

清瘟败毒饮对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响

高 慧¹ 杨 洁¹ 胡云霞¹ 陈秋华² 王 醒² 陈明祺^{1,2}

(1.江苏省中医院溧阳分院重症医学科,江苏溧阳213300;2.南京中医药大学附属医院重症医学科,江苏南京210029)

摘 要 目的:观察清瘟败毒饮对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及中医临床症候积分的影响,评价其临床疗效。方法:采用前瞻性随机对照研究方法,选取脓毒症凝血功能障碍患者64例,随机分为治疗组33例和对照组31例。对照组给予脓毒症基础治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用清瘟败毒饮。比较2组患者治疗前和治疗后第7天的中医临床症候积分、急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、脓毒症相关序贯器官衰竭(SOFA)评分,检测并比较2组患者治疗前和治疗后第3、7天的血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及D-二聚体(D-D)等指标的变化。结果:治疗后2组患者PLT均明显高于治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),PT、APTT均较治疗前明显缩短($P<0.05$, $P<0.01$),Fib、D-D水平较治疗前明显降低($P<0.01$);各时间点治疗组上述指标改善程度均明显优于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者中医临床症候积分、APACHEⅡ评分及SOFA评分均较治疗前明显下降($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为93.9%,明显高于对照组的74.2%($P=0.041$)。结论:在常规治疗基础上加用清瘟败毒饮能够显著改善脓毒症凝血功能障碍患者的临床症状及凝血功能指标,改善健康状况,保护内脏器官。

关键词 脓毒症;凝血功能障碍;清瘟败毒饮;中医临床症候积分;凝血指标

中图分类号 R631.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)05-0025-03

基金项目 国家自然科学基金项目-青年基金(81703895);江苏省中医药局科技项目(YB2015019)

脓毒症凝血功能障碍是脓毒症病理发展过程中的重要机制,凝血功能紊乱也是导致脓毒症进一步加重,发生脓毒性休克甚至多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的重要因素^[1]。近年来研究证实凝血功能障碍在脓毒症的病理发展过程中具有重要作用,其与炎症反应、免疫功能等共同构成脓毒症发生、发展中的关键因素^[2]。中医药治疗感染性疾病与凝血功能障碍具有一定的优势,临床辨证应用清瘟败毒饮干预脓毒症多有报道,但其对于凝血功能调节的研究较少。本研究观察了清瘟败毒饮对脓毒症凝血功能障碍患者凝血功能、中医临床症候积分及预后的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年8月至2018年7月溧阳市中医院重症医学科(ICU)收治的脓毒症合并凝血功能障碍患者64例,使用随机数字表法分为治疗组33例,对照组31例。治疗组男20例,女13例;年龄28~78岁,平均年龄(60.94 ± 12.13)岁;其中肺部感染23例,重症胰腺炎1例,腹腔感染5例,脑血管

病合并感染2例,泌尿系感染2例。对照组男19例,女12例;年龄28~79岁,平均年龄(61.45 ± 12.91)岁;其中肺部感染21例,重症胰腺炎2例,腹腔感染3例,脑血管病合并感染2例,泌尿系感染3例。2组患者性别、年龄、病程、病因组成等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 脓毒症诊断按照《2016年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南》^[3]。凝血功能障碍诊断参照普通高等教育“十二五”国家级规划教材《内科学》^[4]。中医诊断标准参照国家中医药管理局重点专科协作病种“脓毒症血症(脓毒症凝血功能障碍)中医诊疗方案”之热破血络证、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]199, 383中气营两燔证及血瘀证等标准制定。主要症状:身热夜甚,神昏谵语,甚则四肢厥冷,肌肤散在紫斑,喘促胸闷,胸腹疼痛状如针刺且痛处固定不移,舌质深绛,脉细数。次要症状:发热持续不退,烦躁不宁,喘促气急,胸腹胀满,少腹硬满,口唇紫暗,或衄血,或尿血,或吐血,或便血,身目黄染,脉数。具备主症3项加次症2项,或主症2

项加次症3项,即可诊断。

1.3 纳入标准 符合脓毒症凝血功能障碍诊断标准,符合中医证型诊断标准;年龄28~80岁;知情同意,签署知情同意书。

1.4 排除标准 过敏体质及对中药过敏者;妊娠及哺乳期妇女;胃肠功能衰竭患者;治疗未超过48h死亡或出院者;患有免疫系统疾病或近期内服用免疫调节剂者;肿瘤患者;严重创伤性出血患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 根据《2016年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南》^[3]进行早期液体复苏、抗感染等常规治疗,必要时使用抗凝、血管活性药物及机械辅助通气,疗程7d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用清瘟败毒饮,药物组成:生石膏30g、水牛角30g、赤芍药30g、知母15g、玄参30g、生地黄15g、牡丹皮10g、栀子15g、黄芩10g、黄连10g、桔梗15g、连翘15g、竹叶15g、甘草10g,浓煎为100mL,每日1剂,分2次口服或鼻饲,疗程7d。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 凝血功能指标 治疗前和治疗后第3、7日分别检测2组

