

不同中医证型脓毒症患者血清一氧化氮的变化及其意义

杨敏春¹, 张召才², 许雅萍¹, 蔡国龙², 胡才宝², 姚惠¹, 严静²

(浙江医院①中医科, ②ICU, 浙江 杭州 310013)

【摘要】 目的 检测不同中医证型脓毒症患者血清一氧化氮(NO)水平,探讨内皮细胞功能在脓毒症中医证型动态整体观察中的意义。方法 将 68 例脓毒症患者按中医卫气营血辨证分为气分组 23 例,营分组 28 例,血分组 17 例。监测各证型患者体温、心率、呼吸频率变化及急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分;取空腹股静脉血,检测白细胞计数(WBC)和血清 NO,分析不同中医辨证分型脓毒症与其 APACHE I 评分及 NO 水平与 APACHE I 评分的关系。结果 营分组 WBC $[(16.8 \pm 6.0) \times 10^9/L]$ 明显高于气分组 $[(13.0 \pm 4.6) \times 10^9/L]$ 和血分组 $[(12.4 \pm 4.6) \times 10^9/L]$,均 $P < 0.05$;血分组 NO 水平 $[(77.1 \pm 13.8) \mu\text{mol/L}]$ 明显高于气分组 $[(40.8 \pm 4.1) \mu\text{mol/L}]$ 和营分组 $[(36.1 \pm 4.3) \mu\text{mol/L}]$,均 $P < 0.05$ 。相关分析显示,不同证型脓毒症的辨证分型与 APACHE I 评分呈正相关($r = 0.523, P < 0.05$),不同证型脓毒症 NO 水平与 APACHE I 评分无相关关系($r = 0.339, P > 0.05$)。结论 脓毒症患者 NO 水平随着中医证型的变化而不同;动态观察 NO 水平可作为脓毒症辨证的相关参考指标。

【关键词】 脓毒症; 一氧化氮; 炎症因子; 辨证分型

中图分类号:R241.3;R364.5 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.006

Changes of serum nitric oxide level in septic patients with different traditional Chinese medicine syndromes

YANG Min-chun*, ZHANG Zhao-cai, XU Ya-ping, CAI Guo-long, HU Cai-bao, YAO Hui, YAN Jing.

*Department of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To examine the changes of the serum levels of nitric oxide (NO) and to approach the significance of dynamic observation of endothelial function in septic patients with different traditional Chinese medicine (TCM) syndromes. **Methods** Sixty-eight septic patients were divided into Qifen (气分) group ($n = 23$), Yingfen (营分) group ($n = 28$) and Xuefen (血分) group ($n = 17$) by TCM method of syndrome differentiation. The changes of body temperature, heart rate, respiratory rate were monitored and the acute physiological and chronic health evaluation I (APACHE I) scores were recorded in the patients with various TCM syndromes. The femoral venous blood was collected at fast to measure the white blood cell (WBC) count and levels of serum NO. Correlation relationships between TCM syndrome differentiation and APACHE I score and between different NO level of TCM syndrome differentiation and APACHE I score were analyzed. **Results** The Yingfen group $[(16.8 \pm 6.0) \times 10^9/L]$ had obviously increased WBC level compared to that in Qifen group $[(13.0 \pm 4.6) \times 10^9/L]$ and Xuefen group $[(12.4 \pm 4.6) \times 10^9/L]$, both $P < 0.05$. The Xuefen group $[(77.1 \pm 13.8) \mu\text{mol/L}]$ had significantly increased NO level compared to that in Qifen group $[(40.8 \pm 4.1) \mu\text{mol/L}]$ and Yingfen group $[(36.1 \pm 4.3) \mu\text{mol/L}]$, both $P < 0.05$. The correlation analyses revealed that the APACHE I score was positively correlated with TCM syndrome differentiation ($r = 0.523, P < 0.05$), but the score had no such relationship with serum NO level in various TCM syndromes ($r = 0.339, P > 0.05$). **Conclusion** The serum NO level in cases with sepsis alters differently along with the changes of TCM syndromes. The dynamic observation of serum NO level may contribute to the TCM syndrome differentiation for the disease.

