

## “菌毒炎并治”对脓毒症患者的疗效观察： 一项前瞻性、随机、对照研究

沈青<sup>1</sup> 李晓茹<sup>1</sup> 甘营奇<sup>2</sup> 王博超<sup>2</sup> 王东强<sup>3</sup> 李志军<sup>3</sup>

(1. 天津医科大学—中心临床学院, 天津 300192; 2. 天津中医药大学, 天津 300193;

3. 天津市第一中心医院, 天津 300192)

**【摘要】 目的** 观察“菌毒炎并治”对脓毒症患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性、随机、对照研究方法,选择 2014 年 3 月至 2015 年 7 月在天津市第一中心医院中西医结合科及天津市人民医院重症加强治疗病房(ICU)住院的 30 例患者,按随机数字表法分为试验组和对照组,每组 15 例。两组均给予西医常规治疗和血必净注射液 50 mL 静脉滴注(静滴),每日 2 次;试验组在此基础上给予凉膈散颗粒剂 150 mL,口服或鼻饲,每日 2 次;对照组给予安慰剂;两组疗程均为 7 d。于治疗开始和治疗 3、7 d 进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、弥散性血管内凝血(DIC)评分及胃肠功能评分,检测血常规、凝血全项、D-二聚体、血小板计数(PLT)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-10)水平,并观察 14 d 和 28 d 病死率。**结果** 对照组 14 d 和 28 d 病死率均高于试验组[14 d 为 26.7% (4/15) 比 20.0% (3/15); 28 d 为 40.0% (6/15) 比 26.7% (4/15)],但差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );两组治疗后 APACHE II 评分均较治疗开始降低,但各时间点比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 7 d 试验组白细胞计数(WBC)、PCT、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、D-二聚体、DIC 评分均较对照组降低(WBC ( $\times 10^9/L$ ): 13.74  $\pm$  6.38 比 17.45  $\pm$  9.18, PCT (mg/L): 1.45  $\pm$  1.37 比 5.40  $\pm$  1.69, CRP ( $\mu g/L$ ): 103.25  $\pm$  73.56 比 131.45  $\pm$  63.77, TNF- $\alpha$  (ng/L): 126.97  $\pm$  38.91 比 137.53  $\pm$  42.08, IL-1 $\beta$  (ng/L): 501.34  $\pm$  428.38 比 533.23  $\pm$  530.72, D-二聚体 ( $\mu g/L$ ): 4.37  $\pm$  4.28 比 6.46  $\pm$  4.86, DIC 评分(分): 1.80  $\pm$  1.15 比 3.07  $\pm$  1.16], IL-10、纤维蛋白原(Fib)、PLT 较对照组升高[IL-10 (ng/L): 185.57  $\pm$  80.07 比 138.39  $\pm$  78.03, Fib (g/L): 5.07  $\pm$  1.96 比 4.46  $\pm$  1.40, PLT ( $\times 10^9/L$ ): 271.40  $\pm$  85.02 比 193.93  $\pm$  125.39],凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)较对照组缩短[PT (s): 14.84  $\pm$  1.33 比 23.27  $\pm$  21.10, APTT (s): 35.28  $\pm$  5.58 比 42.48  $\pm$  14.90],凝血酶时间(TT)较对照组延长(s: 16.71  $\pm$  2.49 比 16.23  $\pm$  1.78),两组 PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-10、PT、D-二聚体、PLT、DIC 评分比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), WBC、CRP、IL-1 $\beta$ 、APTT、TT、Fib 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。两组治疗前后胃肠功能评分比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 菌毒炎并治治疗方案可更有效地减轻脓毒症患者的炎症反应,改善凝血功能,在一定程度上改善患者预后。

