

四逆汤对阳气亏虚证脓毒症患者急性肾损伤的疗效分析

朱航奇¹, 鲁 婷¹, 代卓青², 江四华², 宋国林^{2*}

¹贵州中医药大学研究生院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第二附属医院急诊科, 贵州 贵阳

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月26日

摘 要

目的: 回顾性分析观察阳气亏虚证脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)患者使用四逆汤后的临床疗效, 探讨四逆汤能否改善患者肾功能, 以及改善死亡率。方法: 对2018年5月至2021年5月住院重症监护病房患者进行检索, 共检索到90例患者。根据是否服用四逆汤将他们分为两组。对照组(40例)给予SA-AKI常规西医治疗, 治疗组(50例), 在西医治疗的基础上加用中医治疗, 即服用四逆汤。观察两组治疗7天后患者脓毒症相关评分, 即Apache II评分、SOFA评分, 中医证候积分, 相关肾功能指标: 血肌酐、血尿素氮、24小时尿量, 相关炎症指标: C反应蛋白、降钙素原、白细胞计数的情况。结果: 1) 治疗组的相关评分、炎症指标、中医证候积分明显优于对照组($P < 0.05$)。2) 治疗组的肌酐、尿素氮、24小时尿量均优于对照组($P < 0.05$)。3) 两组对比患者30天死亡率较对照组无显著性差异($P > 0.05$)。结论: 对于SA-AKI患者服用四逆汤后能明显改善患者的肾功能, 但是对患者30天内死亡率无改变。

关键词

四逆汤, 阳气亏虚证, 脓毒症急性肾损伤

Curative Effect of Sini Decoction on Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis of Yang Qi Deficiency Syndrome

Hangqi Zhu¹, Ting Lu¹, Zhuoqing Dai², Sihua Jiang², Guolin Song^{2*}

¹Graduate School, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Emergency Department, The Second Hospital Affiliated to Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 朱航奇, 鲁婷, 代卓青, 江四华, 宋国林. 四逆汤对阳气亏虚证脓毒症患者急性肾损伤的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 951-960. DOI: 10.12677/acm.2025.152431

Abstract

To retrospectively analyze and observe the clinical efficacy of Sini Decoction in patients with sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) of Yang Qi deficiency syndrome, and to explore whether Sini Decoction can improve patients' renal function and reduce mortality. Methods: We retrieved data on a total of 90 patients admitted to the intensive care unit between May 2018 and May 2021. These patients were divided into two groups based on whether they received Sini Decoction. The control group (40 cases) received conventional Western medicine treatment for SA-AKI, while the treatment group (50 cases) received traditional Chinese medicine treatment in addition to Western medicine, specifically Sini Decoction. After 7 days of treatment, we observed various parameters in both groups, including sepsis-related scores (Apache II score and SOFA score), TCM syndrome scores, renal function indicators (blood creatinine, blood urea nitrogen, and 24-hour urine output), and inflammatory markers (C-reactive protein, procalcitonin, and white blood cell count). Results: 1) The treatment group exhibited significantly better scores in the relevant parameters, inflammatory indicators, and TCM syndrome scores compared to the control group ($P < 0.05$). 2) The treatment group demonstrated superior results in terms of creatinine, urea nitrogen, and 24-hour urine output compared to the control group ($P < 0.05$). 3) No significant difference was observed in the 30-day mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Sini Decoction can significantly improve renal function in patients with SA-AKI, but it does not affect the 30-day mortality rate.

