

# 参附注射液治疗感染性休克致急性肾损伤的效果

何琨, 周大勇, 洪峰, 武慧

(安徽中医药大学第一附属医院综合重症医学科, 合肥 230031)

**[摘要]** **目的** 探讨参附注射液对感染性休克致急性肾损伤病情转归和预后的影响。**方法** 选择重症医学科收治的感染性休克患者 58 例, 按照随机数字表法平均分为常规治疗组(对照组)和加用参附治疗组(参附组)。参附组在常规抗休克治疗的基础上加用参附注射液 10 mL/h 持续静脉泵入, 连续应用 3 d。观察两组患者治疗前及治疗后 6 h、24 h、72 h 的平均动脉压(MAP)、混合静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)、滤过钠排泄分数(FENa)、肾衰指数(RFI)、血肌酐清除率(Ccr)、每小时尿量(Uo/h)和 6 h、24 h、72 h 乳酸清除率(LCR), 并记录两组患者休克持续时间、ICU 住院时间和 28 d 病死率等。**结果** 参附组患者治疗后 6 h、24 h、72 h 的 SvO<sub>2</sub>、FENa、Uo/h、Ccr 均显著高于同期对照组, 而 RFI 则显著低于对照组( $P < 0.05$ )。参附组治疗 24 h 后 MAP 显著高于对照组( $P < 0.05$ )。MAP、SvO<sub>2</sub>、FENa、Uo/h、RFI 和 Ccr 在参附组随着治疗时间延长, 其疗效呈现稳定的线性递增。参附组患者 28 d 病死率低于对照组( $P < 0.05$ ), 但 ICU 住院时间、总住院时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 参附注射液持续静脉注射能够显著改善感染性休克患者的血流动力学及肾功能, 降低急性肾损伤的发生率, 并能促进急性肾损伤尽快恢复。

**[关键词]** 急性肾损伤; 休克; 中成药; 血流动力学

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.017

**Clinical research on the effect of Shenfu injection on acute kidney injury induced by septic shock** He Kun, Zhou Dayong, Hong Feng, Wu Hui (ICU, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the curative effect of Shenfu injection and its effect on prognosis of the patients with acute renal injury induced by septic shock. **Methods** 58 patients with septic shock were admitted to the intensive care unit (ICU). The patients were randomly divided into the conventional treatment group (the control group) and the additional Shenfu treatment group (the Shenfu group). The Shenfu group was treated with Shenfu injection on the basis of the conventional anti-shock treatment. The Shenfu injection was pumped intravenously as 10 mL/h continuously for 3 days. The mean arterial pressure (MAP), mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>), filtration sodium excretion fraction (FENa), renal failure index (RFI), serum creatinine clearance (Ccr), urine volume per hour (Uo/h), and lactate clearance at 6 h, 24 h, and 72 h were monitored and recorded before and after treatment in the two groups. The duration of shock, mortality in 28 days and the length of stay in the ICU and 28-day mortality were recorded.

**Results** Compared with the control group, the SvO<sub>2</sub>, FENa, Uo/h and Ccr of the patients were significantly higher in the Shenfu group at 6 h, 24 h and 72 h after treatment ( $P < 0.05$ ). RFI was significantly lower at the same period in the Shenfu group ( $P < 0.05$ ). MAP was significantly higher in the Shenfu group at 24 h after treatment ( $P < 0.05$ ). With the intervention of Shenfu injection, MAP, SvO<sub>2</sub>, FENa, Uo/h, RFI and Ccr showed a stable linear increased. The 28-day mortality was lower in the Shenfu group ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference in ICU length of stay and total length of stay between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Shenfu injection can improve hemodynamics and renal function significantly in patients with septic shock.

