

脓毒症的中西医结合治疗对策

李志军

(天津市第一中心医院, 天津 300192)



脓毒症(sepsis)是严重感染、严重创(烧)伤、休克、外科大手术后常见的并发症,严重时可导致多器官功能障碍综合征(MODS)和(或)循环衰竭。脓毒症并不完全依赖致病菌和毒素的存在而进展变化,病情严重程度取决于机体的反应性,其反应机制一旦启动即遵循自身规律发展。

2001 年在华盛顿召开了由美国危重病医学会(SCCM)、欧洲危重病学会(ESICM)、美国胸科医师协会(ACCP)、美国胸科学会(ATS)和外科感染学会(SIS)等 5 个学术团体共同组办的国际脓毒症会议,提出用于脓毒症诊断的扩展症状和体征列表及脓毒症分段诊断的 PIRO 系统。2002 年 10 月,ESICM、SCCM 和国际脓毒症论坛提出了《巴塞罗那宣言》^[1],共同呼吁采取措施,争取在 5 年内将脓毒症的病死率降低 25%。我国早在 20 世纪 70 年代,以王今达教授为代表的中西医结合学者就通过实验验证了中医“肺与大肠相表里”的真实性与重要性,并提出了“肠道菌群移位入血导致内源性感

染,序贯启动多器官损伤”的理论^[2];80 年代又通过“内毒素攻击一血小板等炎性细胞被激活一血栓素 A₂‘瀑布样’释放一微循环障碍一多器官损伤”的实验,提出了脓毒症是炎症介质间接致病的假说,并提出了对严重感染应采用“菌毒共治”的理论^[3-4];总结了脓毒症治疗的“三证三法”,即毒热证与清热解毒法,瘀血症与活血化瘀法,急性虚证与扶正固本法^[5]。上述理论的实践在一定程度上使脓毒症的病死率降低,显示了中西医结合在防治脓毒症中的优势。

30 多年的临床研究表明,中西医结合治疗脓毒症能显著降低病死率,而减少 MODS 与脓毒性休克的发生是降低病死率的关键,所以截断脓毒症向严重脓毒症方向发展是防治脓毒症的首要策略。中医药在治疗脓毒症中发挥了重要的作用,运用中医理论与现代科学方法相结合用于指导临床是防治脓毒症的优势途径,现将多年治疗脓毒症的几点对策简述如下。

1 早期诊断,早期截断疗法(预防 MODS 与脓毒性休克的发生)

早在 2 000 多年前《黄帝内经》中就提出“治未病”的理论,治未病意在未病先防和既病防变。脓毒症发病急骤,病情危重,进展迅速,预后不良,预防 MODS 与脓毒性休克的发生是降低病死率的关键。在脓毒症初期截断其病势,控制失控的炎症反应,阻断炎症介质产生的“瀑布样”反应,以防发生恶化,是脓毒症治疗的要旨。

脓毒症初期的界定遵循 2001 年国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准,感染指标达到两项,炎症反应指标达到一项即为脓毒症的早期;脓毒症的诊断内容包括一般指标、炎症指标、代谢指标、组织灌注指标、器官功能障碍指标 5 个方面^[6]。

MODS 与脓毒性休克发生的中医病机是正虚毒损,络脉瘀滞,气机逆乱,脏腑功能衰竭;西医认为是全身炎症反应综合征(SIRS),毛细血管内微栓形成,影响组织灌注(感染一内毒素攻击一炎性细胞激活一炎症介质大量释放一全身炎症反应一毛细血管微栓形成一微循环障碍),所以预防方法有:①抗感染:在细菌培养及药敏实验结果出来之前,依据医院药敏试验敏感性的经验与医生的临床经验阶梯使用抗生素,选择一种或两种抗生素进行抗感染治疗。②拮抗内毒素、炎症介质:血必净注射液 50~100 ml 加入 250 ml 液体静脉滴注,每日 2~3 次。③抑制毛细血管微栓形成:低分子肝素钠 60~100 U/kg 皮下注射,12 h 1 次;或低分子肝素钙 5 000 U 皮下注射,12 h 1 次。④中医辨证论治:根据中医辨证分型,选择相应方剂治疗。

