

参附注射液对脓毒性休克患者凝血及微循环的影响*

张涛¹ 万亚楠¹ 陈嵩¹ 卢昕媛¹ 赵庆忠¹ 韩振¹ 宋威¹ 万健¹

[摘要] 目的:探讨参附注射液对脓毒性休克患者凝血功能、舌下微循环及其预后的影响。方法:收集 2022 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日上海市浦东新区人民医院重症医学科符合脓毒性休克的患者 150 例,记录患者的年龄、性别,入科当天及第 7 天的初始血乳酸、白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、血红蛋白、白蛋白、凝血功能及舌下微循环参数等实验室检查指标以及 SOFA 评分、APACHE II 评分及 90 d 生存状态。将患者随机分为实验组(75 例)与对照组(75 例)。比较两组患者在凝血功能和舌下微循环改善及预后方面的差异。结果:治疗后两组患者的凝血功能指标较前有所好转,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后舌下微循环参数实验组中改善的更明显,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。使用 Kaplan-Meier 生存分析发现,与对照组比较,实验组患者 90 d 生存率较高(78.7% vs. 70.7%),但两组之间差异无统计学意义($P = 0.26$)。结论:参附注射液能改善脓毒性休克患者的凝血功能及舌下微循环状态,对改善预后亦有一定价值。

[关键词] 脓毒性休克;参附注射液;凝血功能;舌下微循环;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.002

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Clinical study on Shenfu injection in the treatment of septic shock patients

ZHANG Tao WAN Yanan CHEN Song LU Xinyuan ZHAO Qingzhong
HAN Zhen SONG Wei WAN Jian

(Department of Emergency and Critical Care Medicine, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai, 201200, China)

Corresponding author: WAN Jian, E-mail: drjian@yeah.net

Abstract Objective: To explore the effect of Shenfu injection on coagulation function, sublingual microcirculation and prognosis of septic shock patients. **Methods:** One hundred and fifty patients with septic shock were collected from the Department of Critical Care Medicine of Shanghai Pudong New Area People's Hospital from January 1, 2022 to June 30, 2023. The age and sex of the patients, the initial blood lactic acid, white blood cell count, platelet count, C-reactive protein, hemoglobin, albumin, coagulation function and sublingual microcirculation parameters on the first and seventh day of admission, and the sequential organ failure assessment score, acute physiology and chronic health evaluation II score and 90-day survival status were recorded. Patients were randomly divided into experimental group(75 cases) and control group(75 cases). The differences of coagulation function, sublingual microcirculation improvement and prognosis between the two groups were compared. **Results:** After treatment, the indexes of coagulation function in the two groups were better than before, and the difference between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). The parameters of sublingual microcirculation were improved after treatment, especially in the experimental group, and the difference between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 90-day survival rate of patients in the experimental group was higher(experimental group vs. control group: 78.7% vs. 70.7%), but there was no significant difference between the two groups($P = 0.26$). **Conclusion:** Shenfu injection can improve the coagulation function and sublingual microcirculation of septic shock patients, and has certain value in improving prognosis.

Key words septic shock; shenfu injection; coagulation function; sublingual microcirculation; prognosis

*基金项目: 睿 E(睿意)急诊医学研专项基金资助项目(No: R2021020); 上海市浦东新区重点学科群建设项目(No: PWZxq2022-13); 上海市浦东新区临床医学高原学科建设项目(No: PWYgy2021-09)

¹上海市浦东新区人民医院急诊与重症医学科(上海, 201200)

通信作者: 万健, E-mail: drjian@yeah.net

脓毒症(sepsis)是一种临床常见疾病^[1],若其合并了严重的循环、细胞及代谢紊乱,出现持续性的低血压,需要血管活性药物维持,才能使平均动脉压 ≥ 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且血乳酸仍 > 2 mmol/L时,称为脓毒性休克^[2]。脓毒性休克易合并凝血功能障碍,早期血液常处于高凝状态而引起微血管血栓,甚至诱发多器官功能障碍等,最终导致机体的病死率显著升高^[3-5]。参附注射液由人参和附子的提取物制成,具有补气、固脱、回阳及救逆等功能^[6]。研究发现参附注射液有增加心肌收缩力和心排血量、降低血黏度等作用^[7-9]。但对临床常用的监测凝血功能的指标,例如:凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、血小板计数、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)等是否有直接的影响,目前很难检索到相关文献。因此,我们设计一研究方案,来探讨参附注射液对脓毒性休克患者凝血功能及其对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2022 年 1 月 1 日—2023 年 6 月 30 日我院重症医学科符合脓毒性休克的患者 150 例,记录患者的年龄、性别,检测入科当天及第 7 天患者的血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、白蛋白、C 反应蛋白、初始血乳酸、凝血功能及舌下微循环参数[流动性指标:流动性指数(melt flow index,MFI)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels,PPV);密度指标:总血管密度(total vessel density,TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density,PVD)]等实验室检查指标,以及 SOFA 评分、APACHE II 评分和 90 d 生存状态。将患者随机分为实验组(75 例)与对照组(75 例)。对照组按照脓毒性休克指南进行常规治疗^[10],实验组在对照组

