

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

李茂琴 潘翠改 王晓猛 莫逊 史载祥 许继元 许艳军 韩冠杰

(徐州市中心医院重症医学科, 江苏 徐州 221009)

【摘要】 目的 探讨早期目标导向治疗(EGDT)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。**方法** 选择徐州市中心医院重症医学科收治的符合感染性休克诊断标准的患者 84 例,按随机信封法分为常规治疗组和参附注射液治疗组,每组 42 例。两组患者均给予常规治疗;参附注射液治疗组(参附治疗组)在常规治疗组基础上加用参附注射液 100 mL,以微量泵 20 mL/h 连续静脉泵入,每日 2 次,共 7 d。观察治疗前及治疗后 1、6、12、24、48、72 h 血流动力学状态、乳酸水平及血管活性药使用情况、器官功能、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)、脱离呼吸机时间、住重症加强治疗病房(ICU)时间、无器官衰竭时间、28 d 病死率。**结果** 与治疗前比较,两组治疗后平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、外周血管阻力指数(SVRI)均升高,心率(HR)、乳酸水平均下降(均 $P < 0.05$)。与常规治疗组比较,参附治疗组治疗后 24 h MAP 水平明显升高[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa): 75.40 ± 9.75 比 71.80 ± 11.08 , $P < 0.05$],持续到 48 h;治疗后 6 h CI 水平明显升高($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 75.18 ± 34.84 比 67.35 ± 39.34 , $P < 0.05$),持续到 48 h;治疗后 6 h 乳酸水平明显降低(mmol/L : 2.03 ± 0.82 比 2.24 ± 0.97 , $P < 0.05$);两组血管活性药物用量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与治疗前比较,常规治疗组 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)治疗后 1 d、3 d 均升高,5 d 开始降低,7 d 时最低(U/L: 26.75 ± 16.74 比 46.96 ± 25.85);而参附治疗组治疗后 1 d 升高,3 d 开始降低,7 d 时最低(U/L: 22.41 ± 17.87 比 51.23 ± 27.74);天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)治疗后 1、3、5、7 d 均升高,尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)治疗后各时间点均降低。常规治疗组治疗后 1、3、5 d 前蛋白(PA)均降低,7 d 升高(mg/L : 134.20 ± 63.44 比 115.70 ± 45.96);参附治疗组治疗后 1 d、3 d 降低,5 d 升高,7 d 时最高(mg/L : 145.40 ± 59.75 比 108.20 ± 54.34)。与治疗前比较,两组治疗后 1、3、5、7 d APACHE II 评分和 SOFA 评分均下降,但两组间 APACHE II 评分比较差异无统计学意义,参附治疗组 SOFA 评分于治疗后 3 d 即明显低于常规治疗组(分: 6.31 ± 3.86 比 7.14 ± 4.03 , $P < 0.05$),持续到治疗后 7 d。参附治疗组脱离呼吸机时间(d: 7.5 ± 3.5 比 9.1 ± 3.2)、住 ICU 时间(d: 16.1 ± 9.2 比 18.7 ± 8.3)均较常规治疗组明显缩短(均 $P < 0.05$)。参附治疗组与常规治疗组无器官衰竭时间(d: 14.5 ± 4.2 比 15.3 ± 3.1)、28 d 病死率[28.6% (12/42) 比 31.0% (13/42)]比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 早期联合参附注射液治疗感染性休克能改善血流动力学,减轻对重要器官功能的损害,减少呼吸机治疗时间和住 ICU 时间。

【关键词】 休克,感染性; 参附注射液; 血流动力学; 器官功能; 病死率

Effects of Shenfu injection intervention based on early goal-directed therapy on organ function and prognosis in patients with septic shock Li Maoqin, Pan Cuigai, Wang Xiaomeng, Mo Xun, Shi Zaixiang, Xu Jiyuan, Xu Yanjun, Han Guanjie. Department of Critical Care Medicine, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu, China Corresponding author: Li Maoqin, Email: limaoqinxi@126.com

