

王今达教授“菌毒炎并治”脓毒症的实验基础与临床实践总结

李志军 李银平

300192 天津市第一中心医院中西医结合科(李志军); 300210 天津市天津医院(李银平)

通讯作者:李志军, Email: doctorzhijun@aliyun.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2017.12.002

【摘要】 自 20 世纪 70 年代起,天津市第一中心医院王今达教授的研究团队开始应用活血化瘀法抢救危重患者。随着对脓毒症认识的不断深入,提出了“菌毒炎并治”理论,并使用活血化瘀药物血必净注射液拮抗内毒素及炎性介质治疗脓毒症,取得了一定的临床疗效。但近年来国内外对脓毒症的治疗进展缓慢,我们重温 20 世纪 80 年代末的一系列动物实验研究发现,微循环的微小血栓形成及机体凝血功能紊乱在一般感染向脓毒症过渡中扮演着更为重要的角色,结合血必净注射液被越来越多的临床实践证实有效,血瘀证及活血化瘀法在脓毒症中的重要地位必须再次予以重视。

【关键词】 脓毒症; 菌毒炎并治; 血瘀证; 活血化瘀法; 血必净注射液

基金项目:“十二五”国家中医药管理局重点专科建设项目(2012-2)

Experimental basis and clinical practice of "bacterial poison and cure" sepsis Li Zhijun, Li Yinping

Department of Integrative Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China (Li ZJ); Tianjin Hospital Tianjin 300210, China (Li YP)

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

【Abstract】 Since the 20th century, research team of Professor Wang Jinda in the Tianjin First Central Hospital has been using blood circulation drugs to rescue critically ill patients for 70 years. With the deepening of the understanding of sepsis, put forward the "bacteria and inflammation and governance" theory, and the use of blood circulation drugs Xuebijing injection with anti-endotoxin and inflammatory mediators effect in the treatment of sepsis, some clinical efficacy has been found. However, in recent years, the progress of treatment of sepsis at home and abroad is slow, we review a series of animal experiments since the late of 1980s, and found that small thrombosis in the microcirculation and coagulation disorders play a more important role in the development of local infection to sepsis transition. Treatment combined with Xuebijing injection is proved effective with more and more clinical practice, so the important status of blood stasis and blood circulation method in sepsis must be paid attention to again.

【Key words】 Sepsis; Bacteria and inflammation and governance; Blood stasis; Blood circulation method; Xuebijing injection

Fund program: "Twelfth Five-Year" State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Specialist Construction Projects (2012-2)

2016 年国际新版脓毒症指南(脓毒症 3.0)将脓毒症定义为对感染失调的宿主反应引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症定义重新从全身炎症反应综合征(SIRS)回到了多器官功能障碍综合征(MODS),新指南确立了器官功能障碍在脓毒症诊断中的重要位置,同时也强调了对脓毒症早期诊断和早期治疗的重要性。

1972 年,王今达教授在抢救创伤后肝脾破裂导致弥散性血管内凝血(DIC)患者的过程中,首次运用了中医活血化瘀法治疗,并获得了成功。随后我们从重症感染认识了 DIC 及多器官功能衰竭(MOF),认为 DIC 应是感染向脓毒症过渡的关键点。从 MOF 追溯上游时我们认识到,内毒素及 SIRS 应为启动 MOF 的使动因素,提出了“菌毒炎并治”理论,提倡对脓症患者使用血必净注射液拮抗内毒素及炎性介质,而血必净注射液的成分恰恰就是中

药活血化瘀药物。种种迹象表明,血瘀证的认识及活血化瘀法对于脓毒症的治疗意义重大。回顾 20 世纪 80 年代末进行的一系列动物实验,结合近年来的一些临床实践,再次深入探讨“菌毒炎并治”理论的实质,使我们对脓毒症的理解与治疗思路更加清晰,让中医理论及方药更好地为脓毒症服务。

1 “菌毒炎并治”的由来

20 世纪 70 年代末至 80 年代初,我们通过动物实验研究证明,内毒素可导致 MOF,据此提出了对于严重细菌感染性疾病应用“菌毒并治”(即细菌及内毒素共同治疗)的新理论。此后我们研制成功了具有拮抗内毒素作用的中药“神农 33 号”,并将其用于临床治疗感染性 MODS,疗效明显提高。

