

# 解毒理脉汤治疗热毒炽盛型脓毒症的临床研究

李传磊<sup>1</sup> 谢云<sup>2</sup> 郑志煌<sup>1</sup> 徐可馨<sup>1</sup> 朱楠<sup>1</sup> 臧秀娟<sup>3</sup> 王学敏<sup>4</sup> 包谨芳<sup>1</sup> 于青<sup>1</sup>  
王瑞兰<sup>2</sup> 刘军<sup>1</sup> 周志刚<sup>2</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学附属第一人民医院肾内科,上海 201620; <sup>2</sup>上海交通大学附属第一人民医院重症医学科,上海 201620; <sup>3</sup>上海交通大学附属第一人民医院松江分院肾内科,上海 201620; <sup>4</sup>上海交通大学附属第一人民医院松江分院重症医学科,上海 201620

通信作者:周志刚, Email: zhou\_zhigang1980@163.com

**【摘要】** 目的 探讨解毒理脉汤治疗热毒炽盛型脓毒症患者的临床效果。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,选择上海交通大学附属第一人民医院重症医学科和松江分院重症医学科 2019年3月至2020年4月收治的符合热毒炽盛型脓毒症诊断标准的患者,按照随机数字表法分为常规治疗组和解毒理脉汤组。两组患者均按照指南给予常规治疗;解毒理脉汤组在常规治疗基础上增加解毒理脉汤口服治疗,每日1剂,治疗14 d。记录两组患者入组28 d存活情况,治疗前及治疗7 d的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)、凝血功能指标、感染指标、炎症因子以及器官功能指标变化;同时记录两组患者预后。结果 观察期间共收治259例感染或临床诊断感染患者,排除不符合Sepsis-3诊断标准、年龄>80岁或<18岁、恶性肿瘤多处转移、自身免疫系统疾病、重症监护病房(ICU)住院时间<24 h、急性活动性消化道出血及资料不全者,最终共纳入100例患者,常规治疗组和解毒理脉汤组各50例。治疗前两组患者凝血功能指标、感染指标、炎症因子、器官功能指标水平差异均无统计学意义。治疗7 d后,与常规治疗组比较,解毒理脉汤组患者凝血功能、感染指标、炎症因子均明显改善[D-二聚体(mg/L):2.2(1.8,8.5)比4.0(1.5,8.7),纤维蛋白原(Fib, g/L):3.7(3.4, 4.3)比4.2(3.7, 4.3),纤维蛋白原降解产物(FDP, mg/L):7.2(5.4, 10.2)比13.2(9.2, 15.2),降钙素原(PCT, μg/L):0.4(0.2, 2.9)比0.5(0.2, 0.9),C-反应蛋白(CRP, mg/L):50.1(9.5, 116.0)比75.1(23.5, 115.2),白细胞介素-6(IL-6, ng/L):31.6(21.6, 81.0)比44.1(14.0, 71.3),均 $P<0.05$ ],且B型脑钠肽(BNP)和肾损伤因子-1(KIM-1)水平明显降低[BNP(ng/L):261.1(87.5, 360.3)比347.3(128.8, 439.4),KIM-1(μg/L):0.86(0.01, 1.40)比1.24(1.05, 1.57),均 $P<0.05$ ]。与常规治疗组相比,解毒理脉汤组治疗后出现新的器官功能衰竭患者比例更低(30.0%比50.0%, $P<0.05$ );两组患者28 d病死率差异虽无统计学意义( $P>0.05$ ),但解毒理脉汤组28 d病死率较常规治疗组更低(18.0%比24.0%)。结论 在指南方案的指导下联合中药解毒理脉汤治疗热毒炽盛型脓毒症,能有效改善患者的凝血功能指标,减轻心脏和肾脏损伤,降低炎症因子水平,减少治疗后出现新的器官功能衰竭的风险。

**【关键词】** 脓毒症; 热毒炽盛型; 解毒理脉汤; 炎症因子; 凝血指标

**基金项目:**上海市进一步加快中医药事业发展3年行动计划项目[Z Y(2018-2020)-FWTX-3008]

**临床试验注册:**中国临床试验注册中心, ChiCTR 1900026023

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201228-00776

## Effect of Jiedu Limai decoction in septic patients with syndrome of heat-toxin exuberance

Li Chuanlei<sup>1</sup>, Xie Yun<sup>2</sup>, Zheng Zhihuang<sup>1</sup>, Xu Kexin<sup>1</sup>, Zhu Nan<sup>1</sup>, Zang Xiujuan<sup>3</sup>, Wang Xuemin<sup>4</sup>, Bao Jinfang<sup>1</sup>, Yu Qing<sup>1</sup>, Wang Ruilan<sup>2</sup>, Liu Jun<sup>1</sup>, Zhou Zhigang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 201620, China; <sup>2</sup>Department of Intensive Care Unit, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 201620, China; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Songjiang Branch of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 201620, China; <sup>4</sup>Department of Intensive Care Unit, Songjiang Branch of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 201620, China

