

· 临床论著 ·

复苏合剂对感染性休克患者舌下微循环及相关因素的影响

张雪梅¹ 郭文辉² 于秋香² 孙玮婷² 高培阳¹

摘要 **目的** 探讨感染性休克患者加用中药复苏合剂对舌下微循环及相关因素的影响。**方法** 筛选 162 例受试者,采用随机数字表法分组,将纳入的 81 例感染性休克患者分为常规组 40 例和复苏合剂组 41 例,两组均按照 2016 年感染性休克的治疗指南进行治疗,复苏合剂组同时加用中药复苏合剂 10 g,每日 3 次,口服/鼻饲,疗程 5 天。监测两组患者 0、24、72、120 h 舌下微循环指标:包括血管总密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、血管灌注比例(PPV)、血管平均血流指数(MFI)的变化;观察 28 天病死率及 ICU 住院时间。**结果** 与常规组同期比较,复苏合剂组治疗 72、120 h 时 MFI 值升高($P<0.05$, $P<0.01$),治疗 24、72 h 时 PPV 值升高($P<0.05$, $P<0.01$); TVD、PVD 值在各时间有所升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。复苏合剂组 ICU 住院时间较常规组缩短($P<0.05$);复苏合剂组 28 天病死率低于常规组(29.3% vs. 37.5%),但差异无统计学意义($P=0.5042$)。**结论** 复苏合剂可以改善感染性休克患者的微循环障碍,缩短 ICU 住院时间。

关键词 感染性休克;旁流暗视野;舌下微循环;复苏合剂

Effect of Fusu Agent on Sublingual Microcirculation in Sepsis Shock Patients ZHANG Xue-mei¹, GUO Wen-hui², YU Qiu-xiang², SUN Wei-ting², and GAO Pei-yang¹ 1 Department of Intensive Care, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075); 2 School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Fusu Agent on microcirculation and other related factors in sepsis shock patients. **Methods** A total of 162 patients were screened, 81 sepsis shock patients were randomly assigned to the conventional therapy group (40 cases) and the Fusu Agent group (41 cases) according to the random digit table. Patients in both groups were treated following Surviving Sepsis Campaign 2016 guide. Patients in the Fusu Agen group additionally took 10 g of Fusu Agen through oral or nasal feeding, 3 times per day, All treatment lasted for 5 days. The indexes of sublingual microcirculation were monitored at 0 h, 24 h, 72 h and 120 h, including total density of small vessels (TVD), perfused density of small vessels (PVD), proportion of perfused small vessels (PPV) and mean flow index of small vessels (MFI). Twenty-eight-day fatality rate and ICU hospitalization time were observed. **Results** Compared with the conventional therapy group at the same time, the MFI increased at 72 h and 120 h in Fusu Agen group ($P<0.05$, $P<0.01$). The PPV of Fusu agen group was higher than that of conventional therapy group at the same time at 24 h and 72 h ($P<0.05$, $P<0.01$). The TVD and PVD of Fusu Agen group were higher than those of conventional therapy group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The ICU hospitalization time of Fusu Agen group was shorter than that of conventional therapy group ($P<0.05$); The 28 day mortality in Fusu Agen group was lower than that in conventional therapy group (29.3% vs. 37.5%), but the difference was not statistically significant ($P=0.5042$). **Conclusion** Fusu Agent could improve the microcirculation disorder in sepsis shock patients, shorten the ICU stay time.

KEYWORDS sepsis shock; side-streamdark field imaging; sublingual microcirculation; Fusu Agent

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (No. 81873298)

作者单位: 1. 成都中医药大学附属医院重症医学科 (成都 610075); 2. 成都中医药大学临床医学院 (成都 610075)

通讯作者: 高培阳, Tel: 028-87766284, E-mail: gaopy930@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220106.230

