

化瘀解毒汤对瘀毒内阻型脓毒症患者 炎症指标及肠道菌群的影响*

季智杰, 郑志华[△], 魏 峰, 周广军, 金炳岑, 张靖宇, 冯娜娜

沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061013

[摘要] 目的: 观察化瘀解毒汤对瘀毒内阻型脓毒症患者相关炎症指标及肠道菌群的影响。方法: 将瘀毒内阻型脓毒症患者120例, 随机分为对照组和观察组, 每组60例。对照组予氢化可的松治疗, 观察组在对照组基础上予化瘀解毒汤内服治疗, 两组均连续治疗7天。比较两组急性生理学及慢性健康状况评分(acute physiological and chronic health scores, APACHE II)、血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)表达水平, 并比较患者肠道菌群改变情况、临床疗效和不良反应发生情况。结果: 治疗后, 两组患者APACHE II评分及血清IL-6与TNF- α 表达水平均降低, 且观察组降低程度大于对照组($P < 0.05$); 乳酸杆菌、双歧杆菌数量均明显增加($P < 0.05$), 而肠杆菌、肠球菌数量明显减少($P < 0.05$), 且观察组上述菌群数量增加或降低程度大于对照组($P < 0.05$); 总有效率观察组[95.00%(57/60)]高于对照组[80.00%(48/60)]($P < 0.05$); 不良反应发生率观察组为8.33%(5/60), 对照组为10.00%(6/60), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在西医常规治疗的基础上以化瘀解毒汤治疗瘀毒内阻型脓毒症患者, 能够有效控制病情进展, 减轻炎症反应, 改善肠道菌群失调, 提高疗效, 且安全性好。

[关键词] 脓毒症; 瘀毒内阻证; 化瘀解毒汤; 炎症反应; 肠道菌群

[中图分类号] R254.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0122-04

Effects of Stagnation-resolving Detoxifying Decoction on Inflammatory Markers and Intestinal Flora of Sepsis of Blood Stasis and Toxin Obstruction Pattern

Ji Zhijie, ZHENG Zhihua[△], WEI Feng, ZHOU Guangjun, JIN Bingcen, ZHANG Jingyu, FENG Nana

Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Cangzhou 061013, China

Abstract Objective: To observe the influence of stagnation-resolving detoxifying decoction (*Huayu Jiedu Tang*) on the related inflammatory markers and intestinal flora in blood stasis and toxin obstruction type of sepsis. Methods: All 120 patients were randomized into the control group and the observation group with 60 cases in each group. The control group was treated with hydrocortisone, and the observation group took the decoction on the foundation of the therapy the control group accepted, both groups were treated for seven consecutive days. To measure APACHE II, the levels of TNF- α and IL-6 in the two groups, and to compare the changes of intestinal flora, clinical effects and the incidences of adverse reactions. Results: After the treatment, the scales of APACHE II, the levels of TNF- α and IL-6 were reduced in the two groups, the decrease of the observation group was greater than that of the control group ($P < 0.05$); bacillus acidilactici and bacillus bifidus count was obviously added ($P < 0.05$); while the number of enterobacteria and enterococcus was remarkably reduced ($P < 0.05$), and the increase or decrease in the above flora in the observation group was greater than that in the control group ($P < 0.05$); total effective rate of the observation group was [95.00%(57/60)], higher than [80.00%(48/60)] of the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reaction of the observation group was 8.33% (5/60), lower than 10.00% (6/60) of the control group, and the difference had no statistical meaning ($P > 0.05$). Conclusion: On the foundation of conventional therapy of Western medicine, the decoction could effectively control disease progression, relieve inflammatory response, improve the imbalance of intestinal flora, increase clinical effects with good safety in the treatment of sepsis of blood stasis and toxin obstruction pattern.

Keywords sepsis; blood stasis and toxin obstruction; stagnation-resolving detoxifying decoction; inflammatory response; intestinal flora

脓毒症是由感染引起的临床综合征, 主要表现为全身炎症反应、微循环障碍、细胞损伤等, 若

不及时对病情加以控制, 可能导致严重脓毒症, 甚至休克, 最终导致多器官障碍^[1]。流行病学调查

显示,全球每年新增脓毒症患者人数高达3150万,其中死亡病例近530万^[2]。目前,脓毒症的病机尚未明确,临床主要采取抗感染、利尿、营养支持等对症治疗,对于改善临床症状、体征疗效确切^[3]。中医学将脓毒症归于“外感热病”“温毒”等范畴,临床根据脓毒症病证演变规律,认为正气虚损、瘀毒内阻、络脉瘀滞是其主要病机^[4],急性期治疗以清热解毒、活血化瘀为主要治则。基于此,本研究于西医常规措施基础上采取化瘀解毒汤治疗脓毒症取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 实验设计 样本量估算参照《临床试验样本量含量的计算》^[5],采用随机数字表法按1:1将受试者随机分配到对照组和观察组,每组60例。随机方案由SAS 9.3软件产生,采用随机信封法进行随机化操作。随机化方案由本院中药房参照临床试验方案制订并保存,药房参照随机分配序列对药物编号,标注患者姓名并予以发放。病情评估和检测医师在临床研究结束后被告知分配方法。