2 脓毒症的中医辨证论治

2.1 脓毒症的病因病机:脓毒症的发生病因不外乎外因(邪毒侵入)和内因(正气不足)。①外因:六淫、戾气、虫兽、金刃、毒物等侵袭机体,正邪交争,耗伤正气,邪毒阻滞,正虚邪实,气机逆乱,脏腑功能失调。②内因:正气虚弱,抗邪无力,正虚邪恋,邪毒阻滞,气机逆乱,脏腑功能失调。脓毒症的发生主要责之于正气虚弱,邪毒入侵,正邪相争,入里化热,热毒炽盛,耗气伤阴;正气不足,毒邪内蕴,内陷营血,经脉营卫气血运行不畅,导致毒热、瘀血、痰浊内阻,瘀滞络脉,进而使各脏器受邪而损伤,引发本病。脓毒症的基本病机是正虚毒损,毒热、瘀血、痰浊瘀滞络脉,气机逆乱,脏腑功能失调。

2.2 脓毒症的中医辨证分型与治则:脓毒症的辨证应遵循六经辨证、卫气营血辨证、六经相传、卫气营血相传与脓毒症的发展相类同,六经辨证是脓毒症辨证论治的基本辨证体系,卫气营血是对六经辨证的补充。但脓毒症并不是一个病,而是一个临床综合征,王今达教授将其归纳并提出了著名的“三证三法”,把脓毒症分为:热证、瘀证、虚证三大证。

2.2.1 热证:①邪毒袭肺:发热,恶风,无汗,周身酸楚,气短乏力,喘促,口渴,咽干,舌边尖红苔薄黄,脉数有力,小便秘赤。

治法:清热解毒、宣肺通络;方药:普济消毒饮加减(黄芩、白僵蚕、马勃、牛蒡子、板蓝根、薄荷、升麻、柴胡、连翘、玄参)。②热毒炽盛:高热,大汗出,大渴饮冷,咽痛,头痛,喘息气粗,小便短赤,大便秘结,舌质红绛苔黄燥,脉沉数或沉伏。治法:清热凉血、泻火解毒;方药:清瘟败毒饮合凉膈散加减(大黄、芒硝、连翘、山栀、石膏、薄荷、黄芩、桔梗、玄参、生地、丹参、竹叶、甘草)。③阳明经热:壮热面赤,烦渴引饮,汗出恶热,脉洪大有力,或滑数。治法:清热生津;方药:白虎汤加减(石膏、知母、甘草、粳米)。④热

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,Email:doctorzhijun@yahoo.cn.

结肠腑:脘腹痞满,腹痛拒按,腹胀如鼓,按之硬,大便不通,矢气频转,甚或潮热谵语,舌苔黄燥起刺,或焦黑燥裂,脉沉实。治法:通腑泻热,保阴存津;方药:大承气汤加减(大黄、芒硝、厚朴、枳实)。^⑤热入营血:气促喘憋,发绀,发热以夜晚尤甚,喘促烦躁,往往伴有意识障碍,口干,汗出,气短无力,斑疹隐隐,舌质红绛,苔薄,脉细数。治法:清营解毒,益气养阴;方药:清营汤合生脉散加减(水牛角、生地、玄参、金银花、连翘、黄连、麦门冬、丹参、竹叶、西洋参、天门冬、沙参)。^⑥热入心包:高热烦躁,神昏谵语,口渴唇焦,尿赤便秘,舌红苔黄垢腻,脉滑数。治法:清热凉血解毒,开窍醒神;方药:清营汤合安宫牛黄丸(紫雪丹或至宝丹)加减(水牛角、生地、玄参、金银花、连翘、黄连、麦门冬、丹参、竹叶)。^⑦血热动风:高热不退,烦闷躁扰,手足抽搐,发为痉厥,甚则神昏,舌质绛而干,或舌焦起刺,脉弦而细数。治法:凉肝熄风,增液舒筋;方药:羚角钩藤汤(羚羊角、霜桑叶、川贝、生地、钩藤、菊花、茯神木、白芍、生甘草、竹茹)。^⑧热盛迫血:昏狂谵语,斑色紫黑,善忘如狂,胸中烦痛,自觉腹满,吐血、衄血、溲血,大便色黑易解,舌绛起刺;治法:清热解毒,凉血散瘀;方药:犀角地黄汤加减(犀角、生地、芍药、丹皮)。

