



計畫編號：CCMP95-RD-214

行政院衛生署 95 年度科技研究發展計畫

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(1)

The Study of the Relationship between the Chinese Medical Syndrome
and Serum Cytokine in Septic Patients (1)

研究報告

計畫委託機關：行政院衛生署中醫藥委員會

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：徐松鋨、馬作鏘、王琦嫻、鄭勇彥、林睿珊

執行期間：95 年 08 月 11 日至 96 年 7 月 31 日

＊＊ 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 ＊＊

計畫編號：CCMP95-RD- 214

各機關研究計畫基本資料庫之計畫編號：CCMP95-RD- 214

行政院衛生署 95 年度科技研究發展計畫

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(1)

The Study of the Relationship between the Chinese Medical Syndrome
and Serum Cytokine in Septic Patients (1)

研究報告

計畫委託機關：行政院衛生署中醫藥委員會

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：徐松鋨、馬作鏘、王琦嫻、鄭勇彥、林睿珊

執行期間：95 年 08 月 11 日至 96 年 7 月 31 日

行政院衛生署中醫藥委員會 95 年度
研究計畫成果報告

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(1)

**The Study of the Relationship between the Chinese
Medical Syndrome and Serum Cytokine in Septic
Patients (1)**

執行機構：中國醫藥大學中醫學系

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：徐松鋨、馬作鏘、王琦嫻、鄭勇彥、林睿珊

執行期間：95 年 08 月 11 日至 96 年 7 月 31 日

** 本研究報告僅供參考，不代表本會意見 **

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(1)

蘇奕彰

中國醫藥大學 中醫學系

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，第一年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；第二及第三年之研究，將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。

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 80 例，其中已完成細胞激素檢測的 80 位病人中，完成中醫證型辨證者共 59 例，其中各證型之人數有：氣分熱證有 14 人，營分熱證有 23 人，血分熱證有 29 人，氣虛證有 36 人，血虛證 7 人，陰虛證有 2 人，陽虛證有 28 人。比較存活組與死亡組在中醫證型上的差異，在陽虛證具有統計上的顯著($p < 0.05$)。在敗血症中醫證型與細胞激素之相關性中，陽虛證與介白素 10 有顯著的相關性($p < 0.05$)。而動物試驗中以發炎細胞激素之介白素 6 與抗發炎細胞激素介白素 10 及心跳速率所建立之線性鑑別方程式為一準確度高之預後評估指標，對於敗血症之病程掌握有重要的指導作用。

關鍵詞：中醫、證型、敗血症、細胞激素

The Study of the Relationship between the Chinese Medical Syndrome and Serum Cytokine in Septic Patients (1)

Yi-chang, Su

School of Chinese Medicine, China Medical University

ABSTRACT

The high mortality of sepsis is a 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.

Among the Chinese medical syndromes of the 59 septic patients, the number of Qifen-heat syndrome was 14, the number of Yingfen-heat syndrome was 23, the number of Xuefen-heat syndrome was 29, the number of Qi-deficiency syndrome was 36, the number of blood-deficiency syndrome was 7, the number of Yin-deficiency syndrome is 2, and the number of Yan-deficiency syndrome is 28. The Yan-deficiency syndrome was statistically significant ($p < 0.05$) when compared the survival group with the non-survival group, and the Qi-deficiency syndrome was also less correlated ($p=0.05-0.1$). It could be concluded that IL-6, IL-10, cardiovascular parameter and the APACHE II score system play important roles in the prognosis and forecast of survival time. The Yan-deficiency syndrome plays an important role in the prognosis of sepsis, too. In animal experiment, the linear discriminant function developed on the basis of IL-6, IL-10 and heart rate might be adopted as a simple and reliable indicator and further become a critical tool for the outcome prediction of sepsis.

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

目次

壹、前言	9
貳、材料與方法	11
參、結果	16
肆、討論	22
伍、結論與建議	26
陸、參考文獻	27
柒、圖表	30

圖 次

圖一、不同心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 濃度曲線	40
圖二、不同心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 10 濃度曲線	41
圖三、在基礎心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖	42
圖四、在 1.15 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖	42
圖五、在 1.25 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖	43
圖六、在 1.35 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖	43

表 次

表一、病患基本資料	30
表二、致病菌分類表	31
表三、嚴重敗血症及敗血性休克患者使用西藥之比較	32
表四、存活組及死亡組之使用西藥之比較	32
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）	33
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）	34
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）	35
表八、嚴重敗血症及敗血性休克之中醫證型分析	36
表九、存活組及死亡組之中醫證型分析	36
表十、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	37
表十一、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	38
表十二、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	39
表十三、重替代驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗一）	44
表十四、交互驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗一）	44
表十五、存活組與死亡組敗血症大鼠之生理生化值比較	45
表十六、重替代驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗二）	46
表十七、交互驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗二）	46
表十八、以線性鑑別方程式進行早期敗血症大鼠預後之預測結果（動物試驗二）	46

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。

由於不論傷寒、溫病、內外科雜病，在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：預計每年收案 70 人，追蹤完成率 70%，完成 50 位患者，三年收案 210 人完成收案數 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 + 苔黃 + 脈數 + 自汗（經熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數 + 口渴（經熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數 + 便秘（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數 + 腹痛拒按（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數 + 腹脹（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數 + 噁心嘔吐（濕熱）或 發熱 + 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 \leq 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。預計將由預試驗中選擇 TNF α 、INF、IL1、IL2、IL4、IL6、IL8、IL10、IL18、TGFB 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 Spraque-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 (圖 3.3)。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) 分年試驗：

第一年：為預後評估部分，在敗血症造型成功後，隨著心跳速率之持續升高，於不同心跳速率下，進行抽血檢測細胞激素之血中濃度，以此做出不同心跳之線性鑑別方程式，用以判別敗血症老鼠之存活與否，並藉由檢定其預後評估之準確度，作為與致死機轉相關性之探討。

1. 心跳變化之測量：盲腸結紮穿孔與插管手術後，持續觀測老鼠心跳，並於每小時紀錄一次心跳數值。
2. 血液採樣：40 隻大鼠，在乙醚麻醉之後，盲腸結紮穿孔與插管手術前，先從尾動脈採血 0.5 cc 以作為各老鼠尚未引發敗血症前細胞激素的基準值。手術後當老鼠心跳升高至基準值的 1.15 倍、1.25 倍及 1.35 倍時，各從留管中抽血 0.5 cc 作為檢測細胞激素之用，抽完再打 0.5 cc 生理食鹽水回老鼠體內。
3. 死亡與存活分組：抽血結束後即將探頭取去，讓老鼠在籠中自由活動，並正常給予食物及水。持續觀察 3 天，以手術結束時間起算，存活超過 3 天者，分至存活組，存活未超過 3 天者，則分至死亡組。

第二年：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 0.5 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。

第三年：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。參附湯為中醫二千年來最具代表性之溫熱方劑，由人參、附子組成，使用於心衰或低血量休克，也有很多現代藥理研究發表，GMP 科學中藥廠也有衛生署核准之藥証。我們也將以預試驗測試選用科學中藥或傳統煎煮劑型。

