

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)

蘇奕彰

中國醫藥大學

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。

延續第一年研究結果，在敗血症病人的中醫臨床證型分析，收案數已有 115 例，其中已完成細胞激素檢測的 80 位病人中，完成中醫證型者計 93 人，診斷為氣分熱證有 24 人，營分熱證有 36 人，血分熱證有 36 人，氣虛證有 60 人，血虛證有 7 人，陰虛證有 2 人，陽虛證有 47 人。此 93 位敗血症病患中，嚴重敗血症及敗血性休克分別是 12 位及 71 位，經卡方檢定 (Chi-square test) 發現嚴重敗血症及敗血性休克的中醫證型並無顯著之相關性；而性別、中醫證型之「氣虛證」與「陽虛證」則與預後有顯著相關，在死亡組中男性的比例明顯多於女性。在敗血症中醫證型與細胞激素之相關性仍在分析中。而動物試驗，在術後 6 小時早期給予白虎湯能降低死亡率，且高劑量較低劑量效果明顯。

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)

Yi-chang, Su

China Medical University

ABSTRACT

The high mortality of sepsis is an difficult issue in clinical practice. There is little improvement is 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 medial 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 115 septic patients until now, and had finished the measurement of cytokines in 115 of them and recorded the Chinese medical syndromes for 93 of them. The number of Qifen-heat syndrome was 24, the number of Yingfen-heat syndrome was 36, the number of Xuefen-heat syndrome was 36, the number of Qi-deficiency syndrome was 60, the number of blood-deficiency syndrome was 7, the number of Yin-deficiency syndrome is 2, and the number of Yan-deficiency syndrome is 47. The Qi-deficiency and Yan-deficiency syndrome both were statistically significant ($P < 0.05$) when compare the survival group with the non-survival group. It was also found that the male sex was more significant in the non survival group when compared with the female sex. In animal experiment, our data revealed that the treatment had some effects on the prognosis. The results

of the animal experiment showed that when the Bai-Hu-tang was administered 6 hours after CLP, it lowered the mortality rate and was more significant in the high-dose group.

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100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32mmHg。4.白血球數目：大於12000cells/ml或小於4000cells/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：

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。預計將由預試驗中選擇TNF α 、INF、IL1、IL2、IL4、IL6、IL8、IL10、IL18中大約五項進行分析。

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250-300gm之間。購入的大鼠約7周大，體重位於180-200gm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(3cc/100g)，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) 本年試驗：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。白虎湯為中醫二千年來最具代表性之寒涼方劑，由石膏、知母、甘草、粳米組成，已有很多現代藥理研究發表，GMP科學中藥廠均有衛生署核准之藥証。我們將以預試驗測試選用科學中藥或傳統煎煮劑型。

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0.5cc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(2.7cc/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0.5cc。

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0.5cc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(2.7cc/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0.5cc。

(五) 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500Hz，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。

(六) 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 至96年11月10日止，本研究目前收案人數已達115例，第一年

及第二年合計收案人數超過計畫目標。其中嚴重敗血症有16人，敗血性休克有99人，存活組(survivors)及死亡組(non-survivors)的病人數分別為65及50人，在存活組的65人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是11及54人(16.92%/83.08%)；而在死亡組的50人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是5及45人(10%/90%)。全部病人的總死亡率為43.48%，嚴重敗血症與敗血性休克的死亡率分別是31.25%和45.45%。死亡組病人的平均存活天數是7.12 6.81天。兩組病人之基本資料：年齡、體重、APACHE II score，及收案後前三天每天之心血管參數(CV factor)經無母數分析(Mann-Whitney test)後，除APACHE II score之外，其餘均未達統計之顯著差異。(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)以及2nd Penicillin (Unasyn)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，另外，Carbapenem在「敗血性休克」的患者使用比例亦偏高。(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與Levophen比例明顯較高，且達統計顯著差異($P < 0.05$)；另外，2nd Penicillin (Unasyn)、Dormicum及Muscle Relaxent在死亡組中的使用比例亦偏高($P < 0.1$)。(表四)

(二) 敗血症患者之細胞激素及心血管參數與預後之相關性 敗血症患者進入研究前三天之細胞激素及心血管參數與死亡與存活之相關性經無母數分析(Mann-Whitney test)後，所得結果如表五、表六及表七。以下分別整理具有明顯變化之參數：

1. 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($p < 0.05$)。
2. INF- γ ：以上觀察變數在第一天及第二天的死亡組均明顯高於存活組($p < 0.05$)。
3. IL-1b及CV參數：此觀察變數只在第二天的死亡組明顯高於存活組($p < 0.05$)。其他的參數則不具有統計上之顯著差異。

(三) 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 在完成收案的115位敗血症病患中，能有效評估其中醫證型者計93人，診斷為氣分熱證有24人，營分熱證有36人，血分熱證有36人，氣虛證有60人，血虛證有7人，陰虛證有2人，陽虛證有47人。此93位敗血症病患中，嚴重敗血症及敗血性休克分別是12

位及71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(表八)：

- (1) 氣分熱證：嚴重敗血症2人，敗血性休克22人。
- (2) 營分熱證：嚴重敗血症3人，敗血性休克33人。
- (3) 血分熱證：嚴重敗血症4人，敗血性休克32人。
- (4) 氣虛證：嚴重敗血症6人，敗血性休克54人。
- (5) 陰虛證：嚴重敗血症0人，敗血性休克2人。
- (6) 陽虛證：嚴重敗血症5人，敗血性休克42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

果詳見表九。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，「氣虛證」與「陽虛證」與預後亦有顯著相關，在收案之初經中醫師辨證為「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、營分熱證、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「氣虛證」與「陽虛證」的比例較女性患者高，且達統計上顯著差異($P < 0.05$)。(表十)

二、動物試驗研究

本年度動物實驗的重點在於寒藥（白虎湯）治療之驗證：在全身炎症反應綜合症發生前期（CLP術後6小時）與後期（CLP術後12小時），給予高、低劑量之複方白虎湯，評估白虎湯對於存活率及細胞激素之影響。對於白虎湯之置備，我們選用傳統煎煮劑型。

