

针刺对脓毒症患者免疫功能及预后的影响

肖秋生¹ 马明远¹ 张兴胜¹ 邓梦华¹ 杨炎珠²

摘要 **目的** 研究针刺治疗对脓毒症患者免疫功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 90 例脓毒症患者分为对照组、胸腺肽 α_1 组及针刺治疗组, 每组 30 例。对照组按照拯救脓毒症治疗指南 (Surviving Sepsis Campaign, SSC) 的方案治疗, 在对照组治疗基础上胸腺肽 α_1 组给予胸腺肽 α_1 (1.6 mg) 皮下注射, 每日 1 次; 针刺治疗组联合针刺足三里、阳陵泉、内关、关元等穴位, 每日 1 次, 均连续治疗 6 天。检测各组 T 细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$) 及 IgG、IgA、IgM 水平, 并比较各组 ICU 住院时间、再次住院率及 28 天病死率。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗后 3 组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IgG、IgA、IgM 均明显升高 ($P < 0.01$), 其中胸腺肽 α_1 组及针刺治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、IgG、IgA、IgM 升高更明显 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 胸腺肽 α_1 组及针刺治疗组 ICU 住院时间缩短, 再次住院率及 28 天病死率下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。胸腺肽 α_1 与针刺治疗组各指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 针刺治疗能够改善免疫指标, 调节脓毒症患者的免疫功能状态, 改善患者预后。

关键词 脓毒症; 针刺; 免疫功能; 预后

Effect of Acupuncture on Prognosis and Immune Function of Sepsis Patients XIAO Qiu-sheng¹, MA Ming-yuan¹, ZHANG Xing-sheng¹, DENG Meng-hua¹, and YANG Yan-zhu² 1 Department of ICU, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (528000); 2 Department of Acupuncture, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (528000)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of acupuncture on the immune function of sepsis patients. **Methods** Ninety sepsis patients were assigned to the control group, the thymosin α_1 group, and the acupuncture treatment group according to random digit table, 30 patients in each group. Patients in the control group were treated according to the guideline of Surviving Sepsis Campaign (SSC). Patients in the control group received routine treatment. Those in the thymosin α_1 group additionally received subdermal injection of thymosin α_1 (1.6 mg), once per day for 6 successive days. Needling at related points such as Zusanli (ST36), Yanglingquan (GB34), Neiguan (PC6), Guanyuan (RN4), and so on, was performed in patients of the acupuncture treatment group, once per day for 6 successive days. T cell subgroups ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and immunoglobulin levels (IgG, IgA, IgM) were detected. The length of ICU hospital stay, hospital readmission rate, and 28-day mortality were compared among the three groups. **Results** After six days of treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, IgG, IgA, IgM, and $CD4^+/CD8^+$ ratio of three groups were all significantly increased ($P < 0.01$). Of them, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, IgG, IgA, and IgM increased more significantly in the thymosin α_1 group and the acupuncture treatment group ($P < 0.01$). Compared with the control group, the ICU hospitalization length was significantly shortened, the hospital readmission rate and the 28-day mortality were lower in the thymosin α_1 group and the acupuncture treatment group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no statistical difference in each index between the thymosin α_1 group and the acupuncture treatment group ($P > 0.05$). **Conclusion** Acupuncture could adjust the immune function of sepsis patients, improve their immunological indicators and prognoses.

KEYWORDS sepsis; acupuncture; immune function; prognosis

基金项目: 2014 年度佛山市卫生局医学科研立项 (No. 2014108)

作者单位: 1. 广东省佛山市中医院重症医学科 (广东 528000); 2. 广东省佛山市中医院针灸科 (广东 528000)

通讯作者: 马明远, Tel: 0757-83063482, E-mail: 13500260111@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0783

脓毒症 (sepsis) 为由感染引起的全身炎症反应综合征,并证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。虽然脓毒症越来越被重视,但目前仍然是导致全世界重症医学科 (ICU) 患者发病率和病死率最高的原因之一。2006 年欧洲多中心调查显示 ICU 脓毒症患病率为 37.4%^[1],美国疾病控制与预防中心数据表明,脓毒症在 2004 年总死亡人口死亡原因中排在第十位^[2]。我国重度脓毒症的发病率为 8.68%,病死率为 44.70%^[3]。因此,脓毒症的防治仍是临床亟待解决的重大课题。

近年来,抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足进步,但脓毒症的发病率和病死率仍居高不下。在脓毒症发病机制中,除病原微生物及其毒素直接损害组织细胞外,免疫功能紊乱对其发生发展具有重要作用,故目前免疫调节成为治疗脓毒症的研究热点之一。本研究对脓毒症患者进行针刺治疗,通过检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 IgG、IgA、IgM 水平,评估针刺治疗对脓毒症患者免疫功能的调节作用,以期推进传统中医在危重病医学中的应用。

