

弘扬“三衰”抢救精神 践行“四证四法”防治脓毒症

冯志乔¹ 李银平² 李志军³

¹天津红日药业股份有限公司,天津 300170; ²天津市天津医院,天津 300050; ³天津市第一中心医院,天津 300192

通信作者:李志军, Email: doctorzhijun@aliyun.com

【摘要】 20 世纪 70 年代,急危重症领域奠基人王今达教授创建了全国首个中西医结合急性“三衰”抢救研究室,对脓毒症等危重病开展了中西医结合临床基础系统研究。在“三衰”抢救精神的指引下,确立了治疗急危重症的“四证四法”(即毒热证和清热解毒法、血瘀证和活血化瘀法、急性虚证和扶正固本法、阳明腑实证和通里攻下法)中医治则,为有效防治脓毒症提供了新的治疗策略。弘扬“三衰”抢救精神,践行“四证四法”治疗策略,突破西医治疗瓶颈,是有中国特色的防治脓毒症的新思路。

【关键词】 脓毒症; “三衰”抢救精神; 四证四法; 血必净

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.003

Development of "three failures" rescue spirit and "four syndromes and four methods" practice for prevention and treatment of sepsis Feng Zhiqiao¹, Li Yinping², Li Zhijun³

¹Tianjin HongRi Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300170, China; ²Tianjin Hospital, Tianjin 300050, China; ³Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Li Zhijun, Email: doctorzhijun@aliyun.com

【Abstract】 In the 1970s, Professor Wang Jinda, the founder of the field of acute and severe diseases, established the first integrated traditional Chinese and Western medicine "three failure" rescue laboratory in China, and carried out the clinical basic system research of integrated traditional Chinese and Western medicine on sepsis and other critical diseases. Under the guidance of the "three failure" rescue spirit, the "four syndromes and four methods" (including toxic heat syndrome and clearing away heat and resolving toxin, blood stasis syndrome and promoting blood circulation and removing blood stasis, acute deficiency syndrome and supporting the healthy energy and securing the root, yang ming bowl repletion syndrome and free the interior and offensive precipitation methods) of traditional Chinese medicine (TCM) therapeutic principles for acute serious diseases were formed in order to provide a new therapeutic strategy for the effective prevention and treatment of sepsis, etc. Carrying forward the "three failures" rescue spirit, practicing the treatment strategy of "four syndromes and four methods" and breaking through the bottleneck in Western medicine treatment of acute severe diseases are the new ideas for the prevention and treatment of sepsis with Chinese characteristics.

【Key words】 Sepsis; "Three failure" rescue spirit; Four syndromes and four methods; Xuebijing

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.003

脓毒症(Sepsis)在临床中较为常见,定义为由严重感染导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒症属于急危重病,发病率高,是全球主要的死亡原因之一^[1]。目前的研究显示,没有一项治疗措施能真正改善脓毒症患者的预后。当前,针对脓毒症的治疗措施主要为抗感染药物的使用、感染源控制及液体复苏等。很多改善脓毒症预后的研究均以失败告终^[2]。

20 世纪 70 年代,我国危重病急救医学奠基人王今达教授以极大的魄力创建了全国第一个中西医结合急性“三衰”抢救研究室,对急危重病患者的共同病理转归——脓毒症、弥散性血管内凝血(DIC)、感染性多器官衰竭等开展了中西医结合临床基础系统研究。在“三衰”(心脏、肺脏、肾脏衰竭)抢救精神的指引下,确定了中西医结合治疗急危重病的指导思想,经过近 30 年研究,逐渐总结出中西医结合治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征(MODS)的理论体系,提出“菌毒炎并治”和“四证四法”(即毒热

证和清热解毒法、血瘀证和活血化瘀法、急性虚证和扶正固本法、阳明腑实证和通里攻下法)辨证治疗新策略,为临床脓毒症和 MODS 的防治指明了方向。因此,弘扬“三衰”抢救精神,努力践行“四证四法”治疗策略,才能突破西医治疗瓶颈,形成有中国特色的防治脓毒症新思路。

