

中西医免疫治疗脓毒症现状与展望

熊旭东

脓毒症是感染所致的全身炎症反应综合征(SIRS),脓毒症和严重感染的概念和诊断常互换使用,但脓毒症的概念能更准确、更全面地反映感染和炎症反应的病理生理本质^[1]。虽然脓毒症应用广谱抗生素和营养支持等治疗,但 20 年来病死率未明显降低,仍高达 20%~70%,同时带来因滥用抗生素导致的负面影响。因而,有专家认为,脓毒症的发生、发展不一定依赖细菌和细菌毒素的持续存在,炎症介质的失控性释放和炎症反应紊乱是其本质^[2]。现代免疫治疗的目的是阻止机体由免疫中间产物所致炎症反应转变成脓毒症状态,有效的免疫治疗被认为可能是最终取得治疗突破的根本途径。

1 脓毒症与免疫机制的关系

1.1 肠道细菌和(或)内毒素移位 20 世纪 80 年代以来,人们注意到机体最大的细菌及毒素贮存库——肠道可能是原因不明感染的“策源地”,肠道细菌和(或)内毒素移位所致的肠源性感染与严重创伤、休克、外科大手术等应激后发生的脓毒症、多器官功能障碍综合征(MODS)密切相关。细菌内毒素通过其脂多糖(LPS)与 CD14 膜受体结合,产生促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 等,导致脓毒症的发生。

1.2 信号传导与脓毒症 LPS 与受体结合后可通过细胞内酪氨酸蛋白激酶或 G 蛋白耦联受体的信号途径激活细胞内重要的蛋白激酶-丝氨酸活化蛋白激酶(MAPK)家族的成员,不同的 MAPK 参与炎症反应,使体内一氧化氮(NO)过度产生可引起血管病理性扩张及对血管收缩剂反应性下降,导致血流动力学紊乱和器官组织灌注不足,这可能是诱发脓毒症的最后共同通道。

1.3 凝血功能障碍、凝血通路激活 脓毒症时凝血系统活化,并促进炎症的进一步发展;炎症也可引起凝血系统活化,两者相互影响,共同促进脓毒症的恶化。脓症患者常伴有凝血通路和纤维蛋白溶解异常,凝血系统激活的重要标志物纤维蛋白原降解产物 D-二聚体升高,活化蛋白 C(APC)等抗凝物质下降,

纤维蛋白溶解系统在脓毒症过程中直接受到影响,最终受到抑制,可引起多种细胞因子一系列反应,导致器官功能损害和脓毒症发生、发展。

1.4 基因多态性 基因多态性是决定人体对应激易感性与耐受性、临床表现多样性及药物治疗反应差异性的重要因素。严重损伤或感染后 SIRS 失控及器官损害受体内众多基因的调控,表现出高度的个体差异性。目前通过对创伤后并发严重脓症患者重要炎症介质基因型分析, TNF- α 、IL-1 及其受体拮抗剂(IL-1ra)、IL-10、CD14、人白细胞抗原等均存在基因多态性,这可能为脓毒症和 MODS 易感人群的早期识别、预后分析和基因治疗提供新的理论依据。

2 脓毒症免疫治疗现状

2.1 糖皮质激素(GC) 从 1987 年至现在,大量多中心、随机、双盲研究显示,小剂量 GC 使用及延长治疗时间可显著改善感染患者的血流动力学指标,并提高 28 天生存率,大剂量的 GC 不能提高脓毒性休克及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的生存率。对于小剂量 GC 的作用主要体现在以下两个方面:(1)小剂量 GC 对免疫系统的影响。GC 对于免疫系统的作用是通过与其在胞质内的特异性糖皮质激素受体(GCR)结合进入核内,在核内被激活的 GC-GCR 复合物既可以与其他的转录因子[如活化蛋白-1 和核转录因子(NF- κ B)等]相互作用,阻止活化蛋白-1 和 NF- κ B 等与基因链中启动子结合,从而抑制各种炎症因子的转录。Keh D 等^[3]研究表明,持续给予小剂量 GC 能有效下调 IL-6、IL-8 炎症反应,抑制 IL-10 抗炎反应,但是对于中性粒细胞和单核细胞的功能无明显抑制作用。对于 I 型辅助性 T 细胞介导的免疫反应(IL-12, γ -干扰素)及单核细胞吞噬作用有增强作用。3 天后撤药可使某些被抑制的 IL-6、IL-8 出现反跳现象。(2)小剂量 GC 对心血管的作用。小剂量 GC 能增加脓毒症和脓毒性休克患者体循环血管阻力,升高平均动脉压,但是对于心输出量及肺循环血流指标却无明显影响,同时可以缩短血管加压素使用的时间及休克逆转时间,若过早停用 GC 可以使休克复发。有学者认为^[4], GC 不主张用于脓毒症,除非合并休克,但不是为了抗炎,而是纠正肾上腺皮质功能不全,况且 GC 本身就是加速淋巴细胞凋亡的诱导剂,会加重免

