· 专题论坛 ·

“三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展

李志军[1], 任新生[1], 李银平[2], 沈中阳[1]

（1. 天津市第一中心医院王今达学术思想研究室 天津市中西医结合学会急救专业委员会，天津 300192；2. 中国中西医结合急救杂志社，天津 300050）

【关键词】 三证三法；菌毒炎并治；脓毒症

中图分类号：R631.3；R242 文献标识码：A DOI：10. 3969 / j. issn. 1008-9691. 2012. 06. 001

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征（SIRS），是感染、休克、大手术等急危重患者的严重并发症，进一步发展为脓毒性休克和多器官功能障碍综合征（MODS），发病率高，病死率高，给临床救治带来极大困难[1]。

尽管对脓毒症越来越重视，并进行了大量的基础及临床研究，对其诊疗的认识不断提高，但至今尚无有效的特异性治疗方法，目前治疗主要采取集束化方法，围绕脓毒症发病机制给予早期复苏、抗感染、激素、机械通气、营养支持、免疫调节、对症处理等，但病死率仍未得到明显改善，单纯西医治疗脓毒症的病死率仍居高不下[2]。

早在 20 世纪 70 年代王今达教授就提出了治疗急性危重病的中医治则，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，即“三证三法”，并成为治疗脓毒症的基本大法[3-4]。1975 年他首次证实内毒素血症是感染性多器官功能衰竭（MOF）的始动病因，提出了“菌毒并治”治疗新对策[5]。随着认为内毒素对机体危害是诱导体内炎症介质的产生，从而发挥毒性作用，进一步提出了细菌、内毒素、炎症介质并治，即“菌毒炎并治”[6]，成功研制了既有拮抗内毒素、也有拮抗炎症介质肿瘤坏死因子-α（TNF-α）作用的中药针剂“神农 33 号”，后更名为“血必净”，从而使国际上公认的感染性四脏衰及四脏衰以上患者的病死率从 100%下降到 50%。脓毒症中西医结合治疗显示出较好的疗效，就“三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展进行简要介绍。

1 “三证三法”治疗脓毒症

1.1 清热解毒法治疗毒热证：早在 20 世纪 70 年代王今达、崔乃杰教授等[7]证实了内毒素在感染性休克及感染导致的 MOF 中的重要作用；并通过研究发现清热解毒类中药对内毒素有明显的拮抗作用。王今达教授等[8]在 70 年代末首次通过实验模型证实了肺与大肠相表里理论的客观性和重要性，提出了内源性感染的理论；并且根据清上泻下的治法应用古方凉膈散明显地改善了重症感染患者的预后。新近研究发现凉膈散可降低脓毒症患者白细胞介素-6（IL-6）、TNF-α、C-反应蛋白（CRP）水平[9]，还可降低脓毒症患者血小板膜糖蛋白 CD62p、CD63 的表达以及凝血指标凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（Fib）和血小板计数（PLT）的水平[10]。说明凉隔散有抑制脓毒症患者血小板活化及改善凝血功能的作用，在早期脓毒症抗炎解毒方面具有一定的优势。

对凉膈散的君药连翘的研究发现，连翘注射液联合血必净注射液能通过调控脓毒症大鼠氧化应激、代谢、凋亡、信号转导等相关基因，使其大部分回归正常，促使脓毒症大鼠多系统功能恢复，显著降低脓毒症大鼠 48 h 及 72 h 的死亡率（分别降低 53.3% 及 50%）。进一步研究发现，连翘提取物可使脓毒症大鼠 72 h 死亡率降低 20%[11]。傅强等[12]发现，连翘具有明确的拮抗内毒素作用，且可显著抑制细菌内毒素诱发的炎症因子的过度表达。