各組收案及術後存活與存活時間之結果詳見表十五。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，並且高劑量組較低劑量組之存活情形為佳，與研究設計之預估結果一致。

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濃度之比較請見圖一～圖八。

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。因此一套高敏感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。由第二年研究的結果發現：IL-6、IL-8、IL-10，及IL-18於存活組及死亡組有顯著差異（ $P < 0.05$ ）。因此，可知結合細胞激素與預後評分系統（如APACHE II 或MODS）兩者的預後評估系統將具有更大的實用性。在93位敗血症病人的中醫證型分析中累積結果：氣分熱證有24人，

營分熱證有36人，血分熱證有36人，氣虛證有60人，血虛證有7人，陰虛證有2人，陽虛證有47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7人，陰虛證型只有2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。

比較存活組及死亡組中所表現的中醫證型，只有陽虛與氣虛證型達統計上的差異（ $P < 0.05$ ），也就表示陽氣衰絕是決定病患死生的關鍵。在第一年結果僅有陽虛證與欲後有顯著相關，本年累積樣本後氣虛證也出現相關，符合中醫陽虛是氣虛惡化的結果。

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，本年度收案完成之血清樣本正在進行分析，完成後將與第一年結果作比對。

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。本年度自八月一日起迄今，僅執行三個半月試驗，今年度主要測試寒藥「白虎湯」對於敗血症大鼠之死亡率影響，實驗結果發現術後6小時早期給藥組別較能有效降低死亡率，其中高劑量組比低劑量組之效果更為明顯；同樣之高、低劑量至晚期給藥時，已無法有效降低死亡率。敗血症病程初期在中醫辨證屬「邪實」，在治則上應給予祛邪寒藥，今年動物實驗之結果恰可驗證此點。而敗血症病程晚期在中醫辨證屬「正虛」，是否在晚期給與扶正熱藥能獲得較佳之療效則須待明年度之動物實驗驗證。

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、氣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，我們正利用93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

敗血症患者之性別、中醫陽虛與氣虛證型在死亡組與存活組之間有顯著差異。在最後一年的研究上將繼續收集病案，作為此死亡預測及存活時間預測迴歸方程式的進一步驗證(validation group)，並且根據敗血症中醫證型與血清細胞激素之相關研究的結論，嘗試建立敗血症診斷與預後評估的平台或動物模型，期盼能對敗血症的治療方法與藥物的研發有所貢獻。

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, Ilich 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, Suzaki 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.	65	50
Age (yrs)	75.54 ± 11.52	69.82 ± 17.54
APACHE II (at study entry)	27.07 ± 6.92	30.82 ± 7.41*
Body weight (Kg)	51.70 ± 8.29	55.81 ± 12.62
Diagnosis at entry		
Pneumonia	38	24
UTI	34	21
Peritonitis	0	5
Others	9	9
Severe sepsis No (%)	11 (16.92%)	5 (10%)
Septic shock No (%)	54 (83.08%)	45 (90%)
CV factor_1st day	2.65 ± 1.32	3.28 ± 1.20
CV factor_2nd day	1.30 ± 1.49	2.89 ± 1.51
CV factor_3rd day	0.98 ± 1.41	2.32 ± 1.68
Survival time (days)		7.12 ± 6.81

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=115)	Survivors (n=65)	Non-survivors (n=50)
Gram negative	98	51	47
Klebsiella sp.	26	13	13
E coli	32	21	11
Pseudomonas aeruginosa	17	8	9
Acinetobactor sp.	7	4	3
Proteus mirabilis	6	3	3
Enterobactor sp.	4	1	3
Salmonella sp.	2	0	2
Hemophilus influenzae	3	1	2
Citrobactor	1	0	1
Gram positive	22	9	5
Staphylococcus	8	3	5
1. MSSA	1	1	0
2. MRSA	4	1	3
3. Staph.epidermitis	3	1	2
Enterococcus	4	1	3
Streptococcus sp.	2	2	0
Fungus	7	4	3
Candida	7	4	3

表三、嚴重敗血症及敗血性休克患者使用西藥之比較

	1st cephalosporin (有/無)	1st amino glycoside (有/無)*	2nd penicillin (Unasyn) (有/無)*	2nd cephalosporin (有/無)	2nd aminoglycoside (Amikin)	3rd cephalosporin (有/無)	3rd quinolone (Cravit)	Tazocin (有/無)	Carbapenem (有/無)**	Maxipime (有/無)	Vancomycin (有/無)	Dopamine (有/無)*	Levophen (有/無)	Dormicum (有/無)	Muscle Relaxant (有/無)
嚴重敗血症	1/15	3/13	5/11	0/16	2/14	5/11	1/15	3/13	1/15	0/16	1/15	3/13	1/15	1/15	1/15
敗血性休克	0/99	4/95	8/91	1/98	6/93	47/52	2/97	13/86	25/74	1/98	3/96	90/9	9/90	9/90	7/92
總人數	1/114	7/108	13/102	1/114	8/107	52/63	3/112	16/99	26/89	1/114	4/111	93/22	10/105	10/105	8/107

*: 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

	1st cephalosporin (有/無)	1st amino glycoside (GM) (有/無)	2nd penicillin (Unasyn) (有/無)**	2nd cephalosporin (有/無)	2nd aminoglycoside (Amikin) (有/無)	3rd cephalosporin (有/無)	3rd quinolone (Cravit) (有/無)	Tazocin (有/無)	Carbapenem (有/無)*	Maxipime (有/無)	Vancomycin (有/無)	Dopamine (有/無)	Levophen (有/無)*	Dormicum (有/無)**	Muscle Relaxant (有/無)**
活組	1/64	4/61	10/55	1/64	5/60	30/35	2/63	10/55	10/55	1/64	2/63	50/15	2/63	3/62	2/63
死亡組	0/50	3/47	3/47	0/50	3/47	22/28	1/49	6/44	16/34	0/50	2/48	43/7	8/42	7/43	6/44
總人數	1/114	7/108	13/102	1/114	8/107	52/63	3/112	16/99	26/89	1/114	4/111	93/22	10/105	10/105	8/107