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。

此三部分全程均持續監控血壓以及心跳。

(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 400 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。

（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) 病人基本資料

本研究目前收案人數已達 80 例，超過計畫目標，其中嚴重敗血症有 12 人，敗血性休克有 68 人，存活組 (survivors) 及死亡組 (non-survivors) 的病人數分別為 45 及 35 人，在存活組的 45 人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是 8 及 37 人 (18 % / 82 %)；而在死亡組的 35 人中，嚴重敗血症及敗血性休克的人數分別是 4 及 31 人 (11 % / 89 %)。全部病人的總死亡率為 43.75%，嚴重敗血症與敗血性休克的死亡率分別是 33.33 % 和 45.59 %。死亡組病人的平均存活天數是 7.71 ± 7.74 天。兩組病人之基本資料：年齡、性別、體重及 APACHE II score 經無母數分析 (Mann-Whitney test) 後，除 APACHE II score 之外，其餘未達統計之顯著差異。(詳見表一)

1. 致病菌的分析

所有病患的致病菌種類如表二所示，格蘭氏陰性菌佔所有病患致病菌的 83.0%，包括：Klebsiella sp. (23.4%)、E coli (23.4%)、Pseudomonas aeruginosa (18.2%)、Acinetobactor sp. (6.5%)、Proteus mirabilis (5.2%)、Enterobactor sp. (5.2%)、Citrobactor (1.3%)。格蘭氏陽性菌佔所有病患致病菌的 10.0%，其中包括：Staphylococcus (7.8%)：1.MSSA (1.3%)、2.MRSA (3.9%)、3.Staphylococcus epidermitis (2.6%)、Streptococcus sp. (3.9%)、Enterococcus (2.6%)、Fungus (7.0%)。

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 dopamine 的使用則完全以「敗血性休克」的患者為主 (表三)。若同時參照表三及表四，當比較死亡組及存活組的用藥記錄時，可發現在敗血性休克患者給予 Carbapenem 的 11 人中，後來有 9 人死亡；給予 Levophen 的 6 人中，後來有 5 人死亡 (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 CV 參數：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. IL-1b：此觀察變數只在第一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

在完成血清測量的 80 位敗血症病患中，能有效評估其中醫證型者計 59 人，診斷為氣分熱證有 14 人，營分熱證有 23 人，血分熱證有 29 人，氣虛證有 36 人，血虛證有 7 人，陰虛證有 2 人，陽虛證有 28 人。

此 59 位敗血症病患中，嚴重敗血症及敗血性休克分別是 9 位及 50 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 1 人，敗血性休克 13 人。
- (2) 營分熱證：嚴重敗血症 2 人，敗血性休克 21 人。
- (3) 血分熱證：嚴重敗血症 3 人，敗血性休克 26 人。
- (4) 氣虛證：嚴重敗血症 3 人，敗血性休克 33 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 2 人，敗血性休克 26 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，被診斷為敗血症休克病人的有較高的比例辨證陽虛證 ($p = 0.05 \sim 0.1$)。

2. 敗血症中醫證型與預後之相關性

存活組與死亡組病患中醫證型之辨證分型結果如表九，其中以陽虛證與病患之預後最為相關 ($p < 0.05$)。其他的證型如氣分熱證、營分熱證、血分熱證、氣虛證、血虛證及陰虛證型都無統計上的差異。

(四) 細胞激素與敗血症中醫證型之相關性分析

細胞激素與心血管參數之敗血症中醫證型的相關性分析結果如表十、十一及十二所示，我們依中醫證型的「邪實證型」與「正虛證型」分析如下：

1. 邪實證型：

- (1) 具有氣分熱證的病患其 CV 參數在第一天及第二天有顯著偏高的趨勢 ($p < 0.05$)；IL-6 在第一天顯著偏高，而 IL-8 亦較高。
- (2) 具有血分熱證的病患其 IL-6 在第二天及第三天有顯著偏低的趨勢。

2. 正虛證型：

- (1) 具有氣虛證的病患其 IL-10 在第一天、第二天及第三天有顯著偏高的趨勢 ($p < 0.05$)；另外，IL-8、IL-18 在第一天顯著偏高，CV 參數在第二天亦偏高，TNF- α 則在第三天顯著偏高。
- (2) 具有血虛證的病患其 INF- γ 在第一天及第二天均顯著偏高；另外，IL-4、CV 參數在第一天偏高，IL-1b、IL-2 在第二天偏高，

- TNF- α 則是在第三天偏高。
- (3) 具有陰虛證的病患其細胞激素只有 IL-18 在第三天較為偏高。
 - (4) 具有陽虛證的病患其 IL-6 及 IL-8 在前三天均顯著偏高，IL-10 在前兩天均顯著偏高；另外，IL-18 在第一天顯著偏高，IL-1b 及 IL2 則是在第三天顯著偏高。

二、動物試驗研究

本研究之動物試驗設計分別依敗血症大鼠之 (1) 心跳速率變化 (2) 術後時間為觀察指標紀錄血液中細胞激素之變化，將上述記錄結果個別分析後，建立評估敗血症大鼠之預後方程式。分三部分：第一部分為實驗動物之基本資料；第二部分為死亡組與存活組在不同心跳倍率下之介白素 6 與介白素 10 濃度高低比較；第三部分則在不同心跳倍率下，做介白素 6 與介白素 10 之線性鑑別方程式準確度評估。

(一) 依心跳速率變化觀測之預後鑑別方程式建立

實驗老鼠共 35 隻，經過排除造型不成功者，最後納入研究者為 27 隻，造型成功率為 77%。死亡組總隻數為 15 隻，存活組的總隻數為 12 隻。死亡組 (394.1 ± 20.2 次數/分) 與存活組 (388.5 ± 28.4 次數/分) 在手術後 3-5 小時之基礎心跳速率並無顯著差異。術後三天之存活率：第一天存活率為 0.7 (19/27)，第二天存活率為 0.63 (17/27)，第三天的存活率則為 0.44 (12/27)。

1. 不同心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 濃度曲線 (圖一)

(1) 基礎心跳倍率

死亡組與存活組在基礎心跳倍率時，血中的介白素 6 數值並無顯著差異。

(2) 1.15 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.15 時，死亡組以及存活組血中的介白素 6 數值均顯著高於基礎心跳倍率，而兩組之間則無顯著差異。

(3) 1.25 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.25 時，死亡組血中的介白素 6 數值繼續升高，並與 1.15 心跳倍率有顯著差異，而存活組之介白素 6 數值則是下降，且與 1.15 心跳倍率之數值有顯著差異，而且兩組之間亦有顯著差異。

(4) 1.35 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.35 時，死亡組血中的介白素 6 數值再繼續升高，並與 1.25 心跳倍率有顯著差異，而存活組之介白素 6 數值則是稍微下降，而與 1.25 心跳倍率沒有顯著差異，兩組之間亦有顯著差異。