Corresponding author: Zhou Zhigang, Email: zhou\_zhigang1980@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effect of Jiedu Limai decoction in septic patients with syndrome of heat-toxin exuberance. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. From March 2019 to April 2020, septic patients with syndrome of heat-toxin exuberance admitted to intensive care unit (ICU) of Shanghai General Hospital and Songjiang Branch of Shanghai General Hospital were enrolled as the research objects, and they were divided into routine treatment group and Jiedu Limai decoction group by the random number table method. Patients in both groups were given standard treatment in accordance with the guidelines, and patients in the Jiedu Limai decoction group were given Jiedu Limai decoction in addition to the standard treatment, once a day for 14 days. The 28-day survival of patients of the two groups were recorded, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, coagulation indexes, infection indexes,

inflammatory cytokines and organ function indicators before treatment and 7 days after treatment in both groups were recorded, and the prognosis of the two groups were recorded. **Results** A total of 259 patients with infection or clinical diagnosis of infection admitted during the experimental observation period were included, and those who did not meet the Sepsis-3 diagnostic criteria, more than 80 years old or less than 18 years old, with multiple tumor metastases, autoimmune system diseases, with length of ICU stay less than 24 hours, with acute active gastrointestinal bleeding and with incomplete data were excluded. One hundred patients were finally enrolled, with 50 patients in the routine treatment group and 50 patients in the Jiedu Limai decoction group. There were no statistically significant differences in coagulation indexes, infection indicators, inflammatory cytokines and organ function indicators before treatment between the two groups. After 7 days of treatment, the coagulation indexes, infection biomarkers and inflammatory cytokines in the Jiedu Limai decoction group were significantly lower than those in the routine treatment group [D-dimer (mg/L): 2.2 (1.8, 8.5) vs. 4.0 (1.5, 8.7), fibrinogen (Fib, g/L): 3.7 (3.4, 4.3) vs. 4.2 (3.7, 4.3), fibrinogen degradation product (FDP, mg/L): 7.2 (5.4, 10.2) vs. 13.2 (9.2, 15.2), procalcitonin (PCT,  $\mu\text{g/L}$ ): 0.4 (0.2, 2.9) vs. 0.5 (0.2, 0.9), C-reactive protein (CRP, mg/L): 50.1 (9.5, 116.0) vs. 75.1 (23.5, 115.2), interleukin-6 (IL-6, ng/L): 31.6 (21.6, 81.0) vs. 44.1 (14.0, 71.3), all  $P < 0.05$ ], and the levels of B-type brain natriuretic peptide (BNP) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) were significantly lowered [BNP (ng/L): 261.1 (87.5, 360.3) vs. 347.3 (128.8, 439.4), KIM-1 ( $\mu\text{g/L}$ ): 0.86 (0.01, 1.40) vs. 1.24 (1.05, 1.57), both  $P < 0.05$ ]. Compared with the routine treatment group, the number of new organ failure in the Jiedu Limai decoction group was decreased (30.0% vs. 50.0%,  $P < 0.05$ ). Although there was no significant difference in 28-day mortality between the two groups ( $P > 0.05$ ), the 28-day mortality in the Jiedu Limai decoction group was lower than that in the routine treatment group (18.0% vs. 24.0%). **Conclusion** Combining Jiedu Limai decoction to the sepsis guideline in treating syndrome of heat-toxin exuberance can effectively improve patients' coagulation function, the situation of heart and renal injury, reduce the level of inflammatory cytokines, and fewer people develop new organ failure after treatment.

**【Key words】** Sepsis; Syndrome of heat-toxin exuberance; Jiedu Limai decoction; Inflammatory cytokine; Coagulation index

**Fund program:** Three-year Plan for Shanghai to Further Accelerate the Development of Traditional Chinese Medicine of China [ZY(2018-2020)-FWTX-3008]

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 1900026023

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201228-00776

脓毒症是由感染失衡引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。有文献报道,脓毒症患者病死率可高达20%~80%,是造成急诊科和重症医学科患者死亡的常见疾病之一<sup>[2]</sup>。脓毒症的发病机制复杂,涉及促炎/抗炎反应失衡、炎症-凝血级联反应及免疫抑制等多个方面<sup>[3-4]</sup>。从中医的角度理解,热毒炽盛型脓毒症多因患者素体正气不足,脏腑功能失调,加之外感邪毒、创伤、手术或其他疾病引起热、毒、浊、瘀等邪气内蕴,邪正相争,气血阴阳逆乱而为病<sup>[5-6]</sup>。目前中药治疗脓毒症仍存在诸多争议,多以清热解毒、通腑泄热、活血化瘀、扶正祛邪为主<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨解毒理脉汤对热毒炽盛型脓毒症患者的临床疗效,以期临床治疗提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性随机对照研究方法,选择上海交通大学附属第一人民医院重症医学科及松江分院重症医学科2019年3月至2020年4月收治的热毒炽盛型脓毒症患者。

