

## 脓毒症血分证的理论辨析与临床应用

马林沁<sup>1,2</sup> 刘艺<sup>1,2</sup> 张惠<sup>3</sup> 刘峻溪<sup>1</sup> 吴彩军<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院急诊科,北京 100700; <sup>2</sup>北京中医药大学脓毒症研究所,北京 100700;

<sup>3</sup>青岛市第五人民医院心血管病科,山东青岛 266002

通信作者:吴彩军, Email: wucaijun@139.com

**【摘要】** 脓毒症以其高发病率和高病死率给人类健康带来重大威胁,目前对于脓毒症的综合干预方案仍有局限性。特别是当脓毒症进展至脓毒性休克阶段、出现多器官功能障碍综合征(MODS)或弥散性血管内凝血(DIC)等危重情况时,则更无有效的特异性治疗手段,使脓毒症成为公认的疑难重症。而中医药以其整体观念、辨证论治等理论优势,在参与干预及治疗脓毒症方面有特殊的优势。故本团队基于脓毒症中医辨证理论体系及临床经验总结,提出以“脓毒症血分证”的概念概括脓毒症危重阶段的中医证候特点,并从脓毒症血分证的发生机制、基础研究等角度归纳了其现代研究进展,总结其临床主要证候,从概念辨析角度探讨其诊断和鉴别诊断,并概述和讨论本证的有效治则治法、常用中药及成药。值得注意的是,血管内皮损伤在脓毒症血分证的客观发生机制中扮演着重要的角色,以凉血活血为核心治则的中医药治疗可能通过血管内皮功能保护产生对本证的治疗效应,并遏制脓毒症进展为休克、MODS、DIC等危重情况的趋势,最终改善脓毒症患者的疗效及预后。希望通过本次思辨和论述能为脓毒症危重阶段中医辨证的早期识别和早期治疗提供思路和借鉴。

**【关键词】** 脓毒症; 血分证; 理论探讨; 血管内皮损伤

**基金项目:** 国家中医药管理局科技司中医药防治新型冠状病毒感染应急研究专项课题(2023ZYLCYJ02-1)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.021

### Theoretical analysis and clinical application of "blood syndrome of sepsis"

Ma Linqin<sup>1,2</sup>, Liu Yi<sup>1,2</sup>, Zhang Hui<sup>3</sup>, Liu Junxi<sup>1</sup>, Wu Caijun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; <sup>2</sup>Institute of Sepsis, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; <sup>3</sup>Department of Cardiovascular Disease, Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao 266002, Shandong, China

Corresponding author: Wu Caijun, Email: wucaijun@139.com

**【Abstract】** Sepsis poses a major threat to human health due to its high morbidity and mortality. At present, there are still limitations to the comprehensive intervention plan for sepsis. Especially when sepsis progresses to the stage of septic shock, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or disseminated intravascular coagulation (DIC) and other critical conditions, there are no effective specific treatment methods, which makes sepsis a more severe syndrome. Traditional Chinese medicine has special advantages in participating in intervention and treatment of sepsis due to its holistic concept, syndrome differentiation and other treatment theories. Therefore, our team proposed to summarize the characteristics of traditional Chinese medicine syndrome in the critical stage of sepsis with the concept of "blood syndrome of sepsis", based on traditional Chinese medicine syndrome differentiation theoretical system and clinical experience summary. In this article, we summarized the modern research progress of the blood syndrome of sepsis from the perspectives of its pathogenesis and basic research. And we summarized its main clinical symptoms, explored its diagnosis and differential diagnosis from the perspective of conceptual analysis, and outlined and discussed the effective treatment principles and commonly used traditional Chinese medicine for this syndrome. It should be noted that endothelial injury plays an important role in the objective mechanism of blood syndrome of sepsis. The traditional Chinese medicine treatment with cooling blood and promoting blood circulation as the core principle may have a therapeutic effect on blood syndrome of sepsis through the protection of vascular endothelial function, and curb the trend of sepsis progressing to critical conditions such as shock, MODS, and DIC, ultimately improving the efficacy and prognosis of sepsis patients. We hope that our thinking and discussion could provide reference for the early identification and early treatment in the critical stage of sepsis, based on the theory of traditional Chinese medicine.

