



中医药疗法抗脓毒症的研究进展

凌忠毅, 陈林林, 邢信昊, 王彦

Research progress of anti-sepsis treatment using traditional Chinese medicine

LING Zhongyi, CHEN Linlin, XING Xinhao, WANG Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202204063>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型冠状病毒肺炎病毒性脓毒症治疗策略研究进展

Advances in treatment strategies for COVID-19 viral sepsis

药学实践与服务. 2020, 38(5): 398-403, 422 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005042

脓毒症生物标志物的最新进展

Recent advances in biomarkers of sepsis

药学实践与服务. 2021, 39(6): 491-498 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202105040

黄连提取物减轻脓毒症相关急性肾损伤的代谢组学研究

The protective effect of *Rhizoma Coptidis* extracts against the sepsis associated with acute kidney injury based on metabolic analysis

药学实践与服务. 2020, 38(5): 435-440 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003127

中药凝胶贴膏基质处方的研究进展

Research progress on matrix formulations of Traditional Chinese Medicine cataplasm

药学实践与服务. 2018, 36(6): 484-487, 498 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.002

抗骨质疏松治疗药物研究的新进展

Research progress on drugs in osteoporosis therapy

药学实践与服务. 2017, 35(6): 490-494, 542 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.003

中药防治新型冠状病毒肺炎概述

Prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine

药学实践与服务. 2020, 38(3): 202-206, 210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003098



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

中医药疗法抗脓毒症的研究进展

凌忠毅¹, 陈林林², 邢信昊², 王彦^{1,2} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 脓毒症病机复杂, 危及生命, 是医学领域的一大难题, 临床上多以抗生素、激素、机械通气等治疗为主, 缺乏特异性治疗药物, 治疗效果欠佳。近年来中医药治疗脓毒症取得了越来越多的进展, 本文综述了脓毒症的病因病机和治疗策略, 重点阐释了清热解毒、通里攻下、活血化瘀、扶正固本四种疗法, 探讨了中医药疗法治疗脓毒症的优势和不足, 以期为临床脓毒症的治疗提供参考。

[关键词] 脓毒症; 病因病机; 中药; 治疗

[文章编号] 2097-2024(2023)02-0070-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202204063

Research progress of anti-sepsis treatment using traditional Chinese medicine

LING Zhongyi¹, CHEN Linlin², XING Xinhao², WANG Yan^{1,2} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Sepsis is life-threatening with complex pathogenesis. It is a big problem in the medical field. Clinically, antibiotics, hormones and mechanical ventilation are the main treatments. There is a lack of specific therapeutic drugs. The treatment effect is not good. In recent years, more and more progress has been made in the treatment of sepsis with traditional Chinese medicine. This article reviews the etiology, pathogenesis and treatment strategies of sepsis. It focuses on four therapies, including clearing away heat and detoxification, clearing the interior, activating blood circulation and removing blood stasis, and strengthening the foundation. We further discuss the advantages and disadvantages of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis, in order to provide reference for the clinical treatment of sepsis.

[Key words] sepsis; pathogenesis; traditional Chinese medicine; therapy

脓毒症是感染引起的机体反应失衡, 继而导致的危及生命的多器官功能障碍^[1]。脓毒症是对人类生命健康的威胁, 是全球范围内感染致死的主要原因^[2]。随着人口老龄化日益严重、多重耐药菌不断出现, 脓毒症的发病率居高不下^[3-4], 并以每年 1.5% ~ 13% 的速率增长^[5]。近年来新型冠状病毒肺炎在全球肆虐, 研究发现病毒性脓毒症是新冠肺炎患者死亡的主要原因^[6], 这进一步提升了我们对脓毒症的认识。中医药在新冠肺炎患者治疗过程中发挥了重要作用, 使我们对中医药治疗脓毒症的优势和重要性有了新的认识^[7]。中医没有对应脓毒症的概念, 因此, 根据不同的症状将脓毒症归为中医的温病、温毒和伤寒证型。本文针对脓毒症的病因病机