资料与方法

1 诊断标准 根据 2012 年国际严重脓毒症及脓毒症休克诊疗指南^[1]会议制订的脓毒症诊断标准,有明确感染或可疑感染结合以下指标:(1)一般指标:发热 (>38.3℃) 或低体温 (<36℃);心率 >90 次/min 或 >年龄正常值两个标准差以上;呼吸急促 (>30 次/min);意识改变;严重水肿或液体正平衡 (24 h 内 >20 mL/kg);无糖尿病史的高血糖 (血糖 >7.7 mmol/L)。(2)炎症指标:白细胞增多 (>12 × 10⁹/L 或白细胞减少 (<4 × 10⁹/L) 或白细胞正常但不成熟细胞 >10%;血浆 C 反应蛋白 >正常值 2 个标准差;血浆降钙素原 >正常值 2 个标准差。(3)血流动力学指标:低血压 (成人收缩压 <90 mmHg,平均动脉压 <70 mmHg 或收缩压下降 >40 mmHg,或低于同龄正常值水平 2 个标准差以上)。(4)器官功能障碍指标:动脉低氧血症 (PaO₂/FiO₂ <300);急性少尿 (尽管

有足够的液体复苏,尿量 <0.5 mL/(kg·h),至少 2 h);肌酐升高 >0.5 mg/dL 或 44.2 μmol/L;凝血功能异常 [国际标准化比值 (INR) >1.5 或活化部分凝血酶时间 (APTT) >60 s];肠麻痹:肠鸣音消失;血小板减少 (血小板计数 <100 × 10⁹/L);高胆红素血症 (血清总胆红素 >4 mg/dL 或 70 μmol/L)。(5)组织灌注指标:高乳酸血症 (血乳酸 >1 mmol/L);毛细血管再充盈量减少或花斑纹。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准者;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)年龄 <18 岁或孕妇;(2)为肿瘤晚期或其他慢性病晚期,合并多脏器功能不全,急性生理学和慢性健康状况评分系统 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 评分^[4] ≥35 分的患者;(3)患有自身免疫性疾病的患者;(4)使用激素治疗者或使用其他影响免疫功能药物者;(5)有肝、肺、肾、骨髓等移植史的患者。

3 一般资料 90 例均为 2013 年 10 月—2014 年 7 月佛山市中医院 ICU 脓毒症住院患者,均符合纳入标准,其中男性 48 例,女性 42 例,男女比为 1.14:1;50~75 岁占 62.4%,平均年龄 (66.42 ± 10.58) 岁,中位年龄 68 岁。采用随机数字表法将患者分为对照组、胸腺肽 α₁ 组及针刺治疗组,每组 30 例。3 组患者性别、年龄、基础疾病、APACHE II 评分等比较 (表 1),差异无统计学意义 (P > 0.05)。该研究经广州中医药大学附属佛山市中医院伦理委员会批准。

4 治疗方法 对照组按照拯救脓毒症治疗指南^[4] (Surviving Sepsis Campaign, SSC) 的方案进行治疗。在对照组治疗基础上,胸腺肽 α₁ 组给予胸腺肽 α₁ (商品名:迈普新,1.6 mg,成都地奥制药有限公司,批号:130811) 每日 1.6 mg 连续 6 天皮下注射治疗,针刺治疗组在 SSC 治疗的基础上给予针刺相关穴位。具体针刺方法如下:每日 9:00—10:00 针刺,取双侧足三里、阳陵泉、内关、关元等穴位,再根据证型随症加减,每天针刺 1 次。内关、关元穴采用 0.20 mm × 25 mm 一次性无菌针刺针 (苏州针灸用品

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	合并症 (例)				
		男性	女性			COPD	糖尿病	脑梗死	肺挫伤	其他
对照	30	16	14	65.42 ± 10.28	20.72 ± 5.18	10	8	6	4	2
胸腺肽 α ₁	30	15	15	66.14 ± 11.34	21.23 ± 4.96	11	7	4	5	3
针刺治疗	30	17	13	65.96 ± 10.45	20.65 ± 4.76	11	8	5	3	3

