

益气解毒化瘀汤联合乌司他丁对瘀毒内阻型脓毒症患者细胞免疫功能和凝血功能的影响

张 玥, 秋 爽[△], 王 真, 王 娜

(首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100069)

摘要: **目的** 观察益气解毒化瘀汤联合乌司他丁对瘀毒内阻型脓毒症患者细胞免疫功能和凝血功能的影响。**方法** 选择瘀毒内阻型脓毒症患者 85 例, 随机分为观察组 43 例和对照组 42 例, 对照组在常规治疗基础上给予乌司他丁, 观察组在对照组基础上给予益气解毒化瘀汤, 比较 2 组患者临床疗效、治疗前后 APACHE II 评分、炎症水平变化、细胞免疫功能变化、凝血功能变化情况。**结果** 治疗后观察组和对照组 APACHE II 评分均较治疗前明显降低($P<0.05$), 观察组 APACHE II 评分显著低于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组 PCT、CRP、WBC 水平均较治疗前降低($P<0.05$), 观察组 PCT、CRP 以及 WBC 水平明显低于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组 CD^{4+} 以及 CD^{4+}/CD^{8+} 较治疗前明显升高($P<0.05$), 治疗前后 2 组 CD^{8+} 无明显变化($P>0.05$), 治疗后观察组 CD^{4+} 以及 CD^{4+}/CD^{8+} 明显高于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组 PT、APTT、D-D 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$), PLT 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), 观察组 PT、APTT 水平明显低于对照组($P<0.05$), 观察组 PLT 水平明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 益气解毒化瘀汤联合乌司他丁治疗瘀毒内阻型脓毒症患者具有较好的治疗效果, 其作用机制可能与抑制机体炎症反应、提高细胞免疫功能以及改善患者凝血功能有关。

关键词: 益气解毒化瘀汤; 乌司他丁; 瘀毒内阻; 脓毒症; 细胞免疫; 凝血功能

中图分类号: R278

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0047-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.013

脓毒症是一组由于严重创伤、感染等因素所引起的机体循环、呼吸以及体温改变的全身炎症反应综合征, 是重症医学中的一种常见疾病, 已经成为了 ICU 患者的重要死亡原因之一^[1]。脓毒症患者炎性介质以及细胞因子的影响, 导致机体凝血系统激活, 从而造成凝血功能的紊乱, 引起机体微血管内形成微血栓, 从而对患者病情发展以及预后造成影响^[2-3]。目前大量研究证实脓毒症患者处于一种严重的免疫抑制状态, 尤其以 T 细胞增殖和细胞的分泌功能受到抑制最为明显, 且 T 淋巴细胞抑制的严重水平与脓毒症患者的死亡率之间有着密切关系^[4-5]。本研究探讨分析观察益气解毒化瘀汤联合乌司他丁对瘀毒内阻型脓毒症患者细胞免疫功能、凝血功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 9 月-2017 年 10 月我院收治的瘀毒内阻型脓毒症患者 85 例作为研究对

象, 其中男 44 例、女 41 例, 年龄 30~74 岁, 平均(56.47 ± 16.48)岁。按照随机数字表法将 85 例患者随机分为观察组 43 例和对照组 42 例, 经比较, 2 组患者临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	n	性别		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)
		男	女		
观察组	43	24	19	54.68 $\pm$ 15.20	21.52 $\pm$ 4.98
对照组	42	20	22	57.38 $\pm$ 17.21	21.08 $\pm$ 5.16
t/χ^2 值		0.572		0.767	0.400
P 值		>0.05		>0.05	>0.05

纳入标准: ①患者均符合美国胸科医师学会 (ACCP/SCCM) 2001 年拟定的脓毒症相关诊断标准^[6]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③中医辨证符合瘀毒内阻型诊断, 证见: 高热, 神昏, 疼痛状如针刺刀割, 痛处固定不

收稿日期: 2018-03-16

第一作者简介: 张玥(1983-), 女, 住院医师, 研究方向: 急危重症治疗。

[△]通信作者: 秋爽, E-mail: betsy_bb_zy@hotmail.com

移,且常在夜间加重,出血,肿块,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉弦或沉迟。排除标准:①对本研究药物过敏患者;②合并精神疾病患者;③合并自身免疫性疾病患者。

1.2 治疗方法 2 组患者均参照《2010 年德国脓毒症指南解读》中常规治疗方法,包括重症监护、控制感染、容量治疗、稳定血流动力学指标、维持水电解质平衡以及酸碱平衡等。对照组在常规治疗基础上给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司, H19990134,规格 10 万单位),每次将 10 万单位乌司他丁溶于 500 mL 生理盐水中静脉滴注,3 次/d,连续治疗 7 d。观察组在对照组基础上给予益气解毒化瘀汤治疗,组方:人参 30 g(单煎),金银花 30 g,麦冬 30 g,赤芍 20 g,丹皮 15 g,玄参 15 g,焦栀子 10 g,连翘 10 g,肉桂 10 g,炙甘草 6 g,三七粉 3 g(冲)。每日 1 剂,水煎 200 mL,每日早晚两次鼻饲,连续治疗 7 d。