吴咸中课题组研究发现，清热解毒方（大黄、黄芩、白头翁、败酱草）可以拮抗和降低内毒素的致炎作用，降低脂多糖结合蛋白和单核细胞趋化因子-1 水平，通过清热解毒和通里攻下的双重作用机制，减轻脓毒症时主要器官损害，降低脓毒症大鼠的死亡率（其中小剂量组降低 25%，大剂量组降低 55%）[13]，并可调整血液中多种细胞黏附分子（CD11b/c，CD62L 和 CD54）的异常表达，改善机体的免疫状态[14]；可通过调节脓毒症大鼠肠系膜淋巴结（MLN）中调节性 T 细胞（Treg）比例，影响辅助性 T 细胞 1/2（Th1/2）比值，维持 MLN 免疫功能，一定程度上预防了脓毒症的

基金项目：天津市应用基础及前沿技术研究计划项目（10JCZDJC18900）；国家中医药管理局临床重点专科经费资助

作者简介：李志军（1957-），男（汉族），天津市人，教授，硕士生导师，主任医师。

发生[15]。

1.2 活血化瘀法治疗血瘀证：王今达教授在国内首次提出应用中医活血化瘀法抢救各种病因导致的急性弥散性血管内凝血（DIC），在病因未能去除的情况下，可使患者在 48 h 内停止出血，凝血功能恢复正常[16]。早在 20 世纪 90 年代李志军等[17]首次提出 MOF 患者氧自由基水平与器官衰竭数目成线性关系，并研究发现家兔感染性休克及 MOF 模型在经静脉注射神农 33 号（血必净）后，血清脂质过氧化物（LPO）及红细胞超氧化物歧化酶（SOD）水平无显著变化，能有效保护 SOD 活性，减轻细胞膜结构的损伤，从而使 LPO 水平无明显上升，病死率显著下降。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成，是王今达教授在“菌毒炎并治”理论的指导下研制而成，具有活血化瘀、疏通络脉、溃散毒邪的功能。雪琳教授[18]研究发现，血必净注射液具有强效抗内毒素、抑制 TNF-α 释放的作用。通过大量的基础和临床研究证明，血必净注射液也有强效拮抗脂多糖（LPS）诱导单核/巨噬细胞产生内源性炎症介质〔IL-1、IL-6、TNF-α、高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）等〕爆发性释放的作用，增加血小板含量及聚集力，改善 DIC 的凝血功能异常；同时提高 SOD 活性，调节免疫紊乱，保护和修复应激状态下受损的器官[19-20]。研究发现血必净注射液可提高脓毒症大鼠血浆活化蛋白 C、血管性血友病裂解酶-13（ADAMTS-13）水平，降低血管性血友病因子（vWF）含量，明显改善脓毒症大鼠的凝血功能[21]。李志军等[22-23]的研究发现，血必净注射液具有器官保护效应，其作用环节可能涉及物质代谢、脂类代谢和基因、免疫、细胞信号转导等多方面。研究证明血必净可以明显降低脓毒症大鼠脾脏凋亡相关蛋白 FasL 表达、促进 Bcl-2 表达，减轻脾组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3（caspase-3）活化程度，减少脾细胞凋亡，并使 $CD3^+$ 细胞比例恢复正常，恢复脓毒症的免疫平衡[24]。MODS 早期机体释放大量炎症介质，而单核细胞人白细胞 DR 抗原（HLA-DR）表达减少，正常免疫功能受到抑制；中药血必净有促进免疫功能恢复的作用[25]。有研究用血必净加入连翘、大黄等具有抗内毒素作用的药物治疗严重急性呼吸综合征（SARS），在改善微循环基础上，通过拮抗氧自由基、炎症介质、内毒素等调节免疫平衡，进而防止 SIRS 等严重并发症的发生；尚能够保护血管内皮并扩张微血管，改善组织灌注不良，预防 DIC；同时能够促进胃肠蠕动，保护胃肠黏膜屏障，具有一定的攻下作用，防止出现继发性肠源性内毒素血症；改善肺功能，延缓肺纤维化的形成[26-28]。

