

·临床研究·

本文引用:梁群,付嘉明.黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者血流动力学和微循环灌注的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1263-1266.

黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者 血流动力学和微循环灌注的影响

梁群¹,付嘉明^{2*}

(1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学第一临床医学院,黑龙江 哈尔滨 150040)

〔摘要〕目的 探讨黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者血流动力学及微循环灌注的影响。方法 选取符合诊断标准的患者60例,按随机数字表法将患者分为观察组30例及对照组30例,对照组患者采用传统抗感染、对症支持、稳定内环境等西医常规治疗,观察组患者在对照组的基础上加用黄连解毒汤加味治疗。观察两组患者治疗前及治疗后24 h、48 h血流动力学及微循环灌注指标的变化。结果 治疗24 h、48 h后,两组患者心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、体循环阻力(systemic vascular resistance, SVR)、血管活性药用量(norepinephrine, NE)、血乳酸(blood lactic acid, LAC)、混合静脉血血氧饱和度(oxygen saturation of mixed venose blood, SCVO₂)、动静脉二氧化碳分压差(significance of venoarterial carbon dioxide difference, Pcv-aCO₂)均较治疗前明显改善($P<0.05$),且观察组各项指标较对照组改善明显($P<0.05$)。结论 对脓毒症热毒炽盛证患者联合应用西医常规配合黄连解毒汤加味治疗,可以有效改善患者血流动力学指标及组织低灌注水平,为临床治疗提供参考。

〔关键词〕 脓毒症;热毒炽盛证;黄连解毒汤加味;血流动力学;微循环灌注

〔中图分类号〕 R262;R631.2

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.020

Effects of Modified Huanglian Jiedu Decoction on Hemodynamics and Microcirculation Perfusion in Patients with Sepsis of Blazing Heat-toxin Syndrome

LIANG Qun¹, FU Jiaming^{2*}

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

〔Abstract〕 Objective To explore effects of Modified Huanglian Jiedu Decoction on hemodynamics and microcirculation perfusion in patients with sepsis of blazing heat-toxin syndrome. **Methods** A total of 60 patients meeting diagnostic criteria were selected and divided into observation group ($n=30$) and control group ($n=30$) According to random number table method. The control group was treated with conventional western medicine such as traditional anti-infection, symptomatic support and stabilizing internal environment, while the observation group was treated with Modified Huanglian Jiedu Decoction on the treatment basis of the control group. Index changes of hemodynamics and microcirculation perfusion in the 2 groups were observed before the treatment, as well as 24 h and 48 h after the treatment. **Results** After 24 h and 48 h after the treatment, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), systemic vascular resistance (SVR), norepinephrine (NE), blood lactic acid (LAC), oxygen saturation of mixed venous blood (SCVO₂) and significance of venoarterial carbon dioxide difference (Pcv-aCO₂) in the

〔收稿日期〕2019-04-15

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81774276);黑龙江中医药大学科研基金项目(2017XY03);哈尔滨市科技创新人才研究专项资金,(2017RAXXJ037);黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目,(2018RCL16);“双一流”及优势特色学科建设项目,黑龙江中医药大学“双一流”中西医结合学科发展助力基金(051022)。

〔作者简介〕梁群,女,二级教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗急危重症病。

〔通讯作者〕*付嘉明,男,在读博士研究生,E-mail:174625809@qq.com。

2 groups were significantly improved, compared with those before the treatment ($P < 0.05$), and the improvement of each index in the observation group was more obvious than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of conventional western medicine and Modified Huanglian Jiedu Decoction can effectively improve hemodynamic indexes and tissue hypoperfusion level in patients with sepsis of blazing heat-toxin syndrome, providing reference for clinical treatment.

[**Keywords**] sepsis; blazing heat-toxin syndrome; Modified Huanglian Jiedu Decoction; hemodynamics; microcirculation perfusion

脓毒症(sepsis)是重症医学室(intensive care unit, ICU)中最常见的重危急症,全球每年因此死亡约 800 万人,与癌症死亡人数基本持平^[1]。脓毒症感染可引发为严重性脓毒症休克,甚至可引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS);目前西医治疗措施主要是高效广谱抗生素治疗,其方法不能对症治疗,不能改变脓毒症死亡率居高不下^[2]的情况。中西医结合治疗脓毒症正在被逐渐推广,大量研究已经证实,相关中草药对败血症可以从多方面进行对症治疗,包括炎症和免疫系统的正向调节与对相应器官的保护作用^[3];本院长期临床应用黄连解毒汤加味配合西医常规疗法可明显改善患者血流动力学和微循环灌注指标,有助于改善炎症反应、免疫功能障碍,改善相关器官功能。现将本院对脓毒症热毒炽盛证患者在常规治疗的基础上配合黄连解毒汤加味的疗效观察报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 脓毒症的西医诊断标准^[4] (1)确定的或者可疑的感染;(2)SOFA 评分改变 ≥ 2 分;(3)床旁识别脓毒症应用 qSOFA(quick SOFA)的评分方法①呼吸频率 ≥ 22 次/min;②收缩压 ≤ 100 mmHg;③意识状态改变(GSC 评分 < 15 分),符合其中的 2 条就需要进入脓毒症的诊治流程。

