

· 综述 ·

脓毒症血流动力学障碍的中医认识与治疗

傅育情, 胡冠宇, 钱义明*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院急诊医学科, 上海 200437)

【摘要】 脓毒症常伴有血流动力学不稳定, 其病理生理过程极其复杂。脓毒症血流动力学治疗的目标是恢复微循环灌注、保证组织细胞氧摄取率、保护心脏功能、促进心肌细胞早期修复, 从而改善患者预后。然而目前并无特效药物治疗脓毒症血流动力学障碍。中医药干预脓毒症有一定的理论基础。本文对脓毒症血流动力学障碍及中医药对脓毒症血流动力学障碍的认识及干预的可行性进行综述, 希冀为临床治疗脓毒症提供新的思路及方向。

【关键词】 脓毒症; 血流动力学; 中医药

【中图分类号】 R459.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.116

Cognition and treatment of hemodynamic disorders in sepsis in perspective of Traditional Chinese Medicine

Fu Yuqing, Hu Guanyu, Qian Yiming*

(Department of Emergency, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

【Abstract】 Sepsis is frequently associated with hemodynamic instability and complicated pathophysiological process. Its hemodynamic treatment aims aimed to restore microcirculatory perfusion, ensure oxygen uptake rate of tissue cells, protect cardiac function, and promote early repair of cardiomyocytes, thereby improving the patient's prognosis. However, no specific drug is available for the treatment of hemodynamic disorders in sepsis. The Traditional Chinese Medicine (TCM) offers theoretical basis of intervention in sepsis. This article reviews the current cognition of hemodynamic disorders in sepsis and the feasibility of TCM intervention, hoping to provide new insights and directions for its clinical treatment.

【Key words】 sepsis; hemodynamics; Chinese medicine

This work was supported by the Key Incubation Project for Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Health Commission [ZY(2018-2020)-FWTX-7001].

Corresponding author: Qian Yiming, E-mail: qianym2004@163.com

脓毒症是由感染引起的反应失调进而危及生命的器官功能障碍。作为临床急危重症最严重的并发症之一, 常见于感染、休克或创伤等危重患者。其预后凶险, 易进展为严重脓毒症、脓毒性休克, 甚至多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。全球每年有近 5 000 万患者罹患此病, 病死率高达 50%~70%^[1]。我国脓毒症患者死亡率高达 66.7%, 远超全球平均水平^[2]。脓毒症概念经历了数次更新迭代, 对其发病机制的了解逐渐深入, 循证医学证据也不断优化, 纠正脓毒症患者的血流动力学障碍却始终是脓毒症患者救治的关键点之一。

1 脓毒症与血流动力学障碍

脓毒症血流动力学变化的病理生理过程涉及多种因素和多种信号通路。脓毒症发生时, 体内的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式诱导大量炎症因子产生并损伤血管内皮, 导致血管内皮通透性增加, 血管内液体漏入组织间隙, 人体有效循环血容量显著减少, 组织器官灌注不足, 组织细胞代谢功能失调。同时, 由于微循环障碍的存在, 氧气无法经由微循环供给到组织细胞, 导致体内大量乳酸堆积, 加剧炎症反应, 形成恶性循环。若机体无法度过这一失代偿阶段, 最终将因多器官功能障碍而衰竭死亡^[3-5]。

收稿日期: 2022-09-26; 接受日期: 2022-11-07

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医重点专科培育项目 [ZY(2018-2020)-FWTX-7001]

通信作者: 钱义明, E-mail: qianym2004@163.com

从机制上看,患者存在液体相对不足。研究显示,液体治疗可以改善微血管灌注,其疗效取决于补液时机:液体可在脓毒症识别后 12~24 h 内改善微血管灌注,而对后期的改善作用有限甚至有害。当液体改善了微循环时,器官功能也随之改善。可见早期液体复苏与早期循环维持有助于改善病情,保证器官氧供,避免损伤进一步加重。

2 脓毒症血流动力学障碍的治疗

2.1 脓毒症的基础治疗

《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中,脓毒症的治疗包括:液体复苏;抗感染治疗;应用血管活性药物;应用糖皮质激素;抗凝治疗;肾脏替代治疗;机械通气;镇静和镇痛;血糖管理;应激性溃疡的预防。拯救脓毒症运动(surviving sepsis campaign, SSC)指南中针对脓毒症和脓毒性休克治疗包括早期容量复苏、活性血管药物、及时控制感染、糖皮质激素等。

