

# 团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》（征求意见稿）编制说明

## 一、项目来源及主要起草人

根据《广西标准化协会关于下达 2024 年第一批团体标准制修订项目计划的通知》（桂标协〔2024〕8 号）文件精神，由广西中医药大学第一附属医院提出，广西中医药大学第一附属医院、玉林市中医医院、柳州市工人医院、上海市第七人民医院等单位共同起草的团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》（项目编号：2024-0123）获批立项。

为高质量团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》，进行如下分工：

序号	姓名	单位	职务/职称	参与编制标准分工情况
1	谢胜	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	统筹规范编制工作，组织人员进行规范发布后的宣贯培训
2	刘园园	广西中医药大学第一附属医院	副主任医师	指导规范文本及编制说明编写，质量控制
3	刘礼剑	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	对规范实施情况进行总结分析，不断对规范提出修正意见
4	黎丽群	广西中医药大学第一附属医院	助理研究员	对规范实施情况进行总结分析，不断对规范提出修正意见

5	王荣辉	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
6	梁道业	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
7	林化	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
8	胡钦嗣	广西中医药大学第一附属医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
9	胡军涛	广西医科大学第一附属医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
10	林松	柳州市工人医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
11	雷鸣	上海市第七人民医院	主任医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
12	谢娟娟	广西中医药大学第一附属医院	主治医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作
13	王光耀	广西中医药大学第一附属医院	主治医师	协助起草规范草案, 征求意见稿和规范编制说明, 送审稿及编制说明的编写工作

## 二、项目背景及目的意义

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征,临床证实有细菌或有高度可疑的感染灶”。急性呼吸窘迫综合征以进行性低氧血症和呼吸窘迫为特征,是在严重感染、创伤、休克等非心源性疾病过程中,肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,肺泡膜通透性增加,肺泡表面活性物质破坏,透明膜形成及肺泡萎陷,造成弥漫性肺间质和肺泡水肿”。ARDS 是脓毒症发生发展过程中最常见、最严重的并发症之一,严重感染患者有 25%~50%发生 ARDS,其发病率随脓毒症的严重程度而增加,由脓毒症所致 ARDS 病死率高达 70%~90%。

自 2016 年以来,脓毒症被定义为宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。这种范式的转变强调了非稳态宿主反应在感染病理生理学中的主导地位。现在可以将脓毒症患者进一步分类为不同的多维表型:至少已经确定了 4 种表型,与传统的患者不同源,但与宿主免疫反应模式和临床结局密切相关。炎症状态持续时,可能导致持续性器官损伤和长期的死亡率,甚至是几个月到几年的死亡率,尤其是对于有高度合并症的老年人。

起草单位构建了参圈循环防治模型,在危急重症的救治上,对中医药治疗组方进行了积极有效探索,用中西协同思维分析研究危急重症的病理生理与中医病机的相关性,对脓毒症、呼吸衰竭、急性心衰、重症胰腺炎及 MODS 等 202 例住院患者(其中脓

毒症患者 36 例)进行了组方用药,第一时间实施有效救治,取得了显著疗效。目前,项目组已初步形成《基于西医病理机理与中医病机相融合救治脓毒症的中医组方模型》,初步形成基于该组方模型的《脓毒症的中西医协同救治方案》。在前期的临床实践中,采用此方案救治脓毒症患者 36 例,成功救治 31 例,救治成功率达到 86.11%,患者平均住院时间和呼吸机支持时间明显缩短,总体的医疗费用明显减少。

为规范脓毒性休克中西医病机融通救治技术,进一步发挥中西医病机融通救治优势,对脓毒性休克中西医病机融通救治技术推广有巨大优势,通过制定团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》,对规范脓毒性休克中西医病机融通救治技术,对提升脓毒性休克中西医病机融通救治技术水平具有重要意义。

### 三、项目编制过程

#### (一) 成立标准编制工作组

团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》项目任务下达后,广西中医药大学第一附属医院成立了标准编制工作组,起草单位制定了起草编写方案与进度安排,明确任务职责,确定工作技术路线,开展标准研制工作。具体标准编制工作由广西中医药大学第一附属医院、玉林市中医医院、柳州市工人医院、上海市第七人民医院等起草单位负责。

编制工作组下设三个组,分别是资料收集组、草案编写组、标准实施组。

资料收集组负责国内外有关脓毒性休克中西医病机融通救治技术的文献资料的查询、收集和整理工作，查阅前人对脓毒性休克中西医病机融通救治技术研究情况和目前科学界对此的研究进展。

草案编写组负责起草标准草案、征求意见稿和标准编制说明、送审稿及编制说明的编写工作，包括后期召开征求意见会、网上征求意见，以及标准的不断修改和完善。

标准实施组负责《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》团体标准发布后，组织卫生健康主管部门、相关医院开展标准宣贯培训会，对标准进行详细解读，让相关人员了解标准，并根据标准对脓毒性休克中西医病机融通救治进行规范化操作，并对标准实施情况进行总结分析，不断对团体标准提出修正意见。

## **（二）收集整理文献资料**

标准编制工作组收集了国内有关脓毒性休克中西医病机融通救治相关文献资料。主要有：

[1] T/CRHA 022—2023 脓毒症诊断与治疗规范

[2] 王西墨，余剑波，金胜威. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志，2020，26（03）：400-408.

[3] Grasselli G, Calfee CS, Munshi L, et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies.

Intensive Care Med. 2023 Jul; 49 (7): 727–759. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326646; PMCID: PMC10354163.

[4] Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, G é l i n a s C, Girard TD, Gu é r i n C, Jabaudon M, Jaber S, Mehta S, Langer T, Murray MJ, Pandharipande P, Patel B, Payen JF, Puntillo K, Rochweg B, Shehabi Y, Strøm T, Olsen HT, Kress JP. Analgesia and sedation in patients with ARDS. Intensive Care Med. 2020 Dec; 46 (12): 2342–2356. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170331; PMCID: PMC7653978.

[5] Matthay, Michael A, Arabi, Yaseen, Arroliga, Alejandro C, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. 2024; 209 (1): 37–47.

[6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801–810.

[7] 余剑波, 史佳. 脓毒症急性肺损伤的中西医结合治疗概述 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29 (5): 573–578. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2023.05.001.

[8] 王亮,陶玉龙,陈万生.痰热清注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2020,51(12):3318-3328.DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.026.

[9] 谢胜,刘园园,张丽敏,等.从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路[J].广西科学,2022,29(06):1021-1025.

[10] 闵苏,敖虎山.不同情况下成人体外膜肺氧合临床应用专家共识(2020版)[J].中国循环杂志,2020,35(11):1052-1063.

[11] 2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南

[12] 孙同文,张西京,黎毅敏,等.中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J].中国研究型医院,2023,10(05):9-24.DOI:10.19450/j.cnki.jcrh.2023.05.002.

### (三) 研讨确定标准特色、创新点和主体内容

标准编制组在对收集的资料进行整理研究之后,标准编制组召开了标准编制会议,对标准的整体框架结构进行了研究,并对标准的特色、创新点及关键性内容进行了初步探讨。经研究,标准的特色、创新点确定为:

1. 针对脓毒性休克,基于中西医病机融通分析,明确在现代医学救治原则和措施的基础上,给予基于中西医病机融通的中医组方(针对脓毒性休克总结得出的药方)救治,区别于传统中医

或西医针对脓毒症的诊疗，本标准更具针对性，且经临床应用降低病死率明显，能够显著改善预后。

2. 基于脓毒症休克的病理生理变化、病理机理、症状体征及理化检查的认识，应用中医理论分析其病因、归纳脓毒症休克的证候，诠释其中医病机的演变规律，以达到中西医病机互通的目的，科学指导脓毒症休克的中医辨证论治。对应给予中医组方：

**休克代偿期：**用厥阴痹 1 号方[组方以当归四逆汤（和/或四逆汤）合上焦宣痹汤、肝着汤加减]：当归 20 g、桂枝 15 g（或代之以肉桂）、白芍 20 g、细辛 15 g（先煎）、通草 10 g、制附子 20 g（先煎）、人参 20 g（另煎）、干姜 15 g（先煎）、炙甘草 20 g、醋郁金 15 g、杏仁 15 g、射干 15 g、旋覆花 10 g（包煎）、茜草 10 g、赤小豆 30 g、薏苡仁 30 g、败酱草 30 g、桃仁 20 g、芦根 30 g、紫菀 15 g、桔梗 10 g、地骨皮 30 g、川芎 15 g、丹皮 10 g、猪心血丹参 10 g、土茯苓 30 g、淡竹叶 10 g、大豆黄卷 15 g、生麦芽 15 g、生神曲 15 g。

**休克失代偿期：**用建厥阴痹 2 号方（组方以肝着汤、上焦宣痹汤、千金苇茎汤、泻白散、当归四逆汤、四逆汤、温胆汤加减）：旋覆花 20 g（包煎）、茜草 20 g、丹皮 30 g、猪心血丹参 10 g、白芍 20 g、细辛 10 g（先煎）、当归 10 g、桂枝 10 g、通草 10 g、制附子 30 g（先煎）、人参 20 g（另煎）、干姜 15 g（先煎）、炙甘草 20 g、醋郁金 15 g、杏仁 15 g、射干 15 g、赤小豆 30 g、薏苡仁 30 g、败酱草 30 g、桃仁 20 g、芦根 30 g、紫菀 15 g、桔梗 10 g、地骨皮 30 g、桑白皮 15 g、枳实 15 g、橘红 10 g、



法半夏 15 g、炒蒺藜 15 g、川芎 15 g、土茯苓 30 g、淡竹叶 10 g、大豆黄卷 15 g。

**休克难治期：**用厥阴痹 3 号方（组方以清营汤、升麻鳖甲汤、升麻葛根汤、肝着汤、千金苇茎汤、当归四逆汤、四逆散、温胆汤、泻白散加减）：水牛角 50 g、知母 20 g、玄参 30 g、丹皮 30 g、猪心血丹参 10 g、赤芍 30 g、紫草 20 g、白芍 20 g、何首乌 15 g、川芎 15 g、葛根 30 g、旋覆花 20 g（包煎）、茜草 20 g、升麻 20 g、鳖甲 15 g（先煎）、当归 10 g、肉桂 6 g、通草 10 g、人参 20 g（另煎）、姜炭 10 g、生甘草 10 g、醋郁金 15 g、杏仁 15 g、赤小豆 30 g、连翘 20 g、瓜子仁 15 g、薏苡仁 30 g、桃仁 20 g、芦根 30 g、地骨皮 30 g、桑白皮 15 g、柴胡 10 g、枳实 15 g、橘红 10 g、法半夏 15 g、淡竹叶 10 g、大豆黄卷 15 g。

以上中医组方经临床实践应用降低病死率明显，能够显著改善预后。标准的主体内容确定为术语和定义、诊断、中西医病机融通救治、注意事项、不良反应处理、禁忌。

#### **（四）调研，形成草案、征求意见稿**

2024年2-4月，标准起草工作小组进行了广西区内医疗机构实地调研工作，查阅了大量的国内外文献资料，对脓毒性休克中西医病机融通救治的前人研究成果进行系统总结。形成了标准的基本构架，对主要内容进行了讨论并对项目的工作进行了部署和安排，编制完成了《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》（草案）。

2024年5月—2025年5月，在前期工作的基础之上，通过理清逻辑脉络，整合已有的参考资料中有关脓毒性休克中西医病机融通救治要求，并结合广西中医药大学第一附属医院等起草单位临床试验研究的基础上，按照简化、统一等原则编制完成团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》征求意见稿和编制说明。

## 四、标准制定原则

### 1、实用性原则

本文件是在充分收集相关资料和文献，分析脓毒性休克中西医病机融通救治当前现状，调研脓毒性休克中西医病机融通救治情况，在现有国家、行业标准相关脓毒性休克中西医病机融通救治要求的基础上，结合项目编制组临床验证，符合当前脓毒性休克中西医病机融通救治发展的方向与市场需求，有利于行业的长远发展，对提高我区脓毒性休克中西医病机融通救治水平，推动我区医疗行业健康发展，具有较强的实用性和可操作性。

### 2、协调性原则

本文件编写过程中注意了与脓毒性休克中西医病机融通救治相关法律法规的协调问题，在内容上与现行法律法规、标准协调一致。

### 3、规范性原则

本文件严格参照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的要求和规定编写本标准的内容，保证标准的编写质量。

### 4、前瞻性原则

本文件在兼顾当前区内脓毒性休克中西医病机融通救治现实情况的同时，还考虑到了医疗行业快速发展的趋势和需要，在标准中体现了个别特色性、前瞻性和先进性条款，作为对脓毒性休克中西医病机融通救治的指导。

## 五、标准主要内容及依据来源

团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技术规范》主要章节内容包括术语和定义、缩略语、诊断、中西医病机融通救治方法、注意事项、不良反应处理、禁忌。

### （一）术语和定义

脓毒症：主要参考 T/CRHA 022 —2023 《脓毒症诊断与治疗规范》。

#### 3.1

##### 脓毒症 sepsis

因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。

中西医病机融通：主要依据《谢胜, 刘园园, 张丽敏, 等. 从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路[J]. 广西科学, 2022, 29 (06): 1021-1025. 》。

脓毒性休克主要依据 Shime N, Nakada TA, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2024. Acute Med Surg. 2025; 12 (1): e70037. Published 2025 Feb 24. doi:10.1002/ams2.70037 ; 脓毒症诊断与治疗规范

2023, <https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/88481/>。

## (二) 缩略语

根据标准编写需要及便于使用人员理解, 给出了急性呼吸窘迫综合征、体外膜肺氧合、快速序贯器官衰竭评分、序贯器官衰竭评分、静脉-静脉体外膜肺氧合的缩略语。

## (三) 诊断

**脓毒症诊断**主要参考《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》《脓毒症中西医结合诊治专家共识》中的诊断标准拟定: 确诊或高度疑似的感染, 具备下列临床特征中的 2 项: ①发热(体温  $> 38.3^{\circ}\text{C}$ )或低体温(体温  $< 36^{\circ}\text{C}$ ); ②心率  $> 90$  次/min 或  $>$  不同年龄正常心率的 2 个标准差; ③呼吸频率  $> 30$  次/min, 以及下列特征中的 1 项: ①白细胞计数  $> 12 \times 10^9/\text{L}$  或  $< 4 \times 10^9/\text{L}$ , 淋巴细胞计数减少; ②C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)  $>$  正常 2 个标准差; ③降钙素原(procalcitonin, PCT)  $>$  正常 2 个标准差; ④血糖  $> 7.7\text{mmol/L}$  或  $6.1\text{mmol/L}$ (无糖尿病史)即可诊断。

**脓毒性休克诊断标准:** 在脓毒症的基础上, 出现持续性低血压, 在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压(MAP)  $\geq 65\text{mm Hg}$ , 以及血乳酸水平  $> 2\text{mmol/L}$ 。

分期主要依据: [1] Yang WS, Kang HD, Jung SK, et al. A mortality analysis of septic shock, vasoplegic shock and cryptic shock classified by the third international consensus definitions (Sepsis-3). Clin Respir J. 2020; 14 (9): 857–863. doi:10.1111/crj.13218 [2] Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013; 369 (18): 1726–1734. doi:10.1056/NEJMr1208943 [3] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021; 49 (11): e1063–e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337