*: Chi-square test , P<0.05 **: P<0.1

表五、敗血症患者存活組與死亡組細胞激素及心血管參數之比較（第一天）

	存活組	死亡組	P value
TNF- α *	35.11 \pm 44.41	133.55 \pm 278.34	0.000
INF- γ *	48.71 \pm 55.12	123.96 \pm 298.62	0.004
IL-1b	16.71 \pm 70.76	37.40 \pm 95.06	0.051
IL-2	53.51 \pm 110.13	40.60 \pm 18.93	0.245
IL-4	9.96 \pm 5.10	9.11 \pm 4.48	0.152
IL-6*	2050.08 \pm 9390.95	18124.72 \pm 34951.12	0.000
IL-8*	202.98 \pm 250.33	1178.46 \pm 1372.02	0.000
IL-10*	192.51 \pm 410.48	2199.55 \pm 9285.63	0.008
IL-18*	731.57 \pm 485.76	1171.48 \pm 929.85	0.000
CV參數	2.65 \pm 1.11	3.28 \pm 1.20	0.684

* p<0.05

表六、敗血症患者存活組與死亡組細胞激素及心血管參數之比較（第二天）

	存活組	死亡組	P value
TNF- α *	31.88 \pm 44.22	78.97 \pm 148.99	0.005
INF- γ *	21.96 \pm 25.45	83.96 \pm 331.91	0.010
IL-1b*	10.19 \pm 6.97	18.56 \pm 32.31	0.002
IL-2	27.67 \pm 8.76	24.44 \pm 9.96	0.548
IL-4	11.07 \pm 5.22	11.39 \pm 6.60	0.388
IL-6*	862.60 \pm 4413.83	3352.21 \pm 6969.80	0.005
IL-8*	129.57 \pm 485.74	571.65 \pm 778.75	0.000
IL-10*	52.24 \pm 58.06	664.48 \pm 1714.48	0.000
IL-18*	795.21 \pm 654.06	1427.53 \pm 2212.12	0.011
CV參數*	1.30 \pm 1.49	2.89 \pm 1.51	0.023

* p<0.05

表七、敗血症患者存活組與死亡組細胞激素及心血管參數之比較（第三天）

	存活組	死亡組	P value
TNF- α *	27.86 \pm 23.18	37.88 \pm 21.04	0.309
INF- γ	68.19 \pm 98.25	74.70 \pm 121.00	0.430
IL-1b	11.42 \pm 12.86	14.63 \pm 17.61	0.216
IL-2	27.05 \pm 14.28	32.05 \pm 34.17	0.119
IL-4	9.16 \pm 3.29	9.48 \pm 2.87	0.475
IL-6*	168.67 \pm 315.27	2066.92 \pm 6536.07	0.000
IL-8*	57.78 \pm 90.89	307.61 \pm 344.39	0.000
IL-10*	36.14 \pm 34.09	121.15 \pm 137.24	0.000
IL-18*	656.06 \pm 383.00	1011.40 \pm 714.27	0.001
CV參數	0.98 \pm 1.41	2.32 \pm 1.68	0.151

* p < 0.05

表八、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	2/10	3/9	4/8	6/6	1/11	0/12	5/7
敗血性休克	22/59	33/48	32/49	54/27	6/75	2/79	42/39
總人數	24/69	36/57	36/57	60/33	7/86	2/91	47/46

表九、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	28/37	10/41	14/37	17/34	26/25	4/47	2/49	14/37
死亡組	37/13	14/28	22/20	19/23	34/8	3/39	0/42	33/9
總人數	65/50	24/69	36/57	36/57	60/33	7/86	2/91	47/46

*: Chi-square test , P < 0.05

表十、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	13/41	24/30	24/30	40/14	3/51	2/52	34/20
女性	11/28	12/27	12/27	20/19	4/35	0/39	13/26
總人數	24/69	36/57	36/57	60/33	7/86	2/91	47/46

*: Chi-square test , P < 0.05

表十一、敗血症患者中醫證型與第一天細胞激素及心血管參數之相關性分析 (Mann-Whitney test)

等級平均數	氣分熱證		營分熱證		血分熱證		氣虛證		血虛證		陰虛證		陽虛證	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
TNF- α	51.13	43.57	47.79	44.11	43.69	46.60	50.55*	36.34	48.43	45.25	19.75	46.09	55.41*	35.59
INF- γ	45.48	40.67	41.37	42.38	41.91	42.06	41.48	42.92	67.71*	39.63	6.25*	42.88	42.01	41.99
IL-1b	49.04	45.65	48.10	45.52	45.87	46.89	46.93	45.73	50.64	46.16	35.25	46.75	49.80	43.20
IL-2	41.23	48.36	43.46	48.46	54.19*	41.78	46.50	46.50	43.29	46.76	48.75	46.45	46.75	46.25
IL-4	43.75	46.81	44.11	47.18	54.94*	40.41	43.06	51.42	74.14*	43.65	51.50	45.88	42.98	49.09
IL-6	49.28*	35.86	43.32	36.53	38.33	39.50	41.89	34.71	54.43	37.46	38.00	39.03	46.61*	32.32
IL-8	54.67*	40.81	46.98	42.18	46.39	42.54	50.04*	33.63	54.42	43.23	32.50	44.27	55.57*	32.69
IL-10	53.32	42.97	47.49	44.29	50.84	42.10	52.78*	32.30	47.00	45.37	23.50	46.00	54.77*	36.23
IL-18	36.45	40.55	42.50	37.82	44.97	35.89	44.16*	31.62	39.17	39.53	28.00	39.80	49.82*	29.70
CV參數	59.77*	42.56	54.10*	42.52	47.10	46.94	47.76	45.62	62.93*	45.70	39.50	47.16	50.49	43.43

