

休克的中西医治疗进展

柴艳芬

休克是以突然发生的全身低灌注导致广泛细胞缺氧和重要器官功能障碍的一组急性临床综合征,是各种创伤和疾病的病理生理学“最终共同通路”^[1]。由于引起休克的原因众多,早期诊断困难。休克以其高发生率和高病死率成为威胁人类生命的医学难题。

现代医学对休克的发病机制进行了深入研究。休克的基础是组织低灌注、缺氧和乳酸生成。缺氧的血管内皮细胞使白细胞活化并与之结合,释放直接损害物质(如蛋白酶)和炎症介质,触发瀑布样失控性炎症反应和凝血过程^[2]。某些炎症介质与细胞表面受体结合,活化核转录因子(NF- κ B),使一氧化氮(NO)大量生成、血管扩张、毛细血管渗漏、微循环障碍。广泛的细胞缺氧终致多器官衰竭^[2]。在所有休克类型中,治疗最困难、病死率最高的当属心源性休克和脓毒性休克。心源性休克是急性心肌梗死(AMI)主要并发症和首要死亡原因,其发生率为7%~10%,住院病死率80%以上^[3]。感染所致的严重脓毒症是重症监护病房(ICU)患者首位死因,严重脓毒症患者病死率从过去的28%上升到如今的50%^[4,5]。人类为降低休克的病死率进行着不懈的努力,中西医在各自的领域都取得了一定的进展。

西医治疗进展

1 心源性休克治疗进展

1.1 再灌注治疗 近年来溶栓、经皮冠状动脉成形术(PCI)和冠状动脉搭桥等冠脉再灌注技术的早期应用,显著降低了AMI的病死率,但由于遗留有严重的心功能障碍,心源性休克患者预后并未因此有太大改观,其住院病死率仍高达50%~70%^[3,6,7]。

1.2 新型正性肌力药

新型钙增敏剂——左西孟旦(Levosimendan)心肌梗死后心肌抑顿促使休克发生,心肌细胞胞浆内钙超载是导致心肌抑顿的主要原因。心肌纤维的丧失使其对钙的敏感性降低。目前常用的正性肌力药如多巴酚丁胺通过增加细胞内游离钙浓度增强心肌收缩力,但同时增加心肌氧耗。左西孟旦是一种新型的钙增敏剂,通过与C型肌钙蛋白结合增加心肌对钙的敏感性增加心肌收缩力,并不增加氧耗和心律失常。该药还

通过ATP依赖性钾通道(K-ATP)开放的特性扩张冠状动脉和全身血管,并产生心脏保护作用^[8]。近期,欧洲心脏学会推荐其用于成人急性失代偿性心力衰竭的短期治疗。

B-型利钠肽——奈西立肽(Nesiritide) 奈西立肽是一重组B-型利钠肽,2003年批准用于治疗急性失代偿性心力衰竭^[9]。其治疗机制包括扩张动静脉血管、利尿、增加钠排泄、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统活性,降低肺毛细血管楔压(PCWP),缓解心衰症状。常用于对其他血管扩张药、正性肌力药和利尿药无反应或有心律失常危险的心源性休克治疗,其作用不依赖 β -肾上腺能传导通路,对服用 β 受体阻滞药的患者仍然有效^[9]。由于肾功能状态是决定心源性休克患者预后的重要因素,奈西立肽治疗心源性休克的最终效果需进一步评估。

内皮素拮抗剂——替唑生坦(Tezosentan) 内皮素-1是作用强的血管收缩剂,在缺血、高血压、AMI和心衰时释放增多。替唑生坦为一双重内皮素受体拮抗剂,抑制内皮素-1的A和B受体,消除内皮素-1收缩血管、致心律失常和增加血管通透性的作用。研究发现替唑生坦能改善猪心脏顺应性^[10]。显示替唑生坦疗效与给药剂量有关:1~25 mg/h能改善血流动力学,50 mg/h能改善预后,100 mg/h则使预后恶化^[11]。