**中医诊断依据:** 脓毒性休克属于中医学中的“厥阴痹”范畴。主要依据《黄帝内经》、《素问·痹论》、《辨证录·痹症门》、《临证指南》、《辨证录》等书籍。

#### (四) 中西医病机融通救治

##### 1. 中西医病机融通分析

主要依据: 《谢胜, 刘园园, 张丽敏, 等. 从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路 [J]. 广西科学, 2022, 29 (06): 1021–1025. 》。分为休克代偿期、休克失代偿期、休克难治期。

**休克代偿期：**外周血管代偿性收缩，即微循环在剧烈的炎症反应中，毛细血管前括约肌和毛细血管单层内皮细胞受炎症因子的刺激而收缩，微循环灌注量骤减，出现缺血缺氧，视为“厥阴之生内风象”。

**休克失代偿期：**毛细血管前括约肌松弛，对血管活性药不敏感，表现为“麻痹”状态，出现淤血缺氧，视为“厥阴之脉络痹阻象”。

**休克难治期：**随着病情恶化，毛细血管网进一步扩张，局部组织酸中毒加重，过氧化物等致炎物质堆积，造成毛细血管内皮广泛损伤和渗漏，视为“厥阴之毒热络伤虚张象”。

## 2. 中西医病机融通救治方法

主要依据《谢胜,刘园园,张丽敏,等.从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路[J].广西科学,2022,29(06):1021-1025.》以及结合起草单位的临床经验总结得出,在现代医学救治原则和措施基础上,给予基于中西医病机融通的中医组方救治。

## 3. 中医救治

主要依据：谢胜,刘园园,张丽敏,等.从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路[J].广西科学,2022,29(06):1021-1025.及起草单位的临床验证、试验验证等。

试验验证如下：

### （1）病例来源

采用真实世界研究的方法，选取于 2022 年 05 月至 2025 年 1 月之间就诊于广西中医药大学第一附属医院、南宁市第四人民医院、玉林市中医医院、南宁武鸣区中医医院、桂平市中医医院、柳州市工人医院、灵山县中医医院确诊为脓毒性休克患者 100 例，其中厥阴痹 1 号方组 25 例、厥阴痹 2 号方组 25 例、厥阴痹 3 号方组 25 例、对照组 25 例。对照组男性 12 例、女性 13 例，年龄均值  $45.17 \pm 2.75$  岁，病程为  $1.57 \pm 0.54$  天；厥阴痹 1 号方组男性 11 例、女性 14 例，年龄分布为  $46.52 \pm 3.01$  岁，病程为  $1.82 \pm 0.74$  天。厥阴痹 2 号方组男性 12 例、女性 13 例，年龄分布为  $45.72 \pm 2.91$  岁，病程为  $2.02 \pm 1.12$  天。厥阴痹 3 号方组男性 14 例、女性 11 例，年龄分布为  $48.86 \pm 2.09$  岁，病程为  $3.56 \pm 2.13$  天。厥阴痹 1、2、3 组与对照组比较，在性别构成比、年龄差异及病程时长等方面均未呈现显著性差异（ $P > 0.05$ ），满足临床对照研究可比性要求。

### （2）诊断标准

参考《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》《脓毒症中西医结合诊治专家共识》中的诊断标准拟定：确诊或高度疑似的感染，具备下列临床特征中的 2 项：①发热（体温  $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ）或低体温（体温  $< 36^{\circ}\text{C}$ ）；②心率  $> 90$  次/min 或  $>$  不

同年龄正常心率的 2 个标准差；③呼吸频率  $> 30$  次/min，以及下列特征中的 1 项：①白细胞计数  $> 12 \times 10^9 /L$  或  $< 4 \times 10^9 /L$ ，淋巴细胞计数减少；②C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP） $>$  正常 2 个标准差；③降钙素原（procalcitonin, PCT） $>$  正常 2 个标准差；④血糖  $> 7.7\text{mmol/L}$  或  $6.1\text{mmol/L}$ （无糖尿病史）即可诊断。

脓毒性休克诊断标准：在脓毒症的基础上，出现持续性低血压，在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压（MAP） $\geq 65\text{mm Hg}$ ，以及血乳酸水平  $> 2\text{mmol/L}$ 。

### （3）纳入标准

- ①确诊为脓毒症及其并发症的患者；
- ②年龄 18-80 岁，性别不限；
- ③依从性较好；
- ④患者或患者家属知情同意并签署知情同意书。

### （4）排除标准

- ①未控制已经多处转移不能切除的恶性实体肿瘤、血液系统肿瘤、自身免疫性疾病等病史；
- ②有造血干细胞移植，肝、肾、肺、胰腺等实体器官移植病史；
- ③预计生存时间  $< 24\text{h}$ ；



- ④妊娠期或哺乳期；
- ⑤对本研究中药成分过敏；
- ⑥吸毒未解毒者。

#### (5) 剔除标准

- ①不符合纳入标准而被误纳入者；
- ②未能按要求接受本研究治疗者；
- ③观察过程中资料不全、影响疗效判断者。

#### (6) 脱落病例标准

符合纳入标准而因某种原因未完成研究的受试者，当属脱落受试者。它包括

受试者自行退出和研究者认定受试者退出两种情况。①研究者决定的退出：受试者退出研究是指已经入选的受试者在研究过程中出现了不宜继续进行研究的情况下，研究者决定该病例退出其研究。研究中，受试者发生了某些特殊生理变化，不适宜继续接受研究。研究中，受试者依从性差。 研究中，使用了方案规定的禁用药品。②受试者自行退出研究：根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出研究，或受试者虽未明确提出退出研究，但不再接受检测而失访，也属于“退出”（或称“脱落”）。应尽可能了解其退出的原因，并加以记录，如：不能耐受某些检测；有事不能继续接受临床研究；经济因素；或未说明原因而失访等。

无论何种原因，对退出研究的病例，应保留其病例记录表。

### （7）干预方案

对照组：参考《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南（2018）》，根据患者的病情给予了营养支持、抗感染、应用糖皮质激素等药物对症治疗；机械通气辅助呼吸、血液净化等脏器功能支持；静脉补液；低流量吸氧。

观察组：在对照组的基础上，分别采用了《基于西医病理机理与中医病机相融合救治脓毒症的中医组方模型》中的厥阴痹 1 号方、厥阴痹 2 号方、厥阴痹 3 号方治疗。

### 临床疗效：

#### （1）临床疗效比较

治疗 7 天后，评估各组的临床疗效。西药组的总有效率为 56.57%，厥阴痹 1 号方组（88.00%）、厥阴痹 2 号方组（85.71%）和厥阴痹 3 号方组（80.00%）的总有效率均高于西药组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。（表 11）

表 11 临床疗效比较

组别	显效（n）	有效（n）	无效（n）	总有效率（%）
西药组	9	24	25	56.57
厥阴痹 1 号方组	10	12	3	88.00*

厥阴痹 2 号方组	12	18	5	85.71*
厥阴痹 3 号方组	10	14	6	80.00*

## (2) 炎症指标比较

西药组和厥阴痹 1、2 和 3 号方组患者治疗前的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平治疗前比较统计学差异 ( $P > 0.05$ )。厥阴痹 1 号方组、厥阴痹 2 号方组和厥阴痹 3 号方组治疗后的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平均较西药组治疗后的降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 12。

表 12 炎症指标比较

组别	IL-6 (pg/ml)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		PCT (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	99.85 $\pm$ 10.25	67.87 $\pm$ 8.36*	91.78 $\pm$ 8.89	56.81 $\pm$ 9.65*	6.90 $\pm$ 1.46	3.83 $\pm$ 1.39*
厥阴痹 1 号方组	98.74 $\pm$ 11.23	54.78 $\pm$ 8.16*#	92.31 $\pm$ 8.29	39.35 $\pm$ 7.52*#	6.76 $\pm$ 1.89	1.05 $\pm$ 0.56*#
厥阴痹 2 号方组	101.4 $\pm$ 9.78	56.47 $\pm$ 9.21*#	94.72 $\pm$ 8.38	42.71 $\pm$ 7.39*#	7.89 $\pm$ 2.13	2.34 $\pm$ 0.21*#
厥阴痹 3 号方组	102.51 $\pm$ 8.97	58.43 $\pm$ 8.13*#	95.26 $\pm$ 9.16	45.68 $\pm$ 8.26*#	8.01 $\pm$ 2.23	2.45 $\pm$ 0.26*#

### (3) 生化指标比较

西药组和厥阴痹 1、2 和 3 号方组患者治疗前的 ALT、BUN、SCr 和 TBil 水平治疗前比较统计学差异 ( $P > 0.05$ )。厥阴痹 1 号方组、厥阴痹 2 号方组和厥阴痹 3 号方组治疗后的 ALT、BUN、SCr 和 TBil 水平均较西药组治疗后的降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 13。

表 13 生化指标比较

组别	ALT(U/L)		BUN(mmol/L)		SCr( $\mu$ mol/L)		TBil( $\mu$ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	86.59 $\pm$ 4.21	56.77 $\pm$ 1.65*	44.65 $\pm$ 1.64	23.57 $\pm$ 1.00*	161.41 $\pm$ 4.21	134.22 $\pm$ 1.24*	37.84 $\pm$ 3.41	26.33 $\pm$ 3.21*
厥阴痹 1 号方组	85.99 $\pm$ 3.52	42.35 $\pm$ 1.77*#	49.33 $\pm$ 1.37	16.74 $\pm$ 0.74*#	164.22 $\pm$ 3.94	95.65 $\pm$ 2.12*#	38.65 $\pm$ 3.46	20.09 $\pm$ 1.22*#
厥阴痹 2 号方组	87.4 $\pm$ 4.03	43.22 $\pm$ 1.64*#	52.64 $\pm$ 1.61	16.77 $\pm$ 0.41*#	166.42 $\pm$ 4.24	94.67 $\pm$ 1.47*#	39.94 $\pm$ 3.58	19.99 $\pm$ 1.36*#
厥阴痹 3 号方组	88.46 $\pm$ 5.55*#	42.88 $\pm$ 1.37	54.18 $\pm$ 1.37	17.31 $\pm$ 0.44*#	167.52 $\pm$ 3.55	93.55 $\pm$ 1.87*#	41.25 $\pm$ 3.22	19.28 $\pm$ 1.77*#

### (4) SOFA 评分、APACHE II 评分比较

西药组和厥阴痹 1、2 和 3 号方组患者治疗前的 SOFA 和 APACHE II 评分治疗前比较统计学差异 ( $P > 0.05$ )。厥阴痹 1 号方组、厥阴痹 2 号方组和厥阴痹 3 号方组治疗后的 SOFA 和 APACHE II 评分均较西药组治疗后的降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 14。

表 14 SOFA 和 APACHE II 评分比较

组别	SOFA 评分		APACHEII评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西药组	13.37±2.21	9.21±1.03 <sup>*</sup>	18.75±1.19	16.07±0.73
厥阴痹 1 号方组	12.98±2.16	5.41±1.42 <sup>*#</sup>	18.41±1.69	13.24±0.62 <sup>*#</sup>
厥阴痹 2 号方组	13.11±2.64	5.04±1.67 <sup>*#</sup>	18.97±1.25	13.41±0.97 <sup>*#</sup>
厥阴痹 3 号方组	13.56±2.33	5.37±1.57 <sup>*#</sup>	18.67±1.35	12.94±0.31 <sup>*#</sup>

脓毒性休克中西医病机融通中药组方的中药入血成分等研究见附件。

### 3. 西医救治

**液体复苏**主要依据《2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》。对于脓毒症所致的低灌注/脓毒性休克的患者，宜在复苏的前 3 h 内至少静脉输注 30 mL/kg 的晶体液，循环稳定的基础上采取限制性液体管理策略。

**抗感染治疗**主要依据《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》、《中国成人急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 诊断与非机械通气治疗指南 (2023)》。蛋白酶抑制剂能促进患者组织灌注和微循环的改善；同时能有效降低患者的炎性因子水平，进而降低炎症反应对机体的损伤。

**血管活性药使用**主要参考《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专

家共识》，对需要应用缩血管药物的患者，建议在条件允许的情况下尽快置入动脉导管测量血压。推荐去甲肾上腺素作为首选缩血管药物，建议对快速性心律失常风险低或心动过缓的患者，可用多巴胺作为去甲肾上腺素的替代缩血管药物。当需要使用更多的缩血管药物来维持足够的血压时，建议选用肾上腺素(加用或替代去甲肾上腺素)。不推荐将低剂量多巴胺作为肾脏保护药物。

**糖皮质激素**主要依据《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》。

**抗凝治疗**宜使用低分子肝素进行预防。

**肾脏替代治疗**根据患者情况决定是否使用连续性或间断性肾脏替代治疗。

**机械通气**按《T/GXAS XXX 脓毒症相关 ARDS 中西医病机融通救治技术规范》的规定执行。

**镇静和镇痛**按《T/GXAS XXX 脓毒症相关 ARDS 中西医病机融通救治技术规范》的规定执行。对于需要机械通气的脓毒症肺损伤者，推荐应用最小剂量的连续性或者间断性镇静，以达到特定的镇静目标。有研究表明，限制机械通气重症患者镇静剂的应用可缩短患者机械通气时间、ICU 停留时间及总住院时间，利于患者早期活动，由此可推断脓毒症患者也会从最小化镇静中获益。限制镇静剂的使用包括如下几种方法：镇静评估的护理方案、使用间断而不是持续镇静、使用阿片类药物而避免镇静剂的使用

以及使用短效药物如丙泊酚、右美托咪定等，均可使需要机械通气的患者获益。

**血糖管理**主要依据《Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47 (11): 1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y。

### （五）注意事项

依据《2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》以及起草单位的临床试验经验，注意预防应激性溃疡、深静脉血栓形成等并发症。

### （六）不良反应处理

根据起草单位的临床试验经验，给出了相关不良反应的处理。

### （七）禁忌

根据起草单位的临床试验经验，明确了：存在明确严重消化道大出血，要求禁食的患者亦不应鼻饲中药汤剂。

## 六、国内同类标准制修订情况及与法律法规、强制性标准关系

经查阅，目前国内没有与“脓毒性休克中西医病机融通救治”相关的标准，与“脓毒症”相关的标准有：《T/CRHA 022—2023

脓毒症诊断与治疗规范》，该标准只是针对西医救治，没有涉及到中医救治技术，无法对中西医病机融通救治进行指导。

本标准的内容与现行的法律、法规及强制性标准无冲突，标准的编写符合 GB/T 1.1-2020 的要求。

## **七、重大分歧意见发处理经过和依据**

本标准研制过程中无重大分歧意见。

## **八、自我承诺**

本标准内容与各项指标不低于强制性标准要求。

团体标准《脓毒性休克中西医病机融通救治技

术规范》标准编制工作组

2025 年 5 月 10 日



## 附件 1

### 脓毒性休克中西医病机融通中药组方的中药入血成分研究

#### 2.6.2.1 资料与方法

##### (1) 实验动物

选取 6 只 SD 雄性 6-8 周龄大鼠，体重 180~220g，均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。实验前在良好的饲养环境（温度 20~26℃、湿度 50%~60%）下适应性喂养 7 d，自由进食进水。采用随机数字表法，将 6 只大鼠随机分为宣痹温胆汤入血成分测定空白组、宣痹温胆汤入血成分测定中药组，每组各 3 只。本实验获得广西中医药大学动物伦理委员会批准，所有实验动物均按照中华人民共和国科技部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》中的相关规定进行合理操作。

