* $\Delta$ $\Delta$	4.71 $\pm$ 0.85* $\Delta$ $\Delta$

注:与本组治疗第 1 天比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗第 3 天比较, $\Delta P<0.05$ ;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

4 两组患者治疗前后 WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP 及内毒素水平比较(表 3) 两组治疗前的 WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与本组治疗前比较,两组治疗后第 3、7 天,WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素均降低( $P<0.05$ );与本组第 3 天比较,治疗第 7 天的 WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素降低明显( $P<0.05$ );与对照组同一时间点比较,观察组 WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素均有明显改善( $P<0.05$ )。

5 两组患者治疗前后 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 比较(表 4) 两组治疗前 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与本组治疗前比较,两组治疗后第 3、7 天,ALT、AST、TBIL、

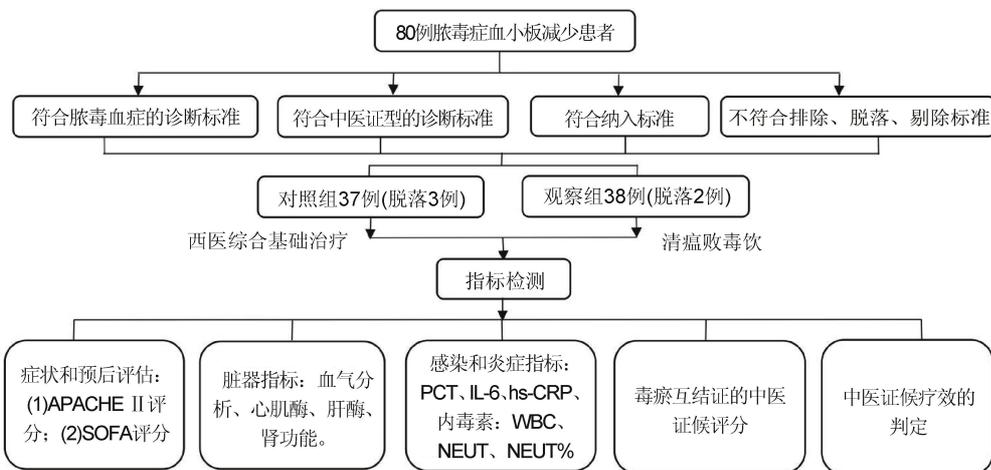


图 1 病例流程图

DBIL、IBIL 水平均降低 ( $P<0.05$ )；与本组第 3 天比较, 治疗第 7 天 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 降低明显 ( $P<0.05$ )；与对照组相同时间点比较, 观察组相应时间点 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 均有明显降低 ( $P<0.05$ )。

6 两组患者治疗前后肾功能 CREA、UREA、UA、GFR 比较(表 5) 两组治疗前 CREA、UREA、UA、GFR 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；与本组治疗前比较, 两组治疗后第 3、7 天, CREA、UREA、UA 水平均降低 ( $P<0.05$ )，GFR 明显升高 ( $P<0.05$ )；与本组第 3 天比较, 治疗第 7 天 CREA、UREA、UA 水平均明显降低 ( $P<0.05$ )，

GFR 明显升高 ( $P<0.05$ )；与对照组对应时间点比较, 观察组相应时间点 CREA、UREA、UA 均明显降低 ( $P<0.05$ )，GFR 明显升高 ( $P<0.05$ )。

7 两组患者治疗前后心肌酶学 CK、CKMB、LDH、Mb 水平比较(表 6) 两组治疗前 CK、CKMB、LDH、Mb 水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )；与本组治疗前比较, 两组治疗后第 3、7 天, CK、CKMB、LDH、Mb 水平均明显降低 ( $P<0.05$ )；与本组第 3 天比较, 治疗第 7 天 CK、CKMB、LDH、Mb 降低 ( $P<0.05$ )；与对照组对应时间点比较, 观察组相应时间点 CK、CKMB、LDH、Mb 均有明显降低 ( $P<0.05$ )。