* p<0.05

表十二、敗血症患者中醫證型與第二天細胞激素及心血管參數之相關性分析 (Mann-Whitney test)

等級平均數	氣分熱證		營分熱證		血分熱證		氣虛證		血虛證		陰虛證		陽虛證	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
TNF- α	40.33	38.54	36.90	40.41	34.97	41.87	41.00	35.30	34.33	39.39	12.75	39.70	43.07	35.24
INF- γ	37.38	34.75	33.24	36.92	29.73	38.91	35.98	34.58	47.50	34.38	16.50	36.06	36.93	34.15
IL-1b	37.92	40.70	40.39	39.73	44.03	37.26	39.35	41.18	64.67*	37.97	48.00	39.79	41.07	39.01
IL-2	45.65	38.08	38.73	40.86	39.81	40.13	40.82	38.50	54.17	38.84	37.25	40.07	39.45	40.51
IL-4	35.25	39.66	40.94	36.82	46.16*	33.22	36.73	41.90	48.42	37.65	61.25	37.89	36.23	40.65
IL-6	36.82	38.34	40.07	36.83	35.21	39.76	40.31	33.89	30.80	38.51	53.00	37.59	44.78*	31.74
IL-8	41.05	38.33	39.55	38.63	42.76	36.47	41.30	34.98	38.00	38.08	32.00	39.19	47.25*	31.76
IL-10	38.31	38.55	40.44	37.43	38.31	38.62	44.76*	27.15	19.80*	39.82	43.00	38.38	46.59*	30.82
IL-18	30.19	33.40	32.75	32.35	35.43	30.96	33.88	29.86	24.00	33.38	16.50	33.02	38.55*	27.16
CV參數	59.77	42.56	44.80	37.92	42.03	39.53	44.08*	33.48	36.83	40.80	33.00	40.69	47.28*	33.72

* p<0.05

表十三、敗血症患者中醫證型與第三天細胞激素及心血管參數之相關性分析 (Mann-Whitney test)

等級平均數	氣分熱證		營分熱證		血分熱證		氣虛證		血虛證		陰虛證		陽虛證	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
TNF- α	38.46	29.83	30.58	32.12	30.63	32.22	36.44*	21.13	36.75	31.14	12.00	32.15	38.02*	25.77
INF- γ	27.54	31.85	32.56	29.99	33.30	29.05	28.95	35.20	19.00	31.84	30.50	31.02	28.46	33.15
IL-1b	29.46	33.20	33.62	31.74	33.64	31.61	33.08	31.31	39.88	32.01	35.50	32.40	35.20	30.12
IL-2	42.67*	30.15	34.35	35.24	34.27	31.13	30.78	36.02	27.38	32.84	49.25	31.96	29.65	35.11
IL-4	33.00	31.14	34.96	29.16	36.29	27.56	29.48	35.75	41.00	30.84	44.00	31.08	28.74	33.92
IL-6	32.75	31.82	35.27	30.24	29.80	33.45	34.48	27.05	37.75	31.61	48.00	31.48	37.69*	27.15
IL-8	32.29	32.55	34.25	31.30	34.98	30.57	35.17	27.02	37.50	32.17	28.25	32.64	40.48*	25.46
IL-10	38.33	31.79	38.58	29.73	38.07	29.39	37.55*	23.48	40.75	32.49	24.00	33.29	39.32*	27.24
IL-18	26.00	29.18	31.36	26.65	34.52*	24.30	30.01	25.03	22.75	28.94	1.00	29.00	35.38*	22.53
CV參數	34.58	33.26	37.90	30.99	30.35	35.68	35.19	29.88	43.63	32.85	32.00	33.55	37.81	29.44

* p<0.05

表十四、敗血症患者性別與前三天細胞激素及心血管參數之相關性分析 (Mann-Whitney test)

等級平均數	第一天		第二天		第三天	
	男	女	男	女	男	女
TNF- α	62.80*	48.09	51.41	46.10	40.84	41.18
INF- γ	49.95	57.23	47.08	43.61	37.65	42.66
IL-1b	62.55	51.03	50.96	48.84	41.93	42.08
IL-2	60.32	53.77	49.29	50.86	44.65	39.01
IL-4	57.96	55.70	51.41	45.06	41.52	40.41
IL-6	57.28*	40.90	56.06*	38.66	47.26*	33.92
IL-8	65.06*	42.68	59.90*	36.40	49.94*	33.04
IL-10	62.75*	48.47	55.24*	40.20	46.97*	36.12
IL-18	56.68*	39.51	49.03*	34.96	42.82*	30.32
CV參數	64.98*	48.92	59.35*	39.24	47.11*	37.18