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院(上海 200021)

Tel:13817885188, E-mail:doctorxiong@139.com

疫抑制。

2.2 免疫球蛋白 脓毒症时由于机体不充分的内在防御机制反应,即使应用强效抗生素,许多感染仍难以控制。免疫球蛋白是由 B 细胞分泌的体液抗体,对刺激抗炎反应和抑制促炎反应尤为有益。给予静脉免疫球蛋白(IV Ig)显示有抗炎作用,IV Ig 通过多种机制发挥作用,包括毒素失活、中和细菌内毒素和外毒素及革兰阴性菌外膜蛋白、清除 LPS、肝脏和脾脏摄取 LPS 增多、减少细菌的细胞黏附和组织器官侵入、刺激白细胞和血清杀菌活性、增强血清调理素活性、在脓毒症和内毒素血症晚期增强肝脏枯否细胞吞噬功能、干扰细胞因子效应、阻止补体激活过度等。然而,自 1981 年应用 IV Ig 治疗脓毒症以来,有关其效应的争论持续不断,IV Ig 并没有降低脓毒症患者的病死率。而富含 IgM 和 IgA 的 IV Ig 制剂(IGMA)使成人重度脓毒症或脓毒性休克患者病死率下降 34%,新生儿病死率下降 50%^[5]。应用 IGMA 制剂有望降低脓毒症患者病死率,尚需进一步的临床相关研究为脓毒症治疗提供依据。

2.3 丝氨酸酶抑制剂(乌司他丁) 乌司他丁(UTI)是一种广谱蛋白酶抑制剂,由 143 个氨基酸残基组成的相对分子量为 67 000 的酸性糖蛋白。它对胰蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶及纤溶酶等多种酶都有抑制作用;同时具有抑制炎症介质释放、过量超氧化物生成、清除氧自由基以及改善免疫功能等作用,从而保护患者脏器功能。临床研究显示^[6],UTI 不仅能够改善重度脓毒症患者病情,而且能够降低重度脓毒症患者 28 天病死率。西方国家没有乌司他丁这个药,血、尿制品在欧美国家控制是很严格的,目前只是中国和日本在使用。

2.4 他汀类药物 近年发现他汀类药物具有多效性,如保护血管内皮细胞、抗炎、改善凝血功能障碍,以及对重要脏器的保护作用等。建立脓毒症大鼠模型后 6 h 分别给予他汀类药物^[7],除氟伐他汀外,阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀治疗组大鼠生存时间分别比对照组延长了 70%、74% 和 61%。临床研究显示他汀类药物治疗脓毒症比未用药者病死率明显降低,但他汀类药物存在横纹肌溶解、肝毒性、恶心、腹胀等不良反应,对其安全性、用药剂量及疗程等问题尚需深入研究。

2.5 新的靶向治疗

2.5.1 补体碎片 C5a 及其受体 C5aR 感染早期各补体系统即在细菌表面被激活。激活的补体聚集于 C3 水平并裂解为 C3a、C5a 及终末膜攻击复合物

(C5a29)。C5a29 能在侵入微生物及宿主细胞膜上打孔,导致细胞溶解死亡。临床上用 C5a 阻滞抗体治疗心肌缺血再灌注也获得成功。因此,以 C5a 及 C5a29 为靶向治疗脓毒症前景看好。

2.5.2 高迁移率族蛋白 1(HMGB1) HMGB1 是一种核结合蛋白,在 DNA 重组、修复、复制、基因转录和稳定核小体形成中起作用,也是巨噬细胞分泌的一种递质。在炎症刺激下生成量显著增高,被称为炎症反应和脓毒症的晚期递质。它可诱导多种炎症细胞因子、黏附分子、单核细胞趋化蛋白 1 和组织纤溶酶原激活物的表达,参与凝血的调节,增加肠道细胞的通透性,导致肠道菌群迁移。因此,HMGB1 可视为一种作用广泛的晚期促炎因子^[8]。

