

本文引文格式:王荣辉,徐保转,向军军,等.扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的临床疗效以及机制研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):780-786.

【中医药现代研究】

## 扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌 感染菌血症的临床疗效以及机制研究

王荣辉<sup>1</sup>,徐保转<sup>2</sup>,向军军<sup>1</sup>,黄穹铭<sup>1</sup>,杨真真<sup>2</sup>,余绍坤<sup>2</sup>,汤锣沙<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学第一附属医院,广西南宁 530200;

2. 广西中医药大学,广西南宁 530200)

**摘要:**目的 采用网络药理学方法结合临床回顾性分析,探讨扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的作用机制。方法 回顾性队列研究方法分析2019年1月至2022年12月广西中医药大学第一附属医院仙葫院区重症医学科(ICU)的68例明确诊断脓毒症菌血症患者,并且药敏试验为多重耐药菌,根据是否使用扶正逐瘀汤分为观察组和对照组,观察组为菌血症多重耐药菌感染并使用扶正逐瘀汤的患者,对照组为菌血症多重耐药菌感染未使用扶正逐瘀汤的患者。所有的患者均进行了常规治疗。利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、Uniprot数据库检索扶正逐瘀汤的主要活性成分和作用靶点,利用OMIM和GeneCards数据库分别检索脓毒症、菌血症、多重耐药菌的靶点,绘制韦恩图。使用Cytoscape3.10.1软件、STRING数据库、DAVID数据库构建蛋白相互作用网络、基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结果 治疗后两组SOFA评分、APACHE II评分明显降低,且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),观察组WBC计数、CRP水平、中医证候评分、症候疗效判定明显优于对照组,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 在治疗脓毒症菌血症多重耐药菌感染患者治疗中,加用扶正逐瘀汤的临床治疗效果明显优于常规治疗,且扶正逐瘀汤可以通过多组分、多靶点抑制常见多重耐药菌,值得推广应用。

**关键词:**脓毒症;菌血症;多重耐药菌;扶正逐瘀汤;网络药理学

中图分类号:R631

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)05-0780-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.021

### Clinical efficacy and mechanism of Fuzheng Zhuyu decoction in the treatment of sepsis combined with bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria

WANG Ronghui<sup>1</sup>, XU Baozhuan<sup>2</sup>, XIANG Junjun<sup>1</sup>, HUANG Qiaoming<sup>1</sup>,  
YANG Zhenzhen<sup>2</sup>, YU Shaokun<sup>2</sup>, TANG Luosha<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the mechanism of Fuzheng Zhuyu decoction in the treatment of sepsis combined with bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria using network pharmacological methods combined with clinical retrospective analysis. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to analyze 68 patients with sepsis and bacteremia confirmed by diagnosis in the intensive care unit (ICU) of Xianhu Campus, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, from January 2019 to December 2022,

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会项目(S2018029)

第一作者:王荣辉,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:脓毒症、重症肺炎、重症胰腺炎,E-mail:13006913300@163.com

these patients had multidrug-resistant bacteria based on drug sensitivity tests. They were divided into an observation group and a control group based on whether Fuzheng Zhuyu decoction was used. The observation group included patients with multidrug-resistant bacteremia who received Fuzheng Zhuyu decoction, while the control group included patients with multidrug-resistant bacteremia who did not receive Fuzheng Zhuyu decoction. All patients underwent conventional treatment. The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Uniprot database were used to retrieve the main active ingredients and targets of Fuzheng Zhuyu decoction. The OMIM and GeneCards databases were used to search for targets related to sepsis, bacteremia, and multidrug-resistant bacteria, and a Venn diagram was plotted. Cytoscape 3.10.1 software, STRING database, and DAVID database were used to construct protein-protein interaction networks and perform Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. **Results** After treatment, the SOFA and APACHE II scores significantly decreased in both groups, with the observation group showing significantly lower scores than the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The WBC count, CRP level, traditional Chinese medicine syndrome score, and syndrome efficacy assessment were significantly better in the observation group than in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of patients with sepsis and bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria, the clinical efficacy of adding Fuzheng Zhuyu decoction is significantly better than conventional treatment. Moreover, Fuzheng Zhuyu decoction can inhibit common multidrug-resistant bacteria through multiple components and targets, making it worthy of promotion and application.

