

刘清泉教授对脓毒症相关性脑病的认识 及其中医研究思路探讨

黄 坡^{1,2} 赵京霞³ 苏 芮¹ 徐霄龙³ 何莎莎³ 郭玉红¹ 刘清泉^{1,3}

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 首都医科大学,北京,100069; 3 北京市中医研究所
中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010)

摘要 根据脓毒症 3.0 的定义,脓毒症是宿主对感染的反应失控导致危及生命的器官功能衰竭。脓毒症相关性脑病是由脓毒症导致的非中枢神经系统感染的弥漫性脑功能障碍,其表现形式多样,主要包括神志异常,激动易激惹,谵妄,昏迷等,幸存者恢复期亦有长期记忆损害等并发症。目前该病的发病机制、诊断标准尚不明确,亦无特异性的治疗方法。中医在脓毒症相关性脑病的治疗中具有辨证施治的优势,可针对本病不同的症状和阶段处方用药,然而中医药在这方面的研究尚存不足,需进一步深入探讨本病的病因病机,对中医药的治疗机制进行深入研究。

关键词 脓毒症相关性脑病;发病机制;中医;研究思路

Discussion on the Pathogenesis and Research Thought of Sepsis-Associated Encephalopathy by Professor Liu Qingquan

Huang Po^{1,2}, Zhao Jingxia³, Su Rui¹, Xu Xiaolong³, He Shasha³, Guo Yuhong¹, Liu Qingquan^{1,3}

(1 *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China*; 2 *Capital Medical University, Beijing 100069, China*; 3 *Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China*)

Abstract According to the definition of sepsis 3.0, sepsis is multiple organ failure caused by uncontrollable reaction to infection. Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is diffuse brain dysfunction caused by non-injection disease. It has many patterns of manifestation, such as obnubilation, irritation, delirium, coma, and so on. And it is common that many patients remaining hypomnesia in their recovery period. Although the pathogenesis and diagnostic criteria of SAE are still unknown, traditional Chinese medicine has advantages in treating SAE for it can prescript different medicine according to different symptoms and stages of the disease. However, traditional Chinese medicine is poor in scientific research, so it is urgently needed to research the pathogenesis of SAE and seek more evidence.

Key Words Sepsis-associated encephalopathy; Pathogenesis; Traditional Chinese medicine; Research thoughts

中图分类号:R249.2/.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.005

脓毒症相关性脑病(Sepsis-associated Encephalopathy, SAE)是由脓毒症所致的非中枢神经系统感染的弥漫性脑功能障碍^[1]。由于目前尚无明确的诊断标准,故仍属于排它性诊断^[2]。有研究显示脓毒症所致的全身炎症反应、血流动力学和代谢异常等因素作用于脑部,可使脑血管内皮受损、脑组织缺血水肿、神经元功能障碍甚至凋亡^[3]。这些非特异性病理生理过程使得 SAE 患者的实验室检查、影像学 and 脑电图检查呈现多种缺乏特征性的异常表现,这些都增加了临床医生认识和治疗 SAE 的难度。目前中医药治疗脓毒症相关性脑病属于方兴未艾的新领域,如从中西医结合的角度出发探讨 SAE 的病机和防治策略,将为 SAE 的治疗提供更多的思路和切

入点。刘清泉教授长期从事急危重症诊疗工作,对脓毒症及其相关并发症有着深刻的认识和独到的见解,现将刘清泉教授对脓毒症相关性脑病的认识及其对脓毒症相关性脑病今后的科研方向进行总结讨论。

1 脓毒症相关性脑病的发病机制

1.1 大脑信号传递障碍 脓毒症时机体释放大量的炎症反应因子,从而激发应激反应^[3-4]。引发炎症以及抗炎性反应因子,如 NO、趋化因子、促炎因子等。这些因子将直接或间接作用于小胶质细胞、星型胶质细胞以及神经元,使得神经传递以及调节和神经分泌的紊乱^[5]。一些炎症反应因子还可以作用于其他的大脑结构产生病态行为如活动减少,厌食,

基金项目:“十三五”科技部重大专项(2017ZX10305501001)

作者简介:黄坡(1992.06—),男,博士研究生在读,研究方向:中医药防治脓毒症研究,E-mail:huangpo1992@126.com

通信作者:刘清泉(1965.11—),男,本科,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脓毒症研究,Tel:(010)52176505,E-mail:liuqingquan_2003@126.com

