

## • 专论 •

## SARS 并发多器官功能障碍综合征的机制及救治对策

岳茂兴 王萍 蔺宏伟 王瑞娟 刘志国 李建忠 化楠

【关键词】 严重急性呼吸综合征； 多器官功能障碍综合征； 发病； 机制； 救治策略

中图分类号：R563.1；R511 文献标识码：A 文章编号：1003-0603(2004)05-0260-02

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)由新型冠状病毒引起<sup>[1]</sup>。SARS 具有毒性大、传染性强,能以多种形式和途径使人受染、有一定潜伏期、不易被察觉,作用范围大等特点。到 2003 年 6 月 6 日,全世界确诊 SARS 病例 8 403 例,死亡 775 例,大多是死于多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)及多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。研究 SARS 患者并发 MODS 的机制及救治对策已是当务之急。

## 1 SARS 患者并发 MODS 的机制探讨

1.1 SARS 患者并发 MODS 死亡病例的病理学特点:①肺间质严重的渗、漏出性炎;②淋巴结、脾脏等出血坏死性炎;③部分心肌细胞空泡变性,间质内少量淋巴细胞浸润;④肝脏小叶偶见灶性出血性炎,枯否细胞轻度反应性增生;⑤双侧肾上腺局灶性出血坏死性炎,肾小管上皮细胞肿胀明显,有少数灶性出血;⑥胃壁黏膜固有层及黏膜下层小部分淋巴细胞浸润,肠管节段性出血。其中最主要的是肺间质严重的渗、漏出性炎,肺透明膜病形成,免疫器官淋巴结、脾脏等的出血坏死性炎,全身各器官都有损害<sup>[1]</sup>。

1.2 SARS 患者并发 MODS 的病程:分析我院诊治的 22 例 SARS 患者临床发病过程及文献资料发现, SARS 患者的临床病程为新型冠状病毒侵入人体引起机体损伤→应激反应→全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)→急性呼吸窘迫综合征(ARDS)→MODS→MOF,我们把它的病程分为 4 个期:①第一期:病毒血症期,即病毒增殖期,病毒在体内大量繁殖,引起高热、干咳、呼吸频率加快等;②第二期:过度免疫应答期,即肺、肾等器官功能损害期,出现呼吸困难或呼吸窘迫, X 线胸片显示肺浸润性阴影;③第三期:免疫麻痹期,继发感染等各种并发症;④第四期:恢复期,一部分患者经治疗进入恢复期,此类患者器官功能的损伤是可逆的,一旦病理生理机制被阻断,器官功能可望恢复;一部分患者病情进一步加重而死亡。这与 Bone 提出的 MODS 5 个病程即局限性炎症反应(local response)、有限的早期全身炎症反应(initial systemic response)、重度全身炎症反应或炎症反应失控(massive systemic inflammation)、过度免疫抑制(excessive immunosuppression)及免疫失衡(immunologic dissonance)基本一致<sup>[2,3]</sup>。

1.3 最终导致 SARS 患者死亡的原因并非是病毒,而是自身免疫系统失衡后的 MOF;我们在长达 21 年的 MODS 研究中证实,机体自身失控的过度炎症反应及异常的免疫反应,在 MODS 及 MOF 的发生发展过程中起关键作用<sup>[4]</sup>。临床研究证实, SARS 感染的大部分损伤并非因为病毒破坏肺部细胞本身,而是人类自身免疫应答造成组织损伤所致。SIRS 可理解为一种超常应激反应,失控的炎症反应是 SARS 患者产生 MODS 及 MOF 的主要启动因素。SARS 患者发病具有下列 4 项 SIRS 临床表现中的前 3 项,即体温  $>38^{\circ}\text{C}$ ;心率  $>90$  次/min;呼吸频率  $>20$  次/min 或过度通气;白细胞计数  $>12 \times 10^9/\text{L}$  或  $<4 \times 10^9/\text{L}$ 。研究表明, SARS 患者在病毒感染后,所产生的特殊抗肺组织的“自身抗体”是导致 SARS 患者肺组织损害的主要原因之一。Randow 等<sup>[5]</sup>将这种免疫抑制称为“免疫麻痹”;Millis 等<sup>[6]</sup>将其称为免疫缺乏窗(window of immunodeficiency),当 SARS 患者达到免疫失衡状态时,也就达到了 MODS 的最终阶段,这种状态是由持续的难以控制的炎症反应造成的。据报道,98%的 SARS 患者 T 细胞、CD4、CD8 等在急性期显著减少,而且 T 细胞减少早于 X 线胸片改变,这种 T 细胞可逆性降低是由于免疫反应过强而导致 T 细胞急性大量消耗。有些 SARS 患

基金项目:北京市卫生局科研项目(20031506306)

作者单位:100101 北京,解放军第三〇六医院

作者简介:岳茂兴(1944-),男(汉族),江苏省武进市人,教授,主任医师,主要从事普通外科、ICU 急救外科及特种医学的紧急救治研究,获全军科技成果奖二等奖 3 项,三、四等奖 26 项,编著 5 部专著,发表论文 269 篇,现任中国科学院国防战略委员会特种伤病医学委员会主任委员,中国救援协会理事,中国中西医结合学会急救医学专业委员会副主任委员。

者病情会突然间急转直下,可能是因为免疫过度应答(过激反应)造成组织损伤,或是免疫低下或麻痹引起的继发性感染。血中持续性抗炎症介质高浓度与促炎症介质高浓度一样,都能抑制细胞的免疫功能,从而增加了全身性感染的危险性,导致 MODS 及 MOF 的发生,致使病死率明显增加。

