

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-99-9852

指導教授：陳汶吉 教授

共同指導教授：夏德椿 助理教授

論文題目

使用傳統中藥方劑四逆湯治療

加護病房敗血性休克的患者

Treatment of Septic Shock Patients in Intensive Care Units
with Traditional Chinese Medicine Remedy (Si-Ni-Tang)

研究生：陳皇吉

中華民國一百年七月一日

中國醫藥大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

中西醫結合研究所，陳皇吉君所提之論文

使用傳統中藥方劑四逆湯治療加護病房敗血性

休克的患者，係由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授 陳汶吉

中華民國 100 年 7 月 1 日

中國醫藥大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

中西醫結合研究所，陳皇吉君所提之論文

使用傳統中藥方劑四逆湯治療加護病房敗血性

休克的患者，經本委員會審議，認為符合碩士

資格標準。

論文口試委員會

委員

翁青山

陳永祥

陳汶吉

所長

陳汶吉

中華民國 100 年 7 月 1 日

目 錄

頁次

第一章 前言	
第一節 敗血症的基本介紹.....	1
第二節 中醫在古代感染症扮演的角色.....	2
第三節 中西醫整合治療敗血症未來之標的.....	2
第二章 文獻探討	
第一節 各種休克的定義及表現.....	4
第二節 敗血症及敗血性休克之定義.....	5
第三節 敗血症及敗血性休克之治療指引及成效.....	6
第四節 敗血症在中醫的兩大學派.....	7
第五節 導入中醫藥治療敗血症及敗血性休克之想法.....	8
第六節 使用四逆湯治療敗血性休克之考量以及依據.....	10
第三章 材料與方法	
第一節 收案對象與條件.....	12
第二節 不良反應事件之處理方法.....	13
第三節 試驗方法、程序與相關檢驗.....	15
第四章 結果.....	18
第五章 討論.....	21
第六章 結論.....	25

參考文獻	26
附錄	
附圖	29
附表	30
英文摘要	32



圖目錄

頁次

附圖

圖一 預定收案流程圖..... 29



表目錄

頁次

附表

表一 安慰劑組 Placebo group 相關資料..... 30

表二 四逆湯組 Si-Ni-Tang group 相關資料..... 31



中文摘要

研究背景：休克（包括敗血性休克、低血容休克、心因性休克……等）的患者是重症醫學臨床照護之大宗。不論其最初致病可能的原因為何，如何維持患者的血行動力學，以確保各主要器官之良好血液灌流，一直是加護病房醫師在治療疾病的重要目標。在許多準則陸續發表及修訂之後，升壓劑及強心藥的選擇依舊不多。傳統在敗血病的治療準繩中，有使用低劑量類固醇以協助病人盡早脫離休克的狀態。面臨患者與疾病的多樣性，是否藉由導入傳統中醫藥的使用及配合，也能提早使病人脫離休克的狀態，更進能改善重症患者的機會和預後，為此一研究進行的動機與目標。

研究方法：採行設計良好的 prospectively randomized double blind control trial。

- 【1】使用藥品：四逆湯。
- 【2】藥品安全：由通過 GMP 的中藥廠製作提煉，並提供組成、成分、及重金屬含量等相關分析報告。
- 【3】研究族群：納入的條件為年紀 20 歲以上的成年人，因血行動力學不良而住進加護病房，接受超過 1500 cc 輸液後效果不佳，仍須使用升壓劑的患者為對象。進入試驗前需由病人本人或有同意權人（配偶或同居之親屬）簽署同意書(Informed Consent)，並在簽署前能充分瞭解此一臨床試驗研究的目的、方法、預期試驗的效果及利益、可能導致副作用、危險及其處理方法、其他可能之治療方法和受試者的權益等。
- 【4】主要評估項目：脫離休克狀態的時間長短。
- 【5】次要評估項目：加護病房死亡率、加護病房治療時間、住院死亡率、住院治療時間、給予升壓劑的劑量等。

研究結果：自 2010 年 9 月至 2010 年 12 月，共有 8 名受試者參與此一試驗，其中 4 名安慰劑組，另外四名為四逆湯組。若去除使用試驗用藥中途死亡的患者資料，開始使用試驗用藥到停用升壓劑的時間，在安慰劑組是 34 小時，在四逆湯組則是 29.5 小時。在四逆湯組似乎有縮短使用升壓劑時間的趨勢。

討論：由現有研究資料看來，四逆湯似乎有使敗血性休克的患者，提早使血行動力學穩定，以便能提早停用升壓劑之趨勢。不過由於個案數尚少，若能延續此一計畫，到達原本預期的 120 名受試者，將可提供有效之統計學分析，以便能適時地實際運用於臨床上。



第一章 前言

第一節 敗血症的基本介紹

休克(shock) (包括敗血性休克、低血容性休克、心因性休克……等) 的患者是重症醫學臨床照護之大宗。不論其最初致病可能的原因為何，如何維持患者的血行動力學，以確保各主要器官之良好血液灌流，一直是加護病房醫師在治療這一類疾病的重要目標。

依據中華民國台灣行政院衛生署的衛生統計資料，以2010年的紀錄為例¹，敗血症是女性第九大死亡原因，也是男性第十二大死亡原因。若把與感染症相關的肺炎、糖尿病容易引發的相關感染症和下呼吸道感染一起分析的話，因感染而導致死亡的人口比例將會更高。

一旦因感染症引發後續的併發症，以致於患者的血行動力學不穩、血壓下降、甚或給予適當的水分補充，都無法維持良好的身體血流灌流之情況下，就是一般所說的敗血性休克(septic shock)。一旦進展到此，即使依照現代醫學的方法來努力搶救，仍有相當高比例的患者會逐漸走下坡，以致於進展到多重器官衰竭等無法收拾的地步。

在目前強調實證的現代醫學領域下，有越來越多的治療準則被提出來治療這一類的患者。這些治療準則，也隨著後來臨床上的實證，不斷地被修正與改進。這些進展，不外是希望有更多罹病的患者，可以從中獲得好處，也讓第一線的醫護人員，可以拯救更多的敗血症患者。

