

益气活血膏方对气虚血瘀型脓毒症患者的临床疗效及对凝血指标的影响

张延君

(郑州市中医院制剂室, 郑州, 450007)

摘要 目的:探讨益气活血膏方对气虚血瘀型脓毒症患者的临床疗效及治疗前后患者凝血指标的变化。方法:选取2014年5月至2016年3月郑州市中医院收治的气虚血瘀型脓毒症患者79例,随机分为观察组($n=40$)与对照组($n=39$),对照组给予常规治疗,观察组在对照组的基础上联合益气活血膏方治疗,2组均连续治疗4周。统计2组临床疗效及临床症状改善情况;检测治疗前后2组血清凝血及抗凝指标水平;评价并比较治疗前后2组健康状况。结果:观察组临床总有效率为87.50%,明显高于对照组的66.67% ($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后对照组仅气短、乏力、舌象等症状积分明显降低($P<0.05$),而观察组气短、乏力、神疲、自汗及舌象等症状积分均明显降低,且显著低于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均明显缩短($P<0.05$),且2组间差异无统计学意义($P>0.05$);2组D-二聚体(D-D)水平明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组血小板(PLT)明显升高,且显著高于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,治疗后2组血清抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)及活化蛋白C(APC)水平均明显升高,APACHE-Ⅱ评分、SOFA评分均明显降低,2组差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:益气活血膏方可显著改善气虚血瘀型脓毒症患者的临床症状,有效调节其凝血因子及抗凝因子水平,促进凝血及抗凝平衡,降低血液黏度,可防止机体出血及血栓形成,疗效显著优于常规西药单用。

关键词 脓毒症;气虚血瘀症;益气活血膏方;凝血;抗凝

Clinical Efficacy of Yiqi Huoxue Plaster in the Treatment of Sepsis Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Pattern and Effects on Coagulation Indicator

Zhang Yanjun

(Drug Preparation Department, Zhengzhou TCM Hospital, Zhengzhou 450007, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of Yiqi Huoxue Plaster in the treatment of sepsis patients with qi deficiency and blood stasis pattern and its effects on coagulation indicator. **Methods:** A total of 79 sepsis patients with qi deficiency and blood stasis pattern who were admitted and treated in Zhengzhou TCM Hospital from May 2014 to March 2016 were selected. All patients were randomly divided into control group ($n=39$) and observation group ($n=40$). The control group was treated with conventional western medicine treatment, while the observation group was treated combined with Yiqi Huoxue Plaster on the basis of conventional treatment. Two groups were treated for 4 weeks continuously. The clinical efficacy and the improvement of clinical symptoms were recorded, and the serum coagulation and anti-coagulation indicators before and after treatment were detected. The physical condition of 2 groups before and after treatment were evaluated and compared. **Results:** The total effective rate of the patients in the observation group (87.50%) was significantly higher than that of the control group (66.67%) ($P<0.05$). Compared with the state before treatment, the symptoms integral of shortness of breath, lack of strength, tongue picture in control group decreased significantly after treatment ($P<0.01$), while the symptoms integral of shortness of breath, lack of strength, mental fatigue, spontaneous sweating and tongue picture in observation group decreased significantly, which was significantly lower than that in control group after treatment ($P<0.01$). Compared with the state before treatment, the APTT and PT of 2 groups shortened significantly after treatment ($P<0.01$), and there was no significant difference ($P>0.05$). The D-D levels of 2 groups decreased significantly, and that of observation group was lower than that of control group ($P<0.01$). The PLT of observation group increased significantly and higher than that of control group ($P<0.05$). Compared with the state before treatment, the levels of AT-Ⅲ and APC of 2 groups increased significantly, while the scores of APACHE and SOFA decreased significantly when compared with before treatment, with significant difference ($P<0.01$). **Conclusion:** Yiqi Huoxue Plaster can significantly improve the clinical symptoms of qi deficiency and blood stasis pattern of sepsis patients, regulate effectively the coagulation and anti-coagulation indicators, promote the blood coagulation and anticoagulation equilibrium, reduce the blood viscosity, and prevent hemorrhage and thrombosis. The clinical efficacy is superior to conventional western medicine alone.

