

证的研究 ·

脓毒症患者内皮细胞功能及相关炎症因子 与中医证型的相关性

杨敏春 张召才 蔡国龙 胡才宝 姚 惠 许雅萍 严 静

(浙江医院中医科、ICU, 浙江省杭州市灵隐路12号, 310013)

[摘要] **目的** 动态整体观察脓毒症患者内皮细胞功能及相关炎症因子与中医证型的相关性。**方法** 将68例脓毒症患者辨证分为气分组23例、营分组28例、血分组17例,另设对照组26例,分别检测各组患者血清血管性血友病因子(vWf)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)和白细胞计数(WBC)等指标。**结果** TNF- α 、IL-6、WBC各脓毒症组水平均明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);IL-4营分组和血分组与对照组相比均出现升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);vWf、NO水平均是血分组高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各脓毒症组间比较,NO血分组水平明显高于气分组和营分组($P < 0.01$);vWf血分组水平明显高于营分组($P < 0.01$)。**结论** 脓毒症vWf、NO水平随着中医证型的变化而不同,故动态观察vWf、NO水平可作为脓毒症辨证的相关参考指标。

[关键词] 脓毒血症;内皮细胞;炎症因子;中医证型

Correlation Between Endotheliocyte Function, Inflammation-Related Factors and TCM Syndromes in Sepsis Patients

YANG Minchun, ZHANG Zhao Cai, CAI Guolong, HU Caibao, YAO Hui, XU Yaping, YAN Jing

(Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013)

ABSTRACT **Objective** To study dynamically the correlation between endotheliocyte functions, inflammation-related factors and TCM syndromes in sepsis patients. **Methods** According to the TCM syndrome differentiation, 68 septic patients were divided into Qi-fen group (23 cases), Ying-fen group (28 cases), and Xue-fen group (17 cases). The control group (26 cases) was built up for contrast. Serum von willebrand factor (vWf), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), and white blood cell (WBC) count of all groups were measured. **Results** TNF- α , IL-6, and WBC in all the sepsis groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). IL-4 in the Ying-fen group and Xue-fen groups was increased ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The vWf and NO in the Xue-fen group were higher than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparison in the sepsis groups showed that NO in the Xue-fen group was significantly higher than that in the Qi-fen group and Ying-fen groups ($P < 0.01$); while vWf in the Xue-fen group was significantly higher than that in the Ying-fen group ($P < 0.01$). **Conclusion** The level of vWf and NO of sepsis patients varies with the different TCM Syndromes. Dynamic observation on vWf and NO contributes to the TCM syndrome differentiation for sepsis.

Key Words Sepsis; Endotheliocyte; Inflammation-related factors; TCM syndromes

脓毒症是失控的全身炎症反应,属中医温病范畴,气血津液随着病程发展变化受到不同程度损伤。血管内皮细胞作为炎症反应中的靶细胞和效应细胞,通过其屏障和分泌功能,影响脓毒症的发生发展。现有脓毒症的分类方法过于粗放,难以准确反映脓毒症各时期内皮细胞功能的动态变化^[1]。血管性血友病因子(vWf)和一氧化氮(NO)主要存在于血管内皮细胞,当血管内皮细胞受损时可释放入血引起升高。为研究不同阶段

的内皮功能的变化及其在脓毒症整个病程所起作用,我们对已分型的68例脓毒症检测分析了vWf、NO和相关炎症因子。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据1991年美国胸科医师协会及危重病医学会委员会(ACCP/SCCM)诊断标准^[2]制定,在感染的基础上出现以下2条及以上即诊断为脓毒症:①体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$;②心率 > 90 次/min;③呼吸 > 20 次/min或 $\text{PCO}_2 < 4.25\text{kPa}$;④白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或者 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或者不成熟的中性粒细胞数 $> 10\%$ 。

中医卫气营血辨证参考文献[3]制定:气分证:以

基金项目:浙江省中医名科“重症感染专科”建设项目(22);浙江省中医药管理局科研项目(2006CQ22;2007YB034;2009CB030);浙江省中医药重点项目研究计划资助项目(2009ZA011)

通讯作者:杨敏春, zjyy-mzb@yahoo.com.cn, 15336522560

发热不恶寒,反恶热,舌红苔黄,脉数有力为辨证要点;营分证:以身热夜甚,心烦神昏,舌红绛,脉细数为辨证要点;血分证:以身热夜甚,昏谵,斑疹紫黑或抽搐、吐血、衄血、便血、尿血等,舌质绛红,脉细数为辨证要点。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合脓毒症诊断标准;患者本人或家属知情同意。排除标准:血液系统疾病、恶性肿瘤疾病患者。