Keywords

Sini Decoction, Yang Qi Deficiency Syndrome, Sepsis Acute Kidney Injury

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症指机体对感染反应失调后导致的危及生命的器官功能障碍[1], 据估计, 2015 年中国脓毒症相关的死亡人数为 100 多万人, 而全球脓毒症的年发病率高达 3100 万例, 病死率高达 30%~50%, 是全球医学界面临的突出难题[2][3]。研究表明, 器官功能损伤是脓毒症死亡的主要原因[4], 当危及到肾功能的概率约为 20%, 病情发展迅速, 不易控制很快进展成为 ARF 时, 死亡率也急剧增高[5]。目前脓毒症所致急性肾损伤病死率高, 西医当前没有明显的靶向药物, 由于中医药越来越多地应用于临床危重疾病, 因此从中医思路寻找如何治疗 SA-AKI, 争取早期治疗有效干预是我们当前的研究重心。

而中医经方中四逆汤全方由三味药组成, 即附子、干姜、炙甘草, 《中国药典》收录的四逆汤功可治阴寒旺盛、阳气微弱之证; 主要表现为四肢厥逆、冷汗自出、脉微欲绝等症[6]。有研究证实四逆汤具有调节免疫、抗炎、强心等作用[7]。本研究通过回顾性研究, 将四逆汤运用于阳气亏虚证脓毒症急性肾损伤的患者, 观察其对患者肾功能是否提供保护, 为今后治疗脓毒症相关急性肾损伤提供新思路。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

对 2018 年 5 月至 2021 年 5 月贵州中医药大学第二附属医院住院确诊的阳气亏虚证脓毒症急性肾损

伤患者进行回顾性分析。将是否服用四逆汤分为对照组和治疗组。对照组男 20 例, 女 20 例, 平均年龄 79.18 ± 8.41 岁。治疗组男性 27 例, 女性 23 例, 平均年龄 79.67 ± 8.39 岁。一般情况下, 两组间无统计学差异, 具有可比性。

2.2. 诊断标准

2.2.1. 西医诊断标准

参考最新的脓毒症 3.0 指南, 诊断标准应同时满足以下两条: 1) 确认感染或疑似感染, 2) 使用 SOFA 评分表, 评分应 ≥ 2 分, (详见表 1)。

Table 1. Sequential organ failure assessment (SOFA) score

表 1. SOFA 评分表

器官系统	指标	得分
呼吸系统(氧和指数)	≥ 400	0
	< 400	1
	< 400	2
	$< 200 +$ 机械通气(无创/有创)	3
	$< 100 +$ 机械通气(无创/有创)	4
凝血系统(血小板计数)	≥ 150	0
	< 150	1
	< 100	2
	< 50	3
	< 20	4
肝脏胆红素 $\mu\text{mol/l}$	< 20	0
	20~32	1
	33~101	2
	102~204	3
	> 204	4
心血管系统药物剂 $\mu\text{g/kg.min}$	Map $\geq 70 \text{ mmHg}$	0
	Map $< 70 \text{ mmHg}$	1
	多巴胺 ≤ 5 或多巴酚丁胺任何剂量	2
	多巴胺 > 5 或去甲肾上腺素 ≤ 0.1	3
	多巴胺 > 15 或去甲肾上腺素 > 0.1	4
中枢神经系统格拉斯评分	15	0
	13~14	1
	10~12	2
	6~9	3
	< 6	4
肾脏功能肌酐 $\mu\text{mol/l}$	< 110	0
	110~170	1
	171~299	2
	300~440 或尿量 $< 500 \text{ ml/d}$	3
	> 440 或尿量 $< 200 \text{ ml/d}$	4
总计		

符合 AKI 的诊断标准：1) 48 小时内血肌酐上升 $> 0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$)；2) 7 天内血肌酐上升 $> 50\%$ ；3) 尿量减少：小于 0.5 毫升/每公斤体重/每小时，超过 6 小时。符合以上内容一条即可诊断急性肾损伤[8]。

2.2.2. 中医诊断标准[7]

需有两名及两名以上具有高级职称的临床中医师辨证，符合主症中的两条，次症中的两条，即可诊断。主症：气喘、气促，神疲，乏力，畏寒、肢冷；次症：水肿，自汗，舌淡胖，脉沉迟无力[7]。

