

· 学术探讨 ·

全身性炎症反应与中西医结合防治

王文健 王轶宇

摘要 炎症反应是很多疾病发生发展的重要病理基础。对感染性疾病,以往的临床治疗主要是抗病原体,而抗炎治疗只是辅助措施。但近十年,随着对炎症反应在重症感染性疾病发生发展过程中作用的深入研究,特别是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)概念的提出,抗炎治疗逐渐成为重症感染性疾病综合干预措施中的重要环节。许多非感染性疾病与全身性炎症反应也有密切联系,如动脉粥样硬化就是一种炎症反应,肥胖病也有很多炎性因子参与对代谢的影响。中医药对炎症反应的调控将是中西医结合抗炎研究的一个很好的切入点。

关键词 炎症反应;中西医结合;防治

Systemic Inflammatory Reaction and Its Prevention and Treatment with Integrative Chinese and Western Medicine WANG Wen-jian, WANG Yi-yu *Institute of Integrative Chinese and Western Medicine, Fudan University, Shanghai (200040)*

The inflammatory reaction is the important pathologic foundation of growth and development of many diseases. Previously, anti-pathogen is the chief treating principle on infectious diseases, while anti-inflammation is the supplementary one. With the deep-going investigation on the effect of inflammatory reaction in the pathological process of severe infectious diseases in recent decade, especially the advance of concept on systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS), anti-inflammatory treatment has become the vital link for comprehensive intervention therapy of severe infectious disease. Close correlation is also presented between numerous non-infectious diseases with systemic inflammatory reaction, e.g., atherosclerosis is one kind of inflammatory reaction, there are effects of many inflammatory factors on the metabolic process in patients with obesity. The regulation of Chinese herbs on inflammatory reaction may be one of the well cut-in points of integrative Chinese and Western medical study of anti-inflammation.

Key words inflammatory reaction; integrative Chinese and Western medicine; prevention and treatment

虽然对感染性疾病而言抗生素是基本的选择,但实际上,在感染性炎症过程中,除了感染因素直接作用外,各种病理刺激,如:病原体、严重创伤、烧伤、大手术等,均可活化免疫细胞,使其释放诸如 TNF- α 、IL-6 等致炎因子,并引起趋化因子、黏附分子、血小板活化因子、氧自由基的连锁释放,在宏观上表现为发热,白细胞计数上升等炎症症状,这以往都仅作为临床感染的依据。但尸解结果的回顾分析发现,死于临床诊断为败血症的患者,约 30% 未发现器官感染灶。以上情况说明,通常作为感染依据的部分临床表现,不一定是病原体感染所致,而是各种病理因素引起的炎性细

胞因子释放所导致的,故适度控制炎症反应被提到了与抗感染同样重要的地位。实验研究表明最重要和最先释放的 TNF- α 可以引起大部分感染的病理表现。TNF- α 及其他重要因子如 IL-1、IL-6 等在多种重症疾病的发生发展过程中作用机制的阐明是病理生理学上的重要进展。为突出炎性细胞因子的中心作用,1991 年美国胸科医师学会和危重病医学会 (ACCP/SCCM) 在芝加哥联合召开的研讨会上提出了全身性炎症反应综合征的新概念^[1],并和多脏器功能不全综合征 (MODS)、多器官功能衰竭 (MOF) 一起用来诠释重症疾病发生、进展、恶化、最终死亡的病理过程。随后,1992—1996 年根据以上理论开展了一系列抗相关炎症因子的动物和临床试验,但未发现有明显的临床益处。1996 年 Bone RC^[2] 进一步提出了代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 的概念,认为在炎症反应出现的同

作者单位:复旦大学中西医结合研究所(上海 200040)

通讯作者:王文健, Tel: 021-62480691 转 6517 或 6518, Fax: 021-6248091, E-mail: wj6518@163.com

