

# 四逆汤对脓毒性休克患者目标导向性治疗和血清炎性因子的影响

孙志祥 郭琳琳 田野

(重庆市开州区人民医院急诊科,重庆,405400)

**摘要** 目的:观察四逆汤对脓毒性休克目标导向性治疗的影响,同时分析对部分血清炎性因子的影响。方法:选取2013年3月至2016年2月重庆市开州区人民医院收治的适合进行目标导向性治疗的脓毒性休克患者90例,随机分为观察组和对照组,每组45例。观察组患者接受目标导向性治疗和四逆汤;对照组仅接受目标导向性治疗。比较2组患者中医证候,达标所需时间、参数以及部分血清炎性反应指标等。结果:观察组中医证候效果优于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后达标目标所需要时间分别为 $(4.13 \pm 2.10)$ d、 $(8.45 \pm 1.89)$ d,观察组达标时各参数均显著高于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后炎性因子有所下降,与对照组比较,观察组治疗后炎性因子水平更低( $P < 0.05$ )。结论:四逆汤能有效地脓毒性休克目标导向性治疗其作用机制可能与降低TNF- $\alpha$ 、IL-8等血清炎性因子表达有关。

**关键词** 四逆汤;脓毒性休克;目标导向性治疗;炎性因子;TNF- $\alpha$ ;IL-8;疗效;抗炎效应

## Observation on Goal-directed therapy (GDT) of Sini Decoction on Septic Shock and its Mechanism

Sun Zhixiang, Guo Linlin, Tian Ye

(Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical curative effect of Sini decoction on Septic shock with Goal-directed therapy (GDT), at the same time analyze the influence on the hematology inflammatory indexes. **Methods:** A total of 90 cases of septic shock patient in our hospital from March 2013 to February 2016 were included in the study, and randomly divided into the control group and the observation group, with 45 cases in each group. The control group accepted basic treatment. Besides, the observation group was treated combined with Sini decoction on the basis treatment of the control group. The clinical syndrome integrals, time of meeting the standard, CVP, MAP, TNF- $\alpha$  and IL-10 changes in serum concentration levels of two groups before and after treatment were observed. **Results:** 1) The improvement of TCM syndrome integrals of observation group was more significantly than the control group ( $P < 0.05$ ). 2) The time of meeting the standard in observation group and treatment group were  $(4.13 \pm 2.10)$  d and  $(8.45 \pm 1.89)$  d respectively. The index of the observation group was higher than the control group at the time of meeting the standard ( $P < 0.05$ ). The downward trend of the observation group was more obvious when compared with the control group, and the statistical differences were significant ( $P < 0.05$ ). 3) Detected by ELISA test, TNF- $\alpha$  and IL-10 levels of the two groups of the patient decreased after treatment with significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The modified Sini decoction can effectively treat septic shock patient, and the mechanism may related to the reduction of inflammation level.

**Key Words** Modified Sini decoction; Septic shock; Goal-directed therapy (GDT); Inflammatory factors; TNF- $\alpha$ ; IL-8; Efficacy; Anti-inflammatory effect

中图分类号:R289.5;R631 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.014

脓毒症指细菌或其他感染引起的严重全身炎性反应。脓毒症性休克是指由于脓毒症通过严重的炎性反应所导致低血压、休克状态,严重时可危及生命<sup>[1]</sup>。其特征为:常常伴有多器官功能障碍、微组织灌注不良或低血压状态(中心静脉压、平均动脉压等)<sup>[2]</sup>。目标导向性治疗(Goal-directed Therapy, GDT)其定义是以提高心输出量、组织氧供为治疗目标的方法。该方法的目的在于通过血管活性药物及

提供组织氧供,使得心血管相关方面指标及组织氧供(中心静脉压、平均动脉压及血红蛋白等)提高到预先指定的水平<sup>[3]</sup>。

中医学中无“脓毒症”这一病名,其脓毒症病因病机较复杂(常见的有六淫、戾气、虫兽、金刃、毒物等)。现代中医学者通过研究临床症状、疾病发展、预后、转归等,将其归入温病、伤寒等范畴,而将脓毒症休克归属“脱证”“厥证”,机制为邪毒侵犯,正邪

