

四逆汤对脓毒症休克患者炎症因子的影响

● 徐慕娟* 黄若兰 常 晓 乔秋杰 张 忠 王 玲

摘 要 目的:观察四逆汤对脓毒症休克患者症状及hs-CRP、TNF- α 、IL-10的影响。方法:将80例患者随机分为对照组40例、治疗组40例。治疗组在常规治疗基础上加四逆汤。对比分析治疗前后两组患者的中医症状积分,并分析两组治疗前、治疗后第3天、第7天的hs-CRP、TNF- α 、IL-10指标。结果:治疗后两组中医症状疗效比较有明显差异。两组治疗后第7日炎症因子组间比较差异有统计学意义,治疗组下降明显。结论:四逆汤能有效改善脓毒症休克患者中医症状疗效,减轻炎症反应。

关键词 四逆汤 脓毒症休克 炎症因子

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征,临床上证实有细菌存在或者有高度可疑感染灶,感染因素激活机体产生并释放大量炎性介质所致。全球脓毒症联盟公布的数据显示,因脓毒症而死亡的人数超过了前列腺癌、乳腺癌和艾滋病致死人数的总和。即使有严密的抗生素方案及现代监护治疗手段,严重脓毒症的28天病死率仍高达60%^[1],美国在1993年至2003年的十年间脓毒症休克的死亡率上升了60%^[2],脓毒症,尤其是严重脓毒症已发展为威胁人类健康最主要的病因之一,且治疗耗资巨大,占ICU消费的40%。面对严峻的形势,越来越多的学者认为中医药防治脓毒症是今后研究的一个重要发展方向。本研究通过长期临床观察,发现脓毒症休克患者主要病机为正虚毒陷、阳气暴脱,故对于此类病人,在西医治疗的基础上,加用回阳救逆方剂四逆汤治疗,临床效果明显。本研究就四逆汤对脓毒症休克患者炎症因子的影响进行探讨。

1 资料和方法

1.1 病例选择 选取自2009年10月~2012年10月在我院重症医学科患者80例。所有的患者均签有

知情同意书。将患者通过分层随机法分为两组。治疗组40例,其中男23例,女17例;年龄28~85岁,平均 68.4 ± 12.7 岁。对照组40例,其中男21例,女19例;年龄30~78岁,平均 66.5 ± 10.4 岁。2组患者在年龄($P = 0.3439, P > 0.05$)、性别($P = 0.7621, P > 0.05$)、病因($P = 0.9519, P > 0.05$)等方面比较,无显著性差异。

1.2 纳入标准 西医诊断标准^[3]根据2001年在美国重症医学学会和美国胸科医师学会主办的国际共识会议上确定的脓毒症诊断新标准。中医证候诊断标准^[4]为阳气暴脱证:上气喘急,神昏,汗出如珠,四肢厥冷,脉微欲绝,舌淡苔白。

1.3 排除标准 (1)合并妊娠、原发性肾上腺功能不全或有自身免疫性疾病者;(2)近3个月内使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者;(3)有恶性肿瘤病史者;(4)慢性疾病终末期出现全身衰竭者;(5)不愿接受研究措施者。

1.4 治疗方法 各组均参照SSC2008年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南进行常规治疗:根据细菌培养药敏试验结果选用敏感抗生素,积极补充血容量,血管活性药物及小剂量激素,维持电解质和酸碱平衡,补充各种维生素,积极治疗原发病,根据病情进行相应器官功能支持等;治疗组在常规治疗基础上加四逆汤(主要组成:熟附子(先煎)10~15g、干姜10~15g、炙甘草20~30g)加減,由深圳市中医院中药房提

* 作者简介 徐慕娟,女,医学硕士。主要从事中医内科临床与科研工作。

• 作者单位 广东省深圳市中医院(518033)

供,由煎药室浓煎制成密封包装 150ml 的煎剂,每日 1 剂,分次温服或鼻饲,共 7 日。

1.5 观察指标 (1) 治疗前后中医症状积分;(2) 炎症指标观察:各组于治疗前、治疗第 3 天、第 7 天抽血查超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 10(IL-10)。hs-CRP 采用发光法,TNF- α 、IL-10 采用放射免疫法,ELISA 试剂盒购自武汉博士德公司,按说明操作。