基础上加用参附注射液,复苏早期参附注射液 20 mL+0.9%生理盐水 20 mL 静脉注射,每 10 min 一次,共 5 次,随后 0.9%生理盐水 150 mL+参附注射液 100 mL 静脉滴注,次日起每日 0.9%生理盐水 150 mL+参附注射液 100 mL 静脉滴注,连用 7 d。对照组同期同种途径及时间补充等容量的生理盐水。最后比较试验组和对照组患者在凝血功能及舌下微循环改善及预后方面的差异。

1.2 舌下微循环检测方法

产品名称:舌下微循环成像系统,型号:V100;一次性镜片型号:MV-101。

操作如下:通过旁流暗视野成像技术采集舌下微循环图,将探头放置在已清洗口腔分泌物后的舌下,适当调整探头位置、焦距,采集持续 20 s 的图像,借助自动血管分析软件分析图像,监测舌下微循环参数[流动性指标(MFI、PPV)及密度指标(TVD、PVD)]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 进行统计分析。符合正态分布的数据用 $\bar{X} \pm S$ 表示,用 t 检验比较两组数据;不符合正态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用秩和检验比较;对以百分率表示的数据,采用 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 生存曲线分析使用参附注射液对预测 90 d 生存的价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基线资料对比

实验组(75 例)与对照组(75 例)患者一般资料比较,年龄、性别、白细胞及血小板计数、C-反应蛋白、血红蛋白、白蛋白、初始乳酸、SOFA 评分及 APACHE II 评分之间均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 实验组与对照组一般基线资料比较

| 一般资料 | | | $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$ | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|-------|
| | 实验组(75 例) | 对照组(75 例) | t/Z | P |
| 年龄/岁 | 72.05 \pm 13.02 | 67.79 \pm 14.94 | 1.865 | 0.064 |
| 性别/例 | | | 1.714 | 0.190 |
| 男 | 36 | 44 | | |
| 女 | 39 | 31 | | |
| 白细胞计数/($\times 10^9/L$) | 13.27(10.87,17.99) | 13.53(11.50,19.47) | -0.412 | 0.681 |
| 血小板计数/($\times 10^9/L$) | 173.19 \pm 78.83 | 152.08 \pm 87.44 | 1.553 | 0.123 |
| C-反应蛋白/(mg/L) | 91.21 \pm 62.31 | 112.78 \pm 83.99 | -1.780 | 0.077 |
| 血红蛋白/($\times 10^9/L$) | 110.79 \pm 16.68 | 108.84 \pm 16.54 | 0.781 | 0.474 |
| 白蛋白/(g/L) | 30.50 \pm 3.37 | 30.37 \pm 3.60 | 0.232 | 0.817 |
| 乳酸/(mmol/L) | 5.10(4.50,6.70) | 5.80(4.70,7.60) | -1.531 | 0.126 |
| SOFA 评分/分 | 7.84 \pm 2.52 | 8.05 \pm 2.69 | -0.502 | 0.617 |
| APACHE II 评分/分 | 22.51 \pm 9.34 | 22.80 \pm 9.01 | -0.196 | 0.845 |

2.2 两组患者凝血指标比较

治疗前两组患者 PT、APTT、国际标准化比率 (international normalized ratio, INR)、FIB 和 D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 之间进行比较均差异无统计

学意义 ($P > 0.05$), 治疗后患者凝血指标较前均有改善, 且两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 治疗前后凝血指标比较

