

# 论中医扶正祛邪法则在调控和诱导 全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征平衡中的应用

马超英, 耿 耘

(西南交通大学药学院, 四川 峨眉山 614202)

【关键词】 扶正祛邪法则; 全身炎症反应综合征; 代偿性抗炎反应综合征; 细胞因子; 平衡

中图分类号: R242 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)01-0003-03

全身炎症反应综合征(SIRS)所导致的多器官功能障碍综合征(MODS)是危重病的严重并发症,为重症监护治疗病房(ICU)的首要死亡原因,约占 50%~80%。从 MODS 的最早命名至今近 30 年,国内外对这一综合征进行了不懈的探讨,对其发病机制的认识日渐深化,新的治疗方法也不断出现,但疗效一直不完全令人满意,病死率仍较高<sup>[1,2]</sup>,因此,研究和探讨 MODS 的有效治疗方法,已成为急救医学亟待攻克的难题。

## 1 关于 SIRS 和 MODS 的发病机制

关于 SIRS 和 MODS 的发病机制尚不完全清楚,但随着研究的深入,对 MODS 时机体的病理生理变化正在逐渐明了。有关 MODS 的发病机制主要有如下几种学说:①肠道学说<sup>[3]</sup>:大量研究证实,肠道血液供应极为脆弱,各种 MODS 诱因均可引起肠道缺血、肠黏膜屏障损伤,肠道内细菌过度生长,机体抵抗力下降,使正常情况下不能进入机体血液循环的细菌、内毒素移位入血,导致 MODS。②炎症介质学说<sup>[4]</sup>:引起 MODS 发病的感染或非感染因素均可诱导大量的炎症介质分泌、释放,这些炎症介质包括细胞因子、血小板活化因子(PAF)、血栓素 A(TXA)、补体、自由基、内毒素等,其中白细胞介素(IL)-1~13 和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子备受人们关注。这些炎症介质的过度释放介导了器官功能损伤。③SIRS/代偿性抗炎反应综合征(CARS)学说<sup>[5]</sup>:1991 年,美国胸科医师学会与危重病医学学会联合会(ACCP/SCCM)提出“SIRS”这一概念,指出外界打击可以引起 SIRS,轻度的 SIRS 对机体有保护作用,过度的 SIRS 可导致 MODS。参与 SIRS 反应的主要是上述炎症介质。1997 年, Bone<sup>[5]</sup>提出 CARS 理论,指出几乎在 SIRS 发生的同时,机体就释放内源性抗炎介质,以防过度的 SIRS 破坏组织细胞,并限制 SIRS 在机体容许的范围内。CARS 包括 IL-4、IL-10、IL-11、可溶性 TNF 受体、IL-1 受体拮抗剂等。SIRS/CARS 平衡,机体就不会出现损害;SIRS>CARS,可出现休克、器官损害;SIRS<CARS,则出现免疫抑制。无论哪种失衡均可导致 MODS。这种新的发病学说的提出,使 MODS 的研究进入了一个新的时代。

目前实验室和临床对多器官功能衰竭(MOF)防治的主要措施均是基于这样一个假设:MODS 是由一种或几种破坏性物质或因素过度引起的,只需将这一种或几种破坏性物质找出来并拮抗其作用,就可以有效地防治 MODS。尽管拮抗的手段各异,20 年过去了,MODS 的发病率与病死率并没有明显下降。这引起了国内不少有识之士对以上假设的困惑<sup>[6]</sup>:是拮抗的对象有误,拮抗的手段不对,还是本来拮抗的策略就不完善?是一如既往地寻找新的拮抗对象和手段,还是冷静反思,另辟蹊径?近年的 SIRS/CARS 学说给了我们一个启示:SIRS/CARS 学说表明,SIRS 本质是机体针对外界损伤因素的保护性反应,可以对抗损伤,促进机体恢复,只有在 SIRS>CARS 时,才会导致 MODS。上述抑制或拮抗炎症介质的方法也抑制了 SIRS 反应。从 SIRS/CARS 平衡的角度来看,这种盲目抑制 SIRS 的策略至少有如下几点不妥:首先,抑制了 SIRS 抗损伤作用;其次,当 SIRS=CARS 或 SIRS<CARS 时,抑制 SIRS 显然会导致或加重 SIRS/CARS 失衡,从而导致或加重免疫抑制,后者同样会导致 MODS;再次,即使是 SIRS>CARS,对 SIRS 的抑制应以何种程度为限?过度抑制 SIRS 同样会导致 SIRS<CARS。引起 MODS 的 SIRS/CARS 反应模式至少有两种:SIRS>CARS 和 SIRS<CARS,而且参与 SIRS/CARS 反应的炎症介质种类繁多,即便是同样的 SIRS>CARS 和 SIRS<CARS,其参与的炎症介质和具体的炎症介质变化亦会有所不同,亦即临床 SIRS/CARS 反应模式并

