

• 专家论坛 •

急性虚证与脓毒症

李俊 曾瑞峰 奚小土 刘云涛 唐光华 丁邦岭

(广东省中医院, 广东 广州 510120)

中医虽无脓毒症的病名,但临床采用中西医结合治疗脓毒症可以取长补短,提高治愈率,降低病死率,达到最佳疗效^[1]。提高脓毒症疗效的前提是正确认识脓毒症的病机。我们在临床实践中发现,“急性虚证”是脓毒症的重要病机,“扶正”应贯穿于脓毒症治疗的全过程。

1 “急性虚证”是脓毒症的重要病机

1.1 脓毒症证候的经典认识:脓毒症属于中医外感热病的范畴^[2],其病因包括邪毒侵入和正气不足,病机特点为正虚毒损,本虚以正气虚为主,毒热、瘀血、痰浊壅滞血脉,气机逆乱,脏腑受损而发病。治疗以清热解毒、活血化瘀、益气养阴、扶正固脱等为法,临床上常分为 6 种证型辨证论治。

王今达教授最早提出了“三证三法”辨证论治脓毒症的主张,即毒热证采用清热解毒法,瘀血证采用活血化瘀法,急性虚证采用扶正固本法。“三证三法”奠定了中西医结合诊治脓毒症的理论基础^[1,3]。在“三证三法”中,急性虚证被认为是脓毒症的重要证型。我们认为,急诊虚证存在感受外邪、邪胜伤正致急性虚证和患者本有体虚易感,感邪后体虚情况急性加重出现急性虚证。

1.2 急性虚证贯穿于脓毒症疾病的全程

1.2.1 中医学的正邪发病观决定着脓毒症存在正气亏虚:中医学将疾病的发生以正邪关系而论。正气是机体内在的抗病能力,包括对邪气的抵御、对机体损害的修复、对阴阳失衡的调节等;而把一切对机体有损害作用的外部致病因素概称为“邪气”。在正邪交争时,机体表现为“虚实”,只要涉及到邪气致病,一定要明确正邪关系。由于有“久病必虚”的传统说法,使很多临床医生误认为“虚证”是疾病晚期才有的证候。其实,在《内经》时代,《素问·刺法论》中就明确指出“邪之所凑,其气必虚”,除了可以理解为因正气虚而感受外邪,还包含着外感邪气时,正气将因之受损。

病邪作用于人体,机体的正气抗邪,正邪相争,人体相对的阴阳平衡遭到破坏,脏腑经络、气血津液的功能紊乱,从而致病。虚人受邪正气更伤,或邪气袭人,正气受损,皆存在“其气必虚”的情况。脓毒症是外邪所致的疾病,其病理过程符合中医学正邪相争疾病认识,正气亏虚是脓毒症的基本病机。王今达教授更将“急性虚证”作为脓毒症辨证体系中三大主证之一,并且定义“急性虚证”为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^[4-5]。急性虚证作为脓毒症的“三证”之一列于毒热证与瘀血证之后。

在当前治疗脓毒症的临床实践中,重视脓毒症治疗中某个阶段的主要矛盾如“毒热”与“瘀血”,使用血必净注射液作为主要的治疗手段,但对于发病即出现甚至贯穿整个疾病过程的“急性虚证”,则不象前两证关注程度那么高。

1.2.2 急性虚证贯穿于脓毒症的全程:急性虚证是外邪入侵、伤及人体正气所致,故在疾病发生发展过程中均有不同程度的存在。在感邪之初,邪气偏盛,正气初伤;邪正相争最盛时,人体正气奋起抗邪,耗伤严重;疾病后期,邪气已衰,正气也惫。如伊蚊叮咬所致的登革热在疾病开始时即可表现为发热,伴恶寒,恶寒发热为正邪交争所致;随后体温上升至超过 39℃,表现为壮热,临床可完全表现为实证,但此时由于正邪相争激烈,正气耗伤严重,正虚已经存在。所谓“急性虚证”是急性外感性疾病时,外邪入侵,正气奋起抗邪,临床表现虽未见明显虚象,但正气已内耗,在病症上无明显虚象,而病机上已成正虚之态。登革热可发热数天,中间或有停歇,此时患者多疲惫乏力,虚象显露;及再次壮热,临床又见实证之表象。登革热后期,邪气渐去,正气耗伤严重,表现为气阴两虚之象。在一项内科脓毒症基本证候调查中,无论是一般脓毒症、严重脓毒症还是脓毒症多器官功能障碍综合征(MODS),均可表现为虚证;其中 83.6% 的患者存在虚证,表现为虚实夹杂^[6]。因此,我们认为,急性虚证是脓毒症等感受外邪所致疾病的重要证候,贯穿脓毒症发生发展的全过程;急性虚证的严重程度影响着患者预后。