* p < 0.05

表十五、各組CLP大鼠之存活時間比較

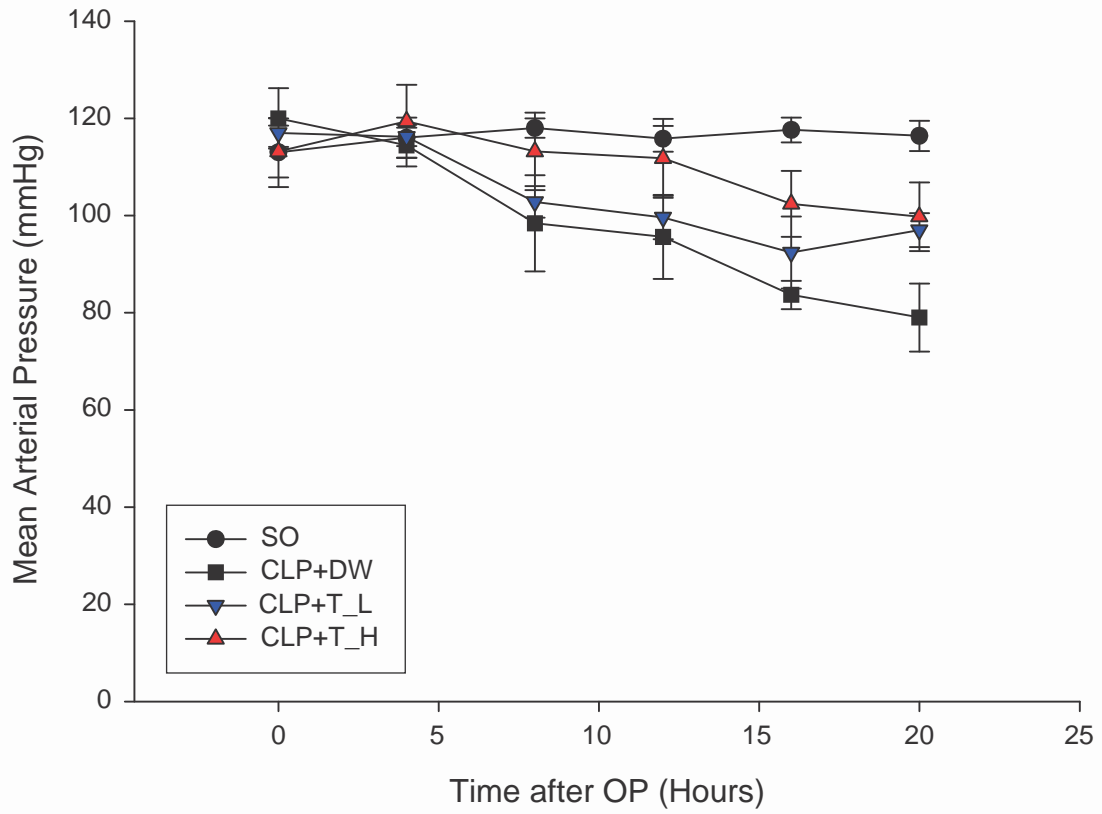
給藥時間	組別	Mortality (死亡數/總隻數)
早期給藥組 (術後6小時)	SO+DW 2c.c.	0% (0/5)
	CLP+DW 2c.c.	100% (5/5)
	CLP+T_L 0.5 c.c.	60% (3/5)
	DW 2.5c.c.	
	CLP+T_H 1c.c.	20% (1/5)
晚期給藥組 (術後12小時)	SO+DW 2c.c.	0% (0/5)
	CLP+DW 2c.c.	100% (5/5)
	CLP+T_L 0.5c.c.	60% (3/5)
	DW 2.5c.c.	
	CLP+T_H 1c.c.	60% (3/5)
	DW 1 c.c.	