1.6 疗效指标评价^[5] 疗效指数(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。临床痊愈:主要临床症状、体征消失或基本消失,n $\geq 90\%$ 。显效:主要症状、体征显著减轻,但未恢复到发作前水平,n $\geq 70\%$, $< 90\%$ 。有效:主要临床症状、体征有减轻,但程度不显著,n $\geq 30\%$, $< 70\%$ 。无效:主要症状、体征无改善,甚至加重到死亡,n $< 30\%$ 。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布或方差齐性者采用 t 检验,自身疗效比较用配对 t 检验,非正态分析或方差不齐者用非参数检验,P < 0.05 表示有差异,P > 0.05 表示差异无统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医症状疗效比较 两组治疗后中医症状疗效比较有差异(P < 0.05),说明四逆汤对改善脓毒症休克患者中医症状有效。见表 1。

表 1 两组中医症状疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	40	5	10	15	10	75
对照组	40	4	8	10	18	55

注:治疗组与对照组比较,P < 0.05

2.2 两组患者 hs-CRP 比较 两组治疗后第 7 日,hs-CRP 均有所下降(P < 0.05)。两组间治疗后对比,P < 0.05 ,说明四逆汤能有效降低脓毒症休克患者 hs-CRP 水平。见表 2。

表 2 hs-CRP 比较(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
治疗组	40	132.5 ± 55.3	85.3 ± 45.6	32.2 ± 26.7
对照组	40	128.3 ± 62.5	96.2 ± 58.1	72.8 ± 38.6

注:同期组内治疗前后比较,P < 0.05 ;同期组间比较,P < 0.05

2.3 两组病人治疗前后 TNF- α 水平的比较 两组治疗后第 7 日,TNF- α 均有所下降(P < 0.05)。两组间治疗后对比,P < 0.05 ,说明四逆汤能有效降低脓毒症休克患者 TNF- α 水平。见表 3。

表 3 治疗前后 TNF- α 变化情况(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
治疗组	40	315.62 ± 168.57	164.34 ± 126.57	92.46 ± 53.63
对照组	40	306.58 ± 176.41	282.38 ± 117.29	168.65 ± 89.73

注:同期组内治疗前后比较,P < 0.05 ;同期组间比较,P < 0.05

2.4 两组病人治疗前后 IL-10 的比较 两组治疗后第 7 日,IL-10 均有所下降(P < 0.05),两组间治疗后相对比,P < 0.05 ,表明治疗组变化更明显,说明四逆汤能有效降低脓毒症休克患者 IL-10 水平。见表 4。

表 4 治疗前后 IL-10 的变化情况(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
治疗组	40	46.23 ± 36.72	25.69 ± 17.32	15.36 ± 8.65
对照组	40	48.56 ± 37.92	41.86 ± 32.49	31.38 ± 18.84

注:同期组内治疗前后比较,P < 0.05 ;同期组间比较,P < 0.05

3 讨论

脓毒症是机体对感染的全身性反应,也是重症医学科重要的死亡原因。脓毒症按严重程度可以分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克。严重脓毒症,是指脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压。脓毒症休克是指严重脓毒症给予足量的液体复苏后仍然伴有无法纠正的持续性低血压,也被认为是严重脓毒症的一种特殊类型。脓毒症的病理生理基础是炎症细胞因子失控释放所致的瀑布效应。CRP 是人类感染急性期反应蛋白,由 IL-6 诱导在肝脏产生,属炎症标志物之一。TNF- α 、IL-10 是脓毒症发生、发展中最重要促炎因子,也是脓毒症的启动因子^[6]。

脓毒症的病因虽然复杂,但概括起来不外外感六淫毒邪,或外伤、烫火伤、中毒等,导致内生热毒、瘀血,或损伤正气;正邪相争,虚实夹杂,终至本病的发生。本病临床症状表现复杂,因为原发病不同所表现出的临床症候也不尽相同,是一种动态的变化。其临床表现将其分为虚实两类:病变的初期以实证为主,