**Key words:** sepsis; bacteraemia; multidrug-resistant bacteria; Fuzheng Zhuyu decoction; network pharmacology

脓毒症菌血症是致病菌血流感染而引起全身感染的感染性疾病,是脓毒症中感染更严重、更难治的一种情况,临床表现一般为气短、自汗、皮下瘀斑、出血、腹胀、便秘、浮肿、发绀等症状,该病患者死亡率高,预后差,治疗难度大<sup>[1]</sup>。早期识别致病菌存在延迟性、准确性低的客观局限<sup>[2]</sup>。这种局限往往导致抗菌药物的不合理使用,从而造成多重耐药菌的定植<sup>[3]</sup>。多重耐药菌感染是指细菌对 3 种及 3 种以上抗生素都具有耐药性<sup>[4]</sup>。感染耐药菌后患者病程增加,病死率升高、预后较差。本研究提出的菌血症,则是感染最重的一种情况<sup>[5]</sup>。临床医生在治疗耐药菌感染的菌血症患者时,步履维艰,在不断地探索中,发现中医药的使用,可以加强治疗效果。中医药的使用虽然不能改变多重耐药菌的性质,但是可以通过辨证论治,从整体调节,从而达到治疗疾病的效果<sup>[6]</sup>。在传统中医诊断中并没有对应菌血症的病名,通过患者的症状、体征,四诊合参,可将该病归为外感热病—正虚邪盛,采用“扶正驱邪”加以治疗<sup>[7]</sup>。扶正逐瘀汤是本科经验用方,在治疗脓毒症菌血症方面取得了很好的疗效,但作用机制并不明确。本研究回顾性分析扶正逐瘀汤在治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的临床疗效,并通过网络药理学分析该方在治疗疾病时的作用靶点,预测相关通路,探讨作用机制,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例回顾性研究

1.1.1 一般资料 采用回顾性队列研究方法分析 2019 年 1 月至 2022 年 12 月广西中医药大学第一附属医院仙葫院区重症医学科的 68 例脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症患者,纳入标准:①年龄  $> 18$  岁;②符合国际脓毒症 sepsis 3.0 诊断标准<sup>[8]</sup>;③血标本培养中找到多重耐药菌;④治疗时间超过 7 d;⑤符合中医辨病辨证标准,气短、自汗、皮下瘀斑、出血、腹胀、便秘、浮肿、发绀,舌红,苔腻或苔薄,脉数或者脉无力,属外感热病—正虚邪盛证;⑥对研究药物无过敏、无禁忌证;⑦病历资料完整,无缺损、遗失等。排除标准:①结合临床分析考虑标本污染;②治疗时间不足 7 d 死亡或者出院者;③同一患者多次血标本培养找到耐药菌,仅纳入第一次培养资料;④因肿瘤晚期恶化入住或转入 ICU 的患者;⑤患者家属自愿放弃治疗的患者;⑥骨髓抑制的患者。根据是否使用扶正逐瘀汤治疗分为观察组和对照组,共纳入 68 例。观察组 32 例,平均年龄 71.50 岁,对照组 36 例,平均年龄 71.30 岁。两组治疗前临床资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),研究可行。

1.1.2 方法 对照组:常规脓毒症治疗,入住 ICU 后常规抗感染、液体复苏等根据实际病情给予对症治疗。治疗 7 d。观察组:在常规脓毒症治疗的基础上,加用

扶正逐瘀汤(麦冬 20 g,五味子 15 g,太子参 20 g,黄芪 20 g,川贝 4 g,茯苓 20 g,白术 20 g,丹参 15 g,桃仁 10 g,川芎 10 g,当归 15 g,生地 15 g,桔梗 15 g,牛膝 15 g,甘草 6 g),一煎 25~30 min,日一剂,早晚分服。治疗 7 d。中药材由本院中药房提供并代煎。

1.1.3 观察指标以及评价标准 ①分析两组病情严重程度:APACHE II 理论最高值为 71 分,分值越大提示病情越重,15 分以上为重症;SOFA 分值范围 0~48 分,评分越高,提示病情越重。治疗前与治疗后差值越大,提示病情改善程度越好<sup>[9]</sup>;②分析两组炎症指标:采集两组治疗前后静脉血,测定 WBC 计数、CRP 水平以及治疗前后差值;③对比两组中医证候评分与有效率,根据《中药新药临床研究指导原则(试行)2002》,将症候:气短、自汗、皮下瘀斑、出血、腹胀、便秘、浮肿、发绀,舌红,苔腻或苔薄,脉数或者脉无力。按照无、轻、中、重依次分为 0、1、2、3 分,计算总分,分值范围 0~33 分。症候疗效判定采用尼莫地平法,公式为:〔(治疗后中医症候积分-治疗前中医症候积分)/治疗前中医症候积分〕×100%。中医症候积分减少≥95%为临床痊愈,减少≥70%为显效,减少≥30%为有效,症候积分减少不足 30%为无效。有效率=〔(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/每组总例数〕×100%。

