

編號：CCMP96-RD-209

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性 研究(2) (全程總報告)

蘇奕彰

中國醫藥大學 中國醫學研究所

摘 要

敗血症的高死亡率是臨床上的難題，由於其病程發展快速，病理機轉複雜，在治療上有其難以突破之處。敗血症發生後會產生大量的細胞激素，文獻中已報導部分介白素的濃度與疾病預後有顯著的相關性。在先前的研究中，我們也發現不論在敗血症患者或敗血症大鼠模型中，細胞激素表現、中醫證型或中藥方與存活率具有相關性，值得進一步探討。因此，本研究將利用蛋白質抗體晶片、細胞及血清分析技術來探討敗血症患者中醫辨證論治之機轉，以做為中西醫結合研究敗血症治療之基礎。

本研究分三年進行，包括臨床觀察及動物試驗兩部分：前者採臨床追蹤之觀察性研究，將於加護病房觀察與記錄重度敗血症及敗血性休克患者，記錄其臨床表現、存活率及存活時間、中醫虛實證型分析、心血管參數、APACHE 評分系統，以及細胞與血清激素及蛋白質分析。動物試驗以大鼠 CLP 模型造成敗血症，記錄大鼠心血管參數與存活率，並分析細胞與血清激素，以確認評估預後之指標；然後依照造型前後及病程不同時間給予扶正及祛邪中藥方，以評估中藥治療之效應與機轉。

今年完成本研究預期目標 150 例，而在完成收案及細胞激素測量的 150 位敗血症病患中，能有效評估其中醫證型者計 126 人，診斷為氣分熱證有 46 人，營分熱證有 51 人，血分熱證有 45 人，氣虛證有 86 人，血虛證有 9 人，陰虛證有 6 人，陽虛證有 65 人。最後我們以「性別、中醫陽虛證之有無、Log IL-6、Log IL-10、以及 CV factor Day 1」等五個因子建立預測敗血症患者預後之模型，且預測百分比可達 78.6%。在動物試驗方面，CLP 大鼠在術後 6 小時及 12 小時給予白虎湯及參附湯均可改善死亡率，但白虎湯在早期給藥時對於降低死亡率有明顯的助益，而且可以降低 IL-6 及 IL-10 的增幅，雖然對於血液動力學參數無顯著影響。當給予參附湯時，無論早晚期給藥都能降低死亡率，但在早期給予低劑量參附湯

造成 IL-6 與 IL-10 明顯上升，因此以熱藥治療敗血症大鼠時在晚期給藥可能是較佳時機。

關鍵詞：中醫、證型、敗血症、細胞激素

Number: CCMP96-RD-209

The Study of the Relationship between the Chinese Medical Syndrome and Serum Cytokine in Septic Patients (2) (Final Report)

Yi-chang, Su

Graduate Institute of Chinese Medical Science, China Medical University

ABSTRACT

The high mortality of sepsis is an difficult issue in clinical practice. There is little improvement in the treatment of sepsis due to its rapid progression and complicated pathogenesis. In previous study both in septic patients and animal model, the relationship among the expression of the cytokine, Chinese medical syndrome, treatment formula and survival rate were reported and worth of further investigation.

Therefore, in this study we apply the analytical technique of serum protein to investigate the mechanism of the Chinese medical syndrome in septic patients. In order to provide a base to integrate the Chinese and western medicine in the treatment of sepsis. This is a 3 year study, including clinical observation and animal experiment. The clinical study will collect 50 septic patients in intensive care unit each year, totally 150 patients in 3 years.

We have collected 150 septic patients until now, and had finished the measurement of cytokines in 150 of them and recorded the Chinese medical syndromes for 126 of them. The number of Qifen-heat syndrome was 46, the number of Yingfen-heat syndrome was 51, the number of Xuefen-heat syndrome was 45, the number of Qi-deficiency syndrome was 86, the number of blood-deficiency syndrome was 9, the number of Yin-deficiency syndrome is 6, and the number of Yan-deficiency syndrome is 65. Five factors. "Yan-deficiency syndrome, Log IL-6, Log IL-10, sex, and CV factor day 1" were selected to build a prediction model of septic patients, and its specificity achieved 78.6%. The results of the animal experiment showed that both the administration of Bai-Hu-tang Shen-Fu-tang at 6 hours or 12 hours elevated the survival rate. The administration of Bai-Hu-tang at 6 hour have the highest survival rate and decreased the amplitude of the increase of IL-6 and IL-10. Since the early administration of low dose of Shen-fu tang elevated IL-6 and IL-10, the late administration time may be a better choice when the heat drug is given.

Keywords: Chinese medicine, Chinese Medical Syndrome, sepsis, cytokine, CLP, prognosis

壹、前言

國內外有關基因體相關技術應用於中醫藥的研究，絕大部分均集中在研究藥物對特定基因調控的關係，以找出特殊治療功能的藥材，並分離其有效物質。研究特殊藥物（如人參、金線蓮、靈芝）與基因表現的有許多研究機構在進行，但研究中醫辨證論治方法或體質類型與基因表現關係之研究仍不多見。為了配合國內中醫現代化與中草藥生物科技產業之政策發展，也為了能找出掌握與運用數千年中醫藥臨床經驗之成果，以中醫證型或體質為主題之研究是重要的基礎工作。

在先前的研究中，我們曾探討了中醫特色的體質學說，並認為在疾病診治上，中西醫最大之不同，在於中醫重視個體與不同病程階段之差異性，在同一種疾病中可分析出不同診斷類型，使用不同治療藥物，由於這種差異性，發展出中醫臨床獨特之「辨證論治」模式。中醫辨證理論中最基本之分型為陰陽（或俗稱之寒熱類型），臨床上以作為人體在各種刺激因素作用下，生理及病理反應之質能基礎。補陽藥與補陰藥是強化體質實質的藥，清熱藥與溫陽藥是調節體質功能表現的藥，而中醫辨證類型統括以寒或熱屬性為外在表現型，藥物反映之結果也以寒熱為表現型，因此作為銜接基因及蛋白體與中西醫臨床表現之基礎研究應以陰陽寒熱為標的。

因此，對中醫研究而言，中醫證型與基因表現的關係可以利用來研究：一、個體獲病程分期差異，以作為更精確的診斷的工具。二、提供中醫辨證論治的分子科學證據；三、可更深入的了解中醫理論，並從中推展出更有效的中醫治療方法與藥方；四、拓展分子醫學領域，相關基因與疾病的發生或進展有極大的關連性，可用來研究疾病發生的機制，與治療疾病的方法。

就發展策略而言，國際間中醫藥研究積極競爭中，運用基因及蛋白體技術來發展中醫藥研究已於全球開展，特別是海峽對岸之中國大陸擁有中醫藥人才，發掘中醫藥研究題材遠較其他先進國家為優勢，更是中藥材主要原產地，將是我國的主要競爭對手，因此在藥材產地較劣勢下，針對中醫理論來發展研究基礎工具是首要工作，這也是本研究計畫所思考之方向。而針對診療工具發展研究及評估系統，對提昇中醫醫療品質與開發更寬廣深入之研究領域也是重要之突破。

為研究中醫體質證型與疾病表現的關係，我們曾參與兩年的基因體研究計畫，研究中以 2D-gel 做蛋白質分佈的研究，以尋找證型、疾病與血清蛋白質的關係。結果發現血紅蛋白與服用中藥方有直接相關但與體質類型

的變化沒有相關。因為 2D-gel 的解析度相當有限，也為了更精確的分析血液中可能與體質寒熱及病徵相關之蛋白質含量，我們採用免疫螢光法 (ELISA) 來量測血液中與免疫、發炎、細胞間調控有直接相關的激素在不同證型、疾病表現患者的分佈與所扮演的角色。

在 92 至 93 年的研究中，我們先用含有 110 種不同激素的蛋白質抗體晶片來分析完成的 164 名患者血清樣本、篩選可能有變化的細胞或趨化激素 (cytokines or chemokines)，再利用 ELISA 作大量病人的分析。在前面的步驟中，我們發現出 EGF, PDGF-BB, BDNF 與 PARC 等在病人服用藥物前後有顯著的差別，但是，其他激素則因為訊號太弱，無法看出顯著的變化。ELISA 的實驗中，EGF 與 BDNF 有可信度較高的結果，對於 EGF，病人服用兩種藥物後都有顯著的提升。BDNF 實驗中，病人服用桂枝湯的有明顯提升，但服用知柏地黃丸的沒有顯著改變。經交互比對，發現 EGF 與 BDNF 的差異性與血漿中的含量與原始體質、體質的變化及病人病情的轉好程度，沒有直接關係。PDGF-BB 與 PARC 也有看到變化，但因為個人間的差距太大，需重複實驗以得到可用的結果。

EGF 與 BDNF 均為生長激素，EGF 與細胞修護、組織再生有相關，BDNF 則與腦細胞的生長、分化存活有直接相關。之前的分析顯示，服用熱藥與寒藥均可以有效的改善鼻子過敏的症狀，此兩種生長激素的增加與病情的改善是否有直接相關，需要作更多病人的樣品來分析。此兩種生長激素在病人血漿的濃度分佈有很大的範圍，它們的增加有可能是服用調節性中藥的一般反應，其作用不一定能在短時間的療程中反映在體質上面，因而無法與體質變化有顯著的關連。

經過先前研究的探索與團隊建立，我們發現中醫陰陽寒熱辨證，在生物質能表現上與感染、發炎、修復之機制有關！相關之細胞與蛋白質表現亦以此為中心，因此除維持以免疫慢性發炎表現之過敏性鼻炎（病機為單純陰、陽證或兼夾證型）患者為標的外，另行建立急性感染發炎之敗血症中醫研究模式，希望藉由兩個疾病研究模式的對照，從類似的細胞與分子分析平台進行探索，可以更快的瞭解中醫辨證論治之分子機制。