2.5.3 受体相互作用蛋白 2 是一种近年来发现的丝/苏氨酸激酶,与 TNF 受体相关因子 5、6 相互作用而参与介导 NF- κ B 活化和细胞凋亡信号转导。Chin AI 等^[9]发现,受体相互作用蛋白 2 既参与内毒素诱导的 Toll 样受体 4(TLR4)和 Nod 两个先天性免疫受体信号转导途径,而且也参与了获得性免疫中的辅助性 T 细胞 1(Th1)的分化和分泌反应。

2.6 中医药 中医药在脓毒症免疫治疗方面已有 20 多年,在临床与实验研究中取得较大的进展。

2.6.1 静脉制剂 在脓毒症免疫治疗的静脉制剂中,血必净注射液作为代表药物。血必净注射液由中药红花、赤芍、川芎、丹参、当归中提取,包括红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等。研究显示其在脓毒症治疗中的主要作用有:(1)拮抗内毒素,“菌毒并治”;(2)对促炎细胞因子有明显的下调作用,阻断过度炎症反应。实验研究显示^[10],内毒素攻击后,模型组 TNF- α 、IL-6 水平 90 min 达最高峰。血必净治疗组 TNF- α 、IL-6 水平较模型组显著降低。表明血必净可抑制炎症反应的爆发性释放,阻断 SIRS 及脓毒症的发生;(3)调节免疫功能,研究显示^[11],脓毒症早期机体产生大量炎症介质并释放,而单核细胞 HLA-DR 抗原表达减少,正常免疫功能受到抑制。血必净可以提高创伤性感染患者单核细胞 HLA-DR 抗原表达水平,促进免疫功能恢复的作用。

2.6.2 中药汤剂 (1)卫气营血辨证遣方:代表方剂有清气凉营汤和清瘟败毒散。脓毒症辨证属“气营两燔、气血两燔”,总体治法为清气泄热,泻火解毒,凉血化瘀。实验研究表明^[12],清气凉营汤对体外和体内的出血热病毒和流感病毒有较强的抑制作用,有明显降低脓毒症实验大鼠血清 IL-6、TNF- α 浓度的作用。临床研究显示^[13],清气凉营汤对脓毒症患者

的发热具有显著的退热作用,并能降低脓毒症患者外周白血细胞水平,但未能显示出降低 IL-6、TNF- α 血清浓度的作用。清瘟败毒饮能提高脓毒症患者的临床疗效,可调节 TNF- α 、IL-6、IL-1 及 IL-10 水平,抑制过度炎症反应^[14]。(2)通腑法:代表方剂大承气汤或单味生大黄。黄灿等^[15]通过盲肠结扎并穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)致脓毒症模型研究大承气汤的免疫调节作用,结果显示大承气汤可提高外周血中性粒细胞的吞噬率及改善胸腺指数、白细胞移行抑制指数;减少 TNF- α 过度释放,调节血浆皮质醇水平。研究表明^[16],生大黄具有促进胃肠蠕动、保护肠道黏膜、促进内毒素排出、减少细菌及毒素移位、抗炎抑菌、减少过量细胞因子产生、降低过度免疫反应、改善微循环、增加缺血脏器血流量等作用,还可通过降低内毒素对内皮细胞等靶细胞的刺激能力,使细胞因子及炎症介质造成的损伤易于控制,脏器功能得到逐步恢复。(3)通腑活血法:代表药多为通腑泻下药如大黄、芒硝等与活血凉血药如丹参、赤芍、红藤、牡丹皮及桃仁等合用。代表方有复方清下汤(大黄_{后下} 厚朴 枳实 芒硝_{冲服} 连翘 蒲公英 金银花 栀子 牡丹皮)、凉血活血方(红藤 赤芍 牡丹皮 延胡索)和桃核承气汤。动物实验显示,复方清下汤通过抑制髓过氧化物酶(MPO)、TNF- α 水平来减轻脓毒症大鼠肺损伤程度^[17]。凉血活血方实验研究结果显示,大剂量凉血活血方治疗可显著降低动物死亡率;大、中剂量凉血活血方治疗可显著降低模型大鼠血以及肺泡灌洗液中白细胞 CD11b、CD31、CD54、CD62L 表达,明显降低肝、肺、肠组织中的 MPO 活性,提示凉血活血方可能通过下调脓毒症大鼠血中白细胞系列黏附分子表达,降低白细胞的异常活化,从而起到器官保护作用^[18]。研究显示,桃核承气汤能抑制促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 的释放,促进抗炎因子 IL-4、IL-10 的上调,从而通过减轻炎症反应对大鼠肠缺血再灌注损伤有保护作用,并呈剂量依赖效应^[19]。(4)扶正法:有学者应用芪参活血颗粒结合西医综合治疗脓毒症患者,结果显示,芪参组 IL-6、TNF- α 水平较单纯西药组明显下降,提示芪参活血颗粒能降低脓毒症患者血清促炎因子水平,从而减轻脓毒症时失控性 SIRS 和 MODS 的发生,提高治愈率^[20]。对 IL-10 水平可能具有双向调节,在 IL-10 水平过高时可抑制其水平,防止机体出现免疫麻痹;在 IL-10 水平过低时可升高其水平,起抗炎作用^[21]。