【Abstract】 Objective To approach the effect of Shenfu injection (SFI) and conventional early goal-directed therapy (EGDT) on organ functions and outcomes of septic shock patients. **Methods** Eighty-four cases conformed to the criteria for the diagnosis of septic shock admitted to Department of Critical Care Medicine of Xuzhou Central Hospital were randomly divided into conventional treatment group (42 cases), and SFI treatment group (42 cases). Conventional treatment was given in the two groups; in SFI treatment group, SFI 100 mL was additionally given by trace continuous intravenous pump 20 mL/h, twice daily for 7 days. Before and after treatment for 1, 6, 12, 24, 48, 72 hours, the levels of hemodynamic status, lactic acid and dosage of vasoactive drugs used, organ function, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, the time of weaning from ventilator, the length of stay in intensive care unit (ICU), time without organ failure and 28-day mortality rate were observed. **Results** Compared with those before treatment, after treatment in the two groups, the mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI) and systemic vascular resistance index (SVRI) were increased, while the levels of heart rate (HR) and lactate were decreased (all $P < 0.05$). Compared with conventional treatment group, in SFI treatment group, after treatment for 24 hours, the MAP level was increased significantly [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 75.40 ± 9.75 vs. 71.80 ± 11.08 , $P < 0.05$], that continued to 48 hours; after treatment for 6 hours, the CI level was

increased obviously ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$: 75.18 ± 34.84 vs. 67.35 ± 39.34 , $P < 0.05$), that continued to 48 hours; after treatment for 6 hours, the lactic acid level was decreased markedly (mmol/L : 2.03 ± 0.82 vs. 2.24 ± 0.97 , $P < 0.05$); in the comparison of dosage of vasoactive drugs used between two groups, the difference was not significant (all $P > 0.05$). Compared with that before treatment, in the conventional treatment group after treatment for 1 and 3 days, gamma glutamyl transpeptidase (GGT) was increased, on the 5th day it began to decrease, reaching its minimum on the 7th day (U/L : 26.75 ± 16.74 vs. 46.96 ± 25.85); while in SFI treatment group, GGT was increased after treatment for 1 day, on 3rd day it began to decrease, reaching its lowest level on the 7th day (U/L : 22.41 ± 17.87 vs. 51.23 ± 27.74); aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) were increased after the treatment for 1, 3, 5, 7 days, and blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) were decreased at different time points after treatment. In the conventional treatment group, the precursor protein (PA) was decreased after treatment for 1, 3, 5 days, on the 7th day it was increased (mg/L : 134.20 ± 63.44 vs. 115.70 ± 45.96); while in SFI treatment group, after the treatment for 1 days and 3 days, it was decreased, on the 5th day it was increased, reaching its highest level on the 7th day (mg/L : 145.40 ± 59.75 vs. 108.20 ± 54.34). Compared with those before treatment, after treatment for 1, 3, 5, 7 days, APACHE II score and SOFA score were decreased in the two groups, but there was no statistically significant difference in APACHE II score between the two groups, in SFI treatment group after treatment for 3 days, SOFA score was significantly lower than that of the conventional treatment group (6.31 ± 3.86 vs. 7.14 ± 4.03 , $P < 0.05$), that continued to the 7th day after treatment. In SFI treatment group, the time for weaning from ventilator (days: 7.5 ± 3.5 vs. 9.1 ± 3.2) and the length of stay in ICU (days: 16.1 ± 9.2 vs. 18.7 ± 8.3) were significantly shorter than those in conventional treatment group (both $P < 0.05$). There were no significant differences in time without organ failure (days: 14.5 ± 4.2 vs. 15.3 ± 3.1) and 28-day mortality rate [28.6% ($12/42$) vs. 31.0% ($13/42$)] between SFI group and conventional group (both $P > 0.05$). **Conclusion** The combined use of SFI and EGDt can improve hemodynamics, reduce damage to vital organs, and shorten the times for ventilation and stay in ICU in septic shock patients.

