

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.09.014

临床研究

四逆汤对严重脓毒症阴证患者免疫功能的影响

赖芳¹, 郑义², 曾瑞峰¹, 周耿标¹, 张燕¹, 麦舒桃¹,
谢东平¹, 翁燕娜¹, 杜炯栋¹, 韩云^{pk}, 李俊¹

1. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院, 广东省广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 广东省佛山市中医院

摘要 目的 探讨四逆汤对严重脓毒症阴证患者免疫功能的影响。方法 纳入严重脓毒症阴证患者 50 例, 随机分为试验组及对照组各 25 例。对照组给予西医常规治疗, 试验组在对照组治疗基础上予四逆汤口服或胃管注药, 每日 1 次, 疗程 3 天。检测两组患者治疗前后单核细胞人类白细胞抗原 (mHLA-DR) 水平、T 淋巴细胞亚群水平、免疫指标、炎症指标、血氧分压、氧合指数及血乳酸水平, 同时观察患者序贯器官衰竭评估评分 (SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、28 天生存率、卫生经济学指标及安全性评价。结果 治疗前后两组间免疫指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组治疗后降钙素原、动脉血氧分压水平较对照组明显升高 ($P < 0.01$)。两组治疗后 mHLA-DR、血清总补体活性、IgM 均较治疗前明显升高, C 反应蛋白、乳酸水平、APACHE II 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。试验组治疗前后的白细胞介素 6 水平、氧分压及氧合指数比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。试验过程无药物相关不良事件。结论 四逆汤能改善严重脓毒症阴证患者氧合功能及部分炎症反应, 且安全性好; 但尚不能证明对其免疫抑制的调节作用。

关键词 脓毒症; 阴证; 四逆汤; 免疫调节; 随机对照试验

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 具有高发病率和死亡率, 尽管脓毒症的救治已得到显著改善^[1-2], 然而阻断炎症反应对脓毒症的预后没有益处, 甚至可产生负面影响^[3-4]。失败的原因之一可能是在脓毒症开始后不久即发生免疫抑制^[5], 包括促炎细胞因子或抗炎细胞因子如人类白细胞抗原 (HLA-DR) 的产生显著减少^[6-7]及免疫细胞严重丧失^[8]。临床研究^[9-10]表明, 调节免疫功能可提高脓毒症患者的存活率。因此, 对免疫功能的调控可能是脓毒症未来的治疗方向。根据脓毒症临床表现, 可归属于中医学“外感热病”“脱证”“厥证”等范畴, 现代医家多以热、毒、瘀、虚辨证论治^[11], 认为虚证贯穿整个脓毒症的发病过程^[12]。

四逆汤出自《伤寒论》, 具有温肾回阳救逆的

功效, 常用于脓毒症等危重症的阳虚欲脱证。研究表明, 其能够减轻炎症反应^[13], 改善免疫失衡^[14], 改善微循环障碍^[15]。在中医辨证体系中, 根据阴主静、阳主动的特性, 免疫抑制与免疫过激可分别归属于阴证、阳证^[12,16], 脓症患者亦可根据四诊结果分为阴证与阳证^[17-18]。本研究对严重脓毒症阴证患者在充分运用抗感染、液体管理等现代医学方案基础上同时加用四逆汤治疗, 观察四逆汤对严重脓毒症阴证患者免疫以及炎症指标的影响, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》^[19]中严重脓毒症标准。

中医辨证标准参照《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明 (草案)》^[20]制定, 阴证辨证标准: 身热骤降或四肢厥冷, 精神萎靡, 面白, 胸腹隐隐作痛, 气短声低, 冷汗淋漓或汗出

基金项目: 国家自然科学基金 (81703856); 广东省科学技术厅项目 (2014A020212280, 2016A020215196); 广东省中医急症研究重点实验室 (2017B030314176); 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2018ZD03); 广东省中医院“优势病种”突破专项: 脓毒症优势病种; 晁恩祥名中医药专家传承工作室