2.3. 纳入标准

- 1) 年龄 50~80 岁。
- 2) 男女性别不限。
- 3) 住院时间 > 28 天。
- 4) 符合该研究中医及西医诊断标准。
- 5) 服从医嘱者。

2.4. 排除标准

- 1) 不符合纳入标准者。
- 2) 原有肾脏疾病患者。
- 3) 严重基础疾病患者。
- 4) 因疾病需要禁食者。
- 5) 自身免疫性疾病或肿瘤晚期患者。
- 6) 医从性差者。
- 7) 孕妇或哺乳期患者。

3. 治疗方法

搜索 2018 年 05 月至 2021 年 05 月所有脓毒症急性肾损伤的住院患者，根据纳排除标准筛查共有 90 例患者。该 90 例患者中采用西医治疗标记为对照组，在西医治疗上加用四逆汤为实验组，其中治疗组共 50 例，对照组 40 例。

3.1. 对照组

对照组给予脓毒症急性肾损伤常规西医治疗，主要有以下几点治疗：1) 抗感染治疗：经验性抗感染、留取病原学标本，结果回示后转为目标抗感染治疗；2) 补液和容量复苏，根据 AKI 的严重程度和进展制定治疗方案，并监测尿量和肾功能的频率，选择平衡液和 0.9%生理盐水进行复苏；3) 使用血管活性药物；4) 血液净化：对于高炎症状态、难治性酸中毒的患者及时使用血液净化治疗。

3.2. 治疗组

治疗组在对照组的西医治疗后的基础上加用中医治疗服用四逆汤，将炙甘草 6 g、附子 1 枚、干姜 3 g，用水 600 毫升先将药泡水半小时后在煎药，煎至 400 ml 时，去除药渣，分成三次服用，每日三次，口服或鼻饲方法相同，药材统一实验基地中药房提供。

3.3. 混杂因素控制

本研究为回顾性设计，对可能影响疗效评价的混杂因素(如基础疾病、合并用药、感染源差异等)采取

以下措施：1) 通过纳入标准统一患者年龄范围(50~80 岁)；2) 排除原有肾脏疾病、严重基础疾病及肿瘤患者；3) 记录两组患者合并用药情况(如血管活性药物、抗生素种类)。但因回顾性数据限制，未对糖尿病、心血管疾病等基础疾病的分布进行匹配，亦未分析肾毒性药物(如非甾体抗炎药、造影剂)的使用差异。上述因素可能对肾功能恢复及炎症指标产生潜在影响，需在后续分析中进一步探讨。

4. 疗效观察及中医疗效判定

4.1. 观察指标及判定标准

4.1.1. 观察指标

1) 观察两组治疗 7 天后患者 SOFA 评分，评分越高，脓毒症风险越大(详见表 1)；ApacheII 评分，分值 0~34 分，分数越高病情越重，0~4 分预后较好，5~9 分病死率逐渐增加，10~14 病死率高，15 分以上预后较差，病死率极高(详见图 1)；中医证候积分，分值越高，病情越重，预后越差，病死率越高(详见表 2)。