**【Key words】** Sepsis; Blood syndrome; Theoretical exploration; Vascular endothelial injury

**Fund program:** Emergency Special Project of Traditional Chinese Medicine for COVID-19 Infection of State Administration of Traditional Chinese Medicine (2023ZYLCYJ02-1)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.021

脓毒症是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,在全球范围内发病率约为每年大于2 000万例,并导致超过500万例患者死亡<sup>[1-3]</sup>,而脓毒性休克的病死率更是高达60%以上<sup>[4]</sup>,给居民的健康造成了严重的威胁。

目前临床上对于脓毒性休克仍无特效治疗药物,一般主张给予液体复苏、血管加压药、正性肌力药、输血和维持血流动力学稳定及抗感染等<sup>[5]</sup>。病原学和感染本身固然是脓毒症启动的必备条件,但目前研究已经开始越来越多地聚焦于机

体全身炎症反应,更强调感染诱发的免疫反应失调所导致多系统、多器官功能障碍<sup>[6]</sup>;这与中医学始终推崇的整体观思想和内外因相互作用而发病的理论不谋而合,而复杂的多系统、多机制疾病正是中医干预的优势所在。中医学并无脓毒症的专属概念,因起病初期多有发热、传变迅速等特点在中医学传统理论中多归属于温病范畴。卫气营血辨证是中医学温病理论辨证系统的重要方法,同样适用于脓毒症,但目前医学界对脓毒症的辨证尚存在争议,但血分证以其病位最深、病情最重的特点,与脓毒症患者病情进展至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、休克状态等危重阶段的病情相符合,故拟对脓毒症血分证的认识、鉴别、现代研究及治疗进行梳理,以明晰概念、促进脓毒症中医理论和中医临床及基础研究的发展。

### 1 脓毒症与血分证的潜在关联

中医学与中医温病理论对急性发热性疾病的认识有相通之处。与脓毒症中医范畴“证”相关的理论研究也是当前脓毒症中医研究的前沿热点之一<sup>[7]</sup>,目前较为普遍认可的有卫气营血辨证及基于王今达教授提出的“三证三法”基础上完善后的“四证四法”<sup>[8]</sup>,其中卫气营血辨证是传统温病理论体系的重要辨证纲领之一。已有临床研究表明,脓毒症多属于气、营、血证,随着卫气营血的演变规律,急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)呈逐渐升高趋势,而血分证预后最差<sup>[9-10]</sup>。“四证”包括毒热证、腑气不通证、血瘀证及急性虚证,这一辨证融入了八纲、脏腑等辨证理念,但其与卫气营血辨证也有相关性。脓毒症从发病始动因素上讲为微生物或其内毒素入血,属于中医理论热、毒入血的范畴,且证素分析显示本病初期即可见瘀毒、血瘀等血分邪<sup>[11]</sup>;从定义上讲体现为宿主对感染反应失调的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍,血管内皮损伤及凝血功能的紊乱,一身血络均受损,即为热入血分;而加重至脓毒性休克,则基于血管通透性改变和毛细血管网开放等机制引起的有效循环血量不足,又归属于中医学脱证的范畴;再论及多器官功能衰竭,血小板减少、脓毒症相关凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)甚则弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生,均可导致出血、血栓等典型的血分证表现,而急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾功能不全、脓毒症相关性脑病和脓毒性心肌病,则接近于血瘀证范畴,但此瘀血是基于毒热损伤在前,与气虚、气滞、痰阻、寒凝等内伤致瘀有别,仍有“热毒”的因素在内。

综上所述,脓毒症离不开“血”这一概念,具体可能涉及到血热、血瘀、瘀毒等病理物质;卫气营血和“四证”两大辨证纲领也在“血”这一节点上共通;可见血分病变在脓毒症的进展过程和多系统并发症的发生方面扮演着重要角色,故有理由认为病入血分是脓毒症病情恶化、进入休克阶段