【Key words】 Septic shock; Shenfu injection; Hemodynamics; Organ function; Mortality

严重感染和感染性休克是以全身性感染导致器官功能损害为特征的临床综合征,其发病率和病死率均很高。近年来,抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步,但严重感染的病死率仍高达 50%,主要死因为感染性休克炎症反应失控导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[1]。有研究显示,参附注射液具有强心、升压、改善血流动力学、调节免疫功能、保护血管内皮细胞、抗炎和提高对缺氧的耐受力等作用,可能对感染性休克具有良好的保护效果^[2]。因此本研究探讨在感染性休克早期目标导向治疗(EGDT)的基础上联合参附注射液,观察其对血流动力学、器官灌注和功能以及预后的影响,以期通过中西医结合治疗进一步改善感染性休克患者内脏灌注及器官功能,提高其存活率。

1 对象与方法

1.1 病例纳入和排除标准:选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月入住本院重症加强治疗病房(ICU)符合感染性休克诊断标准^[3]的患者;入选患者均行气管插管或气管切开,给予呼吸机辅助呼吸以改善患者的氧供状况。排除年龄 <18 岁或年龄 >80 岁,既往有慢性肾功能不全病史者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 分组及治疗方法:将患者按随机信封法分为常规治疗组和参附注射液治疗组(参附治疗组),每

组 42 例。两组患者均先进行液体复苏,同时桡动脉置管,连接美国惠普(HP)压力传感器监测动脉压,抽取动脉血测定动脉血气;颈内静脉置管监测中心静脉压(CVP)及脉搏指示连续心排血量(PiCCO),根据每搏变异度(SVV)及全心舒张期末容积指数(GEDVI)调节液体复苏,监测体循环外周血管阻力指数(SVRI)以调整去甲肾上腺素用量,监测全心射血分数(GEF)及心排血指数(CI),应用多巴酚丁胺调节心功能,维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。参附治疗组在常规治疗基础上加用参附注射液(雅安三九药业有限公司,国药准字 Z20043117) 100 mL,用微量泵以 20 mL/h 连续静脉泵入,每日 2 次,共 7 d。

1.3 观察指标:① 一般情况:性别、年龄;② 治疗前及治疗后 1、6、12、24、48、72 h 后血流动力学状态和乳酸水平及血管活性药使用情况;③ 治疗前及治疗后 1、2、3、5、7 d 器官功能、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分及序贯器官衰竭评分(SOFA 评分);④ 脱离呼吸机时间、住 ICU 时间;⑤ 无器官衰竭时间和 28 d 病死率。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 11.5 软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行单因素方差分析,两两比较采用 q 检验;计数资料以例(率)表示,两组间比较采用 Pearson χ^2 检验;28 d 生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析法。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者基线资料比较(表 1): 共 84 例患者符合感染性休克诊断标准。感染部位: 肺部感染 36 例, 腹腔感染 25 例, 导管感染 8 例, 颅内感染 6 例, 泌尿系感染 5 例, 严重皮肤软组织感染 4 例。两组性别、年龄及入组前 APACHE II 评分、SOFA 评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 有可比性。

表 1 84 例入选患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
常规治疗组	42	25	17	57.50 $\pm$ 16.10	19.70 $\pm$ 4.53	9.00 $\pm$ 2.97
参附治疗组	42	28	14	54.90 $\pm$ 14.70	21.40 $\pm$ 5.61	10.00 $\pm$ 3.12

