

## 犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者 凝血指标及预后的影响

陈明祺 鲁俊 吕海 程璐 陈秋华 蒋华 王醒

(南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】**目的 观察犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响,并探讨其可能的作用机制。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2013 年 6 月至 2016 年 5 月南京中医药大学附属医院重症加强治疗病房(ICU)收治的脓毒症凝血功能障碍患者 72 例,按简单随机法将患者分为试验组和对照组,每组 36 例。两组均给予脓毒症常规治疗,试验组在常规治疗基础上加用犀角地黄汤[犀角(水牛角代替)30 g,生地黄 24 g,芍药 12 g,牡丹皮 9 g,麦冬 12 g,栀子 10 g;中药使用颗粒剂加入 100 mL 温水冲调],每日 1 剂,分 2 次口服或鼻饲,疗程为 7 d。检测各时间点血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及 D-二聚体等的变化;观察两组治疗前和治疗后 3 d、7 d 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、脓毒症相关序贯器官衰竭评分(SOFA);应用 Kplan-Meier 法比较两组 28 d 累积存活率。**结果** 治疗后 3 d 两组 PLT 水平均较治疗前升高[ $\times 10^9/L$ : 对照组为  $67.81 \pm 17.10$  比  $59.61 \pm 17.85$ , 试验组为  $87.17 \pm 17.36$  比  $59.19 \pm 18.96$ ],但试验组上升更为明显(均  $P < 0.01$ );治疗后 7 d 试验组已恢复至正常参考值水平,对照组 PLT 仍低于正常水平,试验组明显高于对照组( $\times 10^9/L$ :  $120.25 \pm 17.59$  比  $95.50 \pm 15.48$ ,  $P < 0.05$ )。治疗后 3 d 对对照组 PT、APTT 均较治疗前有延长趋势,而试验组 PT 较前无明显变化,APTT 呈现下降趋势;治疗后 7 d 两组 PT、APTT 均呈现下降趋势,且试验组均接近正常范围,试验组 PT、APTT 明显低于对照组[PT(s):  $16.07 \pm 1.58$  比  $20.56 \pm 1.29$ , APTT(s):  $62.22 \pm 15.06$  比  $79.38 \pm 12.78$ , 均  $P < 0.05$ ]。两组治疗后 3 d 开始 Fib、D-二聚体、APACHE II 评分、SOFA 评分均呈下降趋势,持续到治疗后 7 d,且以试验组的下降程度更明显[Fib(g/L):  $3.05 \pm 0.74$  比  $7.85 \pm 1.31$ , D-二聚体(mg/L):  $3.35 \pm 1.37$  比  $9.97 \pm 3.32$ , APACHE II 评分(分):  $15.42 \pm 2.41$  比  $24.94 \pm 3.73$ , SOFA 评分(分):  $6.03 \pm 0.88$  比  $10.50 \pm 1.44$ , 均  $P < 0.05$ ]。Kplan-Meier 法显示,两组 28 d 累积存活率差异无统计学意义( $P = 0.344$ )。**结论** 犀角地黄汤能显著改善脓毒症凝血功能障碍患者凝血功能指标及其预后,其可能机制与调节并改善脓毒症时失控的炎性级联反应有关。

