

中医辨证施治联合标准集束化方案治疗脓毒性休克患者的临床疗效

李梅玲¹ 潘婷婷¹ 吕玲玲² 张惟郁² 谭若铭¹ 刘召军¹ 王晓丽¹ 李磊¹
刘嘉琳¹ 郑岚² 瞿洪平¹

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科 200025; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科 200025

通信作者: 瞿洪平, Email: hongping_qu0412@hotmail.com

【摘要】 目的 评估中医辨证定量评分系统是否有效可行, 观察中医辨证施治联合标准集束化方案治疗脓毒性休克患者的临床疗效。方法 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择2016年1月1日至2017年12月31日上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科(ICU)收治的脓毒性休克患者, 通过中医辨证符合急性虚证, 按随机数字表法分为对照组和参附组。两组均早期应用标准化集束化治疗; 参附组在此基础上联合参附注射液60 mL静脉滴注, 持续7 d。应用中医脱证症状分级评分法评估两组患者临床疗效, 并比较两组循环和组织灌注、病情严重程度、器官功能、炎症反应、辅助治疗使用情况及28 d病死率。结果 共50例脓毒性休克患者纳入分析, 对照组和参附组各25例。参附组患者中医证候评分显效率较对照组明显升高[60.0% (15/25)比16.0% (4/25), $P < 0.01$]。两组治疗前各项观察指标比较差异均无统计学意义。治疗后, 两组观察指标均改善; 与对照组相比, 参附组患者平均动脉压(MAP)升高幅度更大[mmHg (1 mmHg=0.133 kPa): 13.0 (2.5, 28.5)比6.0 (0, 13.5)], 血乳酸(Lac)和降钙素原(PCT)下降幅度更大[Lac (mmol/L): 0.8 (0.1, 3.7)比0.5 (-0.6, 1.7), PCT ($\mu\text{g/L}$): 2.0 (0.7, 32.3)比0 (-1.8, 3.8)], 活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短幅度更大[s: 8.5 (0, 12.9)比0 (-7.2, 10.0)], 白细胞介素(IL-2受体、IL-6)水平下降幅度更大[IL-2受体 (ng/L): 1 031.0 (533.0, 1 840.0)比525.5 (186.0, 1 166.8), IL-6 (ng/L): 153.1 (21.4, 406.8)比35.1 (16.3, 110.1)], 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者血管活性药物使用时间、机械通气时间、病情严重程度及28 d病死率比较差异均无统计学意义; 但参附组患者血管活性药物使用时间较对照组有缩短趋势($d: 5.48 \pm 4.81$ 比 8.28 ± 7.83), 28 d病死率有下降趋势[8.0% (2/25)比20.0% (5/25)]。结论 中医证候评分有助于中医辨证施治的疗效评估, 临床应用有效可行。中医辨证施治联合标准集束化方案治疗脓毒性休克患者中医证候明显改善, 同时可明显改善循环、组织灌注及凝血功能, 并显著减轻炎症反应。

【关键词】 中医; 辨证施治; 参附注射液; 感染性休克; 中医证候评分; 炎症

基金项目: 上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-2-12); 上海市中西医临床协作试点建设项目[Z Y (2018-2020)-FWTX-1108]

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, 注册号: ChiCTR1800020435

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.011

Effect of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and standard bundle therapy in patients with septic shock

Li Meiling¹, Pan Tingting¹, Lyu Lingling², Zhang Weiyu², Tan Ruoming¹, Liu Zhaojun¹, Wang Xiaoli¹, Li Lei¹, Liu Jialin¹, Zheng Lan², Qu Hongping¹

¹Department of Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Qu Hongping, Email: hongping_qu0412@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate an effective and feasible quantitative evaluation table of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation, and to observe the effect of combination of TCM syndrome differentiation and standard bundle therapy in patients with septic shock. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. The septic shock patients with acute deficiency syndrome admitted to department of critical care medicine of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 1st, 2016 to December 31st, 2017 were enrolled. The patients were randomly divided into control group and Shenfu group. The patients in both groups received early application of standardized bundle therapy; those in Shenfu group received 60 mL Shenfu injection infusion in addition for 7 days. The TCM syndrome score was evaluated by classification and scoring method of TCM symptoms. The circulation and tissue perfusion, severity of disease, organ function, inflammation response, adjuvant treatment and 28-day mortality were compared between the two groups. **Results** A total of 50 patients with septic shock were enrolled in the analysis, 25 in control group and 25 in Shenfu group. The markedly effective rate of TCM symptoms score in