* 通讯作者: hy660960@126.com, 13802530960

如油，舌紫暗或淡白，脉微、无力或沉迟。由两位以上副主任医师进行辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者；2) 伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压；3) 年龄 18 ~ 85 岁；4) 患者或家属签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 妊娠期或哺乳期妇女；2) 合并自身免疫性疾病者；3) 近 3 个月内使用免疫抑制剂或免疫增强剂者；4) 慢性疾病终末期出现全身衰竭者；5) 各种原因禁食者；6) 过敏体质或四逆汤相关药物过敏患者；7) 预计短期内有死亡风险者 (<5 天)。

1.4 剔除标准

1) 不符合纳入标准或符合排除标准却误纳入的病例；2) 纳入后第 1 次观察前即退出的病例。

1.5 中断、退出标准

1) 不能坚持治疗者；2) 出现严重不良事件、不适宜继续接受研究者；3) 未严格按照方案进行治疗者。

1.6 一般资料

纳入 2016 年 5 月至 2018 年 6 月广东省中医院重症医学科 (ICU) 收治的严重脓毒症阴证患者 50 例，随机分为试验组和对照组各 25 例，所有纳入患者均完成观察，无剔除、中断及退出。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》中的伦理原则，并经广东省中医院医学伦理委员会批准 (批件号: B2016-010.2-01)。

2 方法

2.1 样本量估算

因为既往没有关于四逆汤干预脓毒症免疫功能的临床研究，根据文献^[2]建议每组 20 个受试者作为探索性研究，以获得足够的精确度用于随后的试验样本量计算。考虑有 20% 脱落率，调整总样本量为 50 例。

2.2 随机化方案

符合条件的患者按 1:1 比例随机分配到试验组和对照组各 25 例。随机化由 SPSS 17.0 软件进行区组随机 (区组大小为 4)，分组将按顺序编号存储在密封的信封中。随机分配由 1 名不参与治疗和随访评估的医师独立操作，并且将隐藏随机化区组的大小。

表 1 两组严重脓毒症阴证患者一般资料比较

项目	试验组	对照组	χ^2/Z 值	P 值
年龄 [岁, $M(Q_{25}, Q_{75})$]	77(71, 83)	80(68, 82)	-0.321	0.748
病程 [h, $M(Q_{25}, Q_{75})$]	24(24, 48)	48(24, 120)	0.885	0.376
性别(例)				
男	17	16	0.089	0.765
女	8	9		
系统受损情况(例)				
循环	9	6	0.857	0.355
呼吸	2	3	0.222	1.000*
肾脏	7	10	0.802	0.370*
肝脏	1	1	0.000	1.000*
凝血	2	3	0.222	1.000*
感染灶(例)				
肺部	19	22	1.220	0.463*
泌尿道	11	7	1.389	0.239
肝胆道	2	1	0.355	1.000*
皮肤	0	2	2.083	0.490*
血液	0	1	1.020	1.000*
合并病(例)				
糖尿病	8	9	0.089	0.765
高血压病	16	17	0.089	0.765
冠心病	7	4	1.049	0.306
COPD	5	6	0.117	0.733