脓毒性休克的血液动力学类型取决于患者的前负荷状态,但与感染性病原体的类型无明显关系。当前负荷不足时,血液动力学类型是低排高阻(低动力休克),而在完全液体复苏后,几乎所有的感染性休克都是高排低阻(高动力休克)。当感染导致心肌抑制时,早期休克液体复苏不足导致心肌缺血和心室舒张功能不全,即使在后期完全液体复苏后,也仍可能表现出低排高阻。SSC 指南明确指出当呼吸状态稳定后尽快进行容量复苏,纠正低灌注及血流动力学紊乱;并尝试通过动态监测血流动力学来评估和预测脓毒性休克液体反应,从而优化液体管理。SSC 指南推荐多巴酚丁胺作为脓毒症心肌抑制的首选药物,具有较好的强心、扩血管作用。左西孟旦能增强脓症患者左心室收缩功能,抑制心肌损伤^[6]。去甲肾上腺素、多巴胺等升压药物可在一定程度上影响患者的血流动力学水平及预后^[7]。国内临床试验证明血必净对严重脓症患者血流动力学及微循环灌注有一定的改善作用^[8]。参附注射液联合替加环素能有效改善组织器官灌注指标,纠正血流动力学紊乱^[9]。参附注射液中含有的乌头类生物碱及人参皂苷具有调节血管内皮功能、促进微循环的类 β 受体激动剂效果^[10]。

2.2 脓毒症血流动力学障碍的治疗及困境

脓毒症血流动力学管理主要包括容量治疗、使用血管活性药物、体外膜氧合(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO)等循环支持策略^[11]。

容量管理的首要目标是维持组织器官灌注,保证组织细胞氧利用正常。初始液体复苏剂量存在较大争议,液体剂量与预后的相关性尚未得到随机对照试验证实。近年来,随着重症超声在临床的开展,发现脓症患者血流动力学表现与病程长短无明显相关性。多个临床研究发现,脓症患者的心血管表型在疾病初期表现出不同类型,而早期的液体复苏量应根据即时的心血管表型进一步确定^[12]。SSC 指南中没有给出明确的推荐意见。因此,如何选择恰当的液体复苏量是临床面临的难题之一^[13]。

脓症患者在经过充分的液体复苏后,如循环系统仍不能维持稳定,应及时使用血管活性药物。SSC 认为血管活性药物的使用因人而异,应根据患者的临床特点来选择^[14]。但目前 SSC 指南中的相关推荐意见仍是针对群体化治疗的建议,在面对不同患者时,情况也更加复杂,是否使用血管活性药物、选择何种血管活性药物仍面临较大的挑战。

ECMO 为急危重症患者提供临时的心肺功能支持,能够维持组织器官的灌注和氧摄取率。但 ECMO 在脓毒症治疗中的应用尚有争议,最新指南并不推荐该项技术用于脓毒症的常规救治。更有研究发现接受静脉-动脉模式体外膜肺氧合(VA-extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)救治的脓毒性休克患者,其心力衰竭和血流动力学障碍的程度更高,但乳酸清除率、90 d 死亡率得到显著改善^[15]。脓毒症血流动力学障碍的治疗尚有很多困难亟需解决。

3 中医药干预脓毒症血流动力学障碍的可行性

3.1 中医药干预脓毒症

祖国传统医学并无“脓毒症”的病名,根据患者的起病因素,多将其归为“伤寒”“风温”“走黄”“内陷”等范畴,或根据患者的临床表现,将其辨为“喘证”“厥证”“脱证”等。临床多按“四证”进行辨证论治:毒热证、脏腑气阻证、血瘀证和急性虚证;治以清热解毒、通里攻下、活血化瘀及扶正固本^[16]。

3.1.1 清热解毒法 脓毒症发展过程中,热毒贯穿始终,既是发病原因,亦是病理产物。前人从热毒的病因出发,总结出“清热解毒”的治疗原则。于伟凤^[17]运用清热解毒法治疗热毒蕴肺型脓毒症,明显改善肺、胃肠等器官功能损害,治疗组和对照组的中医证候疗效总有效率分别为 87% 和 67%。崔凯

等^[18]使用清热解毒逐瘀方联合连续性肾脏替代疗法治疗脓毒症并发急性肾损伤,显著降低患者病情严重程度,改善中医证候评分。

3.1.2 活血化瘀法 脓毒症以虚为本,每多兼瘀。中医证素分析发现,气虚证和血瘀证是脓毒症患者最常见的证素,位列前四,所占比例合计达30%^[19]。“凡大寒大热病后,脉络之中必有推荡不尽之瘀血。”在脓毒症的发展过程中,既可因病致瘀,又可因瘀致病,“瘀”贯穿疾病始终。亦有学者认为脓毒症血热迫血妄行,离经之血积而成瘀;或气虚生血无源,气血不足,运血无力而致瘀^[20]。正如《素问·玉机真脏论》曰:“气虚身中,卒至五脏绝闭,脉道不通,气不往来,譬如坠溺,不可为期”。