沮丧和认知缺失等^[6]。

1.2 微循环障碍 脓毒症时内毒素和炎性细胞因子使内皮细胞选择素、血管细胞粘附分子和细胞间粘附分子的表达增加。在炎性递质的作用下内皮细胞激活,使血管张力改变,并导致微循环和凝血功能障碍,这将引起缺血性或出血性损伤^[7-9]。

1.3 血脑屏障破坏 脓毒症时一些炎性反应因子和内皮细胞的活化均可导致血脑屏障的破坏,各种细胞因子、促炎因子、假神经递质等得以进入大脑实质,多巴胺、5-羟色胺等正常神经递质下降,出现意识改变^[10-11]。同时脓毒症早期的氧化应激与脓毒症幸存者出现的长期认知功能不全相关^[12-13]。这些都在 SAE 的发病中起到了重要作用。

1.4 线粒体功能障碍和神经细胞凋亡 大量文献^[14-15]证实脓毒症时存在线粒体功能障碍,线粒体不仅参与能量代谢,而且参与介导细胞凋亡。而且大量动物实验已证实线粒体功能障碍、神经细胞凋亡是参与脓毒症相关性脑病的重要发病机制^[16]。

2 参与调节 SAE 的信号通路

有学者^[17]通过构建大鼠 CLP 脓毒症模型探讨 Notch 信号通路参与 SAE 的可能机制的实验研究中发现 CLP 导致的脓毒症可引起 NF- κ B 由海马神经细胞胞质向胞核内迁移,而应用 Notch 信号通路特异性抑制剂 DAPT 抑制 Notch 靶基因表达,抑制 NF- κ B 向胞核内迁移,进而证实了 Notch 信号通路参与了 SAE 的发病;同时还有学者^[16,18]通过动物实验证实 Omi/HtrA2 信号通路参与介导 SAE 的发病,而 Omi/HtrA2 蛋白酶特异性抑制剂 Ucf-101 通过干预此信号通路对 SAE 起到神经保护作用。

3 中医药研究者对 SAE 认识的现实基础

3.1 脓毒症相关性脑病的中医病名归属 脓毒症相关性脑病临床表现为记忆力下降、无法集中注意力、有定向障碍、容易激惹、精神恍惚甚至昏迷等认知功能受损,其中躁动较常见^[19]。可分为早期和晚期脑病 2 种,前者多发生在多器官功能衰竭之前,后者发生在多器官衰竭发生之时。早期患者可出现神志状态的波动,如烦躁,注意力、记忆力、定向力障碍,行为异常等;而晚期脓毒症相关性脑病患者可出现神志的急剧恶化,如谵妄,甚则昏迷。中医学古籍中并无脓毒症相关性脑病的记载,根据其临床表现,现代学者多将其归属于中医学“神昏”范畴^[3,20]。

3.2 脓毒症相关性脑病的中医病机认识和防治策略 马春林等^[20]通过临床观察发现脓毒症相关性

脑病患者往往由于长期卧床导致腑气不通,故提出本病的病位在于心脑清窍,由热毒、痰浊、瘀血等导致气机逆乱、蒙蔽清窍,病性属实者多。运用涤痰醒脑承气汤显著改善脓毒症相关性脑病的神志障碍。郑福奎等^[21]认为脓毒症相关性脑病病机为气营两燔,邪热上扰神明,蒙蔽清窍,临床中可表现为行为异常,焦虑不安,意识模糊、谵妄、昏迷等。并通过动物实验研究证实运用清瘟败毒饮可对脓毒症相关性脑病大鼠的神经功能和炎性反应有一定的改善作用。钱风华等^[22]通过临床实践发现脓毒症相关性脑病患者既有高热、烦躁,又有腹胀,大便不通之症,故认为其发病机制为温热之邪上扰神明导致神志异常,下入阳明之腑导致腹胀、便秘。运用升降散治疗本病取得了较好的临床疗效。王雪飞等^[3]认为本病病位在心脑清窍,由热毒、痰浊、瘀血而致气机逆乱,蒙蔽清窍,或气血虚耗,阴阳衰竭,清窍失荣,与肝、脾、肾关系密切,病性以实邪致病居多。

4 中医药研究目前存在的不足

4.1 病名和病证阶段认识欠深入 目前多数学者在论及脓毒症相关性脑病时,多将其归属于“神昏”范畴。神经系统是脓毒症时最早累及的器官,根据 SAE 的临床表现,在不同的病情阶段有不同的症状。早期可能仅仅表现为睡眠障碍、烦躁与抑郁交替、记忆力、注意力减退等,病至后期方可发展为谵语、昏迷等症。因此,一概将其归属于“神昏”的范畴有失妥当。