1.2 扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症潜在基因靶点预测 运用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TC-MSP,https://tcmssp.com/tcmssp.php),以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)>30%和药物相似性(drug-likeness,DL)>0.18 为条件,筛选扶正逐瘀汤活性成分。通过 Uniprot 数据库(https://www.uniprot.org)筛选其作用基因靶点。分别以“bacterae-

mia”“sepsis”“multidrug-resistant bacteria”为关键词在 GeneCard 数据库(https://www.genecards.org/)和 OMIM 数据库(https://omim.org/)中检索菌血症、脓毒症、多重耐药菌相关基因靶点,分别整理后,再与扶正逐瘀汤作用靶点取交集。

1.3 构建潜在蛋白质功能模块 将交集基因靶点导入 STRING 数据库平台(https://string-db.org),分析蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPi)网络,查找潜在蛋白质功能模块。

1.4 关键基因靶点本体(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富集分析 将潜在基因靶点导入 DAVID 数据库(https://david.ncifcrf.gov/),进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析,得到相关数据。根据计数大小排序,选取靠前条目,运用 R(4.2.1)版本 clusterProfiler 包绘制 GO 富集分析柱状图和 KEGG 通路富集分析气泡图。

1.5 统计学方法 本研究数据通过 SPSS 26.0 软件进行分析,先将数据进行正态检验,非正态分布的计量资料 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。运用 R(4.2.1)版本,绘制治疗前后观察组和对照组 APACHE II 评分、SOFA 评分等指标的配对关系图。

## 2 结果

### 2.1 病例回顾性分析

2.1.1 APACHE II 评分、SOFA 评分 治疗前,两组 APACHE II 评分、SOFA 评分对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组的 APACHE II 评分、SOFA 评分低于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表 1。治疗前后两组 APACHE II 评分配对关系图,见图 1。治疗前后两组 SOFA 评分配对关系图,见图 2。

表 1 两组 APACHE II 评分、SOFA 评分对比结果

项目	观察组( $n=32$ )	对照组( $n=36$ )	Z	P
APACHE II 评分				
治疗前	35.00(34.00~36.00)	35.00(34.00~37.00)	-0.081	0.935
治疗后	13.00(12.00~14.00)	18.00(17.00~19.00)	-6.467	<0.001
SOFA 评分				
治疗前	17.00(16.00~17.00)	17.00(17.00~18.00)	-1.644	0.100
治疗后	6.50(6.00~8.00)	9.00(9.00~10.00)	-5.737	<0.001

注:表内计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。

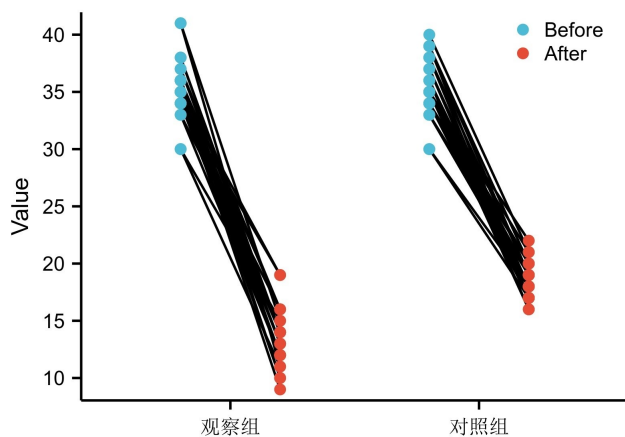


图 1 治疗前后两组 APACHE II 评分配对关系图

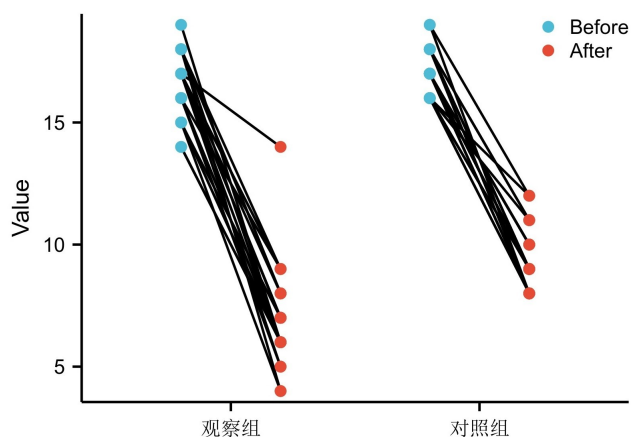


图 2 治疗前后两组 SOFA 评分配对关系图

2.1.2 WBC 计数、CRP 水平 治疗前,两组 WBC 计数、CRP 水平相比,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,观察组的 WBC 计数、CRP 水平低于对照组,且