注: *, 采用 Fisher 确切检验法; COPD, 慢性阻塞性肺疾病

2.3 盲法

对结局评价者、实验室技术和数据统计人员设盲，在任何情况下都不需要揭盲。

2.4 治疗方法

对照组参照 2016 拯救脓毒症国际指南^[2]给予抗感染、液体复苏和器官功能支持等治疗。根据经验或致病微生物选择抗生素，如注射用亚胺培南西司他丁钠 1g，静脉滴注，每 8h 1 次，杭州默沙东制药，国药准字 J20130123；注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3g，静脉滴注，每 12h 1 次，辉瑞制药，国药准字 H20020598；注射用头孢他啶 1g，静脉滴注，每 8h 1 次，葛兰素史克，国药准字 J20110046；注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5g，静脉滴注，每 8h 1 次，惠氏制药，国药准字 J20150041。若合并肾功能不全，剂量按说明书予以调整。根据循环系统评估情况，对于存在灌注不足的患者，6h 内给予 25 ~ 30 ml/kg 0.9% 氯化钠注射液，静脉滴注，华仁制药，国药准字 H20033208。呼吸衰竭者予以保护性肺通气策略，包括潮气量 6 ~ 8 ml/kg (理想体重)，平台压 < 30 cmH₂O，呼气末正压 (PEEP) ≥ 5 cmH₂O，可耐受的最低吸入氧浓度 (FiO₂，维持血氧饱和度 88% ~ 92%)；肾功能衰竭予以持续肾脏替代疗法。

试验组在对照组治疗的基础上给予四逆汤治

疗。四逆汤组成：炮附片 15 g (先煎 30 min)，干姜 9 g，甘草 6 g。以水 250 ml，煎取 150 ml，放凉至 40℃ 左右口服，在需呼吸机支持或无法自主进食情况下予胃管注药，每日 1 剂，疗程 3 天。

2.5 观察指标及方法

2.5.1 免疫指标 两组患者治疗前后空腹抽取静脉血测定单核细胞人类白细胞抗原 (mHLA-DR) 水平、T 淋巴细胞亚群水平 (CD3⁺/LYM、CD3⁺CD4⁺/LYM、CD3⁺CD8⁺/LYM、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺)、免疫 6 项 [IgA、IgG、IgM、C3、C4、血清总补体活性 (CH50)]。

mHLA-DR 水平测定：以 CD14⁺ 单核细胞总数中 HLA-DR⁺ 单核细胞数量标定 mHLA-DR 水平。在抽血后 4 h 内通过流式细胞仪 (FC-500 型，美国 Beckman Coulter 公司) 测量。将 100 μl 外周血样品 (用 EDTA-K2 抗凝) 添加到 10 μl HLA-DR-FITC (克隆 L243，批号：AB_2572541，美国 eBioscience 公司)、CD14-PE (克隆 61D3，批号：AB_10597598，美国 eBioscience 公司) 和 CD45-PC5 (克隆 HI30，批号：AB_10375162，美国 eBioscience 公司)。阴性对照抗体的使用方式如下：小鼠 IgG1κ 同种型对照 PE (批号：AB_1944423，美国 eBioscience 公司)，小鼠 IgG1κ 同种型对照 PE-Cyanine5 (批号：AB_1582271，美国 eBioscience 公司) 和小鼠 IgG2aκ 同种型对照 FITC (批号：AB_470028，美国 eBioscience 公司)。收集 2000~5000 个单核细胞，并鉴定其中的 CD14⁺ 单核细胞，记录总单核细胞总数中 HLA-DR⁺ 单核细胞的数量。

T 淋巴细胞亚群测定：用梳式细胞仪 (FACS-Canto II 型，美国 BD Bioscience 公司) 检测，按照白细胞分化抗原 CD3/CD8/CD45/CD4 检测试剂盒 (批号 342417，美国 BD Biosciences 公司) 说明书操作。免疫 6 项采用免疫比浊法，用生化免疫一体化分析仪 (Cobas® 800 型，瑞士罗氏公司) 检测。

2.5.2 炎症指标、血氧分压、血乳酸水平及氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 两组治疗前后测定 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)。空腹抽取外周静脉血，通过常温 3000r/min 离心 (GT16-3A 型，北京北利公司) 20 min，离心半径 5.5 cm，进行分离血清，使用 ELISA 方法测量 IL-6 (批号：E04638h，美国 Cusabio 公司)，IL-10 (批号：E04593h，美国 Cusabio 公司)