表 2 各组治疗前后 T 细胞亚群含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	30	治疗前	49.6 ± 3.7	34.5 ± 2.7	23.9 ± 3.5	1.0 ± 0.2
		治疗后	54.4 ± 3.5*	38.3 ± 3.2*	26.5 ± 3.7*	1.5 ± 0.1*
胸腺肽 α ₁	30	治疗前	48.7 ± 4.3	34.8 ± 3.3	24.7 ± 3.4	1.0 ± 0.3
		治疗后	57.8 ± 4.5* [△]	42.5 ± 3.8* [△]	31.4 ± 3.3* [△]	1.8 ± 0.2* [△]
针刺治疗	30	治疗前	49.6 ± 3.8	34.7 ± 2.9	22.9 ± 3.8	1.0 ± 0.3
		治疗后	58.8 ± 4.2* [△]	43.6 ± 3.4* [△]	32.1 ± 3.6* [△]	1.8 ± 0.1* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

表 3 各组治疗前后免疫球蛋白水平比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgA	IgM	IgG
对照	30	治疗前	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.1	8.5 ± 1.2
		治疗后	3.7 ± 0.4*	2.2 ± 0.1*	12.3 ± 1.1*
胸腺肽 α ₁	30	治疗前	1.2 ± 0.3	0.8 ± 0.1	8.5 ± 1.3
		治疗后	4.5 ± 0.3* [△]	2.6 ± 0.2* [△]	16.4 ± 1.1* [△]
针刺治疗	30	治疗前	1.2 ± 0.5	0.8 ± 0.1	8.6 ± 1.2
		治疗后	4.5 ± 0.3* [△]	2.8 ± 0.2* [△]	17.2 ± 1.1* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.01$

有限公司)进针,足三里、阳陵泉穴采用 0.30 mm × 40 mm 一次性无菌针刺针进针,直刺 0.5 ~ 0.8 寸后,采用捻转补法手法 20 ~ 30 s,留针 30 min,留针期间行针 3 次,每次行针 20 s,连续针刺 6 天。针刺治疗由针灸科专人操作。

5 观察指标及检测方法 治疗前后采集肘静脉血作为标本,采用流式细胞仪(Beckman Coulter,美国)检测外周血淋巴细胞 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞数目及 CD4⁺/CD8⁺ 比值变化。检测治疗前后患者外周血 IgG、IgA、IgM 水平,并比较各组 ICU 住院时间、再次住院率及 28 天病死率。

6 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验。组间比较先进行方差分析,组间两两比较采用 SNK 法 q 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组治疗前后 T 细胞亚群含量比较(表 2) 治疗前 3 组免疫指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与本组治疗前比较,治疗后各组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比例明显升高(均 $P < 0.01$)。与对照组同期比较,胸腺肽 α₁ 组及针刺治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显升高($P < 0.01$),而胸腺肽 α₁ 组与针刺治疗组各指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组治疗前后免疫球蛋白水平比较(表 3) 治疗前 3 组 IgG、IgA、IgM 值均在正常值的下限,3 组

比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后 3 组 IgG、IgA、IgM 明显升高($P < 0.01$);与对照组同期比较,胸腺肽 α₁ 组与针刺治疗组治疗后 IgG、IgA、IgM 升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。胸腺肽 α₁ 组与针刺治疗组各免疫球蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组 ICU 住院时间、再次住院率及 28 天病死率比较(表 4) 与对照组比较,胸腺肽 α₁ 组与针刺治疗组 ICU 住院时间明显缩短($P < 0.01$),再次住院率及 28 天病死率明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);胸腺肽 α₁ 组与针刺治疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 各组 ICU 住院时间、再次住院率及 28 天病死率比较

组别	例数	入住 ICU 时间 (天, $\bar{x} \pm s$)	再次住院率 [例(%)]	28 天病死率 [例(%)]
对照	30	7.9 ± 1.6	11.0(36.7)	9.0(30.0)
胸腺肽 α ₁	30	6.2 ± 1.7**	8.0(26.7)*	6.0(20.0)**
针刺治疗	30	6.0 ± 1.5**	7.0(23.3)*	5.0(16.7)**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

近年来,针灸对增强机体免疫功能和预防疾病方面的作用日益得到证实。研究结果表明,针灸治疗疾病的特点并非直接针对病因,而是通过针刺提高机体抵抗力,促进和调节机体白细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等细胞免疫和免疫球蛋白、杀菌素、补体、溶菌酶等体液免疫系统^[5,6]。通过有针对性地选择穴位,针灸可以改

善免疫系统功能,因其对机体的免疫系统有双向调整作用,既能够调动免疫成分的不足,又可以抑制过度的免疫反应^[7]。唐宏图等^[8]发现老年阳虚患者减少的 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)经“双固一通”法治疗后含量上升。刘金等^[9]观察了温针足三里治疗难治性面瘫的疗效及对免疫球蛋白的影响,结果显示,难治性面瘫的发病与免疫球蛋白有关,温针灸足三里可明显提高临床疗效,降低机体 IgG、IgA、IgM 水平。