敗血症的高死亡率是臨床上的難題，由於其病程發展快速，病理機轉複雜，在治療上有其難以突破之處，許多新藥的臨床試驗結果均未獲療效。敗血症發生後會產生大量的細胞激素，包括與發炎及抗發炎相關之細胞激素，文獻中已報導部分介白素的濃度與疾病預後有顯著的相關性。在先前的研究中，我們也發現不論在敗血症患者或敗血症大鼠模型中，細胞激素表現、中醫證型或中藥方與存活率具有相關性，值得進一步探討。

由於危重症均以救命為先，不論辨證或方藥均較簡明，其屬性單純分為陰陽證，方藥選擇亦專為為寒熱，以敗血症為例，前段為陽證期，大寒方白虎湯為首選；後段為陰證期，大熱方參附湯為首選。其不論證型陰陽，或用藥寒熱十分明確，而其發炎機制，在細胞分子醫學中也易於分析。因此，本研究將利用蛋白質血清分析技術來探討敗血症患者中醫辨證論治之機轉，以做為中西醫結合研究敗血症治療之基礎。同時由先前先驅性研究結果，或可建立中醫證型與方藥研究平台，將有助於臨床中藥方之研發。

貳、材料與方法

本研究分三年進行，包括臨床觀察及動物試驗兩部分：

一、臨床觀察研究：通過署立南投醫院 IRB 審查

- (一)性質：為臨床追蹤之觀察性研究。
- (二)收案地點：署立南投醫院加護病房。
- (三)收案人數：預計本年度累積完成 150 位患者。
- (四)敗血症診斷標準：有感染且合併全身發炎反應症候群。全身發炎反應症候群定義：以下四項標準須符合二項以上（含）：1.體溫：大於攝氏 38 度或小於攝氏 36 度。2.心跳：每分鐘大於 90 下。3.呼吸：每分鐘大於 20 下或動脈血中二氧化碳濃度(PaCO₂)小於 32 mmHg。4.白血球數目：大於 12000 cells/ml 或小於 4000 cells/ml 或 band forms >10%。
- (五)病人收案流程：當病人住進加護病房且符合嚴重敗血症或敗血性休克的診斷時，在徵求病人或家屬的同意並簽署受試者同意書後，立即將病人收案成為本研究的對象，此時定義為研究的第一天，常規的血液檢查包括：血球分析、生化檢查、動脈血氧分析、凝血功能、D-dimer、乳酸、血液培養 2 套(厭氧培養及嗜氧培養各兩套)、細胞激素，並記錄第一天的 APACHE II 評分系統、心血管參數及敗血症中醫證型問卷紀錄表。此外，細胞激素和心血管參數也陸續在研究的第二、三天持續測量。
- (六)記錄證型量表、臨床表現、心血管參數、APACHE Score、使用西藥、存活或死亡時間。
- (七)敗血症中醫證型問卷：在研究第一天，由具中西醫雙執照的主治醫師完成問卷紀錄，中醫證型診斷標準是依據中國醫藥大學中醫學院體質與證型研究室，依照體質量表研發經驗，召開「體質與證型專家會議」所制定，如表所列：

邪實	氣分熱	發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 自汗（經熱）或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 口渴（經熱）或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 便秘（腑熱）或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 腹痛拒按（腑熱） 或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 腹脹（腑熱）或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 噁心嘔吐（濕熱） 或 發熱 + 舌紅苔黃 + 脈數 + 腹瀉（濕熱）
	營分熱	發熱 + 神昏譫語 + 脈數 + 舌紅 或 舌絳

	血分熱	發熱 + 脈數 + 舌紅 + 出血症 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 出血症 或 發熱 + 脈數 + 舌紅 + 抽搐 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 抽搐 或 發熱 + 脈數 + 舌紅 + 斑疹 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 斑疹
正虛	氣虛	氣短神疲 + 嗜睡懶言 + 脈弱
	陽虛	氣短神疲 + 嗜睡懶言 + 脈弱 + 四肢厥冷 或 氣短神疲 + 嗜睡懶言 + 脈弱 + 四肢水腫
	血虛	面色蒼白 + 脈細 + 舌淡
	陰虛	盜汗 + 脈細數 + 舌紅 或 口乾 + 脈細數 + 舌紅

(八) Total APACHE II Score = APS Score + Age Score + Illness Score
(依照 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II : a severity of disease classification system. Critcaremed. 1985;13(10):818-829)
APACHE II 評分系統之類別變項：APACHE II 評分系統與死亡率相關，為了預測敗血症病患的預後，所以依照 APACHE II 評分系統分數的高低，將它區分為 1~7 七個類別變項。

(九) 心血管參數 (cardiovascular parameter of MODS score) 定義：0, heart rate ≤ 120bpm; 1, heart rate 120-140bpm; 2, heart rate >140bpm; 3, 須要使用 intropes, dopamine 劑量 >3ug/kg/min; 4, lactate >5 mmol/L (依照 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Critcaremed. 1985;13(10):818-829)

(十) 細胞激素血液檢體製備流程：抽 10 cc 的血液裝入含 EDTA 或 heparin 等抗凝劑的生化試管，立即送到檢驗科離心(離心速度 1500 RPM，離心時間 10 分鐘)，離心後取出血漿置於 -80°C 的冰箱儲存，所有血液檢體於收集完成後一起測量。

(十一) 利用 ELISA 分析患者細胞激素或蛋白質。採用定量的三明治酵素免疫分析法：在微量反應盤上已經附著具特異性的單株抗體，將標準品 (standards) 或是樣本 (samples) 加到盤內，就會與盤內的抗體進行結合，洗掉未結合的物質之後，再加入具有特異性的抗體 (enzyme-linked polyclonal antibody)，再沖洗掉未結合的部分。加入基質溶液 (substrate solution) 後所形成的顏色會與結合細胞激素的量成正比，最後終止成色反應，進行吸光度之測量。根據統計迴歸分析後定出吸光度與濃度之標準曲線 (standard curve)，再依據標準曲線來換算細胞激素的濃

度。由前兩年的結果中選取與敗血症患者死亡率相關性較明顯之 TNF α 、IL6、IL8、IL10、IL18 進行分析。

二、動物試驗研究：

- (一)試驗設計：採隨機分組，組內對照與組間對照試驗。
- (二)實驗動物：本實驗採用 Sprague-Dawley 大白鼠，體重在 250-300 gm 之間。購入的大鼠約 7 周大，體重位於 180-200 gm 之間，飼養於動物中心，依「實驗動物照護守則」(Principles of laboratory animal care)供實驗備用。有每日 12 小時為周期的黑暗白日周期，並有適當的室內溫度及濕度控制，供應充足的飼料及水份。整個實驗過程，採取密集而連續的進度進行，實驗老鼠的年齡控制在 10 周大前後。研究經中國醫藥大學動物實驗管理小組審查通過准與執行。
- (三)實驗造型：盲腸結紮穿孔手術 (cecal ligation and puncture CLP) 與插管 (Catheterization implantation)：大鼠在進行實驗前先禁食 8 小時，秤重後，以乙醚 (ether) 麻醉。麻醉後先刮除腹部體毛，將其四肢固定之後以優碘消毒，鋪上手術洞巾，並經由恆溫電毯維持老鼠的肛溫於 37.5°C~38.0°C。首先沿腹腔中線將皮膚以及肌肉層剪開大約 1-2 公分，剪開後小心尋找並取出盲腸，以 3-0 絲線在迴盲瓣 (ileocecal valve) 下結紮盲腸，以不影響腸內物質流通為原則。於盲腸遠腸繫膜端 (anti-mesenteric) 相距各 1 公分處以 18 號針頭各穿一孔，並擠出約一米粒大之糞便，然後小心地將盲腸放回腹腔並進行縫合。皮下給生理食鹽水(3 cc/100 g)，碘酒擦拭之後放回籠中，正常給與食物以及飲水。實驗造型成功率約八成。
- (四)第一部份為寒藥 (白虎湯) 治療驗證部分，在全身炎症反應綜合症發生前期與後期，給予不同劑量之複方白虎湯，評估白虎湯對於存活率及細胞激素之影響。
 - 1.白虎湯早期治療敗血症之探討：32 隻老鼠分為 4 組：控制組 (n=8)、治療組高劑量 (n=8) 治療組低劑量 (n=8) 以及空白對照組 (n=8)。在盲腸結紮穿孔與插管手術前先自老鼠的尾動脈採 0.5 cc 血作為敗血症前之基準值。手術後 6 小時分別經皮下給予生理食鹽水(2.7 cc/kg)以及藥物，並於術後 1 天內每 4 小時量測與紀錄其生理指標血壓、心跳，以及抽血 0.5 cc。
 - 2.白虎湯晚期治療敗血症之探討：32 隻老鼠分為 4 組：控制組 (n=8)、治療組高劑量 (n=8) 治療組低劑量 (n=8) 以及空白對照組 (n=8)。在盲腸結紮穿孔與插管手術前先自老鼠的尾動脈採 0.5 cc 血作為敗血症前之基準值。手術後 12 小時分別經皮下給予生理食鹽水(2.7 cc/kg)以及藥物，並於術後 1 天內每 4 小