Key Words Sepsis; Qi deficiency and blood stasis pattern; Yiqi Huoxue Plaster; Blood coagulation; Anticoagulation

中图分类号: R289.5; R781.8 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.013

脓毒症是一种临床急危重症患者常见的严重并发症,也是导致多脏器功能障碍综合征及脓毒性休克的重要原因之一,严重威胁人类健康,是现代危重病医学面临的世界性难题^[1-2]。据报道,凝血功能恶化参与脓毒症发生、发展过程,与患者的预后相关^[3-4]。中医学认为,脓症患者发生凝血功能障碍,多属气虚血瘀证,即为气血不畅或血液瘀滞所致的证候,是机体气血、阴阳失衡进展的最终病理结果,因此,及时有效地改善凝血功能障碍是治疗脓症患者的关键^[5]。膏方是由传统中药复方汤剂浓缩后加入胶类和糖类等辅料研制而成,擅补虚、调和气、血、阴、阳、润养五脏六腑,综合治疗气虚血瘀证^[6]。本研究采用益气活血膏方治疗气虚血瘀型脓毒症,旨在探究其临床疗效及对患者凝血功能指标的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2016 年 3 月于本院住院治疗的 79 例气虚血瘀型脓症患者并随机分为对照组($n=39$)和观察组($n=40$),对照组男 21 例,女 18 例;平均年龄(63.2 ± 9.1)岁;原发病类型:血源性感染 11 例,肺部感染 17 例,腹腔感染 5 例,泌尿系统感染 6 例。观察组男 23 例,女 17 例;平均年龄(64.7 ± 9.5)岁;原发病类型:血源性感染 13 例,肺部感染 16 例,腹腔感染 5 例,泌尿系统感染 6 例。2 组基线资料在统计学比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过该院医学伦理委员的审批。

1.2 诊断标准 均符合《2013 年脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[7]及《中药新药临床研究指导原则》^[8]中有关脓毒症及中医气虚血瘀证辨证的相关标准。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;近期末服用过血小板解聚、抗凝类药物或活血化瘀类中药者;患者及家属签署知情同意书者等。

1.4 排除标准 近期接受抗凝治疗者;具有血液系统原发病者;伴有再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮等累及血液系统的自身免疫性疾病者;不能按规定用药并进行各项相关指标检测者;孕妇或哺乳期妇女;合并其他严重性疾病者等。

1.5 脱落与剔除标准 不能按规定治疗方案进行治疗、复查者;治疗期间因发生其他重大疾病或出现严重并发症而终止治疗计划者。

1.6 治疗方法 对照组给予常规治疗:抗感染,平衡水、电解质,机械通气,营养支持等。观察组在对照组的基础上联合益气活血膏方治疗,膏方组成:黄芪 30 g,当归、赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙、陈皮、龟甲胶、鹿角胶、木糖醇各 6 g,制膏后温水调服,分早晚 2 次口服,2 组均连续治疗 4 周。

1.7 观察指标 统计治疗前后 2 组患者临床症状积分变化情况,主要包括气短、乏力、神疲、自汗及舌象等临床症状;检测并比较治疗前后 2 组患者血清血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、D-二聚体(D-D)等凝血指标水平及活化蛋白 C(APC)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)等抗凝指标水平;比较治疗前后 2 组健康状况,主要包括 SOFA 评分及 APACHE-Ⅱ评分。

1.8 疗效判定标准 依据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[9]评估 2 组临床疗效:体温恢复正常,心率及呼吸匀速平稳,呼吸频率 15~20 次/min,血常规、血气分析及凝血功能等均正常,血流动力学稳定为治愈;体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$,心率及呼吸基本恢复正常,血常规、血气分析及凝血功能等均有好转,血流动力学轻度波动,但用药可维持稳定为有效;持续高热,血流动力学严重波动且药物亦不能维持,酸碱平衡失调,生命体征严重不稳定,脏器功能严重减退,发生严重并发症甚至死亡为无效。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 本研究所有数据均经 SPSS 19.0 统计软件进行分析处理,临床症状积分、凝血指标及健康状况评分等计量资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,临床疗效等计数资料均以率表示,进行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组治愈 12 例,有效 23 例,无效 5 例,临床总有效率 87.50% (35/40),对照组治愈 8 例,有效 18 例,无效 13 例,临床总有效率 66.67% (26/39),观察组总有效率较对照组显著升高($P<0.05$)。