针对针灸在治疗脓毒症方面的应用,有学者也进行了相关研究。吴建浓等^[10]通过电针足三里、天枢、上巨虚、下巨虚等穴位,发现电针治疗后 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 明显上升,血浆 TNF- α 、IL-6 下降,提示电针治疗可提高脓毒症患者免疫功能,改善临床预后。本研究中,通过对脓毒症患者进行针刺治疗,治疗 6 天后,与对照组比较,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比例增加;同时 IgG、IgA、IgM 也较对照组明显升高。结果表明,针刺治疗与胸腺肽 α_1 这一比较公认的治疗脓毒症较理想的免疫刺激剂疗效相当。同时结果显示,针刺治疗组 ICU 住院时间较对照组明显缩短,再次住院率及 28 天病死率均低于对照组,提示针刺治疗在改善脓毒症患者免疫功能的同时,能改善其预后。

T 淋巴细胞是最重要的免疫细胞,是细胞免疫的主要效应细胞,其亚群参与免疫调节;而免疫球蛋白是重要的免疫效应分子,T 淋巴细胞及免疫球蛋白水平在免疫调节方面起着重要的作用。脓毒症的发生发展过程中,患者免疫功能被激活的同时,也产生免疫抑制^[11]。在脓毒症的初始阶段,脓毒症以大量分泌炎症介质为主要特征,表现为细胞损伤、多器官功能障碍综合征以至死亡;而随着脓毒症的进展,机体可能经历了一个免疫抑制阶段,表现为淋巴细胞的增殖能力下降,呈现以辅助性 T 淋巴细胞(Th)2 型反应为主的免疫反应和大量淋巴细胞凋亡等,从而使机体对病原体的易感性增加^[12,13]。因此不能仅限于单一地对脓毒症进行抗炎而忽视免疫系统的调节,应在抗炎的同时进行免疫调节。

中医学理论认为,脓毒症属外邪侵袭,其病机应为邪盛内陷,内闭外脱,邪热炽盛,正邪交争,阴津耗损,阳气虚脱。通过针刺足三里、关元、内关、阳陵泉等穴位扶正驱邪,从而达到治疗的目的。足三里为足阳明胃经之合穴,具有温中散寒、健脾和胃、宣通气机、强身壮体的作用;关元穴具有培元固本、调气回阳作用;内关为八脉交会穴,具有宁心安神、理气止痛、调理气血等功效;阳陵泉为足少阳胆经之合穴,具有疏肝解郁、

调理气机等作用,诸穴有机配合,达到扶正固本驱邪、健脾益气,调整免疫功能状态。

综上所述,脓毒症患者在接受 SSC 治疗的基础上结合针刺治疗可改善其免疫功能状态,提高治疗效果;同时可缩短 ICU 住院时间,降低再次住院率及 28 天病死率,可能改善脓毒症患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intens Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [2] Heron M. Deaths: Leading causes for 2004 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2007, 56(5): 12951.
- [3] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(11): 2538-2546.
- [4] Birgisson H, Moller PH, Birgisson S, et al. Acute pancreatitis: a prospective study of incidence, etiology, severity, and mortality in Iceland [J]. *Eur J Surg*, 2002, 168(5): 278-282.
- [5] 雷澍,徐勇刚. 电针疗法对老年医院获得性肺炎患者免疫系统影响的临床研究 [J]. *中国中医药科技*, 2006, 13(4): 215-216.
- [6] 老昌辉,戴勇,梁可云,等. 穴位埋线对咳嗽变异型哮喘患者细胞免疫功能的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(11): 77-79.
- [7] 李洁,崔建美,包巨太,等. 针灸效应与现代免疫的关系探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(8): 2058-2059.
- [8] 唐宏图,王华. “双固一通”针法对老年阳虚患者免疫功能的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2010, 29(9): 573-575.
- [9] 刘金,侯晋生,徐继信,等. 温针足三里治疗难治性面瘫的疗效及对免疫球蛋白的影响 [J]. *中医药导报*, 2010, 16(9): 74-75.
- [10] 吴建浓,伍万,朱美飞,等. 电针治疗对脓毒症患者的免疫功能的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(6): 768-770.
- [11] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality [J]. *J Immunol*, 2006, 177(3): 1967-1974.
- [12] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(2): 138-150.
- [13] Pinsky MD. Dysregulation of the immune response in severe sepsis [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 328(4): 220-229.

(收稿:2014-08-08 修回:2015-03-16)