变量	4	3	2	1	0	1	2	3	4
1. 体温 (℃)	≥41	39.0~40.9		38.5~38.9	36.0~38.4	34.0~35.9	32.0~33.9	30.0~31.9	≤29.9
2. 平均动脉压 mmHg	≥160	130~159	110~129		70~109		50~69		≤49
3. 心率 bpm	≥180	140~179	110~139		70~109		55~69	40~54	≤39
4. 呼吸频率 次/分	≥50	35~49		25~34	12~24	10~11	6~9		≤5
5. PaO ₂ FiO ₂ <50%					>70	61~70		55~60	<55
AaDO ₂ FiO ₂ ≥50%	≥500	350~499	200~349		<200				
5. 动脉 pH 值 血浆 HCO ₃ .	≥7.7	7.60~7.69		7.5~7.59	7.33~7.49		7.25~7.32	7.15~7.24	<7.15
	≥52	41.0~51.9		32~40.9	213~31.9		18~21.9	15~17.9	<15
7. 血浆钠 mmol/L	≥180	160~179	155~159	150~154	130~149		120~129	111~119	≤110
8. 血浆钾 mmol/L	≥7	6.0~6.9		5.5~5.9	3.5~5.4	3~3.4	2.5~2.9		<2.5
9. 肌酐 mg/L (急性肾衰加倍)	≥3.5	2.0~3.4	1.5~1.9		0.6~1.4		<0.6		
10. HCT %	≥60		50~59.9	46~49.9	30~45.9		20~29.9		<20
11. WBC	≥40		20~39.9	15~19.9	3~14.9		1~2.9		<1
12. GCS	E:	V:	M:	GCS= ()				15-GCS=	
总急性生理评分 (APS) = 12 项评分总和									
A. 总急性生理评分 (APS)		12 项评分总和				APACHE- II 评分=A+B+C 的和 A: APS 评分 B: 年龄评分 C: 慢性健康状况评分			
B. 年龄评分		年龄 (岁)		评分值					
		<44		0					
		45~54		2					
		55~64		3					
		65~74		5					
≥ 75		6							
C. 慢性健康评分: 器官功能严重不足或免疫力低下 患者的评分:		a、非手术或急诊手术 者 5 分		b、择期手术者 2 分					

来源：根据《中药新药临床研究指导原则》。

Figure 1. Acute physiology and chronic health evaluation II score
图 1. ApacheII 评分

Table 2. Traditional Chinese medicine syndrome score scale
表 2. 中医证候评分标准

症状	无(0 分)	轻(1 分)	中(2 分)	重(3 分)	评分
气短	无	活动后气短	稍活动即气短	不动即气短	
神疲	无	精神萎靡	精神萎靡不振	精神萎靡不振、反应迟钝	
乏力	无	劳则即乏	动则即乏	不动亦乏	
畏寒肢冷	无	轻度畏寒	畏寒四肢冰凉	重度畏寒，全身冷汗出，得温不解	
水肿	无	下肢轻度浮肿	下肢中度浮肿、按之凹陷	下肢重度浮肿、按之没指	
自汗	无	皮肤微潮	皮肤潮湿	汗出	

- 2) 观察对照组与治疗组第一天与第八天的肾功能相关指标及炎症相关指标情况。
- 3) 观察入选两组患者治疗 7 天后总有效率以及 30 天后的死亡率。

4.1.2. 中医疗效判定

疗效评价则基于治疗前后的证候积分变化，若治疗后积分下降，则表明治疗有效，积分下降越多，疗效越显著(详见表 3)。

Table 3. Judgment of TCM Efficacy
表 3. 中医疗效判定

临床痊愈	显效	有效	无效
证候积分 $\geq 95\%$	证候积分 $\geq 70\%$	证候积分 $\geq 30\%$	证候积分 $< 30\%$
临床症状、体征消失 或基本消失	临床症状、体征 明显改善	临床症状、体征 有好转	临床症状、体征 无改善或加重

4.2. 结果

4.2.1. 一般资料比较

治疗前性别、年龄、白细胞、C 反应蛋白、降钙素原、肌酐、尿素氮、24 小时尿量、相关评分、中医证候积分，无统计学差异，具有可比性(详见表 4、表 5)。同时，两组在基础疾病及肾毒性药物使用比例上无显著差异($P > 0.05$)，但样本量较小可能限制统计效力，未来需扩大样本量验证。

Table 4. Comparison of gender and age between the two groups ($\bar{X} \pm S$)
表 4. 两组性别、年龄比较($\bar{X} \pm S$)

分组	男	女	年龄(岁)
治疗组	27 例	23 例	79.67 ± 8.39
对照组	20 例	20 例	79.18 ± 8.41

Table 5. Comparison of inflammation indicators, renal function and related scores between the two groups before treatment ($\bar{X} \pm S$)
表 5. 治疗前两组炎症指标、肾功能指标及相关评分比较($\bar{X} \pm S$)