作者简介:马超英(1958-),男(汉族),山西黎城人,医学硕士,教授,副主任医师,主要从事中医药现代化的基础研究。

不是一成不变的。因此,盲目的不加选择的拮抗,显然不能有效地防治 MODS,专注于拮抗有可能使我们的思路进入死胡同。然而,从目前研究现状看,西医主要是从“拮抗”SIRS 来着手防治 MODS<sup>[2]</sup>;而中医多是从清热解毒、通腑攻下的方法来防治 MODS,很少有人从“扶正”的思路来考虑本病的防治<sup>[7]</sup>。

## 2 从中医学的观点来看 MODS 的防治

SIRS/CARS 学说使人们对 MODS 有了一个全新的概念。SIRS/CARS 构成了矛盾的两个方面,它们相互依赖、相互斗争、互相消长,这与中医学中阴阳学说和正邪学说不谋而合!可以认为,机体在受到各种致病因素(邪气)的打击后,产生一系列的炎症反应(SIRS),同时机体也产生了一系列抗炎症反应(CARS),前者与中医学中的“邪气亢盛伤正”相吻合,后者与中医学中的“正气奋起抗邪”似乎相一致。SIRS 与 CARS 的斗争贯穿始终,并可能导致 MODS。中医学认为,正邪斗争的消长盛衰决定着疾病的发生、发展变化及其转归。因而,治病的一个基本原则就在于扶助正气、祛除邪气,使机体的阴阳平衡。在具体运用时,原则有三:其一是虚证宜扶正,实证宜祛邪。其二是根据邪正盛衰及其在疾病过程中矛盾斗争的地位,决定其运用方式的先后与主次,即:①以扶正为主,佐以祛邪,适用于以正虚为主的虚实夹杂证;②以祛邪为主,佐以扶正,适用于以邪实为主的虚实夹杂证;③先祛邪后扶正,适用于邪盛为主、兼扶正反会助邪,或虽有正虚但尚能耐攻者,或正虚不甚、邪势方张者;④先扶正后祛邪,适用于正虚为主、机体不能耐攻者,或病情甚虚甚实,而病邪胶固不易扩散者。危重病多数情况下,SIRS 是矛盾的主要方面,在一定条件下 CARS 也可上升为矛盾的主要方面,即临床所观察到的免疫抑制现象。此前,人们的研究多限于 SIRS,认为只有 SIRS 才是 MODS 的罪魁祸首;而对 CARS,虽然人们早已注意到 MODS 中的免疫抑制现象,但未引起足够的重视<sup>[8]</sup>。近年针对 SIRS 的一些抗炎措施,包括激素、内毒素单克隆抗体、TNF- $\alpha$  单克隆抗体等炎症介质拮抗剂在临床试验中相继失败,有的试验甚至显示有害作用<sup>[9]</sup>,说明忽视 CARS 占优势时的免疫功能低下状态,同样不能取得满意的疗效。因此,从整体上把握 SIRS/CARS,我们更应关注的是诱导 SIRS/CARS 平衡,而非简单的抑制与促进。