2 脓毒症患者急性虚证的现代医学基础

中医学的正气具有抵御和清除内外之邪从而使机体保持健康的作用,中医学正气的作用与现代医学免疫系统的功能相似,中医学所谓的正气即现代医学的免疫功能^[7]。脓毒症患者存在急性虚证,现代医学的研究也已经证实脓毒症患者存在免疫失调,并因此而影响患者的预后。

2.1 免疫失调是脓毒症死亡的重要原因之一:脓毒症时,病原微生物进入人体,机体即启动非特异性免疫系统识别并清除病原微生物。在这个过程中,各种炎症介质生成并介导炎症反应。适度的炎症反应,既有利于病原微生物的清除,又有利于病情的恢复。如果炎症介质呈“瀑布样”释放,过度的炎症反应对机体造成不利影响,导致组织和器官功能的损伤,炎症介质的过量生成是脓毒症的主要病理过程^[8]。在脓毒症的初始阶段,以大量的促炎介质释放为主要特征,但随着病程的进展,机体可能经历了一个免疫负调控阶段,表现为淋巴细胞增殖能力下降,并呈现以辅助性 T 细胞(Th)为主的免疫反应和大量淋巴细胞凋亡等,从而使机体对病原体的易感性增加^[9]。随着抑制炎症反应的免疫抑制治疗研究的失败^[10],人们更加确信影响脓毒症患者预后的因素主要

是免疫抑制。多个临床研究发现,大部分脓毒症患者在医院后期存在着“二重感染”,包括细菌和病毒^[11]。感染的发生与机体内的免疫抑制关系密切。在严重脓毒症死亡者尸检时发现,患者存在严重的免疫抑制^[12],主要表现在脾细胞和肺上皮细胞表面 CD4、CD8、协同刺激分子受体 CD28 和人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)的表达显著减少或缺乏。即使在因脓毒症而死亡儿童尸检时也发现了免疫麻痹^[13]。

2.2 补虚祛邪可改善免疫失调,进而改善脓毒症预后:“虚则补之”,补虚即扶正。研究证实,扶正固本类中药多能促进机体免疫功能的改善,提高机体免疫功能。扶正固本类中药包括:补气类中药如人参、黄芪、党参、刺五加等;补血类中药如当归、何首乌等;滋阴类中药如枸杞子、熟地黄、天门冬等;补阳类中药如鹿茸、冬虫夏草、淫羊藿等。这些中药主要成分有皂苷类、黄酮类和多糖类等,其主要免疫作用表现为提高人体淋巴细胞转化率、吞噬细胞的吞噬功能、抗体形成,诱生多种细胞因子的能力等^[14]。研究表明,人参多糖是人参的主要成分,人参多糖可以减轻创伤所致脓毒症患者的炎症反应,改善免疫功能,缩短机械通气和升压药物的使用时间^[15]。研究表明,黄芪注射液对脓毒症的免疫反应、炎症因子具有调节作用^[16-17]。参麦注射液可以使肝、肾、肺组织超氧化物歧化酶(SOD)活性增强,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平下降,从而保护肝、肾功能;同时还可显著降低早期脓毒症患者心肌酶谱水平,在一定程度上对脓毒症患者心功能起到保护作用^[18]。补中益气汤以甘温之剂来补脾胃、升阳气^[19],同样具有平衡 Th1/Th2 的作用。具有扶正作用的中药复方制剂可改善严重脓毒症患者的免疫功能^[20]。以上研究均提示,脓毒症过程中的扶正治疗能改善患者的免疫功能,提高脓毒症的治疗效果,阻断其发展。