和治疗方法两大方面对中医药治疗脓毒症的研究现状进行综述。

1 中医病因病机

脓毒症 (Sepsis) 是一种复杂的临床综合征, 现代学者对脓毒症的病机有不同的看法。刘清泉教授^[8]认为脓毒症是因正气虚于一时, 邪气暴盛而突发, 这与《黄帝内经》^[9]所记载邪之所凑, 其气必虚的思想不谋而合, 当正气充盈的存在于体内时, 病邪就难以侵袭机体, 这也体现了正气对于机体的重要性。脓毒症病因分为外来之毒和内生之毒^[10]。外来之毒包括外感六淫之邪; 内生之毒指痰、热、瘀、毒等病理产物。外邪入侵加上内生毒邪积滞于体内, 气血运行不畅致使络脉瘀滞, 气血无法滋养脏腑则引起脏腑虚损、阳脱阴竭^[11]。另一种被大多数学者认可的理论是王今达教授的三证三法理论^[12], 即毒热证与清热解毒法; 瘀血证与活血化瘀法; 急性虚证与扶正固本法。可以简单概述为毒邪入侵致使正邪争锋、正气亏损、毒邪阻塞于内、络

[基金项目] 国家自然科学基金(81772124); 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S11902900)

[作者简介] 凌忠毅, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学, Email: 766818985@qq.com

[通信作者] 王彦, 博士生导师, 研究方向: 抗感染与抗炎药物药理学, Email: wangyansmmu@126.com

脉受损、瘀血阻滞,最终致使正气亏虚不足以战胜邪气。临床上因正气是否充盈可以形成不同的转归,即正气尤盛者,见正邪交锋致使热毒炽盛;正气虚损至极,可见阴阳逆乱、厥脱之证。

2 中医治法

2.1 清热解毒法

脓毒症在中医又称作热病、温病,由于热邪、温邪、火邪三者性质类似但又有所差异,可以概括为火为热之源、热为火之性、温为热之微。热邪的产生大致可以分为阳气过度亢盛致使与阴精失衡转为热邪,痰浊、瘀血等久郁化火,或为情志所伤过极化火,或阴虚阳亢致虚热内生^[13]。不管是何原因产生的热邪,最终为了维持患者机体的阴阳平衡都应选择合适的清热药物。黄连解毒汤主要治疗实热火毒,三焦热盛之证。包括大热烦躁、热病吐血、神昏错语等症状。杨李旺等^[14]发现黄连解毒汤可以有效降低脓毒症小鼠的炎症因子白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α 含量,并显著降低包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平,从而减轻肝脏损伤、提升脓毒症小鼠存活率。有研究发现脓症患者经大柴胡汤治疗后,机体外周血中炎症因子含量以及中医证候积分均大幅下降,机体加速恢复^[15]。清瘟败毒饮主要治疗瘟疫热毒充斥内外气血两燔证,临床上常表现为身大热、口渴欲饮、性情狂躁、头痛等症状。而凉膈散主要治疗上中二焦积热,临床上常表现为面热头昏、谵语狂妄症状。清瘟败毒饮合凉膈散加减通腑能减轻炎症反应,缓解脓毒症患者的胃肠功能障碍从而增强临床疗效^[16]。犀角地黄汤也是清热解毒的方剂,适用于由热毒炽盛于血分所致病证。病人热扰心神,身热谵语,热伤血络则致出血,蓄血瘀热、喜忘如狂,治以犀角地黄汤,清热解毒、凉血散瘀。梁志奇等^[17]发现脓症患者经犀角地黄汤治疗后,凝血功能障碍得到改善、序贯器官衰竭评分降低,临床症状得到缓解。因此,在脓毒症的过度炎症反应期,合理应用清热解毒中药可以抑制患者体内的炎症因子释放,降低炎症反应,进而提高临床疗效。

2.2 通里攻下法

腑气不通时脏腑应以通为顺,而造成腑气不通的因素包括燥屎、瘀血等有形之邪,还包括气滞、湿热等无形之邪阻塞肠道脏腑^[18],从而出现发热、多汗、咳嗽痰黄、气促气喘、脘腹灼热疼痛等症状。中医认为脾胃为气血生化之源,后天之本,当出现上述症状时,脾胃已经受到了损伤。脾胃是保

