

## · 学术探讨 ·

## “从肠论治”脓毒症截断扭转防治策略的理论与实践

张 文<sup>1</sup> 方邦江<sup>1</sup> 王 岗<sup>2</sup> 陈振翼<sup>1</sup> 叶苗青<sup>1</sup> 邓 冬<sup>1</sup> 贾丽阳<sup>1</sup> 汪 翔<sup>1</sup>

**摘要** 脓毒症是机体应对感染失控反应所致威胁生命的器官功能障碍,其病死率居高不下,全球大约每年大约有 530 万患者死亡,故深入探究脓毒症的发病机制和寻找有效的治疗药物是目前医学界的重要课题。中医药治疗脓毒症具有潜在优势,本团队在继承朱良春国医大师、国家非物质文化遗产“顾氏外科”奠基人顾伯华教授学术经验基础上,通过临床实践,首次提出“从肠论治”截断扭转防治脓毒症策略,为中医药治疗脓毒症提供了新的思路。

**关键词** 脓毒症;从肠论治;截断扭转;锦红汤

Basic Theory and Practical Application of Catharsis Large Intestine and Truncating and Reversing in the Prevention and Treatment of Sepsis ZHANG Wen<sup>1</sup>, FANG Bang-jiang<sup>1</sup>, WANG Gang<sup>2</sup>, CHEN Zhen-yi<sup>1</sup>, YE Miao-qing<sup>1</sup>, DENG Dong<sup>1</sup>, JIA Li-yang<sup>1</sup>, and WANG Xiang<sup>1</sup> 1 Department of Emergency, Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200032); 2 Department of Intensive Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710004)

**ABSTRACT** Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. The global mortality of sepsis is very high with potentially 5.3 million deaths annually. Therefore, it is imperative to explore the mechanism of sepsis and find effective therapy and drugs to prevent and treat sepsis. Traditional Chinese medicine has its own potential advantages in the treatment of sepsis. Our team has learned a lot from national medical master professor Zhu Liang-chun and professor Gu Bo-hua who is the successor of Gu's surgery department and first put forward that adopting catharsis large intestine rationally and truncating and reversing method for traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of sepsis, which can provide new strategies for traditional Chinese medicine in prevention and treatment of sepsis.

**KEYWORDS** sepsis; catharsis large intestine; truncating and reversing; Jinhong Decoction

脓毒症是宿主对感染产生的失控性反应,并出现危及生命的器官功能障碍的临床综合征<sup>[1]</sup>,其病死率居高不下。脓毒症是严重危害人类健康的医疗问题,全球每年约有 3 150 万脓毒症和 1 940 万严重脓毒症患者,约造成 530 万患者死亡<sup>[2,3]</sup>。脓毒症高发病率、高病死率,高医疗支出,高医疗资源消耗,对人类健康带来了巨大威胁,给家庭、社会带来了巨大的负担。因此,世界卫生组织宣布:预防、治疗、管理脓毒症是其

成员国的首要任务。

脓毒症可归属于中医学“温热病”范畴,本团队在继承先师朱良春国医大师、国家非物质文化遗产“顾氏外科”奠基人顾伯华教授学术思想基础上,通过临床实践,首次提出了“从肠论治”脓毒症截断扭转防治策略,并取得了良好的临床疗效,为中医药治疗脓毒症开辟了一个新的思路。

1 “从肠论治”脓毒症截断扭转防治策略产生的理论基础

脓毒症根据临床表现及传变规律,当归属中医学的“温热病”范畴,多由外邪入侵,“邪从热化”、“热从燥化”,则是本病变证转归的重要环节。脓毒症早、中期临床征象中医辨证中多属里热实证,其临床表现包括高热持续不退、神昏、烦躁、恶心、腹胀、呕吐、停止排便排气、肠鸣音减弱或消失、疼痛、肿块、出血、舌苔黄腻或红绛或紫暗,脉弦数或沉迟等。随着病情进展迅

基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1705900);上海市卫生计生系统重要薄弱学科(急诊与危重病)(No. 2016ZB0207);上海科技创新行动计划项目(No. 18401971600)

作者单位:1. 上海中医药大学附属龙华医院急诊科(上海 200032);2. 西安交通大学第二附属医院重症医学科(西安 710004)

通讯作者:方邦江, Tel: 021 - 64385700, E-mail: fangbj@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20191009. 224