1.2 临床资料 将2019年5月至2021年5月在沧州中西医结合医院进行治疗的120例瘀毒内阻型脓毒症患者随机分为对照组和观察组,每组60例。观察组中男36例,女24例;年龄43~65岁,平均(52.89±5.29)岁;急性生理学及慢性健康状况评分(acute physiological and chronic health scores,APACHE II)^[6](19.19±3.36)分;并发症:高血压共33例,肾功能障碍11例,2型糖尿病27例。对照组中男33例,女27例;年龄44~62岁,平均(53.04±5.31)岁;APACHE II(19.34±3.40)分;并发症:高血压31例,肾功能障碍9例,2型糖尿病28例。两组基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准(2018048)。

1.3 诊断标准 脓毒症诊断标准根据《2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[7]制定。1)感染指征:心率 >90 次/min或 $>$ 不同年龄正常心率值2个标准差;发热 >38.3 ℃或低体温 <36.0 ℃;气促,呼吸频率 >30 次/min;2)炎症反应指标:白细胞增多;血浆降钙素原 $>$ 正常2个标准差;血浆C-反应蛋白 $>$ 正常2个标准差;血糖 >7.7 mmol/L,无糖尿病史;血浆内毒素 $>$ 正常2个标准差。感染指标2项以上+炎症反应指标1项以上即可确诊。瘀毒内阻证诊断参考《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[8]制定,主要表现为高热,或神昏,疼痛状如针刺刀割,痛处固定不移,常在夜

间加重,舌质紫暗或有瘀斑,脉涩或沉迟或沉弦。

1.4 纳入标准 1)符合上述诊断标准者;2)年龄20~70岁者;3)病历资料齐全者;4)签署《知情同意书》者。

1.5 排除标准 1)存在严重心、肝、肾、脾等功能不全者;2)处于恶性肿瘤终末期者;3)存在消化道大出血、腹压显著升高及血液系统等疾病者;4)对本次治疗药物过敏者;5)入住ICU期间小于3天自动出院或入住时间小于24 h死亡者。

1.6 治疗方法 根据文献^[9]制定常规对症措施:如机械通气、抗感染、营养支持、液体复苏、调整酸碱平衡等。

1.6.1 对照组 对照组同时给予氢化可的松(山东新华制药股份有限公司,批号:6911641001391,规格:2 mL:10 mg×10支)治疗,每次100 mg,每8 h静滴1次,若患者血流动力学未出现异常[中心静脉压8~12 mmHg(1 mmHg \approx 1.33 kPa)、平均动脉压 ≥ 65 mmHg以及尿量 ≥ 0.5 mL/(kg·h),静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, SvO₂) $\geq 70\%$]可考虑减量为每天100 mg。

1.6.2 观察组 观察组在对照组基础上予化瘀解毒汤内服治疗,药物组成:生地黄、赤芍、桃仁、红花、大黄、知母、连翘各15 g,石膏60 g,生甘草10 g。每日1剂,水煎2次,共取汁1000 mL,分4次服用。

两组均连续治疗7天。

1.7 观察指标

1.7.1 APACHE II评分^[6] 治疗前后对两组患者APACHE II评分进行判定,参评项目有生理学指标、年龄、格拉斯评分、严重其他系统功能不全等。生理学指标分5级,分别计0、1、2、3、4分。年龄 <45 岁、45岁 \leq 年龄 <55 岁、55岁 \leq 年龄 <65 岁、65岁 \leq 年龄 <75 岁、年龄 ≥ 75 岁分别计0、2、3、5、6分。格拉斯评分有睁眼反应(评分为1至4分)、肢体运动(按6级分别计分为1至6分)、意识(按5级分别计分为1至5分)3项。严重其他系统功能不全根据行急诊手术或者择期手术分别计5分或2分,得分越高表示病情越严重。

1.7.2 血清IL-6与TNF- α 表达水平 于治疗前后抽取患者空腹静脉血3 mL,分离血清,采用酶联免疫吸附试验法测定血清白细胞介素6(inter-leukin-6, IL-6)与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达水平。