2.2 两组患者血流动力学指标和乳酸水平变化比较(表 2): 与治疗前比较, 两组患者治疗后 HR、乳酸水平均明显降低, MAP、CI、SVRI 水平均明显升高(均 $P<0.05$)。参附治疗组治疗后 24、48 h MAP 及治疗后 6、12、24、48 h CI 均显著高于常规治疗组(均 $P<0.05$), 治疗后 6 h 乳酸水平显著低于常规治疗组($P<0.05$)。两组各时间点 HR、SVRI 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)比较(表 3): 两组治疗后 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显升高, 且以参附治疗组升高更显著(均 $P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)				
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
常规治疗组	42	170.3 $\pm$ 34.8	202.4 $\pm$ 36.7 ^a	261.3 $\pm$ 53.5 ^a	291.5 $\pm$ 48.8 ^a	319.4 $\pm$ 36.4 ^a
参附治疗组	42	183.9 $\pm$ 31.7	234.3 $\pm$ 31.8 ^{ab}	297.8 $\pm$ 40.4 ^{ab}	317.2 $\pm$ 37.2 ^a	341.2 $\pm$ 27.4 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与常规治疗组比较, ^b $P<0.05$

2.4 两组血管活性药物用量比较(表 4): 参附治疗组肾上腺素和多巴酚丁胺用量均较常规治疗组略有减少, 但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.5 两组治疗前后肝、肾功能指标比较(表 5): 两组治疗后 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)先升高后降低, GGT 于治疗后 1 d 达峰值, AST、TBil 于治疗后 3 d 达峰值, 参附治疗组 GGT、AST、TBil 峰值低于常规治疗组, 治疗后 7 d 两组 GGT、AST、TBil 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组治疗后前蛋白(PA)先降低后升高, 治疗后 1 d 达谷值, 参附治疗组 PA 谷值高于常规治疗组, 治疗后 7 d 参附治疗组 PA 明显高于常规治疗组($P<0.05$)。两组治疗后尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)均明显降低, 且以参附治疗组降低更显著(均 $P<0.05$)。

2.6 两组治疗前后 APACHE II 评分、SOFA 评分比较(表 6): 与治疗前比较, 两组治疗后 APACHE II 和 SOFA 评分均降低; 但两组各时间点 APACHE II 评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 参附治疗

表 2 两组血流动力学指标和乳酸水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 6 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	治疗后 48 h	治疗后 72 h
HR(次/min)	常规治疗组	42	122.00 $\pm$ 27.89	120.00 $\pm$ 28.11	115.00 $\pm$ 22.57	110.00 $\pm$ 19.54	105.00 $\pm$ 18.54 ^a	97.00 $\pm$ 16.34 ^a	92.00 $\pm$ 14.21 ^a
	参附治疗组	42	119.00 $\pm$ 28.23	118.00 $\pm$ 26.74	116.00 $\pm$ 23.17	113.00 $\pm$ 20.97	102.00 $\pm$ 17.97 ^a	95.00 $\pm$ 15.08 ^a	90.00 $\pm$ 13.13 ^a
MAP(mmHg)	常规治疗组	42	57.10 $\pm$ 8.01	64.40 $\pm$ 13.22 ^a	65.70 $\pm$ 13.22 ^a	71.90 $\pm$ 12.38 ^a	71.80 $\pm$ 11.08 ^a	73.70 $\pm$ 9.95 ^a	76.70 $\pm$ 9.22 ^a
	参附治疗组	42	55.80 $\pm$ 7.84	65.80 $\pm$ 9.21 ^a	67.80 $\pm$ 12.06 ^a	73.60 $\pm$ 11.01 ^a	75.40 $\pm$ 9.75 ^{ab}	76.50 $\pm$ 7.18 ^{ab}	78.40 $\pm$ 8.45 ^a
CI($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	常规治疗组	42	58.51 $\pm$ 41.84	59.84 $\pm$ 26.17	67.35 $\pm$ 39.34 ^a	69.51 $\pm$ 41.84 ^a	75.35 $\pm$ 35.17 ^a	74.18 $\pm$ 33.67 ^a	75.85 $\pm$ 32.00 ^a
	参附治疗组	42	54.32 $\pm$ 34.53	64.20 $\pm$ 28.17	75.18 $\pm$ 34.84 ^{ab}	82.68 $\pm$ 34.67 ^{ab}	85.18 $\pm$ 32.34 ^{ab}	83.68 $\pm$ 36.00 ^{ab}	82.52 $\pm$ 27.50 ^a
SVRI($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	常规治疗组	42	92.20 $\pm$ 20.50	110.50 $\pm$ 23.20 ^a	115.10 $\pm$ 22.50 ^a	125.90 $\pm$ 25.70 ^a	125.20 $\pm$ 24.50 ^a	131.10 $\pm$ 22.30 ^a	139.80 $\pm$ 29.20 ^a
	参附治疗组	42	88.90 $\pm$ 19.70	108.90 $\pm$ 24.60 ^a	119.50 $\pm$ 22.80 ^a	126.20 $\pm$ 27.80 ^a	127.60 $\pm$ 31.90 ^a	138.00 $\pm$ 24.80 ^a	137.60 $\pm$ 22.10 ^a
乳酸(mmol/L)	常规治疗组	42	3.19 $\pm$ 1.48	3.08 $\pm$ 1.72	2.24 $\pm$ 0.97 ^a	1.53 $\pm$ 0.51 ^a	1.59 $\pm$ 0.58 ^a	1.41 $\pm$ 0.44 ^a	1.40 $\pm$ 0.34 ^a
	参附治疗组	42	3.35 $\pm$ 1.87	3.11 $\pm$ 1.58	2.03 $\pm$ 0.82 ^{ab}	1.38 $\pm$ 0.46 ^a	1.52 $\pm$ 0.42 ^a	1.24 $\pm$ 0.37 ^a	1.33 $\pm$ 0.28 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与常规治疗组比较, ^b $P<0.05$