障机体能抵御外邪的不可或缺的要害,当脾胃功能受损时肠道蠕动减缓,肠道内的细菌随着肠道的微环境改变传至其他脏器^[19],引发机体的过度炎症最终导致脓毒症,这也与中医理论有胃气生,无胃气死相印证^[20]。大黄具有泻下攻积、清热泻火的功效,是泻下药的代表类药物。有研究发现大黄能够有效调节脓毒症急性胃肠损伤,促使胃肠功能恢复正常,提高临床疗效^[21]。而大黄的主要有效成分大黄素可以通过抗氧化 VDR/Nrf2/HO-1 途径改善肠道黏膜屏障损伤^[22]。研究发现大黄提取物干预后的脓毒症大鼠,炎症因子释放和肾组织细胞凋亡减少,急性肾损伤得到改善^[23]。大承气汤为寒下的重要方剂,方中大黄作为君药具有泄热通便,荡涤胃肠的功效,主治阳明腑实之证。陈敏等人^[24]发现大承气汤可有效促进患者胃肠功能恢复,抑制炎症反应,从而改善脓症患者胃肠损伤,有利于患者的恢复。此外谭鑫等人^[25]发现大承气汤联合乌司他丁可显著改善患者肠道功能,且安全性较高。徐洁如等^[26]发现运用大黄附子汤,可以有效改善脓毒症伴胃肠功能紊乱患者的症状,且效果显著。因此,通里攻下法可以在脓毒症急性胃肠损伤时发挥较好的效果,达到增强肠道黏膜屏障功能、降低肠功能障碍、改善病情的目的。

2.3 活血化痰法

有学者认为脓毒症的发生始终与瘀血有密切关系^[27]。中医认为血为气之帅,气为血之母,这句话可以概括气与血的关系,一是指气存在于血液之中而行血,二是指气的化生以血为物质基础,气能行血,血能载气,气存在于血液之中^[28]。正气不足导致运行血液无力,血行不畅最终导致瘀血。另一方面外来毒邪侵袭机体时,会阻滞气机,气机阻滞血流不畅则形成瘀血。现代中医治疗脓毒症最具代表性的药物是血必净注射液,在国家卫健委颁布的“新型冠状病毒肺炎诊疗方案”中将其列为重型和危重型新冠肺炎患者的推荐治疗药物。血必净注射液在血府逐瘀汤的基础上研制而成,包括五种常用的活血化瘀中药提取物,具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪等功效。既往研究发现血必净注射液及其组分羟基红花黄色素 A 能有效改善脓毒症大鼠凝血功能障碍,提高生存率^[29]。Wang 等^[30]发现血必净注射液中的红花黄色素 A、羟基红花黄色素 A 和无水黄色素 B 均可以抑制内毒素诱导的炎症反应、降低血浆中髓过氧化物酶的水平,并抑制佛波酯诱导的中性粒细胞胞外诱捕网释放,从而对内毒素血症肺损伤起到保护作用。Wang 等^[31]发

现血必净注射液中的芍药苷和羟基红花黄色素A可以通过抑制IL-6及IL-1 β 的产生来调节脓毒症引起的心肌功能障碍,改善脓毒性休克。研究显示超过50%的脓毒症患者伴有凝血功能障碍,其预后与血小板的减少程度密切相关。李兵等^[32]发现对脓毒症患者进行抗感染治疗的同时加用丹参多酚酸盐,能够缓解脓毒症患者凝血功能障碍,预防弥散性血管内凝血的出现。牡丹皮是一种常用的活血化瘀药物,Mei等^[33]发现牡丹皮的主要活性成分丹皮酚可以通过上调miR-339-5p表达来减轻高迁移率族蛋白B1和IKK- β 介导的炎症,降低炎症反应,保护脓毒症小鼠肾脏并提高存活率。因此,活血化瘀法不仅可以改善脓毒症凝血功能障碍,还可以抑制炎症反应,降低脓毒症病死率。根据脓毒症不同时期的辨证分型,笔者认为在脓毒症早期毒热内盛阶段可以加入凉血化瘀的中药,瘀象明显时,加入强效的赤芍、桃仁等化瘀解毒,出现正气亏虚致瘀时加入当归、生地等养血活血^[34]。

