

- (2) 彭丽琨, 张翠香, 董宇莹, 等. 3-6 岁儿童反复发生上呼吸道感染的相关因素分析 (J). 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 149-152.
- (3) 石正英, 管建宏, 施益农. 儿童反复呼吸道感染 72 例致病因素分析 (J). 临床肺科杂志, 2017, 22(9): 1711-1713.
- (4) 姜永红, 薛征, 赵璧, 等. 上海市反复呼吸道感染儿童的体质分布与相关因素分析 (J). 世界中医药, 2018, 13(12): 3203-3207.
- (5) 李微娜, 贺媛媛, 郝恒瑞, 等. 血清维生素 A、D 与不同年龄段儿童反复呼吸道感染的相关性及危险因素分析 (J). 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 190-193.
- (6) 刘平辉, 孟微, 曲治权, 等. 牡丹江市学龄前儿童反复呼吸道感染现状及影响因素分析 (J). 中国公共卫生, 2017, 33(6): 1004-1007.
- (7) 李正兰, 吴萍, 李世芹, 等. 2~5 岁儿童反复发生上呼吸道感染影响因素分析 (J). 中国医药导报, 2019, 16(33): 88-91.
- (8) 陈晓君, 郭瑞娟, 曾丽森. 影响 3~6 岁儿童反复发生上呼吸道感染的相关因素分析 (J). 中国儿童保健杂志, 2018, 26(11): 1244-1247.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)12-0015-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.12.005

基于 Th17/Treg 免疫失衡研究茯苓四逆汤 对脓毒症心肌病患者的影响

黄亚秀 李少萍 黄永莲 陈冬杰 彭晓洪 王 评

〔北京中医药大学深圳医院（龙岗），广东 深圳 518172〕

〔摘要〕 **目的：**从辅助性 T 细胞 17 (Th17) / 调节性 T 细胞 (Treg) 免疫失衡角度研究茯苓四逆汤对脓毒性心肌病患者免疫调节的影响。**方法：**选取北京中医药大学深圳医院（龙岗）2018 年 3 月至 2021 年 2 月期间重症加强护理病房（ICU）收治的脓毒症合并脓毒性心肌病患者 56 例，使用随机数字表法随机分为对照组和观察组，各 28 例。对照组采用常规治疗，观察组在对照组基础上给予茯苓四逆汤口服，疗程 7 d。比较两组患者治疗前后的急性生理和慢性健康状况评分（APACHE- II）、全身感染相关器官功能衰竭评分（SOFA）、中医证候积分以及治疗前后白细胞介素-6（IL-6）、IL-10、肌钙蛋白 I（cTnI）、氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg，统计 ICU 停留时间及 28 d 病死率以及治疗总有效率。**结果：**观察组患者治疗总有效率为 82.14%，高于对照组的 71.14%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗前两组患者 IL-10、IL-6、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组患者的 IL-10、CD4⁺/CD8⁺ 均不同程度升高，IL-6、Th17/Treg 不同程度下降，且观察组患者 IL-10、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组，IL-6、Th17/Treg 低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗前两组患者的 cTnI、NT-proBNP 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组患者的 cTnI、NT-proBNP 水平均不同程度下降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。观察组患者 28 d 病死率为 5 例（17.86%），与对照组的 6 例（21.43%）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。观察组患者 ICU 住院时间为（6.84 ± 1.53）d，短于对照组的（8.25 ± 1.69）d，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论：**茯苓四逆汤能通过免疫调节，改善脓毒性心肌病患者的免疫失衡，抑制炎症反应，保护心肌，改善短期预后。

〔关键词〕 脓毒症心肌病；免疫失衡；茯苓四逆汤

〔中图分类号〕 R 541 〔文献标识码〕 B

Effect of Fuling Sini Decoction on Patients with Septic Cardiomyopathy Based on Th17/Treg Immune Imbalance

HUANG Ya-xiu, LI Shao-ping, HUANG Yong-lian, CHEN Dong-jie, PENG Xiao-hong, WANG Ping
(Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine (Longgang), Guangdong Shenzhen 518172)