及产生 MODS 的重要枢机,尽早识别、预防和治疗血分证则是扭转重症的关键所在。

### 2 脓毒症血分证的现代研究进展

**2.1 脓毒症血分证的症状表现:**热邪深入血分,如叶天士《温热论》所言“入血就恐耗血动血”,故血分证外症常见身热夜甚,口反不渴,心烦不眠,躁扰不安,斑疹密布、色紫黑,可见吐血、衄血、便血、尿血等血证表现;或见神昏谵语,颈项强直,甚或抽搐、角弓反张、两目上视、牙关紧闭,吴鞠通所谓“血络受火邪逼迫,火急而内风生”;舌是温病辨证必察之象,血分证阶段查舌质又重于查舌苔,舌质通常为深绛;脉细数或弦数<sup>[12-13]</sup>。病至后期,可见神昏益重,手足冷而汗出不止,尿少或无尿,脉细数或脉微欲绝的脱证表现。脓毒症血分证除了以上血分证常见的外证表现外,也有学者从现代研究角度对脓毒症血分证的表现进行了一些客观说明,如通过微循环成像系统分析脓症患者舌下微循环灌注边界区域(perfused boundary region, PBR),用以评估体内微血管内皮糖萼厚度的变化,结果显示,脓毒症组 PBR 值较健康对照组明显增加<sup>[14]</sup>,可能为客观观察舌下脉络的改变提供了方法。

**2.2 脓毒症血分证的发生机制:**基于脓毒症血分证机制的现代临床及基础研究可以看到,脓毒症血分证主要与宿主免疫失衡及血管内皮损伤两方面机制相关。

首先,脓毒症病情的逐渐加重也是卫气营血病位的不断入里入深的过程,从邪正交争的角度讲即为正气的逐渐衰微及无力抗邪,这与目前西医对脓毒症病机的认识重点已从对感染本身转至机体对感染的以免疫反应为主的一系列反应失调上的观念不谋而合。随着从气分到营分再到血分病位的深入,脓症患者淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> 人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>)占比呈下降趋势,免疫缺陷逐渐加重而病死率逐渐升高<sup>[15]</sup>。而免疫功能失调不仅包括免疫抑制状态,也包括了异常的免疫亢进<sup>[16]</sup>,即可以说脓毒症进展过程是免疫系统功能由动态平衡转为动态失衡的紊乱状态,这正是目前西临床单纯抗炎或增强免疫功能无法取得理想疗效的困境所在;而从中医学理论角度而言,脓毒症初期少见因实致虚,后期正虚不能御邪的同时又可见因虚致瘀等由正气不足而内生病理产物情况的出现,这些病理产物又会作为内生邪气更伤正气,亦为机体内在调节失衡的体现。

其次,脓毒症血分证在现代医学研究中可能与血管通透性增强、血小板计数降低、微血栓及 DIC 形成、T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 降低等有关<sup>[17-18]</sup>,但目前仍缺乏系统的认识。其中血管内皮损伤是血管通透性、微循环血栓及内皮炎症反应等的基础,贯穿于免疫失衡-炎症反应的整个过程,可能是脓毒症引起急性肺损伤、急性肾损伤、SIC、胃肠功能障碍等 MODS 表现的共同机制所在<sup>[19-21]</sup>,血管内皮损伤和血管通透性的改变也是发生脓毒性休克的病理生理基础<sup>[22]</sup>。在严重感染和脓毒症状态下,血管内皮发生明显的损伤与功能紊乱,血管内皮上覆盖着结构复杂的糖萼,有助于抗血栓

形成、血管通透性调节等各种血管功能的实现<sup>[23]</sup>；而在脓毒症过程中会容易受到破坏、甚至脱落，使得暴露在裸露内皮上的 E-选择素等黏附分子募集血小板和中性粒细胞，导致血栓和纤维蛋白形成，造成急性炎症、毛细血管通透性增加和血管反应性丧失；加速了脓毒症时发生的破坏性高凝状态<sup>[24]</sup>，即“瘀”的形成，瘀阻经脉则正血难安，溢于脉外则为出血。因此，血管内皮功能在脓毒症、脓毒性休克及脓毒症 MODS 的发生发展中扮演着重要的角色，从微观病位的角度解释了“血分”辨证之于脓毒症温病理理论系统的意义。可以认为，血管内皮损伤是脓毒症血分证可能的客观病理基础。

