

化瘀解毒法对脓毒症休克血流动力学障碍的影响

尹鑫¹, 胡志亮¹, 左天², 何健卓¹, 郭力恒¹

广东省中医院, 广东 广州 510120

[摘要] 目的: 观察化瘀解毒法对脓毒症休克患者血流动力学障碍的影响。方法: 前瞻性研究纳入脓毒症休克患者共 66 例, 随机分为化瘀解毒组 35 例与对照组 31 例。对照组按照 2012 年指南进行常规治疗; 化瘀解毒组在指南治疗的基础上加用血必净注射液治疗。观察记录 2 组患者 C-反应蛋白 (CPR)、降钙素原 (PCT)、血乳酸 (LAC); 对 PiCCO 监测的患者, 记录血流动力学指标、去甲肾上腺素的用量; 记录 2 组患者凝血功能, 患者 28 天生存率。结果: 治疗第 5 天, 化瘀解毒组 SOFA 评分明显小于对照组, 化瘀解毒组 CRP 水平呈下降趋势, 对照组呈上升趋势, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 5 天后, 化瘀解毒组活化部分凝血活酶时间 (APTT) 下降, 对照组 APTT 升高, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。化瘀解毒组 28 天生存率 85.7%, 高于对照组 57.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组在 4 h、12 h、24 h、48 h、72 h 和 5 天时去甲肾上腺素用量方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 5 天, 2 组 PCT、LAC 水平、凝血指标血小板计数 (BPC)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。因病情需要, 15 例脓毒症休克患者采用 PiCCO 监测, 其中化瘀解毒组 10 例, 对照组 5 例。化瘀解毒组与对照组相比较, 2 组在治疗前、24 h、48 h 外周循环阻力 (SVR)、外周循环阻力指数 (SVRI) 方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 化瘀解毒法能够提高患者的 28 天生存率, 在改善血流动力学、减少血管活性药物使用方面有一定意义, 且不增加出血风险。

[关键词] 脓毒症休克; 化瘀解毒法; 血流动力学; 血必净注射液

[中图分类号] R541.6+4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 04-0069-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.04.018

Effect of Removing Blood Stasis and Detoxification Method on Hemodynamic Disorders with Septic Shock

YIN Xin, HU Zhiliang, ZUO Tian, HE Jianzhuo, GUO Liheng

Abstract: **Objective:** To observe the effect of method of removing blood stasis and detoxification on patients of septic shock with hemodynamic disorders. **Methods:** 66 cases of patients with septic shock were included in a prospective study and they were divided into the group of removing blood stasis and detoxification being 35 cases and the control group being 31 cases randomly. The control group received routine therapy according to the guide of 2012, while the group of removing blood stasis and detoxification was additionally treated with Xuebijing injection. Observed and recorded C-reactive protein (CRP), procalcitonin(PCT), and lactic acid(LAC) of patients in both groups. For patients monitored by PiCCO, hemodynamic parameters and the amount of norepinephrine were recorded. Recorded coagulation function and 28-day survival rate of patients in two groups. **Results:** On the 5th day of treatment, SOFA scores in the the group of removing blood stasis and detoxification were obviously lower than those in the control group. The level of CRP in the group of removing blood stasis and detoxification showed a trend of decreasing, while it showed a trend of increasing in the control group, difference being significant($P < 0.05$). After five days of treatment, activated partial thromboplastin time(APTT) in the group of removing blood stasis and detoxification decreased, while the APTT in the control group increased, difference being significant($P < 0.05$). 28-day survival rate was 85.7% in the the group of removing blood stasis and detoxification, being higher than 57.7% in the control group, difference being significant($P < 0.05$). At the 4th, 12th, 24th, 48th, 72th hour and 5th day of treatment, the amount of norepinephrine between two groups, difference being insignificant($P > 0.05$). On the 5th day of treatment, there were no significant differences being found in the comparisons of PCT, LAC, blood coagulation index, blood platelet count

[收稿日期] 2017-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81673702); 史载祥学术经验传承工作室 (E43717); 2014 广东省中医药局建设中医药强省科研课题 (20141125)

[作者简介] 尹鑫 (1987-), 男, 住院医师, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合治疗急危重症。

[通信作者] 郭力恒, E-mail: guolih782@126.com。

(BPC), prothrombin time(PT), and fibrinogen(FIB) between two groups ($P > 0.05$). Fifteen patients with septic shock were monitored with PiCCO due to their illness condition, including 10 cases in the group of removing blood stasis and detoxification and 5 cases in the control group. Comparing the group of removing blood stasis and detoxification with the control group, there were no significant differences being found in the comparisons of peripheral circulation resistance(SVR) and peripheral circulation resistance index(SVRI) at the 0th, 24th, and 48th hour in the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** The method of removing blood stasis and detoxification can improve the 28-day survival rate of patient, and has a significant effect in improving hemodynamics and reducing vasoactive drug application, without increasing the risk of bleeding.