2. 不同心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 10 濃度曲線 (圖二)

(1) 基礎心跳倍率

死亡組與存活組在基礎心跳倍率時，血中的介白素 10 數值並無顯著差異。

(2) 1.15 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.15 時，死亡組以及存活組血中的介白素 10 數值均明顯高於基礎心跳倍率，並有顯著差異，而兩組之間則無顯著差異。

(3) 1.25 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.25 時，死亡組血中的介白素 10 數值繼續升高，並與 1.15 心跳倍率之數值有顯著差異，而存活組之介白素 10 數值則是稍微下降，與 1.15 心跳倍率無顯著差異，兩組之間則有顯著差異。

(4) 1.35 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.35 時，死亡組血中的介白素 10 數值再繼續升高，並與 1.25 心跳倍率有顯著差異，而存活組之介白素 10 數值則是再稍微下降，與 1.25 心跳倍率沒有顯著差異，兩組之間則有顯著差異。

3. 不同心跳倍率下死亡組與存活組介白素 6 以及介白素 10 之濃度散佈圖

(1) 基礎心跳倍率

死亡組與存活組在基礎心跳倍率時，血中的介白素 6 以及介白素 10 之數值並無顯著差異 (圖三)。

(2) 1.15 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.15 時，死亡組以及存活組血中的介白素 6 以及介白素 10 數值雖無顯著差異，但已出現逐漸分散之趨勢 (圖四)。

(3) 1.25 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.25 時，死亡組以及存活組血中的介白素 6 以及介白素 10 數值形成更為分散之兩群，並且有顯著差異 (圖五)。

(4) 1.35 心跳倍率

當心跳倍率到達 1.35 時，死亡組以及存活組血中的介白素 6 以及介白素 10 數值已出現完全分開之現象，並且有顯著差異 (圖六)。

4. 不同心跳倍率下之預後鑑別方程式

以介白素 6 及介白素 10 為因子，在不同心跳倍率之下作評估預後的線性鑑別方程式。由於在基準心跳之下，對於死亡與存活兩組並無顯著之鑑別力，因此，以 1.15、1.25 以及 1.35 心跳倍率之結果做呈現。線性鑑別方程式之製作則以重替代驗證以及交互驗證兩種統計方式呈現。

(1) 重替代驗證方法 (表十三)

(1.1) 在 1.15 心跳倍率之鑑別方程式

線性鑑別方程式如下： $y = -4.34715 + 0.00374(IL-6) + 0.00118(IL-10)$

將介白素 6 及介白素 10 之數值帶入，若 $y > 0$ 則判為死亡，若 $y < 0$ 則判為

存活。這樣的預測方程式會在 12 隻存活老鼠中，預測 10 隻存活，2 隻死亡，而在 15 隻死亡中，預測 9 隻死亡，6 隻存活，整體正確率為 71.7%。

(1.2) 在 1.25 心跳倍率之鑑別方程式

線性鑑別方程式如下： $y = -17.87597 + 0.01025(IL-6) + 0.01274(IL-10)$

將介白素 6 及介白素 10 之數值帶入，若 $y > 0$ 則判為死亡， $y < 0$ 則判為存活。在 12 隻存活老鼠中，預測 12 隻全部存活，而在 15 隻死亡中，預測 14 隻死亡，1 隻存活。整體正確率為 96.7%，準確率大幅提高。

(1.3) 在 1.35 心跳倍率之鑑別方程式

線性鑑別方程式如下： $y = -30.10144 + 0.009491(IL-6) + 0.02476(IL-10)$

將介白素 6 及介白素 10 之數值帶入，若 $y > 0$ 則判為死亡， $y < 0$ 則判為存活。在 10 隻存活老鼠中，預測 10 隻全部存活，而在 11 隻死亡中，預測 11 隻全部死亡。整體正確率為 $21/21=100\%$ 。

(2) 交互驗證方法 (表十四)

(2.1) 在 1.15 心跳倍率之鑑別方程式

在 12 隻存活老鼠中，預測 10 隻存活，2 隻死亡，而在 15 隻死亡中，預測 8 隻死亡，7 隻存活。整體正確率為 68.3%。

(2.2) 在 1.25 心跳倍率之鑑別方程式

在 12 隻存活老鼠中，預測 12 隻全部存活，而在 15 隻死亡中，預測 13 隻死亡，2 隻存活。整體正確率為 93.3%。

(2.3) 在 1.35 心跳倍率之鑑別方程式

在 10 隻存活老鼠中，預測 10 隻全部存活，而在 11 隻死亡中，預測 10 隻死亡，1 隻存活。整體正確率為 95.5%。

(二) 依術後時間變化觀測之預後鑑別方程式建立

實驗老鼠共 29 隻，手術後第 10-30 小時每隔 2 小時抽血量測 IL-6、IL-10 以及測量體溫、血壓、心跳及呼吸速率等生理指標。29 隻接受 CLP 造型之敗血症大鼠，共存活 11 隻，死亡 18 隻。

1. 各生理生化數值之變化與存活與否之相關性

在存活組與非存活組術後第 10-30 小時每隔 2 小時所得之生理生化指標中以其數值之最大值、最後觀察值、前後變量，及最大變量對於血壓、心跳速率、呼吸速率、體溫，以及血液中 IL-6、IL-10 數值進行統計分析。結果顯示：心跳速率、呼吸速率、IL-6、IL-10 這 4 個變數在存活組與非存活組間達統計上之顯著差異。(表十五)

2. 敗血症大鼠預後鑑別方程式

根據表九之結果我們以術後各大鼠之心跳速率、呼吸速率、IL-6 及 IL-10 的最後觀測值作為判別參數進行鑑別方程式的分析，最終結果以心跳速率、IL-6 及 IL-10 等三個觀察參數建立預後預測方程式。

當敗血症大鼠之 $D0 > D1$ 時，預測為死亡組；當敗血症大鼠之 $D0 < D1$ 時，則預測為存活組。 $D0$ 與 $D1$ 之預測方程式如下：

$$D0 = -53.3117 - 0.01617*IL10 - 0.0004513*IL6 + 0.21146*HR$$

$$D1 = -49.99008 - 0.02996*IL10 - 0.000555*IL6 + 0.20958*HR$$

(2.1) 重替代驗證方法

當以重替代驗證方法進行驗證時，11 隻存活組大鼠中有 10 隻可正確預測出其為存活；同樣的在 18 隻死亡組大鼠中有 17 隻可正確預測出其為死亡。整體預測之準確度為 92.68%。(表十六)

(2.2) 交互驗證方法

當以交互驗證方法進行驗證時，11 隻存活組大鼠中有 9 隻可正確預測出其為存活；同樣的在 18 隻死亡組大鼠中有 14 隻可正確預測出其為死亡。整體預測之準確度為 79.80%。(表十七)