速,一旦延误治疗,即可热腐成脓、热毒炽盛扩入营血而导致亡阴、亡阳等危重症候<sup>[4]</sup>。这种邪正交争的过程,尤其是热毒内侵、热胜肉腐演变至热毒炽盛,火毒逆传心包、热盛风动等病理过程与脓毒症时机体免疫失控引起威胁生命的脏器功能障碍的病理演变过程具有高度的一致性<sup>[4]</sup>。

中医药学经过几千年的探索,在治疗温热病方面有其独特的理论、经验与优势。《黄帝内经》中对热性病就有“温者清之”、“实者泻之”的治疗原则。汉代张仲景对热性病提出了汗、吐、下、清四种排除毒素的疗法。金元四大家刘河间对热病初期打破了先表后里的常规,主张采用辛凉法表里双解,这是温病学发展过程中的一个重大转折点;张子和特别强调下法的疗效,认为泻下方药用之得当,可以起到补药的作用。明代吴有性提出“瘟疫下不厌早”治疗温病思想,提出“以祛邪为主,逐邪不拘结粪”。杨栗山《伤寒瘟疫条辨》<sup>[5]</sup>进一步指出了“温病其邪在里,由血分而发出气分,下不厌早”,将“下不厌早”从“时疫”扩展至“温病”,使“温病下不厌早”之说开始盛行。

先师国医大师朱良春教授提出治疗温热病打破卫、气、营、血的传变规律,即病初可表里双解,破除温病三禁,主张“通下岂止夺实,更重在存阴,既能泻无形之邪热,又能除有形之秽滞”的学术理论。目前中医常用的治疗脓毒症主要方法多为清热解毒法、扶正固本法、活血化瘀法等<sup>[6-9]</sup>。本研究团队依据脓毒症的病机特点,在继承中医先贤治疗温热病学术理论的基础上,提出了在脓毒症开始发生的早、中期即采用荡涤“毒”邪、“急下存阴”,以顾护正气,既病防传,有效防治脓毒症多脏器功能衰竭,也是“从肠论治”在脓毒症开始发生的早、中期应用截断扭转创新策略的主要理论依据。

除直接感染引起的脓毒症外,创伤、烧伤等患者应激后极易出现严重感染,导致脓毒症。相关研究显示,肠道常驻菌在一定条件下可以穿过相对完整的黏膜上皮进入组织,到达肠系膜淋巴结、脏器和血流,并引起肠源性感染—细菌易位<sup>[9,10]</sup>。内毒素分子比细菌小,更容易穿过黏膜屏障,因此应激后患者首先出现内毒素血症,即肠腔大肠杆菌产生并贮存于内毒素池中的内毒素首先发生易位,然后伴随细菌易位<sup>[11,12]</sup>。在脓毒症早期,促炎细胞因子通过不同途径导致内皮细胞损伤,增加微循环血栓形成,从而产生广泛微循环障碍以及脏器缺血、缺氧,进一步加重组织器官损伤<sup>[13]</sup>。内毒素在导致脓毒症病理变化中一方面可引起屏障作用,阻止抗生素进入细菌;另一方面促进促炎性细胞因子释放<sup>[14]</sup>,可迅速激活凝血及纤溶系统<sup>[15]</sup>。因此,保

护胃肠道黏膜、防止细菌及内毒素易位,从而有效控制机体感染,降低器官衰竭,保护器官,对脓毒症治疗有重要意义。

笔者认为脓毒症其治疗关键在于早、中期及时干预,有效防止病情恶化导致致死性的多脏器功能不全的恶性态势。脓毒症的关键致病因素是“毒”、“瘀”,“从肠论治”通利泻邪疗法不在于祛除结粪,其主要目的早、中期祛除热毒;其二通利泻邪疗法具有调畅气机的功效,脓毒症最常合并胃肠功能衰竭,尤其是肠黏膜屏障在脓毒症的发生发展中起着重要的作用,胃肠乃中医六腑,“六腑以通为用”,通利泻下中药具有显著的改善脓毒症胃肠功能衰竭的功效;其三通利泻邪疗法具有化瘀破结,瘀血也是脓毒症的病因,是继发性的病理产物。如《伤科补要·治伤法论》<sup>[16]</sup>云:“瘀血停滞或积于脏腑者,宜攻利之,先逐其瘀,而后和营止痛,自无不效。”可见下法具有活血行气、祛瘀生新的作用,有关泻下中药研究表明该类药物具有良好的调节凝血功能的作用,在防治脓毒症并发弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)方面具有显著疗效<sup>[17,18]</sup>。其四通利泻邪疗法具有泻下存阴,温热毒邪为阳邪,最易伤阴、耗液、动风。“留得一分阴液,便有一分生机”,若瞻前顾后,延误病机,导致阴液消耗殆尽,热盛液涸,阴阳离决,断无生理。对此需紧急采用下法,通便泻热,护其津液,急下存阴。此法保津护液与西医主张的液体复苏有异曲同工之妙。因而,笔者们提出的“从肠论治”脓毒症截断扭转防治法有望成为治疗脓毒症的新策略和新途径。