表现为“正盛邪亦盛”的病理变化;随着病情的不断深入发展病变表现为“虚实夹杂”的复杂症候;极期突出在“正衰邪盛”及“正衰邪衰”的状态,由脏器的功能失调最终发生“脏器衰竭”的局面;恢复期多表现为正虚邪恋的状态^[4]。脓毒症发展到休克阶段,与极期中阳气暴脱证症状相似。四逆汤是回阳救逆的代表方,主治阳气衰微,阴寒内盛。附子大辛大热,入心脾肾经,温肾壮阳,祛寒救逆为君。干姜亦辛热之品,归脾肺与心经,可温中散寒,助阳通脉,是以为臣。干姜与附子,两者相须为用,助阳散寒之力尤大。配伍炙甘草为佐使,性温具补,补脾胃而调诸药,且可缓姜附燥烈辛散之性,使其破阴复阳,而无暴散之虞。现代研究表明:四逆汤有抗休克、强心、改善微循环以及对病理状态下的机体有抗炎、免疫调节等多种药理作用^[7]。另有研究表明,四逆汤的加减方和单味附子均有改善血压、保持心率、减轻内毒素引起的血液浓缩、抑制中性粒细胞数增加的作用,并在不同程度上提高内毒素处理动物的存活率,对内毒素引起的大鼠休克均具有预防效果,而其中附子发挥了重要作用^[8]。

从表1中可以看出,四逆汤联合西医治疗能明显改善中医症状(总有效率75%)。从表2、3、4中可以看出,通过治疗前、治疗第3天、治疗第7天的数据分析来看,治疗组各项炎症指标较对照组明显降低。说明四逆汤参与治疗脓毒症休克患者,降低hs-CRP、TNF- α 、IL-10等炎症因子水平,减少其诱导细胞因子,减轻机体因炎症因子造成的进一步损伤,防止多

器官功能衰竭,改善患者预后有重要作用。本研究发现,四逆汤可以降低脓毒症休克患者的全身炎症反应,改善患者的病情,可能是通过降低患者体内的促炎因子hs-CRP、TNF- α 、IL-10的水平而实现的。四逆汤具有良好的安全性,为中医药治疗脓毒症休克提供了一个良好的治疗方向。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2004,30(4):536-555.
- [2] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med. 2007,35(5):1244-1250.
- [3] 姚咏明,盛志勇,林洪远. 脓毒症定义和诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学,2004,1(6):321-324.
- [4] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会. 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.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:53-60.
- [6] 刘健,陈兵,王洪霞等. 危重病患者SRS期细胞因子水平与APACHEII评分相关性研究[J]. 天津医药,2002,30(6):339-340.
- [7] 刘平,葛迎春,马天舒. 四逆汤类方药理研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2007;34(2):248-251.
- [8] 川同心. 四逆汤对内毒素导致的大鼠微循环障碍有改善作用[J]. 国外医学. 中医中药分册.

医药诗词

赵瑾叔《本草诗》赏析

萆拔波斯产有余,丛生喜向竹林居。
胃酸堪把寒涎散,腹冷能将暖气嘘。
炒共蒲黄经自准,煎同牛乳痢应除。
青州虽有防风子,性冷终须愧不如。

注:本诗出自清·赵瑾叔《本草诗》。

按:萆拔味辛热无毒,入肝脾二经。《图经》曰:萆拔,出波斯国,今岭南有之,多丛生竹林内。茎叶似蒟酱,其子紧细,味辛烈于蒟酱。南人爱其辛香,或取叶生茹之。其性辛热,能温中散寒,破滞气,开郁结,下气除痰,又能散上焦之浮热。解虚冷之肠鸣,退逆冷之口酸,止风虫之牙痛,驱除痰之恶心。凡一切牙痛头风吞酸、水泻虚之疾、头痛鼻渊之病,症属于阳明湿火者,皆可用此从治之。得诃子、

人参、肉桂、干姜,治虚冷肠鸣神效。配胡椒,化蜡丸麻子大,每以丸塞孔中,治风虫牙痛。配肉桂、良姜,治暴泄身冷。配大黄、麝香,治瘴气成块。研末掺鼻,随左右,治偏头头痛,及鼻流清涕,并擦牙疼。

《陈氏方》载妇人血气作痛,及下血无时,月水不调。用萆拔(盐炒)、蒲黄(炒)等分为末,炼蜜丸梧子大。每空心温酒服三十丸,两服即止,名二神丸。《唐太宗实录》云:贞观中,上以气痢久未痊,服名医药不应,因诏访求其方。有卫士进黄牛乳煎萆拔方,御用有效。时珍曰:段成式言:青州防风子可乱萆拔,盖亦不然。萆拔气味正如胡椒,其形长一二寸,防风子圆如胡荽子,大不相侔也。