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。治疗前后两组白细胞计数配对关系图,见图 3。治疗前后两组 CRP 水平配对关系图,见图 4。

表 2 两组 WBC 计数、CRP 水平对比结果

项目	观察组 ( $n = 32$ )	对照组 ( $n = 36$ )	Z	P
WBC ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )				
治疗前	15.20(9.28~18.80)	16.05(10.90~18.80)	-0.658	0.511
治疗后	10.30(7.70~11.30)	13.60(10.30~16.57)	-3.315	0.001
CRP ( $mg \cdot L^{-1}$ )				
治疗前	105.18(80.94~158.98)	112.45(80.90~178.09)	-0.246	0.806
治疗后	56.23(45.54~99.56)	110.54(55.23~160.45)	-2.544	0.011

注:表内计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。

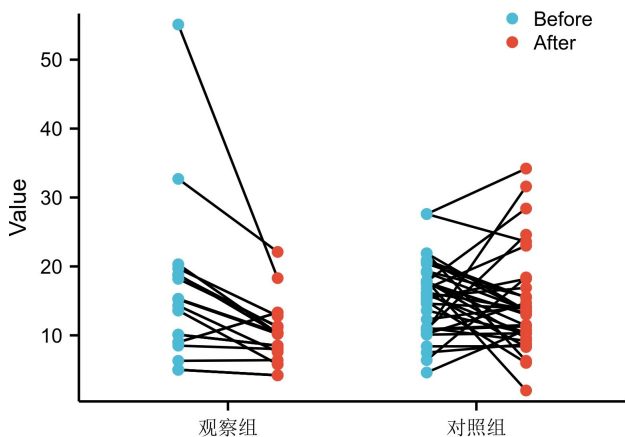


图 3 治疗前后两组 WBC 计数配对关系图

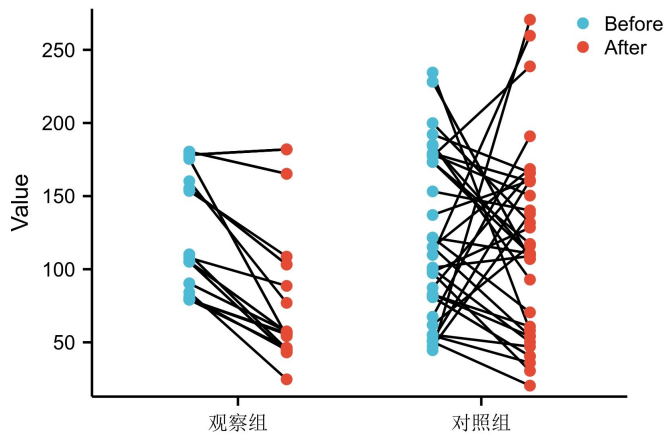


图 4 治疗前后两组 CRP 水平配对关系图

2.1.3 中医症候评分与症候疗效判定 治疗前,两组的中医症候评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),治疗后观察组的中医症候评分明显小于对照组,且差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。两组治疗后,症候疗效均

$> 30\%$ ,判定为有效,观察组症候疗效数值较对照组症候疗效数值更大,且差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),见表 3。

表 3 两组中医症候评分与症候疗效判定结果

项目	观察组 (n = 32)	对照组 (n = 36)	Z	P
中医症候评分				
治疗前	25.00(24.00~26.00)	25.00(24.00~27.00)	-0.194	0.846
治疗后	13.00(12.00~13.75)	18.00(16.00~19.00)	-6.048	<0.001
症候疗效/%	50.00(42.98~53.18)	31.46(28.00~33.33)	-6.703	<0.001

