

# 多脏器功能障碍综合征中急性虚证的表现及治疗对策

张 畔 崔乃杰 王 兵 王今达

(天津市第一中心医院急救医学研究所, 天津市南开区复康路24号, 300192)

**[摘要]** **目的** 探讨多脏器功能障碍综合征(MODS)早期发病的免疫功能状态与急性虚证之间的关系及中西医结合治疗对MODS免疫功能的调节作用。**方法** 应用免疫荧光技术,随机对照、动态检测62例MODS急性虚证患者外周血中CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞亚群1/2(Th1/Th2)变化及单核细胞人类白细胞分化抗原DR(HLA-DR)表达的情况,并比较单纯西医治疗与中西医结合治疗对促炎-抗炎平衡的影响。**结果** MODS急性虚证患者外周血的Th1/Th2比值、单核细胞表面HLA-DR含量低于正常人( $P < 0.01$ );中西医结合治疗组两指标高于西医常规治疗组( $P < 0.05$ ),且28天存活率较西医常规治疗组高( $P < 0.05$ ),最终死亡率两组差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。**结论** MODS发病早期的免疫抑制与急性虚证具相关性;中西医结合治疗能够改善急性虚证患者免疫抑制状态。

**[关键词]** 多器官功能衰竭;虚证;中西医结合疗法

## Clinical Manifestation and Treatment of Acute Deficiency Syndrome in Multiple Organ Dysfunction Syndrome

ZHANG Pan, CUI Nai-jie, WANG Bing, et al.

(Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192)

**ABSTRACT** **Objective** To probe into the relationship between immune function at the early stage of multiple organ dysfunction syndrome(MODS) and acute deficiency syndrome, and to evaluate the immunoregulative effects of combined treatment of Chinese medicine and western medicine on MODS. **Methods** T-cell subgroup1/2(Th1/Th2) and the expression of human leukocyte antigen-DR(HLA-DR) on monocytes in 62 cases of acute deficiency syndrome of MODS were randomly determined by immunofluorescence technique. Effects of the combined Chinese medicine and western medicine, and the simple western medicine on the balance of immunity of acute deficiency syndrome were compared. **Results** In the patient of acute deficiency syndrome of MODS, the Th1/Th2 and HLA-DR in peripheral blood were significantly lower than the healthy controls( $P < 0.01$ ). Compared with the western medicine group, the levels of Th1/Th2, HLA-DR and the 28-day survival rate were significantly higher in the group of combined treatment of Chinese medicine and western medicine( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the mortality. **Conclusion** The immunosuppression at the early stage of MODS is correlated with acute deficiency syndrome, and combined treatment of Chinese medicine and western medicine can improve immunosuppression of the patient with acute deficiency syndrome.

**Key Words** Multiple organ function failure; Deficiency syndrome; Combined treatment of Chinese and western medicine

近年来,现代医学对多脏器功能障碍综合征(MODS)发生机制的认识已有了长足的进展,阐明了全身炎症反应综合征(SIRS)、代偿性抗炎反应综合征(CARS)与MODS的关系。以往强调SIRS是导致MODS的始动原因,近年来更加重视的是CARS与MODS的关系。在充分了解MODS现代医学研究最新进展的同时,应用中医急性虚证的理论将其作为一种正邪关系来考量,炎症反应和抗炎反应之间体现了正邪之争,SIRS反映的是正邪交争的状态,而CARS反映的则是正气无力抗邪状态。在运用中医理论充分研究MODS临床规律的基础上,如何能合理扶正祛邪,无疑有助于调节促炎和抗炎反应的平衡,有助于我们探索中西医结合途径防治MODS的策略和方法。

## 1 临床资料

### 1.1 研究对象

62例均来源于2001年2月~2004年12月间收治于天津市第一中心医院ICU病房的患者,男女比例为2.4:1,平均年龄( $55.49 \pm 12.31$ )岁。原发病主要有多发创伤、严重感染、各类休克、急性重症胰腺炎、中毒等各种病理因素诱发的SIRS/MODS。入选对62例患者按随机表分组,西医治疗组30例,男21例,女9例;年龄25~72岁,平均( $55.07 \pm 13.72$ )岁;中西医结合治疗组32例,男23例,女9例;年龄28~76岁,平均( $54.80 \pm 11.49$ )岁。正常对照组共13例,均为健康志愿者,除外感染、糖尿病、心血管疾病、肝脏疾病、血液病和自身免疫性疾病。平均年龄( $48.19 \pm 13.62$ )岁,男女比例2.3:1,与实验组同期取血。