表 4 两组血管活性药物用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	肾上腺素($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)						多巴酚丁胺($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)					
		治疗前	给药 6 h	给药 12 h	给药 24 h	给药 48 h	给药 72 h	治疗前	给药 6 h	给药 12 h	给药 24 h	给药 48 h	给药 72 h
常规治疗组	42	0.78±0.55	0.85±0.66	0.89±0.67	0.76±0.53	0.71±0.45	0.56±0.34	8.33±2.78	8.67±2.54	8.01±2.18	7.43±1.75	6.51±1.38	5.33±0.98
参附治疗组	42	0.79±0.57	0.81±0.59	0.82±0.64	0.75±0.57	0.66±0.37	0.51±0.30	7.61±3.52	7.92±2.71	7.34±2.02	6.11±1.43	5.03±1.20	4.16±0.82

表 5 两组治疗前后肝、肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	GGT (U/L)					AST (U/L)				
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
常规治疗组	42	46.96 $\pm$ 25.85	67.29 $\pm$ 29.87 ^a	56.17 $\pm$ 29.54	34.19 $\pm$ 18.22	26.75 $\pm$ 16.74	40.73 $\pm$ 15.92	69.51 $\pm$ 20.11 ^a	88.14 $\pm$ 24.03 ^a	77.50 $\pm$ 27.02	51.81 $\pm$ 18.46
参附治疗组	42	51.23 $\pm$ 27.74	60.13 $\pm$ 26.34 ^{ab}	49.05 $\pm$ 34.67 ^b	29.95 $\pm$ 15.81	22.41 $\pm$ 17.87	44.51 $\pm$ 14.46	63.11 $\pm$ 21.36 ^a	79.31 $\pm$ 21.86 ^{ab}	60.28 $\pm$ 25.22 ^{ab}	47.25 $\pm$ 19.45