3. 以線性鑑別方程式進行早期敗血症大鼠預後之預測結果

將各敗血症大鼠之心跳速率、IL-6、IL-10 此 3 變數之最後一筆數值所得之鑑別方程式分別帶入之前之每個時間點，結果顯示：18 隻未存活之老鼠中，早在第 10 小時即有 8 隻被判死亡；第 14 小時有 3 隻被判死亡；第 20 小時有 2 隻被判死亡；第 16、18、22 小時則各有 1 隻被判死亡。(表十八)

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。本研究的結果發現：第一天的介白素 1、介白素 6、介白素 8、介白素 10、腫瘤壞死因子、心血管參數及 APACHE II 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。

在敗血症病人的中醫證型分析中結果中可知：氣分熱證有 14 人，營分熱證有 23 人，血分熱證有 29 人，氣虛證有 36 人，陽虛證有 28 人，陰虛證有 2 人，血虛證有 7 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，可以發現其中有 18 位病患同時有 2 個邪實證型（4 位是氣分熱證 + 營分熱證，10 位是營分熱證 + 血分熱證，4 位是氣分熱證 + 血分熱證），6 位病患同時有 3 個邪實證型（氣分熱證 + 營分熱證 + 血分熱證），從研究結果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。而氣分熱證只有 14 人明顯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。在敗血症的病程中，從邪在氣分到惡化入裡出現營血分熱，到內陷臟腑，首先耗損營陰，導致陰脫，接下來陰損及陽，進展為陽脫，最後陰竭陽脫、陰陽離絕而死亡，而邪毒內陷的關鍵就是正氣，也就是陽氣的強弱，這與我們的研究結果有相同的結論，更印證了《傷寒論》中提到的「厥陰虛寒症死候辨」—傷寒六七日，脈微，手足厥冷，煩躁，灸厥陰，厥不還者，死。

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，於部分研究結果中可以發現：有氣虛證及陽虛證的病患，於第一天的介白素 10 都有顯著偏高的相關性 ($p < 0.05$)，陽虛證的病患於第一天的介白素 6 及介白素 8 都有顯著偏高的相關性 ($p < 0.05$)，氣虛證的病患於第一天的介白素 8 都有顯著偏高的相關性 ($p < 0.05$)，推測可能的解釋是：敗血症病人因為促進發炎的細胞激素，如介白素 6 及介白素 8 大量產生時，同時介白素 10 也會被代償性地過度產生，其免疫抑制的特性也就被過度表現，導致病患整體免疫功能受到抑制，而出現中醫證型的氣虛證或陽虛證，而這種現象於死亡組的病人中特別顯著，所以陽虛證型是唯一於存活組與死亡組中有顯著差異的中醫證型。

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。盲腸結紮與穿孔是 1980 年 Chaudry 等學者發展出來的敗血症動物模型，它是繼內毒素模型之後較為接近臨床病程的動物模型，模擬臨床病人盲腸炎破潰之後產生的瀰漫性腹膜炎。由於其致病原是採逐漸釋放，免疫反應的強度也是逐步增強，因此，在造型成功之後 1-2 天內常常能夠明顯觀察到敗血症初期全身性發炎反應的高血液動力學狀態；相反地，內毒素模型由於在短時間內血液突然出現大量的內毒素，使得免疫反應過於快速，很快就進入後期多器官衰竭的低血液動力學狀態，這對於敗血症完整病程的觀察是很大的弱點。因此，盲腸結紮與穿孔造型是一個值得開發的動物模型。

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¹³⁶，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。在傳統的實驗設計上，大都以時間作為敗血症病程進展的統一指標，而事實上每隻老鼠引發敗血症的時間常常不盡相同，無法確定何時開始。因此，本實驗首先提出以老鼠的心跳速率作為病程進展的觀察指標，參考人類敗血症診斷標準中的心跳標準²⁵，以心跳上升至 90 beats/min 時，也就是正常人(72 beats/min)的 1.25 倍作為敗血症起始點，並在敗血症發生之前(1.15 倍)、後(1.35 倍)各取一個點進行觀察，如此，不但可確定每隻老鼠敗血症的起始時間，透過相同心跳速率下的觀察，也能將敗血症病程快慢的個別差異校正出更一致的狀態，而容易觀察到結果。這樣的觀察同樣適用於敗血症病人，在臨床上，病人的敗血症病發時間與病程進展本就不盡相同，如果不做校正的工作，對於疾病的觀察容易出現干擾，因此，如果每個病人都能從心跳速率的升高來觀察敗血症的病機與進展，將會比時間更切合臨床使用。

在文獻探討中，我們回顧了許多評估預後的方程式，在這些方程式中，大多以病患生理病理變化的結果作為評估的參數，這樣的評估系統對於病理機轉的掌握並無實質上之幫助，對於治療的介入也無指導意義，因此，關於預後評估方程式，我們希望能找到針對敗血症致死病理機轉的因子來作為預後評估方程式之參數。在敗血症的病理機轉中，發炎因子與抗發炎因子之間的平衡與其預後有很大的關係。在發炎因子中，腫瘤壞死因子 α 、介白素 1 以及介白素 6 都曾被作為預後評估的因子，由於腫瘤壞死因子 α 以及介白素 1 的研究產生兩極化的結果，而

介白素 6 的濃度則與預後有強烈的相關。因此，我們認為介白素 6 是發炎因子裏作為預後評估的良好指標。至於抗發炎因子中，介白素 10 是最被廣泛討論的細胞激素，有些研究顯示介白素 10 的濃度升高，死亡率就升高，也有一些研究發現介白素 10 對於介白素 6 有抑制作用。因此，以介白素 6 與介白素 10 作為預後評估方程式的參數，應該是一個良好的組合。

介白素 6 是身體受到致病原侵襲後所出現的發炎細胞激素之一，其數值直接反映出發炎的嚴重程度，而發炎反應在中醫的理論認為是正氣與病邪之間的戰爭，此階段為病邪充實而正氣奮力抵抗之時期，因此，介白素 6 的濃度可以直接反映出正邪相爭的嚴重程度，也可以間接反映出正氣的強度與病邪的嚴重程度。本次實驗結果發現：介白素 6 的濃度在死亡與存活兩組之間出現明顯不同的趨勢，死亡組的介白素 6 濃度隨著心跳升高至 1.15 倍、1.25 倍、1.35 倍而持續往上升，而存活組則是在 1.15 倍時濃度上升，到了 1.25 倍就逐漸下降。由此可知，在敗血症進展的過程中，若正邪相爭嚴重，造成正氣耗損過多，就容易走向死亡；假如正邪相爭不嚴重，正氣尚存，就容易復原。