2.2.2 瘀证:①瘀毒内阻:高热,或神昏,疼痛状如针刺刀割,痛处固定不移,常在夜间加重,舌质紫暗或有瘀斑,脉涩或沉迟或沉弦。治法:活血化瘀;方药:血府逐瘀汤加减(桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草)。②邪毒内蕴、败血损络:神昏谵语,意识障碍或淡漠,胸闷喘促,心胸刺痛,咳嗽气逆,腹痛,肋肋胀痛,泄泻或黄疸,小便短赤,涩痛不畅甚或癃闭;皮肤四肢瘀紫、表浅静脉萎陷,发热或有红斑结节;肢体麻木,疼痛,活动不利,甚则瘫痪。治法:清热解毒,活血化瘀,益气养阴,通阳活络;方药:黄芪、当归、麦冬、丹参、西洋参、银花、连翘、桃仁、红花、川芎、赤芍、生地。

2.2.3 虚证:①气阴耗竭(邪盛亡阴):呼吸浅促,身热骤降,烦躁不宁,颧红,汗出,口干不欲饮,舌红少苔,脉细数无力。治法:生脉养阴,益气固脱;方药:生脉散或独参汤(生脉注射液或参脉注射液)。②阳气暴脱(邪盛亡阳):喘急,神昏,大汗淋漓,四肢厥冷,舌淡苔白,脉微欲绝;治法:回阳救逆;方药:参附汤(参附注射液)。③脏腑虚衰,阴阳俱虚:脓毒症后期出现动则乏力气短,腰膝酸软,肢体畏冷,脉虚细无力。治法:补阳益阴,阴阳双补;方药:十全大补汤加减(人参、黄芪、熟地、当归、白芍、川芎、山药、麦冬、茯苓、白术、附子、甘草)。

2.3 脓毒性休克的“序贯”与“集束化”治疗:序贯治疗是采取液体复苏、提高血细胞比容(HCT)和应用多巴胺或多巴酚丁胺相继治疗的方案。在复苏最初 6 h 内,如中心静脉压(CVP)已达 8~12 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),但混合静脉血氧饱和度($S\bar{v}O_2$)仍未达到 0.70,则需输注红细胞悬液使 HCT>0.30;如平均动脉压(MAP)未达 ≥ 65 mm Hg 应用多巴胺或多巴酚丁胺(最大剂量 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。集束化治疗是指将指南中的重要治疗措施组合在一起。早期集束化治疗更强调时间的紧迫性,包括:①尽可能在 1~2 h 内放置中心静脉导管,监测 CVP 和中心静脉(上腔静脉)血氧饱和度($ScvO_2$);②早期测定血清乳酸水平;③抗生素使用前留取病原学标本;④在 1 h 内开始广谱抗生素治疗;⑤如有低血压或血乳酸 > 4 mmol/L,即予液体复苏(20 ml/kg),6 h 内达到上述目标。

2.3.1 晶体液复苏:对怀疑有低血容量(怀疑脏器灌注不足)的患者,可进行补液试验,即在 30 min 内给予 500~1 000 ml 晶体液或 300~500 ml 胶体液,观察有无反应(血压是否上升,尿量是否增加)和对补液的耐受性(血管内容量负荷过重)。复苏目标:应在 6 h 内达到:①CVP 8~12 mm Hg;②MAP ≥ 65 mm Hg;③尿量 $\geq 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;④ $ScvO_2$ 或 $S\bar{v}O_2 \geq 0.70$ 。若无效或效果不佳立即进入下一阶段序贯治疗。

2.3.2 血管活性药:当晶体液复苏仍不能恢复血压和改善组织灌注,应使用血管活性药物,维持 MAP 在 60~65 mm Hg。以去甲肾上腺素(开始 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,最大可达 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)和多巴胺(开始 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,最大可达 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)为首选。难治性休克患者可使用血管加压素($0.01 \sim 0.04 \text{ U/min}$)。不推荐小剂量多巴胺作为保护肾功能的临床应用。