和 TNF-α (批号：E04740h，美国 Cusabio 公司)。采集动脉血 2~3 ml，用血气分析仪 (cobas@ b 123 型瑞士罗氏公司) 检测血氧分压及血乳酸，PaO₂/FiO₂ 为动脉血氧分压值与抽血当时吸入氧浓度之比。

2.5.3 生理状况评估 治疗前后根据患者病史、体格检查、理化检查的结果，对照序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分表^[3] 及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分表^[4] 的内容进行记录并评分，选取评分时间点前 24 h 内的最差值评定 SOFA 及 APACHE II 评分。

2.5.4 28 天生存率 记录两组患者第 28 天仍存活的病例数。

2.5.5 卫生经济学指标 记录重症监护病房 (ICU) 住院天数、总住院天数、通气时间、ICU 治疗费用及总的治疗费用。

2.5.6 安全性评价 试验开始、第 3 天、第 28 天各访视 1 次，记录从开始至最后一次访视之间发生的不良事件。如发生不良事件，立即停止使用药物，观察停药后反应，必要时相应处理。观察医师根据病情决定是否中止观察，并进行病例追踪调查、记录结果。

2.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料先以 Levene's test 进行正态性检验，两组均符合正态分布的数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，不符合正态分布的数据以中位数 (四分位数) [M (Q₂₅, Q₇₅)] 表示。符合正态分布、方差齐 (齐性检验水准 α = 0.10) 的数据采用 t 检验；不符合正态分布及方差齐性的数据采用非参数检验，组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验，组内比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料比较采用 χ² 检验。两变量之间的相关性分析采用 Fisher 确切检验法。检验水准 α = 0.05。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后免疫指标比较

表 2 示，治疗前后两组间 mHLA-DR、CD3⁺/LYM、CD3⁺CD4⁺/LYM、CD3⁺CD8⁺/LYM、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺、IgA、IgG、IgM、C3、C4、CH50 水平比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)；与本组治疗前比较，两组治疗后 mHLA-DR、CH50、IgM 均较治疗前明显升高 (P < 0.05 或 P < 0.01)。

表 2 两组严重脓毒症阴证患者治疗前后免疫指标比较

项目	时间	试验组 (25 例)	对照组 (25 例)	t 值/Z 值	P 值
mHLA-DR (%, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	36.38 ± 19.37	34.71 ± 19.59	-0.296	0.769
	治疗后	50.44 ± 16.29*	45.56 ± 21.45*	-0.860	0.394
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	2.09 ± 1.05	1.79 ± 1.16	-0.987	0.329
	治疗后	2.04 ± 0.94	1.91 ± 0.90	-0.417	0.679
IgM (g/L, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	0.71 ± 0.33	0.83 ± 0.43	-1.165	0.250
	治疗后	0.88 ± 0.37**	0.92 ± 0.46*	-0.275	0.784
CH50 (U/ml, $\bar{x} \pm s$)	治疗前	28.44 ± 14.98	29.20 ± 12.26	0.193	0.848
	治疗后	35.98 ± 15.58*	35.06 ± 13.62*	0.129	0.898
CD3 ⁺ /LYM [% , M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	65.34 (53.87, 73.24)	67.36 (61.93, 74.41)	0.757	0.449
	治疗后	66.06 (61.02, 78.53)	74.00 (65.25, 76.88)	0.715	0.475
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /LYM [% , M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	38.24 (29.14, 48.20)	38.17 (28.04, 46.17)	-0.407	0.684
	治疗后	40.94 (35.04, 47.37)	43.17 (31.77, 50.63)	0.897	0.370
CD3 ⁺ CD8 ⁺ /LYM [% , M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	19.53 (14.83, 28.55)	21.92 (19.84, 30.70)	-0.951	0.342
	治疗后	19.19 (16.82, 31.16)	25.50 (20.70, 29.30)	0.942	0.346
IgA [g/L, M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	3.03 (2.46, 4.04)	2.46 (1.70, 3.31)	-1.590	0.112
	治疗后	3.72 (3.00, 4.89)	2.62 (2.17, 3.77)	-1.791	0.073
IgG [g/L, M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	11.6 (9.39, 15.57)	10.67 (9.06, 12.46)	-0.950	0.342
	治疗后	13.35 (12.46, 15.69)	11.34 (9.9, 13.52)	-1.901	0.057
C3 [g/L, M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	0.83 (0.67, 0.97)	0.90 (0.71, 1.02)	0.890	0.373
	治疗后	0.99 (0.56, 1.21)	1.03 (0.87, 1.18)	0.582	0.560
C4 [g/L, M (Q ₂₅ , Q ₇₅)]	治疗前	0.23 (0.19, 0.31)	0.28 (0.23, 0.33)	1.022	0.307
	治疗后	0.26 (0.21, 0.33)	0.31 (0.23, 0.34)	1.310	0.190