表 3 两组患者 WBC、NEUT、NEUT%、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	WBC	NEUT	NEUT%	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	内毒素(EU/mL)
对照	40	第 1 天	19.63±1.08	16.24±0.92	82.73±0.85	16.82±0.92	359.32±4.63	121.36±5.75	0.273±0.21
	38	第 3 天	14.17±1.25*	10.86±0.95*	76.64±0.76*	5.63±0.84*	143.58±5.45*	74.53±4.80*	0.154±0.13*
	37	第 7 天	8.36±1.14* <sup>△</sup>	4.47±0.82* <sup>△</sup>	53.47±0.72* <sup>△</sup>	1.67±0.39* <sup>△</sup>	52.36±4.72* <sup>△</sup>	39.81±6.12* <sup>△</sup>	0.062±0.15* <sup>△</sup>
观察	40	第 1 天	19.52±0.97	15.95±0.96	81.71±0.99	17.14±0.56	365.25±4.84	116.32±5.94	0.269±0.17
	39	第 3 天	11.29±1.10* <sup>▲</sup>	7.61±1.03* <sup>▲</sup>	67.40±0.94* <sup>▲</sup>	2.95±0.97* <sup>▲</sup>	121.43±4.56* <sup>▲</sup>	58.14±5.16* <sup>▲</sup>	0.105±0.12* <sup>▲</sup>
	38	第 7 天	6.45±1.21* <sup>▲▲</sup>	3.13±0.91* <sup>▲▲</sup>	48.52±0.75* <sup>▲▲</sup>	0.81±0.21* <sup>▲▲</sup>	41.27±5.11* <sup>▲▲</sup>	26.45±4.93* <sup>▲▲</sup>	0.028±0.14* <sup>▲▲</sup>

注:与本组治疗第 1 天比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗第 3 天比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

表 4 两组患者 ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)
对照	40	第 1 天	57.25±2.32	61.31±2.14	34.28±0.95	9.23±0.45	25.05±1.21
	38	第 3 天	48.19±2.24*	48.35±2.23*	26.52±1.12*	7.41±0.39*	19.11±1.06*
	37	第 7 天	25.46±1.85* <sup>△</sup>	26.52±1.91* <sup>△</sup>	15.76±1.07* <sup>△</sup>	5.23±0.42* <sup>△</sup>	10.53±0.95* <sup>△</sup>
观察	40	第 1 天	56.82±2.19	63.29±2.15	35.31±0.96	9.82±0.41	25.49±1.14
	39	第 3 天	37.34±2.16* <sup>▲</sup>	45.43±2.17* <sup>▲</sup>	22.15±0.89* <sup>▲</sup>	6.95±0.38* <sup>▲</sup>	15.20±1.12* <sup>▲</sup>
	38	第 7 天	21.23±1.98* <sup>▲▲</sup>	20.14±1.63* <sup>▲▲</sup>	12.49±1.03* <sup>▲▲</sup>	3.24±0.43* <sup>▲▲</sup>	9.25±0.99* <sup>▲▲</sup>

注:与本组治疗第 1 天比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗第 3 天比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

表 5 两组患者 CREA、UREA、UA 和 GFR 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	CREA(mmol/L)	UREA(mmol/L)	UA(μmol/L)	GFR(ml/min)
对照	40	第 1 天	213.23±5.16	28.51±4.26	429.15±7.26	37.72±1.58
	38	第 3 天	145.62±4.83*	17.24±4.13*	362.48±6.51*	58.41±1.62*
	37	第 7 天	76.29±5.14* <sup>△</sup>	8.39±3.64* <sup>△</sup>	273.26±6.74* <sup>△</sup>	75.29±1.74* <sup>△</sup>
观察	40	第 1 天	205.86±5.21	28.06±4.32	431.42±7.33	38.65±1.59
	39	第 3 天	134.73±4.92* <sup>▲</sup>	14.13±3.75* <sup>▲</sup>	324.59±6.82* <sup>▲</sup>	67.42±1.65* <sup>▲</sup>
	38	第 7 天	58.21±5.14* <sup>▲▲</sup>	6.25±3.83* <sup>▲▲</sup>	218.31±7.15* <sup>▲▲</sup>	82.13±1.71* <sup>▲▲</sup>