**1.1.1 纳入标准:**①符合Sepsis-3诊断标准<sup>[8]</sup>;②符合中医热毒炽盛证辨证标准<sup>[7]</sup>;③年龄18~80岁;④患者或家属知情同意并签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准:**①不能正常进食并且留置胃/空肠营养管失败;②未控制已经多处转移不能切除的

恶性实体肿瘤、血液系统肿瘤、自身免疫性疾病等病史;③有造血干细胞移植,肝、肾、肺、胰腺等实体器官移植病史;④预计生存时间 $< 24$  h;⑤妊娠期或哺乳期;⑥对本研究中药成分过敏。

**1.1.3 剔除标准:**①不符合纳入标准而被误纳入;②未能按要求接受本研究治疗;③观察过程中资料不全、影响疗效判断。

**1.2 伦理学:**本研究严格遵守医学临床研究伦理学要求,流程符合《赫尔辛基宣言》,通过了医院人体试验伦理审查委员会批准(审批号:2018KY169),所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。本试验已于中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR 1900026023)。

**1.3 研究分组及治疗方法:**采用随机数字表法将患者分为常规治疗组和解毒理脉汤组。

**1.3.1 常规治疗组:**按照“拯救脓毒症运动”指南要求<sup>[9]</sup>,选用广谱抗菌药物干预,根据病原学结果再予调整;根据原发病情况积极予对症处理,如营养支持、液体复苏、保持呼吸道通畅、调整酸碱平衡等。

**1.3.2 解毒理脉汤组:**在常规治疗基础上加用解毒理脉汤(组成:生大黄9g,枳实12g,赤芍12g,红藤30g,蒲公英30g)。解毒理脉汤药物由上海万仕诚国药制品有限公司提供,由上海交通大学附属第一人

民医院南院药剂科统一熬制,每日1剂,服用14 d。

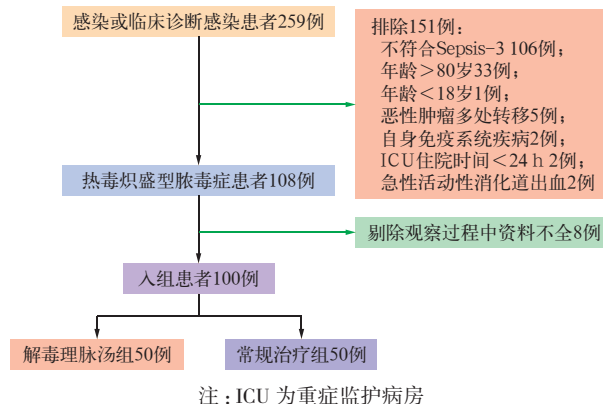
**1.4 观察指标:** ① 一般资料:性别、年龄、临床诊断、疾病类型、感染部位、感染病原菌及基础疾病; ② 疾病严重程度评分:急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)评分; ③ 感染指标和生物标志物:降钙素原(procalcitonin, PCT)、内毒素、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)、CD64; ④ 器官和系统功能指标:心脏、肝脏、肾脏、凝血等功能指标(如同一天内有多个符合收集条件的临床数据,则记录当天最差值); ⑤ 预后指标:重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、28 d病死率和28 d内机械通气时间、血管活性药物使用时间,以及28 d内新增需要机械通气、使用血管活性药物和需要输注血制品情况,治疗后出现新的器官功能衰竭情况。

**1.5 统计学方法:**应用SPSS 26.0软件进行数据处理。定量资料均呈非正态分布,以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用秩和检验;定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般资料:**依据纳入、排除和剔除标准,最终共100例脓毒症患者纳入分析(图1)。100例患者中,男性66例,女性34例;中位年龄63(51,72)岁;中位ICU住院时间9.8(5.0, 18.3)d,中位总住院时间19.0(11.5, 31.4)d;28 d死亡21例,28 d病死率

为21.0%(21/100)。常规治疗组与解毒理脉汤组患者性别、年龄、疾病类型、感染部位、感染病原菌及基础疾病等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ;表1)。



**图1 解毒理脉汤治疗热毒炽盛型脓毒症临床研究对象筛选流程**

**2.2 基线指标(表2):**两组患者治疗前感染指标和炎症因子PCT、内毒素、CRP、IL-6、ESM-1、CD64均高于正常参考值,但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。两组患者治疗前凝血指标D-二聚体、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)水平均高于正常参考值,但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );两组患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)以及国际标准化比值(international normalized ratio, INR)均在正常参考值范围内。此外,两组患者治疗前心脏、肝脏、肾脏功能指标均出现异常,但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。两组治疗前APACHE II、SOFA和DIC评分差异亦无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