注: mHLA-DR, 单核细胞人类白细胞抗原; CH50, 血清总补体活性; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 两组严重脓毒症阴证患者治疗前后炎症指标比较 [M (Q₂₅, Q₇₅)]

项目	时间	试验组 (25 例)	对照组 (25 例)	Z 值	P 值
CRP (mg/L)	治疗前	81.70 (39.47, 131.90)	82.90 (32.80, 156.10)	-0.402	0.687
	治疗后	30.40 (23.70, 73.10)*	25.30 (17.20, 60.80)*	-0.838	0.402
PCT (ng/ml)	治疗前	2.53 (0.62, 15.56)	2.24 (0.60, 10.12)	-0.708	0.479
	治疗后	1.36 (0.49, 4.31)	0.25 (0.14, 0.71)**	-2.620	0.009
IL-6 (pg/ml)	治疗前	171.5 (66.99, 293.80)	98.99 (45.66, 195.20)	-1.174	0.240
	治疗后	36.49 (15.26, 78.20)**	56.80 (22.42, 119.50)	0.931	0.352
IL-10 (pg/ml)	治疗前	684.55 (249.55, 1549.04)	973.64 (159.81, 1551.14)	0.070	0.944
	治疗后	453.00 (131.59, 1082.17)	891.35 (239.63, 1822.32)	1.339	0.181
TNF- α (pg/ml)	治疗前	68.28 (25, 90.12)	90.37 (45.48, 121.25)	1.380	0.168
	治疗后	64.24 (22.90, 100.02)	66.28 (29.20, 138.07)	0.658	0.511

注: CRP, C 反应蛋白; PCT, 降钙素原; IL-6, 白细胞介素 6; IL-10, 白细胞介素 10; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; 与本组治疗前比较,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后炎症指标比较

表 3 示, 治疗前两组 CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后对照组 PCT 水平较试验组明显降低 ($P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 治疗后试验组 CRP、IL-6 水平, 对照组 CRP、PCT 水平均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后 APACHE II、血氧水平、血乳酸水平及氧合指数比较

表 4 示, 治疗后试验组 PaO₂ 明显高于对照组 ($P < 0.01$); 与本组治疗前比较, 治疗后对照组

APACHE II 评分、乳酸 (LAC) 水平均明显降低, 试验组 APACHE II 评分、LAC 水平均明显降低, PaO₂ 与 PaO₂/FiO₂ 均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 两组患者生存率与卫生经济学指标比较

试验组 28 天生存率为 92% (23/25), 对照组为 84% (21/25), 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组与对照组在机械通气时间 65 (0, 134)、90 (0, 201) h, 无创通气时间 38 (0, 86)、18 (0, 115) h, 住院时间 15 (11, 26)、15 (12, 27) 天, ICU 住院时间 5 (4, 12)、7 (5, 11) 天, 住院费用 48338.70 (29031.90,

