

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.013

论著·临床

通心络胶囊治疗脓毒症疗效及对微循环的影响

刘玉金,董敬,孙雅莹,张薇,吴艳松,王志勇,李运超



基金项目: 国家自然科学基金(82130123);河北省中医药管理局科研计划(2019194)

作者单位: 050091 石家庄,河北以岭医院/国家中医药管理局中医络病学重点学科/国家中医药管理局区域中医诊疗中心

(心血管)(刘玉金、董敬、张薇、吴艳松、王志勇、李运超); 064100 河北唐山,玉田县医院(孙雅莹)

通信作者: 刘玉金, E-mail: liuyujin5833@126.com

【摘要】目的 观察通心络胶囊对脓毒症患者临床疗效和微循环指标的影响。**方法** 选取 2018 年 11 月—2021 年 10 月河北以岭医院 ICU 收治的脓毒症患者 60 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 30 例。2 组均给予西医常规治疗,观察组加用通心络胶囊,疗程均 7 d。分别于入 ICU 0、6、24、48、72 h 检测大循环参数(MAP、CVP 及 ScvO₂)、微循环参数(Pcv-aCO₂、Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂、Lac、CRT)及 APACHE-II、SOFA 评分、机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率。**结果** 观察组临床疗效总有效率显著高于对照组(100.0% vs. 66.7%, $\chi^2 = 8.857, P = 0.003$); 2 组 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点大循环参数 MAP、CVP 及 ScvO₂ 组内比较均具有统计意义(P 均 < 0.001); 而组间比较皆无统计意义(P 均 > 0.05)。对照组 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点 Pcv-aCO₂ 组内比较差异具有统计学意义($P = 0.006$), Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 组内比较无统计学意义($P = 0.261$); 观察组 Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 组内比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05); 2 组 Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 在 0、6、24 h 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但 48 及 72 h 组间比较均具有统计学意义(P 均 < 0.05), 观察组均优于对照组。2 组 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点 Lac、CRT 组内比较均具有统计学意义(P 均 < 0.001); 2 组 0、6、24、48 h Lac 组间比较均无统计学意义(P 均 > 0.05), 72 h Lac 组间比较差异具有统计学意义($P = 0.036$), 观察组优于对照组; 2 组 0、6、24 h CRT 组间比较均无统计学意义(P 均 > 0.05), 48 及 72 h CRT 组间比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05), 观察组均优于对照组。2 组 7 d 与 1 d 组内比较 APACHE-II 及 SOFA 评分差异均有统计学意义(P 均 < 0.001); 2 组 APACHE-II 与 SOFA 评分 1 d 组间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); 7 d 时 APACHE-II 评分组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), SOFA 评分组间比较差异有统计学意义($P = 0.010$), 观察组优于对照组。2 组在机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率方面比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 通心络胶囊能够改善脓毒症患者微循环障碍,缓解病情,改善中医证候临床疗效,但未能缩短机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率。

【关键词】 脓毒症;微循环障碍;通心络胶囊;中西医结合疗法**【中图分类号】** R459.7;R631⁺.2**【文献标识码】** A

Effects of Tongxinluo Capsule on sepsis and microcirculation parameters Liu Yujin*, Dong Jing, Sun Yaying, Zhang Wei, Wu Yansong, Wang Zhiyong, Li Yunchao. *Yiling Hospital of Hebei Province, Key Disciplines of State Administration of TCM for Collateral Disease, National Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM) Regional TCM Diagnosis and Treatment Center, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82130123); Research Program of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2019194)