1.1.2 脓毒症热毒炽盛证的中医证候诊断标准^[5] 高热,大汗,大渴饮冷,咽痛,头疼,喘息气粗,小便短赤,大便秘结,舌质红绛,苔黄燥,脉沉数或沉伏。

1.1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医证候诊断标准;(2)年龄 > 18 周岁;(3)患者及其家属签署知情同意书。

1.1.4 排除标准 合并严重心脏疾病、孕妇、草药过

敏以及短期内死亡患者(< 3 d)。

1.1.5 剔除标准 患者及其家属要求放弃治疗或依从性差,不能依照基础方案进行治疗的患者。

1.2 一般资料

选取黑龙江中医药大学附属第一医院重症监护室 2017 年 8 月至 2018 年 7 月收治的符合脓毒症热毒炽盛证诊断标准患者 60 例。按随机数字表法将患者分为观察组 30 例及对照组 30 例。两组患者性别、年龄、白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、血浆降钙素原(procalcitonin, PCT)、急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、创伤严重程度评分(injury severity score, ISS)及多器官功能障碍综合征评分(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)比较差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。见表 1。

1.3 治疗方案

两组患者 ICU 通用治疗措施依据 2016 年美国重症医学年会公布的严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[4]。

1.3.1 对照组 给予对症治疗,包括:(1)早期复苏;(2)去除感染源、广谱抗生素;(3)血管活性药物;(4)激素治疗;(5)血液补液;(6)免疫调节;(7)镇静、镇痛神经调节剂;(8)机械通气;(9)连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT);(10)血糖控制。并在此基础上口服或鼻饲 150 mL 饮用水,日 2 次,以保证与观察组维持相同的补液量。

1.3.2 观察组 在上述西医治疗方案基础上加用黄连解毒汤加味口服或者鼻饲;黄连解毒汤加味组方:黄连 15 g,黄芩 6 g,黄柏 6 g,栀子 9 g,当归 9 g,黄芪 6 g,人参 6 g,麦门冬 6 g。水煎服,取 300 mL,每次服 150 mL,早晚分服。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别/例		年龄/岁	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	CRP/(mg $\cdot L^{-1}$)	PCT/(ng $\cdot L^{-1}$)	APACHE II 评分/分	ISS 评分/分	MODS 评分/分
		男	女							
观察组	30	19	11	41.47 \pm 11.12	12.62 \pm 3.18	14.76 \pm 5.62	3.44 \pm 0.31	23.76 \pm 1.66	24.87 \pm 8.22	8.45 \pm 2.34
对照组	30	17	13	42.85 \pm 12.43	11.76 \pm 4.42	14.62 \pm 6.16	3.37 \pm 0.69	23.76 \pm 2.03	25.25 \pm 7.68	8.31 \pm 1.98

表 2 两组患者治疗前后血流动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	HR/(次·min ⁻¹)	MAP/mmHg	CVP/cmH ₂ O	SVR/(Kpa·s/L)	NE/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
观察组	治疗前	30	114.3±11.7	57.9±4.9	4.2±3.2	60.32±2.31	0.41±0.22
	治疗后 24 h	30	94.1±17.9* Δ	75.3±5.8* Δ	6.3±1.2* Δ	78.14±3.26* Δ	0.29±0.39* $\Delta\Delta$
	治疗后 48 h	30	90.9±14.6* $\Delta\Delta$	80.5±8.8* Δ	7.2±3.3* Δ	110.54±1.65* $\Delta\Delta$	0.17±0.16* $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	30	113.1±16.2	57.6±7.6	3.9±2.8	59.36±3.03	0.46±0.46
	治疗后 24 h	30	97.2±19.0*	66.9±4.3*	4.7±2.1*	71.51±3.64*	0.39±0.55*
	治疗后 48 h	30	95.1±14.8*	71.3±10.1*	5.9±2.0*	90.76±2.58*	0.28±0.43*