1.3 一般资料

68例患者均为浙江医院 ICU 病房2006年8月~2008年12月住院患者,其中男45例,女23例,年龄77~90岁,平均77.73岁。入院诊断脑血管意外33例,慢性阻塞性肺疾病32例,肺炎17例,胰腺炎13例,腹膜炎11例,创伤术后7例,其他4例。另设对照组26例,均来自浙江医院体检中心,均为年龄与性别匹配、无恶性肿瘤等疾病者。因各种病因引发的脓毒症患者中气分组23例、营分组28例、血分组17例。对照组中男20例,女6例;气分组中男18例,女5例;营分组中男20例,女8例;血分组中男13例,女4例,对照组、气分组、营分组、血分组急性生理与慢性健康评估 II^[4]评分分别为(11.4±1.7)分、(18.7±3.1)分、(21.4±1.9)分、(22.4±2.7)分,其他临床体征见表1。

表1 不同证型脓毒症患者临床体征(x±s)

组别	例数	年龄 (岁)	最高体温 (℃)	最快心率 (次/min)	最快呼吸频 率(次/min)
对照组	26	67.2±9.4	36.9±2.4	74.2±11.9	17.3±2.8
气分组	23	71.8±5.4	38.5±3.2	107.3±16.6	26.5±4.1
营分组	28	68.1±11.7	37.9±2.9	110.2±12.7	29.3±3.2
血分组	17	68.4±6.2	38.7±1.5	97.4±13.4	26.3±1.6

2 方法

2.1 标本采集和检测方法

脓毒症患者于中医辨证分组后抽取空腹股静脉血4ml,离心20min,分别取血浆、血清-30℃保存待测。vWf采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定,试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供;NO采用硝酸还原酶法测定,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供;肿瘤坏死因子-αTNF-α、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介

素2(IL-2)、白细胞介素4(IL-4)采用放射免疫法,试剂盒由 Peprotech 提供,均严格按说明操作。

2.2 统计学方法

用 SPSS 13.0软件进行处理分析,所有计量资料均以(x±s)表示,采用单因素方差分析,计数资料采用非参数检验。

3 结果

表2示,各组患者炎症因子和内皮细胞功能指标检测结果:①TNF-αIL-6、WBC 各脓毒症组水平均明显高于对照组(P<0.05或P<0.01);IL-4营分组和血分组与对照组相比均出现升高(P<0.01或P<0.05);vWf、NO 水平均是血分组高于对照组(P<0.05或P<0.01)。②IL-4水平营分组高于气分组(P<0.05);WBC 血分组、气分组水平均明显低于营分组(P<0.01或P<0.05);NO 血分组水平明显高于气分组和营分组(P<0.01);vWf 血分组水平明显高于营分组(P<0.01)。③TNF-αIL-6、IL-2各脓毒症组间差异无统计学意义(P>0.05)。

4 讨论

卫气营血证候既是对温热病四类证候的概括,又代表温热病在发展过程中,由浅入深、由轻到重的4个阶段。本研究目的是通过对脓毒症不同中医证型病理生理参数检测,找到可以划分各阶段的具有特异性的阳性指标,从而了解脓毒血症患者的病情转归和预后。

内皮细胞不仅仅是炎症反应中被动的靶细胞,也是一种效应细胞,通过其屏障和分泌功能,影响脓毒症的发生发展。研究证实,感染性休克导致的多脏器功能不全综合征实质上主要由于病原或其毒素启动机体的炎症反应后最终作用于各器官的血管内皮细胞,使血管内皮细胞受损而导致该器官的实质细胞缺血、坏死,最终导致该器官脏器衰竭^[5]。有研究者提出,在脓毒症病程的早期,机体释放促炎性介质如 TNF-αIL-2、IL-6等,引起机体以炎性反应为主,表现为促炎性反应,可激活白细胞及凝血系统来阻止病原微生物的进一步扩散^[6]。抗炎因子如 IL-4、可对抗促炎性介质的作用,防止过度炎性反应。若拮抗作用弱,机体表现为过度

表2 不同证型脓毒症患者内皮细胞功能及相关炎症因子检测结果比较(x±s)

组别	例数	TNF-α (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	WBC (×10 ⁹ /L)	NO (μmol/L)	vWf (%)
对照组	26	58.3±10.6	35.3±11.8	39.7±13.7	75.0±45.5	5.0±0.6	33.8±7.0	125.7±15.7
气分组	23	82.0±20.6△△	66.1±36.7△△	45.9±15.5	94.7±57.3	13.0±4.6△△	40.8±4.1	134.4±19.6
营分组	28	73.9±26.1△	79.0±39.4△△	58.8±22.0△△▲	89.9±51.2	16.8±6.0△△▲	36.1±4.3	129.1±28.7
血分组	17	87.0±22.5△△	70.7±22.9△△	52.6±20.0△△	98.5±74.1	12.1±4.6△△	77.1±13.8△△	178.6±51.8△△

注:与对照组比较,△P<0.05,△△P<0.01;与气分组比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01;与营分组比较,*P<0.05,**P<0.01