4.2 病机概括欠全面 通过分析和总结以上学者的研究发现,多数学者认为本病以邪实为主,病机为热、痰、瘀阻滞清窍,治疗方药亦以清热、涤痰、通腑之品为主。值得肯定的是临床中部分 SAE 患者确实存在腑实热证,经运用泻热通腑之品可取得良好疗效。然而,临床中仍有部分患者脏腑功能低下,加之大量液体复苏治疗,可重伤其阳,一方面导致脾胃功能受损,出现中阳虚弱,痰浊内生导致的因虚致实;另一方面出现阴阳衰竭,清窍失养。此时断不可再用泻实之法,勿犯“虚虚”之戒。

4.3 缺乏循证医学证据的支持 目前的研究多局限于简单的疗效观察和专家经验总结,属于循证医学证据中相对较低的证据等级,尚不足以作为证据指导临床使用。因此缺少关于本病的临床流行病学资料和相对规范的临床研究,缺乏中成药制剂或传统方剂治疗 SAE 的临床研究和分子生物学作用机制的基础实验研究,这将大大限制中医药应用于 SAE 的步伐。

5 中医药防治 SAE 的优势及未来研究方向探讨

5.1 提前干预、规避镇静类药物的不良反应 早在《黄帝内经》时期就有“不治已病治未病,不治已乱治未乱”的论述,这种“治未病”的思想同样适用于 SAE 早期阶段,尽早调节脏腑功能,真正做到“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。同时,精神错乱被认为是 SAE 的首发表现,ICU 病房镇静类药物苯二氮䓬类的使用可加重 SAE 患者的精神症状^[23]。因此,早期使用中药干预,尽可能替代镇静类药物的使用,可规避其不良反应带来的继发性脑损伤。

5.2 充分发挥辨证施治优势 在 SAE 早期,往往由于患者神经精神症状的轻微而被忽视或缺乏有效的治疗手段而迁延不愈;病至晚期,患者精神症状危重,并出现多脏衰的局面,目前亦缺乏行之有效的药物。而中医可充分发挥辨证施治的优势,灵活运用六经、脏腑、八纲、卫气营血、三焦等辨证体系,有的放矢。早在东汉时期,《伤寒论》中就有关于“躁烦”“躁狂”“谵语”“多眠睡”的论述,病涉少阳、阳明、少阴等经;及至清代,温病学派的兴起,使得有关神志异常类疾病有了更加深入的认识,而且辨证体系亦增加了卫气营血和三焦辨证,丰富了治疗策略与手段。如清心开窍、透热转气、除湿通窍、养阴复脉等法。而在具体运用时又有清心开窍与辛凉解表配合使用,或先用清心开窍继用淡渗利湿,或清心开窍与通腑泻热并用,如牛黄承气汤等灵活运用之例,其用意在于因势利导,消除邪气之干扰,则神明自清。

5.3 信号通路和发病机制研究引发的思考 通过查阅相关文献,有些学者在研究脓毒症相关性脑病时,以已得知的 SAE 病理生理机制为切入点,寻找适宜的信号传导通路,进而设计科学假说,并经动物实验进行证实,为 SAE 的分子生物学研究提供思路。因此,我们可以设想,为寻求中药制剂治疗 SAE 的科学证据,便可从以下 2 个方面进行:一是从已被研究证实的某种中药制剂可以作用于某个信号通路,而该通路又对以上的病理机制有密切联系,那么我们就可以设计实验来证实该中药制剂通过影响这种通路来达到治疗 SAE 的目的;二是现已被研究证实某中药制剂能够对以上一种或几种机制有明确作用,而某信号通路又与该机制联系密切,同样可以确立科学假说来证实该中药制剂通过这种信号通路对 SAE 起到保护作用。