1.3 机械性辅助循环装置 主动脉内囊反搏泵(IABP)能减低心脏后负荷,增加冠状动脉血流、缓解心肌缺血和胸痛,使心源性休克患者住院病死率下降10%^[12]。心室辅助装置是重要的医学进展之一。早期研究认为,心室辅助装置并未改善休克结局^[11]。近年的研究提示,它能够对紧急血管重建失败或不能立即进行血管重建的严重泵衰竭患者提供长期血流动力学支持,为终末性心脏病患者等待移植赢得时间^[13]。

2 脓毒性休克治疗进展

2.1 早期合理应用抗生素及清除感染源 抗生素广泛应用或滥用也带来不良后果,细菌耐药和严重药物不良反应成为两大恶果。进入21世纪,细菌耐药正以前所未有的速度增长,严重脓毒症的治疗陷入空前困境。一项纳入2 000余例患者不适当抗生素使用的前瞻性研究显示,32%患者发生细菌耐药。脓毒症发生时合理抗生素应用使病死率由34%降至

作者单位:天津医科大学总医院急诊科(天津 300052)
Tel:022-60361547, E-mail: chaiyanfen2000@yahoo.com.cn

18%^[14]。2004 年 11 个专业组织共同发起拯救脓毒症运动,发布《严重脓毒症、脓毒性休克治疗指南》建议,早期(在诊断脓毒症 1 h 内)开始适宜抗菌药物治疗,48~72 h 后进行再评估,判断抗生素使用是否得当。抗生素治疗的同时,清除感染源非常重要,如引流脓肿、坏死组织的清创、拔出感染的血管内导管等^[4]。

2.2 早期目标治疗 最初 6 h 积极目标治疗是关键。在心脏功能允许的情况下,静脉注射等渗晶体溶液 20~30 mL/kg,30 min 以上,重复应用,直至中心静脉压(CVP)迅速达到 8~12 mm Hg。如果 CVP 达标后平均动脉压(MAP) < 65 mm Hg,给予去甲肾上腺素或多巴胺,使 MAP 达 65~90 mm Hg。测定混合静脉血氧饱和度(SVO₂),如果 SVO₂ < 70%,给予正性肌力药多巴酚丁胺,必要时输血,维持血细胞比容(Hct) > 30%。单中心前瞻性研究证实,早期目标治疗较标准治疗能降低严重脓症患者急性生理功能和慢性健康评分 II (APACHE II) 评分和病死率。

2.3 激素治疗 Cronin L 等^[14]对 20 世纪 60~80 年代文献进行荟萃分析显示,短期高剂量糖皮质激素抗炎治疗并未降低脓毒性休克的病死率,反而增加胃肠道出血、继发感染和升高血糖的危险。

近期一项多中心、双盲、对照促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验研究证实,70% 脓症患者存在相对肾上腺皮质功能不全^[15]。一项对包括 2 023 例脓毒性休克患者的 15 个随机对照研究的荟萃分析显示,糖皮质激素治疗能加快逆转休克。低剂量氢化可的松治疗 5 天以上能明显降低脓症患者 28 天病死率和住院病死率^[16]。为此,《拯救脓毒症运动治疗指南》推荐,对所有需要应用升压药的脓毒性休克患者每日给予氢化可的松 100~300 mg,连用 7 天^[5]。

2.4 活化蛋白 C (APC) APC 是一种内源性抗凝物质,能抑制 V 因子和 VIII 因子,抑制中性粒细胞释放 E-选择素和细胞因子,具有抗炎特性。大规模研究证实,重组人活化蛋白 C (rhAPC) 干扰脓症患者促炎症和促凝血环境,抑制内皮细胞活化和凋亡,是肿瘤坏死因子的抑制物。2001 年完成的一项包括 11 个国家、164 个医疗中心同时进行双盲、随机、对照研究(1 690 例)显示, rhAPC 24 μg/(kg·h) 连续输入 96 h,28 天病死率明显低于对照组(24.7% 和 30.8%),受损的心血管和肺功能可更迅速恢复,显著降低器官衰竭评分值。证实 APACHE II 评分 > 25 分的患者 rhAPC 治疗获益^[17]。当年, FDA 批准 rhAPC 上市,并限定该药物只能用于 APACHE II 评分 ≥ 25 分并有生