**【关键词】** 犀角地黄汤; 脓毒症; 凝血功能障碍; 凝血指标

**Effects of Xijiao Dihuang decoction on blood coagulation index and prognosis in patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction** Chen Mingqi, Lu Jun, Lyu Hai, Cheng Lu, Chen Qiu-hua, Jiang Hua, Wang Xing. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Xing, Email: wangxing1964@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Xijiao Dihuang decoction on blood coagulation index and prognosis in patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction, and to explore its possible mechanism. **Methods** A prospective randomized controlled trial (RCT) was conducted, 72 patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction admitted in Department of Intensive Care Unit (ICU) of Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM) from June 2013 to May 2016 were enrolled, and they were randomly divided into experiment group and control group, with 36 patients in each group. The patients in both groups received basic treatment for sepsis, the patients in experiment group were additionally given Xijiao Dihuang decoction [ingredients: rhinoceros horn (cornu bubali instead) 30 g, rehmannia 24 g, paeonia moutan 12 g, moutan cortex 9 g, ophiopogonis tuber 12 g, gardenia 10 g, mixed to form granules with addition of 100 mL warm water to dissolve into a decoction], 1 dose daily, oral or nasal feeding twice a day for 7 days. The changes of levels of platelet count (PLT), prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT) and D-dimer were determined at various time points, the changes of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and sepsis-related sequential organ failure assessment (SOFA) score were observed before treatment and 3 days and 7 days after treatment in both groups; and Kaplan-Meier method was used to compare the 28-day cumulative survival rate in two groups. **Results** The serum concentrations of PLT were increased in both groups 3 days after treatment [ $\times 10^9/L$ : control group was  $67.81 \pm 17.10$  vs.  $59.61 \pm 17.85$ , experiment group was  $87.17 \pm 17.36$  vs.  $59.19 \pm 18.96$ ], but the degree of increase in experiment group was obviously superior to the control group (all  $P < 0.01$ ); it had been restored to normal in experiment group 7 days after treatment, while it was still lower than normal value in control group, the level of PLT was significantly higher in experiment group than that in control group [ $\times 10^9/L$ :  $120.25 \pm 17.59$  vs.  $95.50 \pm 15.48$ ,

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.003

基金项目: 国家中医药管理局“十二五”重点专科建设和培育项目(ZP1001ZZ011); 江苏省中医药局科技计划项目(YB2015019); 江苏省自然科学基金-青年科技人才专项资金项目(BK20151044); 江苏省研究生培养创新工程项目(KYLX16\_1154)

通讯作者: 王醒, Email: wangxing1964@163.com

$P < 0.05$ ]. 3 days after treatment, PT and APTT were both delayed in control group, while in experiment group PT showed no significant changes and APTT showed a trend of decrease compare with that determined before treatment; 7 days after treatment, PT and APTT were both decreased in two groups, and the levels were getting close to normal range in experiment group, and the degrees of improvement of PT and APTT in experiment group were obviously superior to those in control group [PT (s):  $16.07 \pm 1.58$  vs.  $20.56 \pm 1.29$ , APTT (s):  $62.22 \pm 15.06$  vs.  $79.38 \pm 12.78$ , both  $P < 0.05$ ]. Fib, D-dimer, APACHE II score and SOFA score showed a trend of decrease 3 days after treatment and lasted to 7 days, the degrees of descent were more significant in experiment group than those in control group [Fib (g/L):  $3.05 \pm 0.74$  vs.  $7.85 \pm 1.31$ , D-dimer (mg/L):  $3.35 \pm 1.37$  vs.  $9.97 \pm 3.32$ , APACHE II score:  $15.42 \pm 2.41$  vs.  $24.94 \pm 3.73$ , SOFA score:  $6.03 \pm 0.88$  vs.  $10.50 \pm 1.44$ , all  $P < 0.05$ ]. Kaplan-Meier showed no statistically significant difference between two groups on 28-day cumulative survival rate ( $P = 0.344$ ). **Conclusions** Xijiao Dihuang decoction can significantly improve the blood coagulation indexes and improve the prognosis of patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction; the mechanism is possibly related to the regulation and improvement of uncontrolled inflammatory response in sepsis.

**【Key words】** Xijiao Dihuang decoction; Sepsis; Blood coagulation dysfunction; Blood coagulation indexes

脓毒症凝血功能障碍是指脓毒症时各种致病因素激活凝血系统,形成广泛微血栓,导致循环和其他器官功能障碍,同时大量凝血物质消耗,继发纤维蛋白溶解,最终导致弥散性血管内凝血(DIC)、休克、栓塞、溶血等严重并发症<sup>[1-3]</sup>。凝血功能障碍是脓毒症病理发展过程中的重要组成部分和关键步骤,是诱发脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS)的重要因素,且脓毒症合并凝血功能障碍时病死率明显增加<sup>[4-6]</sup>。本研究探讨犀角地黄汤治疗脓毒症凝血功能障碍的临床效果及其可能机制,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象的选择:**采用前瞻性随机双盲对照研究方法,无随机隐藏。选择 2013 年 6 月至 2016 年 5 月南京中医药大学附属医院重症加强治疗病房(ICU)收治的脓毒症合并凝血功能障碍患者 72 例,其中肺部感染 49 例,重症胰腺炎 7 例,化脓性胆管炎 5 例,心肺复苏(CPR)术后并发感染 5 例,脑血管病合并感染 3 例,泌尿系感染 3 例。