CLP：接受盲腸結紮並穿孔之敗血症造型手術。

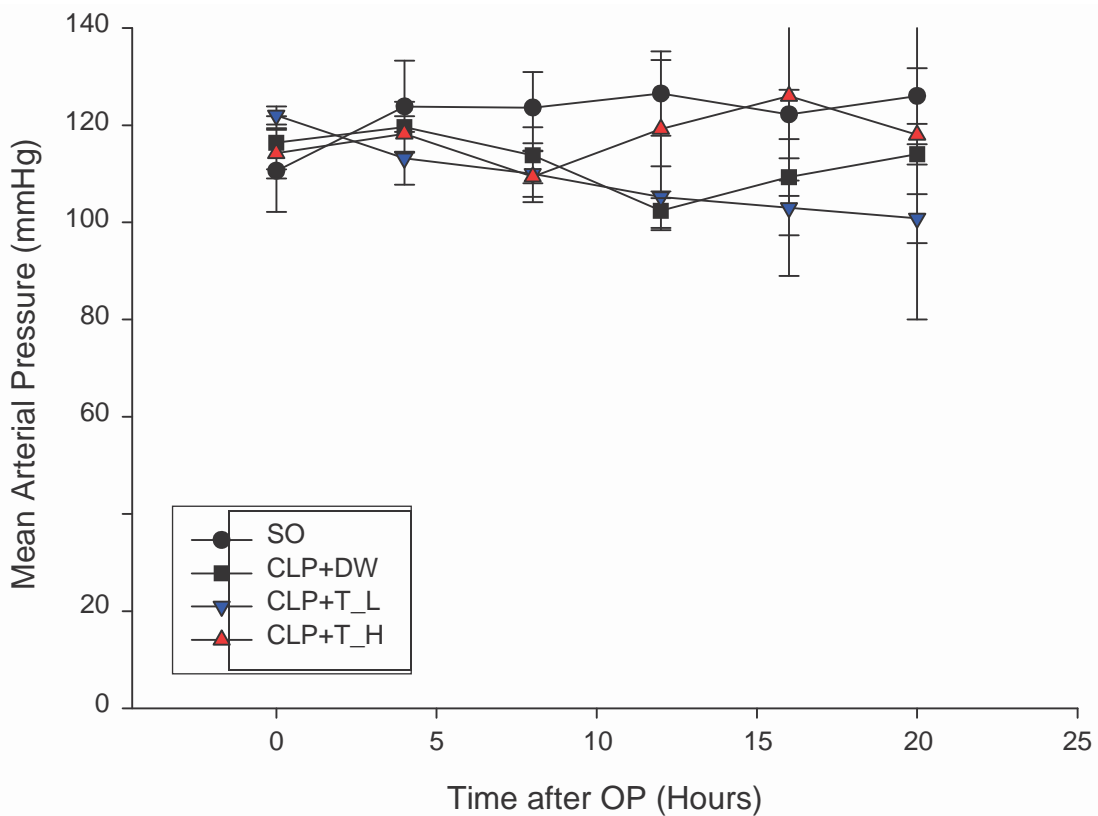
SO：接受假手術。

DW：蒸餾水。

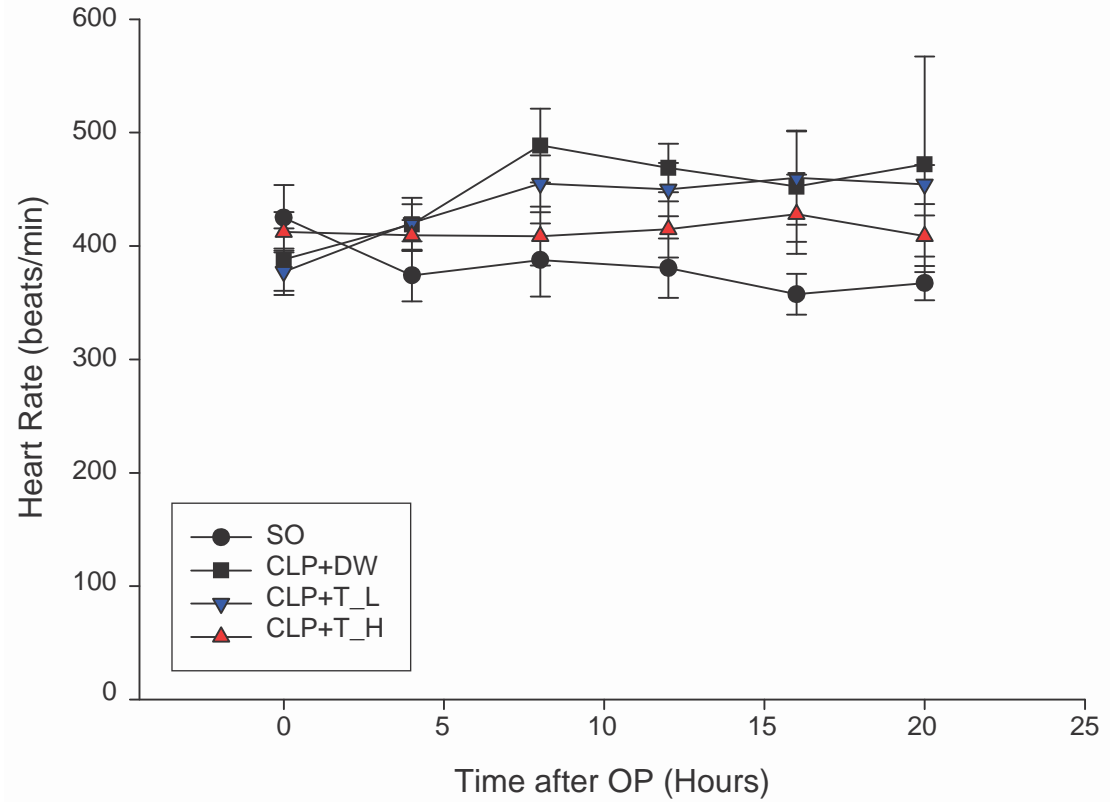
T：治療方劑白虎湯。



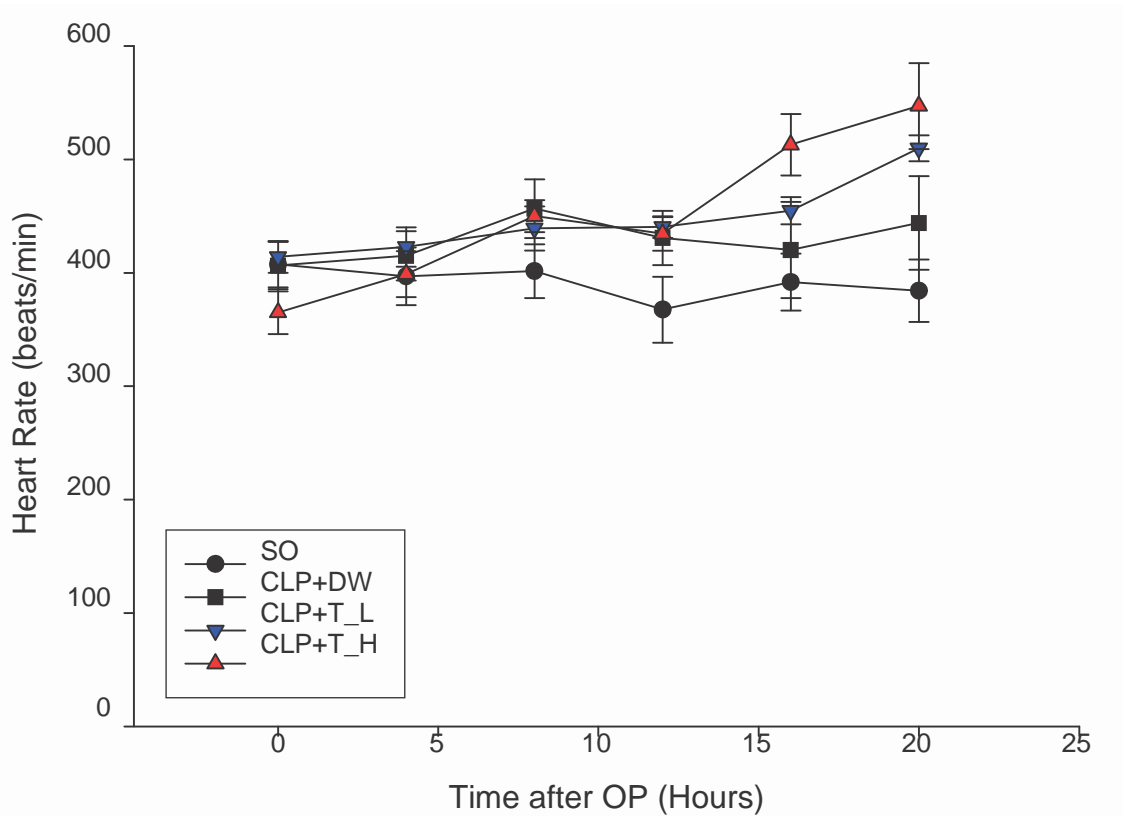