2.3.3 小剂量皮质激素:对补液充足但仍需升压药来维持血压的患者,推荐静脉给予皮质激素(氢化可的松 200~300 mg/d,分 3~4 次给予或连续给予,持续 7 d),亦可采用甲泼尼龙 40~80 mg/d。若无效或效果不佳立即进行下一阶段序贯治疗。

2.3.4 胶体液复苏:胶体渗透压能更好地维持血管内容量。对于血浆白蛋白水平 $< 30 \text{ g/L}$ 的患者,应静脉滴注(静滴)人体白蛋白 40~60 g/d。继续观察有无反应(CVP 8~12 mm Hg,MAP ≥ 65 mm Hg,尿量 $\geq 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)及对液体的耐受性(容量负荷过重的表现)后可予重复使用。

2.3.5 山莨菪碱:当血乳酸 > 4 mmol/L,指压实验 $> 3 \text{ s}$,皮肤发绀,四肢厥冷,提示严重组织缺氧,静脉注射(静注)山莨菪碱 10 mg,30 min $\times 4$ 次。禁忌证:①血容量尚不足,血压、心排量偏低;②休克晚期,去甲肾上腺素升压作用已经不太敏感;③连续用药数次,病情未见好转。

2.3.6 益气活血中药:血必净注射液 50~100 ml 加入 250 ml 液体静滴,每日 2~3 次。生脉注射液或参麦注射液 100 ml,加 250 ml 液体静滴。

2.3.7 碳酸氢钠:严重的酸中毒(如血 pH < 7.15)往往使休克难以纠正并可导致脏器损伤,故应纠正之。对伴有较严重的代谢性酸中毒患者,建议给予质量分数为 5%的碳酸氢钠,使血 pH 值纠正至接近 7.35,应杜绝矫枉过正(如血 pH > 7.45),防止氧解离曲线左移,加重组织缺氧。

2.3.8 控制血糖:无论是否有糖尿病史,都应通过持续静脉输注胰岛素和葡萄糖来维持血糖水平 $< 8.3 \text{ mmol/L}$,以 4.4~6.1 mmol/L 最佳。早期每隔 30~60 min 测定 1 次血糖,稳定后每 4 h 测定 1 次。

2.4 严重脓毒症的抗凝治疗:凝血功能障碍是脓毒症的重要病理机制之一,凝血系统的激活和炎症反应相互促进、相互影响。全身炎症反应所致的凝血系统被活化,使机体处于高凝状态,而多种凝血因子又可促进炎症反应的发生,引起两个系统的

交叉反应^[7]。中医学属“血瘀证”范畴,应遵循“气血相关理论”治疗。

2.4.1 低分子肝素:低分子肝素钠 60~100 U/kg 皮下注射,12 h 1 次;或低分子肝素钙 5 000 U 皮下注射,12 h 1 次。使用过程中应监测患者的凝血功能,应用 7~10 d。

2.4.2 活血解毒中成药:血必净注射液 50~100 ml 加入 250 ml 液体静滴,每日 2~3 次。复方丹参注射液每日 16 ml,加入质量分数为 5% 葡萄糖等渗盐水 500 ml 内静滴。

2.4.3 推荐方药:芪参活血颗粒由丹参、黄芪、当归等药物组成^[8],用于气虚血瘀证。

2.5 严重脓毒症肠道功能障碍的治疗:全身炎症反应、组织缺血/再灌注损伤、肠系膜动脉硬化闭塞等原因导致肠道屏障发生改变,使肠免疫功能受到损伤,肠内菌群移位,内毒素、细菌、抗体介质不断进入血液和淋巴液,导致多种炎症介质释放,引起和加重失控性 SIRS^[9-10],而 SIRS 又加重了肠道损伤,形成恶性循环,最终导致 MODS。目前认为肠道是 MODS 的枢纽器官,是炎症介质的扩增器,所以脓毒症患者均应保持肠道通畅。脓症患者一旦发生腹胀、肠鸣音消失,即可确诊为肠道功能障碍,应立即采取“四联”中西医结合疗法:①清热通腑类中药:凉膈散用于热毒互结,腑实不通证;大承气汤用于阳明腑实“痞、满、燥、实”。②血必净注射液:推荐剂量 100 ml 静滴,每日 2~3 次。③前列腺素 E1:推荐剂量 10 μg/d 静注。④针灸:取足三里、阳陵泉、气海、天枢、太冲、支沟穴,毫针刺,留针 30 min,每日 2 次。