患者血小板(platelet count, PLT)含量、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)含量以及D-二聚体(D-Dimer, D-D)水平。

3.1.2 中医临床症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[5]201, 384}中气营两燔证及血瘀证的标准,记录2组患者治疗前和治疗后第7日临床症候积分值(轻度1~3分;中度4~6分;重度7~9分;极重度10~12分)。

3.1.3 急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分 治疗前与治疗第7日评定患者APACHEⅡ评分。

3.1.4 脓毒症相关序贯器官衰竭(SOFA)评分 治疗前与治疗第7日评定患者SOFA评分。

3.2 疗效判定标准 治疗后第7日统计2组临床疗效。参考《中药新药临床研究指导原则》^{[5]203, 385}拟定。显效:临床症状和体征明显改善,症候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状和体征均有改善,症候积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效:临床症状和体征均无明显

改善,症候积分减少不足30%。

3.3 统计学方法 数据采用SPSS 22.0统计软件进行分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用单因素方差分析和 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后凝血功能指标比较 治疗前2组患者PLT、PT、APTT、Fib及D-D等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗前PLT水平均明显低于正常,PT、APTT时间较正常明显延长,而Fib及D-D水平明显高于正常。治疗后第3、7天,2组患者上述指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组改善程度明显优于对照组($P < 0.01$),详见表1。治疗组治疗后第7天各指标基本回复到正常水平。

表1 治疗组与对照组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	D-D(mg/L)
治疗组	治疗前	33	57.55 $\pm$ 18.34	21.06 $\pm$ 1.37	88.05 $\pm$ 17.73	7.50 $\pm$ 1.25	9.69 $\pm$ 3.03
	治疗后3d	33	88.10 $\pm$ 10.54 ^{***}	18.55 $\pm$ 2.07 ^{***}	78.79 $\pm$ 14.75 ^{***}	4.91 $\pm$ 1.01 ^{***}	6.38 $\pm$ 1.81 ^{***}
	治疗后7d	33	125.71 $\pm$ 24.62 ^{***}	15.16 $\pm$ 1.33 ^{***}	55.89 $\pm$ 14.72 ^{***}	2.83 $\pm$ 0.58 ^{***}	2.58 $\pm$ 0.87 ^{***}
对照组	治疗前	31	58.61 $\pm$ 17.03	21.38 $\pm$ 1.69	88.71 $\pm$ 16.15	7.55 $\pm$ 1.01	9.82 $\pm$ 3.25
	治疗后3d	31	66.35 $\pm$ 16.92 ^{**}	21.03 $\pm$ 2.28 [*]	86.64 $\pm$ 16.59 [*]	6.96 $\pm$ 0.87 ^{**}	8.58 $\pm$ 2.69 ^{**}
	治疗后7d	31	94.65 $\pm$ 16.39 ^{**}	19.12 $\pm$ 1.69 ^{**}	79.38 $\pm$ 12.78 ^{**}	5.45 $\pm$ 1.01 ^{**}	6.04 $\pm$ 1.75 ^{**}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗后3d比较, $\Delta \Delta P < 0.01$;与对照组治疗同时期比较,▲ $P < 0.01$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后中医临床症候积分、APACHEⅡ评分及SOFA评分比较 治疗前2组患者中医临床症候积分、APACHEⅡ评分及SOFA评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组患者上述评分组内及组间比较结果见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医临床症候积分、APACHEⅡ评分及SOFA评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	症候积分	APACHEⅡ评分	SOFA评分
治疗组	治疗前	33	8.55 $\pm$ 1.77	22.86 $\pm$ 2.43	8.71 $\pm$ 1.37
	治疗后7d	33	2.45 $\pm$ 1.39 [#]	12.28 $\pm$ 1.92 [#]	5.52 $\pm$ 1.03 [#]
对照组	治疗前	31	8.58 $\pm$ 1.41	22.58 $\pm$ 3.48	8.84 $\pm$ 1.39
	治疗后7d	31	3.94 $\pm$ 1.77 [*]	15.25 $\pm$ 2.08 [*]	7.68 $\pm$ 1.51 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后7d比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组患者临床疗效比较 见表3。

表3 治疗组与对照组临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组($n=33$)	33	29	2	2	93.9 [#]
对照组($n=31$)	31	21	2	8	74.2

