

阴阳虚损学说在判断腹部外科危重病患者炎症免疫状态及病情预后中的应用价值研究

王 娜 傅 强 杜 超

摘要 目的 研究腹部外科危重病阴阳虚损患者病情严重程度,炎症免疫反应以及转归预后的差异,探讨阴阳虚损学说在判断腹部外科危重病患者的炎症免疫状态,以及病情严重程度和转归预后方面的应用价值。**方法** 选择 145 例 2007 年 1 月—2010 年 3 月天津市南开医院外科重症监护病房收治的腹部外科危重病患者,根据中医辨证分型将患者分为阳虚组(82 例)和阴虚组(63 例)。记录患者体温、脉搏、呼吸、平均动脉压等生命体征以及急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分,测定患者的白细胞(white blood cell, WBC)计数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、人类白细胞抗原 DR 位点(human leucocyte antigen-DR site, HLA-DR)及调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg),统计两组患者 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用及病死率。**结果** 两组患者性别、年龄及原发病比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。阳虚组 APACHE II 评分、脏器功能损伤数目、平均动脉压、HLA-DR、ICU 住院时间、总住院时间及住院费用均显著高于阴虚组,体温、心率、呼吸、WBC、CRP 及 Treg 低于阴虚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在腹部外科危重病领域,原发病耗阳与伤阴的差异能够在一定程度上辅助判断患者病情严重程度,炎症免疫失衡状态等,阴阳虚损学说在临床中具有较强协助诊断及治疗的应用价值。

关键词 阴阳虚损学说;急性生理与慢性健康评分 II;人类白细胞抗原 DR 位点;调节性 T 淋巴细胞;转归预后

Research on the Application Role of Yin-Yang Consumption Theory in Evaluating the Inflammatory Immune State and Prognosis of Patients with Abdominal Surgical Critical Illness WANG Na, FU Qiang, and DU Chao *Surgical Intensive Care Unit, Nankai Hospital, Tianjin (300100), China*

ABSTRACT Objective To study the differences of the inflammation immune state, severity, and prognosis of patients with abdominal surgical critical illness between yin consumption and yang consumption, to clarify the clinical application of yin-yang consumptin theory in evaluating their inflammatory immune state, pathological severity, and prognosis. **Methods** One hundred and forty-five patients with abdominal surgical critical illness were recruited from Surgical Intensive Care Unit, Tianjin Nankai Hospital from January 2007 to March 2010. According to syndrome typing, all patients were assigned to yang deficiency group (82 cases) and yin deficiency group (63 cases). The patient's vital signs were measured, including body temperature, pulse, respiration, mean arterial pressure (MAP), and so on. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was performed. The patients' white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP), human leukocyte antigen DR-site (HLA-DR), as well as regulatory T lymphocytes (Treg) were determined. The ICU length of stay, the total hospitalization time, the hospitalization cost, and the mortality, were also statistically recorded. **Results** There was no statistical difference in gender, age, or primary disease between the two groups ($P > 0.05$). The APACHE II score, the number of organ dysfunction, MAP, HLA-DR, the ICU length of stay, the total hospitalization time, and the hospitalization cost were significantly higher in yang deficiency group than in yin

deficiency group ($P < 0.05$). But the body temperature, heart rate, respiration, WBC count, CRP, and Treg were significantly lower in yang deficiency group than in yin deficiency group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the mortality between the two groups ($P > 0.05$). Conclusions In the domain of abdominal surgical critical diseases, the differences in yang consumption and yin consumption of primary disease could help judge the severity of patient's condition and immunodissonance. Yin-yang consumption theory had stronger application value in assistant diagnosis and treatment.

KEYWORDS yin-yang consumption theory; acute physiology and chronic health evaluation II; human leukocyte antigen DR site; regulatory T cell; sequelae and prognosis

重症急性胰腺炎、严重胆道系统感染、肠梗阻等各种原因导致的腹膜炎、消化道出血是腹部外科危重病领域常见病,常引起脓毒症,进一步可发展为脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),后者病情凶险,病死率高^[1]。中西医结合理论在腹部外科危重病领域的应用由来已久,形成了较为系统和完善的理论体系,包括“三证三法”理论、“通里攻下”理论等,应用于临床疗效显著^[2]。