交争、故而致正气耗伤、邪毒阻滞、正虚邪实<sup>[4]</sup>。本研究以目标导向性治疗脓毒性休克,加之中药四逆汤,研究该汤药对休克复苏治疗是否有效。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年3月至2016年2月ICU收治的脓毒性休克患者90例,采用数字随机法将患者随机分为对照组及观察组。观察组45例,男24例,女21例,年龄20~65岁,平均年龄(49.31±8.24)岁。对照组45例,男28例,女17例,年龄22~63岁,平均年龄(47.42±6.27)岁。2组患者在年龄、性别、入组前补液量、感染位置(肺部、腹腔等,以肺部为主)等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经伦理委员会批准(伦理批件号:2013XB768)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照2000年制定《中国急重症防治指南》中关于脓毒性休克的诊断标准<sup>[5]</sup>,就诊于急诊且年龄≥18周岁的成人于6h内推测或是确诊为感染,同时确诊为全身炎症反应综合征或经输液治疗后血压难以恢复的难治性低血压,平均动脉压<65 mmHg和(或)收缩压<90 mmHg;1h内经静脉途径补液量达1L及以上,虽然复苏,仍可诊断;高乳酸血症,血乳酸水平≥4 mmol/L。中医诊断标准参照根据国家中医药管理局在2002年颁布的《中药新药临床研究指导原则》制定出中医诊断标准和疗效评定的标准<sup>[4]</sup>:上气急促短暂,神志昏迷,大汗淋漓,四肢冰冷,脉搏微弱,舌质淡白,可谓阳气暴脱证;呼吸微小薄弱,精神不振,二便不能自主,舌质淡白,气息及脉搏微弱,可谓之阳气虚脱证。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)年龄20~65岁者;3)可配合服用中药者;4)患者和其家属对本研究知情同意,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)病情严重,不宜采用早期目标导向治疗(EGDT)方案进行过于积极治疗;2)无需进行复苏者;3)EGDT方案未于随机分组后1h内进行;4)EGDT方案未于6h内完成;需即刻进行外科手术;5)心律失常严重者;血流动力学不稳定,如存在出血等倾向等;6)癫痫或中风患者;7)急性冠状动脉综合征患者;8)有艾滋病病史等。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 2组患者均接受EGDT方案进行复苏治疗。具体为:随机化方案后的下一整个小时后

的第1个小时内(例:9:24执行随机分组,11:00即为第1个小时内)应放入中心静脉导管以便可以持续监测ScvO<sub>2</sub>。复苏目标为:中心静脉压(CVP):8~12 mmHg;收缩压(SBP)>90 mmHg;平均动脉压(MAP):≥65 mmHg;中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)≥0.70;每小时尿量≥0.5 mL/kg<sup>[6]</sup>。观察组在对照组治疗基础上加用四逆汤:附子5g、干姜9g、甘草6g制成水煎剂后服用。

1.7 观察指标 观察中医证候评分、达标所需时间、血清炎症反应因子TNF-α、IL-10等。2组患者于治疗前后的空腹状态下、清晨7:00取肘静脉血5mL,血标本以3000 r/min、离心15 min,所得血液标本均根据同一个厂家的试剂盒进行测定。TNF-α、IL-10采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)(美国Endogen公司产品)测定原理。抗人TNF-α、IL-10的单克隆抗体包被于酶标板上,随后加入待测物质,待检测物可与板上的抗体结合,随后再加入生物素检测抗体,两抗体与标本中的待测物质均紧密结合,所形成的复合物同时结合于酶标板上,剩余未结合的游离的成分经磷酸盐缓冲液(PBS)洗去。随后再加入亲和素,其上标记有辣根过氧化物酶,亲和素与抗体上的生物素特异性紧密结合,结合一段时间后,用PBS洗去未结合的部分。最后加入显色剂,并将反应体系置于450~570 nm处检查吸光度(A)值,待检测物质的浓度正比于A值,通过标准样品绘制相应标准曲线或相应方程,将待测物的A值带入数值或曲线中求出标本中待测物质的浓度。

1.8 疗效判定标准 证候疗效标准<sup>[7]</sup>如下:显效:中医学的证候比之前有缓解,证候积分降低超过70%者;有效:中医学的证候均有缓解,证候积分降低了超过30%者;无效:中医学的证候并没有好转甚至加重,证候积分降低少于30%者。

1.9 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,同时进行 $t$ 检验;计数资料以率表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验;不符合正态分布的资料予秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组有效率比较 观察组的有效率86.67%,对照组的有效率71.11%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 2组达到治疗目标相关参数比较 与对照组比较,观察组在治疗后达目标所需要的时间显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组达标时CVP、MAP、PaO<sub>2</sub>/