2.2 2 组临床症状积分比较 与治疗前比较,治疗后对照组仅气短、乏力、舌象等症状积分明显降低($P<0.05$),而观察组气短、乏力、神疲、自汗及舌象等症状积分显著下降,且下降幅度明显大于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	气短	乏力	神疲	自汗	舌象
对照组($n=39$)					
治疗前	4.30 ± 1.12	4.94 ± 1.09	5.03 ± 1.14	3.81 ± 1.04	4.58 ± 1.03
治疗后	3.62 ± 0.98 *	3.57 ± 0.96 *	4.56 ± 0.99	3.45 ± 0.96	3.86 ± 1.01 *
观察组($n=40$)					
治疗前	4.33 ± 1.08	5.01 ± 1.11	5.08 ± 1.07	3.79 ± 1.03	4.61 ± 0.94
治疗后	1.78 ± 0.86 * Δ	1.23 ± 0.95 * Δ	2.01 ± 0.91 * Δ	1.01 ± 0.88 * Δ	1.99 ± 0.95 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2 组凝血指标比较 与治疗前比较,治疗后 2 组 APTT、PT 均明显缩短,且 2 组间无显著差异($P<0.05$);2 组 D-D 水平明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组 PLT 升高,且显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($1 \times 10^9/L$)	APTT(s)	PT(s)	D-D(mg/L)
对照组($n=39$)				
治疗前	127.8 ± 25.3	48.9 ± 13.4	16.7 ± 3.2	2.0 ± 0.7
治疗后	130.3 ± 22.4	34.6 ± 9.8 *	12.8 ± 2.6 *	1.2 ± 0.4
观察组($n=40$)				
治疗前	127.3 ± 26.4	51.4 ± 14.7	17.3 ± 3.7	2.1 ± 0.6
治疗后	141.9 ± 26.7 * Δ	31.2 ± 9.7 *	11.9 ± 2.3 *	0.9 ± 0.3 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.4 2 组抗凝指标比较 治疗后 2 组血清 AT-Ⅲ及 APC 水平均较治疗前升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组抗凝指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AT-Ⅲ(mg/L)	APC(pg/mL)
对照组($n=39$)		
治疗前	167.8 ± 22.9	1603.3 ± 265.4
治疗后	207.6 ± 23.1 *	2048.5 ± 257.9 *
观察组($n=40$)		
治疗前	169.9 ± 24.2	1617.4 ± 267.1
治疗后	229.7 ± 24.6 * Δ	2299.2 ± 274.9 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表 4 2 组 SOFA 评分与 APACHE-Ⅱ评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	APACHE-Ⅱ评分	SOFA 评分
对照组($n=39$)		
治疗前	26.7 ± 5.1	9.9 ± 2.3
治疗后	21.1 ± 4.6 *	6.3 ± 1.9 *
观察组($n=40$)		
治疗前	27.1 ± 5.3	10.3 ± 2.5
治疗后	16.3 ± 4.9 * Δ	5.2 ± 1.6 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.5 2 组 SOFA 评分与 APACHE-Ⅱ评分比较 与治疗前比较,治疗后 2 组 APACHE-Ⅱ评分、SOFA 评

分均明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

以往人们对脓毒症的治疗重在抑制机体炎症反应及抗感染,包括使用各种致炎因子的特异性抑制剂、糖皮质激素及抗生素等,但均未能取得预期效果,内外毒素中和抗体治疗也宣告失败,导致脓毒症病死率逐年上升,因此单纯西医治疗脓毒症很难达到令人满意的疗效^[10-11]。从中医学角度分析,脓毒症多属于气虚血瘀证。中医学理论研究也表明,气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀,气虚则无力推动,血滞不行则可成血瘀。因此脓毒症的主要病因为正气亏虚,毒邪入侵;病机为血瘀,故以“活血通络、补益正气、驱除毒邪”等为治疗原则^[12-13]。

凝血功能障碍是脓毒症患者的主要致病因素之一。益气活血膏方中重用黄芪,为君药,可大补元气;当归为君药,可养血活血;赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙等为佐药,可通络止痛、活血祛瘀;加以陈皮、龟甲胶、鹿角胶、木糖醇炼制成膏状。其中陈皮可和胃调中、理气化湿;龟甲胶可滋养阴液;鹿角胶可温阳驱寒。全方补而不滞、温而不燥,阳气生化无穷、阴血泉源不竭,从根本上纠正气虚血瘀证患者身体功能低下、气血阴阳失调、脏腑功能紊乱的状态。本研究中治疗后观察组临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义,治疗后对照组仅气短、乏力、舌象等症状积分明显降低,而观察组气短、乏力、神疲、自汗及舌象等症状积分均明显降低,且显著低于对照组。APACHE-Ⅱ是重症医学中最具权威的危重病病情评价系统,APACHE-Ⅱ评分越高,则病情越重,死亡风险越大;SOFA 评分可间接反映脓毒症的病情演变,客观评价治疗干预效果。本研究中治疗后 2 组 APACHE-Ⅱ评分、SOFA 评分均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组,与郭楠等^[14]研究结果相似。提示益气活血膏方可明显改善气虚血瘀型脓毒症患者的临床症状,延缓病情进展,提高