感染性休克被定义为针对感染的宿主反应失调导致危及生命的器官功能障碍伴以低血压为特征的急性循环衰竭^[1]。微循环障碍是脏器功能衰竭的根本原因,其具体发病机制仍是国际研究难点,并且由于诊断技术的不够成熟,针对感染性休克患者微循环障碍尚无较为理想的针对性治疗方案^[2]。舌下微循环监测仪采用旁流暗视野成像技术(side-stream dark field imaging, SDF),能无创、简便、直接观察微循环的血流变化情况^[3],反映微循环的状况。研究发现感染性休克时患者舌下微循环血管密度下降,血流速度减慢,灌注血管减少,不均一性增加,且改变与病情严重程度正相关^[4]。Edul VS 等^[5]发现感染性休克患者舌下微循环的主要特征是灌注不足和血流异质性增加。Teziciak S 等^[6]发现早期舌下微循环灌注的增加有可能减少多器官功能衰竭的发生率。曾学英等^[7]发现微循环指标小血管灌注比例(proportion of perfused small vessels, PPVs)对器官功能障碍有一定预测价值,认为舌下微循环指标将来可能成为监测甚至指导感染性休克治疗的新指标。本课题组前期研究发现复苏合剂可以明显增加感染性休克患者的心排血指数(cardiac output index, CI)、全心舒张期末容积指数(global end diastolic volume index, GEDVI)此类传统循环指标^[8],并且能够对内皮细胞起保护作用^[9, 10]。基于此,本研究拟采用 SDF 观察患者舌下微循环,观察中药复苏合剂对于感染性休克患者舌下微循环及相关因素的影响。

资料与方法

1 诊断标准 参照 2016 年《脓毒症和脓毒症休克的第三个国际共识定义》中的诊断标准^[11],患者存在感染的证据,伴有低血压及组织低灌注表现。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)发病 24 h 以内;(3)年龄≥18 岁的成人患者;(4)亲属签署知情同意书。

3 排除标准 (1)舌部有局部病变;(2)妊娠期女性;(3)存在活动性口腔出血;(4)长期服用免疫抑制剂或存在免疫缺陷患者;(5)慢性病消耗状态;

(6)使用其他明确改善微循环药物者;(7)正在进行其他的可能会影响本试验结果的临床试验者;(8)对方案中使用的药物过敏者。

4 剔除标准 纳入后存活时间不足 120 h 或中途要求退出以及图像质量不合格者予以剔除。

5 一般资料 收集 2019 年 12 月 1 日—2020 年 5 月 31 日成都中医药大学附属医院重症医学科住院治疗的患者,筛查受试者 162 例。根据前期研究^[10],治疗组有效率为 78%,西药对照组有效率为 70%,取检验水准为 $\alpha=0.1$,检验功效为 0.8,两组的样本量分别为 40 例,考虑到剔除因素,两组分别需收集 45 例。按照纳入及排除标准,选择 90 例感染性休克患者按随机数表法分为常规组和复苏合剂组,每组 45 例。复苏合剂组脱落 4 例,纳入分析 41 例,常规组脱落 5 例,纳入分析 40 例。采集两组入组(0 h)、第 1 天(24 h)、第 3 天(72 h)、第 5 天(120 h)患者基础信息:平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、动脉血乳酸、去甲肾上腺素剂量。两组患者的年龄、平均动脉压、血乳酸、中心静脉压、去甲肾上腺素、序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分^[11]、急性生理与慢性健康状况(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) II 评分^[12]比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过成都中医药大学附属医院伦理委员会批准(No. 2019KL-049)。

6 治疗方法 两组均按照 2016 年感染性休克的治疗指南^[11]进行基础的抗感染、液体复苏、血管活性药物维持血压等治疗,复苏合剂组同时加用中药复苏合剂 10 g,每天 3 次,口服/鼻饲(每次加入温开水 20 mL 冲调),疗程 5 天。复苏合剂由砂仁 15 g 附子 30 g 龟板 20 g 甘草 10 g 干姜 15 g 麻黄 10 g 组成,药材均由成都中医药大学药剂科从四川新荷花中药饮片股份有限公司采购,经成都中医药大学附属医院药剂科制为颗粒(规格:10 g/袋),为保证药物质量的稳定性,由成都中医药大学药

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	平均动脉压 (mmHg)	血乳酸 (mmol/L)	中心静脉压 (mmHg)	去甲肾上腺素 (μ g/kg/min)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
常规	40	61.70 ± 8.44	53.60 ± 9.42	5.12 ± 2.37	6.28 ± 2.22	0.52 ± 0.24	20.40 ± 5.03	14.07 ± 3.36
复苏合剂	41	59.75 ± 7.74	54.53 ± 8.23	6.15 ± 2.49	6.27 ± 1.58	0.54 ± 0.19	18.83 ± 4.71	12.98 ± 2.63
T		0.863	-0.724	-1.913	0.019	-0.792	1.451	1.885
P		0.302	0.473	0.059	0.988	0.433	0.151	0.067