##### (2) 实验药物

厥阴痹 1 号方：当归 20g、桂枝 15g（或代之以肉桂）、白芍 20g、细辛 15g（先煎）、通草 10g、制附子 20g（先煎）、人参 20g（另煎）、干姜 15g（先煎）、炙甘草 20g、醋郁金 15g、杏仁 15g、射干 15g、旋覆花 10g（包煎）、茜草 10g、赤小豆 30g、薏苡仁 30g、败酱草 30g、桃仁 20g、芦根 30g、紫菀 15g、桔梗 10g、地骨皮 30g、川芎 15g、丹皮 10g、猪心血丹参 10g、土茯苓 30g、淡竹叶 10g、大豆黄卷 15g、生麦芽 15g、生神曲 15g。以上中药均由广西中医药大学第一附属医院门诊中药房提供。制备方法：将上述中药浸泡于 5 倍体积水中浸泡 1h，武火煎煮 10min，文火再煎煮 20min 后过滤；再加入 3 倍水煎煮 20min 后过滤，两次过滤后的汤剂予以混合并浓缩至 2.04758 生药/mL 药液。此外，将 10mL 的宣痹温胆汤中药原液置于 4℃冰箱，以便后

续中药化学成分检测分析。

(3) 主要实验仪器与试剂

10%水合氯醛（福州韦伯康生物科技有限公司）、生理盐水（青岛海博生物技术有限公司）、碘伏（唐派医疗有限公司）、酒精（唐派医疗有限公司）、LC-MS/MS 系统组合型四极杆 Orbitrap 质谱仪（美国 ThermoFisher 公司）。主要实验仪器与试剂详见表 15-16。

表 15 实验试剂列表

名称	CAS	纯度	品牌
甲醇（Methanol）	67-56-1	LC-MS 级	CNWT echnologies
乙腈（Acetonitrile）	75-05-8	LC-MS 级	CNWT echnologies
甲酸（Formic acid）	64-18-6	LC-MS 级	SIGMA
L-2-氯苯丙氨酸 （2-Chloro-L-phenylalanine）	103616-89-3	≥98%	上海恒柏生物科技有限公司

表 16 实验仪器列表

仪器	型号	品牌
超高效液相	Vanquish	Thermo Fisher Scientific
高分辨质谱	Orbitrap Exp loris 120	Thermo Fisher Scientific
离心机	Heraeus Fresco17	Thermo Fisher Scientific
天平	BSA124S-CW	Sartorius
研磨仪	JXFSTPRP-24	上海净信科技有限公司
纯水仪	明澈 D24 UV	Merck Millipore
超声仪	YM-080S	深圳市方奥微电子有限公司
色谱柱	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1*100 mm	Waters

(4) 药物干预

- 所有动物均在动物房适应性饲养 7d 后，随机分组并给予以下药物处理：
- ①厥阴痹 1 号方入血成分测定中药组：采用厥阴痹 1 号方灌胃，生药剂量参考《动物实验管理与操作实用指南》，按照成人（70kg），每日中药用量与体质量折算系数的 6.3 倍计算给药剂量，1 次/d、连续 7d。
- ②厥阴痹 1 号方入血成分测定空白组：等体积生理盐水灌胃，1 次/d，连续 7d。

### （5）动物取材

药物干预 7d 后，采用 10%水合氯醛（0.5mL/100g）麻醉全部大鼠。开始取材，采集的腹主动脉血静置 2h 后，开始低温离心 15min，提取上清，保存于-80℃冰箱，留作后续入血成分检测。

### （6）代谢物提取

中药：样本在冰上解冻；涡旋 30 s，将样本 4℃，12000 rpm（离心力 13800（×g），半径 8.6 cm）离心 15 min；取上清 300μL 于 EP 管中，加入 1000 μL 提取液（甲醇：水=4：1，内标浓度为 10μg/mL）；涡旋 30 s，冰水浴超声 5 min；-40℃静置 1 h 后将样本 4℃，12000 rpm（离心力 13800（×g），半径 8.6 cm）离心 15 min；小心地取上清经 0.22μm 微孔滤膜过滤；-80℃储存直到上机检测。

血清：取 300μL 血清样本，加入 30μL 盐酸(2 mol/L)；涡旋 1 min，4℃静置 15 min；重复涡旋静置四次后，加入 1.2 mL 乙腈；涡旋 5 min，12000 rpm（离心力 13800（×g），半径 8.6 cm）离心 5 min，取上清 1350μL 氮吹干燥；加入 112.5 μL 80%甲醇（内标浓度为 10μg/mL）复溶，涡旋 5 min，12000 rpm（离心力 13800（×g），半径 8.6 cm）离心 5 min；取 90μL 上清到进样瓶中上机检测。

### （7）上机检测

Vanquish（Thermo Fisher Scientific）超高效液相控制下按照下表中的流动相参数进行分析。所使用的色谱柱为购自 Waters 的 UPLC BEH C18 色谱柱（1.7μm \* 2.1 \* 100 mm）。进样体积为 5μL。注：时间单位为 min，流速单位为μL/min，A 和 B 相中都加入 0.1%甲酸。详见表 17。

表 17 液相色谱流动相条件表

时间	流速	A%水	B%乙腈
0	400	95	5
3.5	400	85	15

6	400	70	30
6.5	400	70	30
12	400	30	70
12.5	400	30	70
18	400	0	100
22	400	0	100
25	400	0	100
26	400	95	5
30	400	95	5

Orbitrap Exploris 120 质谱仪能够在控制软件（Xcalibur, Thermo Fisher Scientific）控制下基于 FullScan-ddMS2 功能进行一级、二级质谱数据采集。详细参数如下：Sheath gas flow rate : 30 Arb, Aux gas flow rate : 10 Arb, Ion Transfer Tube Temp : 350°C, Vaporizer Temp : 350°C, Full ms resolution : 60000, MS/MS resolution : 15000, Collision energy : 16/32/48 in NCE mode, Spray Voltage : 5.5 kV （positive）或-4 kV （negative）。

#### （8）数据处理

使用 XCMS 软件将质谱原始导入。进行保留时间矫正、峰识别、峰提取、峰积分、峰对齐等工作，利用自建二级质谱数据库及相应裂解规律匹配法 对含有 MSMS 数据的峰进行物质鉴定。

#### 2.6.1.2 结果

##### （1）组方入血成分检测

通过大鼠血清、中药原液-UHPLC-QE-MS 中药非靶标代谢组学检测进行分析，共鉴定出宣痹温胆汤中正离子模式和负离子模式各前 20 种原型入血成分（表 18）。依据打分值选择正、副离子模式排名前 10 的物质进行 TIC 图标峰示例（图 15）。

表 18 厥阴痹 1 号方前 7 代谢成分表

NameEN	NameCN	Formula	JYB1D_J_blood
(1S, 2R, 4aS, 6aS, 6bR, 10R, 11R, 12aR, 14bS)-10, 11-dihydroxy-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptamethyl-2, 3, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 10, 11, 12, 13, 14b-tetradecahydro-1H-picene-4a-carboxylic acid	/	C30H48O4	NA
(1S, 2R, 4aS, 6aS, 6bR, 10S, 11R, 12aR, 14bS)-10, 11-dihydroxy-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptamethyl-2, 3, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 10, 11, 12, 13, 14b-tetradecahydro-1H-picene-4a-carboxylic acid	/	C30H48O4	NA
3-Hydroxybenzoic acid	3-羟基苯甲酸	C7H6O3	NA
Alanine	丙氨酸	C3H7NO2	NA
Allomatrine	别苦参碱	C15H24N2O	Allomatrine
Anabasine	新烟碱	C10H14N2	NA
Corosolic acid	科罗索酸	C30H48O4	NA

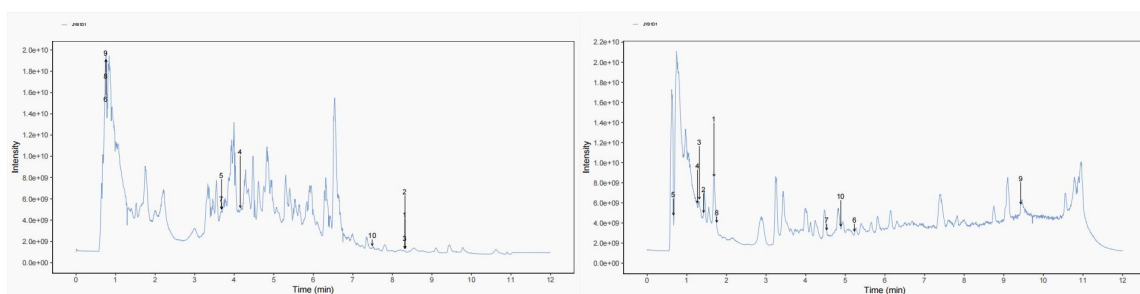


图 15 正负离子模式 XBT1 样本 TIC 标峰图

注：左图：负离子；右图：阳离子

## 2.6.3 脓毒性休克中西医病机融通中药组方的中药入血成分生物信息学研究

### 2.6.3.1 血清药物化学分析韦恩图

将空白组、中药组和含药组的代谢物结果以韦恩图（venn plot）的方式进行展示。韦恩图每一个椭圆代表一个组，并用不同的颜色进行映射，交集和非交集个数分别用数字进行统计展示在图中，韦恩图常用于发现多组间共有的代谢物，可以直观展示药用成分入血情况。图 16 显示厥阴痹 1 号方有 35 种 1 级有效成分，1708 种 II 级有效成

分，105 种 III 级有效成分。

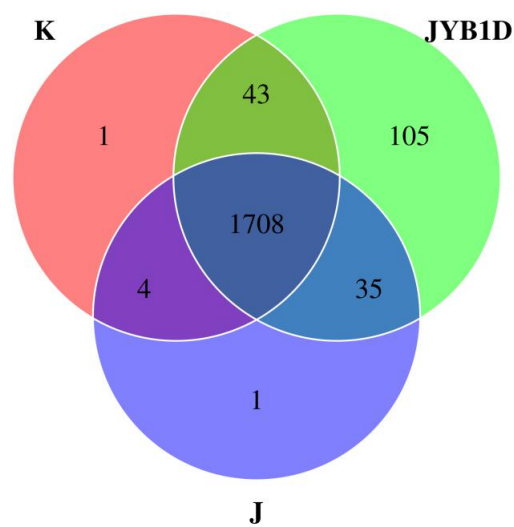


图 16 血清药物化学分析韦恩图

注：图中不同颜色的椭圆代表不同的组别之间的代谢物，椭圆中的数字 代表组别之间共有的或特有的代谢物的个数。

2.6.3.2 入血成分相关性分析

相关性分析是指对两个或多个具备相关性的变量元素进行分析，从而衡量两个变量因素的相关密切程度，两个变量之间的相关程度通过相关系数  $r$  来表示。相关系数  $r$  的值在-1 和 1 之间，但可以是此范围内的任何 值。正相关时， $r$  值在 0 和 1 之间；负相关时， $r$  值在-1 和 0 之间。 $r$  的绝对 值越接近 1，两变量的关联程度越强， $r$  的绝对值越接近 0，两变量的关联程度越弱。详见图 17。



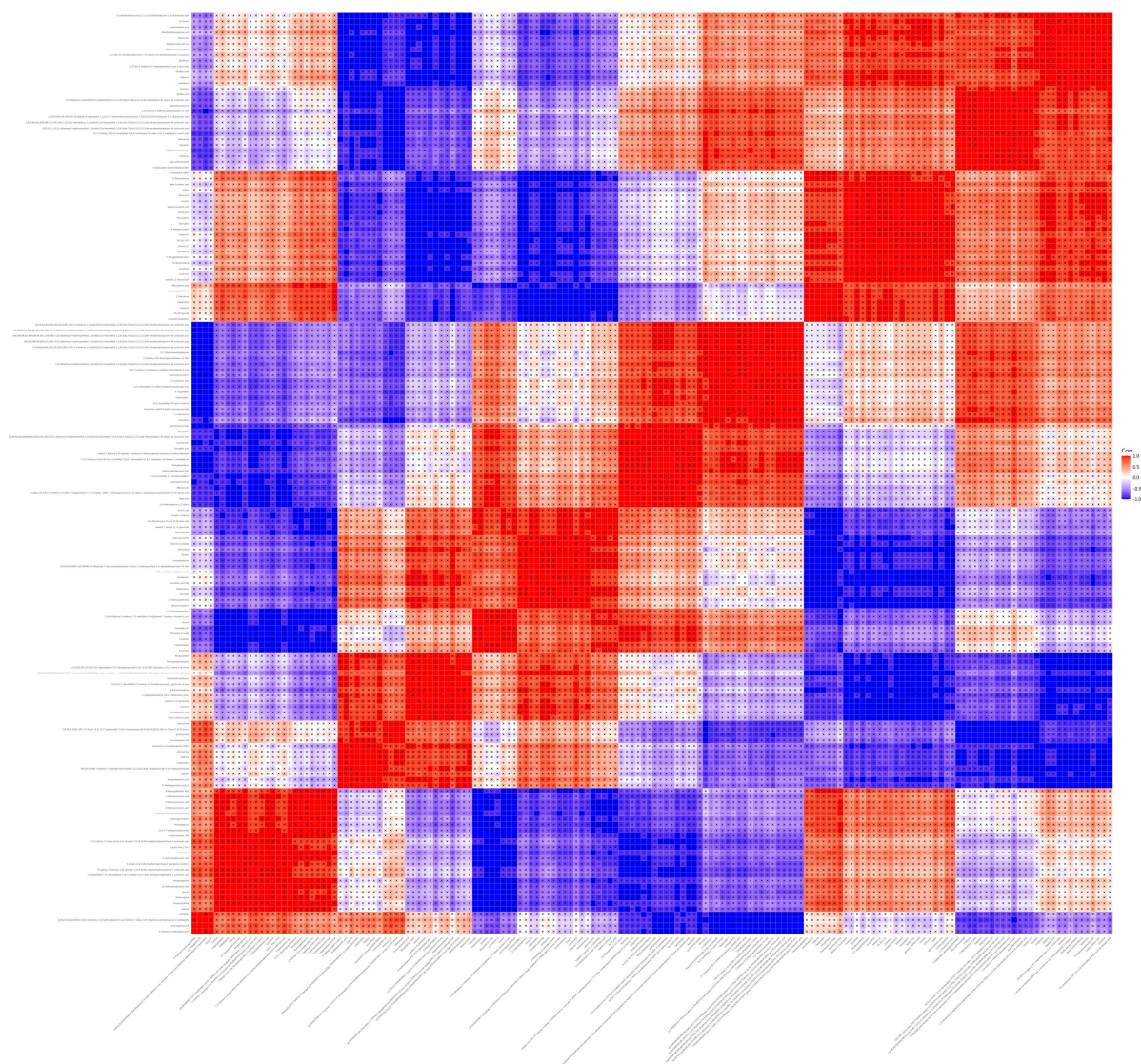


图 17 入血成分相关性分析热图

图中横纵坐标代表该组入血的代谢物，不同位置的色块代表对应位置代谢物间的相关系数大小，红色表示正相关，蓝色表示负相关，颜色越深代表相关性越强。同时非显著性相关用叉号进行标注。

### 2.6.2.3 网络药理学分析

#### (1) 获取实验测得入血\入组织成分作用靶点

将实验检测结果从 ChEMBL 数据库、TCMIO 等中查得代谢物的作用靶点,并根据吸收率和类药性对代谢物进行筛选，选取 Percent Human Oral Absorption $\geq$ 30%，DL $\geq$