第二節 中醫在古代感染症扮演的角色

在古代，公共衛生體系的架構及建設尚不發達，防疫的工具也不算有效，當時人們除了要與天爭命之外，當面臨到感染性的疾病時，無疑是極大的挑戰。除了依賴本身的免疫力、營養與適當的休息之外，傳統醫學的藥方或是各地口耳相傳的草藥，往往是罹病患者所賴以康復的可能契機之一。

中醫可說是傳統中國的重要寶藏。若從種族可以繁衍以及文化可以進步的觀點來看，古代的中醫確實有其不可磨滅的角色。雖然中醫不像現代醫學有細菌和病毒等致病原的發現，也不像有青黴素發現後到目前為止多種抗生素的發明及運用，但中醫確有其獨到的理論架構及治療方藥。中國歷代醫書的記載與流傳，讓古時候的人們在病痛時獲得舒緩，也讓應有的壽命得以適度地延長。

第三節 中西醫整合治療敗血症未來之標的

這些流傳的醫書中，有對傳染性疾病的病機、病因和傳變做了許多的描述。記載於書中的治則與方藥，也在醫治這一類的病人有了許多療效上的記錄。因此，若能透過現代科學的研究方法，將傳統醫學整合入現代醫學，用在治療敗血性休克的患者上，相信可以起加強及互補的功效。若能成功，更無疑對人類而言是一大福音。

然敗血症在目前西醫治療的體系下，已有公推的治療準繩。更何況，要治療像敗血性休克的患者，我們已經無法完全棄置西醫不用，因此要整合中醫藥於現代西醫的醫療體系，應該適時修正最傳統的理論架構。也又是說，要做好目前的中西醫整合研究，不應再堅守辨證論治一個原則，而應該是以整合疾病的致病機轉、現代醫學的治療工具、傳統方劑的治病思維以及病證合參的精神，才能創造出可以預見的曙光及契機。這也是本研究所要投入的方向，也是未來意欲達到的目標。



第二章 文獻探討

第一節 各種休克的定義及表現

休克在現代醫學的範疇下，有其特定之定義與分類，不論它形成的原因為何，基本上，皆可說是一種急性循環障礙的表現。而臨床上所伴隨的症狀或徵候，常常導因於氧氣供應不敷所需以致的組織缺氧。只不過，雖說一般在休克時會導致全身系統血液灌流的減少，因嚴重感染所導致的敗血性休克(septic shock)，卻有較為特殊且不同的表現——也就是到組織的氧氣供應不一定減少，多半還會可能有增加的情形²。

臨床上最常將休克分成四大類，即心因性休克(cardiogenic shock)、阻塞性休克(obstructive shock)、低血容性休克(hypovolemic shock)和敗血性休克(septic shock)。另外還有較少見的兩類，即神經性休克(neurogenic shock)和過敏性休克(anaphylactic shock)³。

就前四種常見的休克類別而言，心因性休克常因心臟的問題所致，如心肌梗塞或心肌炎。當然，像心臟瓣膜的異常，如連接瓣膜的乳突肌斷裂導致嚴重的二尖瓣逆流；抑或是心室間分隔缺損等結構問題，都有可能造成心因性休克⁴。

另外，第二類的阻塞性休克，常常是指心臟幫浦受到與心臟相關的外在壓迫或阻滯，導致搏出血液的功能嚴重下降。最常見的就是肺動脈栓塞或心包膜填塞⁴。

而低血容性休克經常是因為嚴重的出血所致，但是它也可因為是從腸胃道或泌尿道，散失大量且過多的水分而成，甚至是從被嚴重燒傷的皮膚流失過多的水分所致。

另外，關於敗血性休克，則可因為任何形式的細菌或病毒感染而引發。敗血性休克除了少數致病原與疾病有特殊的表現外，經常很難單靠臨床表現就知道哪一種感染源所導致⁵。

在平常臨床所見，許多類型的休克常常會一同出現，也很難單獨將它區分開來。舉例來說，我們常常可以在加護病房中看到，原先敗血性休克的患者，後來又出現出血後的低血容性休克，或是不幸還合併心肌功能障礙，以致有心因性休克；另外，即便在心因性休克，若病人因為過度使用利尿劑以致水分不足時，也可因為小心地給予適當的水分補充，而使心臟功能轉趨於改善。

第二節 敗血症及敗血性休克之定義

在這些休克中，現代加護病房醫護團隊幾乎每天要面對的，就是感染源十分多樣化的感染症，以及因感染造成的敗血症與敗血性休克。敗血症一般的定義為確認或懷疑有感染情況，並且至少合併有以下兩種狀況者：發燒（中心體溫 $>38.3^{\circ}\text{C}$ ）或低體溫（中心體溫 $<36^{\circ}\text{C}$ ）、心跳速率 >90 次/分、呼吸過速 >20 次/分或神智狀態改變等⁶。嚴重敗血症則定義為因敗血症，導致任一器官功能失常之情形。而更嚴重的敗血性休

克，則是定義為因敗血症導致之低血壓，經適當之輸液治療後，仍無法回復之狀態。

根據許多研究指出⁷⁻¹¹，敗血症與敗血性休克的死亡率可達四分之一，在醫療資源較少的地區，死亡率更高。一旦罹病，對患者本身、患者的家屬、以及照護的醫護團隊、公共衛生體系、保險財力負荷以及國家和社會的耗用成本而言，都是很大的壓力。更何況，不論是本國的數據或是世界先進各國的數據，敗血症的在加護病房的死亡率都高，如何改善病人的預後，也一直是各國所努力的方向。從以往至今，以致於未來，相信都會持續不斷地有學者及醫療從業人員，投身在這方面的研究。

第三節 敗血症及敗血性休克之治療指引及成效

以較新治療嚴重的敗血症和敗血性休克的指引來看：Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008¹²，當初此一治療指引的成立與公告，就是因為世界各國的專家感受到此一疾病的嚴重度，而且參酌創傷的重症患者、急性心肌梗塞和中風等疾病等，都擬定有很好的治療指引，以便在醫護團隊遇到這些疾病的患者時，能有所依循同時正確反應，而訂下敗血性休克之治療指引。另外專家們也希望，若有更新的實證資料出來時，也可以適時修改治療指引，以便持續強化治療的成效及方法。

當然，這一個會持續改版並修正的治療指引，雖說比以往在救治這類的患者成效都好，但實際在臨床上，也不盡然治療每個患者都能達到十分理想的成績。因此，也開始有人來探詢中草藥或是中醫的領域，是否針對敗血症和敗血性休克，能夠可以有應用或是改善的空間。