Corresponding author: Liu Yujin, E-mail: liuyujin5833@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of Tongxinluo Capsule on major circulation parameters (MAP, CVP and ScvO₂), micro circulation parameters (Pcv-aCO₂, Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂, Lac, CRT), clinical efficacy, APACHE-II, SOFA score, mechanical ventilation time, ICU admission time and 28-day mortality in septic patients. **Methods** Sixty patients with sepsis were randomly divided into treatment group and control group, 30 cases in each group, both groups were given conventional western medicine, the treatment group plus Tongxinluo Capsule, the control group plus placebo, 4 capsules, 3 times a day, the course of treatment for 7 days. Blood samples were collected at 0, 6, 24, 48 and 72 hours after ICU admission respectively, and relevant research indexes were detected. **Results** The total effective rate of treatment group was significantly higher than that of control group (100.0% vs. 66.7%, $\chi^2 = 8.857, P = 0.003$). The intra-group comparisons of large cycle parameters MAP, CVP and ScvO₂ at different time points of 0h, 6h, 24h, 48h and 72 h in the both groups were all sta-

tistically significant (all $P < 0.001$), and no significance between the two groups (all $P > 0.05$). In the control group, Pcv-aCO₂ was significantly different in the above 5 different time points ($P = 0.006$), but no significance in Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ ($P = 0.261$). The intra-group comparisons of Pcv-aCO₂ and Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ in treatment group were all statistically significant (all $P < 0.05$). There were no significances in Pcv-aCO₂ and Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ between the 2 groups at 0h, 6h and 24h (all $P > 0.05$), but there were significances between the 48h and 72h (all $P < 0.05$), and the treatment group was superior to the control group. Lac and CRT were statistically significant in the above 5 different time points with intra-group comparisons of the both groups (all $P < 0.001$). There were no significances in Lac levels between the 2 groups at 0h, 6h, 24h and 48 h (all $P > 0.05$), but there was a statistically significant difference between the groups at 72 h ($P = 0.036$), and the treatment group was better than the control group. No significances were found in CRT between groups at 0h, 6h and 24h (all $P > 0.05$), but there were significances between groups at 48h and 72 h (all $P < 0.05$), and the treatment group was superior to the control group. There were no significant differences in APACHE- II and SOFA scores between the two groups before treatment (P all > 0.05). There were significant differences before and after treatment with intra-group comparison of both groups (all $P < 0.001$). After 7 days of treatment, there was no significant difference in APACHE- II scores among groups ($P > 0.05$), while significant difference was found in SOFA scores among groups ($P = 0.010$). The treatment group was better than the control group. But there were no significant differences in mechanical ventilation time, ICU admission time and 28-day mortality between the two groups (all $P > 0.05$).

Conclusion *Tongxinluo* Capsule can improve the microcirculation disorder of sepsis patients, relieve the condition and improve the clinical efficacy of TCM syndromes, but it cannot shorten the mechanical ventilation time, ICU admission time and 28-day mortality.

【Key words】 Sepsis; Microcirculation disorder; *Tongxinluo* Capsule; Combined therapy of Chinese and Western medicine

脓毒症是危重患者的首要死因, 研究显示混合静脉血与动脉血二氧化碳分压差 (Pv-aCO₂) 或中心静脉血与动脉血二氧化碳分压差 (Pcv-aCO₂) 与动静脉氧含量差 (Ca-cvO₂) 的比值 (Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂) 升高与脓症患者早期微循环功能障碍相关^[1], 并与预后密切相关。而直观评估外周灌注的毛细血管再充盈时间 (capillary refill time, CRT) 延长亦与预后不良相关^[2]。所以有效改善微循环紊乱可能会开启脓毒症治疗的新靶点。通心络胶囊对心脑肾等器官微血管功能具有明确的保护作用^[3-4], 而其对严重感染所致脓毒症, 即新病人入组患者微循环障碍和组织灌注的影响尚未得到研究。本研究旨在前瞻性地探讨通心络胶囊对脓症患者氧气、二氧化碳代谢衍生参数及血乳酸 (Lac)、CRT 是否具有影响, 并观察其临床疗效, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 筛选 2018 年 11 月—2021 年 10 月河北以岭医院重症医学科 (ICU) 收治的脓症患者 60 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。因入 ICU 72 h 内出现应激性溃疡 5 例, 其中对照组 3 例, 观察组 2 例, 均予以剔除, 最终入选 55 例符合纳入标准的脓症患者。2 组性别、年龄、感染部位、合并症、生命体征、机械通气 (MV)、持续肾脏替代治疗 (CRRT)、应用血管活性药物等方面比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性, 见表 1。本研究得到医院伦理委员会批准 (2018LCKY-010), 受试者或其