注:与本组治疗第 1 天比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗第 3 天比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

表 6 两组患者 CK、CKMB、LDH、Mb 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	CK(IU/L)	CKMB(IU/L)	LDH(IU/L)	Mb(μg/L)
对照	40	第 1 天	325.39±2.34	62.35±1.78	573.13±4.76	136.95±2.34
	38	第 3 天	165.26±2.17*	27.91±1.82*	349.25±4.83*	83.27±2.52*
	37	第 7 天	94.83±1.95* <sup>△</sup>	18.34±1.76* <sup>△</sup>	185.39±5.27* <sup>△</sup>	64.83±2.19* <sup>△</sup>
观察	40	第 1 天	314.28±2.21	61.29±1.85	554.62±5.10	132.36±2.82
	39	第 3 天	132.57±1.93* <sup>▲</sup>	21.63±1.79* <sup>▲</sup>	252.47±4.92* <sup>▲</sup>	79.24±2.65* <sup>▲</sup>
	38	第 7 天	73.45±2.14* <sup>▲▲</sup>	15.72±1.84* <sup>▲▲</sup>	139.51±5.03* <sup>▲▲</sup>	47.15±2.47* <sup>▲▲</sup>

注:与本组治疗第 1 天比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗第 3 天比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

## 讨 论

脓毒血症是人体对感染的反应失控,导致过度的炎症反应与自身组织损伤,由此所产生的一种与感染相关的威胁生命的临床综合征<sup>[12]</sup>。脓毒血症的发生发展一方面与致病菌的毒力相关,另一方面与机体自身的免疫功能降低有关。脓毒血症 MODS 的发生发展是由于全身性炎症反应对靶器官的损伤,脓毒血症的病死率、预后和生存周期与炎症反应程度和脏器功能密切相关,因此,脓毒血症初始目标是抗感染、减轻炎症反应,而治疗重点和终极目标是保护和改善器官功能。本临床研究采用 APACHE-II 评分、SOFA 评分、WBC、NEUT、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素、心肌酶、肝功能、肾功能等指标,评价脓毒血症患者全身炎症反应和器官功能的情况。

脓毒血症的西医综合治疗包括了:早期液体复苏、尽早覆盖病原体的抗感染治疗、血管活性药物的使用、呼吸支持、血液净化、营养支持等治疗<sup>[13-15]</sup>。中医药治疗可以改善患者的血管活性,血流灌注,稳定循环功能,减少住院时间及住院费用,降低患者的病死率、及多脏器功能衰竭的发生率<sup>[16]</sup>。脓毒血症属中医学“痲毒内陷”“温疫热毒”,脓毒性休克属中医学“厥”“脱”之范畴,由外邪入侵脏腑、血络,化生内毒,导致正气虚衰<sup>[17]</sup>;外邪相当于病原体,入侵脏腑血络,可导致全身炎症反应和多脏器功能损伤,外邪克伐正气可导致正气虚衰,免疫功能降低,毒瘀互结、正气亏虚,“毒”“瘀”两大主要致病因子使脏腑气机升降失常,最终气机逆乱、五脏六腑衰败。可见,脓毒血症以“热”“毒”“瘀”“虚”为基本病机,初期病位在气分,随着疾病的进展易入营分和血分;治则当以清热、解毒、凉血、化瘀为主,其中,“毒邪”是关键致病因素,所以“解毒”是脓毒血症中医治疗的核心环节,“瘀血”脓毒血症发展过程中,脏腑气机紊乱的病因,因此,解毒化瘀是清除致病因素、调畅脏腑气机的基本方法,是脓毒血症中医治疗最重要的原则<sup>[18]</sup>。本研究采用清瘟败毒饮加减化裁治疗毒瘀互结型脓毒血症,清瘟败毒饮由生石膏、知母、黄连、黄芩、栀子、生地、水牛角、丹皮、赤芍、淡竹叶、连翘、玄参、桔梗、甘草等饮片组成。方中重用生石膏、知母以清气分实热、益胃生津;栀子、黄芩、黄连能清泻上焦和中焦实火;犀角、丹皮、生地、赤芍为犀角地黄汤组方,有凉血化瘀解毒之功效;连翘、玄参清散上焦浮游之火;桔梗、竹叶载药上行,竹叶又可清心利尿,导热下行;白参补气生津,宁神益智。诸药配伍,既可清气分之火,又可凉血分之热,共奏清热凉血、解毒化瘀之功。现代研究