命危险的高危患者。后来, ADDRESS 研究证实^[18], rhAPC 治疗并不能降低 APACHE II 评分 < 25 分患者病死率。近期接受手术或单器官衰竭者 rhAPC 治疗时出血风险显著增加,甚至会增加病死率。《拯救脓毒症运动治疗指南》也推荐 rhAPC 用于 APACHE II 评分 > 25 分和 MODS 患者,不主张用于 APACHE II 评分 < 25 分或单器官衰竭者^[5]。rhAPC 治疗不良反应包括致命性中枢神经系统出血危险增加。对 rhAPC 过敏、活动性内出血、近期出血性卒中、近期颅内或脊髓手术、严重头部创伤、有致命性出血危险的创伤患者、颅内肿瘤或有可疑脑疝者为禁忌证。

2.5 拮抗或清除细菌代谢产物和炎症介质 内毒素诱导体内炎症介质产生和失控性释放在脓毒症和脓毒性休克的发病机制中起重要作用,阻断炎症反应过程某个环节,成为人们寻找治疗脓毒症新出路的研究热点。抗内毒素血清或抗体如 J5 抗内毒素血清、鼠源性 IgM 单抗 E5、人源性 IgM 单抗 HA-1A 在动物实验和初步临床试验中呈现明显的保护作用,但随后的动物实验或临床研究不能复制出保护性效果,甚或增加病死率^[19]。

杀菌性通透性增强蛋白,是一种存在于中性粒细胞嗜天青颗粒中,能中和内毒素的内源性粒细胞蛋白质,与细菌脂多糖(LPS)的类脂 A 具有高度亲和力^[19]。动物实验及体外研究证实其有阻断内源性生物活性和降低循环中内毒素水平的作用。但在临床研究中并未获得预期的治疗效果。同样,可溶性细胞因子受体拮抗剂或抗细胞因子抗体如肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白(TNFR-Fc 融合蛋白)、IL-1 受体拮抗剂、抗 TNF-α 抗体、抗 IL-6 抗体等拮抗细胞因子在动物模型取得令人鼓舞的效果,临床研究仍未证明能降低病死率^[20]。人们针对内毒素、TNF、IL-1 等多种致炎因子抗体已进行了 10 多年的研究,迄今尚无一种能够通过 III 期临床试验。动物实验成功与临床治疗失败的结果,暴露了人们对脓毒性休克复杂机制认识的局限性和片面性。单一的抗内毒素抗体、抗 TNF 抗体、IL-1 受体拮抗剂等治疗并不能有效地终止炎症反应过程,改善预后。

血液透析和滤过技术最初用于衰竭肾脏的替代治疗,后来发现血液净化治疗可清除血液内毒素、炎症介质和细胞因子等可溶性小分子物质。人们对血液净化治疗脓毒症曾寄予厚望,并对血液净化的方式、材料与疗效的关系进行多方探讨。但多年实验研究与临床实践结果显示,血液净化确实在清除炎症因子、减轻急性期炎症反应、改善器官功能方面有一定效果,

但不能明显降低严重脓毒症患者的病死率。目前无肾衰的脓毒症患者连续血液透析和滤过治疗必要性不被认可。

中医药治疗进展

1 辨证施治 中医学将休克归属于“厥证”、“脱证”范畴。但休克不同于单纯的厥、脱证，而是指邪毒或内伤脏气或亡津失血所致的气血逆乱、正气耗脱的一类病症，其病机有邪气闭阻和正气耗脱两方面，具有虚实夹杂、以虚为主的特点。中医学根据临床表现又将厥证分为热厥和寒厥，将脱证分为气脱和血脱，并制定相应的治法，形成相应的验方。