圖一 早期（術後6小時）給藥各組之平均動脈壓比較



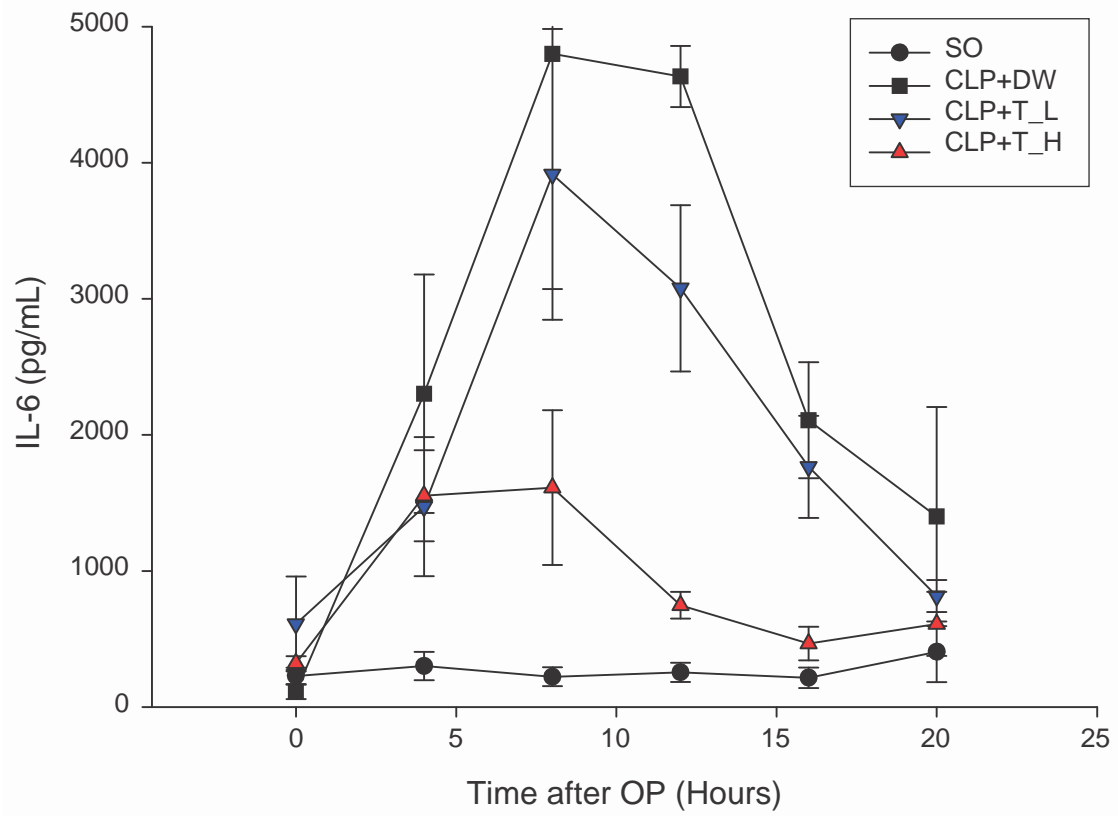
圖二 晚期（術後12小時）給藥各組之平均動脈壓比較



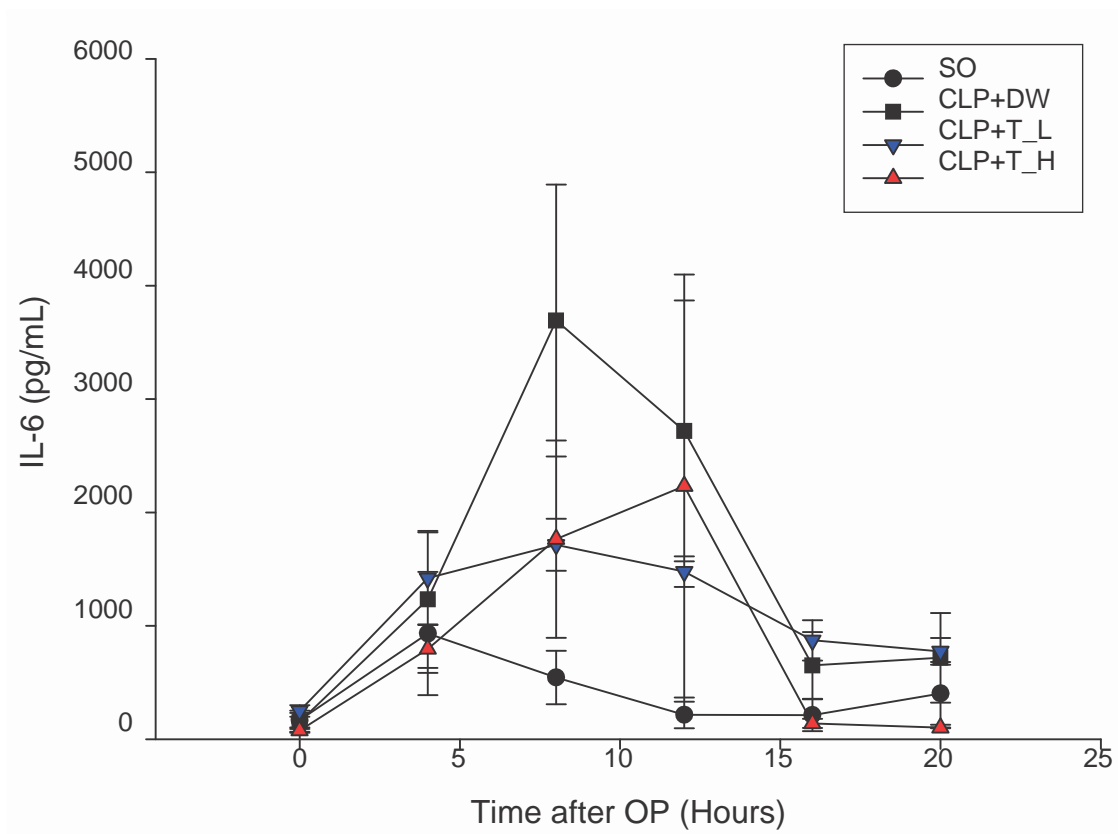
圖三 早期 (術後6小時) 給藥各組之心跳速率比較



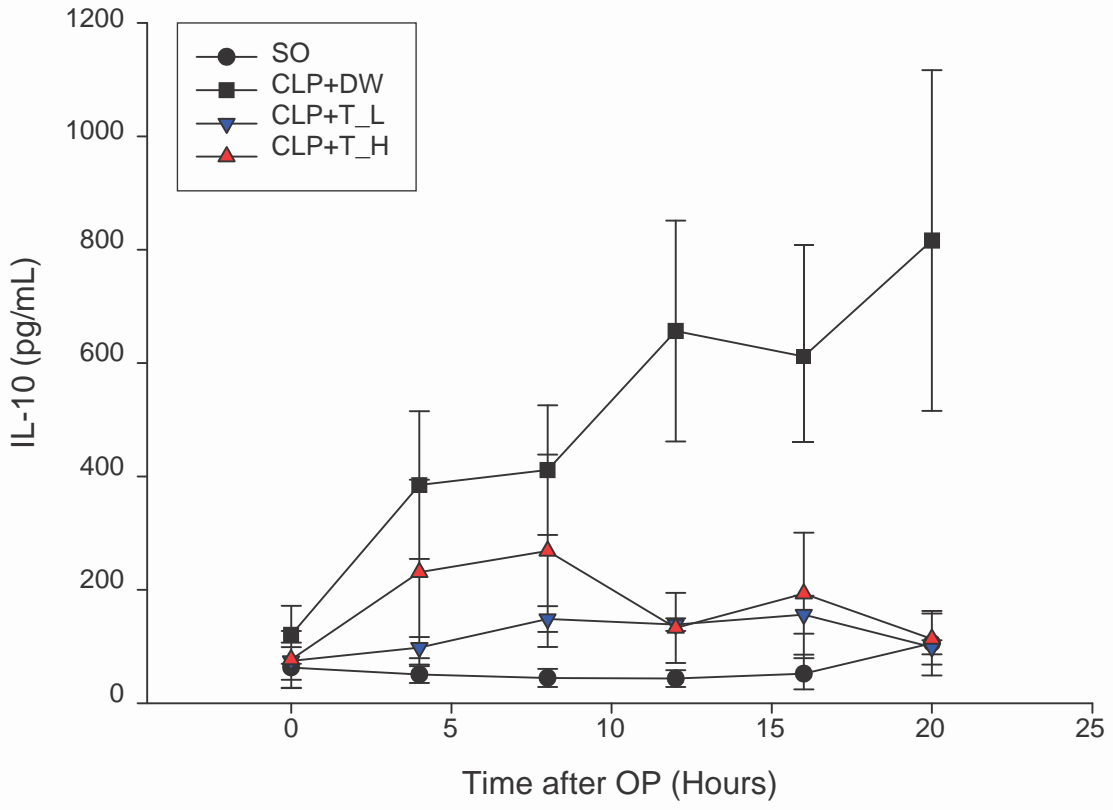