我们在多年从事的危重病研究中发现,SIRS/MODS 虽然可以出现在多种危重病中,但从临床来看,更多见于中医外感热病的极期<sup>[10-17]</sup>,此时患者多表现为热毒炽盛,临床可见高热、烦渴、便秘、脉数等症,此时 SIRS/CARS 尚未失衡,而多以 SIRS 为主;若进一步发展,热毒深入,内陷脏腑,扰乱神明,气阴大伤,可见高热、躁扰、脉细数,甚则神昏脉微、内闭外脱,其病机为热毒猖獗而内陷,正气抗邪乏力,此时多表现为 SIRS/CARS 失衡;热毒内陷脏腑,一方面可进一步损伤正气,气虚则无以行血,而血流瘀滞,瘀毒内生;另一方面脏腑功能失调,尤其是腑气不通,浊邪不得排泄,内生之瘀毒、浊邪与外来之热毒相互交结,又进一步导致阴液和元气大量耗伤,致使脏腑功能严重失调、气血逆乱,其表现为邪毒猖獗为主者,多属 SIRS>CARS;表现为正气不支为主者,则多属 SIRS<CARS。而不管是 SIRS>CARS 抑或 SIRS<CARS,其病机都不外“热、瘀、闭、脱”四端。因此,我们认为,热毒炽盛、瘀热内结、气阴大亏是 SIRS/CARS 失衡的基本病理<sup>[18,19]</sup>,它们互为因果,恶性循环,是导致 MODS 的根本原因,而以益气养阴、泻热通瘀为主的扶正祛邪法则可能是调整 SIRS/CARS 失衡的有效方法。

中医学更注重从整体上把握疾病,恢复机体平衡,主张辨证而治。近年研究证实,中医清热解毒法和养阴增液法有较强的拮抗炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的作用;活血化瘀法有明显恢复血管舒缩活性介质和凝血纤溶系统平衡的作用<sup>[20,21]</sup>;而泻热通瘀类方剂及大黄有明显改善肠道血循环、保护肠屏障的作用,并对巨噬细胞免疫活性有双向调节作用,能够使 MODS 病死率显著降低<sup>[22-24]</sup>。益气养阴类方药如参麦注射液能显著改善 MODS 患者血压和通气功能,降低促细胞凋亡因子 Bax,升高抗细胞凋亡因子 Bcl-2,抑制肺组织细胞凋亡<sup>[25,26]</sup>。由此可见,中医益气养阴、泻热通瘀为主的扶正祛邪法则在 MODS 的运用是有充分依据的。

因此,我们认为,以中医邪正理论为指导,运用中医温病学说,通过制作不同的 MODS 动物模型,针对 MODS 不同阶段所表现出来的中医热瘀互结、气阴欲脱“证”,采用相应的泻热通瘀、益气养阴(可选用代表方药)的方法来模拟防治,通过检测调控凋亡的基因,观察炎症因子、免疫细胞凋亡和免疫功能状态的变化,来调整和诱导 SIRS/CARS 平衡以防治 MODS,并探讨其作用机制,有较大的研究意义。它不仅能为中医药和中西医结合抗 MODS 探索一条新路子和新方法,也为中医益气养阴、泻热通瘀等治法在本征的临床应用提供实验依据,为进一步研究和开发抗 MODS 中药新制剂奠定基础。其研究的进展,不仅可使各科 MODS 患者得到更加合理的治疗、居高不下的病死率有望下降,而且可为我国中西医结合急诊学科的建立起到示范