**【关键词】** 脓毒症; 凉膈散; 炎症反应; 凝血功能; 胃肠功能

**An investigation of therapeutic effect of bacteria toxin and inflammation on patients with sepsis: a prospective, randomized, controlled study** Shen Qing\*, Li Xiaoru, Gan Yingqi, Wang Bochao, Wang Dongqiang, Li Zhijun. \*Tianjin Medical University Center First Clinical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Li Zhijun, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China; Email: doctorzhijun@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy of an optimized therapeutic schedule, combined treatment for bacteria, toxin and inflammation, for patients with sepsis. **Methods** A prospective, randomized, controlled clinical trial was conduct, 30 patients with sepsis admitted to Department of Traditional Chinese and Western Medicine of Tianjin First Center Hospital and Department of Intensive Care Unit (ICU) of Tianjin People's Hospital from March 2014 to July 2015 were enrolled, and they were randomly divided into experiment group and control group, 15 cases in each group. The two groups received western conventional treatment and intravenous drip Xuebijing injection 50 mL twice a day; in addition, the experiment group received Lianggesan granules 150 mL twice daily by oral or nasal administration; the control group received a placebo treatment; the therapeutic course in both groups was 7 days. Before and on the 3rd and 7th day after treatment, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), disseminated intravascular coagulation (DIC) and gastrointestinal function scores were estimated, blood routine, blood coagulation full term, D-dimer, platelet count (PLT), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-10) levels were detected and the 14- and 28-day mortalities were observed. **Results** The 14- and 28-day mortalities in the control group were higher than those in the experiment group [14-day: 26.7% (4/15) vs. 20% (3/15); 28-day: 40.0% (6/15) vs. 26.7% (4/15)], but the differences were not

statistically significant (both  $P > 0.05$ ). After treatment, the APACHE II scores of the two groups were decreased compared with those before treatment, but there was no statistical significant difference at any time point between the two groups (all  $P > 0.05$ ). After treatment for 7 days in the experimental group, the white blood cell count (WBC), PCT, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , D-dimer and DIC scores were lower than those in the control group [WBC ( $\times 10^9/L$ ):  $13.74 \pm 6.38$  vs.  $17.45 \pm 9.18$ , PCT (mg/L):  $1.45 \pm 1.37$  vs.  $5.40 \pm 1.69$ , CRP ( $\mu g/L$ ):  $103.25 \pm 73.56$  vs.  $131.45 \pm 63.77$ , TNF- $\alpha$  (ng/L):  $126.97 \pm 38.91$  vs.  $137.53 \pm 42.08$ , IL-1 $\beta$  (ng/L):  $501.34 \pm 428.38$  vs.  $533.23 \pm 530.72$ , D-dimer ( $\mu g/L$ ):  $4.37 \pm 4.28$  vs.  $6.46 \pm 4.86$ , DIC score:  $1.80 \pm 1.15$  vs.  $3.07 \pm 1.16$ ], the levels of IL-10, fibrinogen (Fib), PLT in experiment group were higher than those in the control group [IL-10 (ng/L):  $185.57 \pm 80.07$  vs.  $138.39 \pm 78.03$ , Fib (g/L):  $5.07 \pm 1.96$  vs.  $4.46 \pm 1.40$ , PLT ( $\times 10^9/L$ ):  $271.40 \pm 85.02$  vs.  $193.93 \pm 125.39$ ], the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) in experiment group were shorter than those in the control group [PT (s):  $14.84 \pm 1.33$  vs.  $23.27 \pm 21.10$ , APTT (s):  $35.28 \pm 5.58$  vs.  $42.48 \pm 14.90$ ], and thrombin time (TT) was longer than that of the control group (s:  $16.71 \pm 2.49$  vs.  $16.23 \pm 1.78$ ). Between the two groups, the differences in PCT, TNF- $\alpha$ , IL-10, PT, D-dimer, PLT, DIC scores were statistically significant (all  $P < 0.05$ ), while the differences in WBC, CRP, IL-1 $\beta$ , APTT, TT, Fib were of no statistical significance (all  $P > 0.05$ ). There was no significant difference in gastrointestinal function score in the two groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The therapeutic schedule, combined treatment for bacteria, toxin and inflammation, can be more effective to reduce inflammatory reaction, improve blood coagulation function and enhance the prognosis of patients for a certain degree, and it is worthy of clinical application.