表明,清瘟败毒饮具有解热、抑菌、抗病毒、抗炎作用,其组成中的生石膏、黄芩、连翘对于实验动物的内毒素有中和作用,黄连、黄芩、栀子、丹皮能抑制大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、流感病毒、单纯疱疹病毒,起到抗菌和抗病毒的疗效<sup>[19]</sup>,丹皮中的丹皮酚还有增强实验动物细胞免疫和体液免疫的作用<sup>[20]</sup>。辅助治疗脓毒血症能抑制全身炎症反应,改善心肌酶、肝功能、凝血功能、肾功能、胃肠道黏膜屏障功能<sup>[21,22]</sup>。

中医证候疗效评分是中医临床研究的量化标准,具有重要临床应用意义。脓毒血症有不同证型,但总体以“毒瘀互结”为基础<sup>[9]</sup>,本研究采用清热解毒化瘀之法,使用中医证候疗效评分评估脓毒血症毒瘀互结证型,发现观察组证候疗效的总有效率高于对照组,说明清瘟败毒饮能改善毒瘀互结型脓毒血症的中医证候表现。

本临床研究采用 APACHE-II 评分和 SOFA 评分,APACHE-II 评分用于评估危急重症的病情与预后<sup>[23]</sup>,SOFA 评分为序贯性器官功能评分,是脓毒血症患者死亡的独立危险因素<sup>[24,25]</sup>,评分越高说明整体预后越差,病死率越高。研究结果显示:观察组和对照组患者治疗后 APACHE-II 评分和 SOFA 评分较前降低,且观察组第 3、7 天评分低于同期对照组,说明西医治疗的基础上,辅以清瘟败毒饮能减轻病变程度,有助于改善预后。

脓毒血症的始动因素是感染,感染所致的炎症反应是疾病发生发展的基础,早期抑制炎症反应是脓毒血症的治疗重点,WBC、中性粒细胞、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素在感染所致的炎症反应中,敏感程度很高,感染早期即可升高,升高程度越高表明炎症反应越重<sup>[26]</sup>。本研究发现,两组患者经过治疗后,血清中 WBC、中性粒细胞、PCT、IL-6、hs-CRP、内毒素较治疗前有明显改善,且观察组第 3、7 天评分低于同期对照组,提示清瘟败毒饮能抑菌、抗感染、减轻炎症反应。

随着脓毒血症的发展,几乎所有患者均会出现不同程度的 MODS,脏器功能衰竭是导致脓毒血症死亡的主要因素<sup>[27]</sup>,因此保护和改善脓毒血症患者的脏器功能具有重要临床意义。本临床研究提示:与对照组比较,观察组加用清瘟败毒饮后,患者各时间点肝功能(ALT、AST)、胆红素(TBIL、DBIL、IBIL)、肾功能(CREA、UREA、UA、GFR)和心肌酶(CK、CKMB、Mb、LDH)均有改善,说明清瘟败毒饮能改善脓毒血症所致的多脏器功能障碍综合征。