**表1 不同治疗方案两组热毒炽盛型脓毒症患者一般资料比较**

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$ ]	内科疾病 [例(%)]	基础疾病[例(%)]					
					糖尿病	肝硬化	高血压	COPD	慢性肾功能不全	免疫系统疾病
常规治疗组	50	31(62.0)	62(55, 73)	32(64.0)	17(34.0)	2(4.0)	19(38.0)	2(4.0)	5(10.0)	1(2.0)
解毒理脉汤组	50	35(70.0)	58(46, 71)	38(76.0)	10(20.0)	2(4.0)	15(30.0)	0(0)	5(10.0)	2(4.0)
$\chi^2/Z$ 值		0.713	1.110	1.714	2.486	0.000	0.713	2.041	0.000	0.344
P值		0.398	0.267	0.190	0.115	1.000	0.398	0.153	1.000	0.558

组别	例数 (例)	感染部位[例(%)]					感染病原菌[例(%)]			
		呼吸道	腹腔	泌尿道	血流感染	皮肤和软组织	革兰阳性菌	革兰阴性菌	真菌	病毒
常规治疗组	50	16(32.0)	18(36.0)	8(16.0)	5(10.0)	1(2.0)	17(34.0)	25(50.0)	22(44.0)	5(10.0)
解毒理脉汤组	50	15(30.0)	15(30.0)	5(10.0)	9(18.0)	5(10.0)	17(34.0)	25(50.0)	19(38.0)	3(6.0)
$\chi^2$ 值		0.047	0.407	0.796	1.329	2.837	0.000	0.000	0.372	0.543
P值		0.829	0.523	0.372	0.249	0.092	1.000	1.000	0.542	0.461

注:COPD为慢性阻塞性肺疾病

2.3 治疗后临床指标(表3):治疗7 d后,解毒理脉汤组患者PCT、CRP、IL-6水平明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ )。凝血功能方面,解毒理脉汤组患者D-二聚体、Fib、FDP水平明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ );同时,解毒理脉汤组心脏功能指标B型

脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)和肾脏功能指标肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)水平均明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ )。两组疾病严重程度评分及其他炎症因子、感染和器官功能指标差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表2 不同治疗方案两组热毒炽盛型脓毒症患者临床基线指标比较[ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	例数	D-二聚体 (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)	INR	FDP (mg/L)	CK ( $\mu$ g/L)	CK-MB ( $\mu$ g/L)	BNP (ng/L)
常规治疗组	50	5.1(1.4, 9.9)	13.8(12.2, 15.2)	32.1(29.1, 35.0)	4.6(3.0, 6.5)	1.2(1.0, 1.3)	19.4( 5.5, 27.8)	107.6(40.8, 209.4)	3.1(2.5, 6.9)	446.1(346.8, 526.8)
解毒理脉汤组	50	6.0(2.6, 6.9)	13.1(11.9, 14.3)	32.2(27.2, 35.4)	4.3(3.3, 5.6)	1.1(1.0, 1.2)	16.6(12.6, 17.7)	117.1(35.6, 460.3)	3.0(1.7, 12.5)	403.6(323.0, 473.1)
Z值		1.650	1.317	0.465	0.121	1.725	0.092	1.269	1.217	0.331
P值		0.094	0.188	0.642	0.904	0.085	0.112	0.205	0.224	0.527

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)	DBil ( $\mu$ mol/L)	PCT ( $\mu$ g/L)	内毒素 (kEU/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	ESM-1 ( $\mu$ g/L)
常规治疗组	50	34(23, 66)	39(27, 70)	15.9(11.0, 26.4)	0.0(0.0, 10.8)	3.3(0.5, 13.6)	0.12(0.03, 0.12)	165.3(60.8, 261.6)	212.0(39.3, 314.5)	2.4(0.5, 3.8)
解毒理脉汤组	50	38(27, 81)	39(25, 62)	18.0( 9.9, 36.9)	0.0(0.0, 10.5)	5.1(0.5, 14.8)	0.11(0.03, 1.95)	130.9(60.7, 230.2)	281.5(35.2, 538.5)	2.1(1.4, 3.3)
Z值		0.724	0.066	0.228	1.250	0.090	1.207	0.807	1.398	0.304
P值		0.469	0.948	0.820	0.211	0.929	0.228	0.420	0.162	0.703