## 2 “从肠论治”脓毒症截断扭转防治策略临床应用实践

上世纪五十年代,上海中医药大学附属龙华医院著名海派中医—“顾氏外科”奠基人顾伯华教授,在原治疗急性阑尾炎验方“复方大黄牡丹汤”剂型改革,成功研制具有通下泻热作用的中药复方锦红汤,此方由大黄、红藤、蒲公英组成,用于治疗外科炎性急腹症取得了显著临床疗效<sup>[19-21]</sup>。并历经反复攻关,不断改进技术工艺,成功研制出代号为“661”的中药复方锦红片。经过复旦大学附属中山医院、交通大学医学院附属仁济医院、交通大学医学院附属瑞金医院等 9 家上海市三级甲等西医、中医医院临床应用观察,共治疗 1 213 例单纯性阑尾炎、早期化脓性阑尾炎患者,总有效率高达 90% 以上<sup>[22]</sup>,研究成果获得 1977 年首届上海市科学大会重大科技成果奖。近年来,本研究团队依据截断扭转之“通利泻邪”防治脓毒症策略,应用具有通利泻下中药验方锦红汤治疗脓毒症取得良好临床

效验,在锦红汤对急性胆源性感染全身炎症反应综合症的调节作用研究结果表明,锦红汤能明显降低胆源性感染全身炎症反应综合征患者机体血浆  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-2}$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-8}$  等炎性细胞因子水平,抑制过度炎症反应,维持机体免疫稳定<sup>[23]</sup>。在锦红汤治疗脓毒症的临床疗效及调节血浆内毒素、炎症和免疫研究结果表明,锦红汤结合西医常规治疗脓毒症疗效确切,显著优于单纯西药对照组,在减少中医证候积分,下调血清  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-10}$ 、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血浆内毒素水平等方面具有良好的良性调节作用<sup>[24]</sup>。在对锦红汤保护脓毒症早期心肌损伤的临床研究中发现,锦红汤明显下调心肌肌钙蛋白 I 与脑钠肽水平、血清降钙素原与超敏 CRP 水平,以及降低 APACHE II 评分、SOFA 评分<sup>[25]</sup>。与此同时,本团队临床前研究,锦红汤能通过下调 Bax mRNA 和蛋白的表达,上调 Bcl-2/Bax mRNA 和蛋白比例从而抑制急性胆道感染肠黏膜损伤<sup>[26]</sup>。在锦红汤对脓毒症大鼠小肠 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 及其信号通路表达的影响研究结果表明,下调脂多糖受体 CD14、TLR4、 $\text{TNF-}\alpha$ 、核转录因子  $\kappa\text{B}$  表达<sup>[27]</sup>。另外,锦红汤主要药物成分大黄素对脓毒症后期小鼠血小板功能的调节作用研究显示,大黄素能上调血小板计数和聚集率、下调血清丙氨酸氨基转移酶、肌酐、P-选择素表达率和 Rab27b 蛋白水平,发挥抗炎作用,保护肝、肾功能,降低脓毒症后期病死率<sup>[28]</sup>。

以上临床与基础研究显示,“从肠论治”截断逆转策略防治脓毒症显示出良好的应用前景,为中医药防治脓毒症开辟了新的途径,该理论 2018 年获得国家重点研发计划项目支持,将在全国 10 余家三甲医院开展多中心、随机、双盲、对照研究。