目前,胆碱能抗炎通路在脓毒症中的作用得到很多研究的证实^[24-26],而且胆碱能通路与认知障碍具有密切的联系^[27-28]。今后的研究应更多地关注于

胆碱能抗炎通路在脓毒症相关性脑病中的作用机制,以期为脓毒症相关性脑病的分子机制寻找新的突破口。

5.4 科研设计思路及方向 由于脓毒症相关性脑病缺乏明确的诊断标准,因此对于本病来说,开展大规模的临床随机对照试验(RCT)显得相对较为困难。此时,我们可回归原始,不直接针对脓毒症相关性脑病本身,而是运用横断面的研究方法,探讨针对脓毒症患者出现神志异常的概率。同时采用病例对照(Case-control)的研究方法寻找脓毒症合并神志异常的危险因素,为脓毒症在神经系统的并发症寻求更加特异和灵敏的检测指标,达到早期发现、早期治疗的目的。对于临床结局指标的选择,应该以不利指标为主,如病死率、神志异常发生率等,减少对有效率、治愈率等结局指标的运用,一切以临床实际出发,切实解决临床所面对的真实问题,避开传统研究设计的套路,如此方能更好地为临床服务,为患者服务。真正体现临床科学研究设计从临床实际问题出发,最终回归临床的初衷。

参考文献

- [1] 吕娟娟. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(3): 168-170.
- [2] 谢志超, 廖雪莲, 康焰. 脓毒症相关性脑病的诊疗与研究新进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(6): 609-613.
- [3] 王雪飞, 李彬, 刘清泉, 等. 脓毒症相关性脑病的发病机制及治疗探讨[J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 281-284, 287.
- [4] Siami, S, D. Annane and T. Sharshar, The encephalopathy in sepsis[J]. Crit Care Clin, 2008, 24(1): 67-82.
- [5] Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 500(1-3): 399-411.
- [6] Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? [J]. Auton Neurosci, 2000, 85(1-3): 60-65.
- [7] 余追. 微循环障碍--脓毒症治疗的新靶点[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(4): 1-3.
- [8] 章志丹, 马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 125-128.
- [9] 潘盼, 段美丽, 李昂. 脓毒症的微循环障碍监测研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(2): 127-129.
- [10] 邓晰明, 蔡荣林, 邹琪, 等. 脓毒症大鼠血脑屏障通透性及脑组织 ZO-1 表达的实验研究[J]. 中国急救医学, 2014, (9): 775-779.
- [11] 曾燕, 张丹, 姜丽萍, 等. 嗜铬粒蛋白 A 衍生多肽 CGA47-66 抑制脓毒症小鼠血脑屏障通透性增加[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 122-126.
- [12] 张二飞, 李楠, 赵晓英, 等. 脓毒症后认知功能障碍的研究进展[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 667-671.

(下接第 2395 页)

通过对不同病原类型的流感患者中医证候的观察,不外乎伤寒与温病两端,若患者表现为伤寒的范畴,则治疗上以麻黄剂、麻桂剂治疗。而针对温病的范畴,可根据发病情况分为轻症、重症、恢复期治疗,对于轻症,发病初期,发热或未发热,咽红不适,轻咳少痰,无汗。舌质红,苔薄或薄腻,脉浮数。考虑风热犯卫,治法以疏风解表,清热解毒,可考虑以银翘散合桑菊饮加减:金银花 15 g、连翘 15 g、桑叶 10 g、菊花 10 g、桔梗 10 g、牛蒡子 15 g、竹叶 6 g、芦根 30 g、薄荷(后下)3 g、生甘草 3 g。对于轻症表现为高热,咳嗽,痰粘咯痰不爽,口渴喜饮,咽痛,目赤。舌质红,苔黄或腻,脉滑数。考虑热毒袭肺证,治以清热解毒,宣肺止咳。可考虑麻杏石甘汤加减:炙麻黄 5 g、杏仁 10 g、生石膏(先煎)35 g、知母 10 g、浙贝母 10 g、桔梗 10 g、黄芩 15 g、柴胡 15 g、生甘草 10 g。对于重症,以高热不退,咳嗽重,少痰或无痰,喘促短气,头身痛;或伴心悸,躁扰不安。舌质红,苔薄黄或腻,脉弦数。考虑毒热壅肺证,治以解毒清热,泻肺活络,宣白承气汤加减:炙麻黄 6 g、生石膏(先煎)45 g、杏仁 9 g、知母 10 g、鱼腥草 15 g、葶苈子 10 g、黄芩 10 g、浙贝母 10 g、生大黄(后下)6 g、青蒿 15 g、赤芍 10 g、生甘草 3 g。重症患者若以神识昏蒙、淡漠,口唇爪甲紫暗,呼吸浅促,咯粉红色血水,胸腹灼热,四肢厥冷,汗出,尿少为主要表现,舌红绛或暗淡,脉沉细数。考虑毒热内陷,内闭外脱。治以益气固脱,清