3.1.3 扶正固本法 脓毒症本虚标实,正气虚弱、邪毒内蕴,应匡扶正气,固本培元。陶兰亭^[21]使用参附注射液、生脉注射液对脓毒症患者行扶正固本法治疗,明显改善患者急性生理和慢性健康估测评分、序贯性器官衰竭评分,延长患者生存时间。曾汇霞等^[22]证实益气扶正法可有效缓解脓毒症患者的临床症状,改善凝血功能,抑制炎症反应,具有一定的临床应用价值。

3.1.4 攻下通里法 通里攻下法主方为大承气汤,亦有单药大黄或复方制剂。基于“六腑以通为用”“肺与大肠相表里”理论,肠道屏障功能破坏后,肠道内毒素积聚和菌群转移,刺激细胞因子和炎症介质的连锁反应,引发全身炎症反应综合征和 MODS,故通腑至关重要。大承气汤通过调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路、抑制炎症反应等,多成分、多靶点、多通路治疗脓毒症^[23]。陈曦^[24]和田兆华^[25]运用通里攻下法治疗脓毒症急性胃肠损伤,可显著降低血中内毒素水平,增加胃肠蠕动,调整肠道菌群,改善胃肠功能,提高整体疗效。

3.2 中医药干预血流动力学障碍

脓毒症的发生与正气衰弱,邪毒入侵,正邪斗争,入里化热,热毒炽盛有关。脓毒症毒邪内生,气血运化失调,损及五脏六腑,致使脏腑功能衰竭。尤其是阴阳之气无法顺接,气机严重紊乱。临床表现以皮肤瘀斑、口唇紫绀、舌暗、脉涩等为主。

刘清泉教授认为,脓毒症主因外感邪毒,致毒热内盛,炼液化痰,痰毒阻滞,络脉气血运行不畅,瘀毒内阻,耗伤气血,导致阳气衰弱,阴阳失调,久则五脏六腑衰而竭之。将其病机归结为“正虚毒损、络脉瘀滞”,并提出了“基于气血理论改善脓毒症凝血功

能障碍”的治疗原则,提倡治以扶正益气、解毒化瘀。

现代医学认为血瘀证的本质是血流运行不畅,即血流动力学障碍,形成血栓、斑块等病理产物,产生一系列的病理生理变化。中西医对于脓毒症在认识上本质相同。

脓毒症患者存在的炎性级联反应导致毛细血管内皮损伤,血管通透性增加,可能并发毛细血管渗漏综合征。目前相关研究较少,部分文献参考“水肿”“痰饮”“温病”等辨证论治,认为病机总属阳气亏虚,病理因素以瘀血、痰浊、水饮为主,治当益气温阳、活血利水^[26]。

4 脓毒症血流动力学障碍治疗的未来与发展方向

大循环与微循环的匹配是脓毒症血流动力学治疗中的难点。大循环指标无法准确反映微循环状态,可能对液体复苏策略、治疗方式以及预后判断产生误导。2021年版SSC指南中引入了毛细血管再充盈时间,首次将外周灌注指标作为液体复苏指导指标。器官灌注与毛细血管再充盈时间之间的相关性已得到证实,但尚无强力证据支持毛细血管再充盈时间指导液体复苏能够改善患者预后。

脓毒症血流动力学治疗的目标是恢复微循环灌注、保证组织细胞氧摄取率、保护心脏功能、促进心肌细胞早期修复,从而改善患者预后。为探索脓毒症血流动力学治疗的新措施,必须充分了解其变化的本质,重视早期识别、早期诊断和规范化的治疗。

随着对脓毒症的深入研究,近年来,以抑制炎症反应、缓解免疫抑制、改善凝血功能异常、阻止内皮细胞损伤、减轻器官功能障碍为治疗靶点的治疗药物逐渐涌现^[27]。但目前大部分药物还处于临床试验阶段,几乎没有针对微循环的药物。

中医治疗脓毒症的前景非常广阔,治疗手段包括中药、针灸等。目前的研究重点仅集中于脓毒症的一小部分,希望以后能进一步深入研究。现已有大量临床试验开展并证实了中医药对脓毒症患者具有良好的临床疗效及安全性,能够改善血流动力学障碍,但中医药的推广应用仍需更多科学、可靠的临床试验证据,中医药在治疗脓毒症方面的循证依据等级也有待提高。