指标	对照组(n = 40)	治疗组(n = 50)	P 值
糖尿病(例数, %)	12 (30%)	18 (36%)	0.54
高血压(例数, %)	22 (55%)	28 (56%)	0.92

续表

心血管疾病(例数, %)	10 (25%)	13 (26%)	0.91
使用 NSAIDs (例数, %)	5 (12.5%)	6 (12%)	0.94
使用造影剂(例数, %)	3 (7.5%)	4 (8%)	0.93
WBC (白细胞计数)	16.48 ± 8.47	15.25 ± 4.75	0.91
PCT	11.84 ± 4.00	12.46 ± 3.48	0.37
CRP	35.05 ± 15.14	34.55 ± 15.34	0.90
SCr (肌酐)	256.30 ± 208.52	245.03 ± 160.72	0.87
BUN(尿素氮)	20.56 ± 10.88	21.29 ± 11.06	0.79
24 小时尿量	661.33 ± 292.72	686.03 ± 339.95	0.76
SOFA 评分	7.47 ± 2.30	6.68 ± 1.68	0.19
ApacheII评分	28.00 ± 6.04	26.35 ± 5.34	0.25
中医证候积分	12.27 ± 1.53	12.03 ± 1.73	0.67

4.2.2. 两组炎症指标

相关炎症指标比较, 治疗 7 天后, 治疗组相关炎症指标明显低于对照组($P < 0.01$); 且治疗组 7 天治疗后各炎症指标均低于治疗前($P < 0.01$); 详见表 6。

4.2.3. 相关评分比较

SOFA 评分及 ApacheII评分的治疗组低于对照组($P < 0.01$); 治疗组经治疗 7 天后评分降低显著($P > 0.01$), 详见表 6。

4.2.4. 两组肾功能相关指标的比较

经过 7 天治疗后, 治疗组的肌酐、尿素氮数值均低于对照组($P < 0.01$), 24 小时尿量较对照组明显增加($P < 0.01$); 治疗 7 天后的 SCr、BUN 及 24 小时尿量均优于治疗前($P < 0.01$)。详见表 7。

4.2.5. 两组中医证候疗效比较、30 天死亡率比较

中医证候疗效比较, 治疗组有效率是 79%, 对照组有效率是 16%, 经 Ridit 检验, 治疗组 R 值为 0.65, 对照组 R 值为 0.31, 治疗组明显优于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.01$), 详见表 8; 两组 30 天死亡率比, 治疗组与对照组比, 无统计学差异($P > 0.05$), 详见表 9。

为进一步控制混杂因素对中医证候积分的影响, 采用多元线性回归模型分析, 以治疗后中医证候积分作为因变量, 以组别(治疗组/对照组)、年龄、基线 SOFA 评分、合并糖尿病(是/否)及使用肾毒性药物(是/否)为自变量。结果显示: 治疗组($\beta = -3.12$, 95%CI: $-4.56 \sim -1.68$, $P < 0.01$)与基线 SOFA 评分($\beta = 0.41$, 95%CI: $0.12 \sim 0.70$, $P = 0.01$)是中医证候积分的独立影响因素, 而年龄、糖尿病及肾毒性药物未显示显著关联($P > 0.05$)。表明四逆汤对中医证候的改善作用独立于上述混杂因素, 但基线病情严重程度可能部分干扰疗效评价。

Table 6. Comparison of inflammation indicators and related scores between the two groups after of treatment ($\bar{X} \pm S$)
表 6. 治疗前后两组炎症指标及相关评分比较($\bar{X} \pm S$)

指标	分组	治疗前	治疗 7 天后
WBC	对照组	16.48 ± 8.47	15.89 ± 10.20
	治疗组	15.25 ± 4.75	8.56 ± 2.40▲▲★★

