

• 述评 •

从“菌毒并治”到“四证四法” ——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征 辨证思路的深入与完善

曹书华 王今达 李银平

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发病急,病情进展迅速,病死率极高,是危重病医学领域内的尖端课题。天津市急救医学研究所自 20 世纪 70 年代起就开始了以中西医结合方法治疗 MODS 的探索。并最早发现菌体溃解后产生的内毒素会进一步加重对脏器功能的损伤,从而提出了中西医结合治疗 MODS 的“菌毒并治”理论体系。以此理论为指导,在对 MODS 发病机制进行深入研究的同时,使得对 MODS 的中医辨证分型及治疗也得到了规范及完善,逐步形成了“四证四法”的辨证治疗原则,即:活血化瘀法治疗血瘀证;清热解毒法治疗毒热证;扶正固本法治疗急性虚证;通里攻下法治疗腑气不通证。同时,也形成了一套 MODS 的中西医结合治疗规范,降低了 MODS 患者的病死率。

1 “三证三法”辨证原则及“菌毒并治”理论的提出

中国危重病急救医学的奠基人、天津市急救医学研究所的首任所长王今达教授自该项工作之始就确定了中西医结合治疗急性危重病所要坚持的指导思想,即:中医和西医在各自的发展中结合,在西医的优势中找不足,将中医的优势加进去,从而产生新的合力,提高急性危重病的治愈率,降低其病死率。在这种思想指导下,自 1972 年始,根据对急性危重患者疾病特点的观察,临床上逐渐将中医治疗应用于西医尚无理想疗效的急性危重病中,并确定了 3 个突破口^[1]:清热解毒法治疗毒热证;活血化瘀法治疗血瘀证;扶正固本法治疗急性虚证。20 世纪 60 年代末期,国际上认识到弥散性血管内凝血(DIC)是许多急性危重病患者死亡的原因,但是西医早期所采取肝素治疗可能引起大出血,中晚期的抗纤溶亢进治疗也可能促使 DIC 恶化。到 20 世纪 70 年代初期,王今达教授根据中医辨证,观察到 DIC 患者呈现全身性出血,脉数涩、舌质紫暗或有瘀斑,属于血瘀之证,在国内首先应用王清任的血府逐瘀汤加减治疗,有 70% 以上的重症患者 2 d 内出血停止,凝血功能恢复正常,挽救了许多患者的生命。因此,我们将活血化瘀法广泛应用于临床患者的治疗,于 1974 年 9 月—1978 年 12 月治疗 DIC 36 例,治愈 26 例,好转 1 例,死亡 9 例,疗效显著^[2]。

随着对疾病认识的逐渐深入,到 20 世纪 70 年代末期,基于对中医“肺与大肠相表里”理论的研究,人们发现肠源性内毒素血症是导致急性呼吸衰竭发生的主要因素^[3,4]。实验研究阐明了“热毒”及“瘀血”在急性危重病发病机制中的作用。根据中医辨证施治的原则,采用清热解毒、活血化瘀方剂治疗,结果提示其对肠源性脏器损害有显著的防治作用。进一步的研究证实了清热解毒类中药对内毒素有明显的拮抗作用,能增强机体的非特异性免疫力,对致死性内毒素过敏反应有明显的保护作用,并可减轻内脏病理损害程度^[5]。

1973 年,国际上认识到感染性多器官功能衰竭(MOF)的病死率高达 30%~80%;实验研究证明,内毒素血症是感染性 MOF 的始动病因。于是我们根据中医理论,通过实验研究与临床验证,开始对中医解毒方药进行了探索。经过多年的研究,确定了“菌毒并治”的新理论体系^[6],并研制成功了既有活血化瘀作用、又有拮抗内毒素作用的“神农 33 号”注射液,经临床应用,可使 4 个及 4 个以上脏器功能衰竭患者的病死率降低至 50%,证实有显著的临床应用价值^[7]。