家属知情同意并签属知情同意书。

表 1 2 组脓症患者入组时基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between two groups of sepsis patients upon enrollment

项 目	对照组 ($n = 27$)	观察组 ($n = 28$)	χ^2/t 值	P 值
男性 [例 (%)]	17 (62.96)	17 (60.71)	0.029	0.864
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.74 \pm 11.37	68.36 \pm 12.51	0.429	0.670
肺感染 [例 (%)]	24 (88.89)	24 (85.71)	0.000	1.000
尿路感染 [例 (%)]	3 (11.11)	2 (7.14)	0.002	0.966
胆道感染 [例 (%)]	3 (10.71)	1 (3.70)	0.232	0.630
血流感染 [例 (%)]	1 (3.70)	1 (3.57)	0.000	1.000
高血压 [例 (%)]	8 (29.63)	14 (50.00)	2.377	0.123
糖尿病 [例 (%)]	9 (33.33)	10 (35.71)	0.034	0.853
冠心病 [例 (%)]	8 (29.63)	10 (35.71)	0.231	0.631
神经系统疾病 [例 (%)]	6 (22.22)	6 (21.43)	0.005	0.943
慢性心衰 [例 (%)]	5 (18.52)	5 (17.86)	0.000	1.000
慢性肾功能不全 [例 (%)]	3 (11.11)	4 (14.29)	0.000	1.000
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	118.56 \pm 17.84	117.89 \pm 19.80	0.130	0.897
呼吸 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	31.37 \pm 6.20	30.25 \pm 5.68	0.699	0.488
体温 ($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	37.88 \pm 1.21	38.09 \pm 1.19	0.642	0.524
机械通气 [例 (%)]	21 (77.78)	22 (78.57)	0.005	0.943
肾脏替代治疗 [例 (%)]	9 (33.33)	10 (35.71)	0.034	0.853
血管活性药物 [例 (%)]	21 (77.78)	21 (75.00)	0.059	0.808

1.2 选择标准

1.2.1 诊断标准: 脓毒症的诊断标准参照“中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)”^[5], 对于感染或疑似感染患者, 当脓毒症相关序贯器官衰竭 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分较基线上升 ≥ 2

分可诊断为脓毒症。中医诊断标准参照参考文献[6]辨证为正气虚衰、瘀毒内阻证,主症包括气促、发热、神疲、脉虚、疼痛,次症包括肿块、痛处不移、出血、懒言、自汗、舌象瘀斑或紫黯,脉沉弦或沉迟。

1.2.2 纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准;(2)年龄≥18 岁。

1.2.3 排除标准:(1)合并慢性阻塞性肺疾病;(2)合并上消化道应激性溃疡;(3)有禁食医嘱者;(4)恶性肿瘤晚期;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)对研究药物成分过敏。

1.2.4 剔除标准:治疗 72 h 内出现上消化道应激性溃疡者。

1.3 治疗方法 2 组患者均按照“中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南”^[5]给予相应治疗:(1)基本生命体征评估、中心静脉导管置入;(2)全面寻找感染源,抗生素应用前留取痰、血、尿等标本送微生物培养和药物敏感试验;(3)第 1 h 内根据感染部位和可能病原体,静脉应用抗微生物药物;(4)初始液体复苏,3 h 内给予 0.9% 氯化钠注射液 30 ml/kg,根据血流动力学参数和心、肾合并症情况评估液体反应性,确定液体量及输注速度或给予限制性液体管理;(5)根据复苏表现,给予血管活性药物;(6)根据呼吸衰竭或急性肾损伤程度,应用机械通气或肾脏替代治疗。观察组在此基础上给予通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号:A1804031,规格:每粒装 0.26 g)4 粒,每日 3 次,口服或鼻饲;对照组给予通心络胶囊安慰剂(内容物颜色、形态与通心络胶囊一致,石家庄以岭药业股份有限公司,批号:A1804031,规格:每粒装 0.26g)4 粒,每日 3 次,口服或鼻饲。2 组疗程均为 1 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 全身血流动力学参数:详细记录患者入 ICU 0、6、24、48、72 h 的心率(HR)、呼吸(RR)、体温(T)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、中心静脉血与动脉血血气分析相关指标[氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂)、血氧饱和度(SaO₂)、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)]。