時量測與紀錄其生理指標血壓、心跳，以及抽血 0.5 cc。

(五)第二部份：為熱藥（參附湯）治療驗證部分。在全身炎症反應綜合症發生前期與後期，給予不同劑量之複方參附湯，評估參附湯對於存活率及細胞激素之影響。

1.參附湯早期治療敗血症之探討：32 隻老鼠分為 4 組：控制組（n = 8）、治療組高劑量（n = 8）治療組低劑量（n = 8）以及空白對照組（n = 8）。在盲腸結紮穿孔與插管手術前先自老鼠的尾動脈採 0.5 cc 血作為敗血症前之基準值。手術後 6 小時分別經皮下給予生理食鹽水(2.7 cc/kg)以及藥物，並於術後 1 天內每 4 小時量測與紀錄其生理指標血壓、心跳，以及抽血 0.5 cc。

2.參附湯晚期治療敗血症之探討：32 隻老鼠分為 4 組：控制組（n = 8）、治療組高劑量（n = 8）治療組低劑量（n = 8）以及空白對照組（n = 8）。在盲腸結紮穿孔與插管手術前先自老鼠的尾動脈採 0.5 cc 血作為敗血症前之基準值。手術後 12 小時分別經皮下給予生理食鹽水(2.7 cc/kg)以及藥物，並於術後 1 天內每 4 小時量測與紀錄其生理指標血壓、心跳，以及抽血 0.5 cc。

(六)血壓與心跳之測量：以 chart 程式紀錄老鼠的血壓波，採樣速率（Sampling rate）為 500 Hz，測量時將多頻道生理紀錄器中的探頭插入留管中，經過聚乙烯導管中的壓力轉換器將壓力數值輸出，先將 Chart 程式上所獲得的動脈血壓波時間序列數值，在 Labview 頻譜分析程式上還原成時域動脈血壓波。經放大分離出完整動脈波，找出每一動脈波之最大值（即為峰值 peak value），以及每一動脈波之最小值（即為谷值 valley value），即紀錄為動脈波之動脈收縮壓（SBP）與動脈舒張壓（DBP），並將血壓轉換為心跳數值。

(七)細胞激素分析（cytokine assay）：同人體試驗。

三、統計分析：

本研究將使用 SPSS 12.0 統計分析軟體，所有分析結果均以 $P < 0.05$ 表示具有統計上顯著，使用的分析方法如下：

(一)病患基本資料的分析是利用無母數分析（Mann-Whitney test）。

(二)使用無母數分析（Mann-Whitney test）比較存活組與死亡組之間細胞激素、心血管參數及 APACHE II 的差異。

(三)使用羅吉斯迴歸分析（Logistic Regression analysis）細胞激素、心血管參數及 APACHE II 與病患死亡之相關性分析。

(四)使用複迴歸分析（Multiple Linear Regression analysis）細胞激素、心血管參數及 APACHE II 與死亡組存活時間（survival time）之相關性分析。

- (五)根據中醫證型診斷標準，使用卡方檢定 (Chi - square test)，分析敗血症病患之中醫證型，同時探討嚴重敗血症及敗血性休克這兩種診斷之中醫證型有無差異，以及分析存活組及死亡組兩組病人在中醫證型上有無差異。
- (六)使用無母數分析(Mann-Whitney test)，探討細胞激素與敗血症中醫證型之相關性分析。
- (七)敗血症大鼠預後評估
- 1.以二因子變異數分析的多重比較法 (two way ANOVA) 來檢定細胞激素在存活與死亡兩組於不同心跳速率之下的差別。
 - 2.以細胞激素為因子探討預測敗血症死亡或存活的線性鑑別方程式 (Linear Discriminant Function Analysis)。
- (八)敗血症大鼠白虎湯及參附湯治療評估
- 1.使用存活曲線 (Kaplan-Meier survival curve) 檢定控制組、高劑量組以及低劑量組之存活方程式，並使用 Log Rank test 來進行檢定。
 - 2.以 T 檢定來區別各組在不同時間下之差異是否達統計顯著。

參、結果

一、臨床觀察研究

(一)存活組與死亡組基本資料比較

本研究於今年完成收案 150 例，但因部分患者在進入本研究後，病程變化迅速，尚未完成中醫證型之評估即死亡，故具完整之中醫證型評估資料及細胞激素測量之患者數為 126 位人。其中診斷為「嚴重敗血症」有 16 人，「敗血性休克」有 110 人，存活組 (survivors) 及死亡組 (non-survivors) 的病人數分別為 71 及 55 人。在存活組的 71 人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是 12 及 59 人 (16.9% / 83.1%)；而在死亡組的 55 人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是 4 及 51 人 (7.3% / 92.7%)。此 126 位患者之總死亡率為 43.65%，嚴重敗血症與敗血性休克的死亡率分別是 25.00% 和 46.36%。死亡組病人的平均存活天數是 8.48 ± 10.07 天。兩組病人在進入研究當時之基本資料：除 APACHE II score 及心血管參數 (CV factor) 外，其餘如年紀、體重、進入加護病房時之「嚴重敗血症」及「敗血性休克」診斷在兩組間均無統計上顯著差異。(詳見表一)

1. 存活組與死亡組致病菌種之分析

存活組與死亡組致病菌種分佈如表二所示。由表中可知格蘭氏陰性菌、格蘭氏陽性菌與黴菌之感染在兩組間無顯著的差異。

2. 患者接受西藥種類之分析

所有病患接受西藥之種類如表三及表四所示。在本研究的用藥記錄中，以疾病診斷及相對性之治療用藥分組而言，在「嚴重敗血症」病患中，使用 1st Amino Glycoside (GM)、2nd Penicillin (Unasyn)，及 3rd quinolone 的比例高於「敗血性休克」的患者；而在「敗血性休克」的患者中，使用 Dopamine 的比例則明顯高於「嚴重敗血症」病患。(表三)

當比較死亡組及存活組的用藥記錄時，可發現在死亡組中，其被開用 Carbapenem、Dopamine、Levophen 的比例明顯較高，且達統計顯著差異 ($P < 0.05$)。(表四)

(二)敗血症患者之中醫證型分析

1. 嚴重敗血症及敗血性休克之中醫證型

在完成收案及細胞激素測量的 150 位敗血症病患中，能有效評估其中醫證型者計 126 人，診斷為氣分熱證有 46 人，營分熱

證有 51 人，血分熱證有 45 人，氣虛證有 86 人，血虛證有 9 人，陰虛證有 6 人，陽虛證有 65 人。

此 126 位敗血症病患中，嚴重敗血症及敗血性休克分別是 16 位及 110 位，嚴重敗血症及敗血性休克是西方醫學對於敗血症病程的嚴重度所做的區分，這兩種診斷在每個中醫證型上的差異如下（表五）：

- (1) 氣分熱證：嚴重敗血症 5 人，敗血性休克 41 人。
- (2) 營分熱證：嚴重敗血症 5 人，敗血性休克 46 人。
- (3) 血分熱證：嚴重敗血症 5 人，敗血性休克 40 人。
- (4) 氣虛證：嚴重敗血症 9 人，敗血性休克 77 人。
- (5) 陰虛證：嚴重敗血症 1 人，敗血性休克 8 人。
- (6) 陽虛證：嚴重敗血症 8 人，敗血性休克 57 人。

我們使用卡方檢定（Chi-square test）檢驗嚴重敗血症及敗血性休克的中醫證型是否有差異，發現兩者間並無顯著之相關性。

2. 性別、敗血症中醫證型與預後之相關性

存活組與死亡組病患之性別分佈與中醫證型之辨證分型結果詳見表六。經由卡方檢定，發現「性別」與預後有顯著相關，在死亡組中男性的比例明顯多於女性；以中醫證型而言，「營分熱證」、「氣虛證」與「陽虛證」與預後亦有顯著相關，亦即在收案之初經中醫師辨證為「營分熱證」、「氣虛證」與「陽虛證」者，預後被分入為死亡組亦較多；其他的證型如氣分熱證、血分熱證、血虛證及陰虛證型與敗血症病人預後都無統計上的差異。

3. 性別與中醫證型之相關性

由上述結果，我們進一步檢定敗血症病人之性別與其中醫辨證之相關性，發現男性患者辨證為「陽虛證」的比例較女性患者高，且達統計上顯著差異（ $P < 0.05$ ）。（表七）

(三) 建立預測敗血症病患預後的迴歸方程式

根據前兩年檢測敗血症患者細胞激素之結果顯示：TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 及 IL-18：以上五個觀察變數在第一天、第二天及第三天的死亡組均明顯高於存活組（ $p < 0.05$ ）。因本年度之研究重點在於建立預測敗血症患者預後的迴歸方程式，因此主要檢定以上患者進如本研究時以上五個細胞激素的濃度與死亡的相關性，因濃度值過大，先取 Log 後再進行統計檢定，結果發現：Log TNF- α 、Log IL-6、Log IL-8、Log IL-10 及 Log IL-18 均與死亡組織預後顯主相關。（ $p < 0.05$ ）（見表八）

我們試著將前述與敗血症患者相關之各變數進行檢定嘗試建立預測敗血症患者預後之迴歸方程式：在進行單因子相關性檢定時，發現其中當患者被診斷為「陽虛證」時之 Relative Risk 為不具「陽虛證」患者之 6.742 倍為最高。(見表九) 我們選取上述因子以 Logistic regression 建立預測模型時，預測率可達 77.8%，其中各因子的 Relative Risk 請見表十。在考慮「氣虛證」與「陽虛證」之共線性而將「氣虛證」因子抽離後，預測率可達 78.6%，其中各因子的 Relative Risk 請見表十一。

我們嘗試以選取最少之變數建立可達最大之預測值模型，發現當以 Apache II、CV factor Day 1、性別、陽虛證、Log IL-6 及 Log IL-10 建立之模型預測率可達 77.0% (表十二)；若將其中 Apache II 抽離，則單以 CV factor Day 1、性別、陽虛證、Log IL-6 及 Log IL-10 等五個因子即能預測率即可達 78.6% (表十三)。