时,机体可代偿性地产生抑制炎症的相关因子如 IL-10、TNF- γ 等,以使炎症反应控制在适当的程度。但如果病理因素持续存在,炎症和抑制炎症的因子不能保持总体平等,则机体就可能向过度的炎症反应或炎症抑制状态进展,前者引起多器官组织大量炎性细胞浸润、充血、毛细血管通透性增高、微循环障碍等情况;后者使机体处于免疫低下状态,肠道菌群发生移位,形成对机体的二次打击,其后果同样是多器官的功能损伤。从某种意义上讲抑制由病原体及其产物引起的过剧炎症反应的重要性甚至超过抗生素治疗。已进行的临床针对性治疗试验包括:(1)抑制或减少炎症介质的合成与释放:如前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、IL-4、IL-10、IL-13 均可通过抑制 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症介质的释放,进而缓解机体的过度炎症反应。(2)削弱或阻断炎症介质的作用:抗细胞因子抗体或抗受体抗体,如抗 TNF- α 抗体、抗 IL-1 抗体、抗 IL-1 受体抗体;可溶性受体:如可溶性 TNF- α 受体、可溶性 IL-1 受体;受体拮抗剂:如 IL-1 受体拮抗剂、血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂等。(3)缓解炎症介质的靶效应:如抗 CD18 单抗、抗内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和内皮细胞白细胞黏附分子-1(ELAM-1)的单抗。在最近 10 年内,国外学者对于拮抗炎症介质的治疗曾进行过大规模、耗巨资、跨国度的多中心前瞻性临床试验,从已经完成的多项三期临床试验结果来看,不能证明在缓解症状和降低病死率方面有益处。其中包括应用 IL-1 β 受体拮抗剂、TNF- α 可溶性受体、非选择性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂和抗内毒素单克隆抗体等治疗严重脓毒症和脓毒性休克,均因受试者病死率增加而中途停止。其他如血浆置换/过滤可以控制性地清除多种炎症因子,显示一定的疗效,但其治疗费用高昂使应用范围受到很大限制。分析拮抗炎症介质治疗失败的主要原因,首先是还无法用简单的方法来判断机体到底处于何种免疫(炎症失衡)状态;其次上述制剂(或单抗)虽对缓解机体的过度炎症反应、减轻靶器官的损害有一定的疗效,但由于众多炎症介质构成的复杂网络及炎症介质过度释放时形成的瀑布效应,使得针对单一(或少量)炎症介质的逐一对抗措施显得力不从心。当然新的探索从未停止,如:NF- κ B 作为一种普遍存在的转录因子,是多种信号转导途径的汇聚点,不仅参与介导了免疫应答、病毒复制、细胞凋亡和增殖的多种基因的表达调控,而且在调节炎症反应的基因中起关键作用,故有关 NF- κ B 的研究正日益受到重视并成为目前最活跃的研究领域之一。