注: 与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 两组患者治疗前后微循环灌注指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	LAC/(mmol·L ⁻¹)	SCVO ₂ /%	Pcv-aCO ₂ /mmHg
观察组	治疗前	30	3.1±2.1	68.1±10.1	7.4±4.5
	治疗后 24 h	30	1.5±0.7* Δ	78.1±9.7* $\Delta\Delta$	3.8±2.6* Δ
	治疗后 48 h	30	1.2±2.0* $\Delta\Delta$	88.6±9.2* $\Delta\Delta$	2.7±2.1* $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	30	3.0±2.4	66.9±8.1	7.9±5.9
	治疗后 24 h	30	2.0±1.3*	68.9±7.6*	5.3±3.9*
	治疗后 48 h	30	2.6±2.1*	73.1±11.1*	4.5±5.1*

注: 与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

1.4 观测指标及方法

1.4.1 血流动力学指标 两组患者全部保留上腔中心静脉导管(颈内静脉或锁骨下静脉),分别于治疗前及治疗后 24 h、48 h 记录心率(heart rate,HR)、平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)、中心静脉压(central venous pressure,CVP)、血管活性药用量(norepinephrine,NE);采用漂浮导管持续监测^[6],计算出体循环阻力(systemic vascular resistance,SVR)。

$$\text{SVR}=(\text{MAP}-\text{CVP})/\text{CO}\times 80$$

1.4.2 微循环灌注指标 从上腔深静脉取静脉血,桡动脉取动脉血;采用生化分析仪检测治疗前及治疗后 24 h、48 h 血乳酸 (blood lactic acid, LAC)水平,采用血气分析仪检测治疗前及治疗后 24 h、48 h 混合静脉血血氧饱和度 (oxygen saturation of mixed venose blood,SCVO₂)、动静脉二氧化碳分压差(significance of venoarterial carbon dioxide difference, Pcv-aCO₂)水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用配对 t 检验和双因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验及双变量分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标比较

两组患者治疗前 HR、MAP、CVP、SVR、NE 比较

差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 24 h、48 h 后,两组患者各项指标较治疗前均明显改善($P<0.05$),且观察组各项指标较对照组改善明显($P<0.05$)。见表 2。

2.2 微循环灌注指标比较

两组患者治疗前 LAC、SCVO₂ 和 Pcv-aCO₂ 比较差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 24 h、48 h 后,两组患者各项指标较治疗前均明显改善($P<0.05$),且观察组各项指标较对照组改善明显($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

脓毒症热毒炽盛证患者会出现血管平滑肌收缩力下降,体循环血液储存增加,心脏泵血量减少、组织和器官灌注失衡、心动过速和低血压,导致血流动力学变化,甚至出现脓毒症性休克以及多器官功能衰竭^[7]。血流动力学和微循环灌注情况是及时确诊脓毒症热毒炽盛证以及观察预后情况的诊断性指标,大量的临床实践为其提供了强有力的佐证^[8]。参照 2016 年美国重症医学年会公布的严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[4],明确指出了当呼吸状态稳定后应尽快进行容量复苏,改变相关的血流动力学微循环灌注情况是诊治脓毒症的关键指标;有研究也表明了体内 LAC、SCVO₂、Pcv-aCO₂ 的重要性^[9]。因此,抗感染、对症支持、稳定内环境治疗的同时应该积极对微循环灌注以及血流动力学情况进行有效干预,最快地使身体的组织和细胞代谢趋向正常,是改变脓毒症热毒炽盛证患者死亡比例的关键方法。

黄连解毒汤加味为传统经验方改良,是祖国医学千年传承的瑰宝。本方用于脓毒症热毒炽盛证所导致的脓毒症休克以及严重脓毒症均有较好疗效。方中重用黄连清心肺之火,再加黄芩、黄柏、栀子通泄三焦,可除火热毒邪;黄芪配当归有补血固气之功;麦冬与人参合用可补肺生津,养阴温络。全方功效为驱除脓毒火邪,益气补血养阴;配伍得当祛邪不伤正,可消除火毒热邪,化痰生津,疾病渐愈。有研究指出^[10],黄连解毒汤加味方中黄连可明显影响脓毒症模型大鼠碱能抗炎通路,增强 HMGB-1/TLR4/NF- κ B 信号通路的抑制表达,显著提高 PaO₂,黄连治疗脓毒症作用显著。黄芩、栀子具有正向调节心脏功能的作用,同时减少体内炎症因子的释放从而减少产生的过氧化物。当归、黄芪可以明显改善微循环灌注的病变,调节血管内皮、血小板功能,具有预防发生缺血和再灌注导致的机体损伤。人参、麦冬能减少细菌产生的内毒素对体内微循环的影响,改善肢体水肿,调节炎症的渗出从而保护细胞避免相关组织的坏死。诸药综合作用共同调节免疫功能,抑制细胞释放炎症介质,改善血流动力学与组织低灌注情况^[11-15]。