1.3 扶正固本法治疗急性虚证：研究发现，中西医结合治疗 MODS 患者（除常规西医治疗方案外，加用中药静脉制剂，急性阴虚证治疗用生脉注射液，急性阳虚证治疗用参附注射液，急性阴阳两虚证治疗用参附合生脉注射液）与单纯西医常规治疗相比，中西医结合治疗后患者外周血 HLA-DR 表达和 T 细胞亚群比例高于单纯西医常规治疗，提示中西医结合治疗可改善 MODS 中急性虚证免疫抑制状态，改善促炎 / 抗炎平衡关系[25,29]。

研究发现补阳还五汤通过减少脾脏 $CD4^+$T 淋巴细胞、B 淋巴细胞凋亡，从而改善脓毒症时的免疫抑制；这可能与补阳还五汤减弱 Bax 对细胞凋亡的促进作用相关[30]。

2 “菌毒炎并治”治疗脓毒症

王今达和雪琳[6]研究发现，泰能联合血必净“菌毒炎并治”治疗严重脓毒症小鼠，能显著提高其存活率。李志军等[22]应用泰能、血必净和凉膈散“菌毒炎并治”，可显著降低脓毒症大鼠 48 h 和 72 h 死亡率；通过调控免疫反应、炎症、信号转导、转录调节、细胞周期、细胞凋亡、新陈代谢、蛋白翻译 / 加工 / 修饰 / 降解、细胞分化 / 增殖 / 生长等相关基因，促使脓毒症大鼠多系统功能恢复正常。

30 多年来人们在“三证三法”、“菌毒炎并治”原则的指导下开展了脓毒症的中西医结合治疗并取得了显著疗效，中医药在脓毒症的治疗中发挥出了重要的作用。

拯救脓毒症的巴塞罗那宣言已发表 10 年，但令人遗憾的是脓毒症的病死率仍居高不下。脓毒症是感染导致的全身性炎症反应，是一个复杂的全身性病理过程，任何单一的治疗措施都有不足。在对脓毒症治疗的不断反思中，现代医学越来越重视从整体观的角度来审视其治疗策略。正如王今达教授反复重申的那样：对于急性危重病的抢救要做到中西医多手段、多途径治疗，集中各自长处，做到各展所长、优势互补，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，降低病死率。展望未来，我们仍要在“三证三法”、“菌毒炎并治”原则的指导下开展大规模、多中心的中西医结合治疗脓毒症的研究，临床应着重清上攻下与活血化瘀治疗；对脓毒症的早期预防；对降低严重脓毒症病死率及疗效观察。基础实验应注意筛选出有效中药方剂中的效应成分，用现代实验手段探索研究其作用的靶点，为脓毒症的治疗再创新药。