注:表内计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。

2.2 扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的潜在基因靶点预测 通过筛选,得到与扶正逐瘀汤相关的 225 个活性成分,主要成分包括乌戈宁(wogonin)、槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、柚皮素(naringenin)等,筛选得到 647 个药物作用基因靶点。利用 GeneCards 数据库检索脓毒症基因靶点后,通过 Relevance score 大于平均值筛选,结合 OMIM 数据库检索的基因靶点,共得到 1 600 个相关基因,同法获得 541 个菌血症相关基因靶点,1 949 个多重耐药菌相关基因靶点。将扶正逐瘀汤作用靶点、脓毒症基因靶点、菌血症基因靶点、多重耐药菌相关基因靶点取交集,共得到 40 个基因靶点,见图 5。

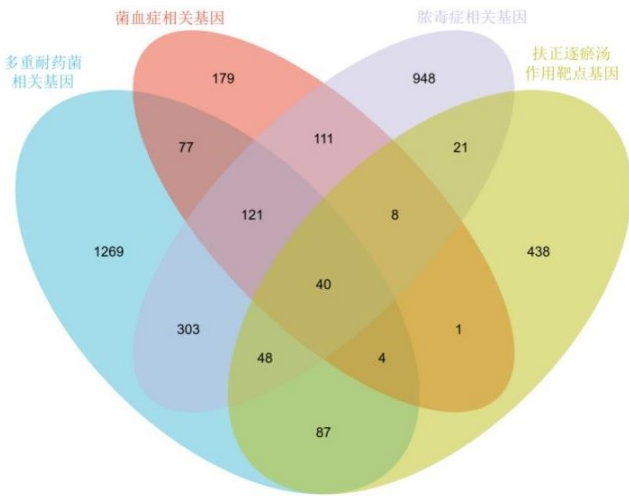


图 5 扶正逐瘀汤与脓毒症、菌血症、多重耐药菌的相关基因靶点交集

2.3 构建潜在蛋白质功能模块构建 将得到的共同基因靶点导入 STRING 数据库,选择置信度为 0.700,制作扶正逐瘀汤与脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的 PPI 网络(见图 6),将数据导入 Cytoscape3.10.1 软件并进行分析,利用 cytoHubba 插件分析其潜在的蛋白质功能模块(见图 7),利用 degree 算法预测影响排名前 20 的基因靶点为 TNF、IL1B、IL6、ICAM1、IL1A、CXCL8、IL10、IFNG、CCL2、FN1、CRP、IL2、VCAM1、CASP3、BCL2、IL4、SERPINE1、TGFB1、

