

通腑净化汤对创伤后脓毒症休克患者血流动力学和组织氧代谢的影响

杨铁柱 李良业 韩卢丽 王凤英

摘要 目的 探讨通腑净化汤对创伤后脓毒症休克患者血流动力学、组织氧代谢的变化及临床意义。**方法** 60 例患者随机分入治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组采用通腑净化汤和西医常规治疗,对照组仅采用西医常规治疗。观察治疗前以及治疗后 6、12、24、48 h 患者血流动力学与组织氧代谢各指标变化情况。**结果** 与本组治疗前比较,两组各时间点血流动力学指标变化均有明显改善,而两组各时间点各项组织氧代谢指标除对照组治疗后 12 h 氧摄取率(O_2ER)均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组心率(HR)、体循环阻力(SVR)、心输出量(CO)改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心排指数(CI)在治疗后 6、12、24 h 改善明显,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗组在治疗后各时间点组织氧代谢各项指标均较对照组有改善,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 通腑净化汤联合西医常规治疗脓毒症休克,可较迅速改善患者血流动力学异常和组织氧代谢障碍,疗效优于单纯西医治疗。

关键词 通腑净化汤;脓毒症休克;血流动力学;组织氧代谢

Effect of Tongfu Jinghua Decoction on Hemodynamics and Tissue Oxygen Metabolism in Patients with Post-traumatic Sepsis Shock YANG Tie-zhu, LI Liang-ye, HAN Lu-li, and WANG Feng-ying ICU, Luoyang Orthopedic/Traumatological Hospital, Henan (471002), China

ABSTRACT Objective To explore the effect of Tongfu Jinghua Decoction (TJD) on hemodynamics and tissue oxygen metabolism in patients with post-traumatic sepsis shock. **Methods** Totally 60 patients were randomly assigned to the treatment group and the control group, 30 in each group. Patients in the treatment group took TJD or were administered with TJD by nasal feeding in combined with conventional Western medical treatment, while patients in the control group only received conventional Western medical treatment. Changes of each index in hemodynamics and tissue oxygen metabolism were observed before treatment, and at 6, 12, 24, and 48 h after treatment. **Results** Compared with before treatment in the same group, hemodynamic changes were significantly improved at each time point in the two groups. All indices of tissue oxygen metabolism at each time point of the two groups were significantly improved, except changes of O_2 extraction ratio (ER) after treatment in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group in the same period, heart rate (HR), systemic vascular resistance (SVR), and cardiac output (CO) were significantly improved with statistical difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), and cardiac index (CI) were significantly improved at 6, 12, and 24 h after treatment with statistical difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Each index of tissue oxygen metabolism in the treatment group were all improved at each time point with statistical difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** TJD combined with conventional Western medical treatment could quickly improve hemodynamics and tissue oxygen metabolism disorder in patients with septic shock, and its curative effect was superior to that of conventional Western medical treatment alone.

KEYWORDS Tongfu Jinghua Decoction; septic shock; hemodynamics; tissue oxygen metabolism

基金项目:河南省科技厅成果(No.豫科鉴字[2013]第345号)

作者单位:河南省洛阳正骨医院重症医学科(河南洛阳 471002)

通讯作者:李良业, Tel:13937977898, E-mail:864085196@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1453

脓毒症休克具有高排低阻的血流动力学特点,其复杂性使支持治疗目标的实现更为困难^[1]。创伤后脓毒症进展为脓毒症休克,影响血流动力学和组织灌注稳定的决定性因素在于细菌移位和多种炎症因子介导^[2]。现代医学主张的早期目标指导性治疗和广谱、高效抗生素综合治疗,未能从根本上改变脓毒症高病死率的现状^[3],且存在较多分歧。随着中医药现代化的发展,中西医结合治疗脓毒症日益成为趋势,相关研究标明,部分中药对脓毒症的炎症、免疫、多器官保护方面有着一定作用^[4]。本研究旨在探讨以早期目标指导治疗为原则的西医常规疗法,联合应用中药通腑净化汤,对创伤后脓毒症休克患者血流动力学和组织氧代谢的影响。