2.6 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗:多项研究表明,通过减少潮气量(V_T)以限制平台压水平,可改善 ARDS 患者的预后,其机制为减少肺泡过度膨胀带来的肺损伤^[11-12]。目前,小 V_T 机械通气已经被推荐为 ARDS 患者机械通气的原则之一。但有研究提示,过度减少 V_T 可能会造成呼气末肺泡萎陷,应用适宜水平的呼气末正压(PEEP)可以避免之^[13]。ARDS 属祖国医学“喘脱”“暴喘”证,中医认为“肺与大肠相表里”,肺热邪甚而移于大肠;肺为“娇脏”,大便不通极易导致肺失宣降而致肺脏受伤,因此采取“肺肠同治”,可改善呼吸困难,减少机械通气时间等。

2.6.1 机械通气的使用:采用小 V_T 通气和允许性高碳酸血症。 V_T 6 ml/kg,平台压 < 30 cm H_2O (1 cm H_2O = 0.098 kPa), PEEP 5~18 cm H_2O ,保证 pH 值 7.2~7.5,动脉血氧分压(PaO_2) > 58~60 mm Hg 或动脉血氧饱和度(SaO_2) > 0.90。

2.6.2 肺肠同治:推荐方剂为宣白承气汤、凉膈散等。

2.6.3 解毒活血法:血必净注射液,推荐剂量 100 ml 静滴,每日 2~3 次。

2.7 严重脓毒症免疫调理:脓毒症时特异性免疫处于受抑制状态^[14],主要是由于淋巴细胞(包括 B 细胞和 T 淋巴细胞,特别是 $CD4^+$ 细胞)及树突细胞凋亡加速的结果。中医认为,其属“瘀毒内盛、损伤正气、耗气、伤阴、损阳”导致“虚实互存”的一种病理状态。

2.7.1 解毒活血法:血必净注射液,推荐剂量 100 ml 静滴,每日 2~3 次。

2.7.2 扶正祛邪法:生脉注射液、参麦注射液,推荐剂量 100 ml 静滴,每日 1 次。参附注射液,推荐剂量 100 ml 静滴,每日 1 次。

2.7.3 α_1 胸腺肽: α_1 胸腺肽 1.6 mg 皮下注射,每日 1 次,连续 4 周。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(4): 536-555.
- [2] 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[J]. 中西医结合杂志, 1982, 2(2): 77.
- [3] 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”治疗感染性各系统脏器衰竭 50 例的疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 1989, 1(创刊号): 5-8.
- [4] 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]. 中国危重病急救医学, 1989, 1(创刊号): 17-24.
- [5] 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[J]. 天津中医, 1998, 15(6): 241-242.
- [6] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.
- [7] 低分子肝素治疗严重创伤及脓毒症研究协作组, 林洪远. 从 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败看肝素治疗脓毒症的潜力[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 134-137.
- [8] 齐文杰, 任爱民, 张淑文, 等. 血清促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(11): 824-827.
- [9] 朱宁川, 陈岩. 肝病肠道菌群失调与肠源性内毒素血症[J]. 中国微生物学杂志, 2004, 16(1): 61-62.
- [10] Okada A, Takagi A, Fukuzawa M, et al. Intestinal failure; its concept, physiopathology and treatment[J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1994, 95(1): 1-6.
- [11] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1998, 338(6): 347-354.
- [12] The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [13] Halter JM, Steinberg TM, Schiller HJ, et al. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(12): 1620-1626.
- [14] Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, et al. Apoptosis in sepsis; a new target for therapeutic exploration [J]. FASEB J, 2001, 15(6): 879-892.

(收稿日期: 2008-10-14) (本文编辑: 李银平)