**【Key words】** Sepsis; Lianggesan; Inflammation; Coagulation function; Gastrointestinal function

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征 (SRIS), 可发展为严重脓毒症和脓毒性休克, 发达国家脓毒症在 ICU 的发病率为 6% ~ 30%, 我国每年超过 300 万例, 死亡人数高达 100 万人以上<sup>[1-2]</sup>。目前报道的脓毒症易患因素很多<sup>[3]</sup>。迄今为止, 对于脓毒症的治疗西医药临床疗效不很理想, 而中西医结合治疗方法却取得了重要意义。王今达教授经过大量的临床及实验工作提出“菌毒炎并治”的脓毒症治疗理论, 并开发了活血化瘀中药血必净注射液, 大量临床实践证明, 血必净能明显减轻感染性多器官功能障碍综合征 (MODS) 的器官损害, 降低病死率<sup>[4-5]</sup>。肠源性细菌内毒素移位是全身炎症反应的一个重要启动因素<sup>[6]</sup>。本研究依据“六腑以通为用”及“肺与大肠相表里”的原则, 以清上泻下、清热解毒为基本治法, 观察“菌毒炎并治”对脓毒症患者解毒抗炎和肠功能障碍的预防和治疗作用, 以及对于脓毒症患者病死率的影响, 报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例纳入和排除标准

**1.1.1 纳入标准:** 符合 2001 年美国危重病医学会提出的脓毒症诊断标准<sup>[7]</sup>; 符合中医高热 (脓毒症) 诊断标准<sup>[8]</sup>; 病程 < 72 h; 年龄 > 18 岁, 性别不限; 患者签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准:** 有口服药禁忌的疾病者; 腹泻患者; 精神疾病不能配合者; 过敏体质或对多种药物过敏者; 妊娠及哺乳期妇女; 患有严重免疫系统疾病或恶性肿瘤正接受放化疗治疗者; 同时参加其他临床药物观察研究者。

**1.2 病例选择:** 选择 2014 年 3 月至 2015 年 7 月在

天津市第一中心医院中西医结合科及天津市人民医院重症加强治疗病房 (ICU) 住院并确诊为脓毒症的 40 例患者。排除患有恶性肿瘤接受放化疗治疗 1 例, 6 例因各种原因中途退出, 3 例失访, 实际入选病例 30 例。

**1.3 一般资料:** 30 例患者中男性 19 例, 女性 11 例; 年龄 41 ~ 85 岁, 平均  $(71.47 \pm 12.56)$  岁; 原发病: 肺感染 16 例, 胆囊炎 1 例, 泌尿系感染 1 例, 腹腔感染 2 例, 多部位感染 7 例, 心肺复苏 2 例, 外伤 1 例; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 11 ~ 30 分, 平均  $(20.13 \pm 4.99)$  分。将患者按随机数字表法分为试验组和对照组, 每组 15 例。两组性别、年龄、原发病、病情严重等一般资料均衡, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ; 表 1), 有可比性。

表 1 两组基线资料比较

| 组别  | 例数<br>(例) | 性别 (例) |    | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | APACHE II 评分<br>(分, $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----|-----------|--------|----|-----------------------------|---------------------------------------|
|     |           | 男性     | 女性 |                             |                                       |
| 对照组 | 15        | 9      | 6  | $70.67 \pm 15.30$           | $20.13 \pm 4.99$                      |
| 试验组 | 15        | 7      | 8  | $72.27 \pm 9.56$            | $19.27 \pm 5.01$                      |

**1.4 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并签署了知情同意书。

**1.5 治疗方法:** 两组患者均参照 2012 年国际脓毒症及脓毒性休克治疗指南给予基础治疗, 包括早期给予广谱抗菌药物、液体复苏、预防应激性溃疡、控制血糖、器官支持和基础病因治疗等, 静脉滴注 (静滴) 血必净注射液 50 mL (每日 2 次), 疗程 7 d。对照组