0.18。查得结果如下表 19:

表 19 中药有效成分代谢物作用靶点表 (前 7 行)

NameEN	PercentHumanOralAbsorption	DL	Gene_Name
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	F7
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	FFAR4
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	FFAR1
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	CYP19A1
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	PPARG
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	LMNA
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.4590881488	RECQL

(2) 获取关注疾病治疗靶点

将疾病从 genecards 数据库查得疾病治疗靶点 (表 20)。

表 20 关注疾病治疗靶点表 (前 7 行)

Disease_name	Source	UniProtKB_AC	Gene_Name
septic shock	LHGDN	P35318	ADM
septic shock	LHGDN	Q15389	ANGPT1
septic shock	LHGDN	O15123	ANGPT2
septic shock	CTD_human	P29972	AQP1
septic shock	LHGDN	Q9ULZ3	PYCARD
septic shock	LHGDN	Q76LX8	ADAMTS13
septic shock	CTD_human	P21730	C5AR1

(3) 作用靶点 VENN 分析

将入血成分作用靶点、疾病治疗靶点的结果以韦恩图 (venn plot)。韦恩图每一个椭圆代表一个组,并用不同的颜色进行映射,交集和非交集个数分别用数字进行统计展示在图 18 中。



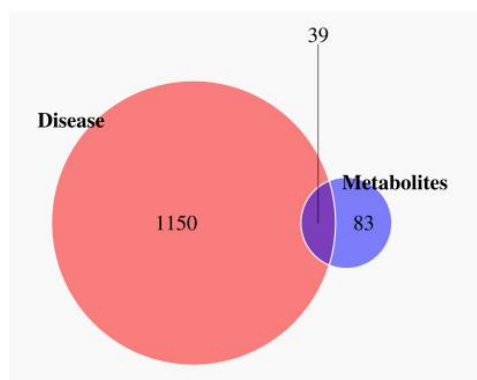


图 18 靶点韦恩图 ( Venn plot of targets analysis )

注：图中不同颜色的椭圆代表不同的组别之间的靶点，椭圆中的数字代表组别之间共有的或特有的靶点的个数。

#### (4) 代谢物作用靶点及疾病治疗靶点 GO 富集分析

GO 数据库 ( [geneontology.org](http://www.geneontology.org) ) 包含了基因参与的生物过程，所处的细胞位置，发挥的分子功能三方面功能信息，比较全面地概括了基因的功能信息，在基因表达谱分析中，GO 常用于提供基因功能分类标签和基因功能研究的背景知识。利用 GO 的知识体系和结构特点，旨在发掘与基因差异表达现象关联的单个特征基因功能类或多个特征功能类的组合。将基因向 Gene Ontology 数据库的各节点映射，并利用 GO ( <http://www.geneontology.org/> ) 进行功能富集性分析。靶点蛋白按照 Biological Process ( GO-BP )，Cellular Component ( GO-CC )，Molecular Function ( GO-MF ) 三种独立的方式进行分类展示。

GO 富集分析结果如下表 21 所示：

表 21 GO 功能分析表 ( 前 7 行 )

ONTOLOGY	ID	Description	pvalue	p. adjust	Count
BP	<a href="#">GO:0006690</a>	icosanoid metabolic process	6.098537626e-14	1.710639804e-10	10
BP	<a href="#">GO:0031667</a>	response to nutrient levels	5.038343058e-13	7.066276139e-10	14
BP	<a href="#">GO:0071496</a>	cellular response to external stimulus	2.995707135e-12	2.800986171e-09	12
BP	<a href="#">GO:2000628</a>	regulation of miRNA metabolic process	7.315139987e-12	5.129741916e-09	8
BP	<a href="#">GO:0140747</a>	regulation of ncRNA transcription	1.272021476e-11	6.705039455e-09	8
BP	<a href="#">GO:0001666</a>	response to hypoxia	1.434233038e-11	6.705039455e-09	11
BP	<a href="#">GO:0006631</a>	fatty acid metabolic process	1.678251799e-11	6.72499471e-09	12

注：ONTOLOGY: GO 富集分析生物过程分类； ID: GO 条目在数据库中的识别号； Description: 富集的项目，包含 GO 名称； pvalue: Fisher 精确检验的打分值； p.adjust: 采用 fdr 方法校正后的 P 值； Count: 差异靶点蛋白中映射到该 GO 条目上的蛋白个数。

以直方图的形式展示靶点蛋白 GO 分析结果（展示 GO 各分类前十）（图 19）：

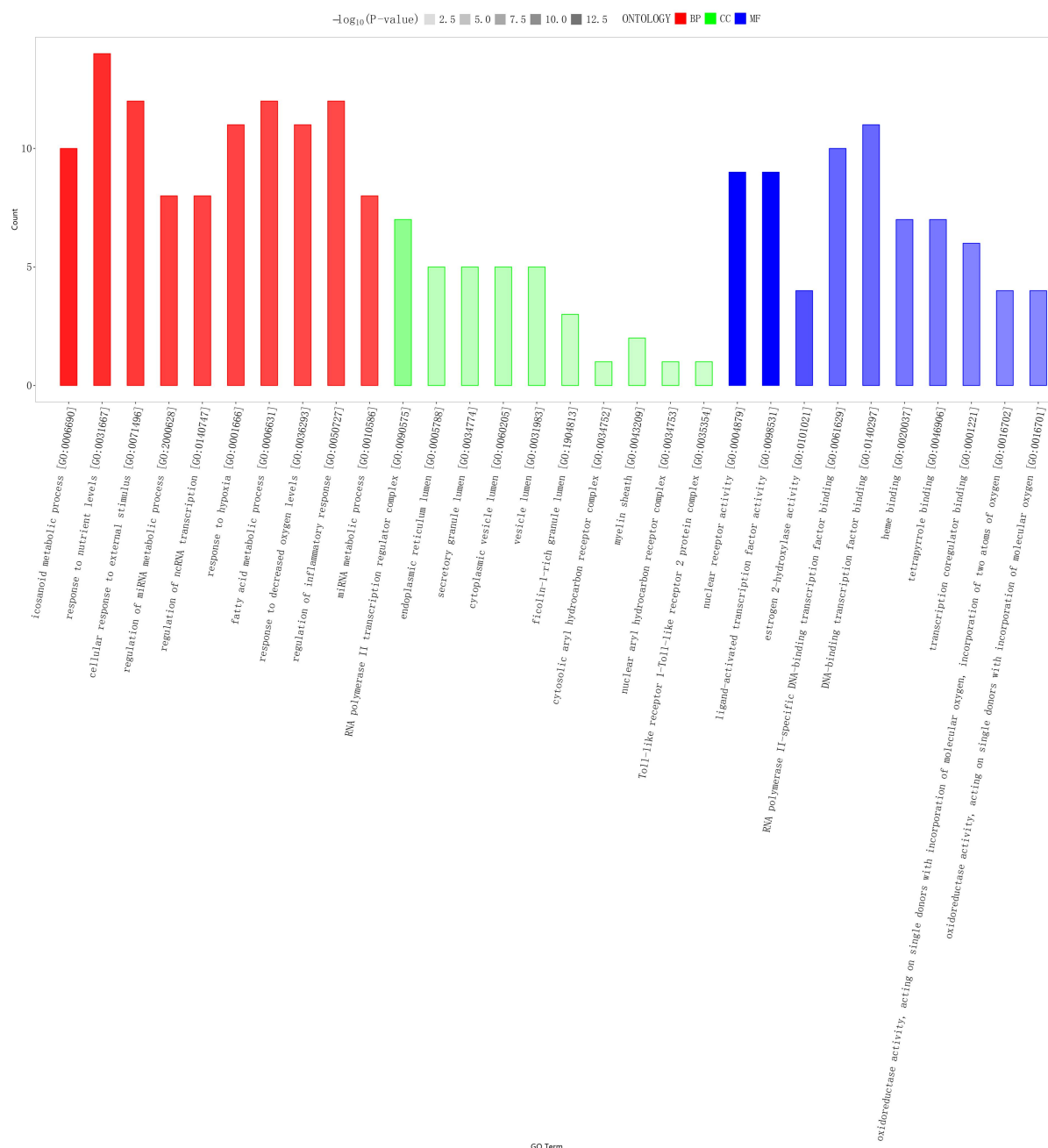


图 19 靶点蛋白 GO 富集分析分类直方图

注：图中横坐标为 GO Term，纵坐标为映射的差异表达蛋白个数，不同颜色分别代表 BP、CC、MF，透明度表示 pvalue 大小，颜色越深，pvalue 越小。

以气泡图的形式展示靶点蛋白 GO 分析结果（展示 GO 各分类前十）（图 20）：

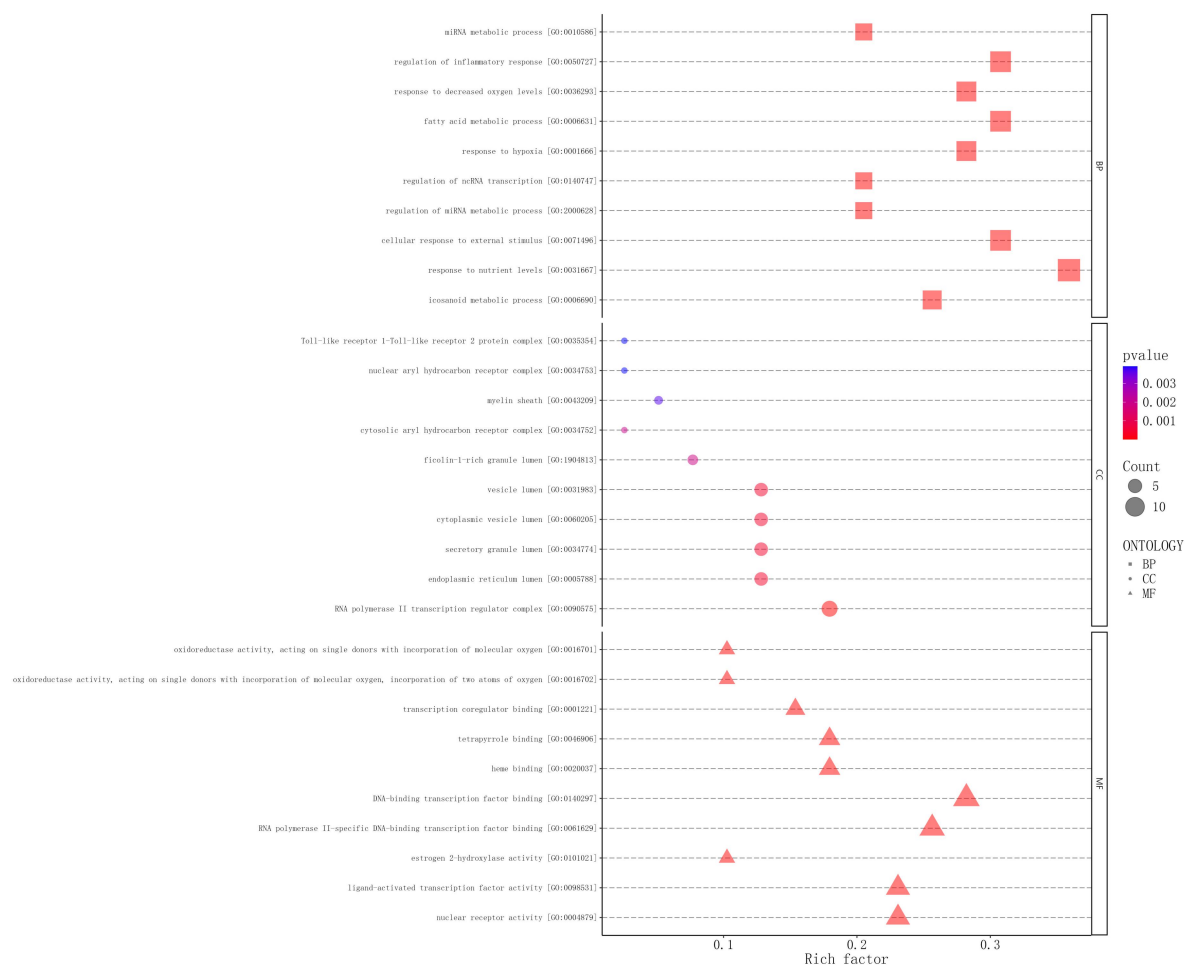


图 20 靶点蛋白 GO 富集分析分类气泡图

注：图中横坐标为富集程度 Rich factor 值，纵坐标为 GO Term。其中，形状的大小表示映射的差异表达蛋白个数，形状越大，数量越多；形状 的颜色表示矫正后的 pvalue 大小，颜色越红，pvalue 越小

### （5）代谢物作用靶点及疾病治疗靶点的 KEGG Pathway 分析

京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）Pathway 数据库（[www.kegg.jp/kegg/pathway.html](http://www.kegg.jp/kegg/pathway.html)），储存了基因和基因组的功能信息，包括图解的细胞生化过程如代谢、膜转运、信号传递、细胞周期，以及同系保守的子通路等信息。通过对靶点蛋白显著富集的代谢通路进行分析，可以了解中药有效成分

通过影响哪些通路来治疗疾病。对结果利用 KEGG 网站搜索 Homo sapiens (human) 数据库提供的绘图模块进行靶点蛋白渲染。

通路分析表示例如表 22：

表 22 通路分析表（前 7 行）

ID	Description	pvalue	p.adjust	Count
hsa05207	Chemical carcinogenesis - receptor activation	3.7e-11	4.4e-09	12
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	4.3e-11	4.4e-09	12
hsa00590	Arachidonic acid metabolism	1.9e-07	1.3e-05	6
hsa05206	MicroRNAs in cancer	4.4e-07	2.3e-05	10
hsa05235	PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	1.8e-06	7.3e-05	6
hsa05215	Prostate cancer	3e-06	1e-04	6
hsa05161	Hepatitis B	4.5e-06	0.00013	7

注：ID：在 KEGG 数据库中的识别号； Description：富集的项目，包含 KEGG 名称； pvalue：Fisher 精确检验的打分值； p.adjust：采用 fdr 方法校正后的 P 值； Count：靶点蛋白中映射到该 KEGG 条目上的蛋白个数。