$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

| 项目 | 治疗前 | | | 治疗后 | | |
|------------|-------------------|-------------------|----------|------------------|-------------------|----------|
| | 实验组 (75 例) | 对照组 (75 例) | <i>P</i> | 实验组 (75 例) | 对照组 (75 例) | <i>P</i> |
| PT/s | 14.83 ± 2.19 | 15.58 ± 3.22 | 0.098 | 14.03 ± 2.07 | 14.98 ± 3.16 | 0.031 |
| APTT/s | 38.32 ± 9.76 | 40.34 ± 11.26 | 0.243 | 35.13 ± 5.68 | 37.37 ± 7.43 | 0.040 |
| INR | 1.17 ± 0.21 | 1.23 ± 0.41 | 0.239 | 1.08 ± 0.15 | 1.17 ± 0.32 | 0.036 |
| FIB/(g/L) | 4.45 ± 1.61 | 4.41 ± 1.64 | 0.894 | 3.83 ± 1.44 | 4.40 ± 1.71 | 0.030 |
| D-D/(mg/L) | 5.71(2.65, 13.80) | 8.68(3.50, 13.90) | 0.237 | 5.32(2.65, 8.94) | 8.62(3.50, 11.70) | 0.048 |

2.3 两组患者舌下微循环指标的比较

两组患者的流动性指标 (MFI, PPV) 及密度指标 (TVD, PVD) 在治疗前进行比较, 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后流动性指标

(MFI, PPV) 及密度指标 (TVD, PVD) 均有改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。两组患者舌下微循环指标在治疗前后分布情况见图 1、图 2。

表 3 治疗前后舌下微循环指标的比较

$\bar{X} \pm S$

| 项目 | 治疗前 | | | 治疗后 | | |
|---------------------------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|----------|
| | 实验组 (75 例) | 对照组 (75 例) | <i>P</i> | 实验组 (75 例) | 对照组 (75 例) | <i>P</i> |
| MFI | 2.43 ± 0.57 | 2.51 ± 0.56 | 0.404 | 2.89 ± 0.58 | 2.70 ± 0.56 | 0.046 |
| PPV/% | 84.45 ± 4.81 | 85.00 ± 4.57 | 0.470 | 89.13 ± 4.41 | 87.32 ± 4.69 | 0.017 |
| TVD/(mm/mm ²) | 9.38 ± 2.29 | 9.58 ± 2.15 | 0.579 | 11.17 ± 2.37 | 10.32 ± 2.24 | 0.025 |
| PVD/(mm/mm ²) | 8.75 ± 2.15 | 8.60 ± 1.92 | 0.652 | 10.02 ± 2.21 | 9.27 ± 2.08 | 0.034 |