组别	例数 (例)	TBil (μ mol/L)					PA (mg/L)				
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
常规治疗组	42	20.43 $\pm$ 11.51	53.19 $\pm$ 18.03 ^a	68.52 $\pm$ 27.33 ^a	41.59 $\pm$ 17.42 ^a	30.51 $\pm$ 12.06 ^a	115.70 $\pm$ 45.96	57.70 $\pm$ 21.12 ^a	79.90 $\pm$ 41.11 ^a	115.50 $\pm$ 59.04	134.20 $\pm$ 63.44 ^a
参附治疗组	42	24.01 $\pm$ 13.26	46.77 $\pm$ 20.86 ^a	59.37 $\pm$ 23.84 ^a	32.81 $\pm$ 15.67 ^{ab}	27.02 $\pm$ 11.45	108.20 $\pm$ 54.34	65.50 $\pm$ 27.87 ^a	88.30 $\pm$ 46.36 ^a	120.40 $\pm$ 65.53	145.40 $\pm$ 59.75 ^{ab}

组别	例数 (例)	BUN (mmol/L)					Cr (μ mol/L)				
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
常规治疗组	42	16.05 $\pm$ 6.16	15.26 $\pm$ 5.74	13.33 $\pm$ 3.84 ^a	12.45 $\pm$ 2.38 ^a	11.48 $\pm$ 2.93 ^a	129.11 $\pm$ 41.42	114.25 $\pm$ 39.12	97.03 $\pm$ 26.14 ^a	76.71 $\pm$ 16.92 ^a	71.40 $\pm$ 12.76 ^a
参附治疗组	42	15.53 $\pm$ 5.92	13.71 $\pm$ 4.97	11.57 $\pm$ 3.51 ^{ab}	10.26 $\pm$ 3.01 ^{ab}	9.95 $\pm$ 2.74 ^{ab}	138.66 $\pm$ 45.29	105.79 $\pm$ 36.02 ^a	81.56 $\pm$ 22.30 ^{ab}	62.17 $\pm$ 17.48 ^{ab}	59.63 $\pm$ 13.22 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规治疗组比较,^b $P<0.05$ 表 6 两组治疗前后 APACHE II 评分、SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	APACHE II 评分 (分)					SOFA 评分 (分)				
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
常规治疗组	42	19.70 $\pm$ 4.53	17.59 $\pm$ 4.87	16.17 $\pm$ 3.95 ^a	14.19 $\pm$ 5.22 ^a	12.15 $\pm$ 3.74 ^a	9.00 $\pm$ 2.97	9.51 $\pm$ 2.01	7.14 $\pm$ 4.03 ^a	5.90 $\pm$ 3.02 ^a	4.61 $\pm$ 3.36 ^a
参附治疗组	42	21.40 $\pm$ 5.61	18.13 $\pm$ 6.34	16.02 $\pm$ 4.16 ^a	13.95 $\pm$ 4.81 ^a	11.74 $\pm$ 2.87 ^a	10.00 $\pm$ 3.12	9.34 $\pm$ 2.13	6.31 $\pm$ 3.86 ^{ab}	4.28 $\pm$ 3.22 ^{ab}	3.59 $\pm$ 2.97 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规治疗组比较,^b $P<0.05$

组 SOFA 评分于治疗后 3 d 起明显低于常规治疗组,持续到治疗后 7 d (均 $P<0.05$)。

2.7 两组脱离呼吸机时间、住 ICU 时间、无器官衰竭时间及 28 d 病死率比较 (表 7):参附治疗组脱离呼吸机时间、住 ICU 时间较常规治疗组明显缩短 (均 $P<0.05$)。两组无器官衰竭时间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线发现,28 d 病死率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$;图 1)。

表 7 两组脱离呼吸机时间、住 ICU 时间及无器官衰竭时间和 28 d 病死率比较

组别	脱离呼吸机 时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	住 ICU 时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	无器官衰竭 时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例/例)]
常规治疗组	9.1 $\pm$ 3.2 (29)	18.7 $\pm$ 8.3 (29)	15.3 $\pm$ 3.1 (29)	31.0 (13/42)
参附治疗组	7.5 $\pm$ 3.5 ^a (30)	16.1 $\pm$ 9.2 ^a (30)	14.5 $\pm$ 4.2 (30)	28.6 (12/42)