随后各项研究均证实,内毒素对于机体的危害是通过诱导体内产生炎性介质,进而发挥毒性作用的。我们于 20 世纪 80 年代末进行了 9 项系列实验,

证实细菌、内毒素、炎性介质在脓毒症发病中具有关键作用,而且根据“神农33号”改进后的血必净注射液亦有拮抗炎性因子的作用,因此“菌毒炎并治”新理论应运而生^[1]。

2 “菌毒炎并治”的提出基于1987至1989年的一系列实验

1987至1989年进行的一系列实验中,选用实验用大耳白家兔,采用静脉注射大肠杆菌内毒素O11B4制备脓毒症动物模型。制模15 min后观察到血小板开始发生肿胀变形;30 min后血中的血栓素A₂(TXA₂)升高,血流中的血小板不断在局部聚集、黏附,形成血小板堆,但此时血小板黏附是可逆的,可以被快速的血流冲散;1 h后随着凝血系统的启动,肠系膜微循环发生障碍,血小板不可逆性聚集,开始出现附壁白色血栓,动静脉血流短路,血液轴流消失,甚至呈“泥沙样”淤滞,此时可观察到红细胞聚集;2 h后血管内皮细胞损伤,内源性凝血途径被激活,微血管内大量微血栓形成,阻塞微循环,发生休克;6 h后观察到心、肝、肺、肾等生命器官的实质细胞、间质细胞、间质血管内皮细胞、血管内皮细胞、血小板、白细胞及亚细胞器线粒体和溶酶体均有明显的形态、结构异常改变,反映生命器官功能的酶类,如谷草转氨酶(GOT)、谷丙转氨酶(GPT)、乳酸脱氢酶(LDH)及肌酸磷酸激酶(CPK)水平明显升高,肝细胞线粒体能量代谢活性显著下降,乳酸升高;9 h后家兔死亡率达到65%以上^[2-3]。

在这一系列实验中,细菌、内毒素、炎性介质为脓毒症发生的使动因素,一方面,内毒素可以攻击机体,使机体的细胞及亚细胞水平出现中毒性损害,从而导致继发性病理生理改变;另一方面,这三者可以协同影响凝血系统,导致凝血功能紊乱,毛细血管内广泛微血栓形成,引起DIC,进一步导致休克,全身各重要器官缺血缺氧,出现多器官功能不全,引发脓毒症。因此,凝血系统的激活与否,对于脓毒症的发生与严重程度至关重要^[4],而细菌、内毒素及炎性介质就是感染性疾病中激活凝血系统的“元凶”,因此提出,同时拮抗细菌、内毒素及炎性介质就可以阻止凝血系统的激活,达到治疗脓毒症的目的,“菌毒炎并治”理论就是基于此系列实验提出的。

3 “菌毒炎并治”的关键点是活血化瘀

对于运用中西医结合的方法进行“菌毒炎并治”,我们经历了3个阶段,首先是运用清热解毒药物,经过一段时期的探索,改为清热解毒与活血化瘀中药联用,之后经过一系列研究改进,最终确定了“菌毒炎并治”的活血解毒法治则,并筛选有关药味,制成了“神农33号”注射液及血必净注射液。

“菌毒炎并治”为什么经过一系列研究论证,最

后却是以活血化瘀药物为主进行治疗,这一点值得我们深思。我们曾经认为,内毒素可以直接攻击机体,造成机体的细胞及亚细胞水平出现中毒性损害,进而出现MOF,因此,拮抗内毒素及炎性介质应是脓毒症的治疗原则,同时血必净注射液可以改善脓毒症患者的预后,据此我们认为血必净注射液可以拮抗内毒素及炎性介质,但其具体机制目前仍未证实。此外,细菌、内毒素、炎性介质可以直接侵害机体的各类细胞,但最重要的是对血小板和血管内皮细胞的破坏^[5],这些破坏导致凝血系统激活,出现广泛的毛细血管微血栓,造成微循环障碍,引发休克,进一步导致脓毒症的发生,改善微循环可预防脓毒症的发生,也说明了血必净注射液治疗脓毒症的机制可能并非仅仅是拮抗内毒素及炎性介质,而是以改善凝血功能为主的,因此,“菌毒炎并治”的关键点应该从拮抗内毒素及炎性介质转移到血瘀证和活血化瘀。