Keywords: Septic shock; Method of removing blood stasis and detoxification; Hemodynamics; Xuebijing injection

脓毒症是由感染等因素引起的全身性炎症反应综合征,病情持续加重,血压不能维持,则发展成为脓毒性休克。发生脓毒症休克时循环系统最主要表现为体循环阻力下降,同时伴有弥散性血管内凝血(DIC)的发生,即微循环障碍。本研究应用化瘀解毒法治疗脓毒症休克,采用中成药血必净注射液治疗脓毒症休克,观察其对脓毒症休克患者28天死亡率、微循环、外周循环阻力以及凝血功能的影响。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合《2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[1-2]的诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;签署知情同意书。

1.2 排除标准 基础疾病不可逆或入科时即被认为立即死亡的患者;近期或者长期使用影响免疫功能的药物;器官移植后使用抗排异的药物、使用糖皮质激素等;放弃抢救,不能进行常规西医及基础生命体征支持治疗的患者;孕妇或哺乳期妇女;复方、单味中药过敏的患者。

1.3 一般资料 观察病例为2013年5月1日—2014年1月31日在广东省中医院总院重症医学科诊治的脓毒症休克患者,共68例。采用区组随机的方法将患者随机分配为对照组与化瘀解毒组。2例患者放弃治疗自动出院。实际纳入66例,其中15例脓毒症休克患者使用PiCCO监测;化瘀解毒组35例,对照组31例。66例脓毒症休克患者中男46例(69.7%),女20例(30.3%);年龄18~87岁,平均(63.3 \pm 17.7)岁;肺部感染占71.2%,腹腔感染占33.3%,血流感染占6.0%,皮肤软组织感染占7.5%,泌尿系感染占6.0%。对照组男23例,女8例;平均年龄(62.4 \pm 19.8)岁;合并慢性阻塞性肺疾病3例,高血压14例,冠心病14例,糖尿病10例,慢性肾脏病10例;感染类型:肺部23例,腹腔7例,血流1例,皮肤

软组织2例,泌尿系2例(同一患者不同感染部位分别计算)。化瘀解毒组男23例,女12例;平均年龄(64.1 \pm 15.8)岁;合并慢性阻塞性肺疾病4例,高血压15例,冠心病8例,糖尿病8例,慢性肾脏病10例;感染类型:肺部24例,腹腔14例,血流3例,皮肤软组织3例,泌尿系2例。2组合并症包括慢性阻塞性肺病、高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾脏病,2组合并症的构成比均衡。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 按照2012年指南^[1-2]建议进行常规治疗,治疗包括液体复苏、抗生素使用、血管活性药物使用、呼吸支持、肾替代疗法等治疗。

2.2 化瘀解毒组 在指南推荐治疗方案的基础上,使用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,Z20040033,10 mL/支)50 mL,每天2次。患者休克发生后持续使用血管活性药物,患者则采用血流动力学监测,血流动力学监测采用PiCCO监测仪(德国PULSION公司,产品标准:YZB/GEM 0546-2005)。

2组连续治疗5天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 (1)记录2组患者的28天死亡率;记录2组患者24 h内、第5天的急性生理与慢性健康评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭估计评分(SOFA)、简化急性生理学评分II(SPAS II)、多器官功能障碍综合征评分(MODS)等。(2)记录2组患者在入科时、第5天查C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血乳酸(LAC),PiCCO监测指标数据包括外周循环阻力(SVR)、外周循环阻力指数(SVRI)等。对使用PiCCO监测的患者记录治疗前4 h、12 h、24 h、48 h、72 h、5天去甲肾上腺素的用量。(3)记录患者治疗前、第5天时凝血功能变化情况,评估出血风险。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 或者中位数(四分位数)表示。计量资料符合正态分布,且2组方差齐性,直接采用 *t* 检验;计量资料不符合正态分布,采用非参数检验,如 Wilcoxon 检验、Kruskal-Wallis 检验;计数资料组间率的比较,采用 χ^2 检验;二元变量的相关性分析采用普通的 Pearson 检验。