**[Keywords]** Acute kidney injury; Shock; Chinese patent drugs; Hemodynamics

感染性休克患者常伴有内脏器官的低灌注,存在血管低反应性。肾脏血管对缩血管药的反应性也将持续降低,可导致肾脏血流减少和肾小球滤过率降低<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>,参附注射液治疗感染性休克具有积极的作用,能够改善感染性休克患者的组织低灌注,同时具有稳定血压的作用,可作为休克早期及中期的治疗用药<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨参附注射液持续静脉泵入对感染性休克患者的血流动力学、肾功能状态、病情转归及预后的影响。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我院重症医学科(ICU)2017年3月1日至2018年9月1日收治感染性休克患者58例。采用随机数字表法分为常规治疗组(对照组)和加用参附治疗组(参附组)。对照组29例,男22例,女7例;年龄范围57~89岁,年龄(72.0±8.4)岁;其中伴肺部感染者20例,腹腔感染者3例,中心静脉导管感染2例,血流感染1例,糖尿病足合并感染1例,急性胰腺炎1例,坏死性筋膜炎1例。参附组29例,男25例,女4例;年龄范围52~83岁,年龄(70.2±5.1)岁;其中伴肺部感染者21例,腹腔感染者2例,中心静脉导管感染3例,泌尿系感染2例,臀周脓肿1例。所有患者均签署知情同意书,研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合感染性休克的诊断标准<sup>[4]</sup>:收缩压<90 mm Hg,体温>38.5℃或者<35℃,尿量<0.5 mL·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,血乳酸>2.0 mol/L,伴有组织灌注不足,有明确的感染灶或血培养阳性。排除标准:其他原因导致的休克,慢性肾功能不全,入院24 h内死亡,恶性肿瘤终末期,心肺复苏后脑死亡。

1.3 研究方法 感染性休克患者入科后均给予扩容、补液、抗感染等治疗<sup>[5]</sup>。参附组在常规治疗的基础上给予参附注射液[华润三九(雅安)药业有限公司生产]10 mL/h持续静脉泵入,连续应用3 d<sup>[6]</sup>。观察两组患者治疗前及治疗后6 h、24 h、72 h的平均动脉压(MAP)、混合静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)、滤过钠排泄分数(FENa)、肾衰指数(RFI)、内生肌酐清除率(Ccr)、每小时尿量(Uo/h)和6 h、24 h、72 h乳酸清除率(LCR)。并记录两组患者休克持续时间、ICU住院时间和统计28 d病死率。乳酸清除率=(初始血乳酸值-治疗后血乳酸值)/初始血乳酸值×100%;Ccr=(尿肌酐/血肌酐)×尿量;FENa=(尿钠×血肌酐)/(血钠×尿肌酐)×100%;肾衰指

数(RFI)=尿钠/(尿肌酐/血肌酐)。

1.4 统计学处理 采用SIMCA-P+11软件进行主要成分分析(PCA)。根据临床诊断和参附注射液使用情况建立不同监测指标的数学矩阵,并采用双变量相关检验中的Pearson相关性分析及差异性治疗的判断采用正交偏最小二乘判断分析(OPLS-DA)。成分数据拟合建模分析不同类别数据之间相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

