

## 关于脓毒症治疗的哲学思考

李春盛



脓毒症(sepsis)过去译为败血症,但含意不明确,已废弃不用;又有人译为感染,但易与infection混淆,因此目前统一译为脓毒症。实际上,不管名称如何称谓,其本质含意为机体受到病原微生物侵入,引起发热、呼吸频率快、脉搏快、白细胞升高或降低的炎症反应现象。从这层意义上讲,其实自从有人类社会以来就有脓毒症这一疾病或综合征的存在。由此可以看来,脓毒症作为一个疾病一直伴随人类社会从远古走到现在,相信也会一直持续到将来。而人类生息繁衍与疾病作斗争的历史也是一部研究治疗脓毒症的历史,但使其真正被临床医学所重视的是从1991年美国胸科医师协会/危重病医学会联合会议在定义了全身炎症反应综合征(SIRS)/脓毒症之后。在此之前,此类综合征或疾病一直是存在的,只是不叫脓毒症而已,在有明确的感染灶或感染部位时,多将其称之为某部位的炎症如肺炎或胆囊炎;只是在感染灶不明确或找不到明确病原微生物存在,但确实证明有感染,常称之为败血症,但其实质内容是一样的。在磺胺药和青霉素等抗生素发明之前,西方的临床医学工作者只是采用对症治疗,如物理降温等。而在中国,中医多称之为伤寒热病、时疫病、温病,应用清热解毒、凉血化瘀的中草药治疗,取得了很好的效果,从而积累了丰富的经验。但勿容置疑的是,感染或脓毒症一直是战伤和平时影响人类存活的主要疾病。自从磺胺药问世,特别是第二次世界大战,青霉素能工业化生产并广泛地应用于临床抗感染治疗以来,对感染性疾病——脓毒症治疗产生了革命性的,甚至是里程碑式的变化,当时1 000 U青霉素就能治疗一个肺炎患者,创造了医学史上的奇迹。此后有各种类型抗生素、抗结核药、抗病毒药、抗真菌药和抗寄生虫药相继问世,使一些人乐观地认为人类与脓毒症的斗争暂可歇一口气,战胜脓毒症之时指日可待,可以“马放南山,弓箭入库”。但这种胜利喜悦弹冠相庆的兴奋之情还未到来之时,在进入21世纪以后,脓毒症不是被战胜或消灭,而是居高不下,越治越多。据美国疾病控制与预防中心报告,严重脓毒症发病数在最近10年中增加了139%,美国每年至少有75万例新发病例,在疾病死亡原因中占第11位,有人认为仅次于心血管疾病。这一现象不由得引起世界医学界的重视,促使全世界急危重病医学专家于2001年聚集华盛顿召开了“国际脓毒症定义会议”,对脓毒症的概念、定义、诊断标准进行了重新规定,2002年又颁布了巴塞罗那宣言,发誓要在未来5年内将脓毒症病死率下降25%。为达此目的,2004年又起草了“拯救脓毒症/脓毒性休克治疗指南”,并在世界范围内公告。但令人遗憾的是,截至2007年底,关于脓毒症的治疗收效甚微,使脓毒症的治疗陷入前所未有的困境。2008年新年伊始又公布了第2版“拯救脓毒症运动,严重脓毒症/脓毒性休克治疗2008年国际指南”。这一切足以证明脓毒症治疗困难和医学界对它的重视。

为什么脓毒症治疗如此困难,病死率居高不下?究其原因主要是影响因素复杂而且是多方面的。

一、原因:①由于医学科学技术的进步,使人预期寿命越来越长,逐渐进入老龄化,老年人特有的生理免疫功能低下造成易于发生脓毒症。②医学的进步使原本要死亡的慢性病得以延续,如血液净化技术使慢性肾功能不全、肝功能不全患者生命得以延长,化疗、放疗使晚期肿瘤生命延长,使用生物学治疗可使某些患者带瘤生存,这样就使得感染机会增加。③多种慢性病重迭交织在一起,造成免疫功能低下,如糖尿病合并肾脏或心脏功能不全、脑血管病等。④有效的治疗技术手段已使一些过去的难治疾病得到治疗,使一些过去次要的问题逐渐凸显上升为主要问题。如冠心病介入治疗或旁路移植术治疗,虽使心脏缺血问题得以解决,但心功能问题逐渐凸显,最后易形成心力衰竭合并肺感染。器官移植后长期用免疫抑制剂,凸显出易感染、难治性感染问题上升为主要矛盾。⑤环境、人与自然之间的和谐遭到破坏:发生于2003年春、夏之交的严重急性呼吸综合征(SARS)肆虐流行,就是因为人与果子狸的和谐问题。⑥病原微生物耐药性:人类在生产活动中为获得最大效益而破坏环境,可能造成大自然对人类的报复。如农业、渔业大量应用抗生素防病菌以获丰收;医务

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

作者简介:李春盛(1952-),男(汉族),山西省人,教授,博士生导师,主任医师,享受国务院政府特殊津贴,现任中华医学会急诊医学分会主任委员,北京医学会急诊医学专业委员会主任委员,Email:lescopy@sohu.com。

人员大量滥用抗生素,致使病原微生物产生适应原造成耐药,导致感染难以控制,甚至到了无有效药物治疗的困境。⑦各种有创检查带来的问题:在救治危重病或做各种有创检查时需要给身体内插入各种导管或长期放置导管,由此造成感染。⑧静脉内高营养;非肠道营养使胃肠道空置造成细菌/毒素移位,发生“自体中毒”即内源性的脓毒症。如此种种不一而足,均是造成脓毒症发病率有增无减的主要原因。