在基础治疗的同时给予淀粉、糖精及色素为原料所制作的安慰剂；试验组在基础治疗的同时口服或鼻饲凉膈散颗粒剂(大黄 2 g、芒硝 4 g、连翘 1 g、栀子 1 g、黄芩 1 g、薄荷 0.5 g、淡竹叶 0.5 g、生甘草 2 g) 150 mL, 每日 2 次, 疗程 7 d。

**1.6 观察指标和方法:** 于治疗开始(0 d)和治疗 3、7 d 检测血、尿、粪常规, 肝功能和电解质水平, 以及心电图等, 同时观察下列指标。

**1.6.1 两组治疗前后血中炎症因子水平比较:** 采用双抗体夹心发光免疫分析法(ILMA)检测血中 PCT 水平; 采用免疫透视比浊法测定血清 CRP 水平; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素(IL-1 $\beta$ , IL-10)水平。

**1.6.2 两组治疗前后凝血指标测定:** 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)水平。

**1.6.3 胃肠功能评分和弥散性血管内凝血(DIC)评分:** 胃肠功能评分参照 1995 年庐山会议制定的标准<sup>[7]</sup>, 并进行 DIC 评分, 记录抗菌药物使用情况。

**1.6.4 两组预后情况:** 进行 APACHE II 评分, 观察两组治疗 14 d 和 28 d 的病死率。

**1.7 统计学分析:** 使用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较用成组  $t$  检验, 自身治疗前后比较采用配对  $t$  检验; 计数资料以百分率(例)表示, 采用  $\chi^2$  检验;

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后血常规及炎症因子水平比较(表 2):** 两组治疗 7 d WBC 均较治疗开始时明显降低, 治疗 3、7 d PCT、IL-1 $\beta$  水平均较治疗开始时明显降低。试验组治疗 3、7 d TNF- $\alpha$  水平均较治疗开始时明显降低, 7 d IL-10 较治疗开始时明显升高, 对照组 IL-10 呈下降趋势; 两组治疗前后 CRP 水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。除治疗 7 d 试验组 PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的变化较对照组更显著外(均  $P < 0.05$ ), 其余各时间点两组 WBC 及炎症因子比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.2 两组治疗前后凝血功能指标比较(表 3):** 治疗开始时两组各凝血指标 PT、APTT、TT、Fib、D-二聚体、PLT 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 对照组治疗 7 d PT、APTT 均较治疗开始时明显延长, 试验组治疗 7 d PLT 水平较治疗开始时明显升高; 试验组治疗 3、7 d PT 较对照组明显缩短, D-二聚体较对照组明显降低, PLT 较对照组明显升高; 试验组治疗 7 d APTT 较对照组明显缩短(均  $P < 0.05$ ), 其余各时间点凝血相关指标比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 两组治疗前后胃肠功能评分及 DIC 评分比较(表 3):** 两组治疗前后胃肠功能评分比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。试验组治疗 7 d, DIC 评