热厥：表现身热头痛、口干舌燥、烦渴、大便燥结、脉沉滑数、舌红苔黄燥等，与革兰氏阳性菌所致的脓毒性休克相符。治疗以清内热、宣阳气、和阴阳为主，用白虎清热汤治疗。对腹满硬痛拒按、大便秘结者，给予大承气汤，泻下热结。

寒厥：以肢体厥冷、出冷汗、唇甲青紫、精神萎靡、舌淡苔滑、脉沉微细欲绝为主要特点，是一种阴寒内盛、阳气衰败的全身虚寒性急危重症。治法为回阳救逆，验方有四逆汤加味，也可静脉输注参附注射液。

气脱：表现精神萎靡、面色苍白、胸闷气短、汗出黏或汗出湿冷、舌淡红、脉细数无力，与心源性休克相符。为卫气不固、正气外脱、气阴伤耗之证。治法以补气固脱、益气养阴为宜，方药有独参汤、参附汤或生脉散。

血脱：多与失血性休克相符。表现口渴、心悸、面色苍白、四肢厥冷、舌质淡、脉细数。治法益气固脱，以独参汤为抢救主方。休克纠正后，随证继续用补益气血药物，如独参汤合当归补血汤治疗。

2 中药抗休克机制研究和新型中药制剂的开发应用 中医学对休克的治疗并未止于辨证施治的临床经验层面，近年来，基于现代医学关于休克的发病机制，借助现代科技手段对中药作用靶点和疗效进行了广泛而深入的研究，为辨证施治寻找物质证据和理论基础。许多新的中药制剂应运而生，许多单方药和组方药具有多靶点治疗休克的作用。

参麦注射液具有强心忒样作用，能增加心肌收缩力；可扩张冠状动脉，抑制血小板聚集及内源性和外源性凝血功能，促进纤溶功能，改善血液循环；对抗自由基，保护缺血心肌。参麦注射液广泛用于以心源性休克为代表的冷休克治疗^[21]。

血必净注射液是我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授在菌、毒、炎并治理论指导下，在经典古方血府逐瘀汤基础上，经过 40 多年的科学实践研制而

成的注射制剂。主要成分有赤芍、川芎、丹参、红花、当归等，具有活血化瘀、疏通经络、溃散邪毒作用。动物实验证实，血必净可有效拮抗细菌毒素、降低血中内毒素水平、调节免疫及炎症介质、改善循环、保护血管内皮功能等^[22]。临床研究也发现血必净能明显降低外周血降钙素原、C 反应蛋白和白细胞水平。现已广泛用于脓毒症和 MODS 治疗^[23]。

休克治疗的展望——走中西医结合之路

中西医在休克诊治方面取得很大进展，但休克病因的多样性，发病机制的复杂性，单一治疗疗效的有限性，使得治疗仍面临极大的困境。当分析中西医各自的优缺点后，我们有理由相信，中西医结合可能是休克治疗的最佳出路。

1 辨证与辨病相结合 中医诊疗重视患者的临床表现和主观感受，西方医学注重发病机制和病理变化的研究。病证结合的诊断方法既体现了中医“以人为本”的诊疗思想，同时要求医者在重视证的同时对疾病本身要有足够的重视，重视疾病对人体的影响，用科学客观的方法解释中医的证候及其变化规律。西医明确的作用机制、确定的作用靶点和病证结合的治疗使中西医能优势互补，发挥更大的治疗效能。

2 中医的整体、开放性思维与现代医学的检查和治疗手段相结合 中医采用因人而异辨证治疗方法需要临床试验研究进行验证，但中医体系本身不具备相应的技术和设施。现代医学的物理、化学、分子生物学和基因方法能对疾病进行“辨病”，并通过客观的指标了解发病机制、判断疗效。中医学具有宏观、整体思维进行综合分析判断的优势，两者有机的结合将是人类历史上最完美的事情。

3 以循证医学架起中西医结合治疗休克的桥梁，用科学的方法评价临床干预措施的有效性、安全性是临床研究的重点。中医学和现代医学的理论体系不同，但追求的目标一致，疗效是金。近年来，有关中西医结合治疗休克报道的结果多限于单中心、小样本的病例观察，缺乏循证医学的证据支持。中西医结合学会危重病专业委员会可以利用这个专业平台，组织开展多中心中西医结合治疗危重病的随机对照研究，为指导休克的治疗寻找科学决策的依据，提高患者的生存率和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Rippe JM, Train RS, Fink MP, editors. Intensive care medicine[M]. Boston: Little Brown, 1996:1857-1877.
- [2] Wilmot LA. Shock: Early recognition and management[J]. Emerg Nurs, 2010, 36(2):134-139.