3 展望

3.1 2004 年和 2008 年重症医学会(SCCM)制订的脓毒症治疗指南几乎没有涉及脓毒症免疫治疗的问

题,说明在这方面还有许多问题有待于国内外学者解决。尽管免疫机制对脓毒症的发生、发展已经有了一个很好的解释,但是细胞因子是一个十分庞大和复杂的网络,可能现在所了解的炎症介质仅仅是冰山一角。所以许多免疫治疗药物尚停留在实验室阶段,并没有临床大宗多中心随机对照试验(RCT)资料的支持。

3.2 中医药参与脓毒症的免疫治疗取得了一些成果,然而临床疗效和作用机制远远不如人意。其原因可能是中药本身的作用点就不明确,再加之一个现代理论指导的疾病研究还处于一个初级阶段(即实验室阶段);其次,可能许多研究过度强调免疫机制或免疫指标,恰恰忽略了中医药本身的基础理论,导致研究如无本之木;再次,没有认识到脓毒症发生机制的各个阶段不是单向的免疫理论,而是促炎介质与抗炎介质互相交织、互相制约的过程。

3.3 中医药对脓毒症的免疫治疗还有很长的一段路。笔者以为,中医药首先要立足于中医自身的基础理论,从温病的卫气营血辨证和八纲、脏腑辨证着手,根据脓毒症症状重、变化快的特点,在不同时机及时辨证遣方,可以套用抗生素治疗 48~72 h“再评价”的时间要求。另外,在辨证的基础上,可以根据中药现代药理作用进行加减,从机制上着手,比如中药对内毒素的作用、对凝血障碍的干预、对肠道细菌移位的抑制等等。笔者还认为,中药对脓毒症的免疫治疗可能不应只着眼于一个固定的中药方,应根据脓毒症“基因多态性”学说,以汤剂为主,不同阶段不同遣方,随证加减。

参 考 文 献

- [1] Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances [J]. Am J Emerg Med, 2007, 25 (5): 564-571.
- [2] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines [J]. Ann Emerg Med, 2006, 48(4): 28-54.
- [3] Keh D, Boehnke T, Weber Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo, controlled, crossover study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (4): 512-520.
- [4] 林洪远. 对脓毒症若干问题的见解 [J]. 中国处方药, 2008, 73(4): 30-33, 40.
Ling HY. Opinion of sepsis issues [J]. China Prescr Drug, 2008, 73(4): 30-33, 40.