表 2 两组患者 WBC、PCT、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10 测定结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间     | 例数(例) | WBC( $\times 10^9/L$ )        | PCT(mg/L)                     | CRP( $\mu g/L$ )   | TNF- $\alpha$ (ng/L)             | IL-1 $\beta$ (ng/L)              | IL-10 (ng/L)                     |
|-----|--------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 对照组 | 治疗 0 d | 15    | 19.57 $\pm$ 8.91              | 7.05 $\pm$ 1.35               | 131.32 $\pm$ 76.47 | 142.31 $\pm$ 72.39               | 572.69 $\pm$ 509.10              | 153.41 $\pm$ 75.93               |
|     | 治疗 3 d | 15    | 18.21 $\pm$ 9.71              | 5.57 $\pm$ 3.23 <sup>a</sup>  | 123.79 $\pm$ 72.16 | 143.52 $\pm$ 64.17               | 536.54 $\pm$ 473.10 <sup>a</sup> | 152.27 $\pm$ 70.80               |
|     | 治疗 7 d | 15    | 17.45 $\pm$ 9.18 <sup>a</sup> | 5.40 $\pm$ 1.69 <sup>a</sup>  | 131.45 $\pm$ 63.77 | 137.53 $\pm$ 42.08               | 533.23 $\pm$ 530.72 <sup>a</sup> | 138.39 $\pm$ 78.03               |
| 试验组 | 治疗 0 d | 15    | 15.28 $\pm$ 4.39              | 5.55 $\pm$ 3.55               | 93.39 $\pm$ 74.43  | 166.47 $\pm$ 61.77               | 545.20 $\pm$ 497.91              | 149.10 $\pm$ 76.02               |
|     | 治疗 3 d | 15    | 14.87 $\pm$ 6.95              | 2.21 $\pm$ 1.39 <sup>a</sup>  | 104.19 $\pm$ 73.93 | 134.89 $\pm$ 47.75 <sup>a</sup>  | 524.37 $\pm$ 449.39 <sup>a</sup> | 148.65 $\pm$ 76.83               |
|     | 治疗 7 d | 15    | 13.74 $\pm$ 6.38 <sup>a</sup> | 1.45 $\pm$ 1.37 <sup>ab</sup> | 103.25 $\pm$ 73.56 | 126.97 $\pm$ 38.91 <sup>ab</sup> | 501.34 $\pm$ 428.38 <sup>a</sup> | 185.57 $\pm$ 80.07 <sup>ab</sup> |

注: 与治疗 0 h 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后凝血指标、胃肠功能评分和 DIC 评分的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 时间     | 例数(例) | PT(s)                          | APTT(s)                        | TT(s)            | Fib(g/L)        | D-二聚体( $\mu g/L$ )           | PLT( $\times 10^9/L$ )           | 胃肠功能评分(分)       | DIC 评分(分)                    |
|-----|--------|-------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 对照组 | 治疗 0 d | 15    | 15.20 $\pm$ 1.60               | 39.91 $\pm$ 8.42               | 16.31 $\pm$ 1.77 | 4.40 $\pm$ 1.77 | 5.16 $\pm$ 4.43              | 187.07 $\pm$ 105.28              | 0.40 $\pm$ 0.31 | 2.60 $\pm$ 1.30              |
|     | 治疗 3 d | 15    | 18.38 $\pm$ 13.40              | 39.56 $\pm$ 10.04              | 16.19 $\pm$ 1.39 | 4.09 $\pm$ 1.35 | 8.63 $\pm$ 5.58              | 191.47 $\pm$ 109.82              | 0.47 $\pm$ 0.43 | 2.87 $\pm$ 1.12              |
|     | 治疗 7 d | 15    | 23.27 $\pm$ 21.10 <sup>a</sup> | 42.48 $\pm$ 14.90 <sup>a</sup> | 16.23 $\pm$ 1.78 | 4.46 $\pm$ 1.40 | 6.46 $\pm$ 4.86              | 193.93 $\pm$ 125.39              | 0.47 $\pm$ 0.42 | 3.07 $\pm$ 1.16              |
| 试验组 | 治疗 0 d | 15    | 15.45 $\pm$ 1.84               | 39.54 $\pm$ 5.98               | 16.87 $\pm$ 1.57 | 4.67 $\pm$ 2.01 | 4.90 $\pm$ 4.85              | 206.20 $\pm$ 94.31               | 0.40 $\pm$ 0.33 | 2.07 $\pm$ 1.34              |
|     | 治疗 3 d | 15    | 15.11 $\pm$ 1.17 <sup>b</sup>  | 39.66 $\pm$ 8.72               | 17.07 $\pm$ 2.16 | 5.00 $\pm$ 1.94 | 4.51 $\pm$ 3.32 <sup>b</sup> | 212.53 $\pm$ 100.34 <sup>b</sup> | 0.33 $\pm$ 0.29 | 2.13 $\pm$ 1.19              |
|     | 治疗 7 d | 15    | 14.84 $\pm$ 1.33 <sup>b</sup>  | 35.28 $\pm$ 5.58 <sup>b</sup>  | 16.71 $\pm$ 2.49 | 5.07 $\pm$ 1.96 | 4.37 $\pm$ 4.28 <sup>b</sup> | 271.40 $\pm$ 85.02 <sup>ab</sup> | 0.53 $\pm$ 0.46 | 1.80 $\pm$ 1.15 <sup>b</sup> |