〔Abstract〕 **Objective** Study on the effect of Fuling Sini Decoction on immune regulation of patients with septic

〔收稿日期〕 2021 - 04 - 11

〔基金项目〕 深圳市科创委计划项目资助课题（JCYJ20180302150228829）

〔作者简介〕 黄亚秀，男，主治医师，主要从事中医治疗危重症患者的救治工作。

cardiomyopathy from the perspective of Th17/Treg immune imbalance. **Method** 56 patients with septic cardiomyopathy were randomly divided into treatment group and control group 28 cases respectively. The control group was treated with routine treatment. The treatment group was given poring Sini Decoction orally on the basis of the control group for 7 days. The acute physiological and chronic health status scores (apache- II), systemic infection related organ failure score(sofa), TCM syndrome score were compared in the two groups before and after treatment. The IL-6, IL-10, cTnI, NT-proBNP, CD4⁺/CD8⁺, Th17/Treg were compared in the two groups before and after treatment. The ICU stay time and mortality rate at 28d were statistically analyzed. **Results** Seven days after treatment, the TCM symptom score, Apache- II score and SOFA score of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the improvement of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$); IL-10 and CD4⁺/CD8⁺ of the treatment group were significantly higher than those of the control group, while IL-6 and Th17/Treg of the treatment group were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, the cTnI and NT-proBNP levels of the two groups of patients were not statistically different ($P > 0.05$); after treatment, the cTnI and NT-proBNP levels of the two groups of patients decreased to varying degrees, and the observation group was lower than the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$).The 28-day case fatality rate of the observation group was 5 cases (17.86%), compared with 6 cases (21.43%) in the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).The length of ICU stay in the observation group was (6.84 ± 1.53) days, which was shorter than (8.25 ± 1.69) days in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Fuling Sini Decoction can improve immune imbalance, inhibit inflammatory reaction, protect myocardium and improve short-term prognosis of patients with septic cardiomyopathy through immune regulation.

(Key Words) Septic cardiomyopathy; Immue imbalance; Fuling Sini Decoction

脓毒症是因感染引起宿主免疫失衡而出现危及生命的器官功能障碍。其具有高发病率、高死亡率,在危重症疾病中其死亡率占首位,是全球急危重症领域急需解决的重大问题。尽管国际上脓毒症相关指南不断更新完善,早期集束化治疗进一步优化,但其病死率并无明显下降。脓毒症发病机制复杂,既往认为过度炎症反应为脓毒症主要的病理变化,但经过多年以抗炎为主要治疗手段的临床研究证实发现其未能改善脓毒症死亡率^[1]。近年研究认为免疫失衡是脓毒症发生发展过程中的重要机制,且其与病情预后密切相关,是导致脓毒症患者死亡的主要因素^[2]。因此,免疫调节治疗在脓毒症的治疗中起到十分重要的作用,目前已成为脓毒症研究新方向并受到高度关注。中医药在治疗脓毒症方面有多成分、多靶点、多作用等优势,成为目前脓毒症免疫调节治疗的热点。相关研究表明茯苓四逆汤对脓毒症大鼠心肌损伤模型有心肌保护和改善免疫麻痹作用^[3-4],但具体免疫调节途径及靶点尚未明确。基于辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)免疫失衡,本研究组深入探讨了茯苓四逆汤对脓毒性心肌病患者免疫失衡的影响,旨在为临床治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2018年3月至2021年2月期间重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)收治的脓毒症合并脓毒性心肌病患者56例,使用随机数字表法随机分为对照组和观察组,各28例。对照组28例,男15例,女13例,年龄32~75岁,平均年龄(55.96 ± 7.49)岁,病程3~20 d,平均病程(6.72 ± 2.42) d;观察组28例,男14例,女14例,