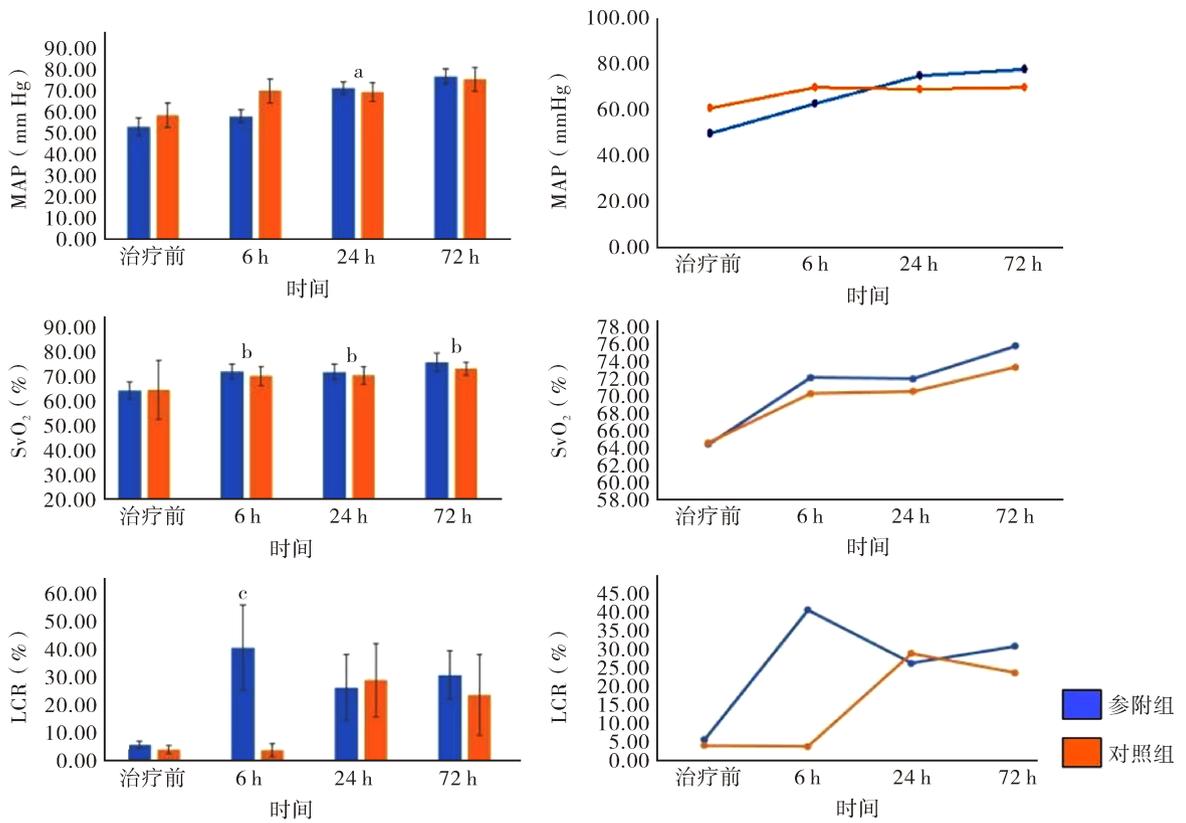
## 2 结果

2.1 基线比较结果 两组患者年龄、性别等临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),对照组28 d病死18例(62.07%),参附组28 d病死10例(34.48%),参附组28 d病死率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 治疗前及治疗各时间点两组患者各指标比较 治疗后各时间点参附组SvO<sub>2</sub>均高于对照组( $P<0.05$ );参附组6 h LCR明显优于对照组( $P<0.01$ );参附组24 h MAP显著高于对照组( $P<0.01$ ),见图1。参附组治疗后RFI呈下降趋势,并且6 h、24 h低于对照组( $P<0.05$ );两组治疗后Ccr、FENa、Uo/h呈上升趋势,参附组72 h Ccr高于对照组( $P<0.05$ );参附组6 h FENa高于对照组( $P<0.05$ );24 h、72 h Uo/h显著高于对照组( $P<0.05$ ),见图2。