**1.1.1 纳入标准:**① 年龄 28 ~ 80 岁;② 患者或家属知情同意,签署知情同意书;③ 脓毒症诊断符合《2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》标准<sup>[7]</sup>;④ 脓毒症凝血功能障碍中医诊断标准参照《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)》中三期七候的中医分期标准<sup>[8]</sup>、《2013 年脓毒症中西医结合诊治专家共识》<sup>[9]</sup>、《中药新药临床研究指导原则(试行)》中血瘀证等标准<sup>[10]</sup>制定。主要症状:身热夜甚,神昏谵语,甚则四肢厥冷,肌肤散在紫斑,喘促胸闷,胸腹疼痛状如针刺、痛处固定不移,舌质深绛,脉细数。次要症状:发热持续不退,烦躁不宁,喘促气急,胸腹胀满,少腹硬满,口唇紫暗,或衄血,或尿血,或吐血,或便血,身目黄染,脉数。具备主证 3 项加次证 2 项,或主证第 2 项加次证 3 项即可诊断;⑤ 凝血功能障碍西医诊断:

参照《内科学》,自发性皮肤黏膜出血,血小板计数(PLT)  $< 100 \times 10^9/L$  或进行性减少;凝血酶原时间(PT) 缩短或延长 5 s 以上、活化部分凝血活酶时间(APTT) 缩短 10 s 以上或延长 1.5 倍以上;凝血酶时间(TT)、血浆纤维蛋白原(Fib)  $< 1.5 g/L$  或  $> 4 g/L$ 、纤维蛋白降解产物(FDP) 增加, D-二聚体升高或阳性。

**1.1.2 排除标准:**① 不符合上述诊断标准及纳入标准者;② 过敏体质及对中药过敏者;③ 妊娠及哺乳期妇女;④ 胃肠功能衰竭者;⑤ 治疗未超过 48 h 死亡或出院者;⑥ 患有免疫系统疾病或近期内服用免疫调节剂;⑦ 肿瘤患者;⑧ 严重创伤性出血者。

**1.1.3 伦理学:**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 研究分组及治疗方法

**1.2.1 研究分组:**按简单随机方法将患者分为试验组和对照组,每组 36 例。两组性别、年龄、病因组成等一般资料均衡,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1 ~ 2),有可比性。

表 1 两组脓毒症凝血功能障碍患者一般资料比较

| 组别  | 例数<br>(例) | 性别(例)            |    | 年龄(岁)       |                   |
|-----|-----------|------------------|----|-------------|-------------------|
|     |           | 男性               | 女性 | 范围          | $\bar{x} \pm s$   |
| 对照组 | 36        | 20               | 16 | 28 ~ 79     | $66.86 \pm 10.80$ |
| 试验组 | 36        | 22               | 14 | 28 ~ 78     | $67.75 \pm 11.78$ |
| 检验值 |           | $\chi^2 = 0.229$ |    | $t = 0.904$ |                   |
| P 值 |           | 0.811            |    | 0.298       |                   |

表 2 两组脓毒症凝血功能障碍患者病因比较

| 组别  | 例数<br>(例) | 病因(例) |       |        |           |          |       |
|-----|-----------|-------|-------|--------|-----------|----------|-------|
|     |           | 肺部感染  | 重症胰腺炎 | 化脓性胆管炎 | CPR 后并发感染 | 脑血管病合并感染 | 泌尿系感染 |
| 对照组 | 36        | 23    | 4     | 3      | 3         | 1        | 2     |
| 试验组 | 36        | 26    | 3     | 2      | 2         | 2        | 1     |

注: CPR 为心肺复苏

**1.2.2 治疗方法:**两组均早期给予液体复苏、抗感染、抗凝等常规治疗,必要时使用血管活性药物维持

循环及机械通气辅助呼吸等治疗, 试验组在常规治疗基础上加用犀角地黄汤[犀角(水牛角代替)30 g, 生地黄 24 g, 芍药 12 g, 牡丹皮 9 g, 麦冬 12 g, 栀子 10 g, 中药使用颗粒剂加入 100 mL 温水冲调], 每天分 2 次经口或鼻饲给药。对照组给予等量生理盐水。两组均连续治疗 7 d 为 1 个疗程, 1 个疗程结束后评价疗效。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 两组 PLT 及凝血指标比较: 于治疗前和治疗后 3 d、7 d 取外周静脉血 5 mL, 离心 20 min 分离血清, 于 -80 °C 冰箱储存待测。采用日本 SYSMEX 株式会社的 SYSMEX XE2100 血球仪检测血常规中 PLT 水平; 用 PUN-2048A 型全自动凝血仪检测凝血功能 PT、APTT、Fib、D- 二聚体水平。