组别	例数	CD64 ( $\mu$ g/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	BUN (mmol/L)	NGAL ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	KIM-1 ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	IL-18 (ng/L) <sup>a</sup>	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)	DIC 评分(分)
常规治疗组	50	8.1(3.5, 25.6)	94.8(62.1, 148.1)	9.0(5.5, 13.2)	15.7(13.6, 17.4)	1.30(1.08, 1.42)	66.9(53.3, 84.0)	8(5, 14)	4(2, 5)	3(2, 4)
解毒理脉汤组	50	6.8(4.1, 25.0)	98.3(61.2, 157.5)	7.4(4.9, 13.8)	12.8(11.4, 16.2)	1.18(1.00, 1.29)	68.3(57.3, 83.0)	10(7, 15)	4(2, 5)	3(2, 4)
Z值		0.924	0.021	0.927	1.748	1.368	0.257	0.991	0.257	0.000
P值		0.521	0.983	0.354	0.080	0.242	0.797	0.322	0.797	1.000

注:PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,Fib为纤维蛋白原,INR为国际标准化比值,FDP为纤维蛋白原降解产物,CK为肌酸激酶,CK-MB为肌酸激酶同工酶,BNP为B型脑钠肽,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,DBil为直接胆红素,PCT为降钙素原,CRP为C-反应蛋白,IL-6为白细胞介素-6,ESM-1为内皮细胞特异性分子-1,SCr为血肌酐,BUN为血尿素氮,NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,KIM-1为肾损伤分子-1,IL-18为白细胞介素-18,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,DIC为弥散性血管内凝血;a代表尿液样本指标

表3 不同治疗方案两组热毒炽盛型脓毒症患者治疗7 d后临床指标比较[ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	例数	D-二聚体 (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)	INR	FDP (mg/L)	CK-MB ( $\mu$ g/L)	BNP (ng/L)
常规对照组	50	4.0(1.5, 8.7)	13.7(11.9, 13.7)	32.9(29.2, 32.9)	4.2(3.7, 4.3)	1.1(1.0, 1.1)	13.2(9.2, 15.2)	2.7(1.7, 6.1)	347.3(128.8, 439.4)
解毒理脉汤组	50	2.2(1.8, 8.5)	13.0(12.4, 16.4)	31.9(29.9, 31.9)	3.7(3.4, 4.3)	1.1(1.0, 1.1)	7.2(5.4, 10.2)	2.6(2.0, 6.4)	261.1( 87.5, 360.3)
Z值		2.585	1.793	1.586	2.336	1.100	2.693	1.354	3.923
P值		0.030	0.073	0.113	0.019	0.271	0.024	0.636	0.013

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)	DBil ( $\mu$ mol/L)	PCT ( $\mu$ g/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	ESM-1 ( $\mu$ g/L)	CD64 ( $\mu$ g/L)
常规对照组	50	48(27, 80)	43(23, 241)	18.0(12.4, 30.8)	3.6(0.0, 9.6)	0.5(0.2, 0.9)	75.1(23.5, 115.2)	44.1(14.0, 71.3)	1.9(0.6, 2.9)	6.4(3.7, 8.7)
解毒理脉汤组	50	46(24, 70)	50(30, 57)	17.0(11.0, 24.0)	3.0(0.0, 7.1)	0.4(0.2, 2.9)	50.1( 9.5, 116.0)	31.6(21.6, 81.0)	1.9(0.4, 3.4)	5.6(3.5, 14.1)
Z值		0.424	0.280	1.143	1.427	2.734	2.298	3.836	0.221	0.903
P值		0.604	0.780	0.253	0.154	0.006	0.022	<0.001	0.657	0.450

组别	例数	SCr ( $\mu$ mol/L)	BUN (mmol/L)	NGAL ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	KIM-1 ( $\mu$ g/L) <sup>a</sup>	IL-18 (ng/L) <sup>a</sup>	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)	DIC 评分(分)
常规治疗组	50	83.8(53.5, 109.1)	7.7(3.4, 12.2)	14.9(14.0, 19.8)	1.24(1.05, 1.57)	63.5(50.0, 90.4)	7(6, 10)	1(0, 4)	2(1, 3)
解毒理脉汤组	50	95.3(53.4, 128.1)	7.3(3.3, 14.0)	13.0(12.1, 18.4)	0.86(0.01, 1.40)	64.4(51.6, 80.6)	6(3, 9)	1(0, 3)	2(1, 3)
Z值		1.194	0.867	1.368	2.676	0.459	1.605	0.639	0.000
P值		0.232	0.269	0.079	0.014	0.601	0.109	0.523	1.000

注:PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,Fib为纤维蛋白原,INR为国际标准化比值,FDP为纤维蛋白原降解产物,CK-MB为肌酸激酶同工酶,BNP为B型脑钠肽,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,DBil为直接胆红素,PCT为降钙素原,CRP为C-反应蛋白,IL-6为白细胞介素-6,ESM-1为内皮细胞特异性分子-1,SCr为血肌酐,BUN为血尿素氮,NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,KIM-1为肾损伤分子-1,IL-18为白细胞介素-18,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,DIC为弥散性血管内凝血;a代表尿液样本指标