对于感染性炎症,中药也有一定的抗感染作用。

目前通过对中药药理的系统研究,已发现了不少有抗微生物作用的中药。实践证明部分中药复方较单味药的抗菌性能更强,因为中药复方成分复杂,作用机制层次不一,作用环节众多,既有直接的抗菌作用,又能调节机体免疫功能和提高机体固有抗菌潜能。既往中医药对于感染性疾病的实验和临床研究,主要是参照现代医学研究方法,明确单味药的体外抗病原体活性,以及在体对机体免疫功能的调节作用:如增强单核巨噬细胞系统吞噬功能和 NK 细胞抑杀作用的非特异性免疫功能;提高 T 细胞和 NK 细胞的活性而增强细胞免疫功能和促进 B 细胞产生抗体而增强体液免疫功能以及激活白介素、干扰素等免疫细胞因子的产生等^[3]。随着现代免疫学技术方法的迅速发展,结合传统中医学理论,充分借鉴最新研究动态,进一步阐明中医药在感染性疾病治疗中的作用机制,特别是在当今病原体耐药性问题日益突出,相关严重并发症的病死率高、治疗费用昂贵等形势下怎样发挥中药的优势便显得尤为重要。感染性疾病的处理,其关键不外防止病原体的侵入和在侵入后维持机体的正常免疫反应以尽快清除病原体两个环节。中医学十分重视疾病的预防,所谓“上工治未病”,强调防患于未然。对于感染性疾病的防治,增强人体体表和呼吸道黏膜的防御能力十分重要。如:玉屏风散是中医学治疗卫不固的基础方,临床上多用来治疗反复上呼吸道感染,研究显示^[4],其能显著减少慢性支气管炎模型大鼠支气管黏膜绿脓杆菌的数量。除了对 SIgA 的作用外,是否存在增强黏膜上皮细胞防御素基因的表达或阻断呼吸道黏膜上皮细胞表面粘连素受体与病原体粘连素结合,防止病原体的定植和侵入这样的机制,这一方面的探讨将是一个很好的中西医结合研究的切入点。在感染发生后,使机体的炎症反应控制在适度的范围是治疗成败的关键。国外学者通过临床和动物实验观察到,作为主要致炎因子的 TNF- α 和主要抑炎因子的 IL-10,任何一方相对过多均增加观察对象的病死率,由此可推断炎症因子和抗炎因子的总体平衡与否是决定病情进展的基本因素^[5]。大多临床试验失败的原因就在于无法通过简易的检测方法判断机体处于何种免疫状态以及无法通过单因子治疗而达到调节复杂细胞因子网络紊乱目的。而中医药强调调整机体的阴阳平衡,辨证施治个体化治疗和中药多环节多靶点整体调节的特点或许可以弥补以上的不足。中医学很早就对感染性疾病(热病、温病)及其所引起的炎症反应有深刻的认识,从《内经·热论篇》、张仲景《伤寒论》六经辨证至温病学说的卫气营血辨证,中医学在这一方面已形成一套较为

完善的诊疗体系,其精髓就在于将疾病看作一个连续动态过程,需根据患者的临床表现来辨证论治才能取得良好的治疗效果。现代医学直至近十年才初步形成了从病理因素刺激→SIRS(CARS)→MODS→MOF的概念体系。笔者以为,以上的现代疾病概念和卫气营血辨证各阶段的表现存在大致的对应关系:疾病初期为局部炎症(卫分证),进一步发展成全身炎症阶段(气分证),再出现器官功能障碍(各脏腑气分证、营分证)、器官功能衰竭 DIC(血分证、内闭外脱证)。根据以上思路,今后研究重点可以放在:(1)疾病早中期中医证型与机体炎症状态的关系和清气解表、清热解毒中药对于保持致炎/抑炎因子平衡的作用;(2)理气通腑中药对于保护消化道黏膜正常功能,预防肠道菌群移位,避免机体遭受二次打击的作用(大黄的作用值得深入研究^[6]);以承气汤为主的通腑法在这方面已有很好的应用和研究。(3)疾病中晚期出现器官微循环障碍、功能衰竭、DIC 时,清营凉血、活血化痰、开闭救脱类药物对保护重要组织器官功能,改善微循环,稳定凝血/抗凝血系统等方面能发挥作用。虽然已有很多关于中医药在各种急重症疾病治疗作用机制的研究,如中药对于 TNF- α 、PAF、内毒素、血栓素 A₂、自由基、黏附分子等多种有害因子的拮抗作用,对于器官功能的保护作用等,但还没有形成完整系统的研究体系,需要把这些分散的、零星的成果用中医药理论有机地组织起来,以便更好地指导科研和临床实践。总之,在感染性疾病特别是危重病的研究中,应该将东西方两种不同的医学理论有机联系,充分发挥各自的优势,共同为找到最佳控制炎症的途径而努力。