1 “三衰”抢救精神的实质

1974 年,王今达教授锐意创新,率先将世界领先的急救医学引入中国,并开始将中医应用于急救医学,创建了我国第一个急救医学研究机构——天津市第一中心医院急性“三衰”抢救研究室,并建立了我国第一个重症监护病房(ICU),配备 14 张病床以及比较齐全的抢救设备。将中医学与现代急救医学理论知识互相融合,探索救治急危重病患者的中西医结合策略,这一举措促进了我国中西医结合危重病急救医学事业的快速发展。

“三衰”抢救精神的实质是敢于面对挑战与风

险,勇于突破死亡禁区,即在 20 世纪 70 年代被西方医学称为死亡红线,病死率为 100% 的“三脏衰”,创造生命救治的奇迹,靠的是“中国办法”与“中国方案”。“三衰”抢救精神的精髓在于坚持中西医结合治疗急危重病,即中医和西医相互融合,寻找西医的治疗瓶颈,将中医的优势加入,从而提高急危重病的治愈率,降低病死率。充分借助西医的优势(如生命支持系统),20 世纪 70 年代的“三衰”抢救室先后引进了德国的呼吸机、美国 900B 呼吸机、平板透析机、Swan-Ganz 导管及心电监护仪等设备。在充分借助西医优势资源的基础上,寻找发现西医治疗的瓶颈,实现治疗急危重症的突破。

2 突破治疗瓶颈,“四证四法”治疗脓毒症

2.1 脓毒症“炎症风暴”启动“凝血风暴”:脓毒症的特点是宿主对感染的反应失调,当病原体高度保守的病原相关分子模式(PAMP)被固有免疫细胞上的模式识别受体(PRR)识别时,就会出现一种对感染作出反应的免疫激活途径^[3]。这种相互作用通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)和中性粒细胞来触发促炎和抗炎介质的释放。细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8)等]可引起中性粒细胞-内皮细胞黏附,激活补体和凝血级联反应,进一步导致微血栓的产生^[4]。一系列动物实验已经证实,在注射脂多糖(LPS)后,可先后观察到血小板肿胀变形、血栓素A₂(TXA₂)升高、血小板局部黏附聚集、微循环障碍、微血管内大量微血栓形成、休克、组织细胞损伤、动物死亡^[5]。基础研究表明,LPS诱导细胞因子释放,导致血管内皮损伤,进一步导致凝血功能障碍,毛细血管内微血栓形成,引起DIC,最终导致多器官功能障碍,引发脓毒症。

分析脓毒症的发病机制,结合“四证四法”理论,脓毒症实质上是从“毒热证”(即“炎症风暴”)到“血瘀证”(即“凝血风暴”),最后到“急性虚证”(休克、多器官功能障碍)的过程。其中从“毒热证”向“血瘀证”的过渡,即是否激活凝血系统,对于脓毒症的发生发展及其严重程度至关重要。一旦发生凝血功能障碍,极易进展为“急性虚证”,造成患者死亡。因此,截断“毒热证”向“血瘀证”转化是治疗脓毒症的关键,“血瘀证”也是脓毒症最为重要的证型,可谓脓毒症进展的分水岭。

应用“四证四法”理论,及时截断和扭转脓毒症进程至关重要。在毒热证期,应尽早使用、重用清热解毒类药物,及时控制病情进展。在毒热证后期,

可能出现向血瘀证的转化,应及时使用凉血破瘀药物(如血必净注射液),可以阻断病势,防止热证向瘀证的转化。血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归五味中药组成,具有活血化瘀、舒通络脉和溃散毒邪的功效,通过抑制TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8和IL-17等促炎因子及晚期炎症介质高迁移率族蛋白1(HMGB1)的表达,抑制Toll样受体4(TLR4)-NF- κ B通路的激活,发挥抗炎作用^[6-11]。有证据表明,在西医常规治疗的前提下,及早应用血必净注射液可防止脓毒症的发生发展,减轻病情严重程度和改善预后^[12]。

2.2 脓毒性休克与多器官功能障碍:脓毒性休克与多器官功能衰竭(MOF)的高病死率被称为“死亡红线”,令临床医生谈虎色变。循其中医辨证,属于“四证四法”理论中的“急性虚证”范畴。急性虚证是各种病因导致的阴阳、气血、脏器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、病死率高等特点。脓毒症发展至脓毒性休克、多器官功能障碍时的急性虚证的特点为本虚标实,它的发生可能与机体出现免疫抑制状态相关。临床表现多有面色苍白、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抗原DR(HLA-DR)表达下降、辅助性T淋巴细胞1(Th1)/Th2比例下降^[13]。根据急性虚证的特点,应用“扶正固本法”治疗,代表方剂为补阳还五汤及独参汤等。应用扶正固本法治疗,可明显恢复Th1/Th2比例,升高HLA-DR水平,改善多器官功能障碍患者的免疫抑制状态,促进机体康复。