《素问·阴阳应象大论篇》^[3]：“阴阳者，天地之道也，万物之纲纪，变化之父母，生杀之本始，神明之府也，治病必求于本。故积阳为天，积阴为地。阴静阳躁，阳生阴长，阳杀阴藏。阳化气，阴成形。寒极生热，热极生寒。”对“阴阳”做了高度概括和评价。《内经》认为阴阳相对平衡方能进行正常的生理活动，若遭受某些致病因素的破坏，体内阴阳任何一方偏盛或偏衰，都可发生疾病，即是“阴阳失调”，阴阳失调是疾病发生的基本环节^[4]。在腹部外科危重病的病理过程中，势必造成一定程度的耗阳和伤阴，引起患者阳虚和阴虚^[5]。本研究根据患者偏阳虚与偏阴虚进行分组研究，探讨了阴阳虚损学说在这一领域的临床应用价值。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 腹部外科危重病的界定标准参照“MODS 病情分期诊断及严重程度评分标准”^[6]：以腹部外科原发病为主，同时合并 1 个以上的脏器功能不全，以及急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 ≥ 6 分。中医辨证分型标准参照《中医诊断学》^[7]。阳虚证以畏寒肢凉为主要表现，临床表现常见畏冷，肢凉，口淡不渴，或喜热饮，或自汗，小便清长或尿少不利，大便稀薄，面色㿔白，舌淡胖，苔白滑，脉沉迟无力等症。阴虚证以咽干，五心烦热，脉细数为主要表现，临床常见形体消瘦，口燥咽干，两颧潮红，五心烦热，潮热，盗汗，小便短黄，大便干结，舌红少津或少苔，脉细数等症。

2 纳入及排除标准 纳入标准：符合诊断标准及中医辨证分型标准；年龄 18 ~ 70 岁；APACHE II 评分 ≥ 6 分；患者或家属签署知情同意书。排除标准：孕妇或哺乳期妇女、儿童；晚期肿瘤处于濒死状态（预计 12 h 内死亡）；已存在严重慢性脏器功能障碍；正在进行有可能干扰本研究其他治疗研究；病因含有医源性因素。

3 一般资料 145 例均为 2007 年 1 月—2010 年 3 月天津市南开医院外科重症监护病房腹部外科危重病患者，根据中医辨证分型标准，将患者分为阳虚组及阴虚组。两组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

4 观察指标及方法 患者入院时，记录 APACHE-II 评分、脏器功能损伤数目^[8]、体温、心率、呼吸及平均动脉压，晨起 8:00 时采外周静脉血 3 mL，EDTA 抗凝，由天津市南开医院检验科采用全自动血液分析仪 (XS-800i, 西斯美康, 日本) 测定患者 WBC。同日晨起 8:00 时采外周静脉血 2 mL，肝素钠抗凝，由天津市急腹症研究所采用四色流式细胞仪 (FACS Calibur, BD, 美国) 测定人类白细胞抗原 DR 位点 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 与调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T lymphocyte, Treg)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。最后统计患者转归预后，包括 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用及病死率。

5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，正态分布的计量资料两两比较采用配对 t 检验，独立样本采用独立样本 t 检验；偏态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验和 Wilcoxon 检验，计数数据采用率或构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验，组内比较采用 Wilcoxon 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者病情及生命体征比较 (表 2) 阳虚组脏器功能损伤数目与平均动脉压均显著高于阴虚组，其余指标显著低于阴虚组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	原发病 [例(%)]				
				胰腺炎	消化道出血	腹膜炎	胆系感染	肠梗阻
阳虚	82	48.0 $\pm$ 14.4	55/27	53(64.6)	7(8.5)	13(15.9)	4(4.9)	5(6.1)
阴虚	63	50.0 $\pm$ 13.4	43/20	35(55.6)	7(11.1)	8(12.7)	3(4.8)	10(15.9)

表 2 两组患者病情及生命体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (%)	APACHE II 评分 (分)	脏器功能 损伤数(个)	体温 (℃)	心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	平均动脉压 (mm Hg)
阳虚	82	16.7 $\pm$ 7.1	2.9 $\pm$ 1.1	36.7 $\pm$ 0.2	90.9 $\pm$ 16.9	20.9 $\pm$ 3.9	99.9 $\pm$ 14.9
阴虚	63	13.3 $\pm$ 6.3 **	2.4 $\pm$ 1.2 *	38.4 $\pm$ 0.6 **	110.9 $\pm$ 20.6 **	23.9 $\pm$ 4.3 **	91.1 $\pm$ 14.9 **