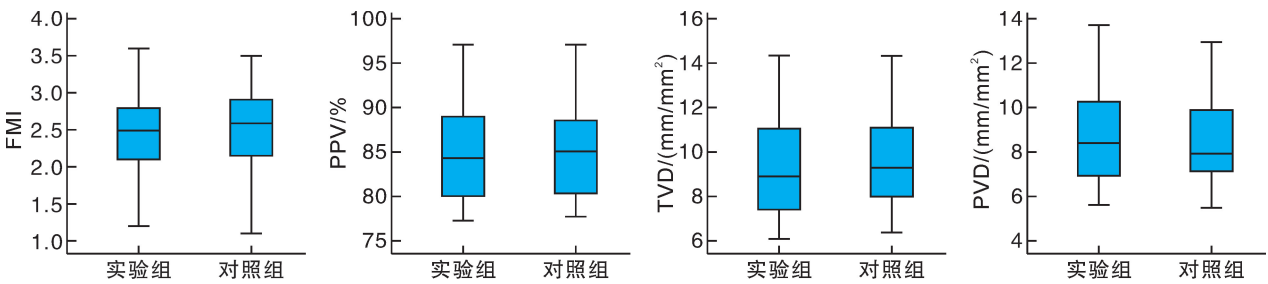


图 1 两组患者治疗前舌下微循环指分布情况

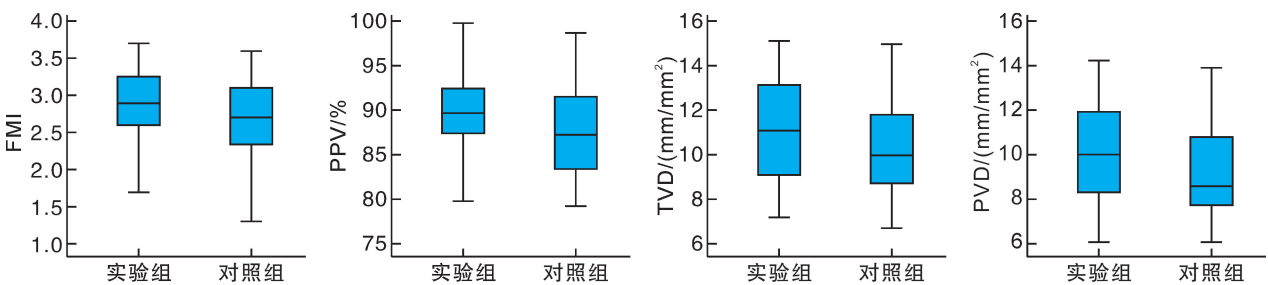


图 2 两组患者治疗后舌下微循环指标分布情况

2.4 Kaplan-Meier 曲线分析参附注射液对脓毒性休克患者 90 d 预后的影响

在 150 例脓毒性休克患者中,90 d 内死亡者有 38 例,其中实验组 16 例,对照组 22 例;使用 Kaplan-Meier 生存分析发现,与对照组相比,实验组患者 90 d 的生存率较高(78.7% vs. 70.7%),但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。

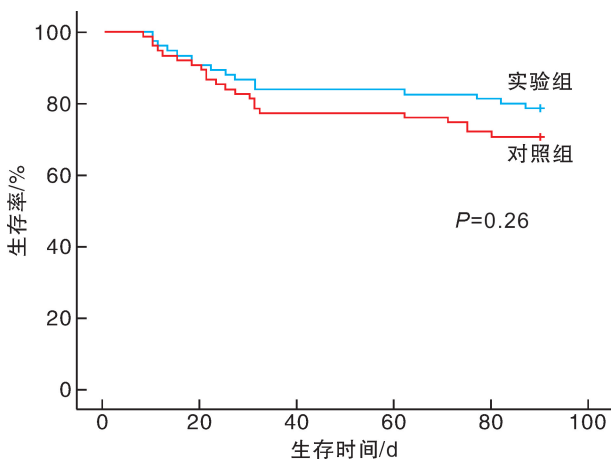


图 3 Kalan-Meier 曲线分析参附注射液对脓毒性休克患者 90 d 预后的影响

3 讨论

脓毒性休克患者常会出现凝血功能异常^[11],在炎症反应早期即可激活凝血系统,触发凝血的瀑布效应,且纤溶途径却受到抑制,从而促进微血栓的形成,更进一步加重组织缺血缺氧,造成恶性循环,使其预后更差^[12-13]。多项回顾性研究发现脓毒症凝血功能障碍的发生率高达约 45%^[14-15],随着感染程度越来越重,凝血功能障碍的发生率也显著提高^[16],凝血功能障碍与 50%左右的脓毒性休克患者死亡相关,若凝血功能障碍发展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及多器官功能障碍综合征,其病死率可高达 70%^[17-18]。因此,脓毒性休克患者的凝血状态改善的越早,其病死率就越低^[19]。

近年来,一些中医中药在急症复苏中起重要作用,参附注射液在提高脓毒性休克救治成功率方面也有诸多报道^[20-26]。相关研究表明,参附注射液有延长动物耐缺氧时间,抗休克、改善血液流变学等作用^[7-8,27]。本研究发现治疗前两组患者 PT、APTT、INR、FIB 和 D-D 之间差异无统计学意义,而治疗后患者凝血指标均较前有改善,加用参附注射液组改善更明显,两组间差异有统计学意义。这可能是由于在脓毒症患者病程中,炎症介质表达调控中核转录因子 NF- κ B 激活和核移位^[28-29],加强

了 TF/FV II a 路径中 NF- κ B 结合位点的激活,增强 TF 表达^[20]。而参附注射液不仅可减轻肠道通透性和肠黏膜损伤^[21]来维持内皮细胞的完整,亦可抑制外源性凝血途径中 NF- κ B 的释放^[22]减少 TF 表达等。因此加用参附注射液的患者凝血功能改善得更好。比较舌下微循环参数发现:治疗前两组患者流动性指标及密度指标均无明显差异;治疗后两组患者流动性指标及密度指标较前改善,且实验组改善更明显,两组间差异有统计学意义。这可能是因参附注射液能通过激活 PI3K-Akt 通路减轻心肌缺血再灌注损伤^[23],加强心肌细胞的收缩功能,并通过 cAMP 通路改善心肌舒缩障碍^[24],从而提高射血分数。亦可通过作用 AKT 通路促进血管舒张^[25],增加血流及组织灌注,来改善脓毒性休克患者微循环状态。使用 Kaplan-Meier 生存分析发现,与对照组比较,实验组患者 90 d 生存率较高(78.7% vs. 70.7%),但两组之间差异无统计学意义($P = 0.26$)。即参附注射液对改善脓毒性休克患者预后有一定作用,但不能明显提高患者的生存率,此结果与杨斌等^[26]的研究结论相一致。