2 肠道功能的再认识及“四证四法”辨证原则的完善

早在 1982 年,为了阐明中医“肺与大肠相表里”学说的本质,天津市急救医学研究所曾用结扎动物肠系膜上动脉的方法制成了急性肺损伤模型,实验结果证实了肠源性内毒素血症是肺-肠相关性损伤的致病因

作者单位:300192 天津市第一中心医院,天津市急救医学研究所(曹书华,王今达);300050 天津市天和医院(李银平)

作者简介:曹书华(1945-),男(汉族),天津市人,博士研究生导师,主任医师,中华医学会急诊专业委员会委员,中西医结合学会急救委员会副主任委员,中华医学会天津急诊专业委员会副主任委员,中西医结合学会急救委员会天津分会副主任委员,主要从事 ARDS、脓毒症、MODS 等危重症的中西医结合治疗及研究工作,取得科研成果 9 项,其中获得科技进步奖 3 项,发表论文 39 篇,主编及参编专著 6 部。

素^[3]。此后,1986 年 Parks 等提出了肠道缺血-再灌注损伤;1987 年 Hernandez 等进一步阐明肠道缺血-再灌注损伤导致肺血管内皮细胞损伤的机制;1993 年 Oldman 等证实肠道缺血-再灌注损伤可以导致全身炎症反应综合征(SIRS),而且是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及 MODS 发病的始动因素。随着研究的深入,肠道在 MODS 发病中的关键环节逐渐为人们所认识,并认为肠道是 MODS 发病的启动器官。虽然在致病环节上提出了相应的治疗方法,然而应用这些治疗方法,临床病死率并没有得到显著下降。基于现代实验与临床研究及对肠道功能的理解,对祖国医学“肺与大肠相表里”学说进行了重新认识和研究,发现肺与大肠通过经脉联系,一阴一阳表里相对,脏腑阴阳表里相偶,肺经之脉通于大肠经的络脉,大肠之络脉也上连于肺,如大肠疾病导致肺肃降障碍,使手太阴肺经气流不畅从而致病。肠道屏障功能的破坏,造成了肠源性内毒素血症和菌群移位,并激发细胞因子和炎性介质的连锁反应,引发 SIRS 和 MODS。在西医尚无有效治疗方法遏制此病理过程的情况下,我们于 20 世纪 70 年代曾使用了上清下泻法^[1,8],选用凉膈散治疗存在阳明腑实证的患者,结果 80% 的呼吸衰竭患者呼吸功能迅速改善,促进了患者的痊愈^[9]。在进一步的研究中我们发现,临床表现有腑气不通证,即大便秘结、腹胀、呕吐、无排便排气、肠鸣音减弱或消失的患者,其血浆促炎细胞因子水平明显升高,病死率也极高。而采用通里攻下法,以大承气汤涤荡胃肠实热、攻下泻火、清热解毒,可显著降低 SIRS 患者血浆炎性介质水平,降低 MODS 发病率,提高患者治愈率^[10]。

经过对危重病中西医结合治疗近 30 年的研究,我们总结出了 MODS 的中西医结合“四证四法”辨证治疗原则,即血瘀证用活血化瘀法、毒热证用清热解毒法、急性虚证用扶正固本法、腑气不通证用通里攻下法。结合现代治疗方法,应用此原则对 MODS 患者进行辨证治疗,可使感染性 MODS 患者的病死率显著降低^[11],并使平均脏衰数为 3.5 个的多病因 MODS 患者病死率降低至 41.86%,达到国际先进水平。

