

严重感染:临床基础研究的探索

陈德昌

我的老师曾宪九教授说:“医学研究分为单纯临床研究、基础研究、临床基础研究 3 种类型。”在《纪念建国三十周年》一文中,他写道:“把基础研究的最新成果应用于临床研究,促进临床医学的发展,极为重要。”他主要指的是休克、营养代谢、感染等外科基本问题的研究,相信由此可以推动临床医学的发展。曾教授撰文指出:“第九届全国外科学术会议期间,有不少关于临床经验丰富、手术技术高超的报道,而有关基础理论的论文则寥寥无几。”他强调:“临床基础研究并不是基础科学的纯理论研究,而是把基础科学的新成果应用于临床,把临床发现的问题带到基础科学领域,用实验研究的方法进行探索。”曾宪九教授以毕生精力为实现他的学术理念而不懈努力。然而,在迅猛发展的基础医学与临床医学之间出现了隔阂。临床医师苦于基础医学理论学习及研究设施的短缺,基础医学者却难以从临床医学入门,构成一对矛盾,这在外科尤为明显。遵循老师的教导,并且受到国外学者的启发,我想着手做一点关于严重感染临床基础研究方面的探索。我很高兴得到我的夫人潘家绮教授的赞同。她是血液科大夫,基础理论的功底比我强,在美国得州大学进修期间,曾在血液学实验室受过训练。她的加盟给了我信心和勇气。我们向医科院评审委员会提出科研基金申请,但被否决了。如果当时能给我们一个什么“励志奖”,我们很可能会“发疯”。但是,评委会凭什么要给我们优惠呢?

1992 年初,潘大夫说服主管后勤的一位副院长,在老楼绿色琉璃瓦大屋顶下的气楼里,获得一间狭小的空间,勉强摆上一张桌子、一把椅子和最小号的无菌操纵台,屋顶斜坡的最大高度允许两个人同时站着说话,看起来实验室很不像样,却让我们喜出望外。我像没有经验的导演,向一位在读的博士研究生诠释剧本。他竟然甘心和我们在一起,钻进屋檐下,认真地动手干起来。有次他兴奋地打电话告诉我,“细胞长出来了”。下午他又来电话,说:“细胞团缩,都死了。”一切得从头做起。他观察到,在肺泡吞噬细胞的炎症反应中,炎症细胞因子与内源性抗炎细胞因子共同参与和相互作用。实验不是十分复杂,开创伊始,却有一大堆困难。但这次实验却为后来的重症医学研究生教育打开了门,1992 年有 2 项研究立项,1997 年完成。这位博士生就是中华医学会重症医学分会现任主任委员邱海波教授。

外界信息进入细胞膜后细胞内将发生什么变化?以往的研究证明,胞质内转录因子将进入胞核而被活化,导致大量促炎症因子生成。我们 1997 年的研究立意在于从体外培养细胞,以获取第一手资料。结果显示在脂多糖(LPS)攻击前,对体外培养的库普弗细胞给予药物处理,可以遏制核转录因子 κB (NF- κB)的活化,抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6 和 IL-10)等的 mRNA 表达及分泌,降低实验动物的死亡率。但此项研究不涉及转录后应答的调节问题,由另一位胸外科医师博士研究生孙东旭完成。库普弗细胞培养确有难度,但他能安心在实验里认真地做好那一段工作,于 1999 年完成了课题。

然而,全身感染严重程度相似的患者,接受程度相当的加强医疗,其中只有一部分发生多器官功能衰竭(MOF),这是为什么?受 Stuber 的启发,我们 1998 年立项,选择全身感染患者及健康志愿者各 60 例,就炎症因子不同等位基因对全身感染预后可能产生的影响进行探索。博士研究生马朋林是外科医师。他可以有两种选择:接受我们的建议意味着风险;或者检索大组病历,进行回顾性分析,肯定能交出论文。他接受了这项研究,主动提出以 IL-1 家族不同等位基因以及不同基因型为研究对象,当时尚无文献报道。研究结果令人鼓舞。促炎症细胞因子基因 IL-1A 或 IL-1B 等位基因 2 与抗炎细胞因子 IL-1RN 等位基因 2 同时出现时,病死率极高(80%);但出现等位基因 1/1 基因型纯合子,则病死率为 0。论文发表在 2002 年美国 *Critical Care Medicine*。杂志编委会专为此文发表了述评。2000 年博士毕业后,马朋林应邀赴美国国立卫生研究院(NIH)做博士后研究,期满回国担任解放军第三〇九医院重症医学科主任,现在担任中国病理生理学会危重病医学分会副主任委员。

这是一个平常的故事。“全身感染诱发 MOF 的临床与基础研究”课题组,按“炎症介质反应”的理论假设进行设计,构思有片面性。虽然在全身感染和炎症因子基因多态性问题上我们能站在当年国际研究潮流的前沿,但毕竟缺乏原始创新的突破。这一系列课题由研究生组成的接力赛团队完成,人数不多,就这么几位精力充沛的年轻人,不埋怨、不发牢骚。先行者拿起接力棒,为后来者闯出前进之路,由前一段的工作引出后一段研究课题的构思。文中以上述 3 项课题为重点举例说明,其他则节略,不一一赘述。1992 年至 2002 年期间,我们把“临床基础研究模式研究严重感染”放到重点位置上,旨在按照我老师曾宪九教授的遗愿,培养危重病医学研究生进行探索,我们迈出了第一步。北京协和医院的前辈们为后来者开创了良好的传统,建立了良好的学术环境。我们和研究生们在一起,在这样的环境中,亲身实践这种研究模式,沿着前人开拓的道路,学习并体验前人的科学思维,带给我们难以想象的收获和乐趣。