综上所述,在西医综合治疗的基础上加用清热凉血、解毒化瘀之清瘟败毒饮,可以进一步改善毒瘀互结型脓毒血症患者的全身炎症反应,同时还可促进患者

多个脏器功能的恢复,整体来说,降低了脓毒血症的死亡率,延缓了疾病的发生发展,改善了患者的总体预后。

**利益冲突:**本研究未涉及与研究成员和其他研究相关的利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 791-798.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Postsepsis morbidity [J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 91.
- [3] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [4] 吴先龙,周燕飞,张盛,等.集束化治疗依从率对脓毒血症休克患者的疗效及预后影响的研究[J].*中华医院感染学杂志*, 2017, 27(15): 3427-3430.
- [5] 陈林静,江艳芬.脓毒血症诊治进展[J].*现代中西医结合杂志*, 2016, 25(11): 1244-1247.
- [6] 清·余霖撰.疫疹一得.影印道光延庆堂刻本[M].北京:人民卫生出版社,1956: 24-25.
- [7] 易琼,戴飞跃,郭志华,等.清瘟败毒饮对脓毒血症兔不同时相 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路及炎症因子的影响[J].*中医药导报*, 2019, 25(19): 29-32, 59.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002: 139-142.
- [11] 吕亚奇,冯国双.医学研究中常见的样本量估算方法[J].*慢性病学杂志*, 2016, 17(4): 359-361.
- [12] 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.
- [13] 任乐宁,夏征. ICU 脓毒血症者凝血功能及炎症因子相关性分析[J].*现代医用影像学*, 2018, 27(5): 1815-1816.
- [14] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 925-928.
- [15] Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(10): 2133-2140.
- [16] 杜晓敏,翟磊.扶正解毒汤辅助治疗脓毒血症 50 例近远期疗效研究[J].*中国药业*, 2018, 27(9): 56-59.
- [17] 胡云霞,王醒.略论脓毒症中“毒”的形成与致病[J].*中国中医急症*, 2013, 22(4): 599, 606.
- [18] 吴歆頔,钱风华,赵雷,等.为什么说中医脓毒症理论与国际脓毒症 3.0 版新定义不谋而合[J].*中国急救医学*, 2018, 38(5): 444-450.
- [19] 时宇静,黄洋,郭姗姗,等.栀子提取物对单纯疱疹病毒 I 型感染小鼠 VP16 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 的影响[J].*病毒学报*, 2009, 25(1): 41-46.
- [20] 张晓云,冷建春,郭小刚,等.中西医结合方案对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响[J].*中国中医药现代远程教育*, 2012, 8(18): 160-161.
- [21] 任钰鑫,刘小军,连永红,等.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[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 189-194.
- [22] 王国全,李莎,余林中,等.基于 JAK2/STAT3 和 IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J].*中药药理与临床*, 2018, 34(3): 2-5.
- [23] 罗运山,刘易林,邓霞梅,等. PCT、sTREM-1 结合 APACHE-II 评分对脓毒症诊断和预后的价值[J].*实用医学杂志*, 2017, 33(4): 586-590.
- [24] 汪颖,王迪芬,付江泉,等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值[J].*中华危重病急救医学*, 2017, 29(8): 700-704.
- [25] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [26] 曹军华,田礼军,季强,等.血清降钙素原及白细胞计数水平对骨折并发脓毒血症患儿预后的临床评估价值分析[J].*创伤外科杂志*, 2018, 20(12): 933-935.
- [27] 王标,王泽宇,徐蓉,等.乳酸/清蛋白比值与脓毒症患者 MODS 的发生率及病死率的相关性[J].*中国感染控制杂志*, 2017, 16(5): 417-422.

(收稿:2019-04-30 在线:2020-06-30)

责任编辑:白霞