综上所述,参附注射液能改善脓毒性休克患者的凝血功能及舌下微循环状态,对改善预后亦有一定作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张涛,万亚楠,王逸平,等. 脓毒症患者 DIC 预警系统构建与临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(8): 513-520.
- [2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [3] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. Anesthesiology, 2020, 132(5): 1238-1245.
- [4] Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 117.
- [5] Munroe ES, Hyzy RC, Semler MW, et al. Evolving Management Practices for Early Sepsis-induced Hypoperfusion: A Narrative Review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(10): 1283-1299.
- [6] 蒋国平,雷李美,文怀,等. 参附注射液对多发创伤并发休克患者凝血功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(10): 1127-1129.
- [7] Hong F, He C, Liu X, et al. Protective effect of Shenfu injection on thromboangiitis obliterans model rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(2): 458-462.
- [8] Wu Y, Xia ZY, Meng QT, et al. Shen-Fu injection pre-

- conditioning inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats; activation of eNos via the PI3K/Akt pathway[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 384627: 1-9.
- [9] Ji X F, Yang L, Zhang M Y, et al. Shen-fu injection attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. *Shock*, 2011, 35(5): 530-536.
- [10] Suh GJ, Shin TG, Kwon WY, et al. Hemodynamic management of septic shock: beyond the Surviving Sepsis Campaign guidelines[J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2023, 10(3): 255-264.
- [11] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5): 1238-1245.
- [12] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [13] Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review[J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 62-75.
- [14] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [15] Sweeney S, Mukora R, Candfield S, et al. Measuring income for catastrophic cost estimates: Limitations and policy implications of current approaches[J]. *Soc Sci Med*, 2018, 215: 7-15.
- [16] 张涛,万亚楠,卢昕媛,等.血栓弹力图对脓毒症患者弥散性血管内凝血的诊断价值及预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(7): 6.
- [17] Mayeux PR, MacMillan-Crow LA. Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(2): 139-155.
- [18] Christopher W, Seymou R, Vincent X, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [19] Guo F, Zhu X, Wu Z, et al. Clinical applications of machine learning in the survival prediction and classification of sepsis: coagulation and heparin usage matter [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 265.
- [20] Lin CH, Wang YH, Chen YW, et al. Transcriptional and posttranscriptional regulation of CXCL8/IL-8 gene expression induced by connective tissue growth factor[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(2): 369-384.
- [21] Xing X, Jiang R, Wang L, et al. Shenfu injection alleviates intestine epithelial damage in septic rats[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(11): 1665-1670.
- [22] 丁文博,王飞.脓毒症大鼠肝损伤机制及参附注射液治疗作用研究[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(4): 6-9.
- [23] 贾合磊,卢长青,王娟,等.参附注射液通过调控自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(18): 2213-2220.
- [24] 张艺红,刘智.人参皂苷 Rg1 对冠心病大鼠的影响研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(2): 133-136.
- [25] Zhu J, Song W, Xu S, et al. Shenfu Injection Promotes Vasodilation by Enhancing eNOS Activity Through the PI3K/Akt Signaling Pathway In Vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 121.
- [26] 杨斌,牛京京,张慧峰,等.小剂量氢化可的松联合参附注射液治疗感染性休克的临床疗效[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(1): 52-54.
- [27] Zhang MY, Ji XF, Wang S, et al. Shen-Fu injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(9): 1152-1158.
- [28] Senftle ben U, Karin M. The IKK/NF-kB pathway [J]. *Care Med*, 2002, 30(1 Suppl): S18-S26.
- [29] Zingarelli B, Sheehan M, Wong HR. Nuclear factor-kB as atherapeutic target in critical care medicine[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(1Suppl): S105-S111.

(收稿日期:2023-11-24)