综上所述，血分证不仅体现了正邪对抗正气渐衰而调节失衡的机制，又点明了脓毒症的具体病位，在脓毒症中医辨证中有特殊的价值，而血管内皮损伤及炎症-免疫失衡是其可能的客观病理基础；实际上，血管内皮作为脓毒症/脓毒性休克过程中重要的免疫屏障在 21 世纪以来相关研究中得到了高度关注<sup>[25]</sup>，上述两方面机制相合于此，更体现了脓毒症“血分证”这一概念的意义所在。血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 覆于血管表面，与实质器官紧密接触，其功能障碍可以作为免疫功能障碍和脓毒症预后的早期标志物<sup>[26]</sup>，决定着脓毒症的预后。发生脓毒症时，大量内皮细胞发生功能障碍，并参与包括毛细血管渗漏、血管舒缩张力改变及微血管血栓形成等多个病理过程；脓毒性休克还可能产生内皮屏障的直接破坏，导致循环 VEC 明显增多；脓症患者血管免疫屏障的破坏引发脓毒症进展为脓毒性休克、MODS 基本已得到学界的广泛认同<sup>[25]</sup>。也因此，针对内皮细胞的干预调节可能改善脓症患者预后，其治疗方式还包括调节 Rho、核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等信号通路、抗凝药物、维生素 C 和中药等<sup>[27]</sup>。

**2.3 脓毒症血分证的基础研究：**目前鲜见有关脓毒症血分证动物模型的相关研究<sup>[28]</sup>，其中涉及到的可能类似的动物模型包括热毒血瘀、热瘀气脱和血热阴伤等证。利用内毒素入血可以引发 SIRS、MODS 等，有研究采用静脉注射大肠杆菌内毒素的方法，以大鼠、家兔等为实验动物，以内毒素不同剂量或不同注射次数达到不同的总剂量，制备气分证及营血分证动物模型<sup>[29-30]</sup>；模型动物可表现出精神萎靡、蜷卧、发热、呼吸频率改变、结膜充血、口周青紫、出血、舌紫绛，甚至角弓反张、抽搐、神昏等症改变<sup>[31]</sup>。但鲜见较为公认的研究模型，传统的采用盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 制备的脓毒症模型能否体现出脓毒症血分证的主要特征也有待证实，脓毒症血分证动物模型的研究不足也限制了治疗血分证中药作用机制的深入探讨。

### 3 脓毒症“血分证”的概念辨析

**3.1 脓毒症卫气营血与其他辨证体系的关系：**卫气营血辨证在温病辨证体系中与三焦辨证相辅相成，而与伤寒六经辨证也并不对立，温病学说的奠基者叶天士正是基于对《伤寒论》的深刻理解提出了卫气营血辨证体系；正所谓“辨营卫气血，虽与伤寒同，若论治法，则与伤寒大异也”；温病学家

吴鞠通的《温病条辨》从三焦论治温病，亦不离六经辨证。脓毒症渐重至休克及 MODS 主要表现为血分证，在六经辨证则主要为三阴经病，如厥阴病之阴阳不相顺接、手足逆冷，阴阳胜复、寒热错杂与脓症患者后期壮热已退，而寒热交替的症状较为类似；而太阴病“腹满而吐，食不下，自利益甚，时腹自痛”等特点均可见于脓毒症胃肠功能障碍；少阴病“脉微细，但欲寐”“恶寒身踈而利，手足逆冷”等表现尤其接近脓毒性休克，体现了循环系统渐近于衰竭以及神经系统意识水平下降等临床特点。从三焦辨证角度来看，脓毒性休克或 MODS 阶段主要涉及中焦和下焦，如中焦之便秘腹痛的阳明燥热及大便不爽或溏泄、小便不利的太阴湿热体现了脓毒症胃肠功能障碍和肾功能损伤后少尿的部分特点，又如下焦之神倦、口干、手足蠕动、心中憺憺大动、神倦、脉虚等表现与脓毒症神经系统、循环系统的改变有一定关系。血分证与以上辨证系统相比，在皮肤斑疹及各系统出血改变方面的描述，又更好地体现了脓症患者凝血功能紊乱的临床表现。

综上所述，卫气营血辨证、三焦辨证以及六经辨证各有异同而相互补充，三者之间是辨证统一的关系。人们固然主张以“脓毒症血分证”之名概括脓毒症危重阶段、脓毒性休克、MODS 等的中医证候表现，但并不仅仅涵盖温病血分证的表现，还可能包括了腹满而痛，饮食难下，便秘、大便不爽或溏泻不止，小便不利，神倦多寐，手足厥冷，脉微细等。