1.4.2 氧气与二氧化碳衍生参数:根据上述时间节点

动脉及中心静脉血气分析指标计算 Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂。Pcv-aCO₂ 及 (Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂) 计算公式如下^[7]: Pcv-aCO₂ = PcvCO₂ - PaCO₂; Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ = (PcvCO₂ - PaCO₂)/(CaO₂ - CcvO₂); 动脉血氧含量(CaO₂) = (1.34 × SaO₂ × Hb) + (0.003 × PaO₂); 中心静脉血氧含量(CcvO₂) = (1.34 × ScvO₂ × Hb) + (0.003 × PcvO₂)。

1.4.3 组织灌注参数:Lac 由动脉血气分析测得;CRT 测量方法为监测医师通过对患者右手食指远端指骨施加固定压力 10 s,然后松手,以手机计时器记录手指腹面恢复正常颜色的时间,测量 2 次取平均值^[2]。监测医师在临床试验开始前,进行 CRT 测量方法的培训。

1.4.4 APACHE-II 与 SOFA 评分:APACHE-II 评分根据《实用重症医学》提供的评分表^[8];SOFA 评分根据中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南提供的评分表^[5]。

1.4.5 机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率:由研究者依据病历如实记录患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率。

1.5 疗效评价标准 中医证候积分根据文献[6]分为无、轻、中、重 4 级,主症分别计 0、2、4、6 分,次症分别计 0、1、2、3 分,总积分 0~51 分。治愈:证候积分降低 ≥ 90%,实验室指标正常;显效:证候积分降低 70%~<90%,实验室指标趋于正常;有效:证候积分降低 30%~<70%,实验室指标好转;无效:证候积分降低 <30%,实验室指标未好转甚至恶化。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 应用 SAS 9.1 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,若为非正态分布,则以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 或 *U* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 100%,显著高于对照组的 66.7%,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 2 组脓毒症患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of sepsis patients

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	27	2(7.4)	11(40.8)	5(18.5)	9(33.3)	18(66.7)
观察组	28	3(10.7)	17(60.7)	8(28.6)	0	28(100.0)
<i>U</i> / χ^2 值				<i>U</i> = 3.297		χ^2 = 8.857
<i>P</i> 值				0.001		0.003

2.2 2 组患者全身血流动力学参数比较 2 组患者入 ICU 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点全身血流动力学参数 MAP、CVP 及 ScvO₂ 组内比较均具有统计学意义 (P 均 <0.01); 2 组患者入 ICU 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点 MAP、CVP 及 ScvO₂ 组间比较均无统计学意义 (P 均 >0.05), 见表 3。

表 3 2 组脓毒症患者不同时间点 MAP、CVP 及 ScvO₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of changes in MAP, CVP, and ScvO₂ levels in two groups of sepsis patients at different time points