院中药学（国家重点学科）实验室负责进行药物质量控制。

7 观察指标及检测方法

7.1 舌下微循环指标 参照欧洲重症医学会共识^[13]的舌下微循环指标，选取感染性休克患者舌下血管总密度（total density of small vessels, TVD）、灌注血管密度（perfused density of small vessels, PVD）、血管灌注比例（proportion of perfused smallvessels, PPV）、血管平均血流指数（mean flow index of small vessels, MFI）。舌下微循环图像采集方法：有创机械通气患者保持镇静状态，清醒患者沟通取得配合。清洁口腔后调整显微探头位置及焦距，共采集 5 幅动态图像，每幅持续 20 s，舌系带两侧各采集 2 个点，另任选舌底一处采集。采集两组患者入组（0 h）、第 1 天（24 h）、第 3 天（72 h）、第 5 天（120 h）的舌下微循环图像，图像采集完成后由 2 位工程师用自动血管分析软件（automated vascular analysis 3.0, AVA3.0）进行图像分析，分析舌下微循环图像得到 TVD、PVD、PPV、MFI。

7.2 ICU 住院时间及 28 天病死率 ICU 住院时间为入住 ICU 起至转出 ICU 的总天数。病死率（%）=（各组死亡例数 / 总例数）× 100%。

8 统计学方法 所有数据应用 SPSS 24.0 统计软件分析，计量资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布用中位数（四分位间距）表示。计量资料两组比较符合正态分布者采用 *t* 检验，不符合正态分布采用非参数检验。对缺失数据进行分析，若为完全随机缺失，在尊重 ITT 的原则下，采用忽视缺失值方法。本研究主要观察结果 28 天病死率，使用了 GraphPad Prism 7.0 绘制了 Kaplan-Meier 曲线，并使用 Log-rank 检验比较了这些生存率分。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程（图 1） 162 例受试者，90 例感染性休克患者随机分两组，每组 45 例。常规组在治疗第 2 天有 2 例患者因口腔溃疡出血而退出研究，治疗第 1、2、4 天分别 1 例患者因难以逆转的脓毒性休克而死亡；复苏合剂组治疗第 4 天有 2 例患者因口腔溃疡出血而退出研究，治疗第 1、4 天分别有 1 例患者难以逆转的脓毒性休克而死亡。常规组病例脱落 5 例，复苏合剂组脱落 4 例。常规组纳入 40 例分析，复苏合剂组纳入 41 例分析。

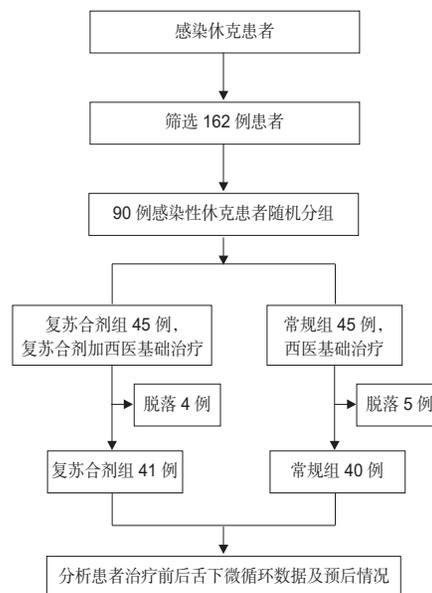


图 1 受试者流程图

2 两组微循环指标比较（表 2） 与常规组同期比较，复苏合剂组治疗 72 h 和 120 h 的 MFI 值升高（*P* < 0.05, *P* < 0.01）；PPV 值在 24、72 h 均升高（*P* < 0.05, *P* < 0.01）。TVD、PVD 复苏合剂组与常规组各时间点比较有所升高，但差异均无统计学意义（*P* > 0.05）。

表 2 两组舌下微循环指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	MFI	TVD (mm/mm ²)	PPV (%)	PVD (mm/mm ²)
常规	40	0 h	1.72 ± 0.12	12.14 ± 2.10	70.73 ± 4.15	10.28 ± 1.25
		24 h	1.79 ± 0.16	12.15 ± 2.07	73.83 ± 4.98	10.30 ± 1.28
		72 h	2.08 ± 0.12	12.15 ± 2.07	75.65 ± 5.30	10.28 ± 1.90
		120 h	2.31 ± 0.22	12.51 ± 2.13	79.37 ± 4.20	10.65 ± 1.31
复苏合剂	41	0 h	1.72 ± 0.13	12.34 ± 1.15	72.95 ± 5.26	10.29 ± 1.10
		24 h	1.74 ± 0.16	12.23 ± 0.99	76.82 ± 5.70*	10.25 ± 1.01
		72 h	2.23 ± 0.24*	12.45 ± 1.08	79.00 ± 5.23**	10.50 ± 1.07
		120 h	2.51 ± 0.34**	12.81 ± 1.08	81.43 ± 5.97	10.93 ± 1.14