第四節 敗血症在中醫的兩大學派

在傳統中醫，對於相對於現在敗血症之疾病診療方面，基本上可分成兩大學派，一個是較早的傷寒學派，另一則是溫病學派。

傷寒學派的代表作是《傷寒雜病論》，一說為《傷寒卒病論》，是東漢張仲景所著的外感病部分，由西晉太醫令王叔和收集，整理成冊並命名。此一著作是中國第一部理、法、方、藥俱備的醫書，被認為是漢醫學的內科學經典，也奠定了中醫學的基礎。因歷史許多原因之故，本書的原貌不復得見，後世（約在唐代以前）開始分成《傷寒論》與《金匱要略》兩個系統，分別流傳。

張仲景（150-219 A.D.），名機，字仲景，東漢南陽人（約在今河南省南陽市）。在他生長的年代，正值戰亂災荒接踵而來之時，加以瘟疫肆虐，因此在他的《傷寒雜病論》¹³自序中有提到「家家有僵屍之痛，室室有號泣之哀。或闔門而殞，或舉族而喪」，張家家族亦受疫患傷寒所殘，張仲景「感往昔之論喪，傷橫天之莫救」，目睹族人病亡，便全力投入傷寒的救治，寫成《傷寒雜病論》一書。

他總結前人理論和自己的臨床經驗，認為一切因為外感而引起的疾病，都可以叫做「傷寒」，這樣外感疾患的表現近似於現在的傳染性疾病。除了繼承扁鵲的四診(望、聞、問、切)，他創造了八綱辨證(陰陽、表裡、寒熱、虛實，八種疾病的屬性、病位和病態)、六經辨證論治(三陽、三陰的證候及類型)，接著再創立治療八法(汗、吐、下、和、溫、清、補、消)對症下藥。因為《傷寒論》中所記載經過觀察實驗後的方藥極具療效，而被後世尊稱為「方書之祖」。也由於他醫術精湛、醫德高尚，張仲景被後人尊為「醫聖」。

另一系統溫病學派，主要是由清朝吳鞠通的《溫病條辨》¹⁴，集溫病學之大成。吳鞠通是清代乾隆、嘉慶時期的名醫，師承葉天士的學說，仿照《傷寒論》編立條文。溫病學派將溫病分為風溫、溫熱、瘟疫、溫毒、暑溫、濕溫、秋燥、冬溫、溫虐、寒濕等十種，這裡面包含不同的病因、不同的季節、不同的病毒，而且它個別的定義也都不同。

溫病的系統是以“三焦辨證”為經、以“衛氣營血”為緯，論述溫病的辨證論治。其中的三焦指的是上、中、下三焦，隨著疾病的進展，體內重大的傳染性疾病會有衛、氣、營、血的不同表現與辨證體系的差別。

第五節 導入中醫藥治療敗血症及敗血性休克之想法

不論是從中醫兩大學派的哪一個來看，都有針對不同感染症或是不同時期的選用藥方。在現代西醫科技發達的情況下，西方醫學除了有實證醫學做支持，在多半的使用西醫治療的患者，也都可以見到預期療效的情況下，要回歸古時候單純使用中草藥來治療敗血症或是敗血性休克，有其倫理上不可行之處。然而，雖說現代醫學發展很快同時卓有成效，卻也不免可以見到許多不盡人意之處。因此，若能整合傳統醫學，將之導入現代醫學在治療敗血性休克的患者上，假使效果能更往上提升，對人類是而言無疑是一大福音¹⁵。

目前大部分加護病房針對敗血性休克的患者，都會盡可能依循 Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008¹²，以及 Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock¹⁶ 這些準則。這些治療準繩都一再強調在休克的早期，要根據中心靜脈壓、平均動脈壓和尿液量，給予患者適量而且足量的點滴與水分；而且初期要盡早地給予正確且劑量足夠的抗生素。這些，都是攸關患者能否穩定下來的重要因素。

若要導入傳統中草藥合併來治療敗血症和敗血性休克，理論上，中草藥的抗菌效果可能不如現代科技製造出的抗生素。加上在初期救治時會給適量而且充足的點滴，因此人體在津液上，相對上較不至於匱乏。此時，如何調控一些免疫機制、微循環和血栓的形成，或許是可以努力

的方向。而或許像傷寒論的四逆輩，如四逆湯、通脈四逆湯或當歸四逆湯等，在回陽救逆與輔助西醫現代治療上，應該有扮演舉足輕重的角色。

第六節 使用四逆湯治療敗血性休克之考量以及依據

以本研究之四逆湯來說，四逆湯屬於中醫方劑的溫裏劑，出自《傷寒論》，由三味中藥組成，包括附子、乾薑、炙甘草，其功用為回陽救逆。在傳統中醫的臨床使用經驗上，曾用於心肌梗死，心衰，休克，急慢性胃腸炎，水腫，胃下垂；亦用於麻疹逆證，陽虛發熱，喘證、食管痙攣，白血球減少症，毒血症，或是急性病大汗出而見的虛脫等病證¹⁷⁻¹⁹。也就是四逆湯常用於治療，在診斷的辨證上是屬於陽衰陰盛的疾病。目前已有正式研究指出，此藥物用於人類在關節炎²⁰和心衰竭²¹方面著有療效；另在大鼠的心衰竭²²、急救後腦損傷²³、血壓調控²⁴，和家兔腫瘤壞死因子的減少方面²⁵，皆有正向的成果。此藥已廣為中國歷代中醫師所使用，而目前四逆湯的科學中藥製劑，也可以在多處的中藥房取得。

在此藥物的副作用方面，依據中華人民共和國人民衛生出版社，出版的中華人民共和國藥典臨床用藥須知中藥卷2005年版第268頁至269頁，四逆湯目前尚未被檢索到有不良反應的報導²⁶。另外，衛生署中醫藥委員會自民國93年起執行「建構中藥用藥安全環境五年計劃」項下之子計劃「中草藥用藥安全資訊中心」計劃，委由長庚紀念醫院中醫醫院，