注:与常规治疗组比较,^a $P<0.05$

3 讨论

感染性休克时内皮细胞损伤、炎症因子及细胞激活在炎症反应中起着至关重要的作用。内皮细胞不仅是炎症反应的受害者,也是诱发和加重炎症反应的参与者。除内毒素及内皮细胞的损伤和微血管自身状态等作用引起的血流分布异常导致组织血流灌注不足外,心功能不全也是感染性休克患者体内

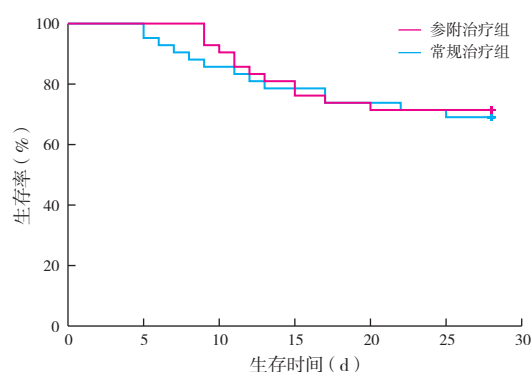


图 1 常规治疗组和参附治疗组患者 28 d 生存曲线

重要器官微循环低灌注的主要原因。虽然感染性休克患者在早期表现为高代谢动力学,但是心肌细胞的功能抑制可能是使脓毒症患者产生心功能不全的原因^[4]。Court 等^[5]研究证实感染性休克早期左室射血分数 (LVEF) 下降,提示感染性休克时左心功能明显抑制。刘大为等^[6]同样发现,感染性休克早期存在右心功能的损害,而且较左心功能的损害更严重,并对临床治疗和预后有着严重的影响。心肌抑制可能是脓毒症患者产生心功能不全的原因,有研究发现,当出现脓毒症心肌抑制时病死率上升至 70%^[7]。因此脓毒症诱导的心肌抑制是脓毒症患者死亡的主要因素^[8]。

感染性休克心肌抑制的机制可能与缺血/再灌注(I/R)损伤,以及氧自由基损伤和细胞因子直接损害心肌有关^[9]。这些炎症因子可以改变心肌细胞中Ca²⁺的流动,降低心肌细胞的收缩性^[10]。参附注射液具有较的强清除氧自由基、抗脂质氧化反应的作用;人参皂苷可防止细胞内Ca²⁺超载使缺血心肌细胞Ca²⁺内流减少,防止受损细胞进一步恶化^[11],并且还能促进前列环素(PGI₂)的合成及释放,扩张肺动脉,降低右心室后负荷,升高血压^[12]。而附子可扩张冠状动脉,有糖皮质激素样作用;也可改善缺血心肌组织微循环,还能通过增加患者心肌Ca²⁺水平而增强其收缩能力,进而改善心肌的代谢^[12]。参附注射液中的去甲乌头碱是β受体激动剂,可增加心肌细胞内环磷腺苷(cAMP)水平或抑制cAMP降解,提高心肌细胞搏动频率和幅度,增强心肌收缩力,增加心排血量(CO)^[13]。肖业达等^[14]研究显示,参附注射液还可能通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI-3K/Akt)信号通路,抑制心肌细胞凋亡,从而减轻心肌细胞的缺血/再灌注(I/R)损伤。徐志清等^[15]研究显示,参附注射液通过调节神经-细胞因子来抑制炎症因子的激活和释放,从而保护心功能。因而,参附注射液具有改善心功能,促进氧输送及利用,从而可能提高感染性休克患者的预后。