**3.2 辨营与血：**《温热论》指出“卫之后方言气，营之后方言血”，营分证是在温病高热的基础上，见烦躁口干、意识异常、斑疹隐隐等表现，而血分证更添了出血的表现，可见血为营之渐。但《温热论》同时也提出了“肺主气属卫，心主血属营”“营分受热，血液受劫”的观点，营为血中之气，血为营气所化，所以虽然邪入营分、血分在病位浅深和病情轻重上有所区分，但病变机制本质是统一的<sup>[32]</sup>。

**3.3 辨血与络：**脓毒症血分证包含了血热、血瘀、瘀毒等含义，“瘀血”是其重要病理产物，其与内伤疾病所致的瘀血不同，由正气虚损热毒外感而来，属于因“热”因“毒”而致“虚”致“瘀”，其所在病位则在于“络”<sup>[33]</sup>，正如《临证指南医案》所言“初病在经，久病入络”“经主气，络主血”“初为气结在经，久则血伤入络”。络病有易滞易瘀、易入难出、易积成形的特点，络脉瘀滞也是脓毒症进入病重难治阶段的重要机制<sup>[13]</sup>。即“血”“络”“瘀”3 个概念密切相关、不可分割。

脓毒症血分证的络脉瘀滞从现代研究机制来说，与炎症及免疫过程中产生的微血栓相关，而微血栓的形成与炎症反应及免疫应答两方面息息相关，血管内皮损伤是其重要的始动因素和发展部位。已有研究证实，炎症反应与血管内皮损伤的相关性，中性粒细胞通过表达组织因子、释放颗粒蛋白和化学介质，在凝血激活、促进微血栓形成中发挥关键作用<sup>[34]</sup>；而重症感染性疾病微血管血栓形成可能导致微循环障碍和多器官衰竭，甚至死亡的不良预后<sup>[12, 35]</sup>。免疫性血栓形成是另一重要机制<sup>[36]</sup>。VEC 受损后，病原体相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相

关模式分子 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 通过细胞表面表达的特异性模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 刺激单核细胞, 受损的 VEC 在糖萼破损后, 随着超大血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 的表达, 其性质变为促凝状态, 促进血小板聚集并黏附于内皮下形成病理性血栓<sup>[19, 37]</sup>。可见, 脓毒症血分证阶段, 内虚与外邪的交争部位在“络”, 在血管内皮是“正气虚于一时, 邪气暴盛而突发”的微观浓缩, 也是脓毒症“宿主对感染反应失调”的重要战场。

#### 4 脓毒症血分证的治法

温病血分证的治法一言以蔽之为“散血”, 散血除包含了“四证四法”中针对血瘀证的活血化瘀法外, 同时还纳入了凉血的内涵, 乃至间接止血的含义在内。血分为阴分, 凉血活血法是治疗血分证之大法, 如叶天士《温热论》言: “入血就恐耗血动血, 直须凉血散血, 如生地黄、牡丹皮、阿胶、赤芍等物”; 《温病条辨》多以麦冬、生地黄、玉竹、牡丹皮、赤芍等药治之。生地黄、牡丹皮、赤芍为最常用的核心代表药物, 生地黄偏重清热凉血, 牡丹皮有清热凉血、活血化瘀的功效, 赤芍具有清热凉血、散瘀止痛的功效, 临床常相须为用, 协同增效, 从古至今被广泛用于温病血分证的治疗中。如《温病条辨》记载: “三九、太阴伏暑, 舌赤口渴, 无汗者, 银翘散加生地黄、牡丹皮、赤芍、麦冬主之; 此邪在血分而表实之证也。”; 又如《湿热论》记载: “湿热证, 上下失血, 或汗血, 毒邪中入营分, 走窜欲泄; 宜大剂犀角、生地黄、牡丹皮、赤芍、连翘、紫草、茜根、银花等味”; 该 3 味药也共用于治疗热入血分的经典名方犀角地黄汤中; 值得一提的是, 牡丹皮尚有清虚热、退蒸的功效, 是温病治疗重视顾护阴液的体现之一, 又如王孟英在《温热经纬》中所论“丹皮虽凉血, 而气香走泄, 能发汗, 惟血热而瘀者宜之”, 同样适用于温病后期阴虚内热。姜良铎教授也主张以生地黄、牡丹皮、赤芍药角治疗脓毒症之毒热内盛、血热妄行<sup>[38]</sup>; 现代药理学研究也显示, 牡丹皮、赤芍有抑制炎症通路、调节凝血功能、改善血液流变学异常、保护血管内皮等功能<sup>[39-42]</sup>。