FASLG、CXCL10,靶点 degree 值越大,颜色越深,表明靶点间连接越紧密。

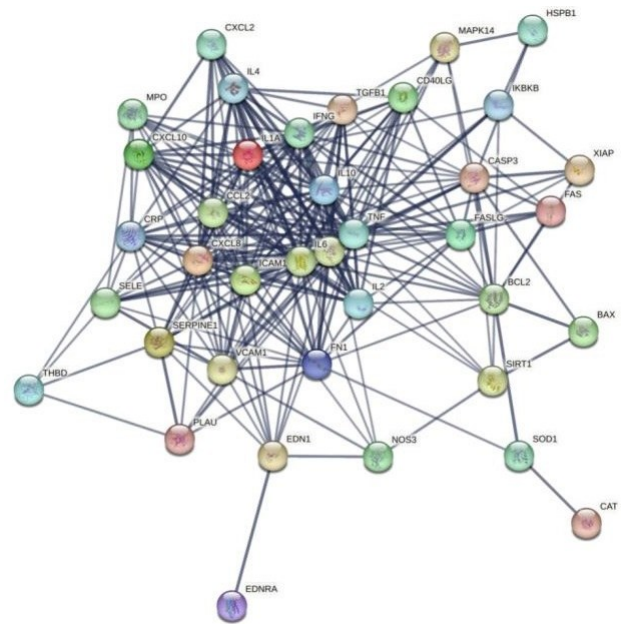


图 6 扶正逐瘀汤与脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的 PPI 网络图

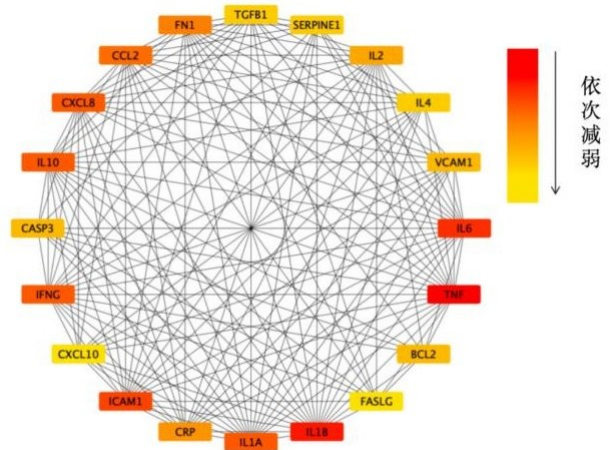


图 7 扶正逐瘀汤治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症作用靶点网络图

2.4 GO 和 KEGG 分析 扶正逐瘀汤与脓毒症合并多重耐药菌致菌血症富集分析共得到 2 411 个 GO 条目,包括 2 214 个生物学过程(biological process, BP)、

23 个细胞组分 (cellular component, CC) 和 67 个分子功能 (molecular function, MF), 在满足  $P < 0.05$  的情况下, 选取计数排序前 5 的条目绘制柱状图 (见图 8), BP 排序前 5 的分别是对脂多糖的反应、对细菌源分子的反应、细胞外凋亡信号通路、细胞对脂多糖的反应以及白细胞迁移, CC 排序前 5 的分别是质膜外侧、膜筏、膜微域、细胞质囊泡腔、囊泡内腔, MF 排名前 5 的是细胞因子活性、细胞因子受体结合、受体配体活性、信号受体激活剂活性、生长因子受体结合。KEGG 通路分析共得到 107 条信号网络通路, 在满足  $P < 0.05$  的情况下, 其计数前 10 条 (见图 9), 分别为糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、血脂与动脉粥样硬化、疟疾、南美锥虫病、TNF 信号通路、非洲锥虫病、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、甲型流感、细胞因子-细胞因子受体相互作用通路。

### 3 讨论

脓毒症菌血症主要病因为致病菌入侵血液, 引起血流感染从而导致全身器官障碍, 尤以多重耐药菌感染为重, 属于脓毒症中最难治疗的一种情况。中药在治疗多重耐药菌感染的菌血症方面, 具有一定的潜力。通过最传统的中医望闻问切以及实验室检查结果的参考、对比、分析, 从疾病的病机入手, 可以取得良好的效果。中医药在预防多重耐药菌感染方面也能够起到良好的临床效果, 通过整体观念, 调补先天以资后天, 通过补益气血, 提升患者身体素质, 从而增强治疗效果。

扶正逐瘀汤作为本科室经验用方, 多应用于脓毒症后期正虚邪盛证, 脓毒症合并多重耐药菌感染的菌血症往往出现在脓毒症后期, 多因患者年老体弱或久病卧床, 而致痰瘀互结, 滞而不去致病情缠绵难愈。治以补虚扶正, 益气养阴, 活血化瘀。方中太子参益气生津以补肺, 黄芪补气养血益中, 合为君药。现代药理学研究表明, 黄芪具有抗肿瘤、保护心血管、抗衰老和免疫调节等药理作用。麦冬、生地养阴清热, 川贝润肺化痰, 茯苓、白术补气健脾, 为臣药。麦冬甘寒, 养阴清热, 润肺生津, 现代药理学对于麦冬的研究较多, 发现其除了抗炎作用之外还具有抗心衰、保护心肌、抑制细菌、抗疲劳等作用<sup>[10]</sup>。生地养阴清热, 其主要成分包括有机酸、糖、苷、黄酮等类成分, 现代药理学发现其能够抗炎、解热等<sup>[11]</sup>, 川贝润肺化痰, 高剂量可以增强咳嗽潜伏期, 抑制咳嗽的频率<sup>[12]</sup>。黄芪、麦冬、生地、川贝合用, 则益气养阴之功益彰。茯苓具有保肾利尿、降糖降脂、抗炎抗氧化等多种生物学活性。白术补气健脾与黄芪合用, 增强补气益中之功。丹参、桃仁、川芎、当归、牛膝、桔梗、五味子为佐药。丹参、桃仁、其苦泄力强, 入心肝血分, 活血祛瘀, 泄血滞。现代药理学发现川芎具有镇痛、抗炎的作用, 对于循环系统、神经系统、呼吸系统等多个系统具有正向调节作用<sup>[13]</sup>。当归养血活血, 牛膝活血祛瘀, 引血下行, 桔梗载药上行, 五味子酸温, 敛肺止汗, 生津止渴。甘草调和诸药, 为使药。甘草可增强药性, 调和诸药, 现代药理学研究明确指出其具有抗炎、保肝、免疫调节的作用<sup>[14]</sup>。诸药合而用之, 共奏补虚扶正、益气养阴、活血化瘀之效。