最後，我們檢定「陽虛證」因子與 Apache II、CV factor Day 1，以及與細胞激素濃度的相關性發現：除了 CV factor Day 1 外，「陽虛證」與其他因子之相關性均達統計上之顯著差異。(表十四)

二、動物試驗研究

我們驗在兩年的動物實驗中驗證了涼藥與熱藥對於敗血症大鼠治療效應之不同。各組給予白虎湯收案及術後存活情形詳見表十五。由表中可知：CLP 大鼠在術後早期與晚期只單純給予蒸餾水的兩組，死亡率均達百分之百。而給予白虎湯治療組，不論早期或晚期給藥，死亡率均下降；尤其早期給藥較晚期給藥效果更為明顯，當給予高劑量白虎湯時不僅可提高存活率，同時可降低 IL-6 及 IL-10 的增加幅度，雖然對於血液動力學參數無明顯影響。(見圖一至四)

各組給予參附湯收案及術後存活情形詳見表十六。由表中可知：CLP 大鼠在術後早期與晚期只單純給予蒸餾水的兩組，死亡率均達百分之百。而給予參附湯治療組，不論早期或晚期給藥，死亡率均下降；在早期給與低劑量之參附湯時，雖可降地死亡率，但卻會增加 IL-6 與 IL-10 的增幅；相對而言，在病程已進展至較危急的晚期給與參附湯仍能降低死亡率，因此當給予熱藥治療敗血症大鼠時，晚期給藥應是較佳的時間點。早期給藥與晚期給藥各組之平均動脈壓、心跳速率、IL-6 濃度，及 IL-10 濃度之變化趨勢請見圖六～圖八。由圖中可見當早期給予低劑量參附湯後使得 IL-6 與 IL-10 上升幅度變大，但在給予早期給予高劑量或晚期給予低劑量與高劑量參附湯時，則沒有此現象。另外，各組的均動脈壓與心跳速率之變化趨勢類似無顯著差異。

肆、討論

敗血症是加護病房的主要死亡原因之一，而降低敗血症的高死亡率仍然是目前醫學界積極努力的方向，因此如果能在敗血症發生時，針對高死亡率的病人，及早給予積極有效的治療，則可以降低死亡率。因此一套高敏度及高專一度的評估系統，對於評估敗血症的預後是相當重要的。回顧過去的文獻中與敗血症預後顯著相關的細胞激素主要為介白素 6 和介白素 10，這兩種細胞激素分別是促進發炎細胞激素及抗發炎細胞激素的代表，最近更有研究提出第六小時的血中介白素 6 濃度可作為判斷預後的良好指標。此外，最近的研究也發現介白素 6 或介白素 10 與 APACHE II score 有顯著相關性，而且在預測病患的存活或死亡及評估疾病嚴重度方面兩者有相互輔助的功用。由本年度嘗試建立預測敗血症患者模型的結果發現介白素 6、介白素 10 的濃度與中醫證型中之「陽虛證」、性別、與 CV factor Day 1 建立的模型預測即可達 78.6% 準確率再次驗證這兩個細胞激素的重要角色；因大鼠之抽血量有所限制，因此在動物試驗中選用 IL-6、IL-10 做為評估的指標是目前所知最佳的選擇。

在 126 位敗血症病人的中醫證型分析中累積結果：氣分熱證有 46 人，營分熱證有 51 人，血分熱證有 45 人，氣虛證有 86 人，血虛證有 9 人，陰虛證有 6 人，陽虛證有 65 人，我們將氣分熱證、營分熱證及血分熱證歸為邪實證型，將氣虛證型、血虛證型、陰虛證型及陽虛證型歸為正虛證型，可以發現邪實證型中的氣分熱證、營分熱證或血分熱證是可以並存的。另外，血虛證只有 9 人，陰虛證型只有 6 人，推測的可能因素是雖然敗血症是以溫熱疫毒之邪入裡化火成毒來表現，但病患一住院就開始接受點滴輸液治療，以及本研究的證型問卷是在住進加護病房的第一天就完成，所以熱毒傷及津液和陰血的階段可能尚未表現出來，所以才無法於研究結果中呈現出來。而氣分熱證人數少於營分熱證或血分熱證，可能的原因為本研究的收案標準是嚴重敗血症及敗血性休克，相對於中醫的證型是中醫溫病營分證、血分證或邪毒入裡致厥、致脫，因此這個結果與本研究收案病人的標準有直接的相關性。

敗血症患者之預後與中醫證型「陽虛證」之相關性不論是在單因子或多變量的檢定中，陽虛證之 Relative Risk 均明顯多於其他變數，由此可知陽氣衰絕是決定病患死生的關鍵。「陽虛證」與死亡的密切相關性從第一年收案中便可明顯得知。而陽虛證與 Apache II 及其他細胞激素濃度均呈顯著相關，其中之成因值得深入探討。

在敗血症的免疫調控機轉中，影響預後最重要的因素就是發炎反應與抗發炎反應之間的平衡，發炎太激烈則組織損傷嚴重，會導致死亡；抗發

炎太強則造成免疫抑制，也會導致死亡。敗血症的中醫觀點，從邪在氣分到入裡出現營血分熱，到內陷臟腑，耗損陰血陽氣，最後死亡，關鍵也是熱邪與陽氣之間的平衡。由於敗血症中醫證型問卷是在研究的第一天完成，所以我們只探討與第一天細胞激素之相關性，以避免時間的干擾因素。

本研究之動物試驗以 CLP 模型進行實驗，在老鼠之性別、年齡、飲食以及健康狀況均能取得相當之一致性，而臨床敗血症病人之複雜性較高，一致性低，因此，研究之結果只能部分接近臨床為其限制之處。

雖然盲腸結紮與穿孔的嚴重程度與穿孔所用的針頭大小以及穿孔的數量有關，但是對於控制感染原的種類與數量仍然有相當的困難，這樣的結果容易導致敗血症老鼠的病程有個別差異。今年度主要測試熱藥「參附湯」對於敗血症大鼠之死亡率影響，實驗結果發現術後 6 小時早期給藥組及 12 小時組皆能降低死亡率，但兩組之間無明顯差異。理論上，在敗血症病程晚期在中醫辨證屬「正虛」，但在本研究晚期給與扶正熱藥與早期給藥對於血液動力學參數之影響不顯著，但是早期給予低劑量參附湯卻會造成 IL-6 與 IL-10 的明顯上升，此變化可能不利於存活之表現。

本研究敗血症中醫證型問卷項目的設計主要是從文獻回顧中將複合證型拆解為單一證型後，根據每個單一證型所表現的臨床症狀，且經過中國醫學研究所體質與證型研究室召開「體質與證型專家會議」之結論來設計問卷，同時更考量到嚴重敗血症或敗血性休克的病人在問卷紀錄上的困難，因此問卷的設計多以臨床可以觀察的到的症狀或體徵為主，所以在證型的完整性上可能存在著些微誤差。但研究結果中可看出死亡組與存活組仍具有陽虛證型上的顯著差異 ($P < 0.05$)，所以本研究之敗血症中醫證型問卷仍具有一定的代表性，我們利用 126 名患者出現中醫證型之各種症與癥進行分析，希望能建立中醫診斷急性感染重症之可靠指標，以提供臨床應用之依據。

伍、結論與建議

我們以「性別、中醫陽虛證之有無、Log IL-6、Log IL-10、以及 CV factorDay 1」等五個因子建立預測敗血症患者預後之模型，且預測百分比可達 78.6%。在早期或晚期給與白虎湯或參附湯均能降低死亡率，其中早期給予高劑量可降低 IL-6 與 IL-10 的增幅，病程晚期給予參附湯仍能改善死亡率，因此中醫祛邪與扶正藥物在疾病不同病程之給予在急重症的治療上可以提供新的思維與治療方式。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號CCMP96-RD-209 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med.* 1998; 26(12): 2078-2086.
2. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R, Pennington JE, Wherry JC. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome: A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA.* 1995; 273(12): 934-941.
3. Fisher J, Slotman GJ, Opal SM, Pribble JP, Bone RC, Emmanuel G, Ng D, Bloedow DC, Catalano MA. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med.* 1994; 22(1): 12-21.
4. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med.* 1997; 25(7): 1095-1100.
5. Natanson C, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(9): 771-783.
6. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996; 24(7): 1125-1126.
7. Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect.* 1995; 30(3): 201-206.
8. Bone RC. Modulators of coagulation: A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med.* 1992; 152(7): 1381-1389.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13(10): 818-829.
10. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell J. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults. *Chest.* 1991; 100(6): 1619-1636.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13(10): 818-829.
12. Lemeshow S, Teres D, Pastides H. A method for predicting survival and

- mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med.* 1985; 13(7): 519-525.
13. Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, Rue M. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1994; 22(9): 1351-1358.
 14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De M, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7): 707-710.
 15. Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998; 26(11): 1793-1800.
 16. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995; 23(10): 1638-1652.
 17. Moemen ME. Prognostic categorization in systemic sepsis. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2003; 19(2): 183-194.
 18. Cook R, Cook D, MMath JT, MMath KAL, Marshall J. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. *Critical Care Medicine.* 2001; 29(11): 2046-2050.
 19. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The logistic organ dysfunction system: A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA.* 1996; 276(10): 802-810.
 20. Fink MP and Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res.* 1990; 49(2): 186-196.
 21. Parker MM and Parrillo JE. Septic shock Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA.* 1983; 250(24): 3324-3327.
 22. Walley KR, Lukacs NW, Standiford TJ, Strieter RM, Kunkel SL. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infection and Immunity.* 1996; 64(11): 4733-4738.
 23. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino J, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr.* 1992; 120(4 I): 510-515.
 24. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels

- correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1993; 119(8): 771-778.
25. Van Der Poll T, Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: Sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis.* 1997; 175(1): 118-122.
 26. Rongione AJ, Kusske AM, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 prevents early cytokine release in severe intraabdominal infection and sepsis. *J Surg Res.* 1997; 70(2): 107-112.
 27. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest.* 1998; 113(6): 1625-1631.
 28. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJM, Eerenberg-Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood.* 1989; 74(5): 1704-1710.
 29. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med.* 1991; 91(1): 23-29.
 30. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MRB. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 1994; 81(9): 1306-1308.
 31. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA. Six at six: Interleukin-6 measured 6 H after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock.* 2002; 17(6): 463-467.
 32. Parsons PE. Interleukin-10: The ambiguity in sepsis continues. *Crit Care Med.* 1998; 26(5): 818-819.
 33. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med.* 1993; 177(4): 1205-1208.
 34. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 Protects Against Lethality of Intra-Abdominal Infection and Sepsis. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(1): 70-76.
 35. Song GY, Chung CS, Chaudry IH, Ayala A. What is the role of interleukin 10 in polymicrobial sepsis: Anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery.* 1999; 126(2): 378-383.
 36. Kahlke V, Dohm C, Mees T, tzmann K, Schreiber S, der J. Early interleukin-

- 10 treatment improves survival and enhances immune function only in males after hemorrhage and subsequent sepsis. *Shock*. 2002; 18(1): 24-28.
37. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, IJzerman M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998; 351(9107): 950-953.
38. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1999; 27(7): 1262-1264.
39. Cookson W. The genetics of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:643-44.
40. Branes KC. Gene-environment and gene-gene interaction studies in the molecular genetic analysis of asthma and atopy. *Clin Exp Allergy*; 1999; 29(S4); 47-51.
41. Hakonarson H and Wjst M. Current concepts on the genetics of asthma. *Curr Opin Pediatr* 13: 267-77, 2001.
42. Pretolani M, Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation. *Immunol today* 1997;18(6):277-280.
43. Del Prete GF, De Carli M, D'Elios MM, Maestrelli P, Ricci M. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1445-49.
44. Powrie F, Robert LC. Cytokines regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993; 14: 270-74.
45. Kelso A. Th1 and Th2 subsets: paradigms lost? *Immunol Today* 1995; 16(8):374-79.
46. Leonard WJ, Lin JX. Cytokine receptor signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 877-88.

柒、圖、表

表一、存活組與死亡組基本資料比較

組別	存活組	死亡組
No.	71	55
Age (yrs)	74.66 ± 11.93	73.22 ± 16.62
Body weight (Kg)	52.21 ± 8.81	55.50 ± 11.92
APACHE II (at study entry)	28.46 ± 7.56	31.58 ± 7.70*
Diagnosis at entry		
Pneumonia	38	26
UTI	41	22
Peritonitis	0	6
Others	9	5
Severe sepsis No (%)	12 (16.9 %)	4 (7.3 %)
Septic shock No (%)	59 (83.1 %)	51 (92.7 %)
CV factor_1 st day	2.75 ± 1.08	3.20 ± 1.12*
Survival time (days)		8.48 ± 10.07

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation *p <0.05

表二、存活組與死亡組致病菌種之分析

Pathogen	All (n=126)	Survivors (n=71)	Non-survivors (n=55)
Gram negative	102	56	46
Klebsiella sp.	26	12	14
E coli	31	20	11
Pseudomonas aeruginosa	17	9	8
Acinetobactor sp.	10	6	4
Proteus mirabilis	12	7	5
Enterobactor sp.	3	1	2
Salmonella sp.	1	0	1
Hemophilus influenzae	1	1	0
Citrobactor	1	0	1
Gram positive	18	10	8
Staphylococcus	10	5	5
1.MSSA	1	1	0
2.MRSA	6	3	3
3.Staph.epidermitis	3	1	2
Enterococcus	4	2	2
Streptococcus sp.	4	3	1
Fungus	8	5	3
Candida	8	5	3

表三、嚴重敗血症及敗血性休克患者使用西藥之比較

	1 st Cephalosporin (有/無) *	1 st amino glycoside (GM) (有/無) **	2 nd penicillin (Unasyn) (有/無) *	2 nd cephalosporin (有/無)	2 nd aminoglycoside (Amikin) (有/無)	3 rd cephalosporin (有/無)	3 rd quinolone (Cravit) (有/無) *	Tazocin (有/無)	Carbapenem (有/無)	Maxipime (有/無)	Vancomycin (有/無)	Dopamine (有/無) *	Levophen (有/無)	Dormicun (有/無)	Muscle Relaxent (有/無)
嚴重敗血症	1 / 15	2 / 14	5 / 11	0 / 16	4 / 12	3 / 13	1 / 15	4 / 12	2 / 14	0 / 16	1 / 15	2 / 14	1 / 15	1 / 15	1 / 15
敗血性休克	0 / 110	3 / 107	5 / 105	1 / 109	11 / 99	47 / 63	0 / 110	22 / 88	33 / 77	1 / 109	6 / 104	97 / 13	17 / 93	13 / 97	8 / 102
總人數	1 / 125	5 / 121	10 / 116	1 / 125	15 / 111	50 / 76	1 / 125	26 / 100	35 / 91	1 / 125	7 / 119	99 / 27	18 / 108	14 / 112	9 / 117

*: Chi-square test, P < 0.05.

** : P < 0.1

表四、存活組及死亡組之使用西藥之比較

	1 st Cephalosporin (有/無)	1 st amino glycoside (GM) (有/無)	2 nd penicillin (Unasyn) (有/無) **	2 nd cephalosporin (有/無)	2 nd aminoglycoside (Amikcin) (有/無)	3 rd cephalosporin (有/無)	3 rd quinolone (Cravit) (有/無)	Tazocin (有/無)	Carbapenem (有/無) *	Maxipime (有/無)	Vancomycin (有/無)	Dopamine (有/無) *	Levophen (有/無) *	Dormicun (有/無) **	Muscle Relaxent (有/無) **
存活組	1 / 70	2 / 69	7 / 64	1 / 70	10 / 61	29 / 42	1 / 70	18 / 53	14 / 57	1 / 70	4 / 67	51 / 20	7 / 64	6 / 65	4 / 67
死亡組	0 / 55	3 / 52	3 / 52	0 / 55	5 / 50	21 / 34	0 / 55	8 / 47	21 / 34	0 / 55	3 / 52	48 / 7	11 / 44	8 / 47	5 / 50
總人數	1 / 125	5 / 121	10 / 116	1 / 125	15 / 111	50 / 76	1 / 125	26 / 100	35 / 91	1 / 125	7 / 119	99 / 27	18 / 108	14 / 112	9 / 117

*: Chi-square test, P < 0.05

** : P < 0.1

表五、嚴重敗血症及敗血性休克之中醫證型分析

	氣分熱證 (有/無)	營分熱證 (有/無)	血分熱證 (有/無)	氣虛證 (有/無)	血虛證 (有/無)	陰虛證 (有/無)	陽虛證 (有/無)
嚴重敗血症	5 / 11	5 / 11	5 / 11	9 / 7	1 / 15	1 / 15	8 / 8
敗血性休克	41 / 69	46 / 64	40 / 70	77 / 33	8 / 102	5 / 105	57 / 53
總人數	46 / 80	51 / 75	45 / 81	86 / 40	9 / 117	6 / 120	65 / 61

表六、存活組及死亡組之性別與中醫證型分析

	性別* 男/女	氣熱證 有/無	營熱證* 有/無	血熱證 有/無	氣虛證* 有/無	血虛證 有/無	陰虛證 有/無	陽虛證* 有/無
存活組	38 / 33	26 / 45	23 / 48	22 / 49	41 / 30	6 / 65	5 / 66	23 / 48
死亡組	39 / 16	20 / 35	28 / 27	23 / 32	45 / 10	3 / 52	1 / 54	42 / 13
總人數	77 / 49	46 / 80	51 / 75	45 / 81	86 / 40	9 / 117	6 / 120	65 / 61

*: Chi-square test , P < 0.05

表七、性別與中醫證型之分析

	氣熱證 (有/無)	營熱證 (有/無)	血熱證 (有/無)	氣虛證 (有/無)	血虛證 (有/無)	陰虛證 (有/無)	陽虛證* (有/無)
男性	29 / 48	35 / 42	31 / 46	57 / 20	3 / 74	5 / 72	46 / 31
女性	17 / 32	16 / 33	14 / 35	29 / 20	6 / 43	1 / 48	19 / 30
總人數	46 / 80	51 / 75	45 / 81	86 / 40	9 / 117	6 / 120	65 / 61

*: Chi-square test , P < 0.05

表八、敗血症患者第一天存活組與死亡組細胞激素之比較

	存活組	死亡組	P value
Log TNF- α	1.43 \pm 0.42	1.61 \pm 0.55	0.038*
Log IL-6	2.67 \pm 0.67	3.50 \pm 0.91	0.000*
Log IL-8	2.12 \pm 0.44	2.65 \pm 0.64	0.000*
Log IL-10	1.90 \pm 0.67	2.48 \pm 0.61	0.008*
Log IL-18	2.13 \pm 0.43	2.66 \pm 0.64	0.000*

* p < 0.05

表九、敗血症患者與死亡相關各單因子之 Relative Risk

變數	單變量變異數分析		
	Relative Risk	95% CI	p
APACH II (at Entry)	1.056	1.006-1.108	0.027*
CV(at Entry)	1.514	1.041-2.201	0.030*
男性	2.116	1.004-4.461	0.049*
營分熱證	2.164	1.048-4.471	0.037*
氣虛證	3.293	1.434-7.562	0.005*
陽虛證	6.742	3.041-14.949	0.000*
Log TNF- α *	2.207	1.029-4.735	0.042*
Log IL-6*	3.631	2.153-6.122	0.000*
Log IL-8*	5.785	2.723-12.292	0.000*
Log IL-10*	3.888	2.099-7.203	0.000*