表 4 两组严重脓毒症阴证患者治疗前后器官灌注功能指标及血乳酸水平、氧合指数比较

组别	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)		SOFA 评分(分, $M(Q_{25}, Q_{75})$]		LAC [mmol/L, $M(Q_{25}, Q_{75})$]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	17.16 ± 6.31	10.58 ± 4.15 **	5(4, 7)	3(1, 5)	2.05(1.75, 2.60)	1.50(1.40, 1.60) *
对照组	15.84 ± 4.63	10.33 ± 2.87 *	6(4, 6)	4(2, 6)	2.10(1.30, 3.20)	1.60(1.40, 2.00) *
t/Z 值	-0.843	-0.116	-0.029	1.223	-0.370	0.913
P 值	0.403	0.908	0.977	0.221	0.711	0.361

组别	PaO ₂ [mmHg, $M(Q_{25}, Q_{75})$]		PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, $M(Q_{25}, Q_{75})$]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	87.40(69.70, 123.00)	137.50(115.00, 159.00) **	243.43(198.52, 307.50)	375.00(271.67, 519.82) **
对照组	90.4(72.20, 97.60)	89.70(77.60, 106.50)	228.75(207.25, 323.67)	243.21(212.63, 350.83)
t/Z 值	-0.155	-3.172	0.262	-1.731
P 值	0.877	0.002	0.793	0.083

注: APACHE II, 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; SOFA, 序贯器官衰竭评估; PaO₂, 氧分压; LAC, 乳酸; PaO₂/FiO₂, 氧合指数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

108323.30) 元、41912.30 (32156.67, 89893.18) 元以及 ICU 住院费用 29597.60 (17546.40, 107856.00) 元、27102.26 (18666.02, 64119.14) 元的比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 安全性评价

所有患者在观察期间未发现与治疗药物相关的过敏反应、中枢神经系统、肝功能、肾功能以及造血系统的副作用。

4 讨论

四逆汤由附子、干姜和炙甘草组成, 主治手足厥逆、发热畏寒、腹痛、吐利等症, 严重脓毒症阴证患者临床表现为发热、喘急、四肢厥冷、神昏、脉微欲绝^[23], 符合四逆汤的证治。临床研究^[24]表明, 中西医结合治疗能减低脓毒症患者肠黏膜屏障功能损伤, 以及降低脓毒症患者的病死率。药理研究证明, 附子含有乌头碱、附子多糖、脂多糖等多种活性成分^[25], 能够促进淋巴细胞增殖、上调白细胞介素 2 (IL-2) 水平^[26-29], 促进抗体产生^[30], 并起到抗炎的作用。干姜中的姜酮、姜酚、姜脑等化合物具有抗氧化、抗炎, 对免疫功能有双向调节作用^[31]。甘草中的多种有效成分, 如甘草素、甘草酸、甘草黄酮等, 能上调 IL-2 水平, 介导 CD8⁺ T 淋巴细胞的直接激活^[32]。

本研究结果显示, 两组治疗后 mHLA-DR、IgM、CH50 水平较治疗前明显改善, 提示经常规治疗后, 严重脓毒症阴证患者的免疫功能可得到一定的恢复。同时试验组可以观察到免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM)、CH50 及 mHLA-DR 的表达对比对照组有不同程度上调, 提示四逆汤对严重脓毒症阴证患者免疫抑制可能具有一定调节作用, 但两组间比较差异无统计学意义。

据报道, 四逆汤能够减轻炎症反应^[33], 改善微循环障碍^[34], 并改善脓毒症患者和动物的休克逆转^[34]。本研究发现, 两组治疗后 CRP、LAC、APACHE II 评分较治疗前明显改善, 试验组治疗后血氧分压、氧合指数、IL-6 较治疗前明显改善, 对照组上述指标治疗前后比较差异无统计学意义; 治疗后试验组 PaO₂ 较对照组明显升高。本研究结果还显示, 提示规范的西医治疗能改善患者器官功能和组织灌注情况, 且无不良事件的发生。虽然试验组在 28 天死亡率上并无明显优势, 但在氧合功能及部分炎症反应的改善明显, 预示四逆汤可以在一定程度上改善器官功能, 但需要进一步的随机对照试验明确其效果与机制。