2.4 扶正固本法

传统医学视正气为机体的防护壁垒,正气的充盈水平直接决定了机体在感受外邪时是否会发病。正气强盛时,即使感受了外邪,机体中的正气也能驱邪外出,这正是《黄帝内经》^[10]中说的正气存内,邪不可干。然而,当正气虚损恰逢感染邪气,机会会变得无力抗邪,毒邪由表及里、由浅入深阻塞气机,致使气机逆乱,机体气血脏腑功能失常最终发展为脓毒症。脓毒症本质上属于本虚标实证,运用扶正固本的方法有助于抵御外邪,预防病情发展,调和阴阳。参附注射液、生脉注射液等是扶正固本的代表方剂。有研究表明参附注射液能够通过Notch信号通路调节Th17/Treg免疫平衡,缓解脓毒症小鼠的脾脏功能损伤和免疫抑制^[35]。另一项研究发现参附注射液还可以抑制炎症,抑制基质金属蛋白酶1的过量表达,降低肺毛细血管通透性,改善氧合,减轻脓毒症大鼠肺部及全身的炎症反应^[36]。此外有研究发现生脉注射液可在常规治疗的基础上提高重症脓毒症患者的存活率^[37]。作为名贵补气药材的人参,其主要活性成分人参皂苷可以降低脓毒症小鼠体内的炎症反应,减轻组织损伤^[38-39]。脓毒症属于本虚标实证,正气虚于一时而无以抗击外邪,因此,在脓毒症各阶段适时的使用扶正固本药物有助于恢复机体的正气,调和阴阳,改善机体状态,利于康复。

3 讨论

脓毒症的发病机制涵盖了全身过度炎症反应、

凝血功能障碍、组织损伤、免疫抑制等多方面,最终导致机体的多器官功能障碍。与此相符,中医药研究发现,脓毒症的病因病机与毒、热、瘀、虚等多个方面息息相关。根据脓毒症证型的不同,病机的着眼点也有所差别。临床上中医药疗法治疗脓毒症有清热解毒、活血化瘀、通里攻下、扶正固本四种策略,取得了较好的临床疗效。然而,由于脓毒症患者个体差异大、证型复杂,不同专家对脓毒症的认识尚存在分歧,脓毒症的中医诊治标准尚未完全统一,与此同时,在中药治疗的过程中由于药物成分复杂、作用靶点多样、有效成分含量存在不确定性,中药治疗脓毒症难以实现标准化。我们有必要对脓毒症的辨证论治进行更深入地研究,形成统一治疗标准,利用现代技术明确中药抗脓毒症的物质基础和作用靶点,为中医药疗法广泛用于抗脓毒症奠定工作基础。

【参考文献】

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] GIBSON B, TERBLANCHE C. Anaesthetic management of patients with severe Sepsis[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(3): 416-417;authorreply417.
- [3] VINCENT J L, MARSHALL J C, NAMENDYS-SILVA S A, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 380-386.
- [4] BURTON J, SINGER M. Sepsis and septic shock[M]//*Perioperative Medicine*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 564-575.
- [5] LEWIS J M, ABOUYANNIS M, KATHA G, et al. Population incidence and mortality of Sepsis in an urban African setting, 2013-2016[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2547-2552.
- [6] LI H, LIU L, ZHANG D Y, et al. SARS-CoV-2 and viral Sepsis: observations and hypotheses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1517-1520.
- [7] 智屹惠,王坤根,王灵聪.《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》中医药部分解读[J]. *中华危重病急救医学*, 2015(6): 429-434.
- [8] 赵红芳,江其敏.刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(9): 1563-1565.
- [9] 崔应珉,王淼注译.黄帝内经素问[M].郑州:中州古籍出版社, 2010.
- [10] 王旨引,刘俊杰,杨双杰,等.探析“毒”与慢性心力衰竭的关系[J]. *中医学报*, 2021, 36(6): 1143-1146.
- [11] 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.
- [12] 李志军,李银平.从“卫气营血”辨证到“三证三法”看脓毒症的诊治思辨[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 135-138.