资料与方法

1 诊断标准 创伤所致,且符合 2001 年美国胸科医师学会 (ACCP)/危重病学会 (SCCM) 诊断标准^[5],包括:(1)临床上有明确的感染;(2)有全身炎症反应综合征 (SIRS) 存在;(3)收缩压 <90 mmHg (1 mmHg =0.133 kpa)或较基础血压下降的幅度 >40 mmHg 至少 1 h,血压依赖输液或药物维持;(4)有组织灌注不良表现,如少尿 (<30 mL/h) >1 h,或有急性意识障碍。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)为创伤所致;(3)年龄 30~65 岁;(4)无上肢损伤的患者由本人签署知情同意书;精神状态差或格拉斯哥氏迷评分 (GCS) >5 分,或伴有肢损伤,由患者授权,其直系亲属签署知情同意书。

3 排除标准 (1)不可逆的临终状态;(2)存在严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、急腹症患者、明确内脏严重损伤而未行手术处理等;(3)严重中枢神经系统病变,GCS 评分^[6] <5 分;(4)存在心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全;(5)禁饮食;(6)治疗时间 <48 h。

4 一般资料 2012 年 6 月—2013 年 5 月期间于河南省洛阳正骨医院重症医学科就诊的 60 例创伤后脓毒症休克患者,按照抽签方法随机分为治疗组与对照组,每组 30 例。其中治疗组中男性 20 例,女性 10 例,年龄 32~62 岁,平均 (43.12 ± 10.16) 岁,多

发伤 14 例,复合伤 3 例,闭合性颅脑损伤 3 例,心肺复苏术后 4 例,合并肺部感染 6 例;对照组中男性 19 例,女性 11 例,年龄 31~64 岁,平均年龄 (42.73 ± 11.05) 岁,多发伤 15 例,复合伤 4 例,闭合性颅脑损伤 2 例,心肺复苏术后 2 例,合并肺部感染 7 例。治疗前两组患者一般资料、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)、创伤严重程度评分 (ISS)、多器官功能障碍评分 (MODS 评分) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

5 治疗方法 两组患者均参照 2008 年国际严重脓毒症及脓毒症休克指南^[7],进行常规治疗 (积极抗感染、液体复苏、控制原发病、呼吸循环等重要脏器功能支持、代谢支持与调理、免疫调节等)。治疗组在常规治疗同时加用通腑净化汤口服或鼻饲。通腑净化汤组方为黄芩 25 g 枳实 25 g 枳壳 12 g 当归 12 g 生地 12 g 杏仁 10 g 生大黄 10 g 桃仁 10 g 莱菔子 15 g 厚朴 10 g。煎 2 次,取 300 mL,每次服 150 mL,疗程为 7 天。明确诊断即服 1 次,6 h 后续服 1 次。余 6 天早晚各 1 次。本中药汤剂均由河南省洛阳正骨医院煎药室完成。

6 观测指标及方法

6.1 血流动力学指标检测 于桡动脉放置导管持续监测动脉血压,心率 (HR) 监测、平均动脉压 (MAP) 采用多参数心电监护仪 (深圳迈瑞 PM-9000);血流动力学指标,包括每搏指数 (SI),心排指数 (CI),中心静脉压 (CVP),心输出量 (CO) 采用漂浮导管 (深圳迈瑞 Bene View T8) 持续监测,计算出体循环阻力 (SVR)。记录或检测治疗前 (0 h) 及治疗后各时间点 (6、12、24、48 h) 的各项监测指标。 $SVR = (MAP - CVP) / CO \times 80$ 。

6.2 组织氧代谢疗效检测 记录或检测治疗前及治疗后各时间点 (6、12、24、48 h) 进行血常规及血气分析,检测酸碱度 (PH)、动脉氧分压 (PaO₂)、动脉二氧化碳分压 (PaCO₂)、乳酸 (LAC) 等指标,同时检测混合静脉血氧饱和度 (SvO₂)。计算氧摄取率 (O₂ER), $DO_2 = 1.34 \times CO \times Hb \times SaO_2$; $VO_2 = 1.34 \times CO \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$; $O_2ER = VO_2 / DO_2$ (Hb 为血红蛋白, SaO₂ 为动脉血氧饱和度, VO₂ 为氧消耗, DO₂ 氧输送)。