1.3.2 两组病情严重程度和预后比较: 于治疗前和治疗后 3 d、7 d 观察两组急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA) 的变化, 以判断病情严重程度和预后。

1.4 统计学分析: 使用 SPSS 20.0 统计软件处理数据, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较用单因素方差分析和 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 采用 Kplan-Meier 法比较两组 28 d 累积生存率。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PLT 和凝血指标比较(表 3): 两组治疗前 PLT、PT、APTT、Fib、D- 二聚体比较差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。两组治疗前 PLT 均明显低于正常参考值, 治疗后均升高, 3 d 以试验组升高更为明显(均 P < 0.01), 7 d 试验组已恢复至正常参考值范围, 但对照组仍低于正常水平, 试验组明显高于对照组。两组治疗前 PT、APTT 均较正常参考值明显延长; 治疗后 3 d 对照组 PT 较治疗前仍有延长趋势, 但试验组较治疗前无明显变化; 治疗后 7 d 两组 PT、APTT 有下降趋势, 且试验组均接近正常参考范围, 试验组明显低于对照组(P < 0.05)。试验组 APTT 于治疗后 3 d 即有下降趋势, 但对照组较治疗

前有轻度延长(P < 0.05); 治疗后 7 d 两组 APTT 均出现下降趋势, 但试验组下降更为明显(P < 0.01)。

两组治疗前 Fib、D- 二聚体水平均明显高于正常参考值; 治疗后 3 d 开始两组 Fib、D- 二聚体均较治疗前有一定程度下降, 试验组治疗后 7 d Fib、D- 二聚体水平较对照组下降更明显(P < 0.05)。

2.2 两组病情严重程度和预后比较(表 4): 两组治疗前 APACHE II 评分及 SOFA 评分比较差异均无统计学意义(均 P > 0.05); 随着治疗时间延长, 治疗后 3 d、7 d 两组 APACHE II 和 SOFA 评分较治疗前明显降低, 且以 7 d 试验组较对照组下降更为显著(均 P < 0.05)。试验组治疗后 28 d 内死亡 5 例, 对照组死亡 9 例, Kplan-Meier 法显示, 两组 28 d 累积存活率比较差异无统计学意义(P = 0.344; 图 1)。

表 4 两组患者治疗前后不同时间点 APACHE II 评分和 SOFA 评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间 (d)  | 例数 (例) | APACHE II 评分(分)             | SOFA 评分 (分)                |
|-----|---------|--------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 治疗前     | 36     | 26.03 ± 3.14                | 10.47 ± 1.21               |
|     | 治疗后 3 d | 36     | 23.72 ± 2.54 <sup>a</sup>   | 9.17 ± 1.18 <sup>a</sup>   |
|     | 治疗后 7 d | 36     | 19.75 ± 2.77 <sup>ab</sup>  | 8.22 ± 1.10 <sup>ab</sup>  |
| 试验组 | 治疗前     | 36     | 24.94 ± 3.73                | 10.50 ± 1.44               |
|     | 治疗后 3 d | 36     | 21.47 ± 2.10 <sup>a</sup>   | 8.19 ± 1.51 <sup>ac</sup>  |
|     | 治疗后 7 d | 36     | 15.42 ± 2.41 <sup>abc</sup> | 6.03 ± 0.88 <sup>abc</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与治疗后 3 d 比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与对照组比较, <sup>c</sup>P < 0.05