### 1.2 MODS诊断标准

参考1995年Marshall MODS诊断标准及评分<sup>[1]</sup>。

MODS 早期单核细胞丧失递呈抗原功能,呈免疫麻痹状态。目前比较公认的诊断标准为单核细胞 HLA-DR < 30%<sup>[2]</sup>。经过我们临床观察 HLA-DR < 50% 已具备急性虚证的证候<sup>[3]</sup>,过低可能丧失治疗机会。本研究选取免疫荧光技术测定外周血中单核细胞表面 HLA-DR < 50% 的 MODS 患者作为研究对象。

1.3 中医辨证分型

中西医结合治疗组患者主要分为急性阴虚证、急性阳虚证、急性阴阳两虚证(此型中包括急性阴、阳虚证候兼有者或辨证不明者)。MODS 中急性虚证患者病情危重,变证百出,中医辨证症状错综复杂,其中不乏矛盾之处,我们的用药体会是以舌诊和脉象为基础,选方用药,对于其他个别症状,应灵活掌握,适当取舍。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 西医常规治疗组 治疗包括抗炎、营养支持、维持血流动力学稳定、呼吸机辅助呼吸、血液净化等常用 ICU 支持手段。

2.1.2 中西医结合治疗组 对患者分型论治,除常规西医治疗方案外,加用中药静脉制剂。急性阴虚证治疗用生脉注射液(组成:人参、麦冬、五味子,四川省宜宾制药有限公司生产,批号6312062。分别40ml 入生理盐水100~200ml 静脉滴注,每日2次);急性阳虚证治疗用参附注射液(组成:红参、附子,雅安三九药业有限公司生产,国药准字 Z51020664);急性阴阳两虚证治疗用参附合生脉注射液。以上证型中邪实以败血阻滞为主者加用“神农33号”注射液(组成:赤芍、丹参、桃仁、当归、红花、川芎等,由铁路十八局中心医院制剂室生产,天津市第一中心医院监制,200ml 静脉滴注,每日1次);以邪毒炽盛为主者,加用血必净注射液[天津市先灵医药研究所生产,国家药品监督管理局中药新药保密品种,批准文(1998) ZL-130号,批号030901。50ml 加入生理盐水100~200ml 静脉滴注,每日2次]。

入组患者疾病发展过程中经常出现上述三种证型之间的相互转化,根据“有是证用是药”的原则,在治疗期间随时调整治疗方案。

2.2 观察指标及方法

健康志愿者于早上8:30~9:00取静脉血,全部入组患者在进入 ICU 病房24小时内记录 APACHE III 和 MODS 评分,并于入院当时、第5天和第10天应用流式细胞仪测定 Th 细胞内细胞因子 IFN- $\gamma$ (Th1) 和 IL-4 (Th2) 百分含量及单核细胞表面 HLA-DR 表达水平。

2.3 统计学方法

所得实验数据以平均数 $\pm$ 标准差表示,采用 SPSS 11.5统计软件进行数据统计分析。计量资料采用 *t* 检验与方差分析,两组数据间的两两比较采用 *q* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

3 结果

3.1 本资料的流行病学特点

西医治疗组平均年龄(55.07 $\pm$ 13.72)岁,APACHE III 评分(74.69 $\pm$ 29.16)分,MODS 评分(6.96 $\pm$ 4.72)分;中西医结合治疗组平均年龄(55.80 $\pm$ 11.49)岁,APACHE III 评分(77.26 $\pm$ 27.17)分,MODS 评分(6.79 $\pm$ 5.21)分,两组比较差异无显著性意义(*P* > 0.05)。