以气泡图的形式展示靶点蛋白通路富集分析结果（图 21）：

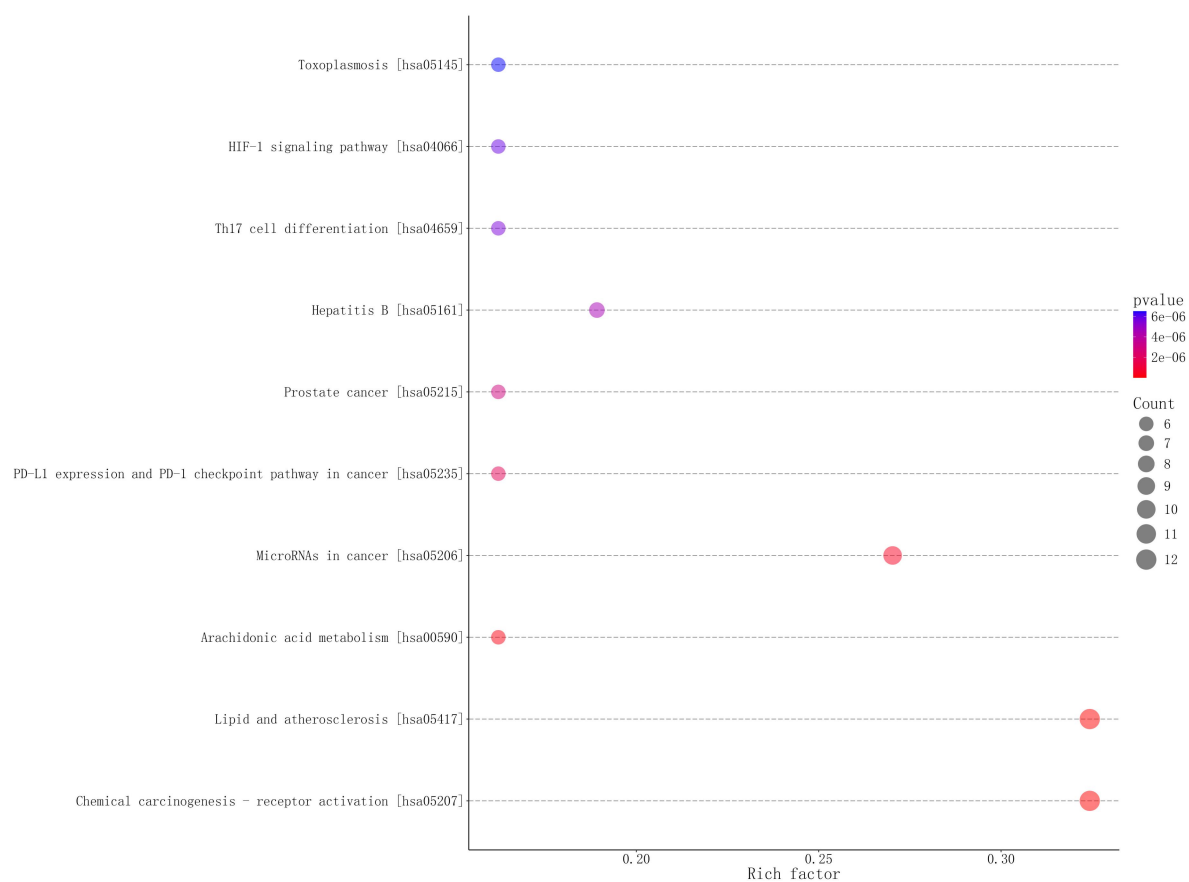


图 21 靶点蛋白的 KEGG 代谢通路富集分析气泡图

注：图中横坐标为富集程度 Rich factor 值，纵坐标为 KEGG Pathway 信息。其中，圆圈的大小表示映射通路的靶蛋白个数，圆圈越大，数量越多；圆圈的颜色表示矫正后的 pvalue 大小，颜色越红，pvalue 越小。

以直方图的形式展示靶点蛋白通路分析结果（展示部分结果）（图 22）：

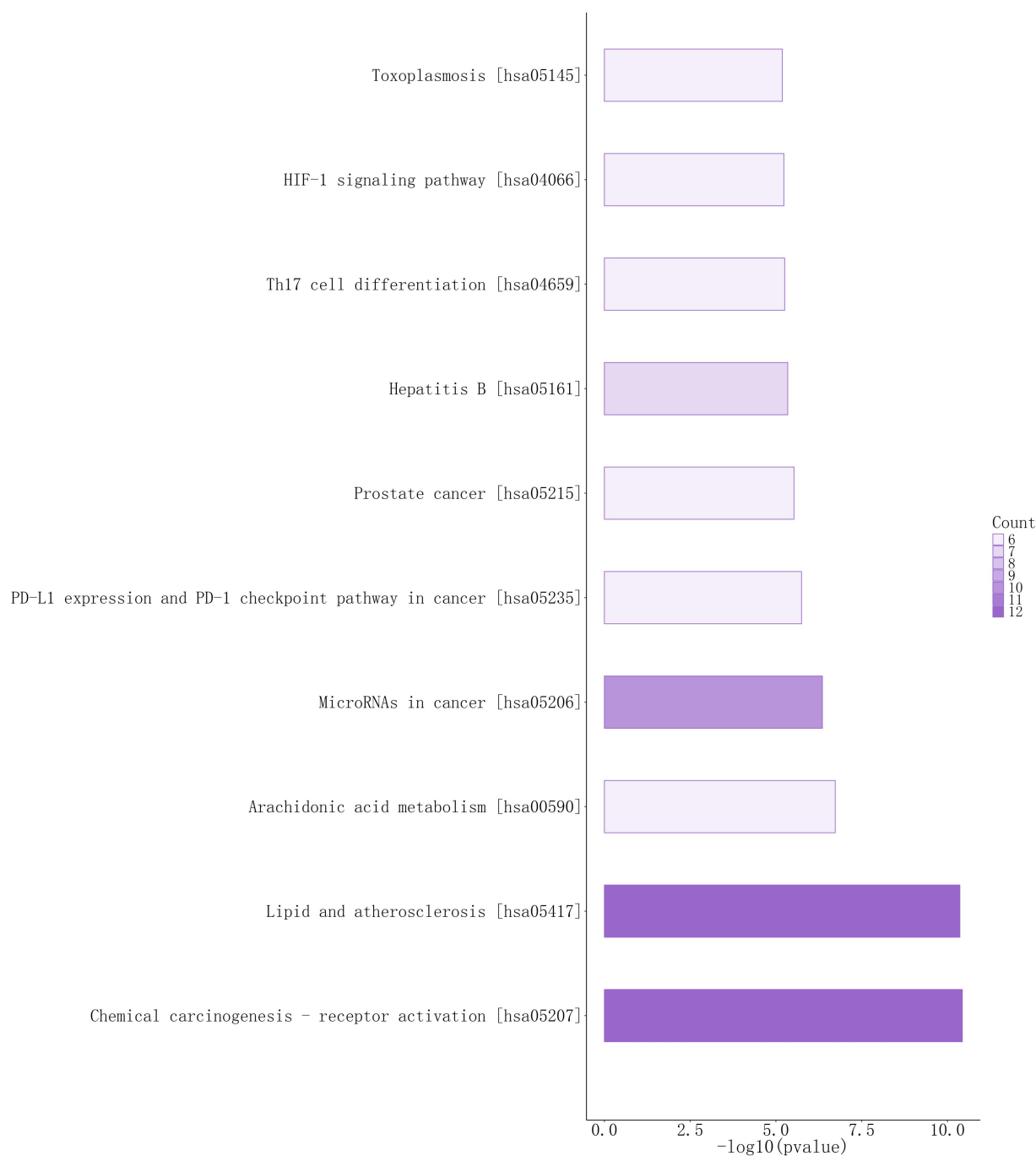


图 22 靶点蛋白通路富集分析直方图

注：图中横坐标为 $-\log_{10}(\text{pvalue})$ ，纵坐标为通路名称，其中，柱子长度表示 pvalue 大小，柱子越长，pvalue 越小；颜色越深，映射到该通路上的靶点蛋白越多。

#### （6）靶点蛋白的 PPI 网络构建分析

靶点蛋白质-靶点蛋白质相互作用网络分析（Protein-Protein Interaction Network

Analysis, PPI Network Analysis ) , 是蛋白质 组学的重要研究内容之一。蛋白质在行使生物功能时通过形成 PPI 网络以 维持时间和空间上的协调一致, 构建靶点蛋白的相互作用网络, 可以进 一步帮助我们寻找靶点蛋白中的关键节点。 本项目构建 PPI 网络的蛋白质相互作用信息采用 STRING 数据库 (v11, string-db.org) 。将靶 点蛋白查询 STRING 数据库 Homo sapiens (human) 中的蛋白相互作用关 系, 构建靶点蛋白的网络互作图。网络互作图如下图 23:

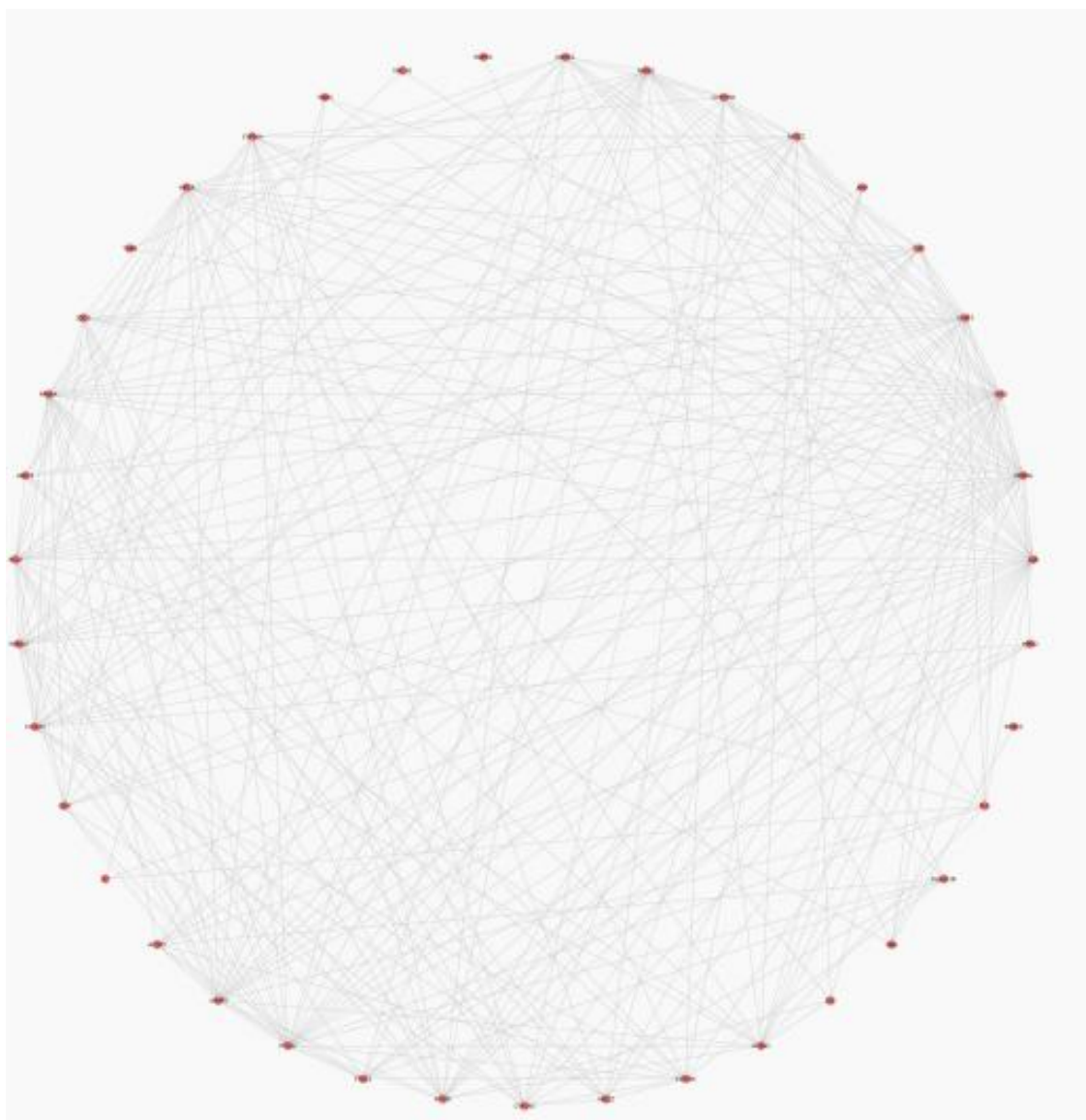


图 23 靶点蛋白互作网络图

#### (7) 代谢物-靶点-通路的网络构建分析



代谢物-靶点-通路的网络构建分析同靶点蛋白的网络构建分析, 此项分析加入代谢物与靶点蛋白节点关系、靶点蛋白与通路节点关系。网络互作图如下图 24:

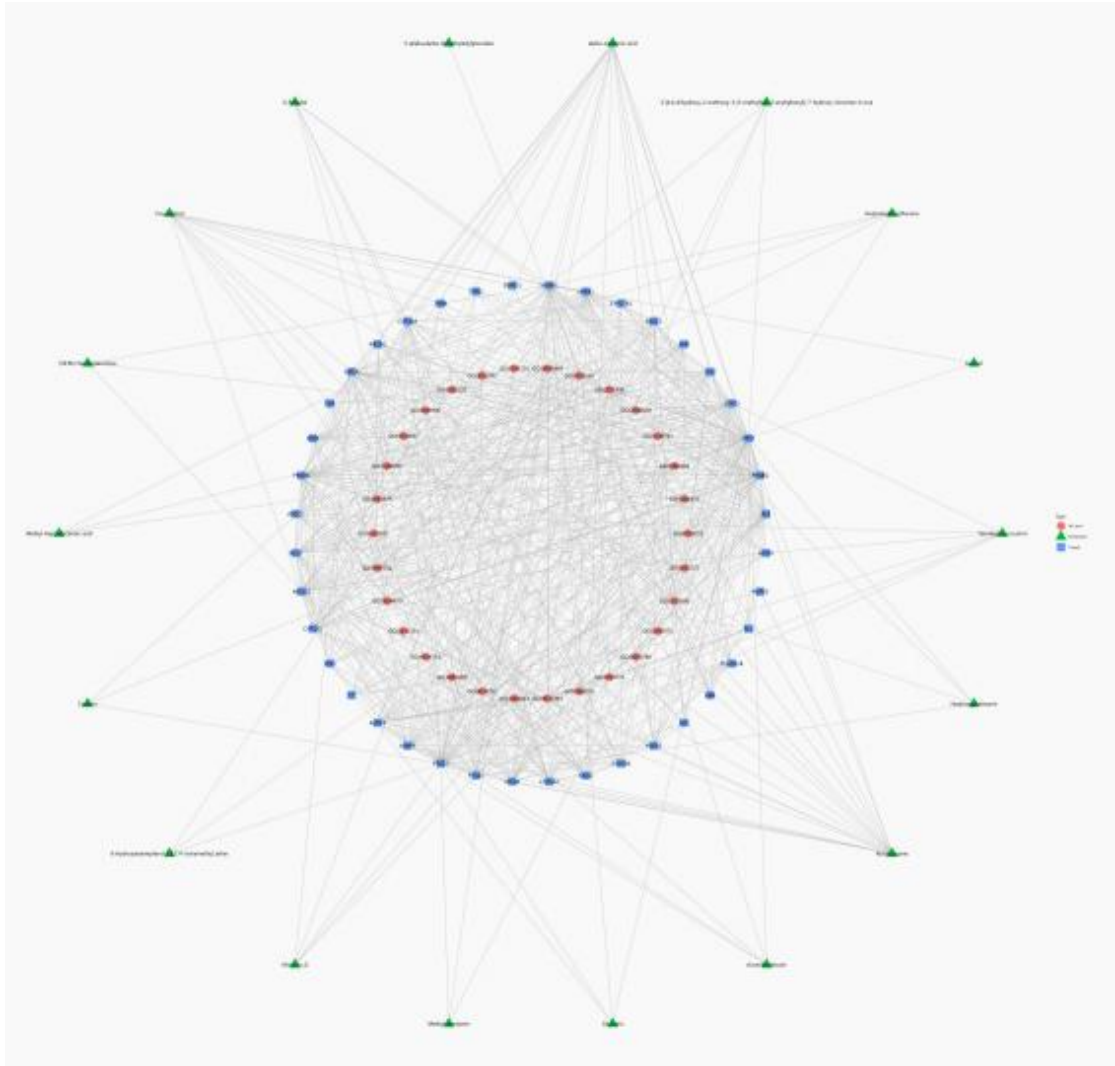


图 24 代谢物-靶点-GO 互作网络图

(8) 复方-入血成分-靶点-通路-疾病网络构建

中医治疗疾病的特点是多成分、多靶点、多途径。针对检测入血成分匹配作用靶点前 50 的入血成分与其作用靶点, 构建复方药材-入血成分-作用靶点-通路-疾病网络图, 便于直观发现潜在药用成分治疗疾病的调控机制(图 25)。