作用,为祖国医学的发展和世界急诊医学的发展作出更大的贡献。

### 参考文献:

- (1)沈戈,江观玉.新世纪国内 SIRS 和 MODS 防治研究的反思与展望[J].中国危重病急救医学,2001,13:520-522.
- (2)王今达.脓毒症;感染性 MODS 的预防[J].中国危重病急救医学,1999,11:453-455.
- (3)金丽娟.多系统器官衰竭 [M] // 王迪涛.病理生理学.北京:人民卫生出版社,1994:744-756.
- (4)Deitch E A. Multiple organ failure[J]. Ann Surg,1992,216:117-134.
- (5)Bone R C. Sepsis; a new hypothesis for pathogenesis of the disease process[J]. Chest,1997,112:234-243.
- (6)尹晓林,尹红英.“堵”与“导”——多器官衰竭防治的困惑[J].医学与哲学,2000,21:36-37.
- (7)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.
- (8)Eidelmsn L A, Pizov R, Spnmg C L. New therapeutic approaches in sepsis, a critical review[J]. Intensive Care Med, 1995, 21, suppl 2: s269-272.
- (9)Kox W J, Bone R C, Krausch D, et al. Interferon gamma-1 $\beta$  in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome: a new approach, proof of principle[J]. Arch Intern Med, 1997, 157:389-393.
- (10)马超英,章韵,耿耘.牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠自由基和肿瘤坏死因子的影响[J].江西中医学院学报,2003,15:64-66.
- (11)马超英,耿耘,陈玉英,等.牛珀至宝丹与 IGY 对内毒素休克大鼠 IL-1、IL-10 的影响[J].四川中医,2003,21:22-24.
- (12)耿耘,卫敏,马超英,等.泻热通瘀、逐水扶正法对 ARDS 大鼠 Fas 和 Fas-L 表达的影响[J].四川中医,2005,23:13-15.
- (13)耿耘,王宁,卫敏,等.加减陷胸桃承汤合参麦针对 ARDS 大鼠肺组织形态学的影响[J].上海中医药杂志,2004,38:33-35.
- (14)马超英,江光明,万兰清,等.717 复方制剂对小白鼠盲肠结扎穿孔术后所致感染性休克的影响[J].中国危重病急救医学,1996,8:10-11.
- (15)耿耘,马超英,肖诚,等.牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血液流变学的影响[J].中国危重病急救医学,1997,9:715-717.
- (16)马超英,耿耘,彭仁才,等.牛珀至宝丹拮抗内毒素的实验研究[J].中国危重病急救医学,1999,11:559-560.
- (17)王开富,杨光,李鸣真,等.牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠溶酶体的保护作用[J].中国危重病急救医学,1997,9:713-715.
- (18)马超英,耿耘,朱力平,等.中西医结合救治流行性出血热重度休克 25 例临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,1995,2:3-5.
- (19)万兰清,马超英,耿耘,等.开闭固脱法为主治疗流行性出血热休克 100 例临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,1996,3:151-154.
- (20)徐丽君,陆付耳,王开富,等.3 种温病治法制剂对家兔内毒素血症治疗效果的比较[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9:132-134.
- (21)邹欣,陆付耳,徐胜豪,等.3 种温病治法制剂改善内毒素血症大鼠生存率的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9:253-255.
- (22)解基良,张志亮,吴威中.承气方剂对肠屏障功能保护作用的实验研究[J].中国中西医结合外科杂志,2002,8:189-191.
- (23)向小卫,汤彦,雷明慧,等.大黄防治多器官功能不全综合征疗效观察[J].临床急诊杂志,2004,5:11-12.
- (24)杨文修,王辉,刘曼,等.大承气汤和大黄对巨噬细胞免疫活性的双向调节作用[J].天津中医药,2004,21:53-57.
- (25)赵玉娟,张伟龙,吴胜群.参麦注射液对多脏器功能失常综合征患者生命体征影响的观察[J].临床荟萃,2000,15:704-705.
- (26)马超英,肖诚,卫敏,等.泻热通瘀、逐水扶正法对 ARDS 大鼠 Bas 和 Bcl-2 表达的影响[J].中国中医基础杂志,2005,116-117.

(收稿日期:2005-04-26 修回日期:2005-11-22)

(本文编辑:李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 欢迎订阅 2006 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2006 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:7.8 元/期,全年 93.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM《MEDLINE》、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”和“em120.com 危重病急救在线”。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。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(期刊编辑部)