注:#与对照组比较, $P=0.041$ 。

4 讨论

脓毒症凝血功能障碍是指脓毒症时各种致病因素激活凝血系统,形成广泛微血栓,导致循环功能和其他内脏功能障碍,同时大量凝血物质消耗,继发纤维蛋白溶解,最终导致弥散性血管内凝血、休克、栓塞、溶血等严重并发症。凝血系统的活化可以加重失控的炎症反应,机体失控的全身炎症反应激活凝血系统,而激活的凝血系统又进一步促进炎症的发展,两者相互影响,相互促进,致使脓毒症进一步恶化并向严重脓毒症、脓毒性休克甚至MODS进展^[6-7]。脓毒症时,由于机体释放大量的内毒素进入血液,介导凝血级联反应,凝血系统被激活,生理性抗凝系统及纤溶系统均受到一定程度的抑制,血液处于高凝状态,导致大量的微血栓形成,造成微循环障碍,机体凝血过度激活,大量血小板及凝血因子消耗,促凝因子与抗凝因子失衡,形成机体出血、凝血或两者共存的病理生理状态^[8-9]。

脓毒症合并凝血功能障碍时临床表现多以出血、瘀血以及血栓形成为主,中医认为其病机关键为热毒壅滞,瘀浊内生,又血热壅滞血脉,血行不畅会形成瘀血,瘀血不去,新血不生,则出血不止,出血又可成瘀,往往存在出血、血瘀并见。清瘟败毒饮载于清代著名温病学家余师愚所著《疫疹一得》,是治疗瘟疫的名方。方中重用生石膏、知母、甘草以清阳明之热;黄连、黄芩、栀子三药合用泻三焦实火;犀角(水牛角代替)、丹皮、生地、赤芍凉血解毒化瘀;连翘、玄参、桔梗、甘草清热透邪利咽;竹叶清心利尿,导热下行。诸药合用,既清气分之火,又凉血分之热,清热解毒、凉血泻火,是治疗气血两燔的主要方剂。现代药理研究亦证实,清瘟败毒饮具有降低内毒素水平,调节免疫及炎症介质,抗血小板聚集,降低血液黏度,改善微循环,镇痛镇静,强心利尿等药理作用^[10-11]。

本研究结果表明,治疗后2组患者凝血指标均有改善,而治疗组各指标改善程度均明显优于对照组,治疗后第7天治疗组PT、Fib、D-D基本恢复至正常范围,APTT维持在正常1~1.5倍水平,这与目前脓毒症抗凝治疗监测指标理想目标大致是一致的,提示清瘟败毒饮可有效调节脓毒症时的凝血功能,并进一步改善患者病情及预后。

目前研究认为,脓毒症抗炎治疗时应强调纠正异常的凝血指标,这样有助于改善患者预后^[12]。本研究结果也证实,清瘟败毒饮能够显著改善脓毒症凝血功能障碍患者的中医临床症状及凝血功能指标,并能够在一定程度上改善患者病情严重程度。

但其对于脓毒症凝血功能障碍患者,尤其是高凝状态、微血栓形成患者的治疗效果,以及其是否具备止血与抗栓的双向调节作用效应,还需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等.急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J].中华急诊医学杂志,2012,21(2):123.
- [2] PARK B H, KANG Y A, PARK M S, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 299.
- [3] 江利冰,李瑞杰,张斌,等.2016年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J].中华急诊医学杂志,2017,26(3):263.
- [4] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:634.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] ANTONELLI M, BONTEN M, CECCONI M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2012. II: Pneumonia and infection, sepsis, coagulation, hemodynamics, cardiovascular and microcirculation, critical care organization, imaging, ethics and legal issues[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(3):345.
- [7] ADAMZIK M, GÖRLINGER K, PETERS J, et al. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(5):R204.
- [8] 许晓巍,李岩,贡伟,等.脓毒症凝血功能异常的发生率和临床意义[J].临床急诊杂志,2010,11(4):232.
- [9] SONG J C, HU D Z, HE C, et al. Novel biomarkers for early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a mouse cecal ligation and puncture model[J]. J Inflamm (Lond), 2013, 10(1):7.
- [10] 王纯忠,王国全,李书华,等.清瘟败毒饮对大鼠急性腹膜炎炎症因子的影响[J].医学研究杂志,2017,46(8):73.
- [11] 冷建春,王卫星,李巧林,等.清瘟败毒饮治疗脓毒症疗效观察及对细胞因子的影响[J].中国中医药信息杂志,2009,16(6):11.
- [12] YAO Y M, LUAN Y Y, ZHANG Q H, et al. Pathophysiological aspects of sepsis: An overview[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237:5.

第一作者:高慧(1984—),女,本科学历,主治医师,研究方向为脓毒症及多器官功能衰竭的治疗。

通讯作者:陈明祺,医学硕士。chengxin5320@126.com

收稿日期:2018-11-04

编辑:吴宁