注: 与治疗 0 h 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

分较对照组明显降低 ( $P < 0.05$ )。

**2.4 两组病情严重程度及预后比较 (表 4):** 试验组随着治疗时间的延长 APACHE II 评分降低, 而对照组则稍有增高。对照组治疗后 14 d 和 28 d 病死率均高于试验组, 但差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 4 两组预后指标比较

| 组别  | 例数<br>(例) | APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ ) |                  | 14 d 病死率<br>[% (例)] | 28 d 病死率<br>[% (例)] |
|-----|-----------|------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
|     |           | 治疗 3 d                             | 治疗 7 d           |                     |                     |
| 对照组 | 15        | 17.87 $\pm$ 5.19                   | 19.93 $\pm$ 6.54 | 26.7 (4)            | 40.0 (6)            |
| 试验组 | 15        | 19.19 $\pm$ 7.36                   | 18.06 $\pm$ 6.30 | 20.0 (3)            | 26.7 (4)            |

### 3 讨 论

脓毒症的发病机制非常复杂, 确切机制仍不十分明确, 主要涉及感染、炎症、免疫、凝血、代谢、神经内分泌及组织损害等一系列重要问题, 且与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关。

机体发生感染后, 宿主的炎症反应启动, 使机体细胞因子和炎性介质释放明显增加, 导致炎症反应失控和免疫功能紊乱, 从而诱发脓毒性休克和 MODS。在感染性疾病中, 内毒素 (LPS) 等刺激因素作用于机体后, 效应细胞在产生促炎因子的同时也会合成和分泌大量抗炎因子, 抗炎因子通过辅助性 T 细胞下调宿主的免疫反应, 抑制促炎因子等的过度表达, 并且能抑制由促炎因子引发的过度炎症“瀑布样”反应对机体造成的损害, 在减轻和对抗机体炎症反应的同时, 会产生免疫抑制作用<sup>[9-10]</sup>, 两者之间相互作用、相互影响, 形成复杂的细胞因子效应网络。同时 CRP、PCT 是感染、应激状态下机体产生的一种炎症反应指标。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TL-10、CRP、PCT 等炎性因子共同参与感染机体各时相的炎症反应, 对感染机体的免疫应答和促炎、抗炎因子分泌的动态平衡起着重要的作用<sup>[11]</sup>。因此, 要探究细胞因子对感染效应的机制, 一个基本观点就是在细胞因子网络效应的基础上来探究不同细胞因子, 尤其是促炎/抗炎因子的平衡协调作用对机体的影响。炎性介质水平增高的 SRIS 患者发生脓毒症甚至 MODS 的概率明显增加。IL-10 是很强的抗炎因子, 能抑制单核/巨噬细胞和中性粒细胞合成和分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1、趋化因子, 抑制内皮细胞和白细胞活化后组织因子的表达<sup>[12]</sup>, 从而降低体内炎症反应<sup>[13]</sup>。有研究显示, IL-10 水平可预测脓毒症模型小鼠预后, 调节 IL-10 表达水平, 改善小鼠不良预后, 但完全消除 IL-10 则加重了器官损害并增

加死亡率<sup>[9]</sup>。IL-10 浓度和脓毒症患者的严重程度呈正相关, 而与预后呈负相关, 因此可以评价脓毒症患者的严重程度和预后<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示, 试验组患者 PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  较治疗前明显下降, 对照组血清 IL-10 呈逐渐下降趋势, 而试验组 IL-10 呈逐渐上升趋势, 考虑与 7 d 观察时间相对较短, 脓症患者仍处于免疫麻痹状态, 且缓慢恢复有关。但该结果一定程度上提示血必净联合凉膈散治疗脓毒症具有一定的抗炎、减轻失控炎症反应的作用, 能够促进 IL-10 的释放, 从而调节促炎和抗炎反应的动态平衡, 起到了控制炎症反应, 保护机体的作用。