事实上,炎症反应已远远超越了感染性疾病的范围。例如动脉粥样硬化就是动脉内膜的一种炎症反应。内膜功能紊乱是动脉硬化的最初表现,可由 LDL 和同型半胱氨酸水平升高,自由基的产生,微生物感染等多种原因引起。若内膜功能紊乱未得到控制,则会进一步诱发炎症反应。此时血管通透性增加,白细胞、血小板、LDL 等在血管内膜黏附聚集并分泌大量黏附分子、细胞因子及生长因子等,诱导血管平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞等迁移增生。在代谢综合征中易产生修饰型的 LDL,如氧化型或糖化型的 LDL,这些修饰型的 LDL 更易被迁移的巨噬细胞和血管平滑肌细胞吞噬,形成泡沫细胞,与脂质沉积产生的脂纹共同形成动脉粥样斑块。如炎症反应继续进展,白细胞被激活,产生并释放出蛋白酶,使胶原蛋白降解,斑块表面纤维帽破裂,将直接导致血栓形成和急性心血管事件的发生^[7]。目前研究最多的与心血管疾病相关的炎

症标志是 C-反应蛋白(CRP),在正常人血中,CRP 含量极微,在动脉硬化损伤处可趋化单核细胞,诱导单核细胞产生组织因子,激活补体,使补体在斑块中聚集,并诱导内皮细胞产生黏附分子。

糖尿病及其伴发的肥胖症中炎症反应也是其基本病理过程之一。现已公认脂肪细胞是一种分泌细胞,脂肪细胞是内分泌组织,能分泌数十种脂肪细胞因子。特别在内脏型肥胖患者,其脂肪细胞出现增生或肥大,且以肥大为主。这种肥大的脂肪细胞会分泌大量的促炎因子,其中不少因子,如 TNF- α 、IL-6、FFA、瘦素(leptin)、PAI-1 等均可引起,介导或直接、间接地参与炎症反应。这些因子还与中枢神经系统、肝脏、肌肉、胰腺、心脏、血管内皮系统及免疫系统形成复杂的神经-内分泌-免疫网络,在调控细胞代谢的同时,也调节免疫反应和炎症反应。因此有人认为,代谢综合征的主要临床表现之一肥胖实际上是一种低度炎症状态(low grade inflammatory state)^[8]。

对这些涉及糖脂代谢紊乱的炎症反应每日口服阿司匹林可降低炎症因子 CRP 的水平和心肌梗死的发病率,据 Ridker 报告,CRP 水平较高人群的心肌梗死发病率下降了 55%,而对原来 CRP 水平较低者则无作用。应用他汀类药物可使 CRP 水平降低 14.8%,即使是对血脂不高者同样可使 CRP 下降。目前发现中药丹参对动脉粥样硬化的炎症反应有明显抑制作用。对肥胖伴发的炎症反应,中药黄连能抑制脂肪细胞分化,并且具有抑制炎症因子释放的作用。

参 考 文 献

- 1 Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6):1644—1655.
- 2 Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24(1):163—172.
- 3 黄 锋,王立为.中药抗炎免疫药理研究进展.新乡医学院学报 2002;19(4):721.
Huang F, Wang LW. Progress of pharmacology research in anti-inflammation and immune function of Chinese herbs. *J Xinxiang Med Coll* 2002;19(4):721.
- 4 徐锡鸿,张 敏.加味玉屏风散抗慢支大鼠呼吸道黏膜细菌黏附的实验.浙江中医杂志 1991;26(1):39—40.
Xu XH, Zhang M. Experimental study on anti-adhesion of bacteria on mucous membrane of respiratory tract with Jiawei Yupingfeng San in chronic bronchitis rats. *J Zhejiang TCM* 1991;

26(1):39—40.

5 Murata A, Kikuchi M, Mishima S. Cytokine imbalance in critically ill patients: SIRS and CARS. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1999;100(7):414—418.

6 林红,谭健美.大黄防治细菌易位的研究进展.西南国防医药 2002;12(2):185—187.

Lin H, Tan JM. Progress of preventing the bacteria transposition with rhubarb. Med J Natl Defending Forces Southwest China 2002;12(2):185—187.

7 张一波,陈名道.炎症反应与糖尿病及心血管疾病的危险因

素.中国医学论坛报 2002;9(5):26.

Zhang YB, Chen MD. Risk factors of inflammation reaction, diabetes and cardiovascular disease. Chin Med Tribune 2002;9(5):26.