脓毒症血分证除具有发热神昏、斑疹出血等常见表现外, 疾病至后期也可见正气欲脱、脉微欲绝之症, 卫气营血本为温病之演变规律, 热邪持续消耗阴液, 至营分阴津已亏, 血分更是津随血脱, 因此治疗思路也不应拘泥于凉血活血、清热解毒, 还可根据正邪盛衰等辨证使用益气养阴生脉、回阳救逆等法; 顾护阴津也是叶天士治疗血分证的重要思想之一, 如《临证指南医案》所载“夜热, 邪迫血妄行, 议清营热。犀角、鲜生地、牡丹皮、白芍。”从症状描述上可知该案患者不仅为营热, 病情已延及血分<sup>[43]</sup>, 叶天士运用甘寒之生地黄、酸寒敛阴之白芍以顾护补养阴液。且值得注意的是, 无论是初期热毒致瘀还是后期正气衰微无力推动血行的因虚致瘀, “瘀血”作为关键的病理产物贯穿脓毒症血分证之始终, 因此活血化瘀的治法仍扮演着重要的角色<sup>[39]</sup>。常用方药包括生脉饮、参附汤、四逆汤、血府逐瘀汤、桃核承气汤<sup>[44]</sup>等, 常用药物包括人参、附子、五味子、麦冬、生地黄、

红花、赤芍、川芎、桃仁等。治疗脓毒症血分证这类危重症, 比起传统的口服汤剂、散剂, 目前临床上更多推荐使用中药注射剂, 且推荐早期使用<sup>[45]</sup>。而常用的中药注射剂包括血必净注射液、参附注射液、参麦注射液、生脉注射液、丹红注射液等<sup>[46-47]</sup>。血必净注射液及参附注射液对于脓毒症患者均具有降低 APACHE II 及 SOFA 等重症评分、保护心肺肾等器官功能、改善预后的作用, 其机制可能与调节炎症及免疫反应、改善凝血指标和血流动力学等作用有关<sup>[48-50]</sup>。值得注意的是, 改善血管内皮保护效应也是它们治疗脓毒症重要的共同机制之一<sup>[51]</sup>; 基础实验研究表明, 血必净能有效逆转 CLP 脓毒症模型大鼠血浆上皮标志物内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和 vWF 水平的升高, 减轻 CLP 大鼠肺泡毛细血管屏障损伤和肺部炎症<sup>[52]</sup>; 早期应用参附注射液可能基于抑制 NF- $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (inhibitor  $\alpha$  of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B  $\alpha$ )/NF- $\kappa$ B 信号通路活化产生改善脓毒症大鼠机体炎症反应、减轻血管内皮损伤的作用<sup>[53]</sup>; 也从治疗的角度说明了中药注射剂可以从改善 VEC 功能角度干预脓毒症血分证的有效性。

综上所述, 血分证是脓毒症转为危重症、出现多器官功能损伤等状态的关键枢机, 可以较好地归纳脓毒症危重阶段的临床特点, 血管内皮损伤可能是其重要的病理生理基础; 通过临床可辨之证识别血分证, 在常规西医治疗基础上及时应用凉血活血、益气养阴、回阳救逆等中西医结合方法, 也体现了中医学干预重症感染性疾病“既病防变”的理念。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (8): 1552-1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [3] Cao ML, Shi MY, Zhou BR, Jiang H. An overview of the mechanisms and potential roles of extracellular vesicles in septic shock [J]. Front Immunol, 2024, 14: 1324253. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1324253.
- [4] Carlos Sanchez E, Pinsky MR, Sinha S, et al. Fluids and early vasopressors in the management of septic shock: do we have the right answers yet? [J]. J Crit Care Med (Targu Mures), 2023, 9 (3): 138-147. DOI: 10.2478/jccm-2023-0022.
- [5] Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department [J]. J Clin Med, 2023, 12 (9): 3188. DOI: 10.3390/jcm12093188.
- [6] 刘艺, 吴彩军, 李春盛. 中西医结合临床治疗脓毒症的一点思考 [J]. 中国医师杂志, 2022, 24 (4): 481-485. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20220214-00092.
- [7] 闫雨蒙, 徐霄龙, 李博, 等. 2000—2022 年中医药治疗脓毒症研究文献的知识图谱可视化分析 [J]. 中医杂志, 2023, 64 (16): 1700-1706. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.16.014.
- [8] 上海市中西医结合学会急救专业委员会, 上海市中西医结合学会重症医学专业委员会, 上海市医师协会急诊科医师分会, 等. 脓毒症急性胃肠功能障碍中西医结合临床专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (2): 113-120. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211216-01880.
- [9] 陈雪梅, 余懿, 张贵方, 等. Sepsis3.0 定义下脓毒症中医证型分布特点及与预后的相关性研究 [J]. 中国中医急救, 2020, 29 (11): 1926-1929. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.11.012.