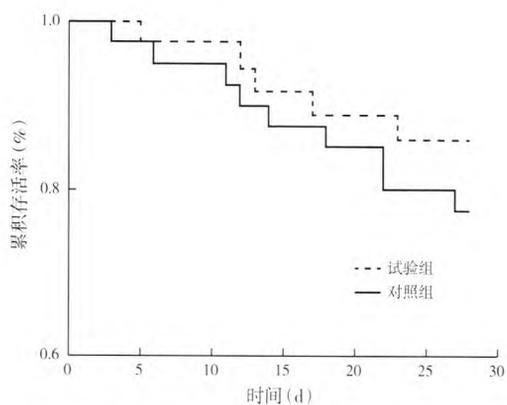


图 1 脓毒症凝血功能障碍患者 28 d 累积存活率

表 3 两组治疗前后 PLT 和凝血指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间      | 例数(例) | PLT( $\times 10^9/L$ )       | PT(s)                      | APTT(s)                     | Fib(g/L)                  | D- 二聚体(mg/L)              |
|-----|---------|-------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前     | 36    | 59.61 ± 17.85                | 21.79 ± 1.43               | 85.19 ± 15.90               | 7.86 ± 1.10               | 9.87 ± 3.65               |
|     | 治疗后 3 d | 36    | 67.81 ± 17.10 <sup>a</sup>   | 22.69 ± 1.22 <sup>a</sup>  | 86.96 ± 15.84 <sup>b</sup>  | 7.08 ± 0.92 <sup>b</sup>  | 8.42 ± 3.07 <sup>a</sup>  |
|     | 治疗后 7 d | 36    | 95.50 ± 15.48 <sup>ac</sup>  | 20.56 ± 1.29 <sup>ac</sup> | 79.38 ± 12.78 <sup>ac</sup> | 5.46 ± 1.05 <sup>ac</sup> | 6.41 ± 2.34 <sup>ac</sup> |
| 试验组 | 治疗前     | 36    | 59.19 ± 18.96                | 21.66 ± 1.16               | 85.61 ± 17.12               | 7.85 ± 1.31               | 9.97 ± 3.32               |
|     | 治疗后 3 d | 36    | 87.17 ± 17.36 <sup>ac</sup>  | 21.60 ± 1.05 <sup>f</sup>  | 81.65 ± 17.62 <sup>ac</sup> | 5.14 ± 1.12 <sup>af</sup> | 7.55 ± 2.61 <sup>ac</sup> |
|     | 治疗后 7 d | 36    | 120.25 ± 17.59 <sup>ac</sup> | 16.07 ± 1.58 <sup>ac</sup> | 62.22 ± 15.06 <sup>ac</sup> | 3.05 ± 0.74 <sup>ac</sup> | 3.35 ± 1.37 <sup>ac</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup>P < 0.01, <sup>b</sup>P < 0.05; 与治疗后 3 d 比较, <sup>c</sup>P < 0.01, <sup>d</sup>P < 0.05; 与对照组比较, <sup>e</sup>P < 0.01, <sup>f</sup>P < 0.05

### 3 讨论

脓毒症时,失控的炎症反应和紊乱的凝血状态可以相互作用形成连锁效应并引起全身各系统、器官的广泛损伤<sup>[11]</sup>。近年来研究证实,凝血功能障碍在脓毒症病理发展过程中具有重要作用,其与炎症反应、免疫功能等共同构成脓毒症发生发展的关键因素<sup>[12-13]</sup>。脓毒症时炎性细胞活化和炎性递质释放,大量内毒素进入血液,使得凝血系统被激活,而生理性抗凝及纤溶系统均受到一定程度的抑制,血液处于高凝状态,导致大量微血栓形成,造成微循环障碍,引起继发性纤溶为特征的获得性出血综合征,凝血系统活化可以加重失控的炎症反应,机体失控的全身炎症反应激活凝血系统,而激活的凝血系统又进一步促进炎症的发展,两者相互影响、相互促进,使脓毒症进一步恶化并向严重脓毒症、脓毒性休克甚至 MODS 进展<sup>[4-5, 14-16]</sup>。

本研究结果显示,治疗前两组 APACHE II 评分和 SOFA 评分均较正常参考值明显升高,提示脓症患者合并凝血功能障碍后病情严重程度明显加重。治疗前两组 PT、APTT 明显延长, Fibrin、D-二聚体亦明显高于正常参考值, PLT 水平明显低于正常参考值,这与脓毒症时内毒素释放介导的凝血级联反应、血栓形成致机体凝血过度激活、大量血小板和凝血因子消耗以及促凝因子与抗凝因子失衡引起机体出血、凝血或两者共存的病理生理状态是一致的<sup>[11-12, 17-19]</sup>。