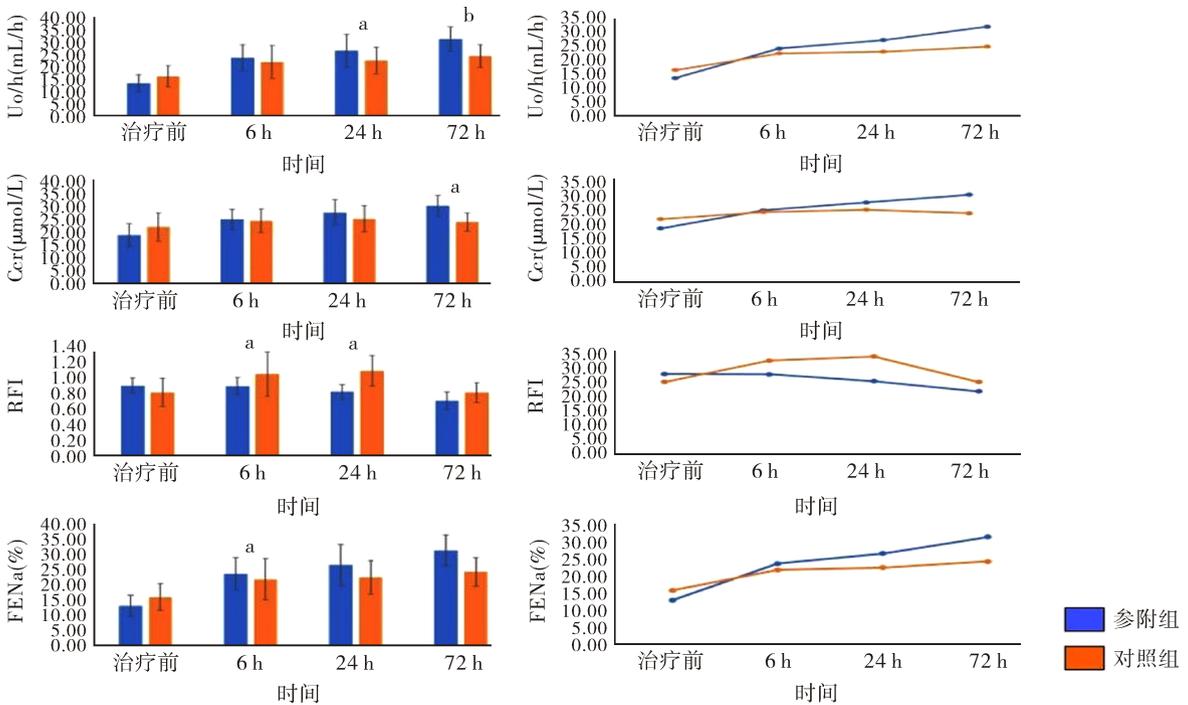
2.3 Pearson相关性分析 数据通过标准化处理后,不同基础疾病对应处理记录作为应变变量,以6个临床指标的标准化值作为自变量分别对病前、治疗后6、24、72 h的不同疾病进行主成分聚类分析(PCA-Class,  $n=224$ )。结果显示:随着参附持续静脉泵入治疗时间的增加,其MAP、SvO<sub>2</sub>、FENa、Ccr和Uo/h增高和参附泵入时间之间呈正相关( $r$ 值分别为0.96,0.87,0.84,0.88,0.93; $P$ 均<0.05);RFI则和参附泵入时间之间呈负相关( $r=-0.94$ ; $P<0.05$ )。性别、基础疾病均对病死率无影响。

2.4 参附组患者7项监测指标各时间点的OPLS-DA分析图 对患者7项监测指标各监测时间点数值进行OPLS-DA分析,得到OPLS-DA平面图见图3。对两种治疗方案建模,参附组和对照组的分布区域均完全分开,说明两种治疗方案有明显的疗效区别。对应的主成分回归系数显示 $R^2X=0.9342$ ,MAP、FENa、RFI对模型的贡献度分别为83%、67%、10%,显示了参附组在提升MAP,增加FENa方面明显优于对照组;而对于降低RFI方面无明显优势。



注:两组比较(*t*检验),<sup>a</sup>*P*<0.05,<sup>b</sup>*P*<0.01,<sup>c</sup>*P*<0.001

图1 两组间治疗前及治疗后各时间点血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)、乳酸清除率(LCR)、平均动脉压(MAP)比较