- [13] 金芳芳,蔡永敏.热邪、温邪考辨[J].*中医学报*,2021,36(9):1838-1841.
- [14] 杨李旺,杨蓉,赵焕新,等.黄连解毒汤通过诱导自噬减轻脓毒症小鼠肝损伤[J].*中国实验方剂学杂志*,2022,28(5):71-76.
- [15] 张仕娜,郑爱华,刘红梅.大柴胡汤对热毒内结型脓毒症患者外周血炎症因子含量的影响[J].*亚太传统医药*,2020,16(7):150-152.
- [16] 李明雁,沈云霞,万青,等.子午流注择时应用清瘟败毒饮合凉膈散加减通腑治疗脓毒症胃肠功能障碍(热毒炽盛证)的临床研究[J].*中国中医急症*,2020,29(8):1407-1410.
- [17] 梁志奇,吴晖,叶妍婕,等.犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标和临床疗效的影响[J].*当代医学*,2021,27(25):136-137.
- [18] 王慧慧.脓毒症胃肠功能障碍中医用药规律探讨[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [19] FAY K T, FORD M L, COOPERSMITH C M. The intestinal microenvironment in *Sepsis*[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B): 2574-2583.
- [20] 夏露露,吴晋兰.“有胃气则生,无胃气则死”[J].*实用中医内科杂志*,2013,27(10):34-35.
- [21] 周雯,万建国,郭叔兵,等.大黄治疗脓毒症急性胃肠损伤的临床研究[J].*江西医药*,2021,56(2):156-158.
- [22] SHANG L R, LIU Y H, LI J X, et al. Emodin protects *Sepsis* associated damage to the intestinal mucosal barrier through the VDR/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724511.
- [23] 贾合磊,卢长青,袁彬,等.大黄提取物对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用和对Keap1/Nrf2信号通路的影响[J].*药物分析杂志*,2021,41(6):979-985.
- [24] 陈敏,王倩.大承气汤联合西医常规治疗干预脓毒症伴急性胃肠损伤的临床研究[J].*上海中医药大学学报*,2022,36(S1):20-22,102.
- [25] 谭鑫,吴康.复方大承气汤联合乌司他丁治疗重症监护室脓毒症伴肠功能障碍的临床观察[J].*中国民间疗法*,2020,28(14):76-78.
- [26] 徐洁如,来志超.大黄附子汤治疗脓毒症伴胃肠功能紊乱临床研究[J].*新中医*,2021,53(4):29-32.
- [27] 杨洁,胡云霞,白宇.脓毒症中“瘀热”病机探析[J].*中国中医急症*,2016,25(5):939-940.
- [28] 阮怀文,郭氏清水,孟静岩.浅议《沈菊人医案》“气为血帅”理论的运用[J].*天津中医药*,2019,36(6):615-616.
- [29] 任超,姚人骐,王丽雪,等.血必净注射液及其组分羟基红花黄色素A对脓毒症大鼠凝血功能和生存率影响的比较研究[J].*中华危重病急救医学*,2021(10):1198-1202.
- [30] WANG Y P, GUO Y, WEN P S, et al. Three ingredients of safflower alleviate acute lung injury and inhibit NET release induced by lipopolysaccharide[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 2720369.
- [31] WANG X T, PENG Z, AN Y Y, et al. Paeoniflorin and hydroxysafflor yellow A in xuebijing injection attenuate *Sepsis*-induced cardiac dysfunction and inhibit proinflammatory cytokine production[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 614024.
- [32] 李兵,段宝民,乔永红,等.丹参多酚酸盐对严重脓毒症/脓毒症休克凝血功能的影响[J].*河南大学学报(医学版)*,2014,33(3):201-203.
- [33] MEI L Y, HE M H, ZHANG C Y, et al. Paeonol attenuates inflammation by targeting HMGB1 through upregulating miR-339-5p[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19370.
- [34] 宋立人.现代中药学大辞典[Z].北京:人民卫生出版社,2001.
- [35] 吴峥嵘,李渊,郝素英.参附注射液对脓毒症模型小鼠脾脏淋巴细胞Treg/Th17免疫平衡的影响[J].*中医学报*,2021,36(12):2648-2653.
- [36] 刘子璇,刘文丽,郝浩,等.参附注射液对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J].*中国中医急症*,2022,31(2):218-221,232.
- [37] 何涛涛,曹樟全,张洪波.生脉注射液联合超声指导下液体复苏治疗脓毒性休克临床研究[J].*新中医*,2021,53(20):74-78.
- [38] 张振波,徐秋萍.人参皂苷Rg1联合抗生素治疗小鼠脓毒症急性肺损伤[J].*四川大学学报(医学版)*,2020,51(3):371-375.
- [39] 黄敏,陶星宇,贾宝辉,等.人参皂苷Rb1调控内质网应激对脓毒症小鼠重要脏器的保护作用[J].*中国医药导报*,2019,16(30):17-20,25.
- [收稿日期] 2022-04-13 [修回日期] 2022-11-07
[本文编辑] 陈盛新