脓毒症凝血功能障碍的临床表现往往以发热、出血、淤血以及血栓形成为主,多属血热实证。热毒壅滞,瘀浊内生是本病的病机关键。邪毒内壅,郁而化热,热毒累及脏腑经络,导致水津代谢失常,血热壅滞血脉,血行不畅会形成瘀血。瘀血不去,新血不生,则出血不止;出血又可成瘀,瘀血留存,则热毒更甚。本研究采用凉血解毒化瘀法,选用唐代孙思邈《备急千金要方》所载犀角地黄汤为主方,该方具有凉血解毒、活血散瘀的功效,是治疗温热病血热证的代表方剂。研究表明,犀角地黄汤具有疏通经络、消散毒邪、拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞、阻断异常凝血过程等多重作用<sup>[20-21]</sup>。

本研究显示,两组患者经给予脓毒症基础治疗后 PLT 水平较治疗前均呈上升趋势,且以试验组上升更为明显。治疗后 3 d,对照组 PT、APTT 较治疗前仍有延长趋势,试验组 PT 较治疗前无明显变化,但 APTT 较治疗前已有下降趋势。两组 Fibrin、D-二聚体治疗后均呈现下降趋势,但以试验组下降更明

显。试验组 PLT、PT、Fibrin、D-二聚体水平在治疗后 7 d 基本恢复正常范围,而对照组虽有下降趋势,但仍明显高于正常水平,证实犀角地黄汤能显著改善脓毒症凝血功能障碍患者的凝血指标。两组治疗后 APACHE II、SOFA 评分均较治疗前逐渐降低,但试验组下降更为明显。治疗后两组 APACHE II 评分及 SOFA 评分均明显降低,提示病情改善,且试验组 28 d 病死率低于对照组,但 Kaplan-Meier 法显示,两组 28 d 累积存活率差异无统计学意义,考虑其原因可能与样本量较少有关。

本研究显示,治疗后两组 PT、APTT、Fibrin、D-二聚体均有所回落,以试验组更为明显,且治疗后 7 d 试验组 PT、Fibrin、D-二聚体基本恢复至正常范围,APTT 维持在正常参考值的 1~1.5 倍水平,这与目前脓毒症抗凝治疗监测指标理想目标大致是一致的<sup>[22-24]</sup>。其效应可能与犀角地黄汤能拮抗内毒素,调节免疫反应,改善微循环,保护内皮细胞,阻断异常凝血过程等作用相关<sup>[20-21]</sup>。目前多项研究表明,凝血功能障碍的发生与脓毒症时机体过度的全身炎症反应、免疫功能障碍等相关。脓毒症时凝血级联反应、全身炎症反应、免疫应答之间相互影响、相互促进,导致微循环障碍,并介导严重脓毒症、脓毒性休克、MODS 的发生,在脓毒症治疗中,抗炎治疗的同时纠正异常的凝血指标有助于改善患者预后<sup>[25-28]</sup>。

本研究表明,犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍各指标均有改善作用,是否与其调节并改善脓毒症时失控的炎症级联反应有关,尚不能确定,有待进一步深入研究证实;其对脓毒症凝血功能是否具有双向调节作用,尤其是高凝状态、微血栓形成的患者,还需要多中心、大样本研究加以证实。但本研究基于中医药整体观、多途径、多环节、多靶点的特点,发挥中医药特色优势的整体调节方案,为中西医结合治疗脓毒症凝血功能障碍提供了一定的思路。

### 参考文献

- [1] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis [J]. JAMA, 1995, 274(12): 968-974.
- [2] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等.急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J].中华急诊医学杂志, 2012, 21(2): 123-127.
- [3] 钮金英,陈德昌.脓症患者凝血功能的改变及其意义[J].中国血液流变学杂志, 2009, 19(1): 58-59, 77.
- [4] Antonelli M, Bonten M, Cecconi 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.
- [5] Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 Suppl 1: 168-173.