介白素 10 具有雙重作用，它一方面能抗發炎，另一方面又能造成免疫抑制，前者能提高存活率，後者卻反而降低存活率，這是由於抗發炎與免疫抑制的界線並不明確。當發炎反應開始之後，為了降低發炎所導致的傷害，身體會自然啟動抗發炎系統，此時將出現兩種結果：當發炎反應被穩定下來，宿主就會逐漸走向康復；如果發炎反應過於激烈，進而引發大量抗發炎因子的釋放，就會造成免疫失控，最後導致免疫抑制而走向死亡。介白素 10 是抗發炎的細胞激素，在中醫的觀點應該是減少正邪相爭，因此，介白素 10 的濃度可以反映出正氣減少的程度。在敗血症早期給予介白素 10 通常能提高存活率，而在後期給予介白素 10 的抗體也能提高存活率，這是由於在敗血症早期，發炎反應尚未嚴重之時，給予介白素 10 可以抑制發炎反應，減少發炎對身體造成的傷害，若介白素 10 產生太多，就會出現免疫抑制的作用，這時候加入介白素 10 的抗體能適時地阻止免疫抑制反應的進展，避免免疫癱瘓導致的死亡，進而達到提昇存活率的效果。

本次實驗，我們以介白素 6 與介白素 10 為因子，分別在 1.15 倍、1.25 倍、1.35 倍做存活率的線性鑑別診斷方程式，在 1.15 倍時的錯誤鑑別率是 31.67%，到了 1.25 倍時的錯誤鑑別率即降至 6.67%，比目前使用的敗血症指數系統的鑑別率都高，到了 1.35 倍時的錯誤鑑別率更降至 4.55%。當然，能在愈早期偵測到發炎與抗發炎反應的動態變化，才能愈早期介入正確的免疫調控治療以提高存活率。而這樣高的鑑別率使我們相信介白素 6 以及介白素 10 對於敗血症是一個既簡單又準確的預後評估組合。

治療疾病首先要對於疾病的完整病程有詳細認識，除了充分瞭解之外，還必須能夠很敏銳地偵測現在狀態與預測未來變化，也就是要能夠充分掌握疾病過程中的動態變化。本研究的鑑別方程式共有三條，在不同的心跳速率下使用不同之鑑別方程式，這與臨床病機的動態變化相符合，不同的心跳速率代表不同的病程時期，在不同的病程時期之下介白素 6 以及介白素 10 的相對變化必然有所不同，因此，要精確評估預後就必須在不同的病機狀況下使用不同的鑑別方程式。除了評估預後之外，這三條方程式同時代表敗血症三個連續動態的病機發展，除了對

於治療有幫助之外，同時對於病勢發展也提供了預測的效用，這在臨床上相當有用，若能在治療當下病機的基礎之下再加入阻斷或是預防病勢的用藥，應該能夠更有效降低死亡率。

當以敗血症大鼠以術後每隔兩小時觀測各生理及生化指標之數值嘗試建立預測早期敗血症大鼠其預後鑑別方程式亦發現在所有觀測變數之組合中，以「心跳速率、血液中之IL-6及IL-10」此三個觀測變數所建立之鑑別方程式具有最高之預測準確度。因此，本研究動物試驗的兩種觀測模式均顯示以心跳速率、IL-6及IL-10建立之鑑別方程式再預測敗血症大鼠之預後上有相當之準確度。

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。

結論與建議

本研究動物試驗顯示以發炎細胞激素之介白素 6 與抗發炎細胞激素介白素 10 所建立之線性鑑別方程式為一準確度高之預後評估指標，對於敗血症之病程掌握有重要的指導作用。而在臨床觀察研究中，亦發現第一天的介白素 1、介白素 6、介白素 8、介白素 10、腫瘤壞死因子、心血管參數及 APACHE II 於存活組及死亡組有顯著差異，所以在未來的兩年中，我們將嘗試從這些細胞激素及預後評分系統中，找出死亡預測迴歸方程式，期望對敗血症之預後及治療有重要的指導作用。

敗血症之中醫證型，只有陽虛證型在死亡組與存活組之間有顯著差異，所以陽虛證型是決定病患存活與否的關鍵因素。在未來兩年的研究上繼續收集病案，來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研究的結論，嘗試使用中醫藥應用於敗血症的臨床治療，期盼能對敗血症的治療有所貢獻。

致謝

本研究計畫承蒙行政院中醫藥委員會（計畫編號 CCMP95-RD-214）提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此致謝。

陸、参考文献

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.
 37. Fink MP and Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res.* 1990; 49(2): 186-196.
 38. Parker MM and Parrillo JE. Septic shock Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA.* 1983; 250(24): 3324-3327.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.

48. 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.
49. Parsons PE. Interleukin-10: The ambiguity in sepsis continues. *Crit Care Med*. 1998; 26(5): 818-819.
50. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med*. 1993; 177(4): 1205-1208.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, lich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998; 351(9107): 950-953.
55. 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.
56. Cookson W. The genetics of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:643-44.
57. 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.
58. Hakonarson H and Wjst M. Current concepts on the genetics of asthma. *Curr Opin Pediatr* 13: 267-77, 2001.
59. Pretolani M, Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation. *Immunol today* 1997;18(6):277-280.
60. Del Prete GF, De Carli M, D'Elis 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.
61. Powrie F, Robert LC. Cytokines regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993; 14: 270-74.
62. Kelso A. Th1 and Th2 subsets: paradigms lost? *Immunol Today* 1995; 16(8):374-79.
63. Leonard WJ, Lin JX. Cytokine receptor signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 877-88.

柒、圖、表

表一、病患基本資料 (mean ± SD)

組 別	存活組	死亡組
No.	45	35
Age (yrs)	73.82 ± 10.80	70.31 ± 17.92
Gender (male/female)	22 / 23	23/12
APACHE II (at study entry)	26.53 ± 6.29	29.4 ± 7.15*
Body weight (Kg)	51.33 ± 8.04	54.13 ± 13.45
Diagnosis at entry		
Pneumonia	28	16
UTI	19	14
Peritonitis	0	6
Others	5	6
Severe sepsis No (%)	8 (18%)	4 (11%)
Septic shock No (%)	37 (82%)	31 (89%)
Survival time (days)		7.71 ± 7.74

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

表二、致病菌分類表

Pathogen	All (n=80)	Survivors (n=45)	Non-survivoers (n=35)
Gram negative	67	35	32
Klebsiella sp.	18	9	9
E coli	18	11	7
Pseudomonas aeruginosa	14	7	7
Acinetobactor sp.	5	4	1
Proteus mirabilis	4	2	2
Enterobactor sp.	4	1	3
Salmonella sp.	2	0	2
Hemophilus influenzae	1	1	0
Citrobactor	1	0	1
Gram positive	10	5	5
Staphylococcus	6	2	4
1.MSSA	1	1	0
2.MRSA	3	0	3
3.Staph.epidermitis	2	1	1
Enterococcus	3	1	2
Streptococcus sp.	2	2	0
Fungus	7	2	5
Candida	7	2	5

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 (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)	Dopamine (有/無) *	Levophen (有/無)
嚴重敗血症	0 / 12	2 / 10	5 / 7	0 / 12	1 / 11	4 / 8	1 / 11	1 / 11	0 / 12	0 / 12	0 / 12	0 / 12
敗血性休克	0 / 68	2 / 66	4 / 64	1 / 67	4 / 64	39 / 29	2 / 66	5 / 63	11 / 57	1 / 67	62 / 6	6 / 62
總人數	0 / 80	4 / 76	9 / 71	1 / 79	5 / 75	43 / 37	3 / 77	6 / 74	11 / 69	1 / 79	62 / 18	6 / 74