年龄30~74岁,平均病程(56.34 ± 7.64)岁,病程4~20 d,平均病程(6.67 ± 2.49) d。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 (1)脓毒症诊断标准参照2016脓毒症3.0诊断标准:感染+器官功能障碍(全身感染相关器官功能衰竭评分(sepsis-related organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分)。(2)脓毒性心肌病诊断标准:脓毒症基础上合并有左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 0.55 ;肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI) $> 0.03 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,伴左或右心室扩张。

1.2.2 纳入标准 (1)符合脓毒症、脓毒性心肌病诊断标准;(2)年龄18~80岁;(3)患者及家属均对本研究知情同意。

1.2.3 排除标准 (1)ICU生存时间 $\leq 48 \text{ h}$ 者;(2)合并原发性器官功能障碍终末期者;(3)合并妊娠或哺乳期妇女;(4)合并免疫缺陷性疾病。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予标准西医治疗,包括液体复苏,早期抗菌药物使用,血管活性药物、营养支持、机械通气、肾脏替代治疗等,治疗7 d。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上联合使用茯苓四逆汤,组方:茯苓30 g,干姜12 g,人参10 g,附子12 g,炙甘草15 g。中药饮片由粤药公司提供,由本院药剂科煎煮,1剂 $\cdot \text{d}^{-1}$,水煮取汁300 mL $\cdot \text{剂}^{-1}$,100 mL $\cdot \text{次}^{-1}$,间隔8 h分3次口服或鼻饲,连服7 d。

1.4 评价指标

1.4.1 中医证候积分 依据《中药新药临床研究指导原

则》^[5]的中医症候积分,采用症状体征等级积分法,将心悸、胸闷、气促、四肢厥冷、浮肿、少尿等症状按无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 分,记录治疗前后症候积分。中医疗效评价:(1)痊愈:证候积分减少≥95%;(2)显效:中医证候积分减少≥70%且<95%;(3)有效:证候积分减少≥30%且<70%;(4)无效:症状无改善甚或加重,证候积分减少<30%。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 病情及预后指标评估 记录治疗前后两组患者的急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE- II)、SOFA 评分,以上评分越高代表病情越严重;记录两组患者 28 d 死亡率、ICU 停留时间。

1.4.3 免疫学、炎症因子指标检测 治疗前、治疗后第 7 天晨起采静脉血 5 mL,应用美国 BD 公司 FACSCalibu 流式细胞仪检测外周血 CD4⁺、CD8⁺、Th17/Treg;另取静脉血 3 mL,离心分离血清后,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、IL-6。具体操作均按照试剂盒说明书进行。

1.4.4 心肌损伤标志物检测 治疗后第 7 天晨起采静脉血,分离血清,采用 ELISA 法检测血清 cTnI、氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP),具体按试剂盒说明书执行相关操作。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效率比较

观察组患者治疗总有效率为 82.14%,高于对照组的 71.43%,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗总有效率比较 (n = 28, 例)

Table with 5 columns: 组别, 痊愈, 显效, 有效, 无效, 总有效率/%. Data for 对照组 and 观察组.

与对照组比较, ^a*P* < 0.05

2.2 两组患者治疗前后中医症候积分、APACHE- II、SOFA 评分比较

治疗前两组患者的中医症候积分、APACHE- II、SOFA 评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后两组患者的中医症候积分、APACHE- II、SOFA 评分均有不同程度下降,且观察组患者的中医症候积分、APACHE- II、SOFA 评分均低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),

见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症候积分、APACHE- II、SOFA 评分比较 (n = 28, $\bar{x} \pm s$, 分)

Table with 5 columns: 组别, 时间, APACHE- II, SOFA, 症候积分. Data for 对照组 and 观察组 at 治疗前 and 治疗后.