統計分析全國中草藥不良反應的通報個案後。截至目前為止，獲知可能的不良反應或副作用僅為過敏、皮膚起紅疹、身熱以及口乾舌燥等²⁷。

在四逆湯與西藥可能的交互作用方面，由於乾薑可能會與抗血小板作用的藥物及抗凝血的藥物發生交互作用²⁸，導致可能增加出血的機會，因此試驗過程需密切監控受試病人的血液學檢驗以及可能的出血事件；甘草因為會與毛地黃（Digoxin）這個藥物發生交互作用，影響毛地黃（Digoxin）其藥物濃度的監視以及可能的毒性²⁸⁻²⁹，所以服用這個藥物的患者，也排除在受試族群中；關於附子，生附子由於含有烏頭鹼系生物鹼而具有毒性，需經加工炮製後，方能使用。加工炮製能使毒性大的烏頭鹼水解成毒性小的烏頭次鹼、甲基烏頭次鹼。烏頭鹼（Aconitine）的中毒多因服用自製中藥不當所致³⁰。它主要是使迷走神經興奮，對周圍神經損害。臨床主要表現為口舌及四肢麻木，全身緊束感等。通過興奮迷走神經會降低竇房結的自律性，引起易位起搏點的自律性增高而引起心律失常，損害心肌。所以，目前臨床上只能使用炮製過毒性較低的炮附子³⁰。

由於敗血症休克的患者，幾乎都是見到低血壓、四肢厥冷及脈微欲厥等現象，加上四逆湯合併於西醫標準之治療，我們期待可以使患者的循環及血行動力學改善，以便讓病人早日脫離休克的狀態。

第三章 材料與方法

第一節 收案對象與條件

收案對象

以因敗血性休克的成人患者，住進台灣中部彰化縣的醫學中心（彰化基督教醫院）內科加護病房為主要研究對象，符合以下收案條件，同時患者之有同意權人在瞭解整個試驗過程，願意讓患者進入此臨床試驗，為本一臨床試驗之收案對象。

納入條件和排除條件如下：

納入條件 (若同時符合下列條件者，適合參加本研究)

- (1) 滿20歲且小於85歲的成人患者，符合敗血性休克的診斷，也就是因為感染的疾病導致低血壓及重要器官之組織灌流不足，經初步處理後還需要使用升壓劑的患者。
- (2) 從開始使用升壓劑到進入臨床試驗的時間需小於24小時以內。
- (3) 臨床上使用鼻胃管灌食及餵藥。
- (4) 病人本人或家屬同意參加試驗，經說明後充分了解，同時簽署同意書。

排除條件 (若有下列任一情況者，不能參加本研究)

- (1) 使用兩種以上的升壓劑。
- (2) 病人的嚴重腸胃道功能不良或不適合灌食者。

- (3) 急性心肌梗塞。
- (4) 病人有明顯出血的情形。
- (5) 病人預計要接受手術治療，或是一週內有排定的手術。
- (6) 病人在過去一週曾經因為心律不整，需要使用毛地黃（Digoxin）藥物。

第二節 不良反應事件之處理方法

- (1) 依據中華人民共和國人民衛生出版社，出版的中華人民共和國藥典臨床用藥須知中藥卷2005年版第268頁至269頁，四逆湯目前尚未檢索到不良反應的報導。
- (2) 另外，衛生署中醫藥委員會自民國93年起執行「建構中藥用藥安全環境五年計劃」項下之子計劃「中草藥用藥安全資訊中心」計劃，委由長庚紀念醫院中醫醫院，統計分析全國中草藥不良反應的通報個案後。截至目前為止，獲知可能的不良反應或副作用為過敏、皮膚起紅疹、身熱及口乾舌燥等。若參加本試驗後導致過敏並皮膚起紅疹的話，若無法排除為試驗用藥所為，將視為藥物所致的不良反應，同時停止該個案使用試驗用藥。並妥善處理藥物所造成的不良反應。

- (3) 不良事件〈Adverse Event, AE〉：指受試驗者使用研究用藥品期間所發生的任何身心之不適或檢驗異常，包括與該藥品無因果關係之事件。
- (4) 藥品不良反應〈Adverse Drug Reaction〉：指人體在研究用藥品的建議劑量使用下，所產生預期或未預期的有害反應。包括該藥品造成的成癮性或與其他藥品產生之交互作用。
- (5) 對於敗血症的重症患者，我們除了按照目前的治療準則全力救治之外，也應該再尋找其他可能的治療方式。因敗血症患者的死亡率仍高，在整個臨床試驗過程中可能會有試驗者的死亡個案，若在試驗中有個案死亡，我們會列入試驗中的不良事件（Adverse Events），並且提供試驗者的個案報告表及書面報告，通知醫院的人體試驗委員會。若認定為藥物所導致的不良反應（Adverse Drug Reaction），也將填寫中藥不良反應通報表，向行政院衛生署的中醫藥委員會通報。
- (6) 根據統計，在加護病房的敗血症死亡率約在百分之30 至50 之間，佔美國死亡主因的第11 位。在國內，依照民國97 年的統計資料，若將資料來源區分成全國、台北市、和高雄市這三塊地區，分別是第11、第6 及第12 大死因；每十萬人口的死亡率分別是15.37、19.53、和11.82 人。本研究設置資料安全監測委員會（Data safety monitoring board ; DSMB），每三個月由DSMB 委員會主席召開會

議，針對試驗個案之個案報告表、試驗中的不良事件〈Adverse Event，AE〉和藥品不良反應〈Adverse Drug Reaction〉紀錄、以及中藥不良反應通報事件做回顧及討論。若因使用本試驗用藥，導致過敏並皮膚起紅疹的比例超過百分之10，將提前中止此一計劃。

- (7) 由於四逆湯的組成藥物中，乾薑將可能會與抗血小板作用的藥物及抗凝血的藥物發生交互作用，導致可能增加出血的機會，所以若病人在近日內曾經使用或必須使用阿斯匹靈、肝素、華法林等會影響凝血的藥物，需密切監控受試病人的血液學檢驗及可能的出血事件。

第三節 試驗方法、程序與相關檢驗

試驗方法、程序與相關檢驗

- (1) 本試驗研究採取雙盲隨機分配的分組方式，將加入試驗的受試者隨機分配進入實驗組或對照組，進入任何一組的機率皆為50%。受試者及進行研究的人員事先無法知道會進入哪一組，必須到全部試驗結束後，才能解盲知道所進入的組別。預計受納進入試驗的人數為120人，其中試驗用藥組為60人、對照的安慰劑組也是60人。試驗的流程圖詳見附錄 圖一。