临床治疗效果。

益气活血膏方在抗炎的同时,可纠正机体凝血及抗凝因子异常,改善患者预后。有研究显示,益气活血膏方可显著改善气虚血瘀证患者的凝血指标,且具有明显的促纤溶的作用,安全性较高。益气活血膏方可显著改善气虚血瘀证患者血黏度,降低红细胞聚集性,改善机体微循环、有效预防血栓形成。PLT、APTT、PT、D-D 是最主要的凝血功能监测指标。其中 PLT 可参与生理止血过程,但也可黏附、聚集形成血栓。大部分脓毒症患者表现为 PLT 明显降低;APTT 及 PT 是内源性及外源性凝血活性的评价指标,脓毒症患者早期便表现出 APTT、PT 延长;D-D 是纤维蛋白降解产物,是继发性纤溶的敏感特异标志^[15]。本研究中治疗后 2 组 APTT、PT 均明显缩短,且 2 组差异无统计学意义;2 组 D-D 水平明显降低,且观察组显著低于对照组;观察组 PLT 明显升高,且显著高于对照组,与洪峰等^[16]报道一致。提示益气活血膏方可轻度延长凝血时间,降低出血风险,还可促进纤溶,改善血液高凝状态。AT-Ⅲ 及 APC 是机体重要的抗凝因子,APC 通过抑制凝血因子 Va、VⅢa 的活性,起到抗凝作用;AT-Ⅲ 可灭活人体大部分凝血酶,其缺乏是血栓形成的重要原因,两者均与脓毒症患者的病死率密切相关^[17]。本研究中治疗后 2 组血清 AT-Ⅲ 及 APC 水平均较治疗前明显升高,且观察组显著高于对照组,提示益气活血膏方更有助于改善机体抗凝指标水平,有效防止血栓形成。

综上所述,益气活血膏方治疗气虚血瘀型脓毒症患者可有效改善其临床症状,降低血液黏度,可防止机体出血并有效防止血栓形成,从而延缓病情进展,疗效显著优于常规西药单用,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 曾文美,毛璞,黄勇波,等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):118-123.

[2] Kohji Okamoto, Toshihisa Tamura, Yusuke Sawatsubashi. Sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. J Intensive Care, 2016, 2(1):43-47.

[3] 张平平,王庆树,李志军,等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):198-200.

[4] 钟声健,张春宝,胡军涛,等. 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(2):153-158.

[5] 蔡桦杨,黄威,刘云涛. 益气活血法配合西医疗法干预脓毒症气虚血瘀证的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(10):2635-2636.

[6] 薛彩红. 近 10 年膏方的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2014,30(11):196-198.

[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):194-197.

[8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:55-58.

[9] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社,1987:1084-1086.

[10] 奚小土,曾瑞峰,丁邦哈,等. 脓毒症中西医结合的临床困惑与思考[J]. 中国中医急症,2016,25(7):1323-1325.

[11] 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.

[12] 巩美色,刘保社,段淑琴,等. 脓毒症凝血功能障碍患者中医证型与预后相关性研究[J]. 中国中医急症,2016,25(10):1934-1936.

[13] 洪峰. 益气活血解毒法对脓毒症凝血指标影响的临床研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2015.

[14] 郭楠,刘清泉,江其敏,等. 基于气血相关理论脓毒症凝血功能障碍临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(18):145-147.

[15] Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection[J]. Heart Lung, 2010, 38(10):31-36.

[16] 洪峰,俞兴群. 益气活血法对气虚血瘀型脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 中医药临床杂志,2016,5(5):687-690.

[17] 陈伟,胡志华,陈勉. 脓毒症患者血浆中抗 AT-Ⅲ 水平测定的临床意义[J]. 海南医学院学报,2015,21(8):1060-1061.

(2017-03-27 收稿 责任编辑:杨觉雄)