与同组治疗前比较, ^b*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^c*P* < 0.05 注: APACHE- II 一急性生理和慢性健康状况评分; SOFA 一全身感染相关器官功能衰竭评分

2.3 两组患者治疗前后 IL-10、IL-6、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 水平比较

治疗前两组患者 IL-10、IL-6、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后两组患者的 IL-10、CD4⁺/CD8⁺ 均不同程度升高,IL-6、Th17/Treg 不同程度下降,且观察组患者 IL-10、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,IL-6、Th17/Treg 低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 IL-10、IL-6、CD4⁺/CD8⁺、Th17/Treg 水平比较 (n = 28, $\bar{x} \pm s$)

Table with 5 columns: 组别, 时间, IL-10 /ng · L⁻¹, IL-6 /ng · L⁻¹, CD4⁺/CD8⁺ /%, Th17/Treg /%. Data for 对照组 and 观察组 at 治疗前 and 治疗后.

与同组治疗前比较, ^d*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^e*P* < 0.05 注: IL-10 一白细胞介素-10

2.4 两组患者心肌损伤标志物比较

治疗前两组患者的 cTnI、NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后两组患者的 cTnI、NT-proBNP 水平均有不同程度下降,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 4。

表 4 两组患者心肌损伤标志物比较 (n = 28, $\bar{x} \pm s$)

Table with 4 columns: 组别, 时间, cTnI/ng · mL⁻¹, NT-proBNP/pg · mL⁻¹. Data for 对照组 and 观察组 at 治疗前 and 治疗后.

与同组治疗前比较, ^f*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^g*P* < 0.05 注: cTnI 一肌钙蛋白 I; NT-proBNP 一氨基末端脑钠肽前体

2.5 两组患者预后指标的比较

观察组患者 28 d 病死率为 5 例(17.86%),与对照组的 6 例(21.43%)比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。观察组患者 ICU 住院时间为(6.84 ± 1.53) d,短于对照组的(8.25 ± 1.69) d,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

3 讨论

早期对脓毒症发病机制的研究认为,持续放大的全身炎症反应是引起脓症患者死亡的主要原因,但随着对脓毒症发病机制的相关研究逐渐深入,更多的学者认识到免疫失衡始终贯穿脓毒症的发生发展过程中,主要表现为机体固有免疫和获得性免疫细胞数量的减少及功能障碍。

研究指出,脓毒性心肌病患者其病情的严重程度与IL-17、IL-6等炎症因子水平密切相关,该炎症因子可以损伤血管内皮细胞,增加心肌细胞通透性,导致心肌损伤,甚至可引起休克^[6]。本研究发现,观察组IL-10、CD4⁺/CD8⁺较对照组上升明显,而IL-6、Th17/Treg较对照组下降明显,这与朱亮等^[7]的研究是一致的。Th17细胞与Treg细胞皆属于CD4⁺T细胞,Th17细胞能产生IL-17、转化生长因子-β、IL-6等多种促炎细胞因子,其中以分泌IL-17为主,参与机体促炎反应。Treg以分泌IL-10等抑炎因子为主,具有免疫抑制性作用。Th17细胞和Treg细胞之间在分化上互相影响、在功能上相互拮抗,共同维持机体免疫状态的相对稳定,使机体处于复杂的免疫平衡状态。Th17在脓毒症中有“双向调节”作用,Th17的适当反应对机体有保护性作用,而Th17的过度反应则导致炎症损伤,增加病死率^[8]。研究表明Treg能导致脓毒症的免疫抑制,且Treg活性及数量与脓毒症严重程度成正比^[9]。Th17/Treg比值的改变都提示脓毒症后期存在严重的免疫功能紊乱,若这种免疫功能紊乱不能被纠正,则可能出现院内感染和多器官功能衰竭的风险增加^[10]。

NT-proBNP作为诊断左室舒张功能障碍独立预测因素,同样被认为是脓毒性心肌病的生物标志物,其水平与脓毒性心肌病病情密切相关^[11]。研究报道脓毒性心肌病患者cTnI的升高与心肌细胞损伤程度及病情的危重程度正相关^[12]。本研究发现通过调节Th17/Treg免疫失衡,在改善炎症因子同时,心肌损伤标志物同样得到相应改善,且相关病情的危重程度评分下降,与上述研究结果相符。