- (2) 隨機編盲的過程將委託藥廠及生物統計學家執行。執行前將利用程式產生隨機化數位表，程式及亂數字表都需存檔，檔案由藥廠及生物統計學家共同保管，對申辦臨床試驗的相關人員則絕對保密。
- (3) 編碼過程中需製作盲碼信封及試驗藥品標籤，然後進行藥品的包裝，粘貼標籤。最後則清場，填寫完整的編盲記錄。
- (4) 於試驗結束後，由藥廠、生物統計學家、及臨床試驗主持人共同開啟編盲文件，進行解盲程序。本臨床試驗預計進行的時間為一年。
- (5) 所使用的藥物為科學中藥或安慰劑，劑型為科學中藥粉劑，一天給藥四次，分別是三餐飯後及睡前，一次給2.25克，給藥的時間最多為7天。由護理人員經由鼻胃管來餵藥。
- (6) 若病人血行動力學提早改善，可以不用升壓劑，則在停用升壓劑24小時後停用試驗用藥。
- (7) 受試者除接受加護病房的常規治療外，並需在進入試驗的第二天、第四天、及第七天抽血檢驗。抽血量每次為10 cc，其中5 cc所做的檢驗項目為血液學、肝、腎功能及電解質。
- (8) 本研究的primary end point，將比照國外探討低劑量類固醇²⁻⁴，是否對於敗血性休克的患者，能較早停用升壓劑以及能否對病人的預後有幫助來著手。將收集用藥後（不論是試驗用藥還是安慰劑組），病人休克狀態而需要使用升壓劑的時間長短來作分析。患者開始使

用試驗用藥到shock reversal的時間長度，定義為shock reversal time；

而shock reversal則是定義病人可以在24小時以上的時間不用升壓劑。

- (9) 至於，secondary end point則涵蓋length of ICU stay或mortality rate等。



第四章 結果

本研究的受試者同意書修正案與試驗計畫書修正案，在西元2010年8月份，通過台灣彰化某一家醫學中心的倫理試驗委員會審查後，於西元2010年9月份至西元2010年12月份，共收納8名受試者。若可以繼續下去，將依原計畫收納120名受試者。本試驗的隨機分配是採取區塊性隨機分配，有4名受試者接受四逆湯治療，另有4名接受安慰劑。由於受試者分屬加護病房內不同主治醫師的照護，除基本血液學分析、腎功能、電解質外，有些抽血檢驗項目中，則依據臨床醫師的判定稍有不同。至於患者的年齡、性別、感染疾病的原因、使用升壓劑時間、開始使用試驗用藥到停用升壓劑的時間、加護病房入住時間、住院總天數、以及該次入住加護病房後的臨床結果是否存活……等等，則盡可能一一被完整地記錄下來。詳細資料參見附錄的表1和表2。

8名受試者中，以菌血症、肺炎及泌尿道感染為大宗，其中第三名受試者*Candida parapsilosis* 菌血症，還因為植入打化療用的port-A而被感染。雖然說在安慰劑組中有三名存活一名死亡，而四逆湯組中則是有三名死亡一名存活，但疾病的嚴重度和直接導致死亡的原因並不相同。

先就臨床結果最後為死亡的受試者之原因及疾病來做探討。安慰劑組中編號007的受試者，初期有好轉後停用升壓劑，但後來因肺炎導致嚴重的急性呼吸窘迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress

syndrome)，以致剛開始用的呼吸器設定值很高，包括氧氣分壓偏高、以及呼吸器吐氣末期正壓值高……等等。隨後則是合併另一波的感染，以致病況急遽惡化而死亡。在原先研究的設定上，不論在安慰劑組或四逆湯組，試驗用藥只在第一次的敗血性休克做介入。若之後受試者的病況轉壞，又有新一波的敗血性休克，皆不再接受試驗用藥之介入。

在四逆湯組中，編號003的女性受試者原本有乳癌，之前經手術後接受常規的化學治療，並植入化學治療用的port-A。但卻因為植入物port-A的感染，合併*Candida parapsilosis*菌血症及敗血性休克入住加護病房治療。入住加護病房後，患者接受常規的西醫治療外，並於使用升壓劑24小時之內開始使用四逆湯。該名受試者隨即在32小時後，也就是血行動力學穩定後停用升壓劑。只不過因持續菌血症以及對抗生素的治療效果不彰，之後在住院後的29日，併發其他感染同時引發多重器官衰竭而死亡。

編號004的受試者為長期接受血液透析的慢性腎衰竭患者，原先就有心室頻脈 (ventricular tachycardia) 和心室纖維顫動 (ventricular fibrillation) 的病史並接受藥物控制治療中。上一次入住加護病房也是因為心室頻脈引發無心臟搏出射血，經緊急急救及電擊後轉入加護病房治療。本次則是因為*Prevotella buccae*菌血症合併敗血性休克，入住加護病房治療。由於患者長期臥床、意識不清並併吸器依賴，家屬於患者本次

入住加護病房時，即表明若有狀況或病情惡化，將不再施行任何急救措施。只不過，患者在符合受試者條件，進入本臨床試驗後的一天，隨即再出現心律不整 — 心室纖維顫動(ventricular fibrillation)。因此，為符合受試者家屬之意願及放棄急救之同意書，該名受試者未再接受電擊去顫等相關急救措施。

至於編號006的受試者之臨床表現，則與嚴重肺炎合併急性呼吸衰竭、敗血性休克、以致於急性惡化引發多重器官衰竭之表現相符。

從所有收集的資料看來，Procalcitonin的值在四逆湯組較高，顯示在細菌感染相關的嚴重度較高，受試者的死亡率也較高。若去除使用試驗用藥中途死亡的患者資料，開始使用試驗用藥到停用升壓劑的時間，在安慰劑組是34小時，在四逆湯組則是29.5小時。似乎在四逆湯組有縮短使用升壓劑時間的趨勢。只不過，現有的個案數較少，無法做有效之統計學上的分析。而所有的受試者，皆未曾看到有過敏或皮膚起紅疹的現象出現。