表 1 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	血浆降钙素原 (ng/L)	APACHE II 评分 (分)	ISS 评分 (分)	MODS 评分 (分)
治疗	30	14.62 ± 4.28	15.46 ± 5.72	3.58 ± 0.52	24.41 ± 1.12	25.62 ± 8.32	8.72 ± 2.14
对照	30	14.5 ± 4.32	15.32 ± 4.18	3.32 ± 0.84	23.90 ± 2.14	25.45 ± 8.63	8.65 ± 2.23

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验和双因素方差分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者治疗前后血流动力学疗效结果比较 (表 2) 两组患者治疗前血流动力学各观察指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,两组各时间点血流动力学指标变化均有明显改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组治疗后各时间点比较,治疗组 HR、SVR、CO 改善明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), MAP、CVP、CI 在治疗后 6、12、24 h 改善明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组患者治疗前后组织氧代谢疗效结果比较 (表 3) 两组患者治疗前组织氧代谢各观察指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,除对照组治疗后 12 h O_2ER , 两组各时间点各项组织氧代谢指标均有明显改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组治疗后各时间点比较,治疗组各

指标均有改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

脓毒症休克血流动力学改变,最主要的是以血流分布异常导致组织灌注不足为特征,原因是血管平滑肌张力降低导致血管扩张体循环阻力下降,引起微循环失衡和静脉回心血量减少,血管扩张,导致心排血量增加,以及组织和器官灌注失衡,有效循环血量减少,心动过速和低血压^[8]。其发病机制复杂,至今尚存在争议。近年来,随着分子生物学的发展,相关研究发现,脓毒症休克过程中,多种细胞因子作用,尤其以血小板活化因子(PAF),肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素为主,可直接或间接地引起血管扩张和毛细血管通透性增加^[9],降低血压和后负荷,减少回心血量并影响微循环,从而导致器官组织灌注不足,氧代谢障碍。而 TNF- α 和 IL-1 过多,打破血栓形成和纤维蛋白溶解的平衡,抑制纤维蛋白溶酶的活性,凝血因子大量消耗,引起弥散性血管内凝血(DIC)和病理性出血^[10]。另外,炎症介质等作用于内皮细胞活化和内皮细胞凋亡致机体呈现出促凝状态,导致血栓形成和血