《伤寒论》少阴病篇:“少阴之为病,脉微细,但欲寐也”,其证候与脓毒性心肌病临床症状十分相像。本病以喘促、四肢逆冷浮肿、脉沉细或脉微欲绝等少阴证候多见,其病机为邪毒内蕴,阴阳耗损,瘀结水留,以致变证迭起。正如刘清泉认为:脓毒性心肌病不外乎毒蕴正虚、饮停瘀阻等因素互为因果而致病^[13],其核心病机为阳气亏虚,饮停瘀阻。传统认为脓毒症基本病机为热毒内蕴,治疗以清热解毒凉血治法,然未取得良效。事实上脓症患者多死于休克、脏器衰竭等,其本质病机为阳气衰微、气阴耗厥、瘀结水停。因此,脓毒性心肌病中医治疗应予益气回阳、利水育阴为法。茯苓四逆汤源于《伤寒论》,组方为附子、干姜、炙甘草、人参、茯苓等,具有回阳救阴利水功效。方中以四逆汤为方底,有温补肾阳、益气固脱之功。加用人参大补元气,助四逆汤复脉固脱,滋阴合阳;合大剂量茯苓可化气利水、健中宁心。茯苓四逆汤旨在扶阳,以温补元阳,降除水气取效。本研究结

果发现,茯苓四逆汤能改善脓症患者免疫紊乱、提高免疫功能、改善缩短预后。在改善中医证候同时,能提高中医疗效。

综上所述,茯苓四逆汤可以提高脓毒性心肌病患者的中医疗效、改善病情预后,其机制可能是通过调节Th17/Treg免疫平衡,抑制脓毒性心肌病过度炎症反应、保护心肌,改善脓毒性心肌病患者短期预后。

〔参考文献〕

- (1) Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. (J). *Critical Care Medicine*, 2013, 41(5): 1167-1174.
- (2) 蒋政宇, 卞金俊, 邓小明. 免疫反应代谢调控: 脓毒症研究的新方向 (J). *中华危重病急救医学*, 2019, 31(1): 122-125.
- (3) 王评, 彭晓洪, 黄永莲, 等. 茯苓四逆汤对老年脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用 (J). *中国老年学杂志*, 2020, 40(8): 1723-1727.
- (4) 王评, 彭晓洪, 黄亚秀, 等. 茯苓四逆汤对脓毒症大鼠心肌损伤及免疫麻痹的干预作用 (J). *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27(1): 88-91.
- (5) 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (M). 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- (6) 王华柱, 陈建丽, 徐艳霞, 等. 脓毒症及脓毒性休克大鼠脑细胞TLR4和TNF-α的表达及细胞凋亡研究 (J). *贵州医药*, 2018, 42(1): 3-5.
- (7) 朱亮, 奚耀, 赵雷, 等. 升降散对脓症患者Th17/Treg失衡及相关调节因子的干预作用 (J). *临床急诊杂志*, 2017, 18(6): 406-410.
- (8) Greenberg JA, Hrusch CL, Jaffery MR, et al. Distinct T-helper cell responses to *Staphylococcus aureus* bacteremia reflect immunologic comorbidities and correlate with mortality (J). *Crit Care*, 2018, 22(1): 1123-1130.
- (9) 陈隆望, 邱俏檬, 连洁, 等. microRNA-10a对脓毒症小鼠脾脏CD4⁺CD25⁺Treg免疫功能的影响 (J). *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2): 152-158.
- (10) Gupta DL, Bhoi S, Mohan T, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis (J). *Cytokine*, 2016, 21(88): 214-221.
- (11) Wang JF, Ji WL, Xu ZQ, et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with Sepsis (J). *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 154-156.
- (12) Cheng H, Fan WZ, Wang SC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study (J). *Journal of Critical Care*, 2015, 30(3): 654.e9-14.
- (13) 刘清泉, 陈腾飞. 中医急诊临床三十年 - 刘清泉大剂救治重症经验选录 (M). 北京: 中国中医药出版社, 2015: 35-38.