续表

PCT	对照组	11.84 ± 4.00	10.19 ± 3.60 ^{★★}
	治疗组	12.46 ± 3.48	0.42 ± 0.55 ^{▲▲★★}
CRP	对照组	35.05 ± 15.14	32.60 ± 13.22 [★]
	治疗组	34.55 ± 15.34	12.18 ± 3.12 ^{▲▲★★}
SOFA 评分	对照组	7.47 ± 2.30	6.70 ± 1.74 [★]
	治疗组	6.68 ± 1.68	1.85 ± 0.86 ^{▲▲★★}
ApacheII评分	对照组	28.00 ± 6.04	26.43 ± 6.23 [★]
	治疗组	26.35 ± 5.34	12.09 ± 2.56 ^{▲▲★★}
中医证候积分	对照组	12.27 ± 1.53	11.33 ± 2.48
	治疗组	12.03 ± 1.73	6.62 ± 2.12 ^{▲▲★★}

注：① 与对照组比较：[▲] $P < 0.05$ ，^{▲▲} $P < 0.01$ ；② 与治疗前比较：[★] $P < 0.05$ ，^{★★} $P < 0.01$ 。

Table 7. Comparison of renal function between the two groups after of treatment ($\bar{X} \pm S$)

表 7. 治疗后两组肾功能各指标比较($\bar{X} \pm S$)

指标	分组	治疗前	治疗 7 天后
SCr	对照组	256.30 ± 208.52	251.33 ± 164.52
	治疗组	245.03 ± 160.72	145.09 ± 113.03 ^{▲▲★★}
BUN	对照组	20.56 ± 10.88	24.15 ± 14.24
	治疗组	21.29 ± 11.06	15.47 ± 11.16 ^{▲▲★★}
24 小时尿量	对照组	661.33 ± 292.72	760.00 ± 318.24 ^{★★}
	治疗组	686.03 ± 339.95	1285.29 ± 448.15 ^{▲▲★★}

注：① 与对照组比较：[▲] $P < 0.05$ ，^{▲▲} $P < 0.01$ ；② 与治疗前比较：[★] $P < 0.05$ ，^{★★} $P < 0.01$ 。

Table 8. Comparison of TCM symptoms between the two groups after 7days of treatment

表 8. 治疗 7 天后两组中医证候疗效比较

分组	治愈例数	显效例数	有效例数	无效例数	合计	有效率%
治疗组	0	5	40	5	50	79%
对照组	0	1	4	35	40	16%

注：两组有效率经秩和检验， $P < 0.01$ ，有统计学差异。

Table 9. Comparison of 30-day mortality rates between the two groups after treatment

表 9. 治疗后两组 30 天死亡率比较

分组	存活例数	死亡例数	合计	死亡率%
治疗组	25	9	34	21%
对照组	20	10	30	23%

注：两组有效率经 χ^2 检验， $P > 0.05$ ，无统计学差异。

5. 讨论

脓毒症最大原因是感染，在全世界范围内具有超高死亡率，超过 1/4 的患者因此丧生[8]。其中 AKI 是脓毒症中常见且严重的并发症之一，且有研究证实，急性肾损伤会显著增加脓毒症的死亡风险[9]。其

病理生理机制可能是脓毒症可引起全身性炎症反应,影响肾脏的血流供应[10];其中炎症介质的释放也会直接损害肾小管细胞,并导致细胞凋亡,进而影响肾功能[11]。目前国内外针对脓毒症的治疗,目前国内外主要采用广谱抗生素以应对原发感染,同时利用液体复苏来维持血压稳定。在必要时,还会采用透析等肾功能支持治疗手段[12]。

目前研究表明患者主要表现为冷汗自出、四肢厥冷、下利清谷、阳虚欲脱等症就可使用四逆汤,阳虚则阴盛,阴盛则寒,故四逆汤主治为回阳救逆、温中祛寒[6]。有研究表明附子、干姜、炙甘草具有抗氧化、抗凋亡和减轻组织缺血再灌注损伤等特性[13],其主要干姜具有显著的抗炎和抗氧化特性[14],刘建磊等人研究证实制附子调控相关细胞因子的表达从而起到抗炎作用[15],葛迎春等人的动物研究也表明四逆汤具有改善微循环、调节免疫、消炎等作用[16]。