二、脓毒症发病机制复杂:从目前基础研究已知,脓毒症发病绝不仅仅是病原微生物侵入人体引起的炎症防御性反应,而且涉及到一系列全身整体反应,从基因层面上讲同样接触同一种病原微生物,为什么有人易感染发病,而有人则不发病;有人发病易治,而有人则在得病很短时间陷入多个脏器受累导致不治的境地,这就是基因易感性问题。其次还有致病微生物作用的超强效应和机体反应:炎症因子细胞介质“瀑布”性释放,即形成所谓炎症介质级联效应;凝血机制、微循环状态和缺血/再灌注损伤,机体植物神经-免疫-内分泌调控,以及氧化应激反应等。这一切问题既复杂又很难梳理清楚,给治疗控制带来一系列困难。理论上这些机制均参与脓毒症的发病过程,在这一系列过程中哪一阶段,哪些因素处于主要矛盾,哪些因素处于从属地位;哪一阶段起作用以及它的时限性如何,它们之间是如何相互影响的,如此等等还远远没有搞清楚,正因为没有搞清楚才给治疗带来一系列困惑。

三、治疗的困惑:如用抗生素治疗革兰阴性/阳性( $G^-/G^+$ )菌感染的脓毒症,用抗病毒药治疗病毒感染,抗真菌药治疗真菌感染均未取得预期效果;应用内毒素、外毒素抗体治疗也宣告失败,由此而考虑到是细胞因子或炎症介质在脓毒症发病机制中起关键性作用。但令人遗憾的是,针对肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抗体,白细胞介素类(ILs)抗体的治疗也未有明确的效果。其他如应用免疫疗法、扩张微循环、抗凝治疗、调节植物神经及内分泌系统的治疗也收效甚微。是什么原因导致脓毒症治疗陷入如此尴尬的境地,在与脓毒症斗争的漫长岁月中,能有哪些经验和教训值得我们反思或总结的呢。

四、对脓毒症治疗的反思和策略:综上所述可以看出脓毒症治疗绝不是单纯的抗感染、清除病原微生物或针对某种物质进行抗体治疗所能解决了的。这种“单纯的军事观点”或“头痛医头、脚痛医脚”临床治疗思路已给了我们深刻的教训。就某一靶点针对某一病因,应用针对性强的拮抗剂或杀灭剂并未从根本上解决问题,像这样的情况在医学上已屡见不鲜。让我们回顾糖尿病的治疗历程就很可能说明问题。糖尿病主要是胰岛素分泌相对或绝对不足所致,这是众人皆知的事实,补充胰岛素就可以完全解决问题,一劳永逸了。但事实并非如此,疾病发病的特殊性和复杂性远非我们现有的知识能解决的。截止到目前为止70年过去了,糖尿病仍是威胁人类健康的一个重要问题。一个问题解决了,下一个新问题出现了,这就是辩证法。与糖尿病相类似的是脓毒症治疗,二者几乎有异曲同工之妙。尽管有抗细菌、抗病毒、抗原虫、抗真菌的药物,且加上病灶清除,拮抗内毒素、TNF- $\alpha$ , ILs 抗体,以及激素、抗凝、呼吸机、人工肾等多种方法和多种措施治疗,脓毒症的病死率仍高居不下,这就要进行深刻反思,问题出现在哪里?

任何治疗手段都是双刃剑,既有它有利的一面,又有它的不良反应。例如,脓毒症时应用血液净化技术治疗可以清除炎症因子或有毒的物质,但这种治疗也易使炎症扩散,促使病情更进一步加剧;在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,应用人工机械通气时可以改善氧合,但也可使炎症介质向远端扩散造成远隔器官的损伤;应用广谱抗生素广覆盖杀灭致病菌是最有效的治疗,但在抗菌治疗的同时抵抗力随着时间的推移逐渐下降,杀灭了敏感菌而选择出劣势菌的生长,使原本是条件致病原微生物逐渐成为主要致病原,如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒感染、真菌感染、卡氏肺囊虫病,致使感染此起彼伏接连不断,造成病程拖延甚至死亡。从这个角度上讲,抗感染药物、病原微生物与机体免疫功能三者彼此消长是此类疾病能否治愈的关键。

由此可以认为脓毒症的治疗不是单纯一药一种方法的问题,而是对脓毒症整个疾病进行综合评估、分层、分时,因时、因地、因人采用综合治疗的问题,也就是近期提出的“捆绑式治疗”或“集束治疗”的概念。最为启发人深思的就是要采用中医整体观的治疗观点,把脓毒症当做一个整体,要正确处理好局部(感染灶)与整体关系、致病因子与机体抵抗力的关系,采用审时夺势、因势利导,达到战而胜之目的。如在脓毒症早期应用遏制理论,采用“实则泻之”以使病势得以控制,继之“扶正祛邪”,补正气增加患者的免疫调理功能,辅之以抗感染。同时因地、因人实行阶段性、个体化原则,“补不足、损有余”,使各个器官达到一种稳态趋势,只有致病因子和抗病因素达到平衡,脏器功能间达到和谐就能使机体逐渐恢复。

脓毒症治疗是一个很复杂的问题,如想在脓毒症治疗方面有所作为或突破,就需要新思维,即借助现代医学新技术、新方法和新药物,结合中国传统文化中独有的辨证论治、整体观、同病异治、异病同治、扶正祛邪、个体化治疗等哲学思维方法,两者相辅相成、相得益彰,可能是将来脓毒症治疗的一个新路子。

(收稿日期:2007-12-26) (本文编辑:李银平)