综上所述, 四逆汤干预严重脓毒症阴证患者, 无严重不良事件; 与西医规范治疗对比, 无负性结果; 并在氧合功能及部分炎症反应的改善上有阳性意义; 但尚不能证明对严重脓毒症阴证患者免疫抑制的调节作用。

本研究存在以下不足: 1) 本研究为单中心试验, 由于脓毒症患者异质性, 不同器官来源的感染导致的脓毒症可能有不同结果; 2) 本研究为探索性试验研究, 限于样本量过小, 未能对免疫抑制患者做进一步分层分析; 3) 本研究干预及观察时间较短, 未能展示更长时间运用四逆汤的治疗作用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] PEAKE SL, DELANEY A, BAILEY M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496-1506.

- [5] ABRAHAM E, LATERRE PF, GARBINO J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1342 patients [J]. Crit Care Med, 2001, 29(3): 503–510.
- [6] FREEMAN BD, NATANSON C. Anti-inflammatory therapies in sepsis and septic shock [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2000, 9(7): 1651–1663.
- [7] MUNFORD RS, PUGIN J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(2): 316–321.
- [8] BOOMER JS, TO K, CHANG KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. JAMA, 2011, 306(23): 2594–2605.
- [9] VOLL RE, HERRMANN M, ROTH EA, et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells [J]. Nature, 1997, 390(6658): 350–351.
- [10] HOTCHKISS RS, TINSLEY KW, SWANSON PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166(11): 6952–6963.
- [11] KRAUTZ C, MAIER SL, BRUNNER M, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis—A meta-analysis [J]. J Crit Care, 2018, 45: 71–75. doi: 10.1016/j.jerc.2018.01.013.
- [12] WAND S, KLAGES M, KIRBACH C, et al. IgM-Enriched immunoglobulin attenuates systemic endotoxin activity in early severe sepsis: A before-after cohort study [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160907.
- [13] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643–644.
- [14] 李俊, 曾瑞峰, 奚小土, 等. 急性虚证与脓毒症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(3): 225–226.
- [15] LAI F, ZHOU G, MAI S, et al. Sini decoction improves adrenal function and the short-term outcome of septic rats through downregulation of adrenal toll-like receptor 4 expression [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 5186158. doi: 10.1155/2018/5186158.
- [16] 陈明祺, 鲁俊, 程璐, 等. 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 188–192.
- [17] ZHANG H, SUGIURA Y, WAKIYA Y, et al. Sinitang (Shigyaku-to), a traditional Chinese medicine improves microcirculatory disturbances induced by endotoxin in rats [J]. J Ethnopharmacol, 1999, 68(1–3): 243–249.
- [18] ZENG R, ZHENG Y, FAN R, et al. Si-ni-tang (a Chinese herbal formula) for improving immunofunction in sepsis: study protocol for a pilot randomized controlled trial [J]. Trials, 2019, 20(1): 537. doi: 10.1186/s13063-019-3646-3.
- [19] 黄建平, 周杨青, 王睿, 等. 脓毒症不同中医证型与临床预后的相关性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1160–1163.
- [20] 麦舒桃, 翁燕娜, 杜炯栋, 等. 严重脓毒症及脓毒症休克阴阳辨证与炎症指标的相关性研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 736–739, 747.
- [21] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401–426.
- [22] 中华医学会急诊医学分会危重病专业委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案) [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797–798.
- [23] LANCASTER GA, DODD S, WILLIAMSON PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice [J]. J Eval Clin Pract, 2004, 10(2): 307–312.
- [24] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304–377.
- [25] FERREIRA FL, BOTA DP, BROSS A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients [J]. JAMA, 2001, 286(14): 1754–1758.
- [26] KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818–829.
- [27] 肖莹莹, 周仙仕, 唐光华. 脓毒症患者中医证候与预后的关系 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 224–227.
- [28] 张玮, 褚永果, 李伟, 等. 参附注射液对脓毒症肠黏膜屏障功能障碍患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、可溶性 CD14 亚型及氧化应激水平的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 494–497.
- [29] 吴克红, 唐力英, 王祝举, 等. 附子的化学和生物活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 212–220.
- [30] 熊海霞, 杨颖, 孙文燕. 附子多糖的药理作用研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(9): 1948–1951.
- [31] 马健, 陆平成, 牧野充弘, 等. 乌头碱对小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达影响的研究 [J]. 中国药理学通