注:与阳虚组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;表 4 同

2 两组患者 WBC、CRP、HLA-DR 及 Treg 比较(表 3) 与阴虚组比较,阳虚组患者 WBC、CRP 及 Treg 降低,而 HLA-DR 显著升高($P < 0.05$)。

表 3 两组患者 WBC、CRP、HLA-DR 及 Treg 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9$)	CRP (mg/L)	HLA-DR (%)	Treg (%)
阳虚	82	12.2 $\pm$ 4.2	104.3 $\pm$ 56.6	70.2 $\pm$ 20.8	6.1 $\pm$ 2.8
阴虚	63	14.0 $\pm$ 6.1 *	129.3 $\pm$ 80.2 *	61.8 $\pm$ 25.2 *	7.6 $\pm$ 4.0 *

注:与阳虚组比较, * $P < 0.05$

3 两组患者 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用及病死率比较(表 4) 阳虚组患者 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用高于阴虚组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。两组病死率比较,差异无统计学意义。

表 4 两组患者 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用及病死率比较

组别	例数	ICU 住院时间 (天, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (天, $\bar{x} \pm s$)	住院费用 (万元, $\bar{x} \pm s$)	病死率 (%)
阳虚	82	10.0 $\pm$ 6.9	25.5 $\pm$ 16.2	10.9 $\pm$ 8.2	13.4
阴虚	63	7.2 $\pm$ 5.3 **	20.7 $\pm$ 7.5 *	7.6 $\pm$ 6.9 *	11.1

讨 论

严重脓毒症是导致外科重症监护病房患者死亡的首要原因,进一步可发展为 MODS,并最终死亡,病死率约为 25% ~ 35%,造成了沉重的社会和经济负担^[2]。中医辨证以及治疗理论在该领域发挥重要作用,最具有特色的包括王今达的“三证三法”理论^[9],以及吴咸中的“通里攻下”理论^[10]等,为外科危重病的中西医结合救治指明了方向,同时也凸显了中医理论在腹部外科危重病领域的巨大优势^[11]。关于中医基础理论的阴阳学说的研究较少,因此本研究对阴阳学说在腹部外科危重病中对于病情判断、炎症免疫以

及转归预后等的影响进行了研究。

在中医学理论体系中,处处体现着阴阳学说的思想。阴阳学说被用以说明人体的组织结构、生理功能及病理变化,并用于指导疾病的诊断和治疗。由于某些因素的作用而使机体阴阳平衡遭到破坏,导致阴阳偏胜、阴阳偏衰、阴阳互损、阴阳格拒和阴阳亡失等情况,是对机体各种病理状态的高度概括^[12]。阴阳失调之说,首见于《内经》。如《素问·阴阳应象大论》^[3]云“阴胜则阳病,阳胜则阴病。阳胜则热,阴胜则寒”和《素问·调经论》^[4]云“阳虚则外实、阴虚则内热;阳盛则外热、阴盛则内寒”等。本研究以阴阳学说为基础,探讨在腹部外科危重病过程中,致病邪气对机体阴阳之气造成损伤,使患者出现阴偏虚或阳偏虚的相关临床表现,进而对患者进行分组研究。

本研究采用 WBC、CRP、HLA-DR 及 Treg 反应患者的炎症免疫反应状态。HLA-DR 是表达水平最高的主要组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex, MHC-II),在淋巴细胞抗原递呈和免疫应答启动过程中有至关重要的作用^[13]。正常情况下,外源性抗原与 MHC-II 类分子结合成 MHC 多肽复合物,然后转送到抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面并提呈到 MHC-II 限制性 CD4⁺ T 细胞表面的抗原受体,引起 CD4⁺ T 细胞活化。一方面发挥诱导和增强免疫应答作用,另一方面与具有免疫抑制作用的 CD8⁺ T 细胞相互拮抗,调节免疫应答过程^[14]。如果 HLA-DR 抗原表达减少,则抗原递呈作用受阻碍,机体就不能产生有效的免疫应答,其直接后果就是机体不能有效清除病原体和机体内炎性介质释放得不到有效控制^[15,16]。Treg 最终介导了 Th₁/Th₂ 漂移,从而影响着炎症反应的结局,因此其在脓毒症及脓毒性休克中的作用日益受到关注^[17]。细胞因子、细菌及其产物(如内毒素)的刺激在体内外