- [5] Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock[J]. Crit Care Med, 2007, 12(35): 2677-2685.
- [6] 倪红英, 方强, 章云涛, 等. 乌司他丁对重度脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价[J]. 中国急救医学, 2008, 28(4): 342-344.
Ni HY, Fang Q, Zhang YT, et al. Effects of ulinastatin on inflammatory response and curative effect in severe sepsis patients[J]. Chin J Crit Care Med, 2008, 28(4): 342-344.
- [7] Merx MW, Liehn EA, Graf J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival[J]. Circulation, 2005, 112(7): 117-124.
- [8] Wang H, Yang H, Czura CJ, et al. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10 Pt 1): 1768-1773.
- [9] Chin AI, Dempsey PW, Bruhn K, et al. Involvement of receptor-interacting-protein 2 in innate and adaptive immune responses[J]. Nature, 2002, 416(6877): 190-194.
- [10] 孙元莹, 郭茂松, 李志军, 等. 血必净对急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(4): 531-532.
Sun YY, Guo MS, Li ZJ, et al. Effect of Xuebijing Injection on expression of tumor necrosis factor- α in acute lung injury rat[J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2006, 17(4): 531-532.
- [11] 张淑文, 孙成栋, 文燕, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清内毒素及脾脏特异性免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(2): 91-95.
Zhang SW, Sun CD, Wen Y, et al. Effect of Xuebijing Injection on level of serum endotoxin and specific immunological function of spleen in rats with sepsis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care, 2007, 14(2): 91-95.
- [12] 奚小土, 黄华经, 钟世杰, 等. 清气凉营汤截断实验大鼠脓毒症进展的研究[J]. 广东医学, 2009, 30(8): 1056-1057.
Xi XT, Huang HJ, Zhong SJ, et al. Qing Qi Liang Ying Decoction truncate progress of experimental sepsis in rats[J]. Guangdong Med J, 2009, 30(8): 1056-1057.
- [13] 奚小土, 钟世杰, 黄宏强, 等. 清气凉营汤治疗脓毒症 30 例 APACHE II 评分[J]. 新中医, 2009, 41(8): 61-62.
Xi XT, Zhong SJ, Huang HQ, et al. Treatment of 30 cases of sepsis with Qing Qi Liang Ying Decoction and APACHE II score[J]. New J Tradit Chin Med, 2009, 41(8): 61-62.
- [14] 冷建春, 王卫星, 李巧林, 等. 清瘟败毒饮治疗脓毒症疗效观察及对细胞因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(6): 11-13.
- [15] 黄灿, 蔡卓夫. 大承气汤对盲肠结扎并穿孔引发脓毒症大鼠的免疫调节[J]. 河北医学, 2009, 15(7): 805-807.
Huang C, Cai ZF. Immunologic therapy of Dachengqi Decoction on sepsis rats induced by cecal ligation and puncture[J]. Hebei Med, 2009, 15(7): 805-807.
- [16] 吴同辰, 徐建如. 生大黄治疗脓毒症临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(10): 621-622.
Wu TC, Xu JR. Clinical study of treatment of sepsis with raw rhubarb[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2009, 19(10): 621-622.
- [17] 苗健, 孙媛, 陈晓燕, 等. 复方清下汤对脓毒症大鼠细胞因子调控及其肺损伤的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(7): 616-619.
Miao J, Sun Y, Chen XY, et al. Role of compound Qingxia Decoction in modulation of cytokines on sepsis-induced acute lung injury[J]. Chin J Microecol, 2009, 21(7): 616-619.
- [18] 刘洪斌, 吴威中, 李东华, 等. 凉血活血方对脓毒症大鼠白细胞系列黏附分子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 44-47.
Liu HB, Wu XZ, Li DH, et al. Effects of Liangxuehuoxue Formula on the expression of multiple adhesion molecules in septic rat model[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2009, 15(1): 44-47.
- [19] 程梦琳, 邱明义, 陶春晖, 等. 桃核承气汤对大鼠肠缺血再灌注损伤血清 IL-4、IL-6、IL-10 及 TNF- α 的影响[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(5): 10-12.
Cheng ML, Qiu MY, Tao CH, et al. Influence of Taohe Chengqi Decoction on IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α in serum of intestinal ischemia reperfusion injury rats[J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2007, 29(5): 10-12.
- [20] 苏艳丽, 王红, 张淑文, 等. 中药芪参活血颗粒在重度脓毒症治疗中的作用[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(2): 27-31.
Su YL, Wang H, Zhang SW, et al. Therapeutic effect of Qishenhuoxue Granule on severe sepsis[J]. J Capital Med Univ, 2009, 30(2): 27-31.
- [21] 苏艳丽, 王红, 张淑文, 等. 中药芪参活血颗粒治疗重度脓毒症的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 209-212.
Su YL, Wang H, Zhang SW, et al. Therapeutic effect of Qishenhuoxue Granule on severe sepsis[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(3): 209-212.

(收稿: 2010-05-25 修回: 2010-06-24)