报, 1997, 13(4): 55-58.

[60] ZHAO C, LI M, LUO Y, et al. Isolation and structural characterization of an immunostimulating polysaccharide from fuzi, *Aconitum carmichaeli* [J]. Carbohydr Res, 2006, 341(4): 485-491.

[61] 营大礼. 干姜化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2008, 19(18): 1435-1436.

[62] 王新绘, 李金耀, 刘晓颖, 等. 甘草及其有效成分对

免疫系统调节作用研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 392-395.

[63] 徐慕娟, 黄若兰, 常晓, 等. 四逆汤对脓毒症休克患者炎症因子的影响 [J]. 中医药通报, 2013, 12(2): 43-45.

[64] 黄若兰, 张忠, 徐慕娟, 等. 四逆汤对脓毒症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 184-187.

Effects of *Sini Decoction* (四逆汤) on Immune Function in the Severe Sepsis Patients with *Yin Syndrome*

LAI Fang¹, ZHENG Yi², ZENG Ruifeng¹, ZHOU Gengbiao¹, ZHANG Yan¹, MAI Shutao¹, XIE Dongping¹, WENG Yanna¹, DU Jiongdong¹, HAN Yun¹, LI Jun¹

1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120; 2. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Province

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of *Sini Decoction* (四逆汤) on immune function in patients with severe sepsis of *Yin syndrome*. **Methods** A total of 50 severe sepsis patients with *Yin syndrome* were adopted and randomly divided into an test group and a control group with 25 cases in each group. The control group was given conventional western medicine treatment, and the test group was given *Sini Decoction* (四逆汤) orally or gastric tube injections on the basis of treatment in the control group, once a day for 3 days. Human leucocyte antigen-DR on monocytes (mHLA-DR) level, T lymphocyte subsets, immune function indexes, inflammatory markers, partial pressure of oxygen, oxygenation index and blood lactate levels were tested before and after treatment for both groups. Meanwhile, the sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology, and chronic health status scoring system II (APACHE II) score, 28-day survival rate, and health economic indicators of the patients were observed. **Results** There were no significant differences in the immunological indexes between the 2 groups neither before nor after treatment. After treatment, the procalcitonin (PCT) and arterial oxygen partial pressure levels of the test group in the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). The mHLA-DR, CH50, IgM of both groups were increased after treatment, while C-reactive protein, lactic acid levels, and APACHE II scores were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were significant differences in the levels of interleukin 6 (IL-6), oxygen partial pressure, and oxygenation index before and after treatment in the test group ($P < 0.01$). There were no drug-related adverse events during the trial. **Conclusion** The *Sini Decoction* (四逆汤) can improve oxygenation and some inflammatory reactions with safety of patients with severe sepsis and *Yin syndrome*, but regulating effects on the immunosuppression is not yet proven.

Keywords sepsis, *Yin syndrome*; *Sini Decoction* (四逆汤); immunomodulation; randomized controlled trial

(收稿日期: 2019-07-22; 修回日期: 2019-11-29)

编辑: 王利芬

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本(4 本), 600 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。