### 3 展望

本研究在继承国医大师朱良春教授和顾伯华教授治疗感染性疾病的基础上,依据温病学理论提出了在脓毒症早期采用荡涤“毒”邪、“急下存阴”、顾护正气,既病防传,有效地防治脓毒症脏器功能衰竭。“从肠论治”截断扭转治疗脓毒症创新策略体现了中医学之“既病防传”的学术思想,是对中医学“治未病”传统理论的延伸和发展,并有望成为治疗脓毒症的新途径、新策略。当然,每一种治疗手段均有一定的局限性,并需要临床的循证支持,相信未来本团队在国家重点研发计划的支持下,通过大样本、多中心、随机对照临床试验研究和效应机制研究,将进一步提供真实世界的循证依据,揭示其效应机制和作用靶点,构建脓毒症中医药治疗方案循证数据库和数据应用系统,为制定、优

化、推广具有中医特色的脓毒症诊疗方案提供临床依据,具有重要的医学和社会意义。

### 参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 775–787.
- [2] 曹钰, 柴艳芬, 方邦江, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567–588.
- [3] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am Rev Respir Dis, 2016, 193(3): 259–272.
- [4] 周爽, 卜建宏, 孙丽华, 等主编. 方邦江治疗急重疑难病症学术经验 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 65–74.
- [5] 朱为坤. 温病下法特点及其源流探析 [J]. 光明中医, 2017, 32(1): 14–17.
- [6] 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.
- [7] 李志军, 王博超. 运用“四证四法”辨治感染性休克 [J]. 实用休克杂志, 2017, 1(2): 73–75.
- [8] 高洁, 孔令博, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 465–476.
- [9] 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(2): 130–135.
- [10] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135–143.
- [11] Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, et al. Increased plasma PCSK9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during sepsis [J]. J Innate Immun, 2016, 8(2): 211–220.
- [12] Krezalek MA, Defazio J, Zaborina O, et al. The shift of an intestinal “microbiome” to a “pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury [J]. Shock, 2016, 45(5): 475–482.
- [13] Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2042. doi: 10.3389/fimmu.2018.02042.
- [14] 梁秀云, 莫诚航, 蒙春华. 脓毒症患者血浆内毒素的检



- 测及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(7): 1802-1803, 1806.
- [15] Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans[J]. Int Rev Immunol, 2016, 35(3): 189-218.
- [16] 陶有略. 谈伤科治病必求其本[J]. 福建中医学院学报, 1994, 4(3): 21-22.
- [17] 林青伟, 宋景春, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 464-470.
- [18] 黄伟, 陈肖. 大黄对脓毒症患者肠道及凝血功能的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3037-3039.
- [19] 林天碧, 肖广远, 张静喆, 等. 锦红片对肝胆湿热证胆石术后证候影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2128-2131.
- [20] 顾宏刚, 张静喆, 章学林, 等. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎 67 例[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(9): 31-32.
- [21] 章学林, 张静喆, 高炬. 清热通下法干预急性胆道感染证型演变与调节全身炎症反应关系的探讨[J]. 中华中西医结合临床杂志, 2004, 2(4): 138-141.
- [22] 上海中医学院附属龙华医院, 上海中医学院制剂组. 应用锦红片治疗急性阑尾炎[J]. 中华医学杂志, 1972, 1(1): 34-36.
- [23] 牛颖, 章学林, 方邦江. 锦红汤对急性胆源性感染全身炎症反应综合症的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8): 707-708.
- [24] 朱玲, 赵平, 方邦江, 等. 加味锦红汤联合西医常规疗法治疗脓毒症临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 57-59.
- [25] 孙丽华, 叶苗青, 方邦江, 等. 锦红汤保护脓毒症早期心肌损伤的临床研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 1884-1886, 1918.
- [26] Liang X, Ni X, Wang Y, et al. Jinhong Tablet reduces damage of intestinal mucosal barrier in rats with acute biliary infection via Bcl-2/Bax mRNA and protein regulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017: 1-9. doi: 10.1155/2017/4985926.
- [27] 李炯, 叶圳, 张静喆, 等. 锦红汤对脓毒症大鼠小肠 TLR4 及信号通路表达的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(5): 690-693.
- [28] 宋景春, 林青伟, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症后期小鼠血小板功能的调节作用[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 709-714.

(收稿: 2019-04-21 在线: 2019-12-11)

责任编辑: 白霞

## 欢迎订阅 2020 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

*Chinese Journal of Integrative Medicine* (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excepta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

*Chinese Journal of Integrative Medicine* 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim\_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。