1.3 观察指标 ①对比分析 2 组患者治疗前后急性生理与慢性健康(APACHE II)评分变化情况。②比较 2 组治疗前后血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)水平,其中 PCT 采用免疫荧光法检测,CRP 采用免疫比浊法检测,WBC 采用全自动生化分析仪检测。③比较 2 组治疗前后细胞免疫功能变化情况,包括 CD⁴⁺、CD⁸⁺,并计算 CD⁴⁺/CD⁸⁺比值,采用流式细胞计数进行检测。④比较 2 组治疗前后凝血功能指标变化,凝血酶原时间(PT)、活化部分

凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)。

1.4 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 22.0 进行数据处理分析,采用 *t* 检验对计量资料进行比较,采用 χ^2 检验对计数资料进行比较, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后 APACHE II 评分比较 治疗后观察组和对照组患者 APACHE II 评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗后观察组 APACHE II 评分明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组治疗前后 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	43	21.52±4.98	13.42±3.61	8.569	<0.05
对照组	42	21.08±5.16	16.73±3.14	4.667	<0.05
<i>t</i> 值		0.400	4.506		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05		

2.2 2 组治疗前后 PCT、CRP、WBC 比较 治疗后观察组与对照组 PCT、CRP、WBC 均较治疗前降低($P<0.05$),观察组治疗后 PCT、CRP、WBC 明显低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.3 2 组治疗前后细胞免疫功能比较 治疗后观察组与对照组 CD⁴⁺ 以及 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗前后 2 组 CD⁸⁺ 无明显变化($P>0.05$),治疗后观察组 CD⁴⁺ 以及 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显高于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 3 2 组治疗前后 PCT、CRP、WBC 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT/(ng·mL ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)		WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	22.47±4.15	5.27±1.21 ^{*△}	27.49±7.12	8.75±2.47 ^{*△}	18.96±3.44	8.46±2.12 ^{*△}
对照组	42	23.01±3.96	8.45±2.38 [*]	26.96±6.33	12.02±3.05 [*]	19.02±4.16	14.55±3.47 [*]
<i>t</i> 值	—	0.614	7.792	0.362	5.438	0.073	9.790
<i>P</i> 值	—	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 4 2 组治疗前后细胞免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD ⁴⁺ /%		CD ⁸⁺ /%		CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	28.18±2.14	33.41±3.21 ^{*△}	26.48±1.91	26.53±1.24	0.97±0.25	1.21±0.22 ^{*△}
对照组	42	27.75±2.86	30.75±2.97 [*]	26.22±1.71	26.67±1.13	0.95±0.29	1.07±0.19 [*]
<i>t</i> 值		0.786	3.969	0.661	0.544	0.341	3.137
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 5 2 组治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT/s		APTT/s		PLT/(109·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	16.21±2.31	12.07±1.45 ^{*△}	47.58±8.34	34.12±6.33 ^{*△}	93.42±12.31	187.58±46.73 ^{*△}
对照组	42	15.97±2.64	13.56±1.22 [*]	46.53±7.22	39.86±5.27 [*]	94.76±13.42	156.39±37.69 [*]
t 值		0.446	5.120	0.620	4.538	0.480	3.382
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

2.4 2 组治疗前后凝血功能比较 治疗后观察组与对照组 PT、APTT 均较治疗前明显降低($P<0.05$),PLT 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗后观察组 PT、APTT 明显低于对照组 ($P<0.05$),PLT 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

脓毒症是临床工作中常见的一种重症疾病,由于脓毒症所导致的重度脓毒症、脓毒症休克以及器官功能障碍综合征(MODS)等,是导致 ICU 患者死亡的主要原因之一^[7]。近年来,关于脓毒症发病机制的研究取得进步,认为脓毒症本质是由于机体创伤或感染诱发免疫系统过度激发,从而导致机体炎症出现“瀑布”反应,进而引发全身炎症反应综合征(SIRS)^[8-9]。脓毒症病情发展非常危急,若患者未得到早期及时有效的治疗,演变成为脓毒症休克以及 MODS 的危险性极高,其中发展成为 MODS,患者其病死率可高达 70%^[10]。因此,积极治疗是改善脓毒症患者临床预后的关键。早年对于脓毒症的认识为感染加之全身炎症反应综合征,因此对于脓毒症治疗重点为抗感染以及抑制机体过度的炎症反应,但是并未对脓毒症患者临床预后有明显的改善作用。近年来多项研究显示^[11-12],脓毒症患者的高死亡率不但与疾病过程中的炎症反应有关,同时机体免疫功能以及凝血功能障碍均参与其中,并起到了至关重要的作用,因此在抗炎治疗的同时,纠正机体免疫功能紊乱和凝血功能紊乱有助于改善患者临床预后。