【Key words】 Sepsis; Nitric oxide; Inflammatory mediator; Traditional Chinese medicine syndrome differentiation

脓毒症(sepsis)是失控的全身炎症反应,属中医“温病”范畴。气耗津伤血瘀贯穿本病始终,脏腑气血津液随着病程发展变化受到不同程度损伤。血管内皮细胞既是炎症反应中的靶细胞,也是一种效应细胞,通过其屏障和分泌功能影响脓毒症的发生发展。现有的脓毒症分类方法过于粗放^[1],难以准确反映

脓毒症各时期内皮细胞功能的动态变化。一氧化氮(NO)主要存在于血管内皮细胞,当血管内皮细胞受损时可释放入血引起 NO 升高。为研究脓毒症不同阶段血管内皮功能的变化及其在整个病程中所起的作用,本研究中通过检测不同证型脓毒症患者 NO 水平,并与病情严重程度进行相关分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择本院 2006 年至 2008 年因各种病因引发的脓毒症住院患者 68 例,均符合 1991 年

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2006C022,2007YB034)

作者简介:杨敏春(1979-),女(汉族),浙江省人,医学硕士,主治医师。

美国胸科医师协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 的脓毒症诊断标准。68 例患者中男 51 例,女 17 例;年龄 77~90 岁,平均 78.64 岁;入院诊断:脑血管意外 35 例,慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 30 例,肺炎 22 例,胰腺炎 14 例,腹膜炎 15 例,创伤术后 8 例,其他 3 例。将 68 例脓毒症患者按中医卫气营血辨证分为气分证 (23 例)、营分证 (28 例)、血分证 (17 例) 3 个证型组,各证型的辨证要点为:气分证以发热不恶寒,反恶热,舌红苔黄,脉数有力为主;营分证以身热夜甚,心烦神昏,舌红绛,脉细数为主;血分证以身热夜甚,昏谵,斑疹紫黑或抽搐、吐血、衄血、便血、尿血等,舌质深绛,脉细数为主。

1.2 检测指标及方法:监测各证型组患者体温、心率、呼吸频率的变化以及急性生理学与健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分。取空腹股静脉血 4 ml,采用电阻抗法检测白细胞计数 (WBC),试剂盒由美国 Peprotech 公司提供;采用硝酸还原酶法测定 NO,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供;均严格按说明书操作。

1.3 统计学处理:用 SPSS 13.0 软件进行处理,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),计数资料采用非参数检验,采用 Spearman 和 Pearson 进行相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各证型脓毒症患者一般资料比较 (表 1):各证型组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),有可比性。进一步分析基础疾病发现,各证型组患者脑血管意外、COPD、肺炎等发生情况无明显差异,而胰腺炎、腹膜炎和创伤术后差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$);在生命体征方面,各证型组患者最高体温、最快呼吸频率差异有统计学意义 ($P < 0.01$

和 $P < 0.05$),而最快心率无明显差异;各证型组患者 APACHE I 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 各证型脓毒症患者 WBC 和 NO 比较 (表 1):营分组 WBC 水平明显高于气分组和血分组,血分组 NO 水平明显高于气分组与营分组,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 相关性分析:Spearman 相关分析显示,不同证型脓毒症的辨证分型与 APACHE I 评分呈显著正相关 ($r = 0.523, P < 0.05$);Pearson 相关分析显示,不同证型脓毒症 NO 水平与 APACHE I 评分无相关关系 ($r = 0.339, P > 0.05$)。

3 讨论

卫气营血辨证是清代叶天士所倡导,用于外感温热病的一种辨证纲领。卫气营血经其引申于温病学,既是对温热病四类证候的概括,又代表温热病在发展过程中由浅入深、由轻到重的 4 个阶段。本研究中通过检测不同中医证型脓毒症患者的病理生理参数,以期找到可以划分各阶段具有特异性的阳性指标,从而了解个体化脓毒症患者的病情转归和预后。

3.1 NO 与血分证:《温热论》:“入血就恐耗血动血,直须凉血散血,如生地、丹皮、阿胶、赤芍等物。”叶天士开篇即以互文的修辞格指出血分证的病机和治法,即“耗血动血”与“凉血散血”,凉血散血对应病机为血热血瘀,耗血动血;对应治法为养血宁血。病机因血热而来,归于耗血动血。