注:两组比较(*t*检验),<sup>a</sup>*P*<0.05,<sup>b</sup>*P*<0.01

图2 两组间治疗前及治疗后各时间点内生肌酐清除率(Ccr)、滤过钠排泄分数(FENa)、每小时尿量(Uo/h)、肾衰指数(RFI)比较

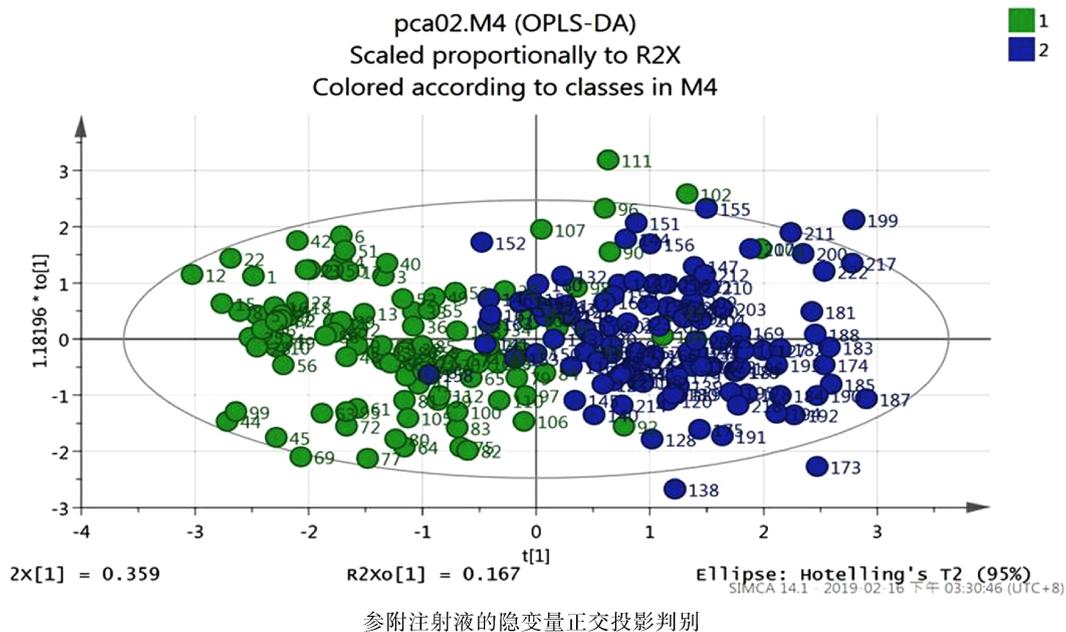


图3 参附组患者7项监测指标各时间点的OPLS-DA分析图

### 3 讨论

感染性休克归属中医学“脱症”“厥症”范畴,表现为机体阴阳失衡,气血逆乱,脏腑衰竭,可见冷汗淋漓、四肢逆冷、忽而昏聩、面赤唇紫、口开目闭、手撒遗尿、舌淡或紫、脉微欲绝或散大无根等,病情凶险,死亡率高。《脓毒症中西医结合诊治专家共识》<sup>[7]</sup>推荐参附注射液用于阳气暴脱、邪盛亡阳患者,以回阳救逆。参附注射液源于南宋《济生续方》中的“参附汤”,由附子和人参制成,具备“大补元气,回阳固脱”之功效。参附注射液有明显改善感染性休克患者血流动力学的作用,具有抗休克,减轻组织缺血、缺氧及再灌注损伤<sup>[8-11]</sup>。此外参附注射液对感染性休克患者急性肾损伤具有保护作用<sup>[12]</sup>,减轻急性肾缺血再灌注损伤,提高超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛的含量<sup>[13]</sup>。

急性肾损伤(AKI)是感染性休克常见的临床表现,研究显示感染性休克患者AKI的发病率高达51%<sup>[14]</sup>。肾血流灌注压低是引起AKI的主要原因,肾脏血流减少,肾缺血又会引起肾毛细血管内皮细胞水肿、中毒、坏死释放黏附分子引起白细胞分泌大量炎症因子,进一步加重血管内皮细胞损伤,从而导致血流速进一步降低甚至停滞、血浆渗出和微血管内纤维蛋白沉积<sup>[15]</sup>,最终导致肾小管缺血坏死。乳酸是评价患者病情、指导治疗的重要指标,因其易受患者肝功能影响,临床常用6h乳酸清除率对患者

组织灌注改善程度进行评估。MAP和SvO<sub>2</sub>反映感染性休克患者血流动力学和组织灌注的状况。Uo/h不仅可反映肾脏灌注状态,也可以指导液体复苏及治疗后肾脏恢复评估;FENa和RFI作为评估肾小管坏死程度及鉴别急性肾衰竭和肾前性氮质血症重要指标;结合FENa和RFI可以综合评估感染性休克患者肾小球和肾小管的功能状况。

参附注射液的有效成分是乌头碱以及人参皂苷<sup>[16]</sup>,两者具有α、β受体激动剂样作用,能够抗休克、升高并稳定机体血压;同时,增加冠状动脉血流量,降低心肌耗氧量,提高心肌收缩功能,增加心脏排血量;升高动脉血氧分压和血氧饱和度,改善休克状态等作用<sup>[17-18]</sup>。本研究显示,参附组在治疗后24h,SvO<sub>2</sub>均优于对照组。亦证实参附持续静脉泵入后能提高MAP,改善组织灌注。且随治疗时间的延长,参附组患者MAP和SvO<sub>2</sub>改善状况呈现线性递增,这也体现出参附持续用药的重要性。