注：与常规组同期比较，**P* < 0.05, ***P* < 0.01

3 两组预后比较(表 3、图 2)与常规组比较,复苏合剂组 ICU 住院时间缩短($P < 0.05$);在 28 天病死率常规组为 37.5%,复苏合剂组为 29.3%,Kaplan-Meier 曲线显示复苏合剂组 28 天病死率低于常规组,但差异无统计学意义($P = 0.5042$)。

表 3 两组患者预后指标比较

组别	例数	28 天病死率 [% (例)]	ICU 住院时间 (天, $\bar{x} \pm s$)
常规	40	37.5 (15/40)	17.23 \pm 5.58
复苏合剂	41	29.3 (12/41)	15.75 \pm 4.50*

注:与常规组比较,* $P < 0.05$

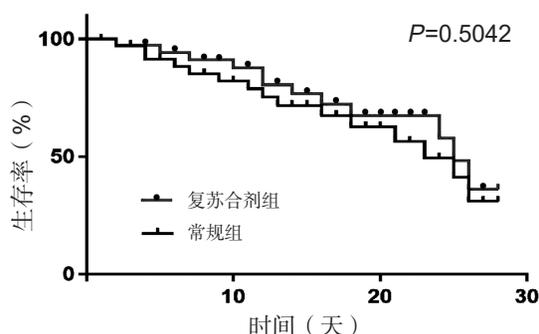


图 2 两组患者 28 天生存曲线图

讨论

Bücheler GL 等^[14]发现氢化可的松能够使 PPV 从 82.1 (68.7, 88.0) 增加到 89.2 (83.4, 92.6) ($P < 0.01$)。本课题组复苏合剂组的 PPV 从 72.95 (67.69, 78.21) 增长到 81.43 (87.4, 75.46), 且增幅高于 Bücheler GL 的研究结果 (8.6% vs. 11.6%)^[14], 显示复苏合剂联合西医基础治疗可改善舌下血管灌注比例。赵梦雅等^[15]研究发现乌司他丁组患者舌下微循环在给药 3 h 后 MFI 较 0 h 明显上升, 6 h 后 PPV 明显增加, 12 h 后 PVD 升高幅度较前增大。本课题组结果亦显示复苏合剂组 24 h 和 72 h 的 MFI, 复苏合剂联合西医基础治疗可明显增加感染性休克患者舌下血管平均血流指数, 早期既能改善微循环。在临床结局预后方面研究了患者 ICU 住院时间及 28 天病死率, 结果显示复苏合剂联合西医基础可降低感染性休克 ICU 住院时间, 但不能改善 28 天病死率, 这与前期研究结果是一致的^[8]。

感染性休克属中医学“厥脱”的范畴, 厥脱者多为阳气欲绝, 阴阳不能顺接而致。治法均当回阳救逆, 但单纯温阳救逆, 易致阳气飞越而阴阳离决, 当辅以潜阳, 阳气下潜才能固其本位, 而不致上浮格拒, 亦无阳脱之虞。微循环障碍可归属中医学“脉痹”的范畴, 《黄帝内经·素问》所载痹“在于脉血