本研究结果表明,西医常规治疗结合黄连解毒汤加味用于临床治疗脓毒症热毒炽盛证,其血流动力学和微循环灌注相关指标均较西医常规治疗改善明显。既往临床研究表明^[16],西医学治疗脓毒症初期主要采用广谱抗生素治疗,抗生素对病原微生物有强大的杀灭和抑制作用,但是在病原体还未查清楚的情况下,难以使用直接对抗性的治疗,且临床极易出现细菌耐药的情况;而中医药可有效减弱病原体毒力及其对人体器官的损害、对免疫系统的破坏,可很大程度上避免细菌的耐药性;且抗生素对组织器官是无修复能力的,中医药对感染性疾病的治疗是通过多途径、多环节、多靶点发挥作用以清除病原体。黄连解毒汤加味在直接杀灭、拮抗细菌或病毒的同时,扶助正气、促进损伤组织的修复,稳定机体内环境,无菌群失调的弊病,可提高临床疗效。本文研究结果表明,黄连解毒汤加味联合西医常规治疗脓毒症热毒炽盛证患者疗效优于单纯西医药治疗,但其具体的分子机制有待进一步的动物实验研究。

参考文献

- [1] POLL T V D, VEERDONK F L V D, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(7):34-38.
- [2] 徐慕娟,王玉妹,侯静静,等.基于“虚-毒-瘀-神”论治脓毒症[J].*中国中医急症*,2018,27(4):640-643.
- [3] 李皖生,徐道剑,王国涛.参麦注射液治疗脓毒症临床效果及对 LAC、NSE 和 S100B 蛋白的影响[J].*中华中医药学刊*,2018,36(3):688-691.
- [4] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Critical Care Medicine*, 2017, 43(3):1-74.
- [5] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:42.
- [6] 梁东科,张炳东,陈燕桦.右美托咪定对瓣膜置换术患者体外循环期间体循环阻力和氧代谢的影响[J].*中国体外循环杂志*,2017,15(1):34-37.
- [7] 李 翀,翁书和,梁莉萍,等.黄连解毒汤对脓毒症模型小鼠肺损伤的保护作用及其机制研究[J].*江苏中医药*,2018,50(3):79-82.
- [8] WOLLBORN J, SCHLEGEL N, SCHICK M A. Phosphodiesterase 4 inhibition for treatment of endothelial barrier and microcirculation disorders in sepsis[J]. *Der Anaesthetist*, 2017(3):1-5.
- [9] WENDELBOÅ, HERVIG T, HAUGEN O, et al. Microcirculation and red cell transfusion in patients with sepsis[J]. *Transfusion & Apheresis Science*, 2017, 56(6):10-19.
- [10] 何宜荣,赵国荣,肖碧跃,等.凉膈散、银翘散对早期脓毒症炎症因子干预作用比较研究[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(12):7-10.
- [11] 何海艳,冯淬灵.普济消毒饮(配方颗粒)联合抗菌素治疗急性扁桃体炎临床观察[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(5):649-653.
- [12] 刘雅蓉,吴鸿飞,戴 敏.丹皮酚抑制脂多糖诱导的血管内皮细胞 TNF- α 释放对共培养体系中血管平滑肌细胞凋亡及 p38 MAPK 信号通路的影响[J].*安徽中医药大学学报*,2018,37(4):65-71.
- [13] 李 翀,翁书和,梁莉萍,等.黄连解毒汤对脓毒症模型小鼠肺损伤的保护作用及其机制研究[J].*江苏中医药*,2018,50(3):79-82.
- [14] 张 楠,高艺文,吕婵梅,等.黄连解毒汤对自发性高血压大鼠血管内皮因子及 RhoA 蛋白表达的影响(英文)[J].*中国药学:英文版*,2019,28(2):114-120.
- [15] YU ZHENGMAO, LIU ZHIHUI, CHEN JING, et al. Anti-Inflammatory Effect of Qingwen Baidu tang in Sepsis Rats[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*,2014,20(12):934-943.
- [16] KABWE M, TEMBO J, CHILUKUTU L, et al. aetiology, antibiotic resistance and risk factors for neonatal sepsis in a large referral centre in zambia[J]. *British Medical Journal Global Health*, 2017, Suppl 2:A51.1-A51.