严重感染在发病机制、诊断治疗等方面,仍然涉及较多的未知领域,发病率逐年增高。2012 年世界卫生组织(WHO)首次设立“世界感染日”,以引起人们的关注。为取得突破性进展,需要把基础医学研究的最新成果应用到临床研究中去,使基础科学能为患者服务。在现阶段,并不是很多人能预见研究到底有什么用。然而,我们深信曾教授的学术理念是有道理的。今天看来,转化医学同样需要一批接受基础医学与临床医学双重培养的、有创新思维、能执着实干的人才,他们不可能是一大群人。培养人才需要时间。对有志之士而言,将直面决心和耐性的挑战。“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”。

(收稿日期:2013-01-10) (本文编辑:李银平)

·专家论坛·

急诊医师应有全向思维

武秀昆

在医疗岗位中,最难干的莫过于急诊。患者多、病情重、病种杂是急诊科室的真实写照,而急诊病患的复杂性、多样性、易变性和无规律的不可确定性,也使得做好急诊工作变得异常艰难。因此,急诊医师必须一专多能,具有全向思维。

全向思维是指要同时具备或具有逻辑思维、形象思维和联想思维的能力,把正常思维、超常思维、逆向思维等有机结合起来加以运用的综合思维过程。

急诊医师要有全向思维是由于工作的特殊性和复杂性所决定的。从基本要求来讲,不是什么人都适合或能成为一名合格的急诊医师;而善于发现、善于思考、善于分析、善于总结是后天养成的基本特征和具体体现。只有具备相应的天赋和必要的“善于”才有可能成为一名合格的急诊医师。

对于急诊医师来讲,除了要有坚实的专业基础知识、掌握基本操作技能外,很重要的就是要系统学习、深刻领会毛主席的《矛盾论》和《实践论》,掌握辩证法和优选法的基本理论以及辩证唯物主义哲学的基本思想,为今后临床实践中从感性认识上升到理性认识奠定辩证施治的理论基础。

同其他行业或学科一样,急诊医疗因为不同的岗位对人员的要求也不同。对于普通医生来讲,主要在于打牢专业基础,养成良好的工作习惯,注意观察疾病演变的全过程,因为只见过蝌蚪的人很难想象青蛙是什么样子。对于高年资医生来讲,主要在于解决疑难问题,并对年轻医生做好传帮带。而对于负有重要职责的急诊科主任来讲则要求很高,他必须要同时扮演科室管理者、团队主心骨和学科带头人的多重角色,显然要具有全向思维的能力。不仅如此,科主任还要知人善用,努力做到人尽其才。

专家通常是指在某一领域长期研究并取得较大成绩的人。但真正的专家大多是一个博采众长的复合人物,往往集专业技术领域里的专家、行业管理领域里的行家、人文社会领域里的杂家于一体,其中出类拔萃者脱颖而出成为尽人皆知的“大家”。而“大家”往往具有全向思维,既能解决专业技

术方面的疑难问题,也能解决系统工程方面的复杂问题,还能解决人们尚在认识甚至难以理解的尖端问题。

就诊疗疾病而言,诊断的目的是为了有的放矢的治疗,毫无疑问对患者的判别和对病情的诊断是医疗过程中的首要问题,因为只有正确诊断才有可能正确治疗。对于那些刻不容缓的急诊病患来讲,诊断或确诊更是当务之急,问题在于很多情况下急诊患者都不能像其他科室的病患那样在就诊时按部就班地逐一检查,无法在很短的时间内为诊断提供确切的依据。在生死攸关的紧急情况下,急诊医生有时甚至就是依靠直觉来判断病情,而直觉是以已经获得的知识和累积的经验为依据的认识能力,虽未经充分逻辑推理,但从某种意义上讲就是全向思维的本能反应。

正确诊断需要两个前提:一是所收集的与病情有关的信息要全面、及时、准确;二是对所收集的信息经过分析、判断,能够科学地加以运用。诊断的过程其实就是分析推理的过程,只有知其然知其所以然,才能有表及里、有此及彼地作出正确的诊断。要充分认识到疾病表现与演变的各种势态,在分析判断的过程中有时要像数学计算那样严谨,有时还要像下棋对垒那样灵活,同时还要有所取舍——有所为有所不为,在诊断中抓住主要矛盾,在治疗中解决主要问题。

患者是医生的服务对象,疾病是医生的研究对象,而全向思维主要体现在诊断分析与判断推理上。鉴于患者的多样性与病情的多变性,面对不同的患者和不同的疾病,在诊断时要充分考虑到常见的普遍性、少见的特殊性和罕见的极端性等各种情况之可能,特别是面对复杂多变的危重病患者,尤其是多系统器官衰竭的患者在作出诊断和处置时既要符合常理,又要与众不同,把情理之中和意料之外有机结合。

有很多医生不愿意选择到急诊科室工作,原因之一就是惧怕这种复杂多变的临床挑战与临床考验。从事急诊工作的医生们应坚持学习、善于学习,特别强调要学好生理学、病理学和病理生理学,深入开展疑难、危重和死亡病案的讨论,在有可能的情况下积极参与病理解剖或尸体解剖……,更要知道求真务实、注重实践、脚踏实地、千锤百炼、活学活用、学以致用是全向思维形成的基础和基石。

(收稿日期:2013-04-22) (本文编辑:李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.07.002

作者单位:467000 河南,平顶山市急救中心 平顶山市疾病预防控制中心

通信作者:武秀昆,Email:pdsjjwxk@163.com