8 李秀均.2 型糖尿病炎症学说现况.中国医学论坛报 2002;9(5):26.

Li XJ. Current situation about the inflammation theory of type 2 diabetes. China Med Tribune 2002;9(5):26.

(收稿:2004-10-15)

雷公藤多甙治疗子宫肌瘤临床观察

高维萍

本研究应用雷公藤多甙治疗子宫肌瘤 56 例,取得了较好的效果,现总结如下。

临床资料 研究对象为 2001 年 1 月—2002 年 12 月我院妇科门诊经 B 超及妇科检查诊断为子宫肌瘤的 56 例患者。平均年龄(38.52±3.73)岁(最大 49 岁,最小 32 岁);平均病程(3.62±2.35)年(最长 9 年,最短 1 年),肌瘤直径(4.28±2.63)cm。所有病例均有不同程度的经量增多、经期延长,部分患者出现不同程度的贫血。治疗前查血常规,肝、肾功能、血雌二醇(E₂)、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH),所有患者用药前 3 个月内均无性激素使用史。

治疗方法 雷公藤多甙片每次 20 mg,每日 2 次,于月经周期的任何一天起服用,连续 3~6 个月为 1 个疗程。所有患者均在门诊定期随访 1 年以上,观察月经变化、药物的副反应、子宫及肌瘤的大小,血常规、肝肾功能及血性激素水平。

结 果

1 疗效判定标准 显效:月经量恢复正常或闭经,瘤体较前缩小 1/2 以上,同时宫体有不同程度的缩小。有效:月经量减少或闭经,瘤体较前缩小,但不足 1/2。无效:经量不减,瘤体不见缩小或继续增大。

2 治疗结果 56 例患者均完成 3~6 个月的治疗,其中 41 例患者服药 5~6 个月;显效 31 例(55.36%),有效 14 例(25.00%),无效 11 例(19.64%),总有效率为 80.36%。

3 用药前后血性激素水平的变化 见表 1。经过 1 个疗程治疗后,血 E₂ 水平显著下降,FSH、LH 水平显著升高;停药 3

个月复查血 E₂、FSH、LH,43 例(76.79%)恢复至治疗前水平,13 例(23.21%)进入绝经期,激素水平未恢复至治疗前水平。

表 1 56 例患者治疗前后血激素水平的变化 (x±s)

时间	E ₂ (pmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)
治疗前	596.28±274.26	10.26±8.34	7.19±4.36
治疗后	62.23±32.18*	30.38±11.82*	29.24±7.61*

注:与治疗前比较,*P<0.01

4 药物不良反应 服药过程中有 12 例患者诉胃部不适,但未停药,自觉症状自行消失或减轻;9 例闭经后出现潮热、盗汗、烦躁、心悸等围绝经期症状,停药恢复月经者症状渐消失,但有 2 例进入绝经期者上述围绝经期症状无改善。服药过程中肝、肾功能,血白细胞无明显变化。

讨 论 雷公藤具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抑菌、抑制性腺功能等作用。本研究应用雷公藤治疗子宫肌瘤 56 例,总有效率 80.36%。用药后血 E₂ 显著下降,FSH、LH 显著升高,而停药后上述激素水平大多恢复至正常水平,说明雷公藤抑制性腺功能是可逆性的;另有 23.21% 患者直接进入绝经期,故激素水平未恢复治疗前水平。由于雷公藤治疗子宫肌瘤使瘤体缩小,经量减少,效果明显,尤适用于 40 岁以上的围绝经期妇女,可以诱导即将绝经的妇女提前步入绝经期,改善贫血症状或避免手术带来的痛苦;也可作为手术前辅助治疗,使肌瘤缩小,降低手术并发症。本结果显示应用雷公藤治疗子宫肌瘤每日 40mg 3~6 个月,疗效显著,对白细胞、肝、肾功能无影响,安全可靠,价格低廉,可推荐作为子宫肌瘤患者首选的药物。

(收稿:2003-02-15 修回:2004-10-10)

作者单位:江苏省淮安市第二人民医院(江苏 223002)