炎症也可激活凝血系统, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等致炎因子大量释放可激活内皮细胞 (EC), 内皮下结构暴露, 胶原酶释放, 从而启动内源性凝血途径, 导致凝血系统的激活、抗凝系统及纤溶系统的抑制, 最终造成 DIC 及多器官功能障碍<sup>[10]</sup>。同时凝血系统活化也可促进脓毒症发展<sup>[15]</sup>, 凝血因子 VII a (FVII a) 复合物、活化的 X 因子、凝血酶和 Fibrin (Fib) 都可以促进 EC 和 WBC 分泌促炎细胞因子, 因此抑制凝血系统活性对抑制失控的炎症反应, 阻断脓毒症的进展也具有重要作用<sup>[16]</sup>。本研究选取纤溶指标 D-二聚体和凝血四项及 PLT 作为监测指标, 观察采用不同治疗方案两组脓毒症患者的纤溶、凝血系统的动态变化。结果提示血必净联合凉膈散在一定程度上改善脓毒症患者的凝血功能, 并且其相应的炎症因子、APACHE II 评分均较治疗前下降, 提示凝血功能紊乱的纠正有利于减少炎性细胞因子释放, 抑制过度炎症反应, 预防 MODS 的发生。

随着对脓毒症发病机制的深入研究, 胃肠道被证实在其生理病理过程中起着重要作用<sup>[6]</sup>, 肠源性细菌内毒素移位表现为: 肠道细菌过度繁殖、肠黏膜屏障损害和机体免疫防御功能低下<sup>[6, 17]</sup>。脓毒症或应激状态下, 肠道组织血供减少, 肠管动力性障碍、扩张, 肠壁黏膜屏障破坏及黏膜通透性增加, 肠黏膜表面免疫活性成分分泌型 IgA (sIgA) 减少, 促使胃肠细菌移位。因此, 肠道是 MODS 的“枢纽器官”, 是炎症介质的“扩增器”, 所以脓症患者均应保持肠道通畅<sup>[18]</sup>。

脓毒症在中医学中无相应的病名, 因其以炎症反应、发热为主要特点, 关于其辨证体系多数文献将其归为“外感热病”范畴, 脓毒性休克与多器官功能障碍属于“厥证”、“脱证”。中医基础理论中有“肺为娇脏”, 而临床上重症感染、脓症患者中存在肺

部损伤和肺部感染占多数,本组 40 例脓毒症患者中肺感染有 16 例。而按照中医基础理论“肺与大肠相表里”、“六腑以通为用”,大肠之气机通畅则有利于肺的肃降,脓毒症患者以通腑治则保护肠道黏膜及减少肠道菌群移位,以清上泻下为治则主要是从大肠入手,泻下与清上并行,泻下是为清泄胸膈郁热而设,亦即所谓“以泻代清”之法。王今达教授提出“三证三法”分阶段组合治疗,并进一步提出细菌、内毒素、炎性介质并治,即“菌毒炎并治”,成功研制既有拮抗内毒素作用、也有拮抗炎性介质作用的中药血必净。血必净注射液对脓毒症早期高热有良好的降温作用,早期应用血必净治疗的患者 MODS 发生率减低<sup>[19]</sup>。且相关研究表明活血化瘀制剂血必净对胃肠功能也有一定调节作用<sup>[20]</sup>,其机制与改善肠道组织血液供应,保护肠道黏膜组织有关。凉膈散方中重用连翘以清热解毒,大黄、芒硝导热下行,薄荷、淡竹叶外疏内清,黄芩清泄肺中郁热,栀子通泻三焦之火。动物实验中对凉膈散的君药连翘研究发现,连翘注射液联合血必净注射液能通过调控脓毒症大鼠氧化应激、代谢、凋亡、信号转导等相关基因表达使其大部份回复到正常水平,促进脓毒症大鼠多系统功能恢复,显著降低 48、72 h 死亡率<sup>[21]</sup>。单味中药大黄对危重患者肠道功能障碍有显著的调节作用。有研究表明单味中药大黄有活血化瘀、荡涤肠胃的功效,可改善微循环,清除肠内细菌和毒素;同时,大黄能拮抗炎性因子,抑制过度炎症反应,对危重病患者 SIRS 有调节和治疗作用<sup>[22-23]</sup>。