本次回顾性分析, 从临床的实际情况出发, 以是否使用扶正逐瘀汤作为观察变量, 从临床实际出发, 辨病辨证结合, 通过患者的症状、体征、检验指标进行量化分析, 通过比较治疗前与治疗后的 APACHE II 评分、SOFA 评分、WBC 计数、CRP 水平、中医症候评分与症候疗效判定等指标, 评价常规治疗以及常规治疗加用扶正逐瘀汤的疗效差异, 结果提示: 治疗后, 观察组的 APACHE II 评分、SOFA 评分、WBC 计数、CRP 水平、中医症候评分与症候疗效判定皆优于对照组, 且结论有统计学意义。通过分析药物的作用基因靶点, 发

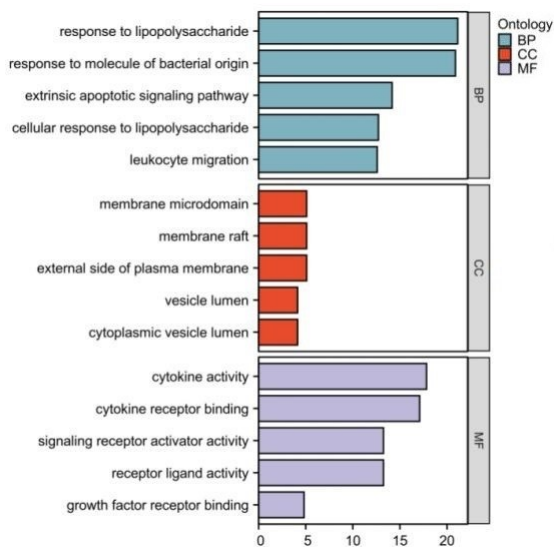


图 8 潜在基因靶点 GO 富集分析柱状图

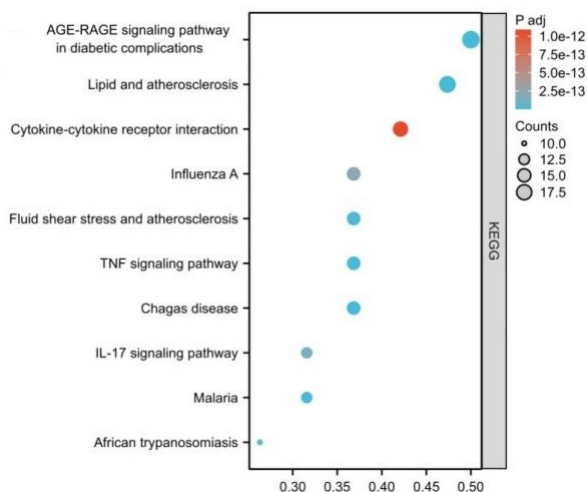


图 9 潜在基因靶点的 KEGG 通路富集分析气泡图

现扶正逐瘀汤在治疗脓毒症合并多重耐药菌致菌血症时,主要活性物质有乌戈宁、槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素等,作用基因靶点有 TNF、IL1B、IL6、IL10、CRP 等 40 种。对主要靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,共得到 2 411 个 GO 条目和 107 条 KEGG 信号网络通路,提示扶正逐瘀汤在治疗脓毒症合并多重耐药菌致菌血症时可能与糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、血脂与动脉粥样硬化、疟疾、南美锥虫病、TNF 信号通路等有关。其中, TNF 信号通路主要参与炎症反应的通路之一,通过影响趋化因子、细胞黏附因子、细胞因子的表达而发挥作用<sup>[15]</sup>。GO 富集发现扶正逐瘀汤治疗该疾病时主要涉及的分子功能主要包括细胞因子活性、细胞因子受体结合、受体配体活性、信号受体激活剂活性、生长因子受体结合等,这与 TNF 通路的作用机制一致。GO 富集发现扶正逐瘀汤治疗该疾病时主要涉及的生物过程有对脂多糖的反应、对细菌源分子的反应、细胞外凋亡信号通路、细胞对脂多糖的反应以及白细胞迁移。脂多糖可以活化巨噬细胞,调控多个炎症基因表达,从而造成细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。功能模块中的关节靶点有 TNF、IL 家族、FN1、CRP 等。TNF 与 IL 家族是重要的炎症因子,其中 IL6 可以通过激活表面黏附因子的信号受体,诱导 B 细胞产生免疫球蛋白<sup>[17]</sup>,还可以通过介导 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖分化来调节免疫系统<sup>[18]</sup>。CRP 是重要的炎症因子之一,是临床上常用的诊断和评估炎症指标的依据<sup>[19]</sup>,这与临床回顾性研究一致。