3.2 流式细胞仪分析

表1示,MODS 中急性虚证患者入院当时临床症状尚未完全表现出来时,外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 Th1/Th2 比值与正常人群相比已显著下降(*P* < 0.01),提示 Th1-Th2 平衡向 Th2 优势转化,两组比较差异无显著性意义,经过治疗两组患者 Th1/Th2 比值均有不同程度的上升,入院第5天后中西医结合治疗组 Th1/Th2 比值较西医治疗组上升程度大,具有统计学意义(*P* < 0.05)。但西医治疗组始终与正常人群参考值差异有显著性意义(*P* < 0.05),而中西医结合治疗组入院第10天虽然较正常人群参考值偏低,但已无统计学意义。

表2示,MODS 中急性虚证患者入院当时外周血

表1 患者外周血 T 细胞亚群不同时间变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 例数 | 当天                |                   |                   | 第5天                 |                   |                     | 第10天                |                    |                    |
|----------|----|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|          |    | Th1%              | Th2(%)            | Th1/Th2           | Th1(%)              | Th2(%)            | Th1/Th2             | Th1(%)              | Th2(%)             | Th1/Th2            |
| 西医治疗组    | 30 | 3.27 $\pm$ 1.09** | 2.65 $\pm$ 0.71** | 1.23 $\pm$ 0.20** | 3.91 $\pm$ 1.18**   | 2.40 $\pm$ 1.15** | 1.84 $\pm$ 0.67**   | 4.28 $\pm$ 1.08*▲   | 2.18 $\pm$ 1.05*   | 2.60 $\pm$ 1.95*▲▲ |
|          |    |                   |                   |                   |                     |                   |                     |                     |                    |                    |
| 中西医结合治疗组 | 30 | 3.20 $\pm$ 1.09** | 2.58 $\pm$ 0.64** | 1.28 $\pm$ 0.24** | 5.03 $\pm$ 1.92△*▲▲ | 2.03 $\pm$ 0.97*▲ | 3.17 $\pm$ 2.09△*▲▲ | 5.92 $\pm$ 2.20△△▲▲ | 1.57 $\pm$ 0.59△▲▲ | 3.93 $\pm$ 1.09△▲▲ |
|          |    |                   |                   |                   |                     |                   |                     |                     |                    |                    |

与正常值比较,\**P* < 0.05,\*\**P* < 0.01;与西医治疗组比较,△*P* < 0.05;与本组同时间比较,▲*P* < 0.05,▲▲*P* < 0.01

正常值:IFN- $\gamma$ (Th1):(6.462 $\pm$ 1.609);IL-4(Th2):(1.564 $\pm$ 0.649)%;Th1/Th2:(4.635 $\pm$ 2.050)

单核细胞表面 HLA-DR 抗原表达与正常人群相比已显著下降( $P < 0.01$ ),经过治疗两组患者单核细胞表面 HLA-DR 抗原表达有不同程度的上升,但西医治疗组始终与正常人群参考值有显著性差异( $P < 0.01$ ),中西医结合治疗组于入院第10天虽较正常人群参考值有显著性差异,但差异无显著性意义( $P < 0.05$ )。两组相比入院当时单核细胞表面 HLA-DR 抗原表达无差异,但于入院第5天后中西医结合治疗组较单纯西医治疗组上升程度大,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 两组患者单核细胞表面 HLA-DR 表达情况比较(%,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 例数 | 入院当时               | 第5天                | 第10天                |
|----------|----|--------------------|--------------------|---------------------|
| 西医治疗组    | 30 | 31.09 $\pm$ 9.23** | 33.47 $\pm$ 7.44** | 45.53 $\pm$ 14.58** |
| 中西医结合治疗组 | 30 | 30.79 $\pm$ 7.52** | 43.49 $\pm$ 9.51** | △66.49 $\pm$ 5.91*△ |

与正常值比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与西医治疗组比较, △ $P < 0.05$ 。%为与正常对照免疫荧光值[27.33 $\pm$ 4.83(mcf)]相比较所得百分比

#### 4 讨论

急性虚证的概念是由天津市第一中心医院急救医学研究所在20世纪80年代提出的新理论概念,与中医传统理论“久病多虚”之虚证不同,是各种原因导致的阴阳、气血、脏腑功能迅速虚衰的证候,表现为“邪实未去,正气已虚”,具有发病急、病情重、存活率低等特点。它的发生与机体免疫状态高度相关<sup>[4]</sup>,MODS 中急性虚证病机特点为本虚标实,呈免疫抑制状态,表现为单核细胞丧失递呈抗原功能。