圖四 晚期 (術後12小時) 給藥各組之心跳速率比較



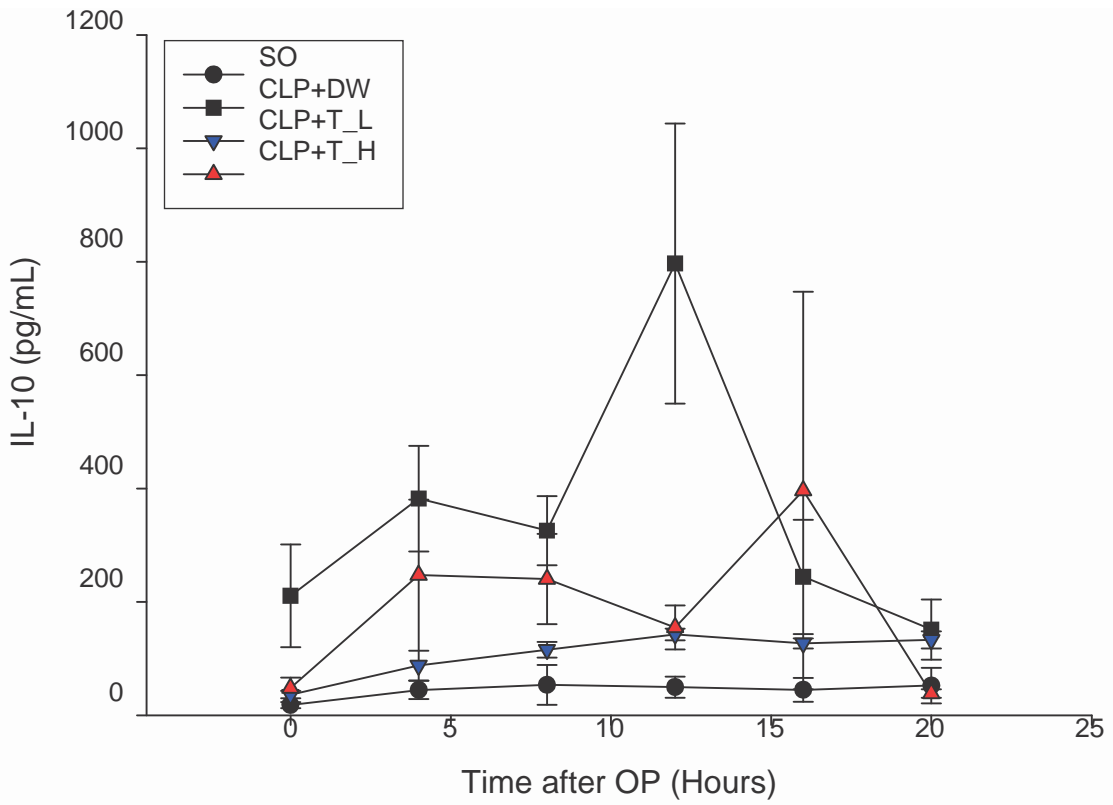
圖五 早期（術後6小時）給藥各組之IL-6濃度比較



圖六 晚期（術後12小時）給藥各組之IL-6濃度比較



圖七 早期（術後6小時）給藥各組之IL-10濃度比較



圖八 晚期（術後12小時）給藥各組之IL-10濃度比較