在认识到脓毒症后期存在免疫麻痹的问题后,某些确定可以增强免疫功能的药物如粒/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 γ -干扰素(IFN- γ)、胸腺肽 α_1 (T α_1)等的动物实验和临床研究也相继开展。动物实验证实,GM-CSF可增加脓毒症大鼠循环中免疫细胞 mHLA-AD 的表达和炎性介质的生成^[21]。临床研究也证实,GM-CSF 可以增加脓毒症患者感染灶的清除,在免疫麻痹患者中疗效更好^[22]。

3 结 语

纵观脓毒症的发生发展和转归,急性虚证贯穿始终,因此,在辨证施治方面,除对“三证”中的“虚证”需扶正固本外,扶正治疗应同时应用于“热证”及“瘀证”为主要证候表现阶段的患者,即使在脓毒症某一阶段表现为热、毒、瘀的情况下,就应同时使用扶正中药,如毒热证时热毒耗气伤阴,需益气护阴;瘀血证时气血受伤,化瘀的同时需补气养血。也可将脓毒症根据正气亏虚的程度分为早、中、晚三期辨证施治。脓毒症早期以祛邪为主,兼而补之,先安未受邪之地;清热时兼顾益气养阴,勿发汗太过而加重气阴耗伤。脓毒症中期邪气壅盛,正气已虚,扶正祛邪不可偏颇,此时根据气血阴阳亏虚的主次,在攻邪的同时,或补气或养阴或养血或温阳,或气血双补或阴阳兼顾。脓毒症后期或进入 MODS 时,脏真已亏,强调大补元气,重在脾肾。

脓毒症属于外邪入侵体内,正邪相争贯穿了疾病全程,疾病的不同阶段主要矛盾有别,但“早期扶正,积极扶正”可能有助于截断脓毒症恶化为重症或出现 MODS,是中医治病思想在感染性疾病中的具体应用。

参考文献

- [1] 李银平.从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):7-9.
- [2] 罗翌.急救医学[M].北京:人民卫生出版社,2012:45-55.
- [3] 王今达,李志军,李银平.从“三证三法”辨证论治脓毒症[J].中华危重病急救医学,2006,18(11):643-644.
- [4] 岑永庄.中风急性虚证的诊治及其意义[J].中国中医药信息杂志,1998,5(7):8-9.
- [5] 张畔,崔乃杰,王兵,等.多脏器功能障碍综合征中急性虚证的表现及治疗对策[J].中医杂志,2007,48(2):163-165.
- [6] 谢东平,韩云,李芳,等.内科脓毒症基本证候要素的分布特点[J].福建中医药,2011,42(3):5-6,18.
- [7] 肖静云.免疫与正邪学说关系浅释[J].长春中医学院学报,2004,20(2):6.
- [8] Bone RC, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS[J]. Crit Care Med, 1996, 24(7):1125-1128.
- [9] 栾樱译,姚咏明.脓毒症中免疫负调控途径的研究进展[J].中国病理生理杂志,2011,27(3):616-619,624.
- [10] Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(11):1154-1162.
- [11] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients[J]. JAMA, 2008, 300(4):413-422.
- [12] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. JAMA, 2011, 306(23):2594-2605.
- [13] Felmet KA, Hall MW, Clark RS, et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure[J]. J Immunol, 2005, 174(6):3765-3772.
- [14] 李卫中.扶正固本类中药的免疫作用[J].按摩与康复医学(上旬刊),2012,(10):57-59.
- [15] 瞿星光,张朝晖,周刚,等.人参多糖对创伤脓毒症患者免疫功能和细胞因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2011,20(23):2866-2868.
- [16] 陈扬波,张庚,胡马洪,等.黄芪注射液对脓毒症患者免疫功能的影响[J].中国中医急症,2008,17(12):1699-1701,1716.
- [17] 胡雪珍,卢中秋,李志涛,等.黄芪注射液对脓毒症患者心肌损伤干预作用的观察[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(6):346-348.
- [18] 黄增峰,陈如康,黄学仄,等.参麦注射液对脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(5):282-284.
- [19] 杨季菱.补中益气汤影响 Th1/Th2 平衡的疗效研究[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(2):24-24.
- [20] 郑宋明,叶一萍,邱泽亮,等.益气温阳法对严重脓毒症免疫功能的影响[J].浙江中医杂志,2012,47(12):868-869.
- [21] Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(7):533-544.
- [22] Bo L, Wang F, Zhu J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis[J]. Crit Care, 2011, 15(1):R58.

(收稿日期:2015-03-15)

(本文编辑:李银平)