表 2 两组患者治疗前后血流动力学疗效结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HR (次/min)	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	SVR [(kPa · s/L)]	CI [L/(min · m ²)]	CO (L/min)
对照	30	治疗前	125.64 ± 20.26	52.84 ± 4.12	3.10 ± 0.74	60.15 ± 3.23	8.67 ± 1.45	11.21 ± 2.35
		治疗后 6 h	116.26 ± 12.32 *	63.28 ± 6.64 **	6.38 ± 1.14 **	65.08 ± 2.76 **	7.05 ± 0.83 **	10.02 ± 2.15 *
		治疗后 12 h	112.02 ± 11.83 *	76.29 ± 5.83 **	8.32 ± 1.65 **	71.08 ± 3.19 **	6.20 ± 0.84 **	7.43 ± 1.25 **
		治疗后 24 h	102.42 ± 15.52 *	85.59 ± 5.6 **	9.04 ± 1.68 **	74.63 ± 3.71 **	5.31 ± 0.86 **	6.20 ± 1.68 **
		治疗后 48 h	98.86 ± 13.72 *	93.17 ± 3.81 **	9.86 ± 1.40 **	90.37 ± 2.67 **	3.45 ± 0.52 **	4.59 ± 0.70 **
治疗	30	治疗前	127.12 ± 19.30	51.25 ± 4.31	3.16 ± 0.62	59.08 ± 3.70	8.54 ± 1.60	11.32 ± 2.24
		治疗后 6 h	110.30 ± 10.52 **△	70.10 ± 5.74 **△△	7.04 ± 1.20 **△	68.13 ± 3.13 **△△	6.58 ± 0.64 **△	8.79 ± 2.54 **△
		治疗后 12 h	103.54 ± 15.63 **△	80.26 ± 6.82 **△	9.06 ± 1.12 **△	78.16 ± 4.67 **△△	5.18 ± 0.57 **△△	6.28 ± 1.06 **△△
		治疗后 24 h	92.70 ± 12.54 **△△	89.16 ± 7.23 **△	9.87 ± 1.52 **△	89.20 ± 2.84 **△△	4.56 ± 0.76 **△△	5.08 ± 0.72 **△△
		治疗后 48 h	78.26 ± 11.62 **△△	92.30 ± 4.26 **	9.56 ± 1.18 **	116.53 ± 1.62 **△△	3.26 ± 0.40 **	4.17 ± 0.85 **△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后组织氧代谢疗效结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PaO ₂ (mmHg)	SvO ₂ (mmHg)	O ₂ ER (%)	LAC (mmol/L)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)
对照	30	治疗前	53.43 ± 12.71	21.37 ± 5.08	35.71 ± 9.02	8.35 ± 3.06	225.13 ± 14.15
		治疗后 12 h	67.80 ± 9.86 **	27.12 ± 3.94 **	33.70 ± 8.59	5.26 ± 0.34 **	242.52 ± 15.10 **
		治疗后 24 h	79.59 ± 9.96 **	31.84 ± 3.98 **	30.42 ± 7.82 *	4.18 ± 0.94 **	276.49 ± 12.70 **
		治疗后 48 h	84.12 ± 10.13 **	33.65 ± 4.05 **	27.38 ± 7.01 **	2.56 ± 0.34 **	288.90 ± 12.82 **
治疗	30	治疗前	52.26 ± 14.32	20.90 ± 5.73	34.26 ± 8.70	8.23 ± 2.57	221.80 ± 15.38
		治疗后 12 h	72.94 ± 10.02 **△	29.18 ± 3.13 **△	30.18 ± 2.14 *△	4.63 ± 0.72 **△△	250.56 ± 13.82 **△
		治疗后 24 h	86.73 ± 11.3 **△	34.69 ± 4.52 **△△	26.31 ± 3.04 **△△	3.06 ± 0.81 **△△	289.70 ± 13.25 **△△
		治疗后 48 h	89.06 ± 8.61 **△	35.62 ± 3.44 **△	23.10 ± 3.24 **△△	1.56 ± 0.52 **△△	318.92 ± 10.37 **△△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

液淤滞^[1],进一步影响血流动力学,以及可使组织缺氧及代谢功能障碍进行性加重,组织器官灌注显著减少,组织细胞缺氧,无氧酵解增强,乳酸生成过多,发生高乳酸血症。而血乳酸水平及清除率的高低对评估脓毒症患者病死率有较高的特异度和敏感度^[11]。同时,炎症反应导致线粒体功能障碍,使细胞对氧的利用也受到明确的影响。因此,干预相关细胞因子生成,降低内毒素,改善脓毒症休克血流动力学状况,恢复组织灌注使细胞代谢正常化,已成为降低该病死亡率的重要措施。

通腑净化汤为本院重症医学科在大量临床经验基础上总结出来的,针对性治疗感染、脓毒症、严重脓毒症及脓毒症休克的中医方剂。方中以黄芪、当归为君,益气润燥滑肠,推邪下行;臣药以栝蒌、杏仁、莱菔子、枳壳共奏宽胸润肺,行气消痰之功,其提壶揭盖之效可加强君药推邪下行之力;佐以活血化瘀、去瘀生新之大黄、生地、桃仁,加强君臣釜底抽薪之功。综观全方驱邪而不伤正,养阴而不留邪,诸药合用,正本清源,可达通腑、净肠、生化、祛邪之效。现代药理学研究发现,黄芪通过改善心脏输出,加速心脏收缩功能的恢复,且可降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子水平^[12],明显减少全身性耗氧;当归可改善休克时的微循环障碍,降低血黏度、血小板黏附性和聚集性,且防止组织缺血与再灌注损伤及保护血管内皮的作用^[13]。大黄能降低内毒素所致组织微血管的通透性,减轻组织水肿,且能减轻炎症渗出和坏死,增强细胞保护机制,来实现抗凝、抗栓、改善微循环^[14]。枳壳、厚朴抑制肠道内细菌内毒素移位,增加胃肠黏膜屏障功能,调节免疫功能,抑制细胞释放炎症介质。生地改善器官血流量,抗凝,促进造血;桃仁抑制血液凝固和溶血。莱菔子、栝蒌、杏仁抗炎抗菌,可改善血液流变与组织氧代谢。