## 2 紧急救治对策

**2.1 救治原则:**预防是防止 SARS 患者并发 MODS 最好的处理方法,一旦发生,综合治疗至关重要。原则上总的救治趋势应该是:有效的抗病毒治疗,拮抗病毒引起的组织损伤;阻断机体的自身炎症反应,避免其因过度激活免疫反应引起介质瀑布样释放所致组织细胞的失控损伤,努力调控过度的炎症反应及异常的免疫反应;对处于临界状态的器官功能进行有效保护<sup>[7]</sup>;积极治疗内毒素血症;对慢性基础疾病进行有效的调控。应该强调对 SARS 患者并发 MODS 的早期预警、早期识别、早期检查、早期诊断、早期治疗,强调治疗上的统筹兼顾、防治结合、中西医结合,强调器官的相关概念,要从整体上加以认识和治疗,即需在“炎症介质、病毒、内外毒素、微循环障碍、免疫功能失调、营养代谢紊乱、基础疾病、脏器功能”8 个主要方面兼顾和并治<sup>[4]</sup>。

**2.2 抗病毒治疗:**SARS 死亡患者可能合并衣原体感染。因此,临床上对 SARS 应采用抗病毒与抗衣原体治疗并举的方法,但更要重视抗病毒治疗,可用利巴韦林、Kaletra、三氮唑核、病毒灵等。在有条件的医疗单位,还可用 SARS 患者康复期血清治疗严重 SARS 患者。

**2.3 免疫调节和激素治疗:**使用免疫调节剂,如胸腺肽、丙种球蛋白、 $\gamma$ -干扰素、白细胞介素等治疗,对提高机体免疫力有一定益处。SARS 的治疗关键在于维持免疫系统的平衡,针对患者的病程不同,在高热不退、感染中毒症状突出时,早期合理使用糖皮质激素等免疫抑制剂是有效的治疗方法之一。

**2.4 改善微循环:**使用改善微循环的药物山莨菪碱、地塞米松,有抑制危重状态进展、促进症状缓解及良好的降温、抗毒、抗炎、抗休克作用。

**2.5 代谢营养支持:**采用肠外营养(TPN)和肠内营养(TEN)两种方法给患者补充营养,不仅能防治营养缺乏,而且能以特定方式刺激免疫细胞增强应答功能,维持正常、适度的免疫反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害的或过度的炎症反应等<sup>[7]</sup>,这一概念可称为免疫营养(immunonutrition)<sup>[8]</sup>。

**2.6 对症支持疗法:**对呼吸困难者尽早使用无创呼吸机,对伴低氧血症患者及时给予吸氧。合并细菌感染时,可用大环内酯类、氟喹诺酮类等抗生素进行治疗。对 SARS 患者应完善系统治疗和重症监护治疗,对 ARDS 患者可使用有创正压通气治疗。

**2.7 防治并发症:**预防应激性溃疡;注意监测肠道菌群的变化,积极防治二重感染的发生;应从患者的病理生理角度慎重实施输液和营养支持,严格计算出入量,量出为入;动态监测电解质和血气,随时调整输液以求水、电解质、酸碱平衡等内环境的稳定;积极促进机体的修复和愈合。

**2.8 中医药治疗:**经临床验证,传统的中医中药对 SARS 患者有较好的疗效。中药复方具有多成分、多环节、多靶点、综合效应的作用特点,如具有活血化瘀、清热解毒作用的中药清开灵注射液、鱼腥草注射液、板蓝根冲剂、新雪颗粒、金莲清热颗粒、灯盏花注射液、复方苦参注射液、香丹注射液等对 SARS 患者均有较好的疗效;解毒固本颗粒可改善机体免疫紊乱状态,对细胞因子有良好的调控作用,能缓解重要器官的病理改变,对重要脏器有一定的保护作用,在临床中已证实有缓解高热、保护重要脏器功能和免疫调理作用<sup>[9]</sup>,也可用于 SARS 患者的治疗。临床治疗显示,早期使用中医药,可以阻断 SARS 病情的进一步发展,也可明显减轻发热、呕吐、腹泻、食欲减退等症状,缩短病程,减少后遗症的发生。

## 参考文献:

- 1 赵景民,周光德,孙艳玲,等. 1 例地方非典型肺炎病例病理及病原学发现[J]. 解放军医学杂志,2003,28(5):379-382.
- 2 Bone R C. The pathogenesis of sepsis[J]. Ann Intern Med,1991,115:457-469.
- 3 Bone R C. Immunologic dissonance;a continuing evaluation in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome(MODS)[J]. Ann Intern Med,1996,125:680-687.
- 4 岳茂兴. 多器官功能障碍及衰竭. 见:王一镗,主编. 现代临床急诊医学[M]. 第 1 版. 南京:中国医药科技出版社,2002. 107-124.
- 5 Randow F,Syrbe U,Mersel C. et al. Mechanism of endotoxin desensitization;involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta[J]. J Exp Med,1995,181:1887-1892.
- 6 Millis C D,Caldwell M D,Gann D S. Evidence of a plasma-mediated "window" of immunodeficiency in rats following trauma[J]. J Clin Immunol,1989,9:139-150.
- 7 岳茂兴,李成林,杨鹤鸣,等. 山莨菪碱联用地塞米松治疗多器官功能障碍综合征有关机制的研究[J]. 中国危重病急救医学,2000,12(6):341-343.
- 8 岳茂兴. 腹部外科疾病并发多器官功能障碍综合征代谢特点及阶段营养支持治疗[J]. 中国危重病急救医学,2003,15(1):29-31.
- 9 姜玉峰,岳茂兴. 解毒固本冲剂对大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白介素-2 及病理形态学改变的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(1):51-53.

(收稿日期:2004-04-20) (本文编辑:李银平)