第五章 討論

本研究是應是合併現代醫學，使用傳統中藥來治療敗血性休克的患者。之所以會選擇這樣的研究對象及主題，主要是著眼於敗血症患者在現有西方醫學的治療下，即便盡最大的努力，患者的存活率仍不盡理想。面臨這類患者與疾病的多樣性，我們期待藉由導入傳統的中醫藥治療，能夠使病人提早脫離休克的狀態，或許進而能改善重症患者的機會和預後，是當初啟動這項研究的動機與目的。本研究與傳統的中醫藥研究不同，已經跳脫最古老的架構，其理論基礎及思維，乃是整合中西醫雙方的各項論點修正而來。

傳統的中醫最強調的就是辨證論治，根據不同患者的證型給予不同的治療。雖說跟西醫的辨病治療有所不同，但若以個人化醫療來為病人量身訂做這方面來看，卻又與現代醫學目前的發展不謀而合。以肺癌為例，肺癌可區分成小細胞肺癌、鱗狀上皮癌、腺細胞癌、大細胞肺癌……等等。不同的基因型表現，目前也正開發出不同的治療藥物。而患者的癌症分期、日常體能表現狀態的分數、性別、年紀和是否抽等等，也都影響到選用的治療方式和藥物的種類。這是中醫的基本架構與理論依據，也是一般從事中醫的臨床醫師所最為推崇的。

在我們研究團隊的認知上，雖說不同的「病」會有不同的「證」之表現，但許多疾病還需要病證合參。在目前西醫治療的體系下，由

於已有公推的治療準繩，許多疾病在特定時期的表現仍有其共通性。更何況，要治療像敗血性休克的患者，我們已經無法完全棄置西醫不用，因此要整合中醫藥於現代西醫的醫療體系，應該適時修正最傳統的理論架構。換句話說，要做好目前的中西醫整合研究，不應該再堅守辨證論治，而應該是以整合疾病的致病機轉、現代醫學的治療工具、傳統方劑的治病思維以及病證合參的精神，才能創造出可以預見的曙光及契機。

理論上中草藥的抗菌效果不如抗生素，加上在初期救治時我們皆會根據治療準則給予適量而且足量的點滴，因此人體在津液上將較不至於匱乏。另外西醫的抗生素一般認定是相當於中醫苦寒的藥物，因此，傷寒論的四逆輩，如四逆湯在回陽救逆、陰陽平衡以及輔助西醫的現代治療上，可能相當有其特殊的角色。這也是當初我們選擇傷寒學派的藥物，而棄置溫病學派的理論依據。

四逆湯屬於中醫方劑的溫裏劑，出自《傷寒論》，由三味中藥組成，包括附子、乾薑、炙甘草，其功用為回陽救逆。在傳統中醫的臨床使用經驗上，曾用於心肌梗死，心衰，休克，急慢性胃腸炎，水腫，胃下垂，亦用於麻疹逆證，陽虛發熱，喘證、食管痙攣，白血球減少症，毒血症，或急性病大汗出而見虛脫等辨證屬於陽衰陰盛的多種疾病¹⁷⁻¹⁹。此藥已廣為中國歷代中醫師所使用，四逆湯的科學中藥製劑，也

可以在多處中藥房取得。由於敗血症休克的患者，在臨床所見幾乎都是呈現低血壓、四肢厥冷及脈微欲厥等的情況。我們預期，在目前西醫升壓劑的選擇仍然有限的情況下，加上四逆湯合併於西醫的標準治療，應可使循環及血行動力學提早改善，使病人早日脫離休克的狀態。這樣研究的設計與想法，有部分的觀念是源自於目前在處理敗血性休克的患者，有時我們會使用生理劑量的類固醇，以期讓某些患者的血行動力學及早穩定³¹⁻³³。

本研究為四逆湯用於敗血症之療效的初步成效觀察，從截至目前為止的文獻搜索，尚無相同之研究報告，因此是首創之研究。當然，敗血症病人的狀況瞬息萬變，比方說像血壓、呼吸次數、心跳次數、體溫、每小時尿量、意識狀態、中心靜脈壓、血氧濃度……等等，隨時都可能有變化。另外，實驗室檢驗的報告，如 CRP、Lactate、Procalcitonin、Cytokines、一氧化氮的濃度或是動脈血氧分析的結果，也會隨著病程的改變而起變化。

本研究著重於血壓改善的情形來作分析及探討。至目前為止，總共收納 8 名臨床受試者。若去除使用試驗用藥中途死亡的患者資料，開始使用試驗用藥到停用升壓劑的時間，在安慰劑組是 34 小時，在四逆湯組則是 29.5 小時。似乎在四逆湯組有縮短使用升壓劑時間的趨勢。只不過，因為目前個案數尚少，分配到四逆湯組的受試者臨床上

也較為嚴重，截至現在，還無法做有效的統計學上分析。雖說得以見到改善的趨勢，但還不足以任何的定論。仍有待後續的研究持續進行。

本研究的限制，為觀察期達一週的臨床藥物試驗。有些病人因敗血症之變化瞬息萬變，所以常因病人急遽病情惡化，使得病人之研究結果不容易完成。

敗血症之生理變化非常多樣、急性期常有 CRP、Lactate、Procalcitonin、Cytokines 和一氧化氮濃度……等數據之急遽變化，或許可以作為短期觀察之指標。四逆湯因為可以回陽救逆，用在敗血性休克患者身上，呈現可以縮短使用升壓劑之趨勢，在血行動力學情況改善下，Lactate、Cytokines 和一氧化氮濃度……等的這些數值參數，或許可以見到改善。所以將來急重症研究要觀察的臨床參數，建議應該從這裡著手，以利往後中醫藥臨床研究之進行。

第六章 結論

敗血性休克的患者在世界各國的死亡率均高，也在主要死因的排行上列名，不論對患者本身、患者家屬、以及照護的醫護團隊和公共衛生體系，都造成很大的壓力。如何改善病人的預後，也一直是各國所努力的方針。傳統中醫在歷史上有其特殊的角色及貢獻，也是值得我們開發以及依賴的重要寶庫之一。