2.3 多器官功能障碍并发鼓肠,即“中毒性肠麻痹”:严重创伤后由于机体出现应激反应引发肠黏膜屏障功能受损,导致肠源性内毒素血症和菌群移位,激活细胞因子释放,引发全身炎症反应综合征(SIRS)和MODS^[14]。临床表现为腹胀、呕吐、无排便排气、肠鸣音减弱或消失等,中医对此辨证为“阳明腑实证”。在西医尚无有效治疗方法的情况下,吴咸中院士和王今达教授提出了针对阳明腑实证的通里攻下法,作为“三证三法”的补充,称之为“四证四法”。通里攻下法的代表方剂为凉膈散^[15]和大承气汤^[14],可显著改善MODS患者的肠道功能,纠正免疫失衡状态,抑制过度的炎症反应,同时缓解机体的免疫麻痹^[13]。

3 血必净治疗脓毒症,彰显中西医结合治疗特色

在脓毒症的临床救治中,以“四证四法”辨证施治策略为理论指导研发而成的血必净注射液得到了临床呼吸和危重病专家的广泛认可。多项循证医

学研究证实血必净注射液在脓毒症治疗中的突出疗效:①血必净注射液联合常规治疗脓毒症可以显著降低患者的 28 d 病死率、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、体温、白细胞计数等指标,且无明显不良反应^[12];②一项纳入 710 例重症社区获得性肺炎合并脓毒症患者的双盲、随机对照研究显示,血必净注射液可显著降低 28 d 病死率,提高肺炎严重指数 (PSI) 风险评级改善率,缩短平均机械通气时间和 ICU 住院时间,该研究结果在国际重症医学权威期刊 *Critical Care Medicine* 发表^[16]。新型冠状病毒肺炎 (新冠肺炎) 疫情期间,由钟南山院士组织开展的探索血必净注射液治疗新冠肺炎的体外实验研究证实,血必净能保护细胞并预防病毒诱发的细胞凋亡,降低菌斑的平均大小和数量,且呈剂量依赖性^[17],临床证据显示能够降低重型新冠肺炎患者的病死率。从以“四证四法”理论体系为依据,到循证医学证据的支撑,血必净注射液治疗脓毒症可谓中西医结合治疗脓毒症的点睛之作。

4 结 语

2017 年,世界卫生组织宣布,加强脓毒症的预防、识别和治疗,是全球卫生事业的重中之重。在西医界目前仍然缺乏对脓毒症有针对性的临床治疗方法。许多在动物实验中有效的脓毒症治疗药物用于临床后都以失败告终。而我国中医学却成为治疗脓毒症的一把利刃。疾病的发生大部分是由于病原体的入侵,机体与之对抗时出现的一种自身反应状态,由于机体自身稳态被打破,不能自行痊愈,疾病随之发生。中医作为一种朴素的唯物主义哲学,以人为研究主体,主要针对机体对疾病的反应状态,无论何种病原体,只要机体的反应一致,都可以使用相同的中医治法,这就是“四证四法”治疗策略能够应对各种急危重病的生命力所在。广大医生同道应在借助西医优势的基础上,弘扬“三衰”抢救精神,依托“四证四法”辨证治疗脓毒症,发挥中西医结合特色优势,提高中国脓毒症的治疗水平,为脓毒症的诊疗策略贡献“中国智慧”,提供“中国方案”。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [2] Grimaldi D, Vincent JL. Clinical trial research in focus: rethinking trials in sepsis [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (8): 610–611. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30268-0.
- [3] Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response [J]. *J Innate Immun*, 2014, 6 (3): 272–283. DOI: 10.1159/000358835.
- [4] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (2): 138–150. DOI: 10.1056/