*: Chi-square test, P < 0.05

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)	Dopamine (有/無)	Levophen (有/無)
死亡組	0 / 35	2 / 33	3 / 32	0 / 35	2 / 33	18 / 17	1 / 34	2 / 33	9 / 26	0 / 35	29 / 6	5 / 30
存活組	1 / 44	3 / 42	9 / 36	1 / 44	3 / 42	25 / 20	2 / 43	4 / 41	2 / 43	1 / 44	33 / 12	1 / 44
總人數	1 / 79	5 / 75	12 / 68	1 / 79	5 / 75	43 / 37	3 / 77	6 / 74	11 / 69	1 / 79	62 / 18	6 / 74

*: Chi-square test, P < 0.05

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 *	28.44 \pm 34.03	151.187 \pm 324.914	0.000
INF- γ	67.20 \pm 82.78	154.35 \pm 351.93	0.092
IL-1b*	9.29 \pm 14.62	52.43 \pm 127.93	0.018
IL-2	43.33 \pm 17.14	73.94 \pm 147.63	0.631
IL-4	11.63 \pm 5.04	10.96 \pm 4.67	0.388
IL-6*	2580.90 \pm 10629.80	17132.58 \pm 31745.94	0.000
IL-8*	325.93 \pm 663.16	1268.30 \pm 1455.83	0.000
IL-10*	212.05 \pm 438.07	2750.03 \pm 10727.80	0.000
IL-18	1214.26 \pm 1014.96	812.77 \pm 591.97	0.053
TGF- β	6.60 \pm 5.60	7.60 \pm 7.13	0.503
CV 參數*	2.44 \pm 1.32	3.43 \pm 0.98	0.000

* 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 *	24.58 \pm 44.46	58.20 \pm 114.07	0.033
INF- γ	20.74 \pm 31.39	128.89 \pm 433.11	0.834
IL-1b	14.22 \pm 13.93	13.80 \pm 9.01	0.305
IL-2	25.61 \pm 7.62	25.73 \pm 9.72	0.631
IL-4	13.74 \pm 4.43	14.50 \pm 6.15	0.388
IL-6*	388.04 \pm 943.70	2171.01 \pm 3249.23	0.000
IL-8*	217.43 \pm 639.59	549.08 \pm 882.97	0.000
IL-10*	48.09 \pm 47.74	728.07 \pm 1926.23	0.000
IL-18	1222.42 \pm 1645.63	1104.75 \pm 1818.36	0.053
TGF- β	3.78 \pm 2.33	5.93 \pm 10.47	0.600
CV 參數*	1.11 \pm 1.51	3.09 \pm 1.11	0.000

* 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 *	20.33 \pm 10.36	27.76 \pm 14.80	0.040
INF- γ	85.34 \pm 112.31	104.08 \pm 143.95	0.474
IL-1b	10.43 \pm 8.39	11.60 \pm 13.02	0.409
IL-2	26.21 \pm 14.48	33.60 \pm 41.09	0.374
IL-4	10.63 \pm 2.83	10.52 \pm 1.91	0.783
IL-6*	191.60 \pm 367.91	440.74 \pm 361.32	0.003
IL-8*	94.24 \pm 183.47	266.49 \pm 366.30	0.000
IL-10	38.88 \pm 36.95	98.85 \pm 124.94	0.088
IL-18	800.74 \pm 554.28	838.43 \pm 674.43	0.206
TGF- β	4.19 \pm 2.33	5.15 \pm 3.57	0.980
CV 參數*	0.95 \pm 1.45	2.63 \pm 1.36	0.004

* 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	1 / 8	2 / 7	3 / 6	3 / 6	1 / 8	0 / 9	2 / 7
敗血性休克	13 / 37	21 / 29	26 / 24	33 / 17	6 / 44	2 / 48	26 / 24
總人數	14 / 45	23 / 36	29 / 30	36 / 23	7 / 52	2 / 57	28 / 31

[#]: Chi-square test , P = 0.05-0.1

表九、存活組及死亡組之中醫證型分析

	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)
死亡組	8 / 19	11 / 16	13 / 14	20 / 7	3 / 24	0 / 27	19 / 8
存活組	6 / 26	12 / 20	16 / 16	16 / 16	4 / 28	2 / 30	9 / 23
總人數	14 / 45	23 / 36	29 / 30	36 / 23	7 / 52	2 / 57	28 / 31

*: Chi-square test , P < 0.05

表十、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	35.07	27.02	30.95	27.77	29.98	28.05	31.76	24.61	36.57	27.94	16.50	29.45	35.87*	22.82
INF- γ	30.08	23.17	25.67	24.61	22.44	27.89	25.84	23.77	35.86*	23.19	5.75*	25.82	25.96	24.15
IL-1b	31.46	29.54	30.91	29.42	29.03	30.93	30.46	29.28	32.07	29.72	20.75	30.32	33.52	26.82
IL-2	24.71	31.02	27.04	31.11	30.91	28.18	30.63	27.78	20.29	30.76	20.75	29.81	31.26	27.97
IL-4	31.46	28.20	25.48	31.21	29.64	28.38	26.23	33.41	40.21	27.43	18.50	29.38	25.59	32.07
IL-6	38.64*	27.31	31.09	29.31	27.34	32.57	31.67	27.39	39.43	28.73	25.00	30.18	35.50*	25.03
IL-8	36.05	25.99	27.64	28.22	28.33	27.68	32.15*	21.77	32.92	27.40	20.50	28.28	36.13*	20.71
IL-10	35.21	28.38	29.07	30.60	31.40	28.65	34.21*	23.41	28.71	30.17	13.00	30.60	35.41*	25.11
IL-18	28.08	22.60	27.18	22.20	25.31	22.38	28.68*	17.11	24.75	20.59	16.50	24.33	30.64*	18.16
TGF- β	35.64	28.24	31.17	29.25	26.95	32.95	30.00	30.00	33.79	29.49	6.25*	30.83	28.21	31.61
CV 參數	40.29*	26.80	33.57	27.72	29.17	30.80	30.64	29.00	40.14	28.63	26.00	30.14	32.43	27.81

* p < 0.05

表十一、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)