1.7.3 肠道菌群 以粪便涂片染色法进行测定,治疗前后取两组患者新鲜粪便,采取推玻片法处理,干燥、固定、染色,均以油镜进行计数,记录乳

酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌数量。

1.7.4 临床疗效^[7-8] 参考文献[7-8]判定两组临床疗效。治愈:APACHE II 评分减分率≥90%;显效:75%≤APACHE II 评分减分率<90%;有效:30%≤APACHE II 评分减分率<75%;未愈:APACHE II 评分减分率<30%。总有效率(%)=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.7.5 不良反应 观察两组患者治疗过程中腹胀、恶心、乏力等不良反应的发生情况。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APACHE II 评分 治疗后两组患者 APACHE II 评分均降低($P < 0.05$),且观察组降低程度大于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清 IL-6 与 TNF- α 表达水平 治疗后两组患者血清 IL-6 与 TNF- α 表达水平均降低($P < 0.05$),且观察组降低程度大于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表3 两组治疗前后肠道菌群变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

		cfu(×10 ⁷)/g				
组别	例数	时间	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠杆菌	肠球菌
观察组	60	治疗前	5.26 ± 0.67	3.71 ± 0.51	9.11 ± 1.41	9.31 ± 1.49
		治疗后	7.94 ± 8.46**	7.39 ± 0.88**	7.36 ± 0.88**	7.22 ± 0.86**
对照组	60	治疗前	5.33 ± 0.68	3.66 ± 0.50	9.03 ± 1.39	9.25 ± 1.46
		治疗后	6.34 ± 0.77*	5.76 ± 0.71*	8.44 ± 0.95*	8.03 ± 0.95*

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.01$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

2.4 临床疗效 观察组痊愈31例,显效17例,有效9例,未愈3例,总有效率为95.00%(57/60);对照组痊愈22例,显效16例,有效10例,未愈12例,总有效率80.00%(例48/60)。总有效率观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 不良反应 治疗过程中,观察组有5例患者出现不良反应,其中腹胀2例,恶心1例,乏力2例,不良反应发生率为8.33%(5/60);对照组有6例患者出现不良反应,其中腹胀2例,恶心1例,乏力3例,不良反应发生率为10.00%(6/60)。不良反应发生率观察组低于对照组,差异有统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症病因病机复杂,其可能与全身炎症反应、免疫功能紊乱、应激反应及组织损伤等密切相关^[10]。目前,常规对症措施虽可有效控制脓毒症患者的感染情况,减轻临床症状,但总体疗效欠佳^[11]。中医治疗脓毒症在纠正炎症反应,改善凝

2.3 肠道菌群 治疗后两组患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量增加,而肠杆菌、肠球菌数量减少($P < 0.05$),且观察组上述菌群数量变化程度优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组治疗前后 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	60	19.19 ± 3.36	14.33 ± 2.93**
对照组	60	19.36 ± 3.39	15.85 ± 2.97*

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表2 两组治疗前后

血清 IL-6 与 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	例数	时间	IL-6	TNF- α
观察组	60	治疗前	2.12 ± 0.36	1.53 ± 0.30
		治疗后	0.73 ± 0.09**	0.61 ± 0.07**
对照组	60	治疗前	2.04 ± 0.34	1.49 ± 0.29
		治疗后	1.13 ± 0.25*	0.93 ± 0.13*

注:*表示与本组治疗前比较, $P < 0.05$;#表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

血障碍,以及减轻器官损伤等方面具有确切作用^[12]。中医认为脓毒症的总体病机特点为本虚标实,多因患者机体正气虚损,毒邪侵入,入里化热,变生热毒,久而内陷营血,煎熬血液,血行瘀滞致使络脉气血营卫运行障碍,各脏器功能损伤,最终发生脓毒症^[13]。根据中医急则治其标的原则,以清热解毒、活血化瘀为主要治则。

化瘀解毒汤中大黄泻热毒,破积滞,行瘀血;桃仁、红花活血化瘀;赤芍、连翘清热解毒,散瘀止痛;石膏功善清解,透热出表,以除阳明气分之热;知母苦寒质润,助石膏清肺胃热,且可滋阴润燥;生地黄养血和营,以增补血之力;生甘草清热解毒,兼可调和诸药。诸药合用,共奏清热解毒、活血化瘀之功。

本研究结果显示,治疗后两组 APACHE II 评分均降低,且观察组降低程度大于对照组;临床总有效率观察组为95.00%,对照组为80.00%,观察组高于对照组;治疗过程中,不良反应发生率观察组

为8.33%,对照组为10.00%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。以上结果表明化瘀解毒汤治疗瘀毒内阻型脓毒症患者可有效控制病情,提高临床疗效,且安全性好。