热解毒,可选用参附汤加减:生晒参 15 g、炮附子(先煎)10 g、黄连 6 g、金银花 20 g、生大黄 6 g、青蒿 15 g、山萸肉 15 g、枳实 10 g。可鼻饲或结肠滴注。对于恢复期的治疗,以神倦乏力,气短,咳嗽,痰少,纳差为主症,舌暗或淡红,苔薄腻,脉弦细。考虑气阴两虚,正气未复,治以益气养阴,基本方药可沙参麦门冬汤加减:沙参 15 g、麦冬 15 g、五味子 10 g、浙贝母 10 g、杏仁 10 g、青蒿 10 g、炙枇杷叶 10 g、焦三仙各 10 g。

北京地区的流感每年冬春呈高发趋势,不同病原类型的流感病毒所呈现的中医疾病及证治有所不同,治疗上当遵循中医的辨病辨证理论,中医药治疗流感的关键在于注重初期和重症的治疗,把握病机,截断扭转。

参考文献

- [1] 范津博,苏晶,孙潘,等. 中医“时行感冒”的理论演进[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(4):353-355.
- [2] 宋乃光,张为佳. 中医疫病学之研究仁[J]. 中医教育,2003,22(6):59.
- [3] 张磊,吕小琴,卢幼然,等. 甲型 H3N2 亚型流感的中医传变规律及病名探析—基于北京地区 934 例甲型 H3 N2 亚型流感临床资料[J]. 世界中医药,2018,13(2):290-294.
- [4] 卢幼然,王玉光,郭玉红,等. 2017 年冬季北京地区 214 例乙型流行性感患者中医病证特点的回溯性研究[J]. 中医杂志,2018,59(9):773-775.

(2018-09-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 2392 页)

- [13] 陈伟明,温博伦,陈晓彤,等. NF- κ B 在脓毒症老龄小鼠认知功能减退中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(4):477-480.
- [14] 杨雪,蔡小狄,陆国平. 脓毒症与线粒体功能障碍[J]. 国际儿科学杂志,2016,45(1):70-73.
- [15] 赖敏,李双杰. 脓毒症线粒体损伤的氧化应激机制及靶向抗氧化剂的研究[J]. 国际儿科学杂志,2015,41(5):458-461.
- [16] 彭慧云. 线粒体与脓毒症多器官功能障碍的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2015,44(6):677-680.
- [17] 周佳伟,姜琴,侯林义,等. 参与脓毒症调控的信号通路的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊),2018,12(1):57-61.
- [18] 叶靖坤,温妙云. Notch 信号通路在脓毒症的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(4):456-459.
- [19] 王阳,陶少华,曾其毅. 脓毒症相关性脑病研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2015,44(2):227-230.
- [20] 马春林,王荣辉,郑福奎. 涤痰醒脑承气汤配合西医治疗脓毒性脑病的临床观察[J]. 广西中医药,2013,36(2):12-14.
- [21] 郑福奎,唐农,吴林,等. 清瘟败毒饮对脓毒症相关性脑病大鼠

脑组织与 TLR4 介导的炎症因子的影响[J]. 广西中医药,2017,40(2):70-73.

- [22] 钱风华,朱良,项志兵,等. 升降散治疗脓毒症性脑病临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2010,44(6):48-50.
- [23] 曾朝涛. 脓毒症相关性脑病研究进展[J]. 岭南急诊医学杂志,2011,16(6):494-497.
- [24] 周文海,李建国. 脓毒症和胆碱能抗炎通路模型的建立[J]. 武汉大学学报:医学版,2016,37(5):748-751,771.
- [25] 覃小梅,李双杰. 胆碱能抗炎通路在脓毒症发病机制的研究进展[J]. 医学临床研究,2016,33(3):549-551.
- [26] 张霄旦. 胆碱能抗炎通路的机制及其在脓毒症的应用[J]. 国际病理科学与临床杂志,2011,31(6):539-542.
- [27] 潘园园,刘羽,孙剑,等. 晚发型抑郁症伴轻度认知损害患者脑白质胆碱能通路的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志,2015,26(8):1121-1124.
- [28] 冯涛,王拥军,芦林龙,等. Binswanger 病胆碱能通路白质病变 MR 评分与认知障碍程度的相关性[J]. 中国卒中杂志,2006,1(10):682-684.

(2018-09-10 收稿 责任编辑:王明)