表十、以 Logistic Regression 分析敗血症患者與死亡相關之多因子 (變數組合一)

變數組合 (一) 之預測百分比：77.8			
變數	Relative Risk	95% CI	p
APACH II (at Entry)	0.997	0.937-1.060	0.919
CV(at Entry)	1.033	0.628-1.698	0.899
男性	1.209	0.459-3.184	0.700
營分熱證	1.368	0.521-3.595	0.525
氣虛證	0.599	0.127-2.834	0.518
陽虛證	6.786	1.574-29.255	0.010*
Log TNF- α *	0.455	0.149-1.397	0.169
Log IL-6*	2.027	0.922-4.457	0.079
Log IL-8*	2.223	0.767-6.447	0.141
Log IL-10*	1.967	0.845-4.575	0.116

表十一、以 Logistic Regression 分析敗血症患者與死亡相關之多因子 (變數組合二)

變數組合 (二) 之預測百分比：78.6			
變數	Relative Risk	95% CI	p
APACH II (at Entry)	0.997	0.937-1.060	0.918
CV(at Entry)	1.047	0.636-1.724	0.858
男性	1.208	0.460-3.169	0.702
營分熱證	1.339	0.513-3.497	0.551
陽虛證	6.791	1.836-12.503	0.001*
Log TNF- α *	0.443	0.145-1.348	0.152
Log IL-6*	2.092	0.953-4.589	0.066
Log IL-8*	2.319	0.803-6.695	0.120
Log IL-10*	1.876	0.816-4.313	0.138

表十二、以 Logistic Regression 分析敗血症患者與死亡相關之多因子 (變數組合三)

變數組合 (三) 之預測百分比：77.0			
變數	Relative Risk	95% CI	p
APACH II (at Entry)	1.005	0.947-1.068	0.859
CV Day 1 (at Entry)	1.034	0.649-1.647	0.888
男性	1.292	0.509-3.278	0.590
陽虛證	5.059	2.011-12.725	0.001*
Log IL-6*	2.310	1.138-4.690	0.020*
Log IL-10*	1.956	0.877-4.364	0.101

表十三、以 Logistic Regression 分析敗血症患者與死亡相關之多因子（變數組合四）

變數組合（四）之預測百分比：78.6			
變數	Relative Risk	95% CI	p
CV Day 1 (at Entry)	1.042	0.660-1.646	0.859
男性	1.284	0.507-3.254	0.598
陽虛證	5.156	2.097-12.676	0.000*
Log IL-6*	2.325	1.149-4.704	0.019*
Log IL-10*	1.953	0.877-4.352	0.102

表十四、敗血症患者「陽虛證」與 Apache II、CV1 及細胞激素之相關性分析

	陽虛證	無陽虛證	P value
APACH II (at Entry)	31.77 ± 7.83	27.76 ± 7.14	0.003*
CV(at Entry)	3.01 ± 1.15	2.87 ± 1.09	0.464
Log TNF-α	1.60 ± 0.46	1.40 ± 0.50	0.020*
Log IL-6	3.29 ± 0.86	2.77 ± 0.84	0.001*
Log IL-8	2.54 ± 0.63	2.17 ± 0.50	0.000*
Log IL-10	2.32 ± 0.67	1.96 ± 0.71	0.004*
Log IL-18	2.91 ± 0.25	2.16 ± 0.50	0.003*

表十五、接受白虎湯治療各組 CLP 大鼠之存活時間比較

給藥時間	組別	Mortality (死亡數/總隻數)
早期給藥組 (術後 6 小時)	SO + DW	2 c.c. 0% (0/5)
	CLP + DW	2 c.c. 100% (5/5)
	CLP + T_L	0.5 c.c. 60% (3/5)
	DW	2.5 c.c. 20% (1/5)
	CLP + T_H	1 c.c. 60% (3/5)
	DW	1 c.c. 20% (1/5)
晚期給藥組 (術後 12 小時)	SO + DW	2 c.c. 0% (0/5)
	CLP + DW	2 c.c. 100% (5/5)
	CLP + T_L	0.5 c.c. 60% (3/5)
	DW	2.5 c.c. 60% (3/5)
	CLP + T_H	1 c.c. 60% (3/5)
	DW	1 c.c. 60% (3/5)

CLP：接受盲腸結紮並穿孔之敗血症造型手術。

SO：接受假手術。

DW：蒸餾水。

T：治療方劑白虎湯。

表十六、接受參附湯治療各組 CLP 大鼠之存活時間比較

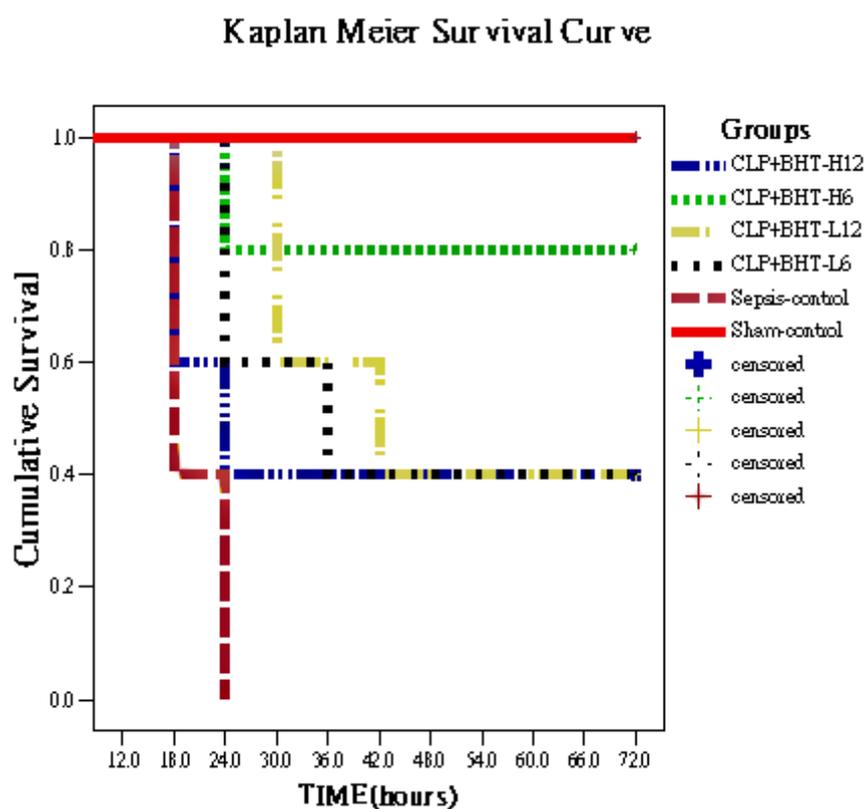
給藥時間	組別	Mortality (死亡數/總隻數)
早期給藥組 (術後 6 小時)	SO + DW 2 c.c.	0% (0/5)
	CLP + DW 2 c.c.	100% (6/6)
	CLP + SF_L 0.5 c.c.	83% (5/6)
	DW 1.5 c.c.	83% (5/6)
	CLP + SF_H 1 c.c.	50% (3/6)
	DW 1 c.c.	50% (3/6)
晚期給藥組 (術後 12 小時)	SO + DW 2 c.c.	0% (0/5)
	CLP + DW 2 c.c.	100% (6/6)
	CLP + SF_L 0.5 c.c.	67% (4/6)
	DW 2.5 c.c.	67% (4/6)
	CLP + SF_H 1 c.c.	67% (4/6)
	DW 1 c.c.	67% (4/6)