Shenfu group was significantly higher than that in control group [60.0% (15/25) vs. 16.0% (4/25), $P < 0.01$]. There was no significant difference in all parameters before treatment between the two groups. After treatment, the observation indexes of both groups were improved. Compared with control group, the mean arterial pressure (MAP) in Shenfu group increased more significantly [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 13.0 (2.5, 28.5) vs. 6.0 (0, 13.5)], the lactate (Lac) and procalcitonin (PCT) decreased more significantly [Lac (mmol/L): 0.8 (0.1, 3.7) vs. 0.5 (-0.6, 1.7), PCT ($\mu\text{g/L}$): 2.0 (0.7, 32.3) vs. 0 (-1.8, 3.8)], activated partial thromboplastin time (APTT) was shortened more significantly [s: 8.5 (0, 12.9) vs. 0 (-7.2, 10.0)], and interleukins (IL-2 receptor and IL-6) levels decreased more significantly [IL-2 receptor (ng/L): 1 031.0 (533.0, 1 840.0) vs. 525.5 (186.0, 1 166.8), IL-6 (ng/L): 153.1 (21.4, 406.8) vs. 35.1 (16.3, 110.1)] with significant differences (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the use time of vasoactive drugs, duration of mechanical ventilation, severity of the disease or 28-day mortality between the two groups. However, the use time of vasoactive drugs in Shenfu group was shorter than that in control group (days: 5.48 ± 4.81 vs. 8.28 ± 7.83), and the 28-day mortality was decreased [8.0% (2/25) vs. 20.0% (5/25)].

Conclusions TCM syndrome score is helpful to evaluate the effect of TCM syndrome differentiation and treatment, and it is effective and feasible in clinical application. Septic shock patients treated with TCM syndrome differentiation and treatment combined with standard bundle therapy were significantly improved in circulation, tissue perfusion, coagulation function and inflammation reaction.

[Key words] Traditional Chinese medicine; Syndrome differentiation; Shenfu injection; Septic shock; Traditional Chinese medicine syndromes score; Inflammation

Fund program: Special Project of Integrating Traditional Chinese and Western Medicine of General Hospitals in Shanghai (ZHY-Y-ZXYJH-ZX-2-12); Pilot Project of Clinical Cooperation of Traditional Chinese and Western Medicine in Shanghai [ZY(2018-2020)-FWTX-1108]

Trial Registration: Chinese Clinical Trials Registry, ChiCTR1800020435

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.07.011

脓毒性休克是重症医学科(ICU)常见疾病,具有高病死率、高治疗费用的特点。西医标准集束化治疗方案可降低其病死率,但仍高达30%。在中医治疗中,参附汤的各种现代制剂被用于改善休克,但已有研究缺乏严谨性,且结论不一致。本研究拟针对经中医辨证符合急性虚证并确诊为脓毒性休克的患者早期应用标准集束化治疗联合参附注射液,评估患者的临床预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:采用前瞻性随机对照研究方法,选择2016年1月1日至2017年12月31日上海交通大学医学院附属瑞金医院ICU收治的脓毒性休克患者。

1.1.1 入选标准:①存在难以纠正的低血压〔在60 min内静脉补液不少于1 000 mL后,动脉收缩压(SBP) < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或平均动脉压(MAP) < 65 mmHg〕或者低灌注〔血乳酸(Lac) \geq 4 mmol/L〕;②符合脓毒症诊断标准^[1]。

1.1.2 排除标准:①年龄 < 18岁;②妊娠期;③存在急性脑血管疾病、急性冠脉综合征、急性肺水肿、哮喘急性发作、严重心律失常、癫痫、药物中毒、烧伤或外伤;④存在由于消化道活动性出血造成的血流动力学不稳定;⑤存在明确的免疫缺陷疾病或其他明确的免疫抑制状态;⑥需要立即手术;⑦不完全接受各项标准集束化治疗方案;⑧同时参加其他临床治疗研究;⑨无法在确诊脓毒性休克24 h内

接受和签署知情同意告知书。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准并遵循《赫尔辛基宣言》,经过医院伦理委员会制定的伦理学标准(审批号:2015-108),并已在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1800020435)。患者或家属对研究方案知情同意。

1.2 研究分组:在患者确诊24 h内进行中医脱证症状分级评分^[2],由中医医师负责辨证,对于符合急性虚证的患者签署知情告知书后,根据随机数字表法分配进入参附联合标准集束化方案治疗组(参附组)或单纯标准集束化方案治疗组(对照组)。