组别	时间	MAP(mmHg)	CVP(cmH ₂ O)	ScvO ₂ (%)
对照组 (n=27)	0 h	64.74 ± 10.05	6.48 ± 2.72	61.24 ± 12.02
	6 h	73.41 ± 5.83	8.52 ± 2.39	70.75 ± 4.90
	24 h	80.93 ± 7.26	9.81 ± 1.69	72.37 ± 6.27
	48 h	81.41 ± 8.67	10.00 ± 1.39	71.41 ± 6.45
	72 h	86.63 ± 8.84	9.96 ± 1.56	73.09 ± 4.76
观察组 (n=28)	0 h	62.71 ± 7.81	6.29 ± 3.43	58.18 ± 8.99
	6 h	73.82 ± 5.81	8.39 ± 2.15	70.10 ± 4.71
	24 h	80.64 ± 8.14	9.86 ± 1.84	72.96 ± 6.23
	48 h	83.46 ± 7.54	10.18 ± 1.56	73.23 ± 3.70
	72 h	85.32 ± 8.56	9.71 ± 1.76	73.18 ± 3.82
F/P 对照组内值		28.690/ <0.001	15.200/ <0.001	11.670/ <0.001
F/P 观察组内值		40.660/ <0.001	14.240/ <0.001	34.570/ <0.001

2.3 2 组患者氧气与二氧化碳衍生参数比较 对照组患者入 ICU 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点 Pcv-aCO₂ 组内比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 组内比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者 Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 组内比较差异均具有统计学意义 (P 均 <0.01)。2 组患者在入 ICU 0、6、24 h 组间比较均无统计学意义,但在 48 及 72 h 比较,观察组优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 2 组患者组织灌注参数比较 2 组患者入 ICU 0、6、24、48 及 72 h 不同时间点组织灌注参数 Lac、CRT 组内比较均具有统计学意义 (P 均 <0.01)。2 组患者入 ICU 0、6、24、48 h Lac 组间比较均无统计学意义 (P 均 >0.05), 72 h Lac 组间比较具有统计学意义, 观察组优于对照组 ($P < 0.01$); 2 组患者入 ICU 0、6、24 h CRT 组间比较均无统计学意义 (P 均 >0.05), 48 及 72 h CRT 组间比较均具有统计学意义, 观察组均优于对照组 (P 均 <0.05), 见表 5。

2.5 2 组患者 APACHE-II 与 SOFA 评分比较 观察组与对照组 1 d 与 7 d 组内比较 APACHE-II 及 SOFA 评分差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。观察组与对照组 APACHE-II 与 SOFA 评分在 1 d 组间比较, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05); 在 7 d 时 SOFA 评

分组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组优于对照组, 见表 6。

表 4 2 组脓毒症患者不同时间点 Pcv-aCO₂ 和 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of changes in Pcv-aCO₂ and Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ at different time points in two groups of sepsis patients

组别	时间	Pcv-aCO ₂ (mmHg)	Pcv-aCO ₂ /Ca-cvO ₂
对照组 (n=27)	0 h	6.92 ± 2.70	1.54 ± 0.59
	6 h	5.41 ± 1.92	1.31 ± 0.63
	24 h	5.39 ± 1.99	1.28 ± 0.49
	48 h	5.23 ± 1.68	1.25 ± 0.48
	72 h	4.94 ± 1.86	1.26 ± 0.53
观察组 (n=28)	0 h	6.99 ± 2.31	1.53 ± 0.64
	6 h	5.38 ± 1.33	1.30 ± 0.50
	24 h	4.83 ± 1.65	1.22 ± 0.50
	48 h	4.18 ± 1.41	1.01 ± 0.38
	72 h	4.05 ± 1.37	0.98 ± 0.36
F/P 对照组内值		3.800/0.006	1.330/0.261
F/P 观察组内值		14.510/ <0.001	6.100/0.001
t/P 治疗后 6 h 组间值		0.060/0.949	0.030/0.978
t/P 治疗后 24 h 组间值		1.130/0.264	0.470/0.639
t/P 治疗后 48 h 组间值		2.530/0.014	2.070/0.043
t/P 治疗后 72 h 组间值		2.030/0.047	2.340/0.025

表 5 2 组脓毒症患者不同时间点 Lac 及 CRT 变化比较

Tab. 5 Comparison of Lac and CRT changes at different time points in two groups of sepsis patients