CLP：接受盲腸結紮並穿孔之敗血症造型手術。

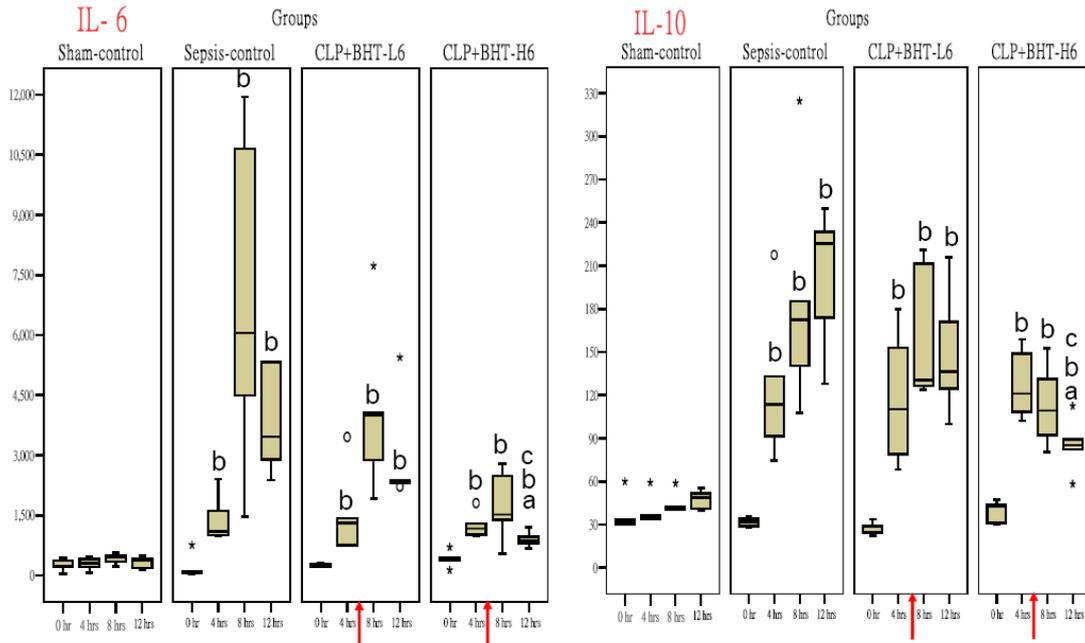
SO：接受假手術。

DW：蒸餾水。

SF：治療方劑參附湯。

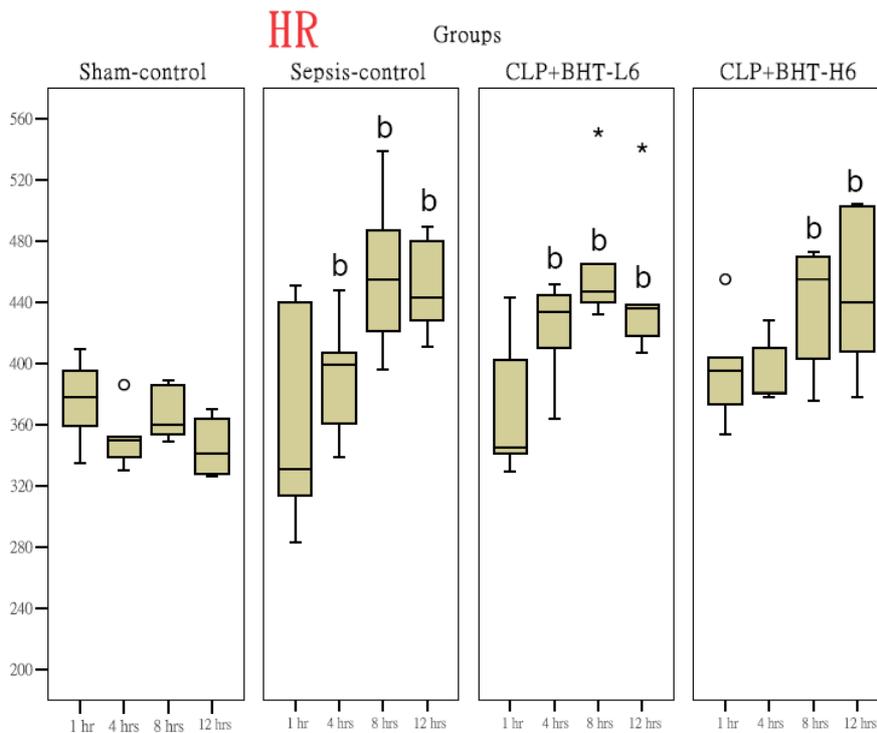


圖一、給予白虎湯敗血症大鼠各組之 Kaplan-Meier survival curve 分析



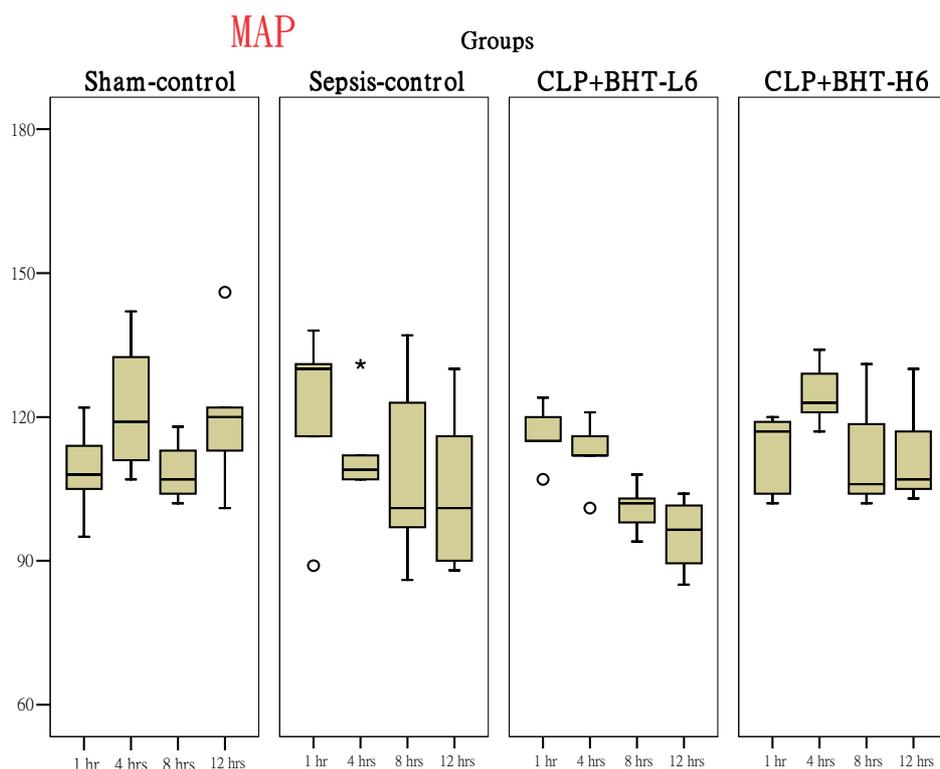
- a : 與 Sepsis-control 組相比
- b : 與 Sham-control 組相比
- C : 與 CLP+BHT-L6 組相比

圖二、給予白虎湯敗血症大鼠各組之 IL-6 及 IL-10 變化趨勢圖



- a : 與 Sepsis-control 組相比
- b : 與 Sham-control 組相比
- C : 與 CLP+BHT-L6 組相比

圖三、給予參附湯敗血症大鼠各組之心跳速率 (HR) 變化趨勢圖



圖四、給予參附湯敗血症大鼠各組之平均動脈壓 (MAP) 變化趨勢圖

表十七、接受參附湯治療各組 CLP 大鼠之存活時間比較

給藥時間	組別	Mortality (死亡數/總隻數)
早期給藥組 (術後 6 小時)	SO + DW 2 c.c.	0% (0/5)
	CLP + DW 2 c.c.	100% (6/6)
	CLP + SF_L 0.5 c.c.	83% (5/6)
	DW 1.5 c.c.	83% (5/6)
	CLP + SF_H 1 c.c.	50% (3/6)
	DW 1 c.c.	50% (3/6)
晚期給藥組 (術後 12 小時)	SO + DW 2 c.c.	0% (0/5)
	CLP + DW 2 c.c.	100% (6/6)
	CLP + SF_L 0.5 c.c.	67% (4/6)
	DW 2.5 c.c.	67% (4/6)
	CLP + SF_H 1 c.c.	67% (4/6)
	DW 1 c.c.	67% (4/6)