表4 不同治疗方案两组热毒炽盛型脓毒症患者预后指标比较

组别	例数 (例)	新增需要器官支持 [例(%)]			治疗后出现新的 器官功能衰竭 [例(%)]	28 d 内机械 通气时间 [d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	28 d 内血管活性 药物使用时间 [d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	ICU 住院时间 [d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	总住院时间 [d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	28 d 病死率 [% (例)]
		机械 通气	血管活性 药物	输注 血制品						
常规对照组	50	19 (38.0)	9 (18.0)	40 (80.0)	25 (50.0)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)	9.0 (5.0, 14.8)	18.3 (10.4, 33.4)	24.0 (12)
解毒理脉汤组	50	13 (26.0)	2 (4.0)	34 (68.0)	15 (30.0)	0.0 (0.0, 1.3)	0.0 (0.0, 0.8)	10.5 (5.0, 22.0)	19.3 (11.5, 30.4)	18.0 (9)
$\chi^2/Z$ 值		1.654	5.005	1.871	4.167	1.119	0.647	0.570	0.345	0.542
<i>P</i> 值		0.198	0.025	0.171	0.041	0.263	0.322	0.569	0.730	0.461

注: ICU 为重症监护病房

2.4 预后指标(表4):解毒理脉汤组患者28 d病死率低于常规治疗组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与常规治疗组相比,解毒理脉汤组治疗后出现新的器官功能衰竭患者比例更低( $P<0.05$ );但两组28 d内机械通气时间、血管活性药物使用时间及新增需要机械通气、血管活性药物和输注血制品比例差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。两组ICU住院时间和总住院时间差异也均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

### 3 讨论

脓毒症若治疗不及时或治疗不当可引发疾病进一步发展,甚至导致脓毒性休克<sup>[10]</sup>。虽然早期复苏治疗已被列入脓毒症治疗指南,但经过积极早期集束化治疗后患者生存率并未提高,多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、DIC的发生率及病死率仍然居高不下<sup>[11]</sup>。

王今达教授及其团队在“菌素并治”和“三证三法”基础上,总结出针对脓毒症的“菌素炎并治”和“四证四法”的辨证治疗原则<sup>[12]</sup>。有学者认为,清热解毒类药物对内毒素有明显的拮抗作用,通里攻下法在改善MODS患者肠道功能的同时,可调整免疫失衡状态,抑制过度的促炎及抗炎反应,缓解机体免疫麻痹<sup>[13-14]</sup>。本试验结果显示,在常规治疗基础上联合解毒理脉汤治疗7 d后,患者D-二聚体、Fib、FDP水平下降趋势较常规治疗更明显,且血清PCT、IL-6、BNP和KIM-1水平亦显著降低,提示解毒理脉汤能改善热毒炽盛型脓毒症患者凝血指标,降低体内炎症因子水平,减轻心脏和肾脏损伤,最终调整患者凝血功能紊乱,减轻机体炎症反应,保护心脏和肾脏功能,治疗后出现新的器官功能衰竭的情况减少。

机体严重感染时,细菌、毒素进入血循环,脓毒症患者体内毒素蓄积,导致细胞因子发生“瀑布效应”<sup>[15]</sup>。危重病患者由于感染、应激等各种刺激使胃肠道屏障改变,胃肠道免疫功能抑制,肠道内细菌和毒素移位,参与脓毒症的发病<sup>[16]</sup>。解毒理脉汤药物组成中含生大黄,大黄兼具通腑泄热、解毒、活血