- NEJMra021333.
- [5] 吴咸中,张伯礼,王正国,等.王今达学术思想研究[M].天津:天津科技翻译出版有限公司,2013:93–98.
Wu XZ, Zhang BL, Wang ZG, et al. Research on Wang Jinda's academic thoughts [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Translation Publishing Co., Ltd., 2013: 93–98.
- [6] 欧娅,黄耀星,苏伟,等.血必净注射液对 SAP 大鼠 TLR4 信号通路介导肠黏膜屏障功能障碍的影响[J].广州医药,2019,50 (3): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2019.03.001.
Ou Y, Huang YX, Su W, et al. Mechanisms of Xuebijing injection in intervening intestinal mucosal barrier dysfunction in SAP rats [J]. *Guangzhou Med J*, 2019, 50 (3): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2019.03.001.
- [7] 卢文静,李伟哲,王鑫,等.百草枯中毒大鼠肺组织中 TNF- α 、TGF- β 1、IL-13 的表达及血必净注射液干预的作用[J].现代中西医结合杂志,2019,28 (32): 3567–3571. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.32.008.
Lu WJ, Li WZ, Wang X, et al. Expression of TNF- α , TGF- β 1, IL-13 in lung tissue of rats with paraquat poisoning and intervention of Xuebijing injection [J]. *Mod J Integr Trad Chin West Med*, 2019, 28 (32): 3567–3571. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.32.008.
- [8] 孙梦杰,屠亚茹,欧阳慧子,等.血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 表达的影响[J].天津中医药大学学报,2018,37 (1): 13–15. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.04.
Sun MJ, Tu YR, Ouyang HZ, et al. Effect of treatment with Xuebijing injection and its pharmacokinetics markers on serum inflammatory factor include TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 and IL-10 in rats with sepsis [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2018, 37 (1): 13–15. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.04.
- [9] 赵士兵,汪华学,郑胜永,等.脓毒症大鼠血清高迁移率族蛋白 B1 的变化规律及血必净的干预效果研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34 (6): 739–744. DOI: 10.7661/CJIM.2014.06.0739.
Zhao SB, Wang HX, Zheng SY, et al. Study on the changes of serum high mobility group protein B1 in sepsis rats and the intervention effect of Xuebijing [J]. *Chin J Integr Tradit Western Med*, 2014, 34 (6): 739–744. DOI: 10.7661/CJIM.2014.06.0739.
- [10] 赵露茜,朱国栋,张靖轩,等.脓毒症大鼠 IL-6、TNF- α 、TH 水平和 D2 活性变化及血必净注射液的干预研究[J].实用医学杂志,2018,34 (16): 2670–2674. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.009.
Zhao LQ, Zhu GD, Zhang JX, et al. The changes and the intervening effects of Xuebijing on cell factors, TH and type 2 deiodinase levels in septic rats [J]. *J Pract Med*, 2018, 34 (16): 2670–2674. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.009.
- [11] Wang Q, Wu X, Tong X, et al. Xuebijing ameliorates sepsis-induced lung injury by downregulating HMGB1 and RAGE expressions in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 860259. DOI: 10.1155/2015/860259.
- [12] Li C, Wang P, Zhang L, et al. Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 512–521. DOI: 10.1016/j.jep.2018.05.043.
- [13] 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 (1): 58–61. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.01.023.
Wang B, Zhang P. Relationship between acute asthenia syndrome and 1/2 balance of accessory T lymphocytes in multiple organ dysfunction syndrome and treatment strategies [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2005, 12 (1): 58–61. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.01.023.
- [14] 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 (1): 12–15. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2003.01.012.
Cui KL, Cao SH, Wang JD. Effective study of Dachengqi decoction on multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2003, 10 (1): 12–15. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2003.01.012.
- [15] 陈莉,王东强,李志军,等.中西医结合四联疗法治疗麻痹性肠梗阻的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24 (1): 36–39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.012.
Chen L, Wang DQ, Li ZJ, et al. An observation on clinical effect of quadruple therapy of integrated traditional Chinese and Western medicine for treatment of paralytic ileus [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 36–39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.012.
- [16] Song Y, Yao C, Yao Y, et al. Xuebijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (9): e735–e743. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003842.
- [17] Ma Q, Qiu M, Zhou H, et al. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBj) in adults with severe or critical Corona Virus Disease 2019 and the inhibitory effect of XBj against SARS-CoV-2 [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105073. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105073.

(收稿日期:2021-01-27)