组别	时间	Lac [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	CRT ($\bar{x} \pm s, s$)
对照组 (n=27)	0 h	4.20(2.10, 6.70)	4.12 ± 1.33
	6 h	3.60(1.90, 5.10)	3.69 ± 1.13
	24 h	2.90(1.70, 4.20)	3.03 ± 0.97
	48 h	2.40(1.70, 3.20)	2.83 ± 1.04
	72 h	1.90(1.50, 2.50)	2.57 ± 1.08
观察组 (n=28)	0 h	4.30(2.75, 6.55)	4.10 ± 1.08
	6 h	3.25(2.20, 5.15)	3.58 ± 1.11
	24 h	2.50(1.60, 3.70)	2.91 ± 0.93
	48 h	2.15(1.40, 2.75)	2.25 ± 0.72
	72 h	1.60(1.00, 2.05)	1.97 ± 0.66
F/P 对照组内值		24.854/ <0.001	8.930/ <0.001
F/P 观察组内值		46.524/ <0.001	26.320/ <0.001
t/P 治疗后 6 h 组间值		0.093/0.926	0.350/0.727
t/P 治疗后 24 h 组间值		0.337/0.736	0.490/0.630
t/P 治疗后 48 h 组间值		1.070/0.284	2.420/0.023
t/P 治疗后 72 h 组间值		2.103/0.036	2.450/0.021

2.6 2 组机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率比较 观察组与对照组在机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率方面比较均无统计学意义 (P 均 >0.05), 见表 7。

表 6 2 组脓毒症患者 APACHE-II 与 SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab. 6 Comparison of APACHE-II and SOFA scores between two groups of sepsis patients

组别	时间	APACHE-II	SOFA
对照组 (n=27)	1 d	26.70 ± 7.88	10.67 ± 4.15
	7 d	15.89 ± 6.89	6.78 ± 3.99
观察组 (n=28)	1 d	26.43 ± 8.31	9.18 ± 3.64
	7 d	12.89 ± 4.52	4.29 ± 2.89
t/P 对照组内值		6.840/ <0.001	9.010/ <0.001
t/P 观察组内值		10.480/ <0.001	7.310/ <0.001
t/P 治疗后 1 d 组间值		0.126/ 0.900	1.415/ 0.163
t/P 治疗后 7 d 组间值		1.900/ 0.064	2.658/ 0.010

表 7 2 组脓毒症患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率比较

Tab. 7 Comparison of mechanical ventilation time, ICU hospitalization time, and 28-day mortality rate between two groups of sepsis patients

组别	例数	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	28 d 病死率 (%)
对照组	27	8.14 ± 5.90	14.83 ± 5.80	29.63
观察组	28	7.40 ± 5.29	12.56 ± 4.40	25.00
t/χ ² 值		0.488	1.639	0.149
P 值		0.627	0.107	0.700

3 讨论

脓毒症基本病理生理机制为感染导致的机体炎症反应失调,血管内皮细胞受损,微循环血流分布异常,循环血容量不足,组织缺血缺氧,灌注不足,最终可引发多器官功能衰竭。尽早地抗感染,液体复苏,进行早期目标导向治疗,以改善大循环血流动力学为目标,并不足以进一步改善微循环和降低病死率^[9-10],显然在脓毒症阶段存在着大循环与微循环之间的失协调,积极地改善微循环灌注,是防止其向多器官功能障碍发展的重要措施。中医认为正气亏虚、邪毒侵袭、络脉闭阻是脓毒症的基本病机,所以扶正、解毒、化瘀、通络是治疗此病的根本法则。中西医结合疗法可能有助于改善脓毒症微循环障碍。

有研究报道 Pcv-aCO₂ 升高与脓毒症休克早期小血管灌注比例 (percentage of small perfused vessels, PPV) 下降相关^[11],而 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 升高则与脓毒症休克患者早期微循环局部氧消耗下降和微血管反应性降低及舌下微循环参数如总血管密度 (total vascular density, TVD)、灌注血管密度 (perfused vessel density, PVD)、微血管流动指数 (microvascular flow index, MFI)、PPV 降低和异质性指数 (heterogeneity index, HI) 升高相关^[1,12]。本研究前瞻性地调查了通心