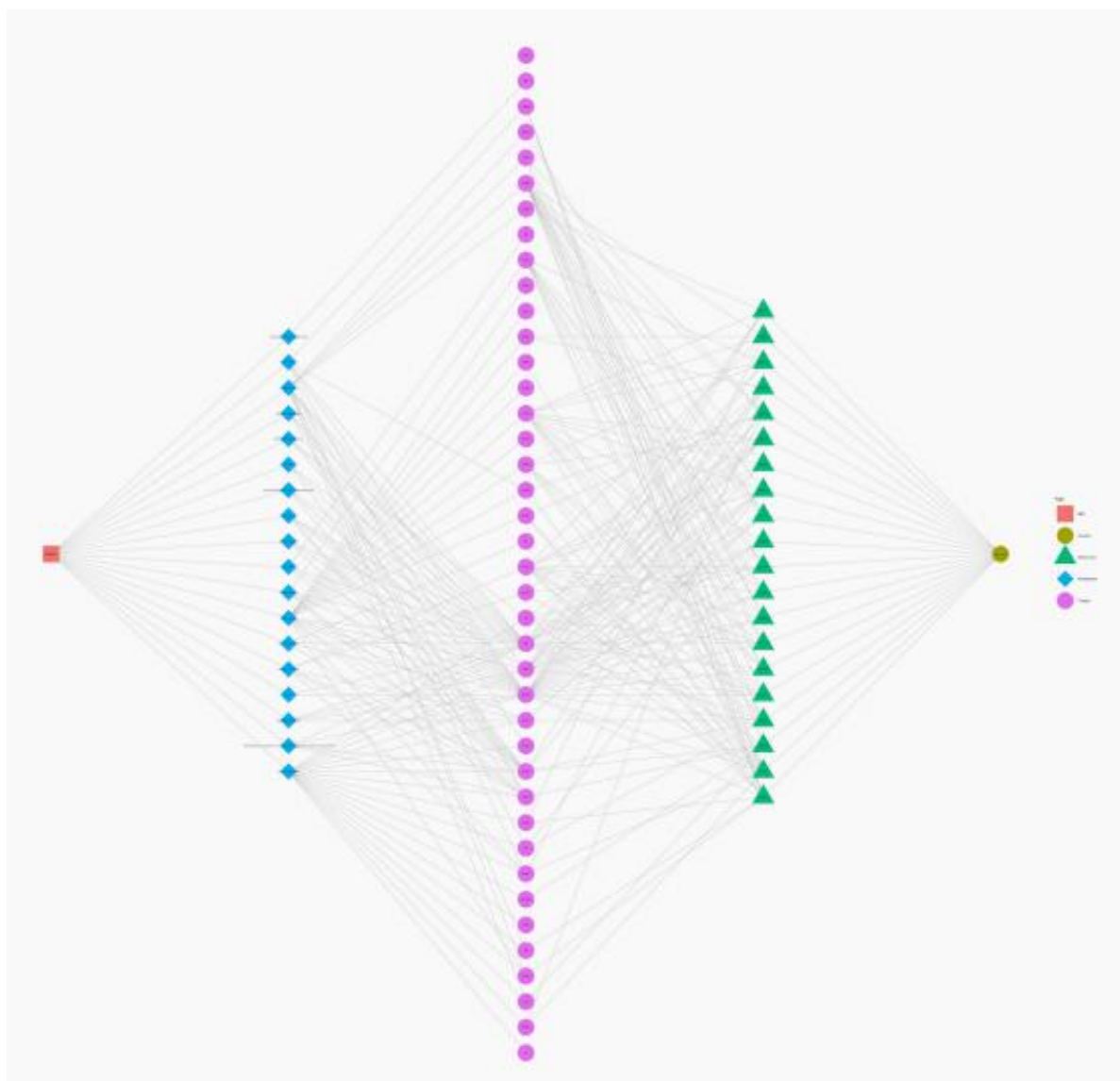


图 25 复方-入血成分-作用靶点-通路-疾病网络图

附件 2

脓毒症急性胃肠功能障碍中西医病机融通中药组方的中药入血成分生物信息学研究

1.血清药物化学分析韦恩图

将空白组、中药组和含药组的代谢物结果以韦恩图（venn plot）的方式进行展示。韦恩图每一个椭圆代表一个组，并用不同的颜色进行映射，交集和非交集个数分别用数字进行统计展示在图中，韦恩图常用于发现多组间共有的代谢物，可以直观展示药用成分入血情况。

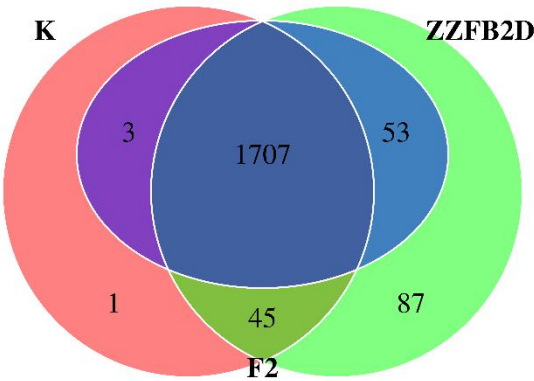


图 1. 血清药物化学分析韦恩图（Venn diagram of serum pharmacochemical analysis）

注：图中不同颜色的椭圆代表不同的组别之间的代谢物，椭圆中的数字 代表组别之间共有的或特有的代谢物的个数。

2.入血成分相关性分析

相关性分析是指对两个或多个具备相关性的变量元素进行分析，从而衡量两个变量因素的相关密切程度，两个变量之间的相关程度通过相关系数  $r$  来表示。相关系数  $r$  的值在-1 和 1 之间，但可以是此范围内的任何值。正相关时， $r$  值在 0 和 1 之间；负相关时， $r$  值在-1 和 0 之间。 $r$  的绝对值越接近 1，两变量的关联程度越强， $r$  的绝对值越接近 0，两变量的关联程度越弱。



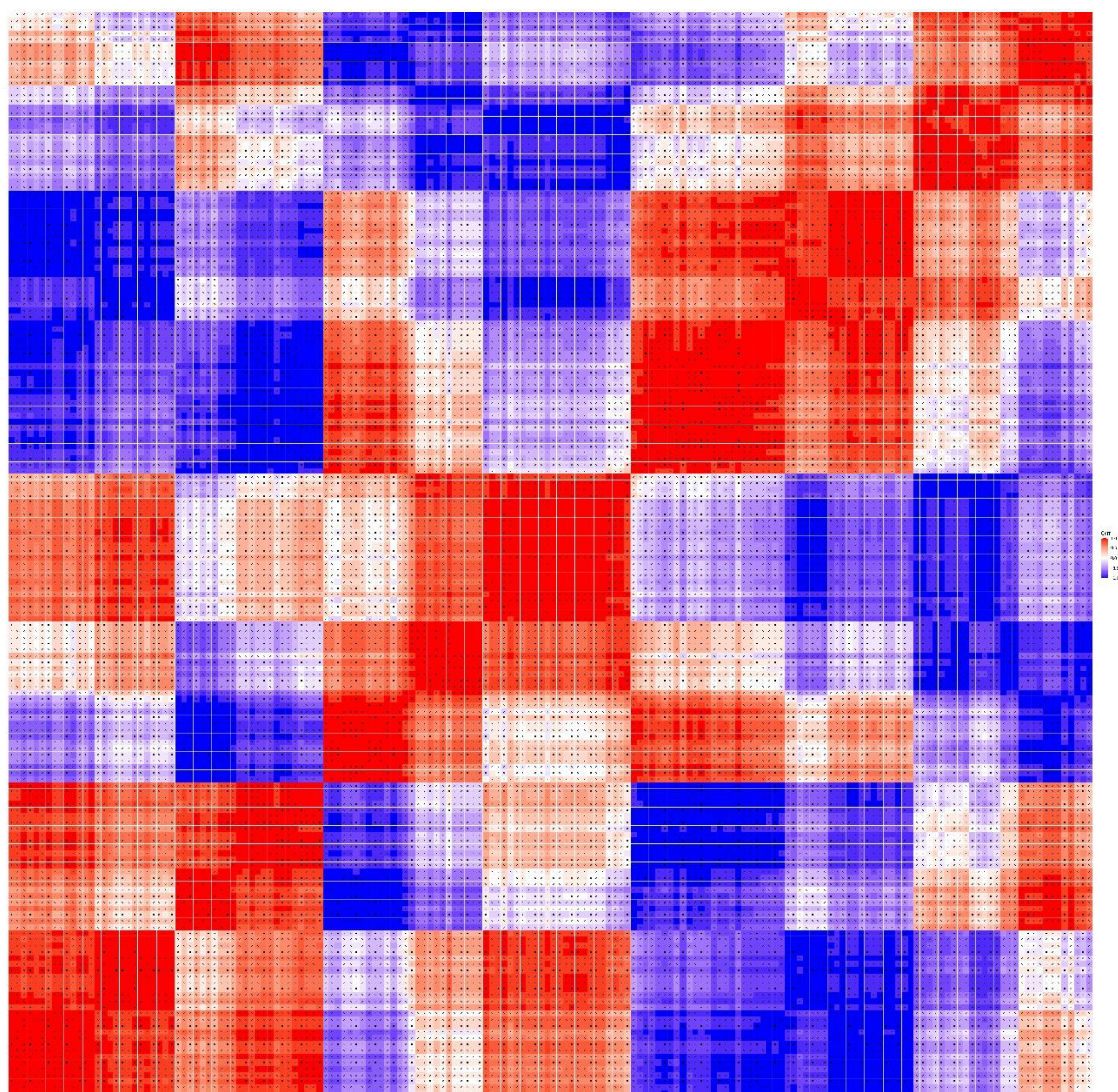


图 2. 入血成分相关性热图 (Correlation heat map of the metabolite into blood)

注图中横纵坐标代表该组入血的代谢物,不同位置的色块代表对应位置代谢物间的相关系数大小,红色表示正相关,蓝色表示负相关,颜色越深代表相关性越强。同时非显著性相关用叉号进行标注。

### 3.网络药理学分析

#### 3.1 获取实验测得入血\入组织成分作用靶点

将实验检测结果从 ChEMBL 数据库、TCMIO 等中查得代谢物的作用靶点,并根据吸收率和类药性对代谢物进行筛选,选取 Percent Human Oral Absorption 大于等于 30%,DL 大于等于 0.18。查得结果如下表:

表 4. 中药有效成分代谢物作用靶点表(前 7 行)

NameEN	PercentHumanOralAbsorption	DL	Gene_Name
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	F7
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	FFAR4
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	FFAR1
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	CYP19A1

alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	PPARG
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	LMNA
alpha-Linolenic acid	87.3028	0.459088149	RECQL

### 3.2 获取关注疾病治疗靶点

将疾病从 genecards 数据库查得疾病治疗靶点。

表 5. 关注疾病治疗靶点表(前 7 行)

Disease_name	Source	UniProtKB_AC	Gene_Name
sepsis complicated with ards	genecards	P01375	TNF
sepsis complicated with ards	genecards	P05231	IL6
sepsis complicated with ards	genecards	P21817	RYR1
sepsis complicated with ards	genecards	P15924	DSP
sepsis complicated with ards	genecards	P22301	IL10
sepsis complicated with ards	genecards	P04637	TP53
sepsis complicated with ards	genecards	P02545	LMNA

### 3.3 作用靶点 VENN 分析

将入血成分作用靶点、疾病治疗靶点的结果以韦恩图（venn plot）。韦恩图每一个椭圆代表一个组，并用不同的颜色进行映射，交集和非交集个数分别用数字进行统计展示在图中。

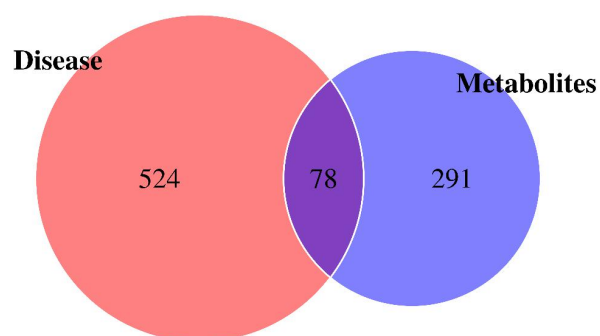


图 3. 靶点韦恩图 ( Venn plot of targets analysis )

注：图中不同颜色的椭圆代表不同的组别之间的靶点，椭圆中的数字代表组别之间共有的或特有的靶点的个数。

### 3.4 代谢物作用靶点及疾病治疗靶点 GO 富集分析

GO 数据库 (geneontology.org) 包含了基因参与的生物过程，所处的细胞位置，发挥的分子功能三方面功能信息，比较全面地概括了基因的功能信息，在基因表达谱分析中，GO 常用于提供基因功能分类标签和基因功能研究的背景知识。利用 GO 的知识体系和结构特点，旨在发掘与基因差异表达现象关联的单个特征基因功能类或多个特征功能类的组合。将基因向 Gene Ontology 数据库的各节点映射，并利用 GO (<http://www.geneontology.org/>) 进行功能富集性分析。靶点蛋白按照 Biological Process (GO\_BP)，Cellular Component (GO\_CC)，Molecular Function (GO\_MF) 三种独立的方式进行分类展示。

GO 富集分析结果如下所示：

表 6. GO 功能分析表(前 7 行)

ONTOLOGY	ID	Description	pvalue	p.adjust	Count
BP	GO:0071216	cellular response to biotic stimulus	9.46097E-20	3.88373E-16	20
BP	GO:0032496	response to lipopolysaccharide	1.04422E-18	2.14325E-15	21
BP	GO:0002237	response to molecule of bacterial origin	3.4715E-18	4.75016E-15	21
BP	GO:0032102	negative regulation of response to external	5.01423E-17	4.80169E-14	22

		stimulus			
BP	GO:0036293	response to decreased oxygen levels	5.84859E-17	4.80169E-14	19
BP	GO:0001819	positive regulation of cytokine production	1.08401E-16	7.41644E-14	22
BP	GO:0070482	response to oxygen levels	2.82606E-16	1.65728E-13	19

注： ONTOLOGY: GO 富集分析生物过程分类； ID: GO 条目在数据库中的识别号； Description: 富集的项目，包含 GO 名称； pvalue:

Fisher 精确检验的打分值； p.adjust: 采用 fdr 方法校正后的 P 值； Count: 差异靶点蛋白中映射到该 GO 条目上的蛋白个数。

以直方图的形式展示靶点蛋白 GO 分析结果（展示 GO 各分类前十）：

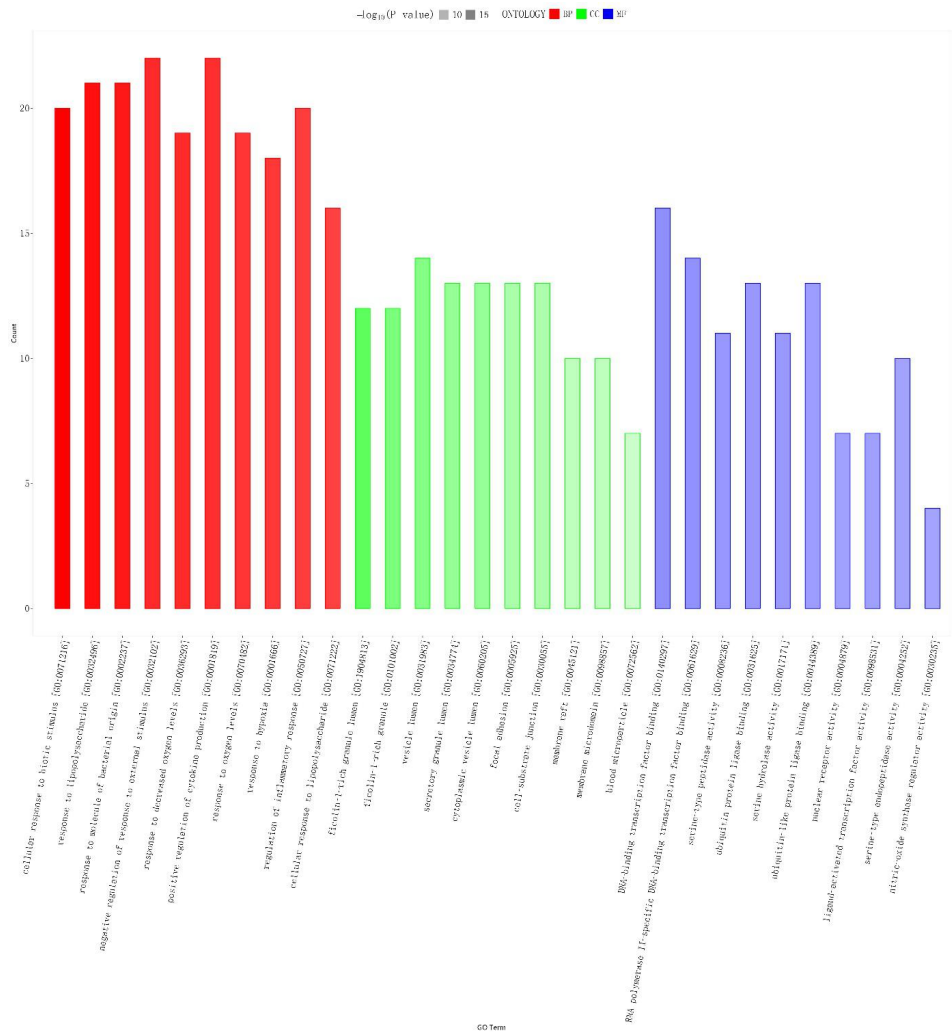


图 4. 靶点蛋白 GO 富集分析分类直方图

注：图中横坐标为 GO Term，纵坐标为映射的差异表达蛋白个数，不同颜色分别代表 BP、CC、MF，透明度表示 pvalue 大小，颜色越深，pvalue 越小。

以气泡图的形式展示靶点蛋白 GO 分析结果（展示 GO 各分类前十）：



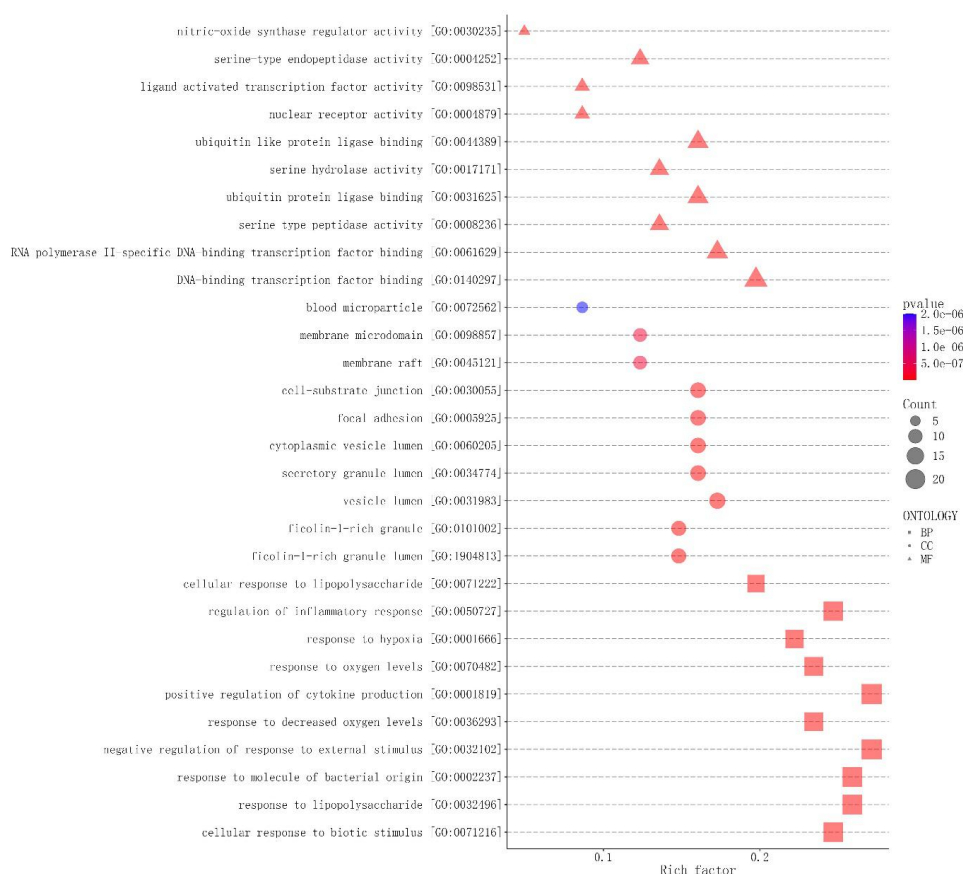


图 5. 靶点蛋白 GO 富集分析分类气泡图

注：图中横坐标为富集程度 Rich factor 值，纵坐标为 GO Term。其中，形状的大小表示映射的差异表达蛋白个数，形状越大，数量越多；形状的颜色表示矫正后的 pvalue 大小，颜色越红，pvalue 越小

### 3.5 代谢物作用靶点及疾病治疗靶点的 KEGG Pathway 分析

京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) Pathway 数据库 ([www.kegg.jp/kegg/pathway.html](http://www.kegg.jp/kegg/pathway.html))，储存了基因和基因组的功能信息，包括图解的细胞生化过程如代谢、膜转运、信号传递、细胞周期，以及同系保守的子通路等信息。通过对靶点蛋白显著富集的代谢通路进行分析，可以了解中药有效成分通过影响哪些通路来治疗疾病。对结果利用 KEGG 网站搜索 Homo sapiens (human)数据库提供的绘图模块进行靶点蛋白渲染。

通路分析表示例如下：

表 7. 通路分析表(前 7 行)

ID	Description	pvalue	p.adjust	Count
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	3.06997E-27	7.39863E-25	29
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	5.96053E-14	7.18244E-12	16
hsa05205	Proteoglycans in cancer	2.08314E-12	1.67346E-10	17
hsa05145	Toxoplasmosis	1.35421E-11	6.53827E-10	13
hsa04915	Estrogen signaling pathway	1.35649E-11	6.53827E-10	14
hsa05215	Prostate cancer	4.59179E-11	1.84437E-09	12



hsa05163	Human infection	cytomegalovirus	1.04234E-10	3.19147E-09	16
----------	--------------------	-----------------	-------------	-------------	----

注：ID：在 KEGG 数据库中的识别号； Description：富集的项目，包含 KEGG 名称； pvalue：Fisher 精确检验的打分值； p.adjust：采用 fdr 方法校正后的 P 值； Count：靶点蛋白中映射到该 KEGG 条目上的蛋白个数。

获得上述结果后，我们将靶点蛋白在 KEGG 通路图上进行标记。

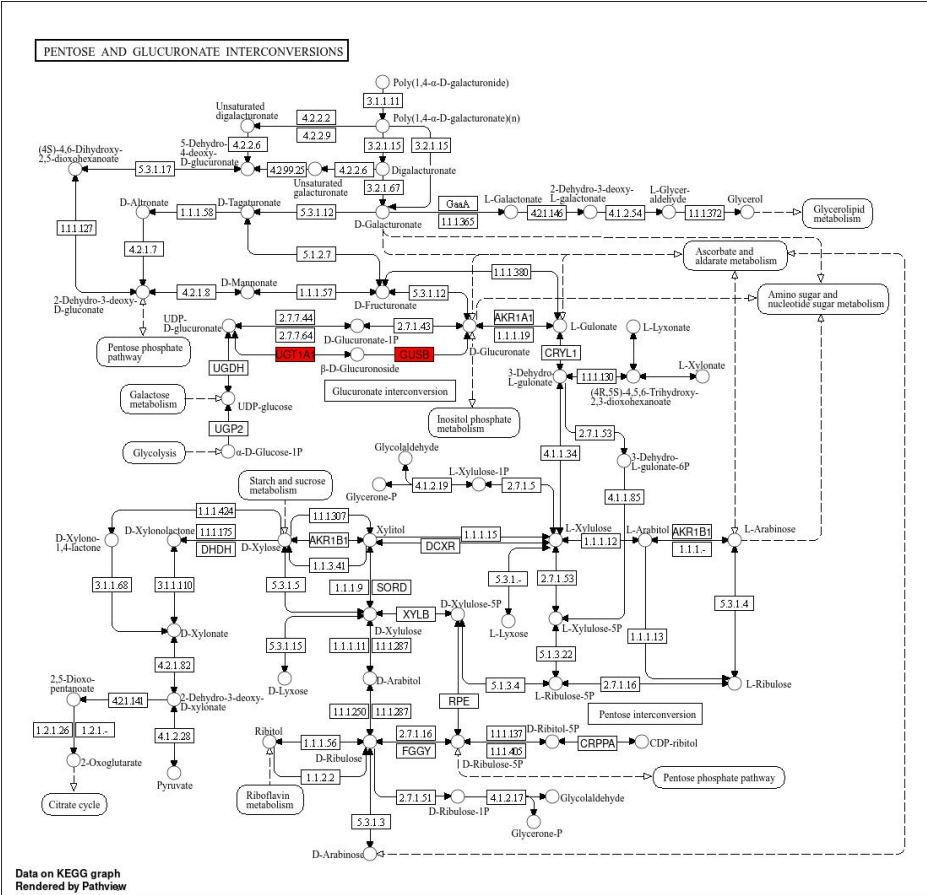
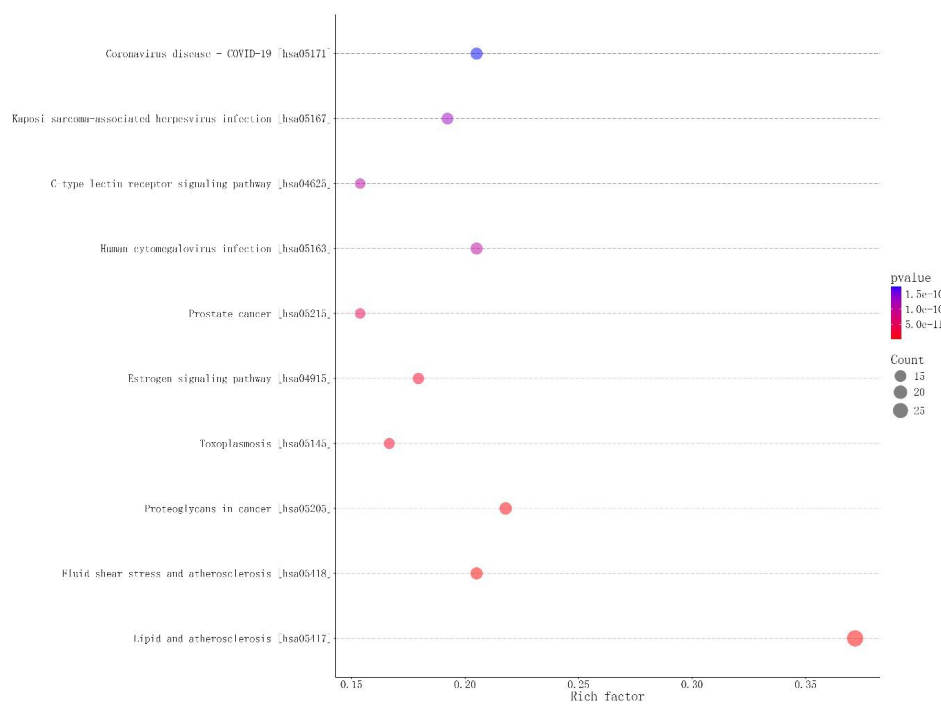


图 6. 靶点蛋白的 KEGG 代谢通路图

注：图中亮红色代表靶点表达蛋白。

以气泡图的形式展示靶点蛋白通路富集分析结果（展示部分结果）：

图 7. 靶点蛋白的 KEGG 代谢通路富集分析气泡图



注：图中横坐标为富集程度 Rich factor 值，纵坐标为 KEGG Pathway 信息。其中，圆圈的大小表示映射通路的靶蛋白个数，圆圈越大，数量越多；圆圈的颜色表示矫正后的 pvalue 大小，颜色越红，pvalue 越小。

以直方图的形式展示靶点蛋白通路分析结果（展示部分结果）：

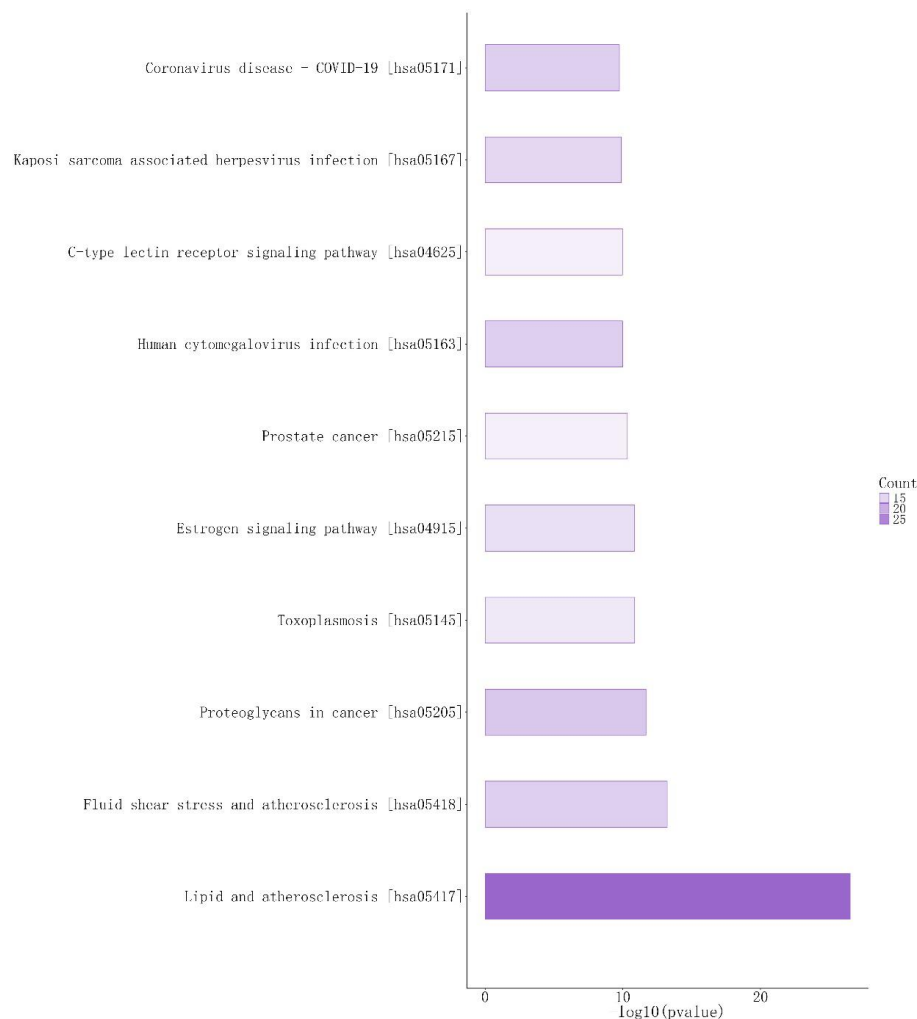


图 8. 靶点蛋白通路富集分析直方图

注：图中横坐标为 $-\log_{10}(\text{pvalue})$ ，纵坐标为通路名称，其中，柱子长度表示 pvalue 大小，柱子越长，pvalue 越小；颜色越深，映射到该通路上的靶点蛋白越多。