1.3 治疗方法:对照组按2012年版“拯救脓毒症运动”(SCC)指南进行标准集束化治疗^[1]。参附组除标准集束化治疗外,在确诊24 h内每日静脉滴注参附注射液(华润三九药业有限公司)60 mL加入5%葡萄糖注射液或生理盐水,持续7 d。

1.4 观察指标

1.4.1 中医疗效评估:治疗7 d根据中医脱证症状分级评分判定疗效。①显效:主要和次要症状基本或完全消失,治疗后中医证候评分0分或降低 \geq 70%;②有效:治疗后中医证候评分降低 \geq 30%且<70%;③无效:治疗后中医证候评分降低不足30%;④加重:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,中医证候评分超过治疗前。

1.4.2 西医疗效评估:治疗前及治疗3 d或7 d监测急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、

序贯器官衰竭评分(SOFA)、MAP、实验室指标〔Lac、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)〕、炎症因子〔肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-2受体、IL-6、IL-8、IL-10)〕、免疫球蛋白全套,并计算治疗前后的差值。

1.4.3 预后评估: 血管活性药物使用时间、机械通气时间、28 d病死率等。

1.5 统计学分析: 用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料呈正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 *t* 检验;非正态分布以中位数(四分位数)〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕表示,采用秩和检验。计数资料以频数(%)描述,采用连续 χ^2 检验校正或 Fisher 确切概率法。双侧检验取 0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1): 研究期间共收治脓毒性休克患者 62 例,排除非急性虚证 9 例,拒绝签署知情同意书 3 例,最终 50 例患者纳入分析。50 例患者中男性 30 例,女性 20 例;年龄(68.24 \pm 15.02)岁;腹腔感染 31 例,血流感染 9 例,肺炎 8 例,皮肤软组织感染 1 例,泌尿系感染 1 例。参附组及对照组各 25 例,两组性别、年龄及入院时危重程度评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 中医疗效(表2): 参附组中医证候评分显效率较对照组明显升高,加重率明显下降(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同治疗方案两组脓毒性休克患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	入院时 APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	入院时 SOFA(分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
对照组	25	17	8	68.84 \pm 15.80	24.68 \pm 6.19	12.68 \pm 4.48
参附组	25	13	12	67.64 \pm 14.49	25.28 \pm 7.33	13.04 \pm 4.65

注:对照组给予标准集束化治疗方案,参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液;APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分

表 2 不同治疗方案两组脓毒性休克患者中医证候评分临床疗效比较

组别	例数(例)	临床疗效〔例(%)〕			
		显效	有效	无效	加重
对照组	25	4(16.0)	12(48.0)	1(4.0)	8(32.0)
参附组	25	15(60.0) ^a	6(24.0)	2(8.0)	2(8.0) ^b

注:对照组给予标准集束化治疗方案,参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液;与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.3 西医疗效

2.3.1 循环、组织灌注、凝血功能及炎症反应(表3): 两组治疗前各项指标差异无统计学意义。治疗 3 d,两组各项指标均明显改善,以参附组 MAP、Lac、PCT、APTT 改善更为显著(均 $P < 0.05$);而两组患者 CPR、PT 差值比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3.2 炎症因子及免疫指标(表4~5): 两组治疗前炎症因子和免疫指标比较差异均无统计学意义。治疗 7 d,两组炎症因子水平均降低,以参附组 IL-2 受体及 IL-6 下降更为显著(均 $P < 0.05$);两组免疫球蛋白变化不明显。

表 3 不同治疗方案两组脓毒性休克患者治疗前后 MAP 及实验室指标变化比较〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕

组别	时间	例数(例)	MAP(mmHg)	Lac(mmol/L)	PCT(μ g/L)	CRP(mg/L)	PT(s)	APTT(s)
对照组	治疗前	25	70.0(58.5, 76.0)	3.4(2.4, 4.7)	4.1(1.4, 11.0)	10.0(5.2, 20.3)	15.3(13.7, 18.5)	41.3(34.9, 52.7)
	治疗 3 d	25	77.0(70.0, 85.0) ^a	2.7(1.6, 3.8)	1.9(0.9, 8.4)	9.1(5.3, 18.2)	14.8(13.6, 17.1)	41.0(36.7, 45.4)
	差值	25	6.0(0 , 13.5)	0.5(-0.6, 1.7)	0 (-1.8, 3.8)	1.2(-5.9, 7.1)	0.4(-0.6, 2.7)	0 (-7.2, 10.0)
参附组	治疗前	25	70.0(60.0, 80.0)	3.4(2.6, 5.8)	4.5(2.0, 65.7)	14.8(6.7, 17.5)	16.4(14.2, 19.2)	43.2(36.1, 61.6)
	治疗 3 d	25	85.0(80.0, 90.0) ^a	2.4(1.6, 3.0) ^a	2.2(0.6, 11.6) ^a	9.7(3.9, 15.0)	14.4(12.6, 15.9) ^a	35.3(33.3, 50.0) ^a
	差值	25	13.0(2.5, 28.5) ^b	0.8(0.1, 3.7) ^b	2.0(0.7, 32.3) ^b	1.6(-1.7, 7.4)	2.2(-0.1, 5.2)	8.5(0 , 12.9) ^b

注:对照组给予标准集束化治疗方案,参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液;MAP 为平均动脉压, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间;1 mmHg=0.133 kPa;与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$

表 4 不同治疗方案两组脓毒性休克患者治疗前后炎症因子变化比较〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕

组别	时间	例数(例)	IL-1 β (ng/L)	IL-2受体(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	25	5.0(5.0, 5.1)	904.0(759.0, 1 682.0)	89.3(32.0, 135.0)	360.0(84.6, 1 024.0)	6.6(5.0, 11.8)	15.8(9.6, 28.0)
	治疗 7 d	25	5.0(5.0, 5.3)	848.0(386.2, 1 218.0)	28.7(6.1, 71.1) ^a	574.0(58.9, 607.0)	6.7(5.0, 11.6)	14.1(10.3, 19.4)
	差值	25	0 (-0.1, 0)	525.5(186.0, 1 166.8)	35.1(16.3, 110.1)	574.0(28.9, 1 582.0)	4.6(1.0, -26.9)	6.7(4.1, 18.5)
参附组	治疗前	25	5.0(5.0, 5.0)	2 058.0(1 476.0, 2 378.0)	67.4(31.3, 198.8)	139.0(56.0, 423.2)	8.7(21.7, 6.4)	15.3(12.9, 26.1)
	治疗 7 d	25	5.0(5.0, 5.0)	1 169.5(413.2, 1 738.8) ^a	24.5(7.4, 49.7) ^a	85.6(20.2, 319.5)	5.0(5.0, 16.4)	12.8(8.0, 24.3)
	差值	25	0 (0 , 0)	1 031.0(533.0, 1 840.0) ^b	153.1(21.4, 406.8) ^b	141.0(48.4, 580.0)	4.5(1.9, 13.1)	12.0(2.7, 17.7)

注:对照组给予标准集束化治疗方案,参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液;IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 为白细胞介素, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ;与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$

表5 不同治疗方案两组脓毒性休克患者治疗前后免疫指标变化比较 [M(Q_L, Q_U)]

组别	时间	例数 (例)	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
对照组	治疗前	25	10.7(9.0, 13.2)	1.8(1.4, 3.5)	0.6(0.5, 0.8)
	治疗7d	25	11.2(9.8, 16.4)	2.4(1.2, 3.6)	0.7(0.6, 1.2)
	差值	25	1.2(0, 4.0)	0.6(0, 0.9)	0.2(0, 0.4)
参附组	治疗前	25	9.4(6.7, 14.2)	1.9(1.0, 3.0)	0.7(0.5, 1.4)
	治疗7d	25	10.9(6.9, 17.5)	2.6(1.7, 3.6)	0.7(0.5, 1.6)
	差值	25	0.3(0, 4.0)	0.2(0, 0.8)	0.1(0, 0.3)

注: 对照组给予标准集束化治疗方案, 参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液; IgG、IgA、IgM 为免疫球蛋白

2.4 预后指标(表6): 两组预后指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 但参附组血管活性药物使用时间有缩短趋势, 28 d 病死率有降低趋势。

表6 不同治疗方案两组脓毒性休克患者预后指标比较

组别	例数 (例)	血管活性药物使用时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
对照组	25	8.28 ± 7.83	4.92 ± 2.69
参附组	25	5.48 ± 4.81	5.20 ± 2.48

组别	例数 (例)	7 d APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	7 d SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
对照组	25	12.48 ± 6.72	6.40 ± 3.69	20.0(5)
参附组	25	12.00 ± 5.32	6.48 ± 3.58	8.0(2)