络胶囊与安慰剂对脓毒症患者大循环及微循环相关指标的影响,结果显示与西医常规治疗的对照组比较,通心络治疗并未能改善患者 MAP、CVP 及 ScvO₂ 等大循环指标变化,但氧气与二氧化碳衍生参数 Pcv-aCO₂、Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 在 48 和 72 h 均显著低于对照组,而且通心络胶囊显著改善了 48 及 72 h 的 CRT 值。考虑通心络胶囊可能通过保护血管内皮细胞功能而改善脓毒症患者微循环障碍从而降低入 ICU 后 48、72 h Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 水平。万荣文等^[13] 研究显示参麦注射液及血必净对重症脓毒症患者 6、12、24 h 微循环指标 (TVD、PVD、MFI) 均起到一定的改善作用。胡超^[14] 观察到参附注射液能够显著改善早期阳气亏虚型脓毒症患者舌下微循环。本研究亦显示具有益气活血通络作用的通心络胶囊能够改善脓毒症患者入 ICU 48、72 h Pcv-aCO₂ 及 Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 水平,表明通心络治疗能够改善脓毒症患者微循环障碍,这可能与益气活血化瘀中药制剂调节炎症反应与氧化应激,保护血管内皮功能有关^[15-16]。

乳酸是葡萄糖酵解产物,脓毒症时由于组织缺氧,微循环灌注不足,导致乳酸生成增多。乳酸增高提示脓毒症患者存在组织灌注不足,而且与病死率独立相关^[17];亦有研究揭示即使血乳酸在正常参考范围之内的轻度升高 (1~2 mmol/L), 仍然存在着微循环障碍,病死率也同样增加^[18]。而益气回阳中药参附注射液及活血化瘀中药血必净注射液能够显著降低脓毒症患者血乳酸水平^[14,19]。本研究发现通心络胶囊治疗 72 h 时, Lac 水平显著低于对照组,表明通心络能够改善脓毒症患者微循环灌注及乳酸代谢。通心络胶囊为益气化瘀通络的代表药物,通过网络药理学研究发现其具有抗炎、舒张血管、保护血管内皮细胞、抗血小板聚集、及免疫调节等作用^[20],而改善器官微循环灌注可能促进了乳酸清除。

CRT 为简便易得且能够直观观测的临床微循环指标,集束化救治脓毒症休克患者 6 h 后, CRT 延长是患者死亡的独立危险因素^[2]。Lavillegrand 等^[21] 研究显示补充维生素 C 也能迅速改善脓毒性休克患者微血管反应性和外周组织灌注,并改善 CRT,这可能与其促进多巴胺向去甲肾上腺素的转化,促进内源性儿茶酚胺合成,介导 NO 合成与利用增加,保护血管内皮功能有关。本研究显示通心络胶囊显著改善了 CRT 的变化趋势,其机制可能是通过益气活血通络作用,增加机体各器官及四肢末梢的微循环灌注而减轻器官损伤,改善病情,所以与对照组比较能够显著降低 SOFA 评分,虽然 APACHE-II 评分差异无统计学意义,但有

降低趋势。而血必净注射液不但降低了老年脓毒症休克患者 SOFA 和 APACHE-II 评分,并且降低了 28 d 病死率^[19]。但与对照组比较,观察组并没有降低机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率。分析原因可能是前者排除了慢性心力衰竭、呼吸衰竭及慢性肝肾疾病终末期脏器功能不全的患者,而本研究中患者往往合并多种慢性基础疾病,但通心络显著改善了气虚瘀毒证的中医证候疗效。