表4 2组治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IL-10 比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	TNF- $\alpha$	IL-10
观察组( $n=45$ )		
治疗前	379.2 $\pm$ 26.9	48.23 $\pm$ 32.1
治疗后	129.8 $\pm$ 12.2 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	15.67 $\pm$ 8.6 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
对照组( $n=45$ )		
治疗前	378.4 $\pm$ 27.2	46.51 $\pm$ 30.2
治疗后	164.8 $\pm$ 15.8 <sup>*</sup>	28.9 $\pm$ 17.7 <sup>*</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P <$

0.05

炎症反应因子级联“瀑布式”释放,炎症反应细胞如巨噬细胞、中性粒细胞等迅速浸润、扩散,血管内皮细胞合成极强的缩血管物质,血管强烈收缩,血液淤滞,血氧交换受阻;内外毒素等引起炎症因子增多,白介素,致热因子等进一步导致血液浓缩,淤滞,影响组织血液循环,这些损伤因子及细胞等累积器官系统,最终参与脓毒性休克等的发生发展<sup>[14-15]</sup>。由于组织低灌注、氧供减少会刺激血管内皮细胞产生大量缩血管物质,导致组织损害进一步加重。病原微生物及内外毒素还进一步激发免疫反应,造成免疫功能紊乱进而可能进一步加重疾病的发展,如脂多糖(LPS)会刺激组织细胞,通过胞核内信号通路激活核因子- $\kappa$ B,该通路激活后,产生 TNF- $\alpha$ 、IL-10、干扰素-1(IFN-1)等多种致炎因子,T淋巴细胞等多种免疫细胞,最终参与机体炎症反应<sup>[13]</sup>。本研究发现,观察组采用四逆汤治疗后,其抗炎性反应效果显著改善,优于对照组。

本研究样本量偏小且为单中心研究,今后有条件可采取更深入范围更广的研究,对该方的作用效果及作用机制做进一步的深入探讨,以为指导我们目前的临床用药做准备。

综上所述,四逆汤对脓毒性休克目标导向治疗具有强化功能,机制可能与四逆汤等抗炎机制相关<sup>[16-17]</sup>。

#### 参考文献

- [1]田慈,谢苗荣.脓毒症心肌损伤机制的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2013,12(2):148-150.  
[2]陈艳明,王士雯.脓毒症时心功能损害机制的研究进展[J].心脏

杂志,2009,21(1):122-123.

- [3]孙薇,袁宏勋,安友仲.早期目标导向治疗应用于严重脓毒症和脓毒性休克的研究进展[J].中华烧伤杂志,2016,32(5):289-292.  
[4]李志军.“三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2012,18(6):553-554.  
[5]李红.不同时机进行早期目标导向治疗对脓毒性休克预后的影响[J].新乡医学院学报,2014,31(9):745-746.  
[6]Delinger R P,Carlet J M,Masur H,et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med,2004,32(6):858-73.  
[7]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社.2002:53-60.  
[8]张东,李洪祥,李晶,等.严重脓毒症和脓毒症休克患者心肌肌钙蛋白I的变化及临床意义[J].实用医学杂志,2011,27(1):49-51.  
[9]陈军,刘艳艳,温振杰. PICCO 在脓毒性休克患者早期液体复苏治疗中的有效性探究[J].现代诊断与治疗,2015,26(12):2771-2772.  
[10]杨春燕,张国升,李启照,等.四逆汤的化学成分及药用价值研究[J].赤峰学院学报:自然科学版,2014,30(17):12-13.  
[11]冯秋荣,李必坚,杨西晓.四逆汤的现代药理及作用机制研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):239-240.  
[12]中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会,中国中西医结合学会急救医学专业委员会.脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J].中华急诊医学杂志,2007,16(8):797-798.  
[13]刘健,陈兵,王洪霞,等.危重病患者 SIRS 期细胞因子水平与 A-PACHE II 评分相关性研究[J].天津医药,2002,30(6):339-340.  
[14]Warshaw AL. Improving the treatment of necrotizing pancreatitis--a step up[J]. N Engl J Med,2010,362(16):1535-1537.  
[15]Zhu S,Li W,Ward MF,et al. High mobility group box 1 protein as a potential drug target for infection-and injury-elicited inflammation[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2010,9(1):60-72.  
[16]Fossati S,Chiarugi A. Relevance of high-mobility group protein box 1 to neurodegeneration[J]. Int Rev Neurobiol,2007,82(2):137-144.  
[17]Jiang CF,Shiau YC,Ng KW,et al. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis[J]. J Chin Med Assoc,2004,67(9):442-6.

(2017-10-19 收稿 责任编辑:杨觉雄)