4 “菌毒炎并治”与“三证三法”的关系

“菌毒炎并治”的提出与“三证三法”的提出目的是相同的,而且只有一个,就是阻止和截断一般感染性疾病或者创伤发展为脓毒症。不同的是,两者的研究角度不同,“菌毒炎并治”理论针对的是引起脓毒症的原因——细菌、内毒素、炎性介质,而“三证三法”理论是脓毒症病程中3个不同时期的主要病机与治法。

“三证三法”包括毒热证与清热解毒法、血瘀证与活血化瘀法、急性虚证与扶正固本法。脓毒症的发生应该是毒热证向血瘀证的转化,进而出现急性虚证的一个病理过程,因此,“三证三法”的辨证应用其实是由脓毒症的不同病理阶段决定的。但是整个病理过程中毒热证向血瘀证的转化是最为关键的,一旦出现血瘀证,凝血系统紊乱^[6],发生DIC,往往就会伴发急性虚证,出现休克及多器官功能不全,因此血瘀证和急性虚证可以互相交织在一起,就像DIC与休克一样“亲密”。

5 血必净注射液

“菌毒炎并治”理论及“三证三法”中血瘀证使用的具体药物是血必净注射液,它由红花、赤芍、川芎、当归、丹参等活血化瘀药物组成,该注射液的前身是“神农33号”注射液,是根据古方血府逐瘀汤化裁而成。严重感染诱发的炎症反应与凝血功能改变之间有紧密联系,并且炎症反应和凝血功能改变与脓毒症的严重程度及病死率密切相关^[7-8],血必净注射液对此具有治疗作用。血必净注射液的主要作用机制为:①可拮抗内毒素及炎性细胞因子^[9-11],减少血小板聚集,清除氧自由基,保护血管内皮功能,消除一系列促凝因素,恢复凝血与纤溶系统动态平衡。

② 对凝血功能具有保护作用,其机制可能与下列因素有关:对血小板及凝血因子有保护作用;能降低血液黏滞度;对多种炎性介质具有清除作用^[12]。

③ 改善微循环,其机制主要是加快血流速度,使处于微循环障碍病理状态下的毛细血管网开放数目增多,以及使聚集的细胞一定程度解聚^[13]。

6 “菌毒炎并治”理论的临床实践

“菌毒炎并治”理论应用于临床已数十年,理论中的主要药物血必净注射液已广泛应用于危重病领域,并经过大量临床试验的验证,证实其对脓毒症的预防及治疗具有明显效果。

重症肺炎常易引起脓毒症,病死率较高。宋元林等^[14]通过对血必净注射液治疗重症肺炎的多中心随机对照研究证实,在基础治疗上加用血必净注射液可以明显降低患者的病死率,缩短机械通气时间和抗菌药物使用时间等。这也用临床试验强有力地证明了血必净注射液等活血化瘀药物在治疗重症肺炎中的关键地位。

有研究显示,血必净注射液可以降低严重脓毒症患者的DIC发生率及28d病死率^[15]。

2014脓毒症指南^[16]纳入了脓毒症中西医结合治疗“四证四法”治则,并指出血必净注射液治疗脓毒症有一定作用,但仍需更多、更严格的循证医学支持,中医结合治疗脓毒症的道路仍然任重而道远。

7 总结

脓毒症的治疗一直是世界医学界的难题,近年来并无重大治疗突破,通过重新温习20世纪80年代末进行的一系列动物实验,并深入探讨“菌毒炎并治”及“三证三法”理论的本质,指出微循环的微血栓及凝血功能紊乱可能在普通感染向脓毒症过渡的过程中扮演着极其重要的角色,进一步说明了血必净注射液在预防和治疗脓毒症中的重要作用。如今,我们努力发挥中医理论及方药治疗危重病的优势是适合时宜的,期望我辈继承创新。

参考文献

[1] 李志军,任新生,李银平,等.“三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(6):321-323. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.06.001.

[2] 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.