4 治疗结果

4.1 2组感染危重情况评分比较 见表1。治疗前,2组感染危重情况评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗5天后,化脓解毒组 SOFA 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化脓解毒组其他评分下降幅度大于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 2组感染危重情况评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	n	APACHE II	SOFA	SPAS II	MODS
化脓解毒组	治疗前	35	16.0±5.6	6.6±4.1	40.8±11.6	5.0±2.9
	治疗5d后	35	14.3±6.1	4.7±4.2 ^①	36.4±12.9	3.9±3.7
对照组	治疗前	31	18.9±7.2	7.5±4.2	41.5±14.2	6.3±3.3
	治疗5d后	31	16.8±8.2	7.2±5.2	38.9±17.2	5.6±4.6

与对照组治疗5天后比较,① $P < 0.05$

4.2 2组炎症反应指标 CRP、PCT情况比较 见表2。治疗前,2组 CRP 及 PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗5天后,化脓解毒组 CRP 水平呈下降趋势,对照组呈上升趋势,2组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PCT 水平两者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组炎症反应指标CRP、PCT 情况比较 [M (Q₂₅, Q₇₅)]

组别	时间	n	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
化脓解毒组	治疗前	35	86.0(35.2, 129.2)	1.6(0.3, 6.4)
	治疗5d后	35	66.2(38.1, 113.2) ^①	1.1(0.2, 7.3)
对照组	治疗前	31	72.7(42.1, 130.1)	1.2(0.3, 4.4)
	治疗5d后	31	122.0(53.9, 178.8)	1.8(0.3, 8.7)

与对照组治疗5天后比较,① $P < 0.05$

4.3 2组 LAC 情况比较 见表3。2组 LAC 水平均出现下降趋势,但变化值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.4 2组外周循环阻力情况比较 见表4。因病情需要,15例脓毒症休克患者采用 PiCCO 监测,其中化脓解毒组10例,对照组5例。化脓解毒组与对照组

相比较,2组在治疗前、24 h、48 h SVR、SVRI 方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 2组LAC 情况比较 [M (Q₂₅, Q₇₅)]

组别	时间	n	LAC
化脓解毒组	治疗前	35	2.5(1.5, 3.6)
	治疗5d后	35	1.4(1.4, 3.0)
对照组	治疗前	31	2.1(1.4, 3.0)
	治疗5d后	31	1.5(1.2, 2.1)

表4 2组外周循环阻力情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	n	SVR(dyne·s·cm ⁻⁵)	SVRI
化脓解毒组	治疗前	10	1190.1±566.5	1941.1±732.4
	24 h	10	1058.2±468.3	1674.3±625.7
	48 h	10	1277.7±555.3	2032.8±706.0
对照组	治疗前	5	1372.0±653.7	2234.0±1031.3
	24 h	5	1367.2±555.5	2201.8±757.1
	48 h	5	1356.5±822.5	2293.5±1392.0

4.5 2组血管活性药物使用情况比较 见表5。化脓解毒组与对照组相比较,采用方差分析统计方法,2组在4 h、12 h、24 h、48 h、72 h 和5天时去甲肾上腺素用量方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 2组血管活性药物使用情况比较[M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	时间	n	去甲肾上腺素
化脓解毒组	治疗前	10	0.21(0.05, 0.43)
	4 h	10	0.13(0.03, 0.35)
	12 h	10	0.13(0.03, 0.33)
	24 h	10	0.01(0.00, 0.20)
	48 h	10	0.00(0.00, 0.11)
	72 h	10	0.01(0.00, 0.07)
	5 d	10	0.00(0.00, 0.00)
对照组	治疗前	5	0.13(0.03, 0.57)
	4 h	5	0.10(0.00, 0.48)
	12 h	5	0.07(0.00, 0.50)
	24 h	5	0.20(0.02, 0.95)
	48 h	5	0.30(0.06, 0.55)
	72 h	5	0.13(0.10, 1.36)
	5 d	5	0.23(0.07, 1.36)

4.6 2组凝血功能指标比较 见表6。治疗5天后,化脓解毒组活化部分凝血活酶时间(APTT)下降,对照组 APTT 升高,2组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余凝血指标血小板计数(BPC)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)在治疗5天后比较,差异均

无统计学意义($P > 0.05$)。

表6 2组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BPC($\times 10^9/L$)	PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)
化瘀解毒组	35	治疗前	162.6 \pm 70.4	16.6 \pm 3.9	4.6 \pm 2.0	45.9 \pm 24.6
		治疗5d后	171.7 \pm 96.8	18.5 \pm 12.3	4.7 \pm 1.7	37.2 \pm 7.3 ^①
对照组	31	治疗前	170.7 \pm 92.5	16.1 \pm 4.6	4.4 \pm 1.8	42.5 \pm 12.2
		治疗5d后	154.5 \pm 96.5	15.8 \pm 3.9	5.1 \pm 1.6	44.7 \pm 14.7