本研究採取現代醫學普遍接受的前瞻性雙盲隨機分配臨床試驗，再修正部分傳統醫學理論思維，整合西醫標準治療於敗血性休克的患者。截至目前，雖能看到初步改善的結果。然由於個案數尚少，還不足以驟下定論，仍有賴於之後的研究持續進行，以便在個案數足夠之後從事分析，進而將結果發佈，甚至能真正應用於臨床病患的照顧上，造福更多應該縮短觀察期更廣的人類族群。

至於對於未來的展望及建議，吾等認為，將來在研究中醫藥於敗血症治療的效果方面，建議縮短觀察期。同時運用短期變化之參數，Lactate、Cytokines和一氧化氮濃度……等，作為起始觀察的研究標的，以便能迅速瞭解其療效，作為長期療效研究之觀察起點。

參考文獻

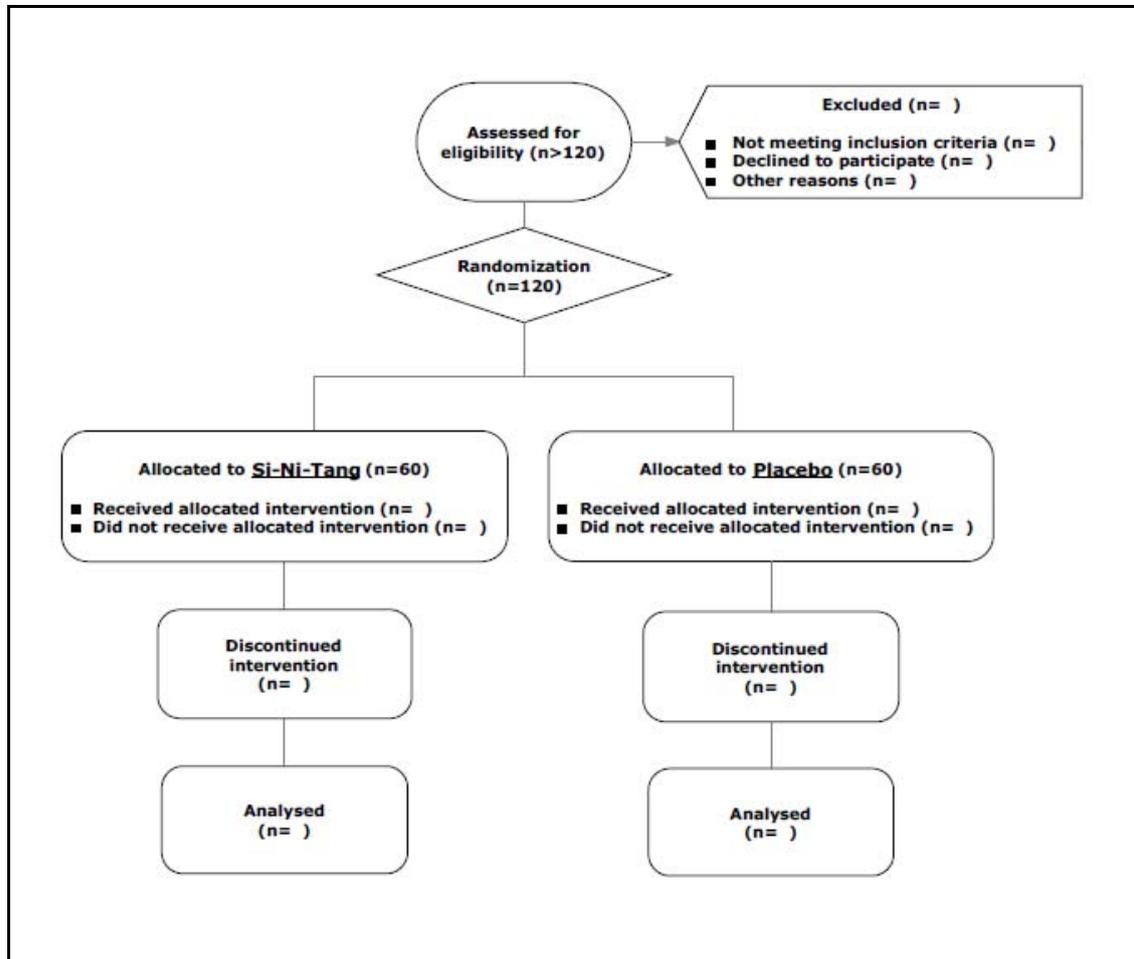
- 1.行政院衛生署（網站）衛生統計系列（一）死因統計上卷99年度死因統計：99死因統計表 表1.
2. Vincent JL, Van der Linden P. Septic shock: particular type of acute circulatory failure, *Crit Care Med* 1990; 18: S70-74.
3. Michael L. Cheatham, Ernest F. J. Block, John T. Promes, Howard G. Smith, Daniel L. Dent, Deborah L. Mueller. Shock: An Overview. In: *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; pp 1832-1843.
4. Angela McLuckie. Shock: An Overview. In: *Oh's Intensive Care Manual*, 6th Edition, Butterworth Heinemann Elsevier 2009; pp 97-104.
5. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-728.
6. Paul L. Marino. *The ICU Book*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; pp 737-747.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
8. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-955.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
10. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8: 222-226.

11. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-1250.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
13. 東漢·張仲景：傷寒論，中國中醫藥出版社 北京 2006
14. 清·吳鞠通：溫病條辨，人民衛生出版社 北京 2005
15. Wang H, Xu T, Lewin MR. Future possibilities for the treatment of septic shock with herbal components. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 107-112.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
17. 王禮：四逆湯的應用心得。中國民族民間醫藥雜誌 2007; 85: 101-102.
18. 徐麗萍、鄭曉敏、王敬萍：四逆湯的藥理研究進展。中國藥事 2002; 6: 373-375.
19. 楊學偉、崇卓、郭雲良：四逆湯作用機制的研究。國際中醫藥雜誌 2006; 1: 33-36.
20. 高麗麗：四逆湯治療關節炎76例臨床觀察。醫藥論壇雜誌 2006; 22: 102.
21. 張智琳：淺析四逆湯類方治療心力衰竭的特點。中華中醫藥雜誌 2005; 4: 225-227.
22. 楊輝、吳偉康：四逆湯對大鼠心力衰竭血流動力學的影響及其部分機制探討。醫藥產業資訊 2006; 15: 182-183.
23. 趙瑾、楊衛東、汪思應：四逆湯對大鼠心肺復蘇後腦組織損傷的影響。蚌埠醫學院學報 2009; 1: 18-20.