[3] 王今达,崔乃杰,宗育彬,等.内毒素性多系统脏器衰竭发病机理的新概念及防治措施的新理论实验研究[J].中华危重病急救医学,1989,1(1):17-24. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.1989.01.004.

[4] 章志丹.严重脓毒症致凝血功能障碍的新认识[J].中国实用外

科杂志,2012,32(11):891-894.

Zhang ZD. New opinion of coagulation disorders resulted from severe sepsis [J]. Chin J Pract Surg, 2012, 32(11): 891-894.

[5] 王今达.90年代SIRS和MODS发病机制研究进展——血管内皮细胞功能失常[J].中华危重病急救医学,1997,9(12):705-708. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.1997.12.001.

Wang JD. Advances in pathogenesis of SIRS and MODS in the 1990s: vascular endothelial dysfunction [J]. Chin Crit Care Med, 1997, 9(12): 705-708. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.1997.12.001.

[6] 任贵军,徐春霞,曾强,等.肝移植术后早期腹腔出血的处理体会[J/CD].实用器官移植电子杂志,2015,3(4):228-230. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.04.007.

Ren GJ, Xu CX, Zeng Q, et al. The treatment of intra-abdominal bleeding in early stage after liver transplantation [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2015, 3(4): 228-230. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.04.007.

[7] 张平平,王庆树,李志军,等.血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.010.

Zhang PP, Wang QS, Li ZJ, et al. Effects of Xuebijing injection on blood coagulation in patients with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21(3): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.010.

[8] 曹书华,王今达.血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J].中华危重病急救医学,2002,14(8):489-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2002.08.012.

Cao SH, Wang JD. Protective effects of Xuebijing (血必净) on tissue and endothelial cells in rats with septic multiple organ dysfunction [J]. Chin Crit Care Med, 2002, 14(8): 489-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2002.08.012.

[9] 孔丽蕊.降钙素原和超敏C反应蛋白联合检测在病原菌感染初期中的应用[J].实用检验医师杂志,2017,9(1):31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.010.

Kong LR. Application on the detection of procalcitonin combined high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis of bacteria infection [J]. Chin J Clin Pathol, 2017, 9(1): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.010.

[10] 梁显泉,李志军,刘红栓,等.血必净注射液治疗脓毒症42例[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(4):251-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2005.04.020.

Liang XQ, Li ZJ, Liu HS, et al. Treatment of 42 cases of sepsis with Xuebijing injection (血必净注射液) [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2005, 12(4): 251-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2005.04.020.

[11] 李志军,孙元莹,吴云良,等.血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究[J].中华危重病急救医学,2006,18(2):105-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.02.012.

Li ZJ, Sun YY, Liu YL, et al. Experimental study of protective effects of Xuebijing injection (血必净注射液) on stress-induced organ damage in rabbit [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18(2): 105-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.02.012.

[12] 郑述铭,林新峰,郑妙娜.血必净治疗弥散性血管内凝血的临床研究[J].湖北中医杂志,2015,37(5):3-4.

Zheng SM, Lin XF, Zheng MN. Clinical research of Xuebijing injection on disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. Hubei J Traditional Chin Med, 2015, 37(5): 3-4.

[13] 吴彩军,李春盛.中药注射液血必净对感染性休克犬抗凝物质影响的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(5):372-375. DOI: 10.3321/j.issn.1001-5213.2009.05.013.

Wu CJ, Li CS. Effect of TCM Xuebijing injection on anticoagulation factors on dogs with septic shock [J]. Chin Hosp Pharm J, 2009, 29(5): 372-375. DOI: 10.3321/j.issn.1001-5213.2009.05.013.

[14] 宋元林,宋振举,蒋进军,等.血必净治疗重症肺炎的临床疗效和安全性评价[J].国际呼吸杂志,2012,32(22):1692-1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.

Song YL, Song ZJ, Jiang JJ, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of Xuebijing on severe pneumonia [J]. Int J Respir, 2012, 32(22): 1692-1695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.022.002.

[15] Yin Q, Li C. Treatment effects of Xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 949254. DOI: 10.1155/2014/949254.

[16] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华危重病急救医学,2015,27(6):401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.

Chinese Medical Association Severe Medicine Branch. Guidelines for severe septic/septic shock treatment in China (2014) [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.

(收稿日期:2017-10-16)