脓毒症为全身炎症反应性临床综合征,炎症反应是其核心病机之一^[14-15]。IL-6为促炎因子,可引起免疫失衡及炎症反应,加重机体损伤^[16]。TNF- α 也是一种促炎介质,通过激活中性粒细胞,分泌溶酶菌,从而引起器官功能损伤,诱发全身炎症反应。研究发现,脓毒症患者血清中IL-6及TNF- α 水平与临床预后呈显著性负相关^[17]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清IL-6与TNF- α 表达水平均降低,且观察组降低程度更明显,说明化瘀解毒汤能有效抑制瘀毒内阻型脓毒症患者体内的炎症反应。

脓毒症患者的全身炎症反应可损及肠屏障,使肠道菌群发生紊乱、移位,是出现多器官功能障碍的重要因素之一^[18]。研究发现,增加益生菌数量能有效抑制致病菌生长,保护肠黏膜功能,改善患者胃肠功能^[19]。本研究结果显示,治疗后两组患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量增加,而肠杆菌、肠球菌数量减少,且观察组乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌增加或降低的程度均优于对照组。以上结果表明化瘀解毒汤可进一步改善脓毒症患者的肠道菌群失调情况。

综上所述,在西医常规治疗的基础上以化瘀解毒汤治疗瘀毒内阻型脓毒症患者,能有效控制病情进展,提高临床疗效,且安全性好,减轻炎症反应,改善肠道菌群失调,为脓毒症的临床治疗提供借鉴。

参考文献

- [1] 连新宝,张宇,石珊,等.脓毒症肺损伤中医证型与预后的相关性分析[J].西部中医药,2024,37(1):31-34.
- [2] 江伟,杜斌.中国脓毒症流行病学现状[J].医学研究生学报,2019,32(1):5-8.
- [3] 江四华,代卓青,刘田,等.四逆汤通过自噬途径对脓毒症大鼠左心室功能的影响[J].西部中医药,2023,36(11):19-23.
- [4] 洪智勇.从“虚-瘀-毒”论治脓毒症正气虚衰合瘀毒内阻证32例[J].浙江中医杂志,2021,56(1):20-21.
- [5] 刘建平.临床试验样本含量的计算[J].中国中西医结合杂志,2003,23(7):536-538.
- [6] 周利平,邓跃林,唐朝喜.APACHEII评分引入MODS评分系统对急诊内科危重患者预后的预测价值[J].中国现代医学杂志,2004,14(9):116-118.
- [7] 高戈,冯喆,常志刚,等.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.
- [8] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会.《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会.脓毒症中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2013,25(4):194-197.
- [9] 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):263-266.
- [10] 施保柱,杨明华,董妍,等.通腑降浊方联合常规治疗对脓毒症患者消化道症状、营养状况、胃肠动力学的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(5):727-732.
- [11] 韩冬,王雪松,陈炜,等.化瘀解毒汤对脓毒血症APACHE II评分、ISTH DIC评分及外周血树突状细胞表面物质表达水平的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(1):210-213.
- [12] 黄增峰,陈如康,方春,等.益气活血通腑配方颗粒对脓毒症胃肠功能障碍患者肠道机械屏障的保护作用[J].浙江中医杂志,2019,54(2):94-95.
- [13] 王丁超,张艳阁,徐玮玮,等.基于“虚-瘀-毒”辨证思维论治脓毒症正气虚衰、瘀毒内阻证30例[J].中医研究,2020,33(7):13-17.
- [14] 马兴龙,姜阳,李佳芯,等.脓毒症患者外周血TNF- α 、HMGB-1、TF和vWF动态变化及临床意义[J].实用医学杂志,2018,34(4):630-633.
- [15] 马世河,惠普晟,龙漫.基于网络药理学及分子对接技术探究黄连解毒汤治疗脓毒症的分子机制[J].西部中医药,2024,37(2):54-59.
- [16] 彭志龙,陈静,宁怡乐,等.脓毒症中医证型与RFcsa及28d生存率的回顾性队列研究[J].中华中医药学刊,2021,39(2):37-40.
- [17] 陈锡得,林志鸿,黄艳晶.血清IL-6、CRP联合PCT与脓毒症患者危重程度及预后的相关性分析[J].中国细胞生物学学报,2020,42(9):1606-1611.
- [18] 徐畅,梁建峰,李智勇,等.老年脓毒症胃肠功能障碍的中医证素分布及其针刺疗效观察[J].世界中医药,2020,15(16):2499-2502.
- [19] 陈腾飞,赵国桢,刘清泉,等.中医古代脓毒症医案筛选标准专家共识[J].中国中医急症,2020,29(5):761-764.

收稿日期:2024-08-09

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2019289)。

作者简介:季智杰(1989—),女,主管护师。研究方向:泌尿系统疾病的临床护理。

△通讯作者:郑志华(1988—),女,硕士学位,主管检验技师。研究方向:泌尿系疾病的临床检验诊断。Email:807936995@qq.com。