脓毒症是失控的全身炎症反应,而血管内皮细胞在脓毒症发生发展中起到重要的作用^[2]。Jacob 等^[3]认为,内皮细胞不仅是炎症反应中被动的靶细胞,也是一种效应细胞,通过其屏障和分泌功能影响脓毒症的发生发展。在脓毒症到多器官功能障碍综合征 (MODS) 的演变中,人们认为内皮细胞可能经历了活化到损伤的过程。在炎症早期,内皮细胞通过

表 1 各组患者一般资料及血中 WBC、APACHE I 评分和 NO 水平比较

组别	例数	性别 (例)		基础疾病 [例 (%)]											
		男	女	脑血管意外	COPD	肺炎	胰腺炎	腹膜炎	创伤术后	其他					
气分组	23	18	5	12 (52.2)	11 (47.8)	9 (39.1)	2 (8.7)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)					
营分组	28	20	8	14 (50.0)	12 (42.9)	8 (28.6)	6 (21.4) ^a	7 (25.0) ^a	4 (14.3) ^a	1 (3.6)					
血分组	17	13	4	9 (52.9)	7 (41.2)	5 (29.4)	6 (35.3) ^a	5 (29.4)	3 (17.6) ^a	1 (5.9)					
P 值		0.075		0.087	0.586	0.051	<0.001	<0.001	<0.001	0.077					
组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		最高体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	最快心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	最快呼吸频率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	NO ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)						
气分组	23	71.8	± 5.4	38.5	± 3.2	107.3	± 16.6	26.5	± 4.1	13.0	± 4.6	18.7	± 3.1	40.8	± 4.1
营分组	28	68.1	± 11.7	37.9	± 2.9 ^a	110.2	± 12.7	29.3	± 3.2 ^a	16.8	± 6.0 ^a	21.4	± 1.9	36.1	± 4.3
血分组	17	68.4	± 6.2	38.7	± 1.5 ^b	97.4	± 13.4	26.3	± 1.6 ^b	12.4	± 4.6 ^b	22.4	± 2.7	77.1	± 13.8 ^{ab}
P 值		0.037		0.009		0.081		0.033		0.011		0.043		0.001	

注:与气分组比较,^a $P < 0.05$;与营分组比较,^b $P < 0.05$

表达黏附分子和增加通透性,协助机体的炎症反应。如果炎症反应持续存在,血管活性物质不断释放,激肽系统被激活,可导致内皮细胞的严重损伤,器官的稳态被打破,最终导致器官功能衰竭。NO 是一种重要的病理生理因子,因其具有两面性作用而在急危重症疾病的发病及治疗中具有重要意义,低浓度 NO 对血管、支气管平滑肌具有舒张作用,而高浓度 NO 具有细胞毒性作用,表现为与血红蛋白结合生成高铁血红蛋白,并使肺泡表面活性物质失活,造成细胞功能变性、坏死^[4]。

Chandra 等^[5]研究证实,内毒素触发巨噬细胞、T 淋巴细胞释放炎症细胞因子,并诱导血管平滑肌及组织巨噬细胞过度表达 NO,大量的 NO 一方面松弛血管平滑肌,另一方面产生细胞毒性而损伤组织。因此,升高的 NO 能反映脓毒症患者内皮受损程度及其危重度,并能预示脓毒症患者的预后^[6]。本组资料显示,在脓毒症的 3 种证型中,血分证患者 NO 水平最高,气分证次之,营分证最低,血分组 NO 水平明显高于气分组与营分组,而气分组、营分组比较则无明显差异。中西医理论和实验结果的相互印证,表明了 NO 水平作为实验指标在脓毒症血分阶段辨证的重要意义。