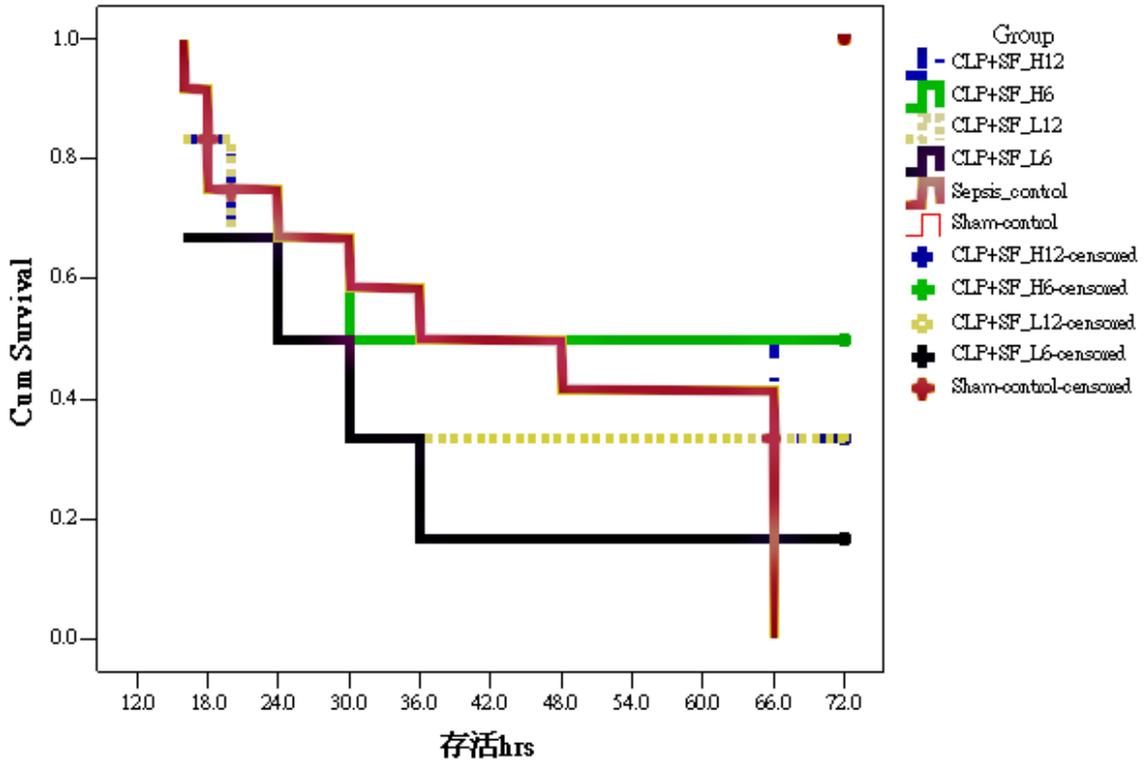
CLP：接受盲腸結紮並穿孔之敗血症造型手術。

SO：接受假手術。

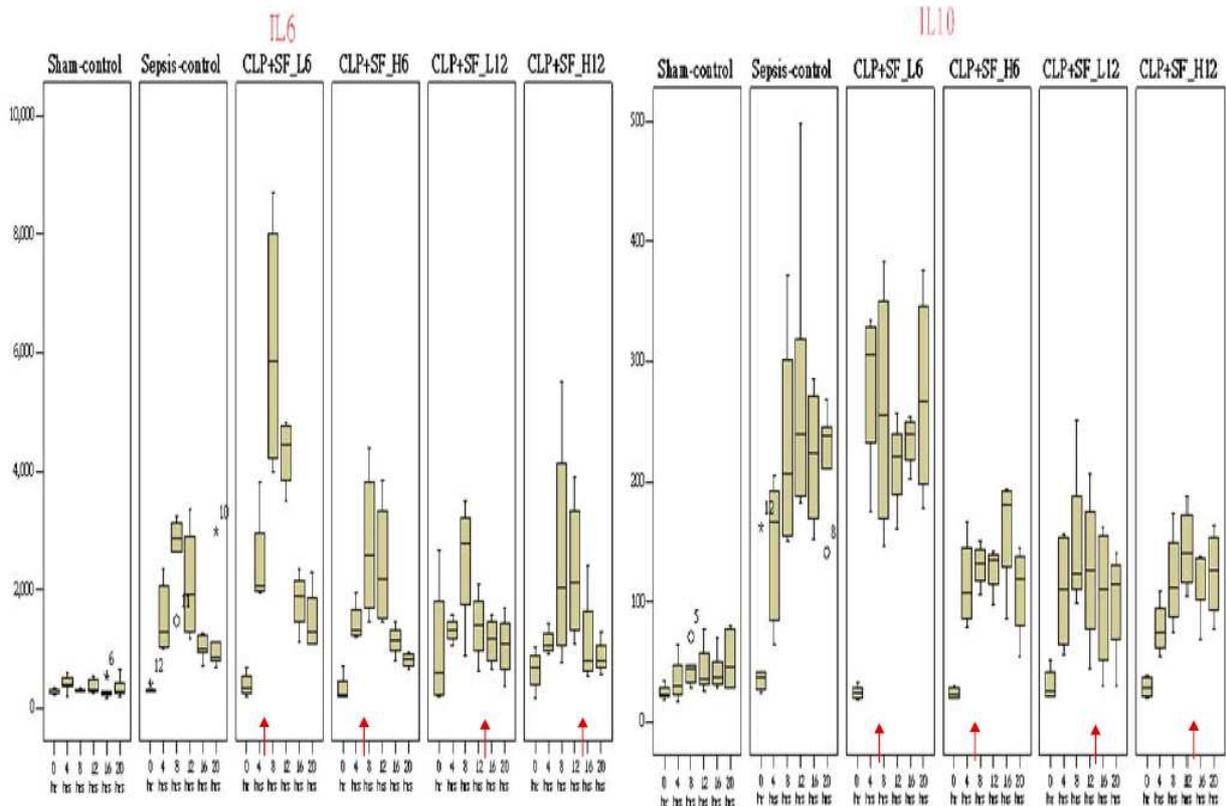
DW：蒸餾水。

SF：治療方劑參附湯。

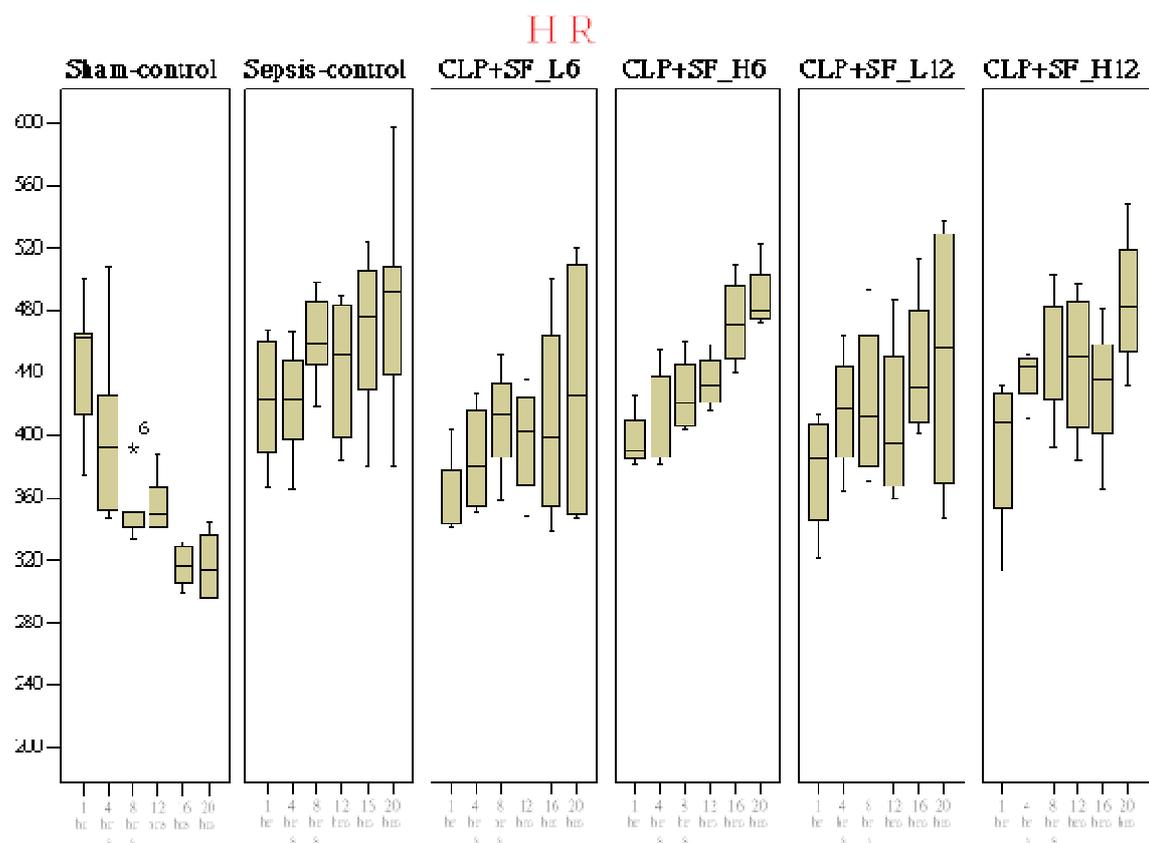
SF Survival Functions



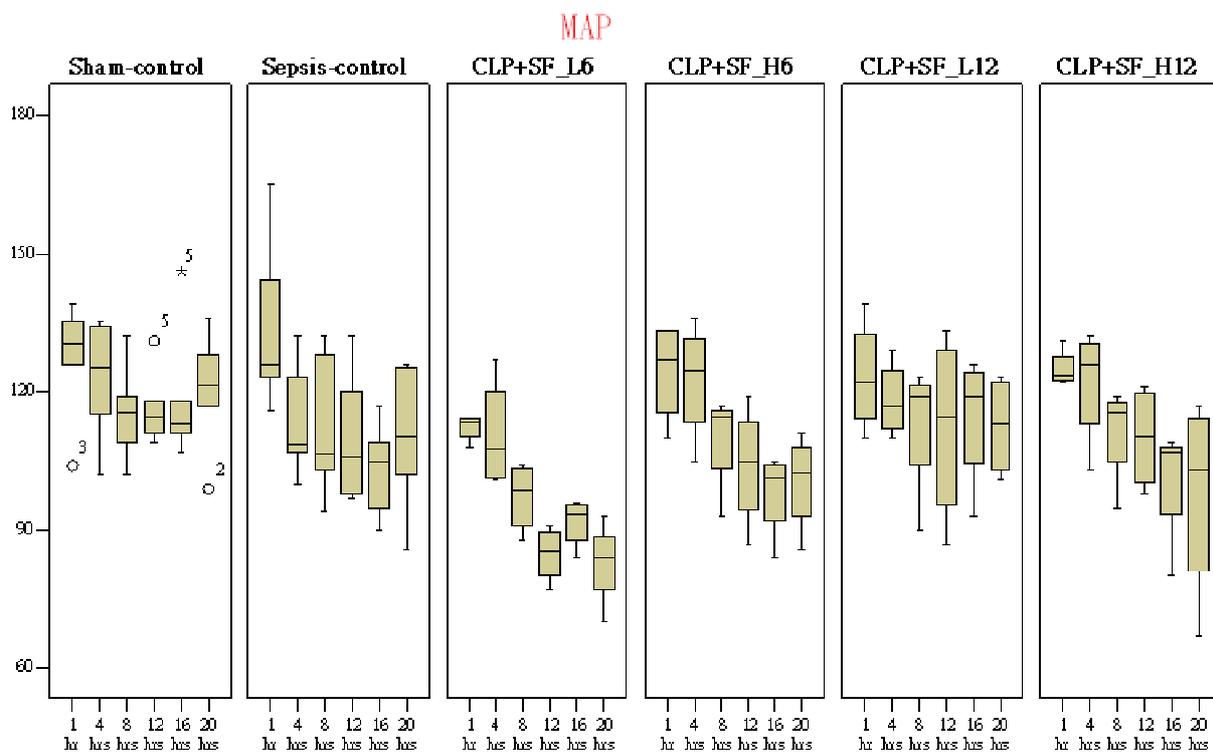
圖五、給予參附湯敗血症大鼠各組之 Kaplan-Meier survival curve 分析



圖六、給予參附湯敗血症大鼠各組之 IL-6 及 IL-10 變化趨勢圖



圖七、給予參附湯敗血症大鼠各組之心跳速率（HR）變化趨勢圖



圖八、給予參附湯敗血症大鼠各組之平均動脈壓（MAP）變化趨勢圖