参考文献

[1] 王正国. 脓毒症研究现状与思考. 中华创伤杂志, 2008,24(1):1-4.
[2] LaRosa SP, Opal SM. Strategies to treat sepsis: old and new. Strategies,2011,1(2):195-210.
[3] 王今达,李志军,李银平. 从"三证三法"辨证论治脓毒症. 中国危重病急救医学,2006,18(11):643-644.
[4] 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. 天津中医,1998,15(6):241-242.
[5] 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. 中国危重病急救医学,1989,创刊号(1):5-8.
[6] 王今达,雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒病的新对策. 中国危重病急救医学,1998,10(6):323-325.
[7] 王今达,崔乃杰,高天元,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. 中国急救医学,1982,2(2):30-35.
[8] 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——临床病例分析与实验研究. 中西医结合杂志,1982,2(2):77-81.
[9] 王兵,邵蕾,徐春雷,等. 加味凉膈散对早期脓毒症解毒抗炎 攻邪 安正作用观察. 辽宁中医杂志,2009,55(6):941-942.
[10] 梁勇,曹书华,王勇强,等. 加味凉隔散对脓毒症患者血小板活化及凝血功能影响的临床研究. 辽宁中医杂志,2010,56(7):1289-1291.
[11] 王东强,田永超,张书荷,等. 血必净联合连翘注射液对脓毒症大鼠影响的肝基因芯片研究. 中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(6):417-420.
[12] 傅强,崔华雷,崔乃杰. 连翘提取物抑制内毒素诱导的炎症反应的实验研究. 天津医药,2003,31(3):161-163.
[13] 刘洪斌,吴咸中,李东华,等. 清热解毒方对脓毒症大鼠的治疗作用. 中国中西医结合外科杂志,2008,14(6):580-584.
[14] 杨秀竹,杨静,张艳萍,等. 清热解毒方对脓毒症大鼠静脉血细胞黏附分子的影响. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):166-168.
[15] 喻文立,崔乃强,傅强,等. 清热解毒方剂对脓毒症大鼠肠系膜淋巴结免疫功能的影响. 中国新药与临床杂志,2010,29(9):696-699.
[16] 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. 中华内科杂志,1981,21(2):79-84.
[17] 李志军,张碧丽,李明润,等. "神农 33"对感染性休克家兔红细胞超氧化物歧化酶和血清过氧化脂质水平变化的影响. 中国危重病急救医学,1991,3(2):94-96.
[18] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察. 中国危重病急救医学,1997,9(12):720-722.
[19] 马俊清,宋祖军. 血必净注射液治疗脓毒症、多器官功能障碍综合征的研究进展. 中华老年多器官疾病杂志,2009,8(1):84-87.
[20] 汪慧珍,饶红霞. 血必净注射液治疗脓毒症药理作用研究进展. 中外医学研究,2010,8(8):37-38.
[21] 李银平,郑贵军,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(6):361-364.
[22] 李志军,王东强,胡顺鹏,等. 菌毒炎并治对脓毒症大鼠模型影响的肝基因芯片研究. 中国危重病急救医学,2009,21,14(1):44-47.
[23] 李志军,李银平,盖慧荣,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠基因调控的影响. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(4):233-236.
[24] 常文秀,王勇强,高红梅,等. 脓毒症大鼠脾细胞凋亡、凋亡相关蛋白表达及中药血必净的影响. 中华医院感染学杂志,2010,20(1):20-22.
[25] 李志军,李银平,王今达. "三证三法"与严重急性呼吸综合征的中医辨证论治. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):323-325.
[26] 李志军,鲍凤和,李庆,等. 中西医结合治疗 SARS 临床研究. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(4):214-216.
[27] 任新生,朱理珉. 从 SARS 看传染病与危重病. 天津医药,2004,32(1):40-41.
[28] 张畔,曹书华,崔克亮,等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究. 中国中西医结合急救杂志,2002,9(1):21-23.
[29] 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. 中医杂志,2007,48(2):163-165.
[30] 张畔,郭聪芳,骆宁,等. 补阳还五汤对脓毒症大鼠脾细胞凋亡的实验研究. 中国危重病急救医学,2011,23(8):486-489.

(收稿日期: 2012-09-10)
(本文编辑:李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊在各种数据库中文献的查询方法

《中国中西医结合急救杂志》2009 年开始加入万方数据。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载,万方医学网网址: www.med.wangfangdata.com.cn ;万方数据网址: www.wangfangdata.com.cn。也可到本刊网站查阅电子版杂志。

万方医学网查询方法: ①进入万方医学网主页 www.med.wangfangdata.com.cn,在网页最上端选择"期刊导航"字段;②在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择"中国期刊"字段并点击期刊搜索;③在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页;④在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法: ①进入万方数据网主页 www.wangfangdata.com.cn,在网页最上端选择"学术期刊"字段;②在新网页中输入刊名并点击刊名检索;③在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页;④在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

本刊电子版杂志网址: http://www.cccm-em120.com

本刊对作者署名的一般要求

同时具备以下 3 项条件者方可署名为作者: ①参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; ②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; ③能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术上进行答辩, 并最终同意该文发表者。仅参与研究项目资金的获得或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。对文章中的各主要结论, 均必须至少有 1 位作者负责。作者中如有外籍作者, 应征得本人同意, 并在投稿时向编辑部提供相应证明材料。集体署名的文稿, 在题名下列出署名单位, 并于文末列出整理者姓名, 并须明确该文的主要负责人, 在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位, 由投稿者确定。如需注明协作组成员, 则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。作者的具体排序应在投稿前即确定, 在编排过程中不应再改动, 确需改动时必须出示单位证明。