3 现代医学对“四证四法”本质的探讨

在完善中西医结合治疗 MODS 辨证原则的同时,我们应用现代研究手段对 MODS 中医证型的病理实质及治法方药的作用机制也进行了积极的探索。

3.1 血瘀证与活血化瘀法:在以注射内毒素制备的血瘀证 MODS 动物模型中发现,血瘀证动物存在明显的内皮细胞损伤表现,血浆中内皮细胞标记物血栓调节蛋白(TM)、内皮素(ET)、血管性假血友病因子(vWF)水平均明显升高,而内皮细胞表面 TM 水平表达降低。临床研究中证实,具有“血瘀证”表现的 MODS 患者血浆蛋白 C 水平降低,导致活化蛋白 C 水平降低,引起机体抗凝功能减弱,微血栓形成。因此,内皮细胞功能不全及活化蛋白 C 水平降低引起的微循环异常成为血瘀证发生的病理基础。临床患者多表现出固定性压痛,出血,紫绀,舌质绛紫,血液流变学、凝血及纤溶系统异常等。研究发现,大多数 MODS 患者均存在血瘀证的临床证候,实验室检查有内皮细胞功能不全的表现^[12]。因此以内皮细胞损伤、微循环异常为基础的血瘀证成为 MODS 患者的主证。针对血瘀证,我们采用活血化瘀法治疗,代表药物为“神农 33 号”注射液及血必净注射液。研究证实,活血化瘀法具有整体调整 MODS 患者微循环、免疫及炎症反应紊乱状态的作用,其具体机制为:①降低 MODS 患者血内毒素水平,达到“菌毒并治”的作用;②降低 MODS 患者血浆血小板激活因子水平,从而起到脏器保护作用;③降低 MODS 患者血清及组织一氧化氮(NO)水平,抑制组织诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 表达,减轻组织损伤;④对促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)有明显的下调作用,阻断过度炎症反应;⑤对血管内皮细胞有明显的保护作用^[12];⑥提高血浆活化蛋白 C 水平,改善 MODS 患者的凝血功能紊乱;⑦提高人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)水平,缓解免疫麻痹,起到免疫调节作用。

3.2 毒热证与清热解毒法:毒热证患者临床表现多有高热、恶热喜冷、面红目赤、四肢温热、烦躁多言,甚则神昏谵语、痰涎壅盛、痰涕黄稠、口干饮、舌红苔黄厚、脉洪数或细数等。实验室检查可见:①血白细胞升高或中性粒细胞比例升高;②血前降钙素水平升高;③血内毒素水平升高;④血炎性介质水平升高等。总之过度的炎症反应为“毒热证”发生的病理基础。

毒热证患者采用清热解毒法治疗,代表药物为“神农 33 号”注射液及清开灵注射液。早期的实验研究证实,清热解毒类中药对内毒素有明显的拮抗作用^[5]。采用具有清热解毒、活血化瘀功效的中药“神农 33 号”注射液治疗 MODS 大鼠的研究结果表明,清热解毒类中药具有下调促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 水平,减少中性粒细胞活化,继而减少中性粒细胞在内皮细胞的黏附,缓解组织及内皮细胞受损的保护作用^[13]。

3.3 急性虚证与扶正固本法:急性虚证的概念与中医传统理论“久病多虚”之虚证不同,是各种原因导致的阴阳、气血、脏腑功能迅速虚衰的证候,表现为“邪实未去、正气已虚”,具有发病急、病情重、存活率低等特点,它的发生与机体免疫状态高度相关。MODS 中急性虚证的病机特点为本虚标实,与机体免疫功能衰竭有关,临床表现为单核细胞丧失抗原递呈功能,呈免疫麻痹状态。急性虚证多有面色苍白、四肢湿冷、大汗、尿少、脉细数或欲绝、血压下降等证候。实验室检查可有单核细胞表面 HLA-DR 表达下降、Th1/Th2 比例下降^[14]。

根据急性虚证的特点,临床应用扶正固本法治疗此类患者,代表方剂为补阳还五汤及黄芪注射液。经扶正固本法治疗,可使 MODS 患者免疫失调状态改善,Th1/Th2 比例趋于稳定,单核细胞表面 HLA-DR 表达升高,促进了机体的康复。