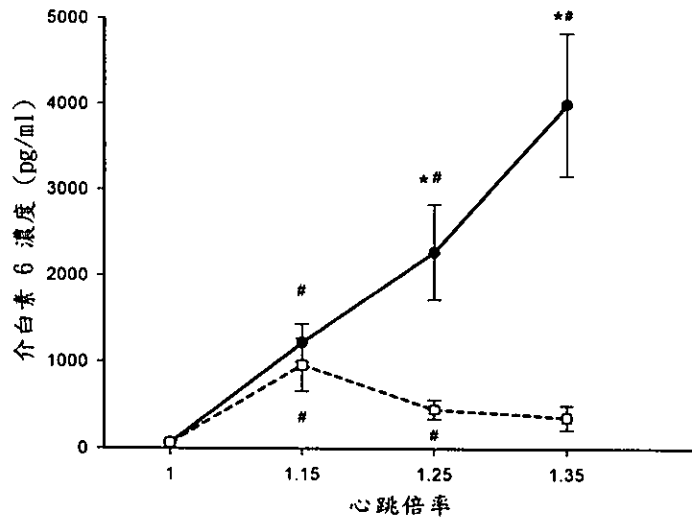
等級平均數	氣分熱證		營分熱證		血分熱證		氣虛證		血虛證		陰虛證		陽虛證	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
TNF- α	35.07	27.02	21.00	23.64	22.38	22.66	22.89	21.88	26.67	21.84	12.25	22.99	23.68	21.60
INF- γ	20.55	18.43	18.00	19.68	16.03	22.14	18.89	19.18	27.33*	17.39	16.00	19.17	18.81	19.14
IL-1b	28.30	22.17	20.88	25.52	21.20	26.24	25.48	20.42	35.67*	21.67	23.00	23.52	26.58	21.13
IL-2	27.30	22.44	23.50	23.50	22.26	24.98	23.80	23.03	33.83*	21.95	23.25	23.51	23.08	23.83
IL-4	24.05	22.04	23.03	22.10	21.46	23.75	21.82	23.69	16.58	23.43	28.75	22.20	21.38	23.44
IL-6	24.60	24.47	24.06	24.77	20.42*	28.58	26.70	20.83	25.83	24.31	32.50	24.15	30.00*	19.85
IL-8	18.31	21.65	21.02	24.58	24.86	20.67	23.02	22.97	22.50	23.08	22.00	23.05	26.95	20.12
IL-10	25.10	24.34	24.94	24.23	23.83	25.17	28.33*	18.11	18.67	25.33	28.00	24.35	29.23*	20.50
IL-18	18.35	17.86	17.40	18.45	18.03	17.97	18.61	16.83	12.67	19.10	8.50	18.58	19.91	16.39
TGF- β	23.55	23.49	25.13	22.25	26.86	19.5	24.91	21.31	22.83	23.60	23.50	23.50	25.15	22.23
CV 參數	30.45	22.26	24.03	23.98	21.94	26.15	26.37	19.82	22.50	24.22	20.25	24.17	26.73	21.60

* p < 0.05,

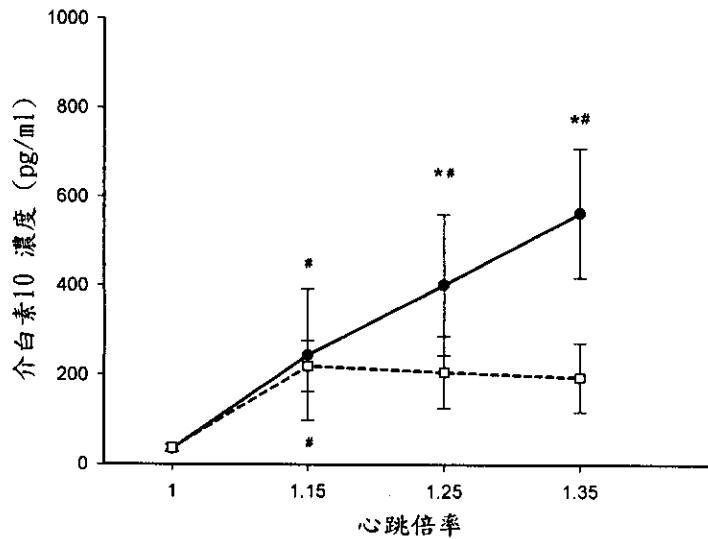
表十二、敗血症患者中醫證型與第三天細胞激素及心血管參數之相關性分析 (Mann-Whitney test)

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	25.81	18.50	20.97	19.17	22.5	16.41	24.15*	13.37	29.50 [#]	18.91	12.50	20.41	25.22	16.37
INF- γ	16.38	20.33	18.38	20.40	18.76	20.63	19.37	19.70	10.75	20.53	14.50	19.78	19.20	19.70
IL-1b	15.44	22.35	18.42	23.23	21.02	20.97	21.96	19.50	26.88	20.36	22.50	20.92	25.62*	17.73
IL-2	25.50	19.91	23.37	18.95	21.54	20.31	19.10	23.97	18.88	21.23	34.00	20.33	16.44*	24.23
IL-4	21.56	19.60	19.19	20.69	19.59	20.59	19.46	20.87	20.25	19.97	22.00	19.89	17.50	21.74
IL-6	21.50	22.11	22.59	21.62	18.82	25.33	23.96	18.69	25.00	21.69	31.00	21.56	26.47*	18.46
IL-8	18.31	21.65	20.34	21.57	20.85	21.19	22.14	19.22	24.75	20.59	18.75	21.12	26.68*	16.98
IL-10	23.88	21.57	24.35	20.46	23.23	20.71	24.74	17.38	26.25	21.56	14.50	22.37	25.00	19.63
IL-18	16.75	17.73	18.56	16.56	19.95	14.40	18.82	15.08	14.00	17.97	1.00	18.00	21.29	14.85
TGF- β	22.13	20.73	19.79	22.05	19.93	22.36	19.86	22.78	24.00	20.68	9.50	21.59	17.53	23.46
CV 參數	23.38	21.06	23.15	20.38	16.82*	26.65	22.94	18.90	27.25	20.89	19.50	21.60	23.87	19.45