综上所述,“菌毒炎并治”脓毒症能减轻炎症反应,调节促炎与抗炎的平衡,改善凝血功能,对脓毒症患者病情转归与预后有一定积极作用。但由于脓毒症属于急症危重症,患者病情重、病死率高,且入选患者有中医和西医严格的病例剔除和排除标准,并有脱落病例出现,故入选病例较少。有待进行严格的多中心、大样本、随机双盲临床研究,制定统一的辨证分型标准和疗效标准,从而进一步明确中医药在脓毒症治疗中的作用机制。

## 参考文献

- [1] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 344-353.
- [2] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1 087 例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(1): 2-6.
- [3] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in

- critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2538-2546.
- [4] 李志军,任新生,李银平,等. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(6): 321-323.
- [5] 蔡国龙,严静,邱海波. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014): 规范与实践[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 484-485.
- [6] Liboni K1, Li N, Scumpia PO, et al. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through IkappaB/NF-kappaB in human fetal and adult intestinal epithelium [J]. J Nutr, 2005, 135(2): 245-251.
- [7] 姚咏明,黄立峰,林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(3): 135-138.
- [8] 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中华危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- [9] Varma TK, Durham M, Murphey ED, et al. Endotoxin priming improves clearance of Pseudomonas aeruginosa in wild-type and interleukin-10 knockout mice [J]. Infect Immun, 2005, 73(11): 7340-7347.
- [10] Ocun LM, Bamboat ZM, Balachandran VP, et al. Neutrophil IL-10 suppresses peritoneal inflammatory monocytes during polymicrobial sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2011, 89(3): 423-432.
- [11] 王兵,邵蕾,徐春雷,等. 加味凉膈散对早期脓毒症解毒抗炎攻邪安正作用观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 941-942.
- [12] Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(23): 2867-2872.
- [13] Shikimi T, Kaku K, Uegaki J, et al. Serum contents of the free forms of alpha(1)-microglobulin and ulinastatin: relation to diseased states in patients with mood disorders [J]. Neuropsychobiology, 2001, 43(3): 145-149.
- [14] Pachot A, Monneret G, Voirin N, et al. Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock [J]. Clin Immunol, 2005, 114(1): 61-69.
- [15] Oehmcke S, Herwald H. Contact system activation in severe infectious diseases [J]. J Mol Med, 2010, 88(2): 121-126.
- [16] 梁勇,曹书华,王勇强,等. 加味凉膈散对脓毒症患者血小板活化及凝血功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1289-1291.
- [17] Xiao H, Siddiqui J, Remick DG. Mechanisms of mortality in early and late sepsis [J]. Infect Immun, 2006, 74(9): 5227-5235.
- [18] 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.
- [19] 张晓娟,章志丹,穆恩,等. 脓毒症患者早期应用血必净注射液治疗的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(3): 172-174.
- [20] 潘永,林旋,徐杰,等. 血必净对脓毒症患者胃肠道黏膜保护作用的临床观察[J]. 中国全科医学, 2007, 10(4): 312-313.
- [21] 王东强,田永超,张书荷,等. 血必净联合连翘注射液对脓毒症大鼠影响的肝基因芯片研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(6): 417-420.
- [22] 张英谦,刘建华,李佃贵,等. 大黄对脓毒症幼猪肠屏障保护作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(12): 843-847.
- [23] 陈德昌,杨兴易,李红江,等. 大黄对危重病患者胃肠道并发症的治疗研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(3): 164-167.

(收稿日期: 2015-11-24)

(本文编辑: 邱美仙 李银平)