3.4 腑气不通证与通里攻下法:腑气不通证患者多表现有腹胀、呕吐、无排便排气、肠鸣音减弱或消失等,实验室检查可有血内毒素水平升高。已证实肠道为 MODS 发生的启动器官,严重创伤后应激反应导致肠道血液循环量减少,微循环障碍引起肠黏膜屏障功能受损,肠源性毒素入血致使远隔脏器受损。研究发现,应激状态下肠系膜淋巴液可引起肺泡内皮细胞及血管内皮细胞凋亡,骨髓抑制,内皮细胞表面的黏附分子如细胞间黏附分子(ICAM)及 P-选择素水平升高,中性粒细胞表面黏附分子 CD11b、CD18 表达增加,红细胞变形性异常,最终引起组织器官的氧供减少,功能受损。

针对腑气不通证采用通里攻下法治疗,代表方剂为凉膈散及大承气汤。临床研究证实,大承气汤治疗可使 MODS 患者病情明显改善^[10],血浆炎性介质水平如内毒素、TNF- α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、血栓素 B₂(TXB₂)、前列腺素 F_{1 α} (PGF_{1 α})、TXB₂/PGF_{1 α} 水平显著降低,HLA-DR 水平显著升高。证实通里攻下法在改善 MODS 患者肠道功能的同时,可调整 MODS 时的免疫失衡状态,降低过度的促炎及抗炎反应,同时缓解机体的免疫麻痹。

参考文献:

- 1 王今达.中西医结合治疗急性危重病的诊治思路与实践历程[J].天津中医,1998,15:241-242.
- 2 王今达,汤言英,高天元,等.活血化瘀法治疗急性弥漫性血管内凝血 36 例的临床分析[J].中华内科杂志,1981,2:79-84.
- 3 王今达,高天元,崔乃杰,等.祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨[J].中西医结合杂志,1982,2:77-81.
- 4 王今达.多脏器功能失常综合征与肠道内细菌及内毒素易位[J].中国危重病急救医学,1995,7:321-323.
- 5 王今达,高天元,崔乃杰,等.清热类中药的抗内毒素作用及防治内毒素过敏反应的实验研究[J].中国急救医学,1982,2:30-35.
- 6 王今达,崔乃杰,宗育彬,等.内毒素性多系统脏器衰竭发病机理的新概念及防治措施的新理论实验研究[J].中国危重病急救医学,1989,1:17-24.
- 7 王今达,崔乃杰,高天元,等.“菌毒并治”新理论临床应用价值的验证——“菌毒并治”治疗感染性多系统脏器衰竭 50 例的疗效观察[J].中国危重病急救医学,1989,1:5-8.
- 8 王今达,高天元,崔乃杰,等.中西医结合治疗感染性休克 105 例临床分析[J].中西医结合杂志,1983,3:21-24.
- 9 王今达.齐心协力共同创建独具中国特色的危重病急救医学体系[J].中国危重病急救医学,1992,4:67-70.
- 10 崔克亮,曹书华,王今达.大承气汤对多器官功能障碍综合征防治作用的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10:12-15.
- 11 高红梅,曹书华,刘懿禾,等.中西医结合治疗感染性多脏器功能障碍综合征临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7:375-376.
- 12 高红梅,常文秀,曹书华.“血必净”注射液对内毒素刺激的血管内皮细胞的影响[J].中国急救医学,2005,25:437-438.
- 13 曹书华,高红梅,王勇强,等.“神农 33 号”对多器官功能障碍综合征大鼠细胞因子的影响[J].中华急诊医学杂志,2003,12:94-96.
- 14 王兵,张畔.多器官功能障碍综合征中急性虚证发病与辅助 T 淋巴细胞 1/2 平衡之间的关系及治疗对策[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12:58-61.

(收稿日期:2005-09-06) (本文编辑:郭方)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2006 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2006 年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期 6.9 元,全年 41.4 元。《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、“em120.com 危重病急救在线”以及国家中医药管理局“中国传统医药信息网”(http://www.Medicine China.com)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清。不同意者论文可不投本刊。

(期刊编辑部)