【参考文献】

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Weng L, Zeng XY, Yin P, *et al.* Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(7): 1071–1080. DOI: 10.1007/s00134-018-5203-z.
- [3] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 330–353. DOI: 10.1111/imr.12499.
- [4] Chen Q, Yang Y, Hou J, *et al.* Increased gene copy number of *DEFA1/DEFA3* worsens sepsis by inducing endothelial pyroptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 3161–3170. DOI: 10.1073/pnas.1812947116.
- [5] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
- [6] 刘红娟, 耿静, 何志红, 等. 左西孟旦对脓毒症心肌抑制患者左心室收缩功能、血流动力学及心肌损伤标志物水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(4): 348–352. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.006.
- [7] 舒艾娅, 付宜龙, 曹家军, 等. 不同剂量去甲肾上腺素对感染性休克患者血流动力学参数与预后的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(8): 1715–1717. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-153067.
- [8] 何健卓. 血必净对严重脓毒症血流动力学影响及内皮功能相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 39–65.
- [9] 李小霞, 单艳华, 罗淞元, 等. 参附注射液联合替加环素治疗脓毒症休克对患者炎性介质及血流动力学的影响[J]. *临床医学*, 2021, 41(2): 118–120. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2021.02.048.
- [10] 田鲜美, 王玫, 任传云, 等. 参附注射液治疗脓毒症休克(阳脱证)的临床疗效观察[J]. *北京中医药*, 2017, 36(1): 88–91. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2017.01.027.
- [11] 叶慧, 方向明. 脓毒症血流动力学管理的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(1): 115–118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.01.024.
- [12] Liu R, Greenstein JL, Granite SJ, *et al.* Data-driven discovery of a novel sepsis pre-shock state predicts impending septic shock in the ICU[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6145. DOI: 10.1038/s41598-019-42637-5.
- [13] 赵华, 刘大为. 如何根据临床指南进行个体化治疗——从脓毒症与感染性休克治疗国际指南说起[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(2): 174–179. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0811.
- [14] Lat I, Coopersmith CM, De Backer D, *et al.* The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(4): 623–635. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004864.
- [15] Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10250): 545–552. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30733-9.
- [16] 岳瑞珍, 周大勇, 徐清华, 等. 脓毒症发病机制及中西医治疗研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(4): 460–463. DOI: 10.16448/j.cjtem.2016.0168.
- [17] 于伟凤. 清热泻肺汤治疗脓毒症热毒蕴肺证的临床疗效研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021: 10–30. DOI: 10.27282/d.cnki.gsdzu.2021.000284.
- [18] 崔凯, 郭春保, 姜艳艳, 等. 清热血毒逐瘀方联合连续性肾脏替代疗法治疗脓毒症并发急性肾损伤的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(2): 300–303. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.02.030.
- [19] 李思耐, 杨思雯, 夏非, 等. 基于中医证候要素的脓毒症预后因素多元Cox模型分析[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(7): 1135–1139. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.07.004.
- [20] 萧凤珠, 吴晖, 邵丹. 基于“气血学说”理论探讨脓毒症虚、瘀证[J]. *中医药通报*, 2020, 19(4): 41–43. DOI: 10.14046/j.cnki.zyytb2002.2020.04.014.
- [21] 陶兰亭. 扶正固本法治疗脓毒症的临床观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(10): 1535–1539. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2019.10.009.
- [22] 曾汇霞, 潘朝勇, 吴海滨. 益气扶正法对脓症患者凝血功能及IL-6、IL-10的影响[J]. *光明中医*, 2021, 36(13): 2186–2188. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.13.031.
- [23] 付智慧, 赵灵灵, 周霖, 等. 基于网络药理学探讨大承气汤治疗脓毒症的作用机制及关键靶点通路验证[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(20): 5351–5361. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210702.401.
- [24] 陈曦. 通里攻下方防治脓毒症致急性胃肠损伤的临床进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(15): 2349–2350, 2342. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.15.010.
- [25] 田兆华. 通腑攻下法对脓毒症合并急性胃肠损伤患者胃肠功能障碍影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(18): 1982–1986. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.18.010.
- [26] 郝浩, 韩宁, 孔立. 益气温阳治疗脓毒症毛细血管渗漏综合征探析[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(11): 1978–1980. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.11.027.
- [27] 谢春阳, 王秀坤, 谢雪甫. 治疗脓毒症药物研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(3): 413–420. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0758.

(编辑: 郑真真)