化瘀等作用于一身,正合脓毒症之病机。本研究中联合解毒理脉汤治疗7 d后,可降低热毒炽盛型脓毒症患者的炎症因子水平,减轻炎症反应。我们考虑这些效益与大黄具有促进胃肠蠕动、保护肠道黏膜作用有关,从而促进内毒素排出,减少肠源性细菌及毒素移位,抑制细胞因子过量产生。再辅以红藤、蒲公英清热解毒散结,枳实下气消痞,诸药相伍,共奏解毒清热、理血通脉之功,最终减轻患者体内炎症反应。同时,赤芍能抑制高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)聚集及细胞因子级联反应,减少IL-1、IL-6、IL-8生成,调控脓毒症炎症反应<sup>[17-18]</sup>。在脓毒症治疗中,抗炎的同时纠正异常的凝血指标,有助于改善预后<sup>[1]</sup>。现已有研究证实,大黄具有抗血小板和抗Fib的作用,能减少脓毒症时微血栓形成<sup>[19]</sup>。动物实验研究表明,大黄的主要成分大黄素能增强脓毒症大鼠后期Fib和血小板功能<sup>[20]</sup>。因此,我们考虑中药大黄可通过减轻脓毒症患者体内炎症反应改善Fib、血小板、纤溶功能,调整凝血功能紊乱情况,减轻微循环障碍,最终减少器官功能障碍发生。脓毒症患者炎症介质通过级联反应释放,可引起肾脏缺血、血流动力学异常,发生急性肾损伤。本课题组前期动物实验结果表明,蒲公英的主要成分蒲公英甾醇能通过抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡,对缺血/再灌注引起的急性肾损伤有保护作用<sup>[21]</sup>。解毒理脉汤具有抑制炎症因子释放、防止细菌移位、降低内毒素含量、调整凝血功能、保护心脏和肾脏功能的药理作用,可减少器官功能障碍的发生,对热毒炽盛型脓毒症患者治疗有积极作用。热毒炽盛型脓毒症与西医学发现的感染导致炎症因子大量释放、凝血功能失调等复杂的病理生理过程有吻合之处<sup>[22]</sup>。本研究证实,解毒理脉汤具有抑制炎症因子释放、调整凝血功能的药理作用,故对热毒炽盛型脓毒症患者治疗有积极作用。

本研究结果显示,解毒理脉汤组与常规治疗组患者28 d病死率、主要预后指标差异均无统计学意义

义,可能与样本量较小、纳入患者病情较轻有关,还需多中心、大样本研究证实。关于解毒理脉汤对热毒炽盛型脓毒症患者炎症反应、凝血功能、心脏和肾脏功能保护作用的具体机制以及对预后的影响,仍有待进一步动物实验证实。

综上所述,常规处理联合解毒理脉汤治疗对热毒炽盛型脓毒症患者有积极的临床疗效,可减轻炎症反应,调整凝血功能,减轻心脏和肾损伤,改善患者心肾功能,减少治疗后出现新的器官功能衰竭的风险,值得进一步推广研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李传磊、谢云:病例收集、数据录入和统计分析、论文初稿书写;郑志煌、徐可馨:数据收集;王瑞兰、王学敏:病例收集协调;朱楠、臧秀娟、包瑾芳、于青:血液净化支持指导;周志刚、刘军:试验设计、试验质量控制、论文修改和审查。所有作者都批准将要发表的版本,并同意对工作的所有方面负责

**参考文献**

[1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 775-787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.

[2] Lanspa MJ, Olsen TD, Wilson EL, et al. A simplified definition of diastolic function in sepsis, compared against standard definitions [J]. J Intensive Care, 2019, 7: 14. DOI: 10.1186/s40560-019-0367-3.

[3] Antonelli M, Bonten M, Ceconi M, et al. Year in review in intensive care medicine 2012. II: pneumonia and infection, sepsis, coagulation, hemodynamics, cardiovascular and microcirculation, critical care organization, imaging, ethics and legal issues [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (3): 345-364. DOI: 10.1007/s00134-012-2804-9.

[4] 任成山. 脓毒症的发病机制 [J]. 中国急救医学, 2005, 25 (10): 748-750.

Ren CS. Pathogenesis of sepsis [J]. Chin J Crit Care Med, 2005, 25 (10): 748-750.

[5] 王今达,李志军,李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.jissn.1003-0603.2006.11.002.

Wang JD, Li ZJ, Li YP. Treatment of sepsis based on "three syndromes and three methods" [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.jissn.1003-0603.2006.11.002.

[6] 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗——多中心、前瞻性、随机、对照研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (6): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.1003-0603.2010.06.005.

The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province. The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center, prospective, randomized, controlled study [J]. Chin Crit Care Med, 2010, 22 (6): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.1003-0603.2010.06.005.

[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. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.2095-4352.2013.04.002.

Professional Committee of Emergency Medicine of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Editorial Board of Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Expert consensus on the diagnosis and treatment of sepsis with the combination of traditional Chinese and Western Medicine [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 194-197. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.2095-4352.2013.04.002.

[8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[9] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

[10] 唐昊,刘冬,张画羽,等. 三版国际脓毒症诊断标准诊断效能分析 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41 (4): 295-300. DOI: 10.11855/

j.jissn.0577-7402.2016.04.07.

Tang H, Liu D, Zhang HY, et al. Diagnosis of post-traumatic sepsis according to "Sepsis guidelines": a cross-sectional survey of sepsis in a trauma intensive care unit [J]. Med J Chin PLA, 2016, 41 (4): 295-300. DOI: 10.11855/j.jissn.0577-7402.2016.04.07.

[11] 方俊君,章渭方. 脓毒症早期集束化治疗的研究进展 [J/CD]. 中华危重病急救医学杂志(电子版), 2014, 7 (6): 6-8. DOI: 10.3877/cma.j.jissn.1674-6880.2014.06.002.