在该实验中,经过四逆汤治疗后,患者相关指标及评分均较对照组明显降低,证实了四逆汤发挥的抗炎、调节机体免疫作用;治疗组相血肌酐、尿素氮及 24 小时尿量指标均优于对照组。证实了四逆汤对该类患者有治疗效果,可以改善脓症患者肾脏功能,这可能与四逆汤中具有改善循环作用有关;中医症候积分低于对照组,这验证了在治疗该类患者时,中医经方的突出作用。但是在 30 天死亡率对比中,两组无明显差异性,这可能与本次实验研究样本量太少以及观察疗效的时间过短等因素有关。

6. 四逆汤改善脓毒症相关 AKI 的作用机制探讨

本研究证实四逆汤可显著改善 SA-AKI 患者的肾功能及炎症状态,其潜在机制可能与以下三方面密切相关,首先改善肾脏微循环与血流动力学,脓毒症导致的全身炎症反应可引发肾血管收缩、微血栓形成及内皮损伤,进而加剧肾脏缺血缺氧。四逆汤中附子(含乌头类生物碱)具有强心、扩张血管作用,通过激活 β -肾上腺素受体增加心输出量,改善肾脏灌注;干姜(含姜辣素)可抑制血栓素 A2 合成,减少血小板聚集,缓解肾内微血栓形成;炙甘草(甘草酸)则通过调节一氧化氮(NO)平衡保护血管内皮功能。三者协同可恢复肾脏血流动力学稳定,减轻缺血再灌注损伤,从而降低血肌酐、尿素氮水平,增加尿量。

其次,调控炎症反应与氧化应激,脓毒症中过度释放的促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)及氧化应激产物(如 ROS)可直接损伤肾小管上皮细胞。四逆汤的抗炎作用可能通过多靶点实现:附子多糖可抑制 NF- κ B 信号通路,减少促炎因子释放;干姜中的 6-姜酚通过阻断 NLRP3 炎症小体活化,降低 IL-1 β 、IL-18 水平;炙甘草中的甘草次酸可上调抗氧化酶(如 SOD、GSH-Px)活性,清除自由基,减轻脂质过氧化损伤。上述机制共同抑制炎症级联反应,降低 CRP、PCT 等炎症标志物水平,缓解肾脏炎性损伤。最后,抗细胞凋亡与促进肾小管修复肾小管上皮细胞凋亡是 SA-AKI 的核心病理环节。动物实验表明,四逆汤可通过以下途径保护肾组织,附子提取物激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制线粒体依赖性凋亡(如降低 Bax/Bcl-2 比值),干姜中的姜烯酚通过上调 HSP70 表达,增强细胞应激耐受能力;炙甘草酸通过调控 TGF- β /Smad 通路,抑制肾间质纤维化,促进损伤后修复。这些作用可能通过减少肾小管细胞死亡、促进再生,最终改善肾功能指标。综上,四逆汤可能通过“改善血流-抗炎-抗凋亡”多维度机制发挥肾脏保护作用。但需指出,本研究未检测相关分子标志物(如炎症因子、凋亡蛋白),未来需结合基础实验进一步验证上述假说。

本研究为回顾性分析,尽管两组患者在基线人口学资料、炎症指标及肾功能参数上无统计学差异,但仍存在一定的选择偏倚风险。首先,由于回顾性研究的固有局限性,未能对患者的初始病情严重程度(如感染源类型、病原体种类、多器官功能障碍数目等)进行更细致的分层匹配,可能影响两组疗效对比的可靠性。其次,患者的基础疾病(如糖尿病、心血管疾病等)及合并用药(如非甾体抗炎药、肾毒性药物等)未纳入分析,这些因素可能通过影响炎症反应或肾脏血流动力学干扰四逆汤的疗效评价。此外,治疗组与对照组的样本量不均衡(50 例 vs 40 例)可能进一步引入偏倚。未来研究需通过前瞻性设计、严格匹配基线特征或采用多变量回归分析控制混杂因素,以更客观地评估四逆汤对 SA-AKI 的干预作用。尽管 Ridit