凝而不流”“脉涩曰痹”, 厥脱患者因阳气虚脱, 无力推动血液运行, 故见血液凝滞, 皮肤不仁。中药方复苏合剂, 源自于清代郑钦安《医理真传》所载潜阳丹, 由砂仁、附子、龟板、甘草四味药物组成, 课题组在潜阳丹的基础上加用了干姜、麻黄组成了复苏合剂。方中君药砂仁性辛温, 宣邪外出又可纳气; 附子辛温大热, 回阳救逆, 以助阳气生长, 阳气旺盛载血循行脉络, 为臣药; 龟板以其通阴助阳之力为佐使, 引阳归穴; 干姜佐附子的温阳作用; 麻黄开宣肺气, 激发卫气, 温分肉, 充皮肤; 甘草为使药具补中, 伏火互根之妙。全方共奏温肾潜阳、温阳通脉之功。中药药理学研究表明: 附子中含有的新乌头碱、次乌头碱均可强心、扩张血管, 具有增加血流, 改善血液循环的作用。砂仁具有扩张血管、抑制血栓素合成、抑制血小板聚集的作用; 龟板具有提高免疫功能、延长耐缺氧时间等作用; 干姜能够抗炎抗缺氧、预防血栓和抑制血管通透性; 麻黄不仅能够增强心肌收缩力, 升高血压, 还表现出抗变态反应、抗炎的作用^[16, 17]。综合来看, 全方可以扩张血管, 改善循环, 还能抑制炎症反应, 减轻机体缺氧损害。感染性休克患者由于各种原因可出现内皮功能丧失, 平滑肌细胞失调, 血小板聚集沉积于微血管, 炎症物质致微循环调节功能丧失、破坏糖萼和黏附连接导致组织微循环障碍, 最终导致器官功能障碍。微循环病变是导致组织低灌注的关键环节^[18], 感染性休克患者其重要病理改变是微循环功能障碍, 但微循环无法通过大循环参数预知^[19], 内皮细胞活化和功能障碍在其中起到关键性的作用^[3]。高培阳等^[9]动物实验证实复苏合剂对脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合症模型大鼠肺组织病理学有改善作用, 表现为肺组织炎症渗出、出血改变较模型组明显好转, 其机制可能与多靶点内皮保护作用有关。王春霞等^[10]临床试验证明该方可减少毛细血管渗漏, 从而降低血管外肺水, 增加心输出量, 从而纠正体循环障碍, 改善机体灌注。本研究结果显示复苏合剂可改善微循环与其中药可扩张血管、抗血小板聚集、抑制毛细血管通透性等作用机制有关。

本研究因样本量较少, 故未区分不同感染源患者, 未对两组患者不同感染源的基线值进行统计学分析。因为缺少中药安慰剂对照, 故未采用盲法, 但数据采集与分析由非临床医师进行, 故一定程度上减轻了研究者偏倚。

总之, 复苏合剂早期即可改善感染性休克患者部分微循环灌注指标, 减少住院时间, 可见中医药在拯

救危急重症患者中可以发挥一定作用。但此研究为单中心, 样本量较少, 还需要多中心、大样本量、随机对照试验进一步验证复苏合剂对于感染性休克患者微循环的作用, 且本研究仅观察了复苏合剂对感染性休克患者舌下微循环的影响, 还需对机体主要器官的功能进行观察, 并进行安全性评估。并且, 还需要积极开展基础研究, 从分子生物学角度去继续探索复苏合剂对微循环的干预靶点, 以期明确感染性休克微循环障碍的发病机制。

利益冲突: 本文在个人、商业、学术以及财务上不存在冲突关系, 特此声明。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Miranda M, Balarini M, Caixeta D, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311 (1): H24-35
- [3] 王世伟, 郭建, 朱长清. 微循环检测技术及其在急诊危重医学中的应用进展 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20 (2): 168-172.
- [4] De Backer D, Creteur J, Preiser JC. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (1): 98-104.
- [5] Edul VS, Enrico C, Laviolle B, et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock[J]. Critical Care Medicine, 2012, 40 (5): 1443-1448.
- [6] Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol directed resuscitation are associated with reduced multi organ failure at 24 hours in patients with sepsis[J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (12): 2210-2217.
- [7] 曾学英, 廖雪莲, 康焰, 等. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2016, 47 (4): 574-579.
- [8] 高培阳, 王春霞, 郑翔鸿. 复苏合剂对感染性休克血流动力学影响的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (6): 337-339.
- [9] 高培阳, 何成诗, 赵文, 等. 温肾潜阳法对脓毒症相关性 ARDS 大鼠肺组织的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 488-491.
- [10] 王春霞, 高培阳, 谢荃, 等. 中药加味潜阳丹对感染性休克早期液体复苏时血管外肺水及相关因素的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (2): 200-203.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Christopher WS, et al. The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.
- [12] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13 (10): 818-829.
- [13] Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (3): 281-299.
- [14] Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, et al. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock[J]. Crit Care Med, 2009, 37 (4): 1341-1347.
- [15] 赵梦雅, 李昂, 张淑文, 等. 参麦注射液及乌司他丁对重症脓毒症患者微循环的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2012, 33 (3): 297-300.
- [16] 雷载权, 张廷模主编. 中华临床中医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1402-1407.
- [17] 侯家玉主编. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 106-108, 109-111, 27-29.
- [18] 蒋升, 李佩伦, 宁钢民. 舌下微循环显微影像监测及其应用研究进展 [J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40 (1): 99-106.
- [19] 张晓蕾, 李莉, 彭倩宜, 等. 感染性休克患者舌下微循环障碍分型及与预后的研究初探 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (10): 898-903.

(收稿: 2021-09-16 在线: 2022-05-16)

责任编辑: 白 霞