- [6] 许晓巍,李岩,贡伟,等.脓毒症凝血功能异常的发生率和临床意义[J].临床急诊杂志,2010,11(4):232-233,236.
- [7] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:383-385.
- [11] 郑贵军,孙茜,李银平.炎症、内皮、凝血与脓毒症[J].中华危重病急救医学,2009,21(9):573-576.
- [12] 戴林峰,王醒.脓毒症与凝血功能异常[J].东南大学学报(医学版),2012,31(3):359-362.
- [13] 刘大为.实用重症医学[M].北京:人民卫生出版社,2010:773.
- [14] Park BH, Kang YA, Park MS, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 299.
- [15] Adamzik M, Görlinger K, Peters J, et al. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(5): R204.
- [16] 唐丽群,彭娜,潘志国,等.血必净注射液对严重脓症患者凝血指标及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(3):132-136.
- [17] 郭海雷,卢才教,胡德林,等.脓毒症大鼠早期内皮细胞活化与损害的实验研究[J].医学研究杂志,2012,41(11):50-53.
- [18] Lupu C, Westmuckett AD, Peer G, et al. Tissue factor-dependent coagulation is preferentially up-regulated within arterial branching areas in a baboon model of Escherichia coli sepsis[J]. Am J Pathol, 2005, 167(4): 1161-1172.
- [19] Song J, Hu D, He C, et al. Novel biomarkers for early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a mouse cecal ligation and puncture model[J]. J Inflamm(Lond), 2013, 10(1): 7.
- [20] 陈凤娟,刘杰.犀角地黄汤对严重感染患者凝血功能的影响[J].中国中医急症,2011,20(12):2006.
- [21] 巢华强.清热解毒凉血化瘀治疗温病湿热证的实验研究[J].北方药学,2013,10(5):63.
- [22] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(3): 511-518.
- [23] 韩宇,高传玉,秦秉玉,等.抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):102-105.
- [24] 刘先华,夏鹤.脓症患者凝血功能异常与预后的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2015,10(6):558-560.
- [25] 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.
- [26] Yao YM, Luan YY, Zhang QH, et al. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237: 5-15.
- [27] 姚咏明,盛志勇.脓毒症研究若干重要科学问题的思考[J].中华危重病急救医学,2016,28(2):102-103.
- [28] 张卉,童亚林,姚咏明.脓毒症凝血功能紊乱的治疗策略[J].临床急诊杂志,2016,17(8):577-580.

(收稿日期:2016-10-17)

(本文编辑:邱美仙 李银平)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对文后参考文献著录格式的要求

《中国中西医结合急救杂志》参考文献的著录格式,基本参照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》执行。采用顺序编码制著录,依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写,勿与汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录;超过3人可以只著录前3人,后依文种加表示“等”的文字(如西文加“et al”,日文加“他”)。作者姓名一律姓氏在前,名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。引用日期、获取和访问途径为联机文献必须著录的项目。书籍出版项中的出版地(者)有多个时,只著录第一出版地(者)。出版项中的期刊名称,中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 中的格式为准。每条参考文献均须著录起止页码。著录格式示例如下。

- 1 期刊著录格式:主要责任者.题名[文献类型标志].刊名,年,卷(期):起页-止页.
- 2 图书著录格式:主要责任者.题名[文献类型标志].版本项(第1版不著录).出版地:出版者,出版年:引文起页-止页.
- 3 会议论文集(集)著录格式:主要责任者.题名[文献类型标志].出版地:出版者,出版年:引文起页-止页.
- 4 析出文献著录格式:析出文献主要责任者.析出文献题名[文献类型标志]//专著、会议文献主要责任者.专著、会议题名.版本(第1版不著录).出版地:出版者,出版年:析出文献起页-止页.
- 5 学位论文著录格式:论文作者.题名[文献类型标志].学位授予单位所在城市:学位授予或论文出版单位,年份.
- 6 专利文献著录格式:专利申请者或所有者.专利题名:专利国别,专利号[文献类型标志].公告日期或公开日期.获取和访问路径.
- 7 标准(包括国际标准、国家标准、行业标准等)著录格式:主要责任者.标准编号 标准名称[文献类型标志].出版地:出版者,出版年.标准编号与标准名称之间留1个汉字的空隙
- 8 报纸文章著录格式:主要责任者.题名[文献类型标志].报纸名,出版日期(版次).获取和访问路径.
- 9 电子文献著录格式:主要责任者.题名[文献类型标志/文献载体标志,是必选著录项目].出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问途径.
- 10 待发表材料:对于已明确被杂志接受的待发表文献,可以标明期刊及年代,其后标注:待发表,或 In press.
- 11 以电子版优先发表的文献著录格式:Kurth T, Gaziano JM, Cook NR. Unreported financial disclosures in a study of migraine and cardiovascular disease [J/OL]. JAMA, 2006, 296: E1 [2006-09-08]. <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/3/283/DC1/1> [published online ahead of print July 18, 2006].