### 3.6 靶点蛋白的 PPI 网络构建分析

靶点蛋白质-靶点蛋白质相互作用网络分析（Protein-Protein Interaction Network Analysis, PPI Network Analysis），是蛋白质组学的重要研究内容之一。蛋白质在行使生物功能时通过形成 PPI 网络以维持时间和空间上的协调一致，构建靶点蛋白的相互作用网络，可以进一步帮助我们寻找靶点蛋白中的关键节点。本项目构建 PPI 网络的蛋白质相互作用信息采用 STRING 数据库（v11, string-db.org）。将靶点蛋白查询 STRING 数据库 Homo sapiens (human) 中的蛋白相互作用关系，构建靶点蛋白的网络互作图。网络互作图如下图：

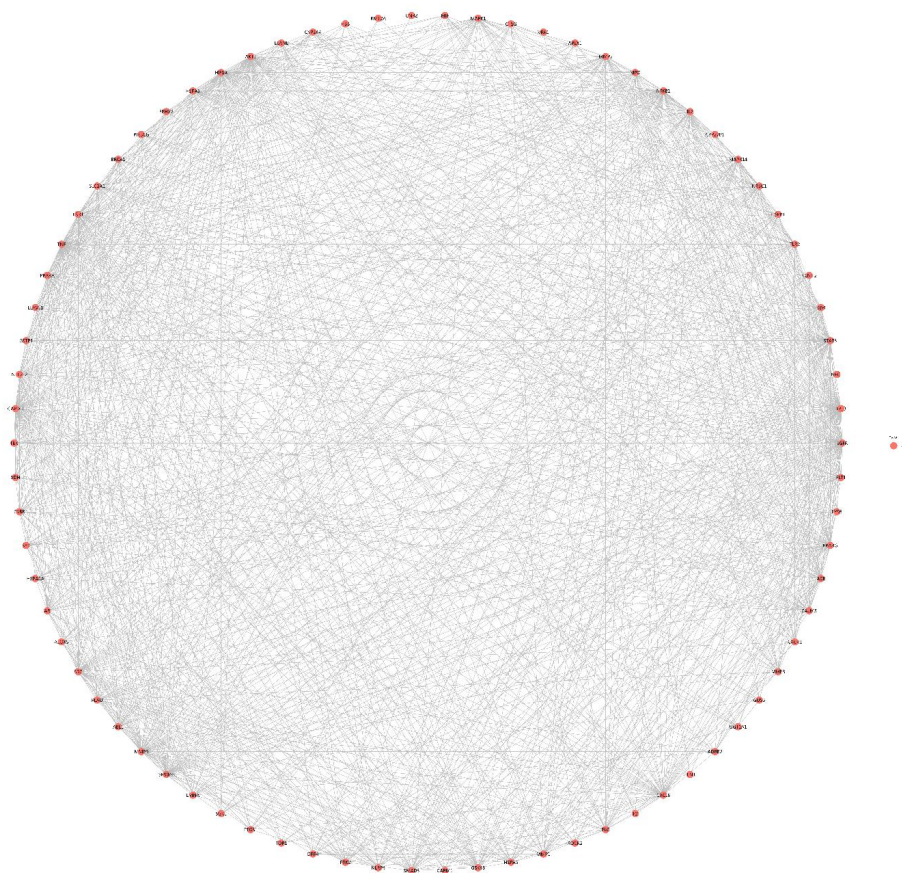


图 9. 靶点蛋白互作网络图

### 3.7 代谢物-靶点-通路的网络构建分析

代谢物-靶点-通路的网络构建分析同靶点蛋白的网络构建分析，此项分析加入代谢物与靶点蛋白节点关系、靶点蛋白与通路节点关系。网络互作图如下图：

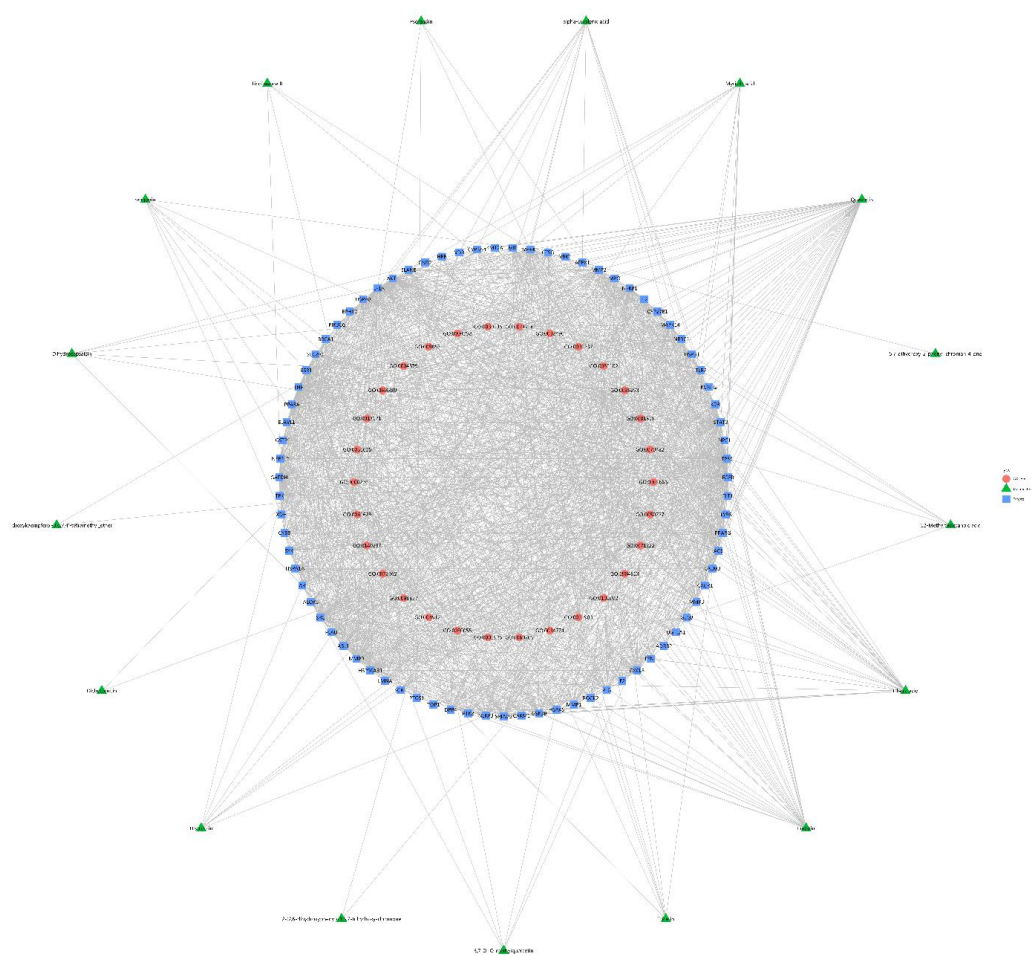


图 10. 代谢物-靶点-GO 互作网络图

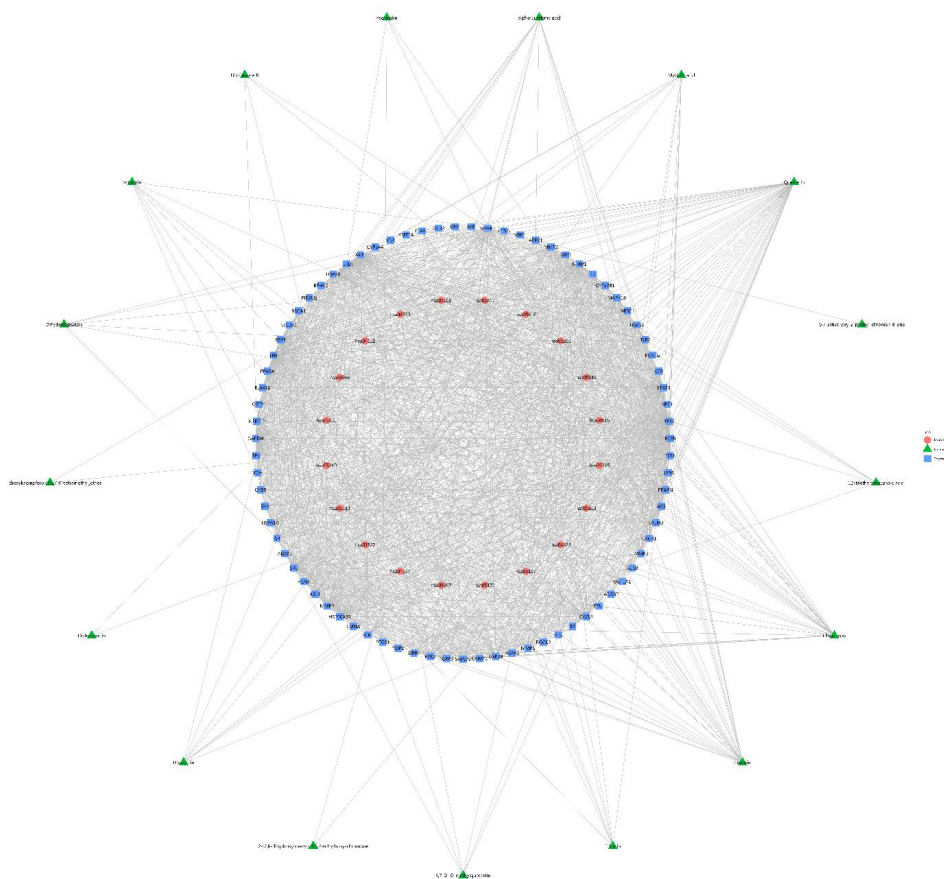


图 11. 代谢物-靶点-KEGG 通路互作网络图

注：图中颜色及形状代表不同节点类型：如代谢物、靶点蛋白、通路 等。

### 3.8 复方-入血成分-靶点-通路-疾病网络构建

中医治疗疾病的特点是多成分、多靶点、多途径。针对检测入血成分匹配作用靶点前 50 的入血成分与其作用靶点，构建复方/单方药材-入血/组织成分-作用靶点-通路-疾病网络图，便于直观发现潜在药用成分 治疗疾病的调控机制。



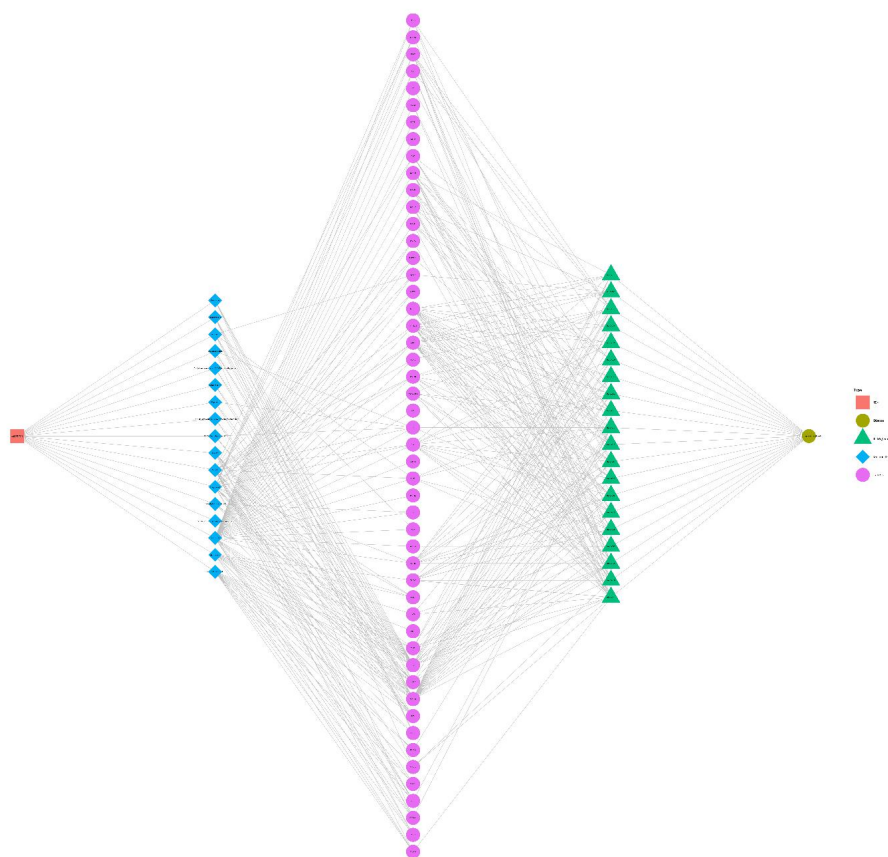


图 13. 复方-入血成分-作用靶点-通路-疾病网络图

#### 4.小结与分析:

本文深入探讨了脓毒症相关 ARDS 的中西医结合治疗方法，从理论到实践全面解析了中医药在应对这一严重病症时的独特视角与策略。通过将中医学“肺气郁闭，肺失宣降”的病机理论与现代医学的病理生理机制相结合，我们得以更全面地理解 ARDS 的发病过程及治疗方向。文章创新性地提出了“重症肺痹 2 号方”，并运用先进的药理学技术对其有效成分进行了细致分析，验证了其在体内的吸收利用及作用靶点。这种基于网络药理学研究方法，不仅揭示了中药成分复杂的生物活性网络，还为传统医药知识的现代转化提供了有力支撑。

此外，通过构建复方-成分-靶点-通路-疾病网络，我们能够清晰地看到中药是如何通过多靶点干预来调节机体功能，从而达到治疗效果的。这种方法不仅加深了我们对于中医药作用机制的理解，也为我们设计更为精准有效的治疗方案提供了新的思路。

综上所述，本文通过融合中西医学的理论与实践，展现了中医药在应对复杂疾病如 ARDS 方面的独特优势和潜力。它不仅是对传统医学智慧的一次现代诠释，也是跨学科合作促进医学进步的一个典范。未来，在持续深化对中药作用机制研究的基础上，我们将能更加有效地开发和优化中药配方，为全球健康事业做出更大贡献。