- [10] 戴林峰,王醒,程璐,等.脓毒症患者卫气营血辨证与TNF- $\alpha$ 、IL-10及APACHE II评分的相关性研究[J].中国中医急症,2015,24(3):471-472,475. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.03.035.
- [11] 陈剑明,刘清泉,连博,等.脓毒症中医证候和证候要素分布特点的文献研究[J].中国中医急症,2020,29(8):1361-1364,1377. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.08.013.
- [12] 赵岩松,窦豆,侯雪雍,等.基于“传承”理念的温病血分证“凉血散血”再认识[J].世界中医药,2023,18(20):2913-2917,2923. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.20.008.
- [13] 刘清泉.对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J].北京中医,2007,26(4):198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1307.2007.04.003.
- [14] 罗许.舌下微循环成像系统在脓毒症诊断治疗中的应用研究[D].西安:中国人民解放军空军军医大学,2023.
- [15] 余颢,张贵方,陈雪梅,等.脓毒症患者免疫功能动态变化与中医证型及预后相关性研究[J].中国中医急症,2021,30(12):2123-2125,2129. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.12.013.
- [16] 艾碧琛,何宜荣,赵国荣.脓毒症免疫紊乱的中医应对策略思考[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5274-5277.
- [17] 李雯.从“温病气血分证”辨治新型冠状病毒肺炎凝血功能障碍[J].中国中医急症,2023,32(1):79-81,95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.01.018.
- [18] 余海林,刘兰林,侯浩彬,等.温病血分证本质及治法的实验研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(12):59-61,65. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2007.12.022.
- [19] Jacobi J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury [J]. Am J Health Syst Pharm, 2022, 79 (5): 329-337. DOI: 10.1093/ajhp/zxab380.
- [20] 孔令博,晏军,张迪,等.中医药治疗脓毒症领域临床优势的探讨[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(5):211-218. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20220592.
- [21] Chang JC. Molecular pathogenesis of endotheliopathy and endotheliopathies syndromes, leading to inflammation and microthrombosis, and various hemostatic clinical phenotypes based on "two-activation theory of the endothelium" and "two-path unifying theory" of hemostasis [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58 (9): 1311. DOI: 10.3390/medicina58091311.
- [22] 郑奇,桂梦岚,唐馨,等.血清血管内皮钙黏蛋白和脓毒性休克的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(5):667-670. DOI: 10.11816/j.cnki.1020-191069.
- [23] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17 (2): 283-294. DOI: 10.1111/jth.14371.
- [24] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46 (1): 89-95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
- [25] Joffe J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial responses in sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202 (3): 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR.
- [26] 姚咏明. 急危重症免疫学 [M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [27] 杨霞,李香琴,马晓媛,等.脓毒症血管内皮损伤及调节策略的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(1):108-110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- [28] 彭珍香,邓时贵,叶莹仪,等.中医卫气营血辨证动物模型生物学参数数据化表达及特征性指标群筛选[J].新中医,2012,44(4):123-126. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2012.04.044.
- [29] 武宜婷,姜森,杨进,等.温病气分证、营血分证大鼠模型血液流变学、D-二聚体及T细胞亚群的变化规律研究[J].时珍国医国药,2014,25(10):2564,封3-封4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.10.102.
- [30] 倪秋勤,魏凯峰.用内毒素复制家兔气分证及营血分证模型的可行性研究[J].中医药导报,2012,18(8):9-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-951X.2012.08.004.
- [31] 叶望云,李鸣真,陆付耳,等.温病邪入营血分实质的实验研究[J].中国中医急症,1994,3(5):227-229.
- [32] 吴佳琳,王诗琪,李鑫,等.“辨营卫气血虽与伤寒同”析疑[J].时珍国医国药,2024,35(2):415-416. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.02.41.
- [33] 罗宇鸿,付俊,沈娟娟,等.大黄牡丹汤对中医辨证为瘀热证的脓毒症患者临床疗效影响[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(1):64-67. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.019.