本研究提示:早期联合参附注射液治疗较常规治疗组可减少血管活性药物的使用量,改善血流动力学,减轻对重要器官功能的损害,减少呼吸机治疗时间和住ICU时间,提示参附注射液有降低炎症反应和改善器官功能的作用。其作用可能是:①提高MAP、CO增加器官灌注;②参附注射液中的麦冬黄酮、麦冬皂苷及人参皂苷能改善I/R组织微循环并调节细胞内2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)水平,促进氧的释放和摄取利用;③参附注射液中的人参皂苷可直接灭活黄嘌呤氧化酶、清除氧自由基;④参附注射液降低一氧化氮(NO)含量可减弱NO介导的炎症介质瀑布样连锁反应,而另一方面参附注射液能促进PGI₂释放,抑制血栓素A₂(TXA₂)合成,同时增强抗炎作用^[16-18]。因此,参附注射液可能通过上述“多靶作用”减轻I/R期间组织细胞的损伤,保护组织细胞结构,从而维护器官功能,这可能是参附注射液治疗感染性休克和防治MODS的重要机制。内毒素血症早期肠道线粒体出现结构和功能损害,并且随着时间延长线粒体损害呈加重趋势;参附注射液能通过减轻炎症反应,抑制肠道线

粒体细胞释放细胞色素C到胞质,减轻线粒体损伤从而减轻内毒素对肠道的损伤^[19]。

综上,EGDT基础上早期联合参附注射液治疗感染性休克能改善血流动力学,减轻对重要器官功能的损害,减少呼吸机治疗时间和住ICU时间。

参考文献

- [1] 刘大为.实用重症医学[M].北京:人民卫生出版社,2010:272.
- [2] 徐军,楼洪刚,楼宜嘉,等.参附注射液药理作用的研究进展[J].上海中医药杂志,2008,42(10):87-87,封3.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.
- [4] 黄志俭,柯明耀,康丽娟,等. B型脑钠肽对脓毒症风险分层及预后判断的初探[J].中华危重病急救医学,2011,23(8):495-496.
- [5] Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial depression in Sepsis and septic shock[J]. Crit Care, 2002, 6: 500-507.
- [6] 刘大为,杜斌,隆云.感染性休克时右心功能的改变及其临床意义[J].中华外科杂志,2000,38(7):488.
- [7] Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study[J]. Crit Care, 2008, 12(6): R158.
- [8] 赵志伶,樊巧鹰,汪宗昱,等.脓毒症心肌抑制的临床表现及发病机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(7):525-528.
- [9] 陈全福,张敏州,杨澄,等.益气活血中药对脓毒症心肌抑制的保护作用研究[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(3):163-166.
- [10] Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(5):392-397.
- [11] 朱正华,熊利泽,董海龙,等.参附注射液对大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(2):79-81.
- [12] 邓超,代志刚,陈咏今,等.参附注射液预处理对体外循环下主动脉瓣置换术患者围手术期脑保护作用的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(5):602-605.
- [13] 李文放,陈杰,吴静.参附注射液对感染性休克的氧输送及右心室功能变化的作用[J].中国急救医学,2001,21(8):477-478.
- [14] 肖业达,夏中元,江梦.参附注射液对糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注期间磷脂酰肌醇3激酶表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(2):69-71.
- [15] 徐志清,华靖,黄瑛,等.参附注射液治疗急性心肌梗死后急性左心衰竭疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):287-289.
- [16] 金旭鹏,郭敬妹.参附注射液对充血性心衰患者内皮功能的影响[J].中国中医急症,2007,16(4):424-425.
- [17] 孙淑荣,刘业清,王荣辉.参附注射液对严重脓毒症和脓毒性休克早期复苏的干预研究[J].中国中医急症,2007,16(10):1214-1215.
- [18] 曾振国,龚洪翰,李勇,等.参附注射液对脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞微小RNA-146a表达的影响[J].中华危重病急救医学,2012,24(3):166-169.
- [19] 李智强,潘景业,张近波,等.参附注射液对失血性休克大鼠小肠组织血栓调节蛋白及蛋白C受体表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(4):230-233.

(收稿日期:2014-12-11)(本文编辑:李银平)