研究结果表明,入院当时 Th1/Th2 阳性百分比与健康对照者相比即发生了明显变化,说明机体在遭受严重打击后很短的时间内就诱导了偏向 Th2 型反应的分化, Th2 百分比增加。Th2 型反应导致 IL-4 和 IL-10 产生增加,机体内的 IL-10 除了能诱导 Th2 型免疫反应外,同时也诱导 Th1 型淋巴细胞凋亡,而增强 Th2 型免疫反应。

目前对 MODS 炎性反应的治疗不再局限于抗生素治疗,而扩大到一系列对炎性介质的调节和拮抗。包括针对内毒素及拮抗细胞因子的治疗,而抗介质治疗在切断炎症损害的同时,也可能同时消除其有益的作用。所以,我们一直在努力寻找针对 MODS 免疫抑制的免疫调理治疗方法。我国一些学者运用扶正固本、活血化瘀、清热解毒理论治疗 MODS 能较好的调节机体免疫功能,取得了良好的临床效果。其机制并不是简单的拮抗,很可能是较全面的控制平衡,即真正发挥了“免疫调理”的作用。

生脉注射液广泛应用于临床急救,疗效肯定:(1)能改善心肌顺应性和心肌供血,提高平均动脉压,具有抗休克的作用<sup>[5,6]</sup>;(2)对内毒素具有解毒作用;(3)改善循环,提高组织耐缺氧能力,提高肝脏代谢功能。参附注射液具备良好的扶正固本,补心益气功效。主治厥脱证及阳虚证。临床上用于多种休克及衰竭状态,具有明显疗效,对缺血再灌注损伤、内毒素休克、肺损伤有保护作用<sup>[7]</sup>。王今达教授经过多年基础研究及临床实践证实血必净注射液不仅有拮抗内毒素的作用,还通过防治血小板及白细胞的中毒性损伤,抑制血栓素的爆发性释放,保护血管内皮正常释放前列腺素,防治凝血机制的紊乱和微循环障碍的发生,阻止 MODS 的进展<sup>[8]</sup>。“神农33号”注射液能阻断微循环障碍病理过程的进展,防止微循环功能紊乱,增加组织灌流量。

从疗效分析,中西医结合治疗与单纯西医常规治疗后患者外周血单核细胞表面 HLA-DR 抗原表达和 T 细胞亚群比例的动态变化提示中西医结合治疗可改善 MODS 中急性虚证免疫抑制状态,改善促炎-抗炎平衡关系。中西医结合治疗组与西医治疗组虽然最终病死率差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),但28天存活率较高(81.3%比56.7%),具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示中西医结合治疗有减缓病情恶化的作用,为探索 MODS 中急性虚证的治疗途径提供了一定线索。

#### 参考文献

- [1] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med, 1995, 23(10): 1638~1652.
- [2] 汤耀卿. 炎性细胞因子和短时血滤的作用. 中国实用外科杂志, 2000, 20(12): 714~716.
- [3] 刘懿才, 崔克亮, 曹书华. 单核细胞 HLA-DR 表达在 MODS 早期诊断中的意义. 中国危重病急救医学, 2001, 9(13): 539~541.
- [4] 岑永庄. 中风急性虚证的诊治及意义. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(7): 8~9.
- [5] 庄爱玲, 管恩聚, Jiang ZG. 生脉注射液对缺血性心脏病患者心脏功能的影响. 中国中西医结合急救杂志, 1997, 4(7): 310~312.
- [6] 蒙兴莲, 沈军. 大剂量生脉注射液救治休克45例. 中国中医急症, 2004, 6(4): 138~139.
- [7] 周涛, 向道康, 张大国, 等. 参附注射液对心肌缺血再灌注损伤保护作用的临床研究. 中国心血管病研究杂志, 2004, 17(9): 430~432.
- [8] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策. 中国危重病急救医学, 1998, 10(6): 323~325.