均可上调 Treg 表面活性物质,从而促进 Treg 增殖及存活,并增强 Treg 的抑制功能^[18]。有资料证实,LPS 刺激后 CD4⁺ CD 25⁺ T 细胞升高且抑制功能增强,导致倾向于 Th₂ 型的免疫反应,而移除 CD4⁺ CD 25⁺ T 细胞将增强效应性 CD4⁺ T 细胞向 Th₁ 的极化,从而强化这些效应细胞引起的免疫应答^[19,20]。

本研究发现,阴虚组体温、心率与呼吸均显著高于阳虚组,而阳虚组平均动脉压高于阴虚组。在病情严重程度方面,阳虚组患者 APACHE II 评分与脏器功能损害数目均显著高于阴虚组。在炎症免疫反应方面,阳虚组患者 WBC、CRP 及 Treg 显著低于阴虚组,而 HLA-DR 水平则较高。在预后方面,阳虚组患者 ICU 住院时间、总住院时间、住院费用等较阴虚组明显增加。由此可见,阳虚组患者病情较重,炎症反应轻而免疫抑制较重,预后较差。因此阴阳虚损判定虽然简单,但是将之推广至临床,可以协助判断患者炎症免疫状态,病情严重程度以及转归预后等,在短时间内为临床医师提供极其有用的诊断和治疗信息,具有较强的实用价值。但本研究也存在不足之处,未对阴阳虚损在判断患者炎症免疫方面的敏感性和特异性进行分析,因此,在以后的研究中可以继续深入发掘,进一步论证阴阳虚损的实际临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness[J]. Surg Infect, 2004, 5(4): 365-373.
- [2] 崔乃强,傅强,邱奇,等.通里攻下法对 SIRS/MODS 的治疗价值——多中心临床分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(1): 5-9.
- [3] 王庆其主编.内经选读[M]. 第 7 版. 北京:中国中医药出版社,2002:38-51.
- [4] 吴润秋.《黄帝内经》阴阳思维之研究[J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(6): 76-79.
- [5] 曲鹏飞.重型脓毒症促炎细胞因子免疫平衡与阴阳理论[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 33(2): 148-150.
- [6] 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(6): 346-347.
- [7] 朱文锋主编.中医诊断学[M]. 第 7 版. 北京:中国中医药出版社, 2002:163-163.
- [8] 王士雯,王今达,陈可冀,等.老年多器官功能不全综合征(MODSE)诊断标准(试行草案, 2003)[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(1): 4.
- [9] 王今达,李志军,李银平.从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [10] 吴咸中,崔乃强,何清宇.通里攻下法在腹部外科疾病中的应用与基础研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2004, 10(1): F001-F002.
- [11] 傅强,崔乃强,王娜,等.严重腹腔感染所致多脏器功能障碍综合征中医辨证规律研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(1): 5-9.
- [12] 王锋,乔嘉斌,谭奇纹.人体阴阳和免疫之间的关系[J]. 吉林中医药, 2008, 28(7): 480-481.
- [13] Fu Q, Cui N, Yu W, et al. Percentages of CD4⁺ T regulatory cells and HLA-DR expressing monocytes in severe intra-abdominal infections[J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(6-7): 475-478.
- [14] 侯小华,程爱斌,王亦合. MODS 患者 CD4⁺ 单核细胞表面 HLA-DR 的表达及意义[J]. 山东医药, 2008, 48(15): 86.
- [15] Buttenschoen K, Fathimani K, Buttenschoen DC. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(3): 259-267.
- [16] Baecher-Allan C, Hafner DA. Suppressor T cells in human diseases[J]. J Exp Med, 2004, 200(3): 273-276.
- [17] Zhang C, Shan J, Feng L, et al. The effect of immunosuppressive drugs on CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells: a systematic review of clinical and basic research[J]. J Evid Based Med, 2010, 3(2): 117-129.
- [18] Purcell EM, Dolan SM, Kriynovich S, et al. Burn injury induces an early activation response by lymph node CD4⁺ T cells[J]. Shock, 2006, 25(2): 135-140.
- [19] Ursaciuc C, Surcel M, Ciotaru D, et al. Regulatory T cells and TH1/TH2 cytokines as immunodiagnosis keys in systemic autoimmune diseases[J]. Roum Arch Microbiol Immunol, 2010, 69(2): 79-84.
- [20] Heuer JG, Zhang T, Zhao J, et al. Adoptive transfer of *in vitro*-stimulated CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis[J]. J Immunol, 2005, 174(11): 7141-7146.

(收稿:2012-03-30 修回:2012-09-13)