注: 对照组给予标准集束化治疗方案, 参附组给予标准集束化治疗方案联合参附注射液; APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

3 讨论

脓毒症是由感染引起的宿主异常反应导致的危及生命的器官功能障碍。全球每年脓毒症患病人数超过 1 900 万, 病死率约超过 1/4^[3-5]。在中国, 进入 ICU 治疗的患者中有 37.3% 为严重脓毒症, 其中有 24.5% 发展为脓毒性休克^[6], ICU 病死率为 28.7%, 院内病死率为 33.5%^[6-7]。SSC 指南指出, 初期的标准集束化治疗方案就是早期目标导向治疗(EGDT)联合有效的抗菌药物治疗。然而, 近年来 3 项高质量随机对照研究均提示, EGDT 方案未能明显改善脓毒性休克患者病死率^[8-10]。

中医自春秋战国的《黄帝内经》至汉代张仲景的《伤寒论》与六经辨证, 清代叶天士的《温热论》与卫气营血辨证, 都是以急性感染性疾病而论著并积累了丰富的经验。脓毒性休克归属“厥脱证”范畴, “正气欲脱, 癘毒内盛”是其关键病机之一。参附注射液是由古验方参附汤改制剂型而成, 由人参、附子两药配伍组成, 能振奋心肾之阳气, 蠲阴寒之水气。《医宗金鉴·删补名医方论》云: “两药相须, 用之得当, 则能瞬间化气于乌有之乡, 顷刻升阳于命

门之内, 方之最神捷也。”《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》和《参附注射液急重症临床应用专家共识》均推荐: 阳脱证及阴阳俱脱证可应用参附注射液以回阳救逆^[3, 11]。但对于西医来说, 评估患者脱证是否好转仍存在一定困难, 需要可量化且可实施的中医证候评分系统。

本研究从西医角度出发, 采用中医证候评分的模式, 利用脱证常见中医证候分级评分标准评估中医脱证疗效, 结果显示, 参附组患者中医证候评分效率较对照组明显升高, 加重率明显降低。除阳脱证及阴阳俱脱证外, 还有一部分脓毒性休克患者存在热毒炽盛、气阴两虚、痰热及气虚血溢等证候, 为脓毒性休克患者中医治疗奠定了中医证候流行病学分型基础。

研究结果显示, 参附注射液与常规复苏后集束化治疗相结合, 可有效改善院内心搏骤停后自主循环恢复患者的临床结局^[12]。但目前针对中医诊治脓毒性休克研究的严谨性不足, 样本量较少, 得出的结论不乏有矛盾之处, 而且改善病死率的结论也并不一致^[13-14]。

MAP 水平与脓毒症患者的病死率密切相关^[15]。本研究显示, 参附组患者 MAP 较治疗前明显升高, Lac 水平明显下降, 提示参附注射液能改善脓毒性休克患者的循环及组织灌注, 与 Mou 等^[16]的荟萃分析和系统回顾结果一致。另一项研究也显示, 参附注射液可改善脓毒性休克患者血流动力学^[17]。本研究显示, 与对照组相比, 参附组治疗 3 d 凝血功能指标 APTT 缩短更明显。但在总疗程中, 参附组除血管活性药物使用时间有缩短趋势外, 机械通气时间及病情严重程度(APACHE II 评分和 SOFA 评分)与对照组均无明显差异。一项纳入了 160 例患者的研究显示, 参附组在血管加压素使用持续时间方面显示出比安慰剂组更好的临床结局($P=0.008$), 且 APACHE II ($P=0.034$) 和 Marshall 评分($P=0.01$)均明显下降^[18]。在兔脓毒症模型中, 参附注射液同样具有保护作用^[19]。

本研究结果显示, 参附组患者治疗 3 d PCT 下降幅度较对照组明显增大, 且炎性因子 IL-2 受体及 IL-6 下降更明显, 但免疫球蛋白变化不明显。提示参附注射液可能有利于调节脓症患者炎症反应。Zhang 等^[18]同样发现参附注射液可以通过改善单核细胞释放 TNF- α 和 IL-6 等促炎细胞因子而改善炎症反应。