脓毒症属于中医学热病范畴,而对于病情较为严重的脓毒症,则属于厥证、脱证的范畴,其发病主要原因为正气虚弱,邪毒乘虚而入,导致热毒炽盛、耗气伤阴;此外,热毒入营血,导致气血运行不畅,进一步加

重了瘀热邪毒的交织,从而引起全身脏腑损伤^[13-14]。其主要病机包括瘀热毒邪交织内阻、正气不足、脏腑功能失调,因此治疗应以益气解毒化瘀为原则^[15]。本研究采用自拟益气解毒化瘀汤,方中人参大补元气,麦冬清热养阴生津,二者共为君药;赤芍、丹皮凉血散瘀,玄参清热凉血、泻火解毒,三七化瘀止血,共为臣药,助君药清热养阴,又能散瘀解毒;金银花、连翘清热解毒,焦栀子凉血止血通泻三焦,肉桂引火归元同时反佐全方过于苦寒,共为佐药;甘草调和诸药为使药^[16-18]。以上诸药合用,共奏化瘀凉血解毒、益气养阴之功效。

本研究结果显示,观察组患者治疗后 APACHE II 评分显著低于对照组 ($P<0.05$),且观察组患者 PCT、CRP、WBC 降低程度明显优于对照组($P<0.05$),提示益气解毒化瘀汤联合乌司他丁治疗瘀毒内阻型脓毒症可有效改善患者病情,同时减轻机体炎症反应。此外,对比分析 2 组患者治疗后免疫功能指标和凝血功能指标变化情况,结果显示,治疗后观察组 CD⁴⁺ 以及 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 明显高于对照组($P<0.05$),且治疗后观察组 PT、APTT 明显低于对照组 ($P<0.05$),而观察组 PLT 水平明显高于对照组($P<0.05$),表明益气解毒化瘀汤有助于脓毒症患者的免疫功能提高,同时改善患者凝血功能、防止纤溶功能亢进。

综上所述,益气解毒化瘀汤联合乌司他丁治疗瘀毒内阻型脓毒症患者具有明显的治疗效果,其作用机制可能与抑制机体炎症反应,提高细胞免疫功能和改善患者凝血功能有关,可为临床提供借鉴。

参考文献:

[1] 崔琪. 燥湿泄热法治疗脓毒症湿热蕴脾型胃肠功能障的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2012.

- [2] WONG H R, SWEENEY T E, HART K W, et al. Pediatric sepsis endotypes among adults with sepsis [J]. Crit Care Med, 2017, 45(12): 1289-1291.
- [3] 付瑜, 姜树民, 黄煜. 黄龙汤对脓毒症大鼠肠黏膜上皮 Claudin-1 和 Occludin 的 mRNA 及蛋白表达水平的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 138-141.
- [4] ANDREWS B, SEMLER M W, MUCHEMWA L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on In-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2017, 318 (13): 1233-1240.
- [5] MARIK P E, KHANGOORA V, RIVERA R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A Retrospective before-after study [J]. Chest, 2017, 151(6): 1229-1238.
- [6] LEVY M M, FINK M P, MARSHALL J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [7] 邓娜. 脓毒症致急性呼吸窘迫综合征的发病机制及乌司他丁的治疗作用 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(6): 641-643.
- [8] 朱玲, 赵平, 李萍, 等. 加味锦红汤联合西医常规疗法治疗脓毒症临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2014(10): 57-59.
- [9] 唐虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(12): 1132-1136.
- [10] 钟声健, 张春宝, 胡军涛, 等. 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, (2): 153-158.
- [11] 高金梅. CysC 对脓毒症预后的评估价值和 IRAKM 基因多态性与脓毒症关系的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [12] 张爱萍. 犀角地黄汤加减方治疗脓毒症(毒热内盛证)的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [13] 陈立, 李兰, 韩悦, 等. 通腑理肺汤结肠透析联合纤维支气管镜肺泡灌洗对肺炎合并脓毒症患者 HMGB-1、IL-10 水平影响 [J]. 重庆医学, 2016, 45(25): 3485-3487.
- [14] 杨荣源, 王大伟, 黄宏强. 通腑活血法对脓毒症患者凝血功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(4): 321-324.
- [15] 苑文雯, 李妍, 杨宁, 等. 肺炎合并脓毒症患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白水平变化及其临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 819-820.
- [16] 孟繁魁, 郭应军, 林冰, 等. 宣白承气汤预先给药对脓毒症大鼠肠上皮机械屏障保护作用机制研究 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24): 4012-4014.
- [17] 杨忆熙, 齐文升. 大黄甘草汤类方辨证灌肠治疗脓毒症肠功能障碍的疗效观察 [J]. 北京中医药, 2011, 30(8): 563-566.
- [18] 赵鸣雁, 曹延会, 费东生, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对严重脓毒症患者细胞免疫的影响 [J]. 中国急救医学, 2007, 27(3): 206-208.