本研究中,参附组患者在治疗后,6h乳酸清除率高于对照组,说明参附组治疗感染性休克能够改善机体组织血流灌注状况,有利于血乳酸代谢,减少乳酸产生。但本研究里也体现出参附组患者各时间点乳酸清除率表现存在差异,6h乳酸清除率>40%,24h乳酸清除率降至28%,72h乳酸清除率稳定在35%,除外24h乳酸清除率,其他时间点乳酸清除率参附组均优于对照组(P<0.05),分析

原因可能系参附组患者治疗 24 h 时血流动力学改善更明显,随着微循环的血流改善,集聚在组织中乳酸盐被释放入血引起血乳酸短时间再次升高,即所谓的“洗出效应”<sup>[19]</sup>。因此,6 h 乳酸清除率 > 10% 是预示脓毒症患者病情好转的重要指标<sup>[20]</sup>。

本研究中,参附组治疗后各时间点 Uo/h 均高于对照组;此外, FENa、RFI 和 Ccr 也优于对照组。体现出参附组患者肾小管坏死程度得到明显改善。因此,参附注射液对肾脏灌注的改善有可能起到更为积极的作用。

综上所述,参附注射液持续静脉泵入在感染性休克患者的早期救治中,有利于改善机体的血流动力学,降低 AKI 的发生率,并能促进 AKI 的尽快恢复。

参考文献

[1] BOFFA J J, ARENDSHORST W J. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(1): 117-124.

[2] 岳胜,朱平,岳磊,等. 参附注射液在感染性休克的疗效分析[J]. 北方学药, 2017, 14(1): 100-101.

[3] 卓道勤,吕国焰,闵磊,等. 参附注射液对感染性休克早期血流动力学紊乱干预性研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(12): 2005.

[4] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock Sepsis-3 [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[5] RHODES A, EVANS L E, 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.

[6] 罗小星,杨渤. PiCCO 监测下参附注射液对低排高阻型休克血流动力学的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 478-480.

[7] 刘清泉. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[C]//中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2008 全国中西医结合危重病、急救医学学术会议学术论文集. 天津: 中国中西医结合学会, 2008: 8.

[8] ZHANG H, WAN Z, YAN X, et al. Protective effect of shenfu injection preconditioning on lung ischemia-reperfusion injury[J]. Exp Therap Med, 2016, 12(3): 1663-1670.

[9] 杨勇,任长虹,吴晓丹. 参附注射液对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. 天津中医药, 2014, 31(7): 436-439.

[10] 李爱华,李倩,白桂春,等. 参附注射液预处理对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1818-1820.

[11] YI L, ZHANG X, LIN P, et al. Effect of shenfu injection in the the treatment of septic shock patients: a multi-center, controlled, randomized, open-labeltrial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016(9): 256-265.

[12] 陈如杰,张明,潘利伟,等. 参附注射液对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸功能的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2461-2464.

[13] LI Y, WANG Y, LI J, et al. Protective effect of shenfu injection on kidney aganist ischemiareperfusion injury in rats[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2011, 42(1): 41-43.

[14] SUH S H, KIM C S, CHOI J S, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 965-972.

[15] BAGSHAW S M, GEORGE C, BELLOMO R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation [J]. Crit Care, 2008, 12(2): R47.

[16] YANG H, LIU L, GAO W, et al. Direct and comprehensive analysis of ginsenosides and diterpene alkaloids in Shenfu injection by combinatory liquid chromatography-mass spectrometri techniques [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 92(4): 13-21.

[17] 张仲林,钟玲,臧志和. 参附注射液的临床应用与药理作用研究[J]. 西南国防医药, 2008(3): 454-457.

[18] YUE H, PI Z, SONG F, et al. Studies on the aconitine-type alkaloids in the roots of Aconitum Carmichaeli Debx. by HPLC/ES- IMS/MSn [J]. Talanta, 2009, 77(5): 1800-1807.

[19] 仲艾芳,温建立,林宇斌,等. 乳酸、P(v-a) CO<sub>2</sub> 及 P(v-a) CO<sub>2</sub>/C(a-v) O<sub>2</sub> 在脓毒性休克早期液体复苏中的研究进展[J]. 系统医学, 2018, 3(1): 191-193.

[20] BHAT S R, SWENSON K E, FRANCIS M W, et al. Lactate clearance predicts survival among patients in the emergency department with severe sepsis [J]. West J Emerg Med, 2015, 16(7): 1118-1126.

(收稿日期:2019-03-13)