本研究还显示,两组 28 d 病死率虽然未达到统计学差异,但参附组较对照组有降低趋势。Li 等^[20]的一项多中心、随机、开放对照研究显示,对于 Lac 水平 ≥ 4.5 mmol/L 的患者,参附组 7 d 生存率明显高于对照组 (83.3% 比 54.5%, $P=0.034$),提示参附注射液能够提高乳酸清除障碍患者 7 d 生存率。李茂琴等^[21]研究显示,早期在常规治疗组基础上加用参附注射液能改善感染性休克患者血流动力学,减轻对重要器官功能的损害,缩短呼吸机治疗时间和 ICU 住院时间。

本研究的局限性:首先,本研究为单中心研究且样本量较小。其次,由于重症患者需限制补液量及速度,本研究使用参附注射液剂量为有效剂量的下限 60 mL 缓慢输注,部分文献报道可用至 100 mL。但本研究未出现药物不良反应且达到了药物有效性,可开展剂量效应研究进一步分析。再次,很多脓毒性休克早期患者未纳入到本研究中,我们将针对脓毒症合并低灌注或 Lac ≥ 4 mmol/L 患者开展多中心随机对照研究,扩大样本量,进一步证实中医辨证联合参附注射液治疗对早期脓毒性休克患者的中西医结合临床应用价值。

综上所述,中医证候评分有助于中医辨证施治的疗效评估,临床应用有效可行。中医辨证施治联合标准集束化方案治疗脓毒性休克患者中医证候评分显效率明显升高,可改善患者循环、组织灌注及凝血功能,并显著减轻炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

[2] 郑筱萸. 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.

Zheng XY. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Publishing House, 2002.

[3] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.

Society of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of severe sepsis/septic shock in China (2014) [J]. Chin J Intern Med, 2015, 54 (6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.

[4] 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. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.

Cao Y, Chai YF, Deng Y, et al. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018) [J]. J Clin Emerg, 2018, 19 (9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.

[5] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 4-11. DOI: 10.4161/viru.27372.

[6] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland

China [J]. PLoS One, 2014, 9 (9): e107181. DOI: 10.1371/journal.pone.0107181.

[7] Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (5): 1276-1283. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cc1d.

[8] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.

[9] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.

[10] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.

[11] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 参附注射液急重症临床应用专家共识 [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (10): 651-657. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.10.001.

Chinese College of Emergency Physicians, Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on clinical application of Shenfu injection in acute and severe cases [J]. J Clin Emerg, 2018, 19 (10): 651-657. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.10.001.

[12] Zhang Q, Li C, Shao F, et al. Efficacy and safety of combination therapy of Shenfu injection and postresuscitation bundle in patients with return of spontaneous circulation after in-hospital cardiac arrest: a randomized, assessor-blinded, controlled trial [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (10): 1587-1595. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002570.

[13] 周蕾, 张蔚, 陈晓卫, 等. 参附注射液对脓毒症休克患者组织灌注和全身氧代谢的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22 (9): 1505-1507. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2013.09.022.

Zhou L, Zhang W, Chen XW, et al. Effects of Shenfu injection on tissue perfusion and systemic oxygen metabolism in patients with septic shock [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22 (9): 1505-1507. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2013.09.022.

[14] 张宁, 邱泽亮, 叶一萍, 等. 参附注射液对严重脓毒症患者炎症细胞因子和预后的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (3): 525-527.

Zhang N, Qiu ZL, Ye YP, et al. Effect of Shenfu injection on inflammatory cytokines and prognosis in patients with severe sepsis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29 (3): 525-527.

[15] Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (6): 857-867. DOI: 10.1007/s00134-018-5218-5.

[16] Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical effect of Shenfu injection in patients with septic shock: a meta-analysis and systematic review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 863149. DOI: 10.1155/2015/863149.

[17] Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effect of the Shenfu injection combined with early goal-directed therapy on organ functions and outcomes of septic shock patients [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72 (3): 807-812. DOI: 10.1007/s12013-015-0537-4.

[18] Zhang N, Liu J, Qiu Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35 (1): 1-6. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.09.008.

[19] Liu X, Liu R, Dai Z, et al. Effect of Shenfu injection on lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock in rabbits [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 234: 36-43. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.008.

[20] Li Y, Zhang X, Lin P, et al. Effects of Shenfu injection in the treatment of septic shock patients: a multicenter, controlled, randomized, open-label trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2565169. DOI: 10.1155/2016/2565169.

[21] 李茂琴, 潘翠改, 王晓猛, 等. 早期目标导向治疗基础上联合参附注射液对感染性休克患者器官功能及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.

Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effects of Shenfu injection intervention based on early goal-directed therapy on organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.

(收稿日期: 2019-06-20)