炎性反应,引起全身炎性反应综合征及血管内皮损伤,进一步发展则出现多脏器功能障碍。若渡过全身炎性反应综合阶段,患者往往会进入代偿性抗炎性反应综合征阶段。促炎性介质和抗炎性介质的水平升高,均可预示着脓毒症患者的病情严重。本组资料各证型的WBC、TNF- α 、IL-6水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。营分组的IL-4和WBC与气分组相比均升高($P < 0.05$),而作为程度更严重的血分组则却在随后的病程中相对降低($P > 0.05$),这正是机体促炎和抗炎介质释放呈双向和时相规律的体现^[7]。

vWf因子存在于血管内皮细胞中,当血管内皮细胞受损时可以释放入血,导致血清vWf:Ag升高,故血浆vWf:Ag测定可反映vWf的变化,从而作为血管内皮受损的标志物。研究证实,升高的vWf:Ag能反映脓毒症患者的内皮受损程度及其危重度加重,脓毒症患者预后指标^[8-9]。还有实验研究显示,在多种属于中医血瘀证疾病的发展过程中均伴有内皮功能的变化、vWf含量的显著升高,进一步证实了内皮细胞损伤可能为血瘀证的病理基础,中医药可能通过改变内皮的某些功能来达到治疗目的^[8]。NO是一种重要的病理生理因子。由于NO的两面性作用使其在急危重症疾病的发病及治疗中具有重要意义,因而受到重视。低浓度NO具有对血管支气管平滑肌的舒张作用;高浓度NO具有细胞毒性作用,表现为与血红蛋白结合生成高铁血红蛋白血症及使肺泡表面物质失活,细胞功能变性坏死^[10]。研究证实,内毒素触发巨噬细胞、T淋巴细胞释放一些中介物质如TNF- α 、IL-2、IL-1等,这些炎性细胞因子诱导血管平滑肌及组织巨噬细胞过度表达,由此大量产生NO,一方面松弛血管平滑肌,另一方面产生细胞毒性而损伤组织^[11]。因此升高的NO能反映脓毒症患者的内皮受损程度及其危重度加重,预示着脓毒症患者的预后^[12]。

从临床症状分析,卫气营血的传变过程与脓毒症的发生发展相类似,血分证是严重脓毒症、脓毒症多脏器功能综合征的重要特征。本组资料脓毒症患者血分组vWf水平明显高于对照组与营分组($P < 0.05$);血分组NO水平明显高于对照组、气分组与营分组($P < 0.05$)。气分组、营分组与正常对照组的NO水平则无明显差异,而炎症指标脓毒症各组间亦无明显变化,说明其无特异性;提示vWf、NO水平变化与中医辨证病情危重程度有关,在危重病监测中具有预警意义。而在气分—营分—血分的发展中,vWf、NO水平变化并不完全呈现出单相的升高过程,在营分阶段均出现了一定程度的下降,这可能与气分证具有高热的临床特点,

而NO是一种内源性的退热因子有关,可能是对机体退热的一种正常反应的结果^[13-14]。

参考文献

- [1]姚咏明,盛志勇,林洪远,等.脓毒症定义及诊断的新认识[J].中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- [2]Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure[J]. Chest, 1992, 101(6):1481-1483.
- [3]史大卓,谢仁明,王永炎.现代温热病卫气营血辨证的重新思考[J].中医杂志,2005,46(2):86-87.
- [4]孟新科.APACHE评分系统的研究现状及展望[J].中国急救医学,2001,21(7):430-432.
- [5]Mutunga M, Fulton B, Bullock R, et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(1):195-200.
- [6]Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. Ann Intern Med, 1996, 125(8):680-687.
- [7]Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients[J]. Clin Chest Med, 2008, 29(4):617-625.
- [8]单小鹏,陈小芳,何时军,等.血浆vW因子抗原检测在儿童感染性休克中的意义[J].小儿急救医学,2003,10(1):21-22.
- [9]Kayal S, Jais JP, Aguin N, et al. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(3 Pt 1):776-784.
- [10]王本芙,李健.解毒化痰汤保护血管内皮细胞治疗多脏器功能障碍综合征的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(4):202-205.
- [11]杜捷夫,沈洪.一氧化氮在急诊医学的进展及应用[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):54-56.
- [12]Chandra A, Enkhbaatar P, Nakano Y, et al. Sepsis: emerging role of nitric oxide and selectins[J]. Clinics, 2006, 61(1):71-76.
- [13]Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction[J]. Crit Care, 2003, 7(2):130-138.
- [14]张福利,许宏连,马艳春,等.脂多糖对寒体、热体、常体大鼠攻毒发热后体温曲线、一氧化氮的影响[J].中医药学报,2007,35(1):17-19.

(收稿日期:2009-04-21;修回日期:2009-07-29)

[编辑:崔京艳]

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951~1986年(4张光盘)480元;1995~2004年(1张光盘)280元。光盘合订本为计算机用数据光盘,可对所有文章进行任意字检索,方便实用,欢迎邮购。汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志医海林音像书店,邮编:100700。