Fang JJ, Zhang WF. Research progress of early cluster therapy in sepsis [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2014, 7 (6): 6-8. DOI: 10.3877/cma.j.jissn.1674-6880.2014.06.002.

[12] 曹书华,王今达,李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (11): 641-643. DOI: 10.3760/j.jissn.1003-0603.2005.11.001.

Cao SH, Wang JD, Li YP. From "bacterial-toxin treated simultaneously" to "four syndromes and four methods": improvement and integration of the syndrome-differentiating thinking for treating multiple organ dysfunction syndrome with integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17 (11): 641-643. DOI: 10.3760/j.jissn.1003-0603.2005.11.001.

[13] 李银平,武子霞,李志军,等. “菌毒并治”与“三证三法”理论的创立及发展:“菌毒炎并治”与“四证四法”(二) [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (2): 113-114. DOI: 10.3969/j.jissn.1008-9691.2017.02.001.

Li YP, Wu ZX, Li ZJ, et al. The creation and development of theories of "combined treatment of bacteria and toxin" and "three patterns and three methods": "combined treatment of bacteria, toxin and inflammation" and "four patterns and four methods" (2) [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (2): 113-114. DOI: 10.3969/j.jissn.1008-9691.2017.02.001.

[14] 丁黎敏,张颖,郑兰芝,等. 急诊脓毒症中医证型分布特点的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (6): 631-635. DOI: 10.3969/j.jissn.1008-9691.2018.06.017.

Ding LM, Zhang Y, Zheng LZ, et al. A study on distribution characteristics of traditional Chinese medical syndromes of emergency sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2018, 25 (6): 631-635. DOI: 10.3969/j.jissn.1008-9691.2018.06.017.

[15] Feng MC, Sun TT, Zhao YX, et al. Detection of serum interleukin-6/10/18 levels in sepsis and its clinical significance [J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30 (6): 1037-1043. DOI: 10.1002/jcla.21977.

[16] 庄颖,张雅萍. 肠源性脓毒症的研究进展 [J]. 国际外科学杂志, 2007, 34 (6): 403-406. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.1673-4203.2007.06.016.

Zhuang Y, Zhang YP. Progress in gut-derived sepsis [J]. Int J Surg, 2007, 34 (6): 403-406. DOI: 10.3760/cma.j.jissn.1673-4203.2007.06.016.

[17] Wang HC, Li W, Li JH, et al. The aqueous extract of a popular herbal nutrient supplement, Angelica sinensis, protects mice against lethal endotoxemia and sepsis [J]. J Nutr, 2006, 136 (2): 360-365. DOI: 10.1093/jn/136.2.360.

[18] 魏利召,郑江,蒋栋能. 赤芍拮抗内毒素活性的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10 (3): 326-328. DOI: 10.3969/j.jissn.1009-2501.2005.03.018.

Wei LZ, Zheng J, Jiang DN. Experimental study on anti-endotoxin activity of Radix Paeoniae Rubra [J]. Chin J Clin Pharm Therap, 2005, 10 (3): 326-328. DOI: 10.3969/j.jissn.1009-2501.2005.03.018.

[19] 曾庆波,宋景春,钟林翠,等. 大黄治疗脓毒症凝血功能紊乱患者的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2020, 29 (1): 112-114. DOI: 10.3969/j.jissn.1004-745X.2020.01.029.

Zeng QB, Song JC, Zhong LC, et al. Clinical observation of Rhubarb in the treatment of sepsis with coagulation disorder [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29 (1): 112-114. DOI: 10.3969/j.jissn.1004-745X.2020.01.029.

[20] 林青伟,宋景春,曾庆波,等. 大黄素对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用 [J]. 东南国防医药, 2018, 20 (5): 464-470. DOI: 10.3969/j.jissn.1672-271X.2018.05.004.

Lin QW, Song JC, Zeng QB, et al. Effect of emodin on coagulation disorders of septic rats [J]. Mil Med J Southeast Chin, 2018, 20 (5): 464-470. DOI: 10.3969/j.jissn.1672-271X.2018.05.004.

[21] Li CL, Zheng ZH, Xie Y, et al. Protective effect of taraxasterol on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89 (Pt A): 107169. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107169.

[22] 陈莉云,李淑芳. 解毒祛瘀法干预脓毒症热毒炽盛证的疗效及对高迁移率族蛋白1影响的研究 [J]. 现代中医临床, 2017, 24 (5): 29-33. DOI: 10.3969/j.jissn.2095-6606.2017.05.007.

Chen LY, Li SF. Effect of Jiedu Quyu therapy on fire-toxin syndrome of sepsis and on human high mobility group 1 protein [J]. Modern Chin Clin Med, 2017, 24 (5): 29-33. DOI: 10.3969/j.jissn.2095-6606.2017.05.007.