3.2 中医辨证分型、内皮因子与炎症因子及病情严重程度的关系:感染时的急性期反应主要是通过细胞因子和神经-内分泌途径的相互作用而介导的。白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是参与多种生理与免疫过程的重要细胞因子,具有广泛的生物活性,目前认为它们与细菌感染性疾病的发病有关,是参与全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、MODS 的重要炎症介质,其水平高低反映了感染的严重程度。血管内皮细胞功能障碍被认为是脓毒症发展恶化的中心环节。研究表明,随着病情加重,MODS 患者循环内皮细胞数量及内皮细胞凋亡率均明显增加,与炎症引起的血管内皮损伤有关,并可用于判断预后^[7-8]。本课题组前期研究已证实,脓

毒症各证型患者 TNF- α 、IL-6 水平均明显高于对照组,且营分证患者 IL-4、WBC 高于气分证,血分证 WBC 高于营分证,而各证型间 TNF- α 、IL-6、IL-2 比较差异无统计学意义^[9]。本研究中观察了 68 例脓毒症患者血 NO 水平,表明血分组 NO 水平明显高于营分组和气分组,提示了 NO 检测作为血分证阶段划分的特异性指标的可能性。

Spearman 相关分析表明不同证型脓毒症辨证分型与 APACHE I 评分呈正相关,而 Pearson 相关分析表明不同证型脓毒症 NO 水平与 APACHE I 评分无相关关系。这可能与 NO 的两面性有关,气分时相释放协助机体抗炎,营分时相 NO 释放相对减少,血分时相则呈高浓度释放使细胞变性、坏死。因此,动态监测血清 NO 变化不仅能观察病情发展过程,而且对预后判断有一定参考价值。重视内皮功能的监测,早期发现内皮功能障碍,积极改善内皮功能,对防止危重症向多器官功能衰竭发展具有重要的意义。

参考文献

- [1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识. 中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- [2] Ma P, Danner RL. The many faces of sepsis-induced vascular failure. Crit Care Med, 2002, 30(4):947-949.
- [3] Jacob A, Hensley LK, Saffratowich BD, et al. The role of the complement cascade in endotoxin-induced septic encephalopathy. Lab Invest, 2007, 87(12):1186-1194.
- [4] 杜捷夫,沈洪. 一氧化氮在急诊医学的进展及应用. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(1):54-56.
- [5] Chandra A, Enkhbaatar P, Nakano Y, et al. Sepsis; emerging role of nitric oxide and selectins. Clinics (Sao Paulo), 2006, 61(1):71-76.
- [6] Vallet B. Bench-to bedside review, endothelial cell dysfunction in severe sepsis, a role in organ dysfunction? Crit Care, 2003, 7(2):130-138.
- [7] 王静,乔万海. 多器官功能障碍综合征患者血管内皮损伤与炎症相关因子的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2):82-84.
- [8] 古秀雯,刘伟,王恩强,等. 脓毒症患者血管内皮功能和细胞标记物检测. 中国危重病急救医学, 2009, 21(1):32-35.
- [9] 许雅萍,杨敏春,张召才,等. 血清血管性血友病因子在不同中医证型脓毒症中的变化. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(4):211-213.

(收稿日期:2009-04-20 修回日期:2009-12-01)

(本文编辑:李银平)

2008 年度中国百种杰出学术期刊

目前科技部中国科技信息研究所公布了 2008 年度的中国科技论文统计结果。根据《中国科学技术期刊综合评价指标体系》,采用分层分析法,由专家打分确定了重要指标的权重,对各学科的每种期刊进行了综合评定,评出了 2008 年度“中国百种杰出学术期刊”,其中医药卫生类期刊有 30 种,分别为:CHINESE MEDICAL JOURNAL、中华医学杂志、中华外科杂志、中华心血管病杂志、中华儿科杂志、中华结核和呼吸杂志、中华神经科杂志、中华流行病学杂志、中华口腔医学杂志、中华肿瘤杂志、中华骨科杂志、中华放射学杂志、中华检验医学杂志、中华耳鼻咽喉头颈外科杂志、中华护理杂志、中国危重病急救医学、中国病理生理杂志、中国药理学通报、中国中西医结合杂志、中国组织工程研究与临床康复、中国感染与化疗杂志、中国心理卫生杂志、中国中药杂志、遗传学报、药理学报、营养学报、中草药、WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY、第三军医大学学报、第四军医大学学报。