与对照组治疗5天后比较, ① $P < 0.05$

4.7 2组28天生存率情况比较 化瘀解毒组28天生存率85.7%, 高于对照组57.7%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 讨论

脓毒症休克的根本原因是微循环障碍。功能性毛细血管数量减少, 严重影响了组织对氧的摄取。与健康人或无脓毒症危重患者相比, 脓毒症休克患者毛细血管密度降低。这可能是由于毛细血管周围过度炎症反应, 导致组织水肿、内皮细胞损伤, 从而使毛细血管腔内微血栓形成, 阻塞毛细血管。

中医学认为, 血流不通即为血瘀。血瘀证临床原因众多, 包括气虚、气滞、寒凝、火热、毒邪等, 病理产物瘀血可阻滞于腠理、经脉、脏腑等。脓毒症休克是毒邪所致瘀血阻滞于血脉, 血行不畅, 气血阴阳不能调达的一种综合征。《素问·阴阳应象大论》曰: “疏其气血, 令其调达, 而致和平”, 这是治疗脓毒症休克的中医治疗总则。血必净注射液源于清代名医王清任创制的血府逐瘀汤^[9]。在古代方剂结合现代医学的研究中, 王今达教授提出了使用血必净注射液治疗脓毒症“细菌、内毒素、炎性介质并治”的策略。本研究将化瘀解毒法作为脓毒症休克的中医治法, 将血必净注射液作为治疗脓毒症休克的用药。在脓毒症休克中, 炎症反应程度越高, 微血管的收缩舒张状态越明显, 通透性越高, 毛细血管阻塞越明显, 休克状态也越难纠正。血必净注射液具有活血化瘀的作用。李春盛等^[10]发现, 血必净注射液可以降低脓毒症DIC的发生率, 增加血小板的含量, 降低PT, 改善患者的短期预后, 其机制可能与其稳定血管内皮细胞, 凝血功能紊乱有关。本研究发现, 血必净注射液在一定程度上能够减低患者的CRP水平, 证实血必净注射液能够降低脓毒症休克炎症反应程度。

在本研究中, 化瘀解毒组与对照组相比较, 治疗5天后能够降低APTT水平, 从而改善患者凝血功能

的作用, 且不增加患者出血的风险。血必净注射液纠正患者微循环的机制可能与降低炎症反应程度有关。在脓毒症休克中, 随着微循环的改善, 患者的宏观循环也随之改善。在基础研究中, 邓烈华等^[11]发现, 血必净注射液能够改善脓毒症犬的心脏功能, 内毒素注射致犬的脓毒症模型中, 血必净注射液应用可以增加平均动脉压和心脏的每搏输出量, 机制可能与抑制炎症反应相关。本研究也发现, 与对照组相比较, 血必净注射液可以减少去甲肾上腺素用量, 改善患者外周循环阻力, 降低LAC水平。但因纳入病例数少, 与对照组相比, 差异无统计学意义。有荟萃分析指出, 在常规治疗的基础上联合血必净注射液治疗, 能够有效提高患者的28天生存率^[6]。

本研究结果显示, 血必净注射液对脓毒症休克患者28天生存率有影响, 但本研究纳入病例数偏少, 仍需进一步扩大样本量或者开展多中心研究, 证实血必净注射液的更多治疗效果。

综上所述, 化瘀解毒法治疗脓毒症休克, 能够提高患者的28天生存率, 在一定程度上, 降低炎症反应程度, 从而减少血管活性药物的使用, 改善患者微循环。在安全性方面, 采用化瘀解毒法并不增加患者的出血风险。

[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[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [2] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等(编译). 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.
- [3] 史欣德, 赵京生. 王清任活血逐瘀类方探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(11): 74-76.
- [4] 李春盛, 金铭, 武军元, 等. 血必净对严重脓毒症患者血管内皮细胞相关促炎因子和凝血因子的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(39): 2744-2747.
- [5] 邓烈华, 姚华国, 邵义明. 血必净注射液对内毒素休克狗血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(2): 111-113.
- [6] 许玉琼, 耿焱, 童华生, 等. 血必净注射液提高脓毒症患者生存率的Meta分析[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(5): 456-460.

(责任编辑: 刘淑婷)