- [3] Williams SG, Wight DJ, Tan LB. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: towards evidence base medical practice[J]. *Heart*, 2000, 83(2):621-626.
- [4] Kontra JM. Evidence-based management of severe sepsis and septic shock[J]. *J Lancaster Hosp*, 2006, 1(2):39-46.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1):17-60.
- [6] Bertrand ME, McFadden E. Cardiogenic shock: is there light at the end of the tunnel[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(8):1387-1388.
- [7] Cantor WJ, Brunet F, Ziegler CP, et al. Immediate angioplasty after thrombolysis: a systematic review[J]. *CMAJ*, 2005, 173(12):1473-1481.
- [8] Wadhwa S. Cardiogenic shock-current status[J]. *JACM*, 2007, 8(2):146-149.
- [9] Vichiendilokkul A, Tran A, Racine E. Nesiritide: a novel approach for acute heart failure[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(2):247-258.
- [10] Konrad D, Oldner A, Rossi P, et al. Differentiated and dose related cardiovascular effects of a dual endothelin receptor antagonist in endotoxin shock[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(5):1192-1199.
- [11] Kaluski E, Kobrin I, Zi mlichman R, et al. RITZ-5: randomised intravenous tezoseptan for the treatment of pulmonary oedema: a prospective, multicenter, double blind, placebo controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(2):204-210.
- [12] Cheng JM, Valk SD, den Uil CA, et al. Usefulness of intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(3):327-332.
- [13] Chadaga AR, Dihu JB, Sanborn TA. Cardiogenic shock: from reperfusion to revascularization and hemodynamic support[J]. *Vasc Dis Manage*, 2010, 7(2):46-54.
- [14] Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature[J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(8):1430-1439.
- [15] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock[J]. *JAMA*, 2002, 288(7):862-871.
- [16] Minneci PC, Deans KI, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1):47-56.
- [17] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):699-709.
- [18] Abraham E, Laterre PF, Gaeg G, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13):1332-1341.
- [19] 毛一雷, 刘卫, 秦应之. 全身炎症反应综合征的抗介素治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2000, 20(12):748-751.
- Mao YL, Liu W, Qin YZ. Anti-medium treatment of SIRS[J]. *Chin J Pract Surg*, 2000, 20(12):748-751.
- [20] Macias WL, Nelson DR, Williams M, et al. Lack of evidence for qualitative treatment by disease severity interactions in clinical studies of severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2005, 9(2):R607-R622.
- [21] 李永新, 蓝瑞琼. 参麦注射液抗休克作用的临床应用进展[J]. *右江医学*, 2007, 35(5):589-591.
- Li YX, Lan RQ. Clinical application progress of Shenmai Injection on anti-shock[J]. *Youjiang Med J*, 2007, 35(5):589-591.
- [22] 归永刚, 柴艳芬, 姚永明. 脓毒症凝血功能紊乱的药物治疗进展[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(1):62-64.
- Gui YG, Chai YF, Yao YM. Progress in drug therapy on coagulation dysfunction in sepsis[J]. *Chin J Surg*, 2009, 47(1):62-64.
- [23] 李国福, 田悦, 汪海源, 等. 血必净注射液在脓毒症患者治疗中对降钙素原影响的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(17):2534-2536.
- Li GF, Tian Y, Wang HY, et al. Clinical study of the influence of Xuebijing Injection on PCT in the treatment of sepsis[J]. *China J Mod Med*, 2008, 18(17):2534-2536.

(收稿:2010-05-29 修回:2010-06-09)