虽然通心络胶囊能够显著改善脓毒症患者微循环灌注及与微循环密切相关的氧气与二氧化碳衍生参数,并能显著降低 SOFA 评分,改善中医证候疗效,但通心络作为口服剂型,很难在脓毒症的治疗中即刻发挥疗效,本研究中氧气与二氧化碳衍生参数及乳酸均在用药 48 或 72 h 才显著改善。该药也不能用于合并上消化道应激性溃疡出血或有禁食医嘱的脓毒症患者,故而限制了其在 ICU 患者当中的应用。因本研究为单中心的小样本临床观察,所以其结果还需要在更大的人群中得到证实。

利益冲突: 本文作者除孙雅莹外,其他作者可能存在利益冲突,但所有作者皆从事重症医学工作,在此研究开展之前从未在脓毒症患者中应用通心络胶囊,此研究是本着科学研究的精神,观察益气通络中成药能否改善属正气虚衰、瘀毒内阻证脓毒症患者的微循环指标。

作者贡献声明

刘玉金:课题设计,论文撰写与修改;董敬、孙雅莹、李运超、张薇:病历资料收集;吴艳松、王志勇:统计学分析

参考文献

- [1] Mesquida J, Esinal C, Saludes P, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference (PcvaCO₂/CavO₂) reflects microcirculatory oxygenation alterations in early septic shock[J]. *J Crit Care*, 2019, 53: 162-168. DOI:10.1016/j.jccr.2019.06.013.
- [2] 李晓倩, 马玉仓, 曹磊, 等. 毛细血管再充盈时间对脓毒性休克患者预后价值[J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(1): 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.01.014.
- [3] Wu H, Wu Y, Zhang F, et al. Observation of changes in the number of myocardial capillaries in rabbits after treatment of acute myocardial infarction by Tongxinluo superfine powder[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(3): 406-411.
- [4] Chang L, Hu L, Wei C, et al. Chinese medicine Tongxinluo capsule protects against blood-brain barrier disruption after ischemic stroke by inhibiting the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 pathway in mice[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(9): 105071. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105071.
- [5] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 567-588. DOI:10.13201/

j.issn.1009-5918.2018.09.001.

- [6] 李俊虎, 董妍, 张凤雅, 等. 扶正解毒汤辅助治疗脓毒症休克效果及对炎性因子和 sCD14、HMGB1 水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9): 247-250. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.09.054.
- [7] Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 126. DOI:10.1186/s13054-015-0858-0.
- [8] 刘大为. *实用重症医学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1117.
- [9] 沈延飞, 蔡国龙. 脓毒症相关微循环障碍的研究进展[J/OL]. *中华重症医学电子杂志: 网络版*, 2020, 6(2): 160-164.
- [10] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1301-1311. DOI:10.1056/NEJMoA1500896.
- [11] Osina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 211-221. DOI:10.1007/s00134-015-4133-2.
- [12] 孔德琼. Pcv-aCO₂/Ca-cvO₂ 在脓毒症休克复苏早期与微循环相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [13] 万荣文, 龙华君, 管燕, 等. 参麦注射液及血必净对重症脓毒症患者微循环的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(5): 81-82. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.05.034.
- [14] 胡超. 参附注射液改善脓毒性休克急性阳虚证患者舌下微循环的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- [15] 杨珊, 赵暖暖, 杨鑫, 等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2023, 29(1): 105-107, 116. DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.01.019.
- [16] 杨飞宇, 郭力恒, 张敏州, 等. 基于“四证四法”辨治脓毒症心肌病的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4263-4268.
- [17] Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(2): 439.e1-6.
- [18] 周航向, 袁佳, 张倩, 等. 脓毒症相关性脑病发生的影响因素及其列线图风险模型构建[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(12): 1245-1250. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.003.
- [19] 刘莉莉, 刘明, 李娟. 血必净注射液对老年脓毒症休克患者乳酸清除率的影响[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(21): 115-118. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.21.029.
- [20] 秘红英. 基于数据挖掘的吴以岭教授治疗冠心病心绞痛医案分析及通心络胶囊网络药理学研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [21] Lavillegrand JR, Raia L, Urbina T, et al. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 25. DOI:10.1186/s13054-022-03891-8.

(收稿日期: 2024-01-22)