- [34] Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 19630. DOI: 10.1038/s41598-020-76781-0.
- [35] Chen WJ, Pan JY. Anatomical and pathological observation and analysis of SARS and COVID-19: microthrombosis the main cause of death [J]. Biol Proced Online, 2021, 23 (1): 4. DOI: 10.1186/s12575-021-00142-y.
- [36] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16 (2): 231-241. DOI: 10.1111/jth.13911.
- [37] Birnhuber A, Fließner E, Gorkiewicz G, et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19 [J]. Eur Respir J, 2021, 58 (3): 2100377. DOI: 10.1183/13993003.00377-2021.
- [38] 姜良铎. 中医状态辨治学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2023.
- [39] 苏家卉,吴彩军,南富耀,等.基于网络药理学探讨丹皮-赤芍药对治疗脓毒症的作用机制[J].中国医师杂志,2023,25(2):178-185. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230204-00093.
- [40] Ye QL, Zhang Y, Yan DH, et al. Integrating pharmacokinetics and network analysis to investigate the mechanism of Moutan Cortex in blood-heat and blood stasis syndrome [J]. Chin Med, 2022, 17 (1): 107. DOI: 10.1186/s13020-022-00657-w.
- [41] Huang YT, Chen QR, Pan WJ, et al. Moutan Cortex exerts blood-activating and anti-inflammatory effects by regulating coagulation-inflammation cascades pathway in cells, rats and zebrafish [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 320: 117398. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117398.
- [42] 乐娜,周雪,费文婷,等.赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷对急性血瘀证大鼠血液流变学及血管内皮功能的影响[J].环球中医药,2019,12(9):1302-1307. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2019.09.002.
- [43] 武玉珠,吴元洁.基于卫气营血理论探析叶天士治疗吐血特色[J].江苏中医药,2025,57(1):61-63. DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2025.01.016.
- [44] Deng MT, Chen SQ, Wu J, et al. Exploring the anti-inflammatory and immune regulatory effects of Taohe Chengqi decoction in sepsis-induced lung injury [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118404. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118404.
- [45] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会.脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2019,31(11):1317-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [46] 高颖,杨晓琨,季昭臣,等.中药注射液治疗脓毒症的系统评价再评价[J].中国中药杂志,2023,48(7):1962-1975. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20230117.501.
- [47] 李志云,杜仲平,王春雨,等.丹红注射液对严重脓毒症凝血功能及预后的影响[J].世界中医药,2015,10(8):1197-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.016.
- [48] Bi CF, Liu J, Hao SW, et al. Xuebijing injection protects against sepsis-induced myocardial injury by regulating apoptosis and autophagy via mediation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15 (10): 4374-4390. DOI: 10.18632/aging.204740.
- [49] Li CY, Wang P, Li M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113301.
- [50] 南富耀,马林沁,吴彩军,等.参附注射液治疗脓毒性休克与心脏骤停后综合征的基础与临床[J].中华急诊医学杂志,2021,30(8):920-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.002.
- [51] 杨霞,朱俊宇,范霞,等.瓜丁胺对脓毒症小鼠血管内皮损伤的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):182-185. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.019.
- [52] Lv J, Guo XX, Zhao HY, et al. Xuebijing administration alleviates pulmonary endothelial inflammation and coagulation dysregulation in the early phase of sepsis in rats [J]. J Clin Med, 2022, 11 (22): 6696. DOI: 10.3390/jcm11226696.
- [53] 郭倩,刘丰进,康海,等.参附注射液对脓毒症大鼠血管内皮损伤的影响及机制[J].现代中西医结合杂志,2024,33(1):60-65. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2024.01.010.

(收稿日期:2024-06-26)

(责任编辑:邸美仙)