本研究结果显示治疗组经通腑净化汤治疗后血流动力学和组织氧代谢相关指标均有显著改善,且较西医常规治疗有明显差异。结合既往研究,其机制可能是抑制内毒素及细菌移位,减少炎症介质和氧自由基,改善血管张力和通透性,调节微循环失衡和血管扩张,提高乳酸清除率,增加心排血量及组织器官有效灌注^[15-18],联合现代医学容量复苏与血管活性药物应用,纠正脓毒症休克患者血流动力学与组织氧代谢失常。通过临床研究分析,可以证实通腑净化汤联合西医常规治疗创伤后脓毒症休克,能较改善患者血流动力学异常和组织氧代谢障碍,为中西医结合治疗脓毒症提供一种新思路与方法。

参 考 文 献

- [1] 卢中秋,赵光举.脓毒症休克循环复苏策略[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(1): 11-13.
- [2] 邱海波,郭凤梅,严静,等.现代重症监护诊断与治疗[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 233-241.
- [3] 马莉,宋菲,陈爱荣,等.槲皮素和姜黄素对脓毒症大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国急救医学, 2012, 32(2): 105.
- [4] 杨时鸿,邓定伟,覃小兰.优化早期目标导向性治疗—试述脓毒症中西医结合集束化方案可行性[J]. 新中医, 2012, 44(8): 184.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [6] 刘大为,邱海波,许媛,等.实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 155-156.
- [7] 吴彩军,刘朝霞,刘禹康,等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南[J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 52-60.
- [8] 邱海波,刘大为,郭凤梅,等.ICU 主治医师手册[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2013: 25-40.
- [9] 张淑文.脓毒症致微循环障碍与中医药的干预研究[A]. 全国中西医结合危重病、急救医学学术会议[C]. 2010:16-18.
- [10] Gedininas C, Wilson JX. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants[J]. J Clin Biochem Nutr, 2008, 42(3): 175-184.
- [11] Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary [J]. Crit Care Med, 2005, 33(10): 2420-2422.
- [12] 杨森,刘玉玉,李淑娟.黄芪注射液对脓毒性休克大鼠循环功能的影响[J]. 河北医药, 2011, 33(12): 1789-1791.
- [13] 魏会平,刘圣君,刘艳凯,等.当归、川芎嗪注射液对失血性休克大鼠血流动力学的影响[J]. 河北北方学院学报, 2008, 25(1): 20-22.
- [14] 胡文学,孟辉,张海伟.大黄素、川芎嗪对家兔低血容量性休克再灌注多脏器功能损害的影响[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2005, 19(5): 398-400.
- [15] 王凤英,李良业,乔若飞,等.肠道净化对重症肺炎患者 IL-8 及内毒素的影响[J]. 江苏中医药, 2012, 44(1): 18-19.
- [16] 王凤英,李良业,韩卢丽,等.中药肠道净化治疗重症肺炎的临床疗效及对 TNF- α 、sICAM-1 的影响[J]. 新中医, 2010, 42(12): 11-12.
- [17] 杨铁柱,李良业,韩卢丽,等.中药肠道去污对创伤后脓毒症患者动脉血乳酸水平、清除率及氧合指数的影响[J]. 新中医, 2014, 46(3): 61-63.
- [18] 杨铁柱,李良业,韩卢丽,等.中西医结合治疗创伤后多器官功能障碍综合征的作用观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 216-219.

(收稿:2013-06-08 修回:2014-09-17)