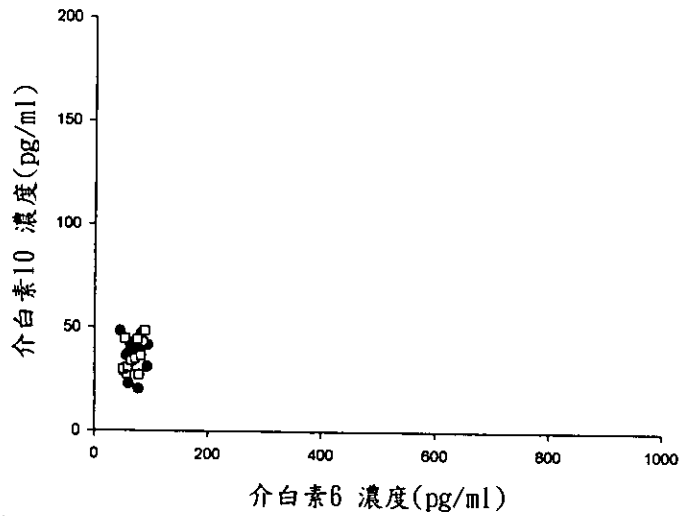
* p < 0.05



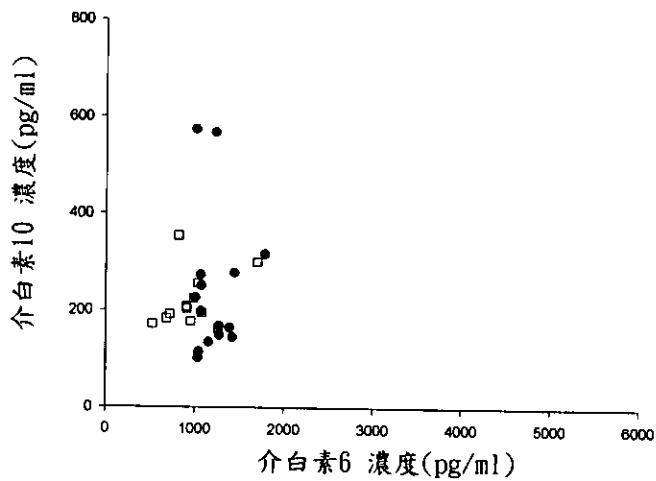
圖一、不同心跳倍率下死亡組 (n=15) 與存活組 (n=12) 之介白素 6 濃度曲線。老鼠在盲腸結紮與穿孔手術前先以尾動脈採血作為介白素 6 濃度之基準值，手術與股動脈插管之後每小時紀錄老鼠心跳，當心跳數值達到基準值之 1.15、1.25 以及 1.35 倍時即進行抽血，量測介白素 6 之數值。3 天後依照其存活與否分為死亡組或存活組。資料以平均值±標準差表示，圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。* 表示死亡組與存活組之比較有顯著差異；# 表示與前一心跳倍率之比較有顯著差異 (p<.05)。



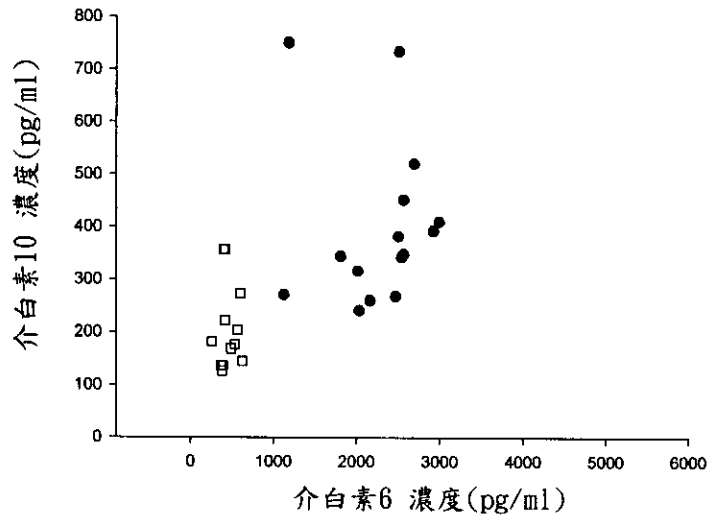
圖二、不同心跳倍率下死亡組 (n=15) 與存活組 (n=12) 之介白素 10 濃度曲線。老鼠在盲腸結紮與穿孔手術前先以尾動脈採血作為介白素 10 濃度之基準值，手術與股動脈插管之後每小時紀錄老鼠心跳，當心跳數值達到基準值之 1.15、1.25 以及 1.35 倍時即進行抽血，量測介白素 10 之數值。3 天後依照其存活與否分為死亡組或存活組。資料以平均值±標準差表示，圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。* 表示死亡組與存活組之比較有顯著差異；# 表示與前一心跳倍率之比較有顯著差異 (p<.05)。



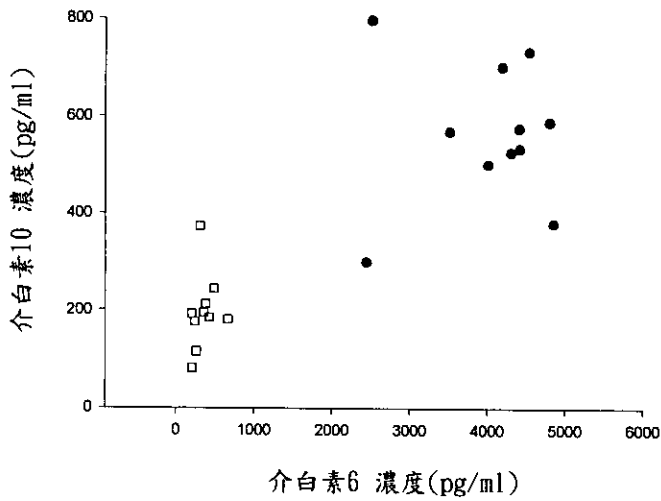
圖三、在基礎心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖。圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。



圖四、在 1.15 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖。圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。



圖五、在 1.25 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖。圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。



圖六、在 1.35 心跳倍率下死亡組與存活組之介白素 6 以及介白素 10 散佈圖。圖中實心圓點 (●) 為死亡組，空心正方形 (□) 為存活組。

表十三、重替代驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗一）

預測率	心跳倍率		
	1.15	1.25	1.35
死亡被預測死亡	9/15(60%)	14/15(93.33%)	11/11(100%)
存活被預測存活	10/12(83.33%)	12/12(100%)	10/10(100%)
整體準確度	71.67%	96.67%	100%

表十四、交互驗證線性鑑別方程式之準確度檢定（動物試驗一）

預測率	心跳倍率		
	1.15	1.25	1.35
死亡被預測死亡	8/15(53.33%)	13/15(86.67%)	10/11(90.91%)
存活被預測存活	10/12(83.33%)	12/12(100%)	10/10(100%)
整體準確度	68.33%	93.33%	95.45%

表十五、存活組與死亡組敗血症大鼠之生理生化值比較

Variable	最大值	最後值	絕對前後變量	相對前後變量	絕對最大變量	相對最大變量
血壓	0.5754	0.4293	0.3312	0.3383	0.1592	0.0738
心跳速率	0.155	0.0411*	0.0368*	0.0498*	0.0079*	0.0188*
呼吸速率	0.0733	0.0109*	0.0653	0.0665	0.8569	0.5933
體溫	0.1609	0.5657	0.3301	0.3336	0.292	0.2867
IL6	0.0174*	0.0287*	0.1486	0.0327*	0.0252*	0.2143
IL10	0.0241*	0.0218*	0.0224*	0.106	0.0251*	0.2799

絕對前後變量：最後值-基準值

相對前後變量：(最後值-基準值)/基準值

絕對最大變量：最大值-最小值

相對最大變量：(最大值-最小值)/基準值

表十六、重替代驗證線性鑑別方程式之準確度檢定 (動物試驗二)

觀測值 \ 預測率	最後值
死亡被預測死亡	17/18(94.44%)
存活被預測存活	10/11(90.91%)
整體準確度	92.68%

表十七、交互驗證線性鑑別方程式之準確度檢定 (動物試驗二)

觀測值 \ 預測率	最後值
死亡被預測死亡	14/18(77.78%)
存活被預測存活	9/11(81.82%)
整體準確度	79.80%

表十八、以線性鑑別方程式進行早期敗血症大鼠預後之預測結果 (動物試驗二)

time	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
原始存活時間		4	1	1	3	5	2	1	1		
早期預測結果	8		3	1	1	2	1				