综上,本研究通过临床经验发现扶正逐瘀汤可以改善脓毒症合并多重耐药菌感染的菌血症患者症状,通过临床回顾性研究以及网络药理学分析了扶正逐瘀汤从多组分、多层次参与生物学进程调节机体免疫、抑制炎症反应的作用机制。提示扶正逐瘀汤可以通过调节 WBC 迁移、CRP 水平,多组分、多靶点参与生物学进程,抑制炎症反应,改善脓毒症临床症状。本研究发现常规治疗脓毒症合并多重耐药菌感染菌血症的基础上加用扶正逐瘀汤可以获得更好的临床效果,同时也为临床使用该方以及实验室研究提供思路与方向。本研究仍存在一些不足之处:①未对扶正逐瘀汤的全部成分进行验证分析;②未单独对多重耐药菌进行分析;③未对网络药理学分析得到的通路进行实验验证;④未进行前瞻性的随机临床分组试验。在以后的研究中将作为前瞻性研究进一步探讨中药对于多重耐药菌的治疗作用。

#### 参考文献:

- [1] 叶俏霞,曹证福.菌血症患者病原菌耐药情况和临床特征分析[J].检验医学与临床,2012,9(12):1413-1415.
- [2] 陈湘钰,潘小燕,李静,等.生物标志物指导脓毒症患者抗

生素使用的研究进展[J].医学信息,2023,36(13):182-187.

- [3] 袁子程,陈巍琳.重症肺炎患者多重耐药菌感染的病原菌分布及耐药性分析[J].中国药物滥用防治杂志,2024,30(5):837-840,856.
- [4] 胡秋利,崔磊,刘长伟.培土生金法干预肺部多重耐药菌感染的疗效观察[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(12):1728-1730.
- [5] 杨启文,吴安华,胡必杰,等.临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):1-14.
- [6] 赵国楨.基于中医药治疗脓毒症的临床实践指南制定及其再评价研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [7] 刘清泉,张伟,姜良铎.瘀毒伤络、阻络病机与脓毒症[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(17):199-200.
- [8] 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.
- [9] 李国新,窦静,房颖,等.他汀类药物联合痰热清注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤疗效及对外周血 HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33 的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(16):1781-1786.
- [10] 林毅.麦冬皂苷 D 调控 CYP2J 治疗心衰的分子机制研究[D].北京:军事科学院,2021.
- [11] 肖开,苗明三.药性寒的特点及现代研究[J].中医学报,2013,28(7):1006-1008.
- [12] WANG D D, ZHU J Y, WANG S, et al. Antitussive, expectorant and anti-inflammatory alkaloids from *Bulbus Fritillariae Cirrhosae*[J]. Fitoterapia, 2011, 82(8):1290-1294.
- [13] 蔡双洁,方居正.川芎及其药对研究进展[J].中华中医药学刊,2024,42(8):244-248.
- [14] 邹华彬.中国产 8 种甘草的理论分类及亲缘关系的理论判别[J].世界中医药,2021,16(3):509-515.
- [15] 许冬玉,许玉龙,王至婉,等.基于网络药理学研究清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J].中药药理与临床,2020,36(1):26-32.
- [16] 商营利,胡小玉.免疫应答中基因表达的转录延伸调控[J].中国免疫学杂志,2017,33(8):1121-1128.
- [17] MAHMOUD H A, SOLOHAYE K S, AGHAJANI H, et al. Quercetin decreases th17 production by down-regulation of MAPK- TLR4 signaling pathway on T cells in dental pulpitis[J]. J Dent (Shiraz), 2018, 19(4):259-264.
- [18] 文成当智,张云森,仁真旺甲,等.基于“味性化味—网络靶点—分子对接”的藏药五味麝香丸治疗“真布”病的作用机制研究[J].中国药房,2020,31(2):164-172.
- [19] PRANEETH K, KARTHIKEYAN M, SALUNKE P, et al. Synchronal fracture of the posterior “hemiarth” of pediatric atlas with cerebrospinal fluid fistula following a penetrating neck injury[J]. Pediatr Neurosurg, 2019, 54(6):424-427.

收稿日期:2024-03-27;修回日期:2024-05-20