24. 邵春紅、王曉良：四逆湯對失血性休克大鼠心功能和血壓調節的腎上腺素受體機制研究。中國藥學雜誌 2003; 11: 847-850.
25. 李守文、李晶、劉曉紅、金玉珍：四逆湯對失血性家兔腫瘤壞死因子的影響。黑龍江醫藥科學 2002; 6: 19-20.
26. 中華人民共和國藥典臨床用藥須知中藥卷2005年版，人民衛生出版社，北京 2005: pp. 268-269.
27. 行政院衛生署中醫藥委員會 函；發文字號： 衛中會藥字第0990000946號.
28. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Crit Care Nurse 2002; 22 :22-28, 30, 32, quiz 34-35
29. Cheng TO. Herbal interactions with cardiac drugs. Arch Intern Med 2000; 160: 870-871
30. Chan TY. Aconite poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009; 47: 279-285.
31. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999; 27: 723-732.
32. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, Volk H D, Doecke WD, Falke KJ, Gerlach H. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 512-520.
33. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, Barckow D, Frei U, Eckardt. KU. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. Crit Care Med 2005; 33: 2457-2464.

附圖

圖一 預定收案流程圖



附表

表一 安慰劑組 **Placebo group**

No.	001	002	005	007
Gender	F	M	M	M
Age	71	78	64	75
Total vasopressor infusion time (Hour)	32	49	38	65
Shock reversal time (Hour)	19	36	18	63
ICU stay (Day)	15	9	7	13
Hospital stay (Day)	21	30	12	13
Cause of septic shock	Escherichia fergusonii bacteremia	Urinary tract infection with Escherichia coli & Enterococcus faecium bacteremia	Pneumonia	Pneumonia
Final result	Alive	Alive	Alive	Expired
Laboratory				
Procalcitonin (ng/mL)	6.30	0.71	0.69	**
Lactate (mmol/L)	4.01	0.72	1.58	5.35
Creatinine (mg/dL)	2.97	4.83	3.95	3.00
Albumin (g/dL)	2.1	< 1.0	1.9	**
The mean value of shock reversal time (Hour)				34
The mean value of Procalcitonin (ng/mL) (omit the missing data)				2.57

** means missing data

表二 四逆湯組 Si-Ni-Tang Group

No.	003	004	006	008
Gender	F	M	M	F
Age	53	82	85	70
Total vasopressor infusion time (Hour)	43	30	55	38
Shock reversal time (Hour)	32	##	@	27
ICU stay (Day)	29	1	2	8
Hospital stay (Day)	29	1	2	56
Cause of septic shock	Candida parapsilosis bacteremia	Prevotella buccae bacteremia	Pneumonia	Escherichia coli bacteremia
Final result	Expired	Expired	Expired	Alive
Laboratory				
Procalcitonin (ng/mL)	24.57	4.18	43.14	> 200
Lactate (mmol/L)	**	**	8.27	**
Creatinine (mg/dL)	2.00	**	2.50	2.37
Albumin (g/dL)	2.2	**	1.7	1.9
The mean value of shock reversal time (Hour) (omit the missing data)				29.5
The mean value of Procalcitonin (ng/mL)				> 67.8

** means missing data

recurrent arrhythmia, no CPR according to the patient's family due to vegetative status already

@ the patient's condition deteriorated soon after admission and expired the 2nd day

英文摘要

Backgrounds: Patients with shock (including septic shock, hypovolemic shock, cardiogenic shock.....etc.) are the main population which intensive care physicians will face seriously. Whether the initial exact etiology leading to the diseases is, how to maintain adequate hemodynamic status in order to keep these patients with well organs perfusion is always the main issue in the intensive care units. The choices of vasopressors or inotropic agents in the updating or revised guidelines nowadays used are still limited in the western medicine. But we all know that low dose steroid is being suggested for such patients and was considered to be beneficial to restore the hemodynamic status. For the complicity and heterogeneity of the ICU patients, we want to find out the potential extra benefit of using traditional Chinese medicine to help the patient population. It is highly expected that concurrently using traditional Chinese medicine could help such patient population to be reversed from the shock status. This is our goal and object of this study with combination of using traditional Chinese medicine and western medicine to improve the patients' outcome and prognosis.

Methods and Material: We use well designed prospectively randomized double blind control trial.

1. Drug of this trial: Si-Ni-Tang
2. Safety of the drugs: The drugs (Si-Ni-Tang) of the trial was manufactured and provided by the pharmaceutical factory that meets the requirement of GMP. All the important information, including ingredients composition and heavy metal etc. are provided by the pharmaceutical factory.
3. Study population: Those patients meeting the following criteria are candidates, including: age > 20 years old and admitted to ICU, with hemodynamic instability, previously received over 1500cc fluid resuscitation and using vasopressors. Only patients themselves or their relatives signed the informed consent and well understood its contents could these patients be enrolled in the clinical trial. The informed

consent document provides a summary of the clinical trial (including its method, purpose, expected outcome, potential risks and benefits, possible adverse effect and problems resolving measures, alternatives to participation, patients' right etc.)

4. Primary outcome to be investigated: The duration from entrance of this trial to shock reversal.
5. Secondary outcome to be investigated: ICU mortality, ICU length of stay, hospital mortality, hospital length of stay, total amount of vasopressors used.

Result and Conclusion: There are totally 8 participants to be enrolled from Sep. 2010 to Dec. 2010. Four participants are in the placebo group and the other four are in the Si-Ni-Tang group. If we omitted the data of those patient expired in the treatment course, the mean value of the shock reversal time of the placebo group is 34 hours and the Si-Ni-Tang group is 29.5 hours. There seem to be a trend to shorten the time of septic status in the Si-Ni-Tang group.

Discussion: From the current obtained data, Si-Ni-Tang seems to have the effect to let patients with septic shock to be restored from shock status much earlier. However, as there is still limited amount of participants, further studies and more participants being enrolled would be needed to clarify the possible potential of this remedy to be used in treating patients in the future. We hope to go on this study to enroll the expected 120 participants. Only after reaching this point could we do adequate statistical analysis and even using it in the real clinical condition.