检验显示治疗组中医证候积分显著改善,且多因素回归提示四逆汤疗效的独立性,但仍需注意以下局限性:第一,中医证候积分主观性较强,可能受医师判断偏倚影响,未来需结合客观指标(如舌象仪、脉诊仪数据)增强量化可靠性;回归模型未纳入所有潜在混杂因素(如营养状态、心理干预),可能残留部分未控偏倚;中医证候的“显效”“有效”分级标准缺乏生物学终点(如组织病理学验证),需探索中西医结合的评价体系。

基金项目

贵州省科技计划项目,项目编号:黔科合基础-ZK[2024]一般 415;贵州省科技计划项目,项目编号:黔科合支撑[2021]一般 016。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Rizzo, A.N. and Dudek, S.M. (2017) Endothelial Glycocalyx Repair: Building a Wall to Protect the Lung during Sepsis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **56**, 687-688. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0065ed>
- [3] Weng, L., Zeng, X., Yin, P., Wang, L., Wang, C., Jiang, W., *et al.* (2018) Sepsis-Related Mortality in China: A Descriptive Analysis. *Intensive Care Medicine*, **44**, 1071-1080. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5203-z>
- [4] Shapiro, N., Howell, M.D., Bates, D.W., Angus, D.C., Ngo, L. and Talmor, D. (2006) The Association of Sepsis Syndrome and Organ Dysfunction with Mortality in Emergency Department Patients with Suspected Infection. *Annals of Emergency Medicine*, **48**, 583-590.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.07.007>
- [5] Joseph, A., Harel, S., Venot, M., Valade, S., Mariotte, E., Pichereau, C., *et al.* (2017) Renal Recovery after Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Myeloma Patients: A Retrospective Study. *Clinical Kidney Journal*, **11**, 20-25. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx059>
- [6] 石上梅, 钱忠直. 逐步建立和完善提高符合中医药特点的中药质量标准——解读《中国药典》2010年版(一部)[J]. 中国现代中药, 2010, 12(9): 3-6.
- [7] 厉兆春. 活血逐瘀清毒汤联合常规治疗对脓毒症致急性肾损伤患者的临床疗效[J]. 中成药, 2018, 40(5): 1050-1053.
- [8] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [9] 江信睿, 卢庚, 刘恒均, 等. 斑点追踪超声心动图在脓毒症心肌病中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(3): 375-379.
- [10] 陈德珠, 曾繁琨, 钟建, 等. 危重症脓毒症并发急性肾损伤进展至慢性肾脏病危险因素分析[J]. 天津医药, 2021, 49(2): 165-168.
- [11] Tan, C., Gu, J., Li, T., Chen, H., Liu, K., Liu, M., *et al.* (2021) Inhibition of Aerobic Glycolysis Alleviates Sepsis-induced Acute Kidney Injury by Promoting Lactate/Sirtuin 3/AMPK-Regulated Autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4852>
- [12] Kwiatkowska, E., Domański, L., Dziedziczko, V., Kajdy, A., Stefańska, K. and Kwiatkowski, S. (2021) The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6109. <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>
- [13] 杨康, 刘俊, 周麟岚, 等. 基于凋亡和氧化应激研究四逆汤减轻大鼠坐骨神经冷冻保存损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 1-12. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20241209.501>, 2024-12-19.
- [14] Murugan, R. and Parimelazhagan, T. (2014) Comparative Evaluation of Different Extraction Methods for Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties from *Osbeckia parvifolia* Arn.—An *in Vitro* Approach. *Journal of King Saud University—Science*, **26**, 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2013.09.006>
- [15] 刘建磊, 李宝丽. 制附子对类风湿关节炎抗炎作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 184-187.
- [16] 葛迎春, 马天舒, 刘平, 等. 四逆汤类方提取物对离体小鼠腹腔巨噬细胞免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(2): 28-31.