

引用:彭伟,吴淑珍,赵平,等.“截断扭转”策略防治脓毒症伴血小板减少症的理论与实践[J].陕西中医药大学学报,2024,47(4):42-45.

“截断扭转”策略防治脓毒症伴血小板减少症的理论与实践^{*}

彭伟¹ 吴淑珍² 赵平¹ 张文¹ 陈采玉¹
徐湘茹¹ 孙玉婷¹ 杨红强¹ 方邦江¹

(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2.上海艾儿贝佳妇产科医院,上海 201206)

摘要:脓毒症伴血小板减少症属中医“温病”范畴,课题组依据国医大师朱良春提出的治疗温病破除温病三禁,针对脓毒症伴血小板减少症发病机制,倡导“截断扭转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症的学术观念,在温病早期即可采用表里双解法,即在脓毒症伴血小板减少症早期气分证时即兼顾凉血、祛瘀之法,使用锦红汤清热泻下、凉血解毒、祛瘀化湿,在疾病早期荡涤毒邪,泻下大便或积水,引而竭之,使停留蕴结的宿食、燥屎、实热之邪下泄而出,截断扭转其病势,防止疾病进一步恶化向晚期进展,丰富和发展了中医药防治脓毒症伴血小板减少症的理论与实践。

关键词:脓毒症伴血小板减少症;截断扭转;锦红汤

中图分类号:R259

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)04-0042-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.04.008

脓毒症伴血小板减少症是临床常见的重大难题,处理不当往往进展为弥散性血管内凝血、多器官功能障碍综合征,严重危害人类健康。目前临床上针对脓毒症伴血小板减少症的治疗除脓毒症基础治疗外常给予输注血小板、重组人白介素-11和重组人血小板生成素等,但疗效往往不佳^[1-5]。其机制可能与血小板活化参与微血栓形成、血小板发生凋亡等有关^[6-7]。脓毒症伴血小板减少症属于中医“温病”范畴,课题组在传承上海中医药大学急危重症研究所所长、上海中医药大学附属龙华医院急诊科主任方邦江教授“截断扭转”防治脓毒症学术思想的基础上,倡导“截断扭转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症,丰富和发展了中医药防治脓毒症伴血小板减少症的理论与实践。

1 “截断扭转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症的理论基础

古代并无“脓毒症伴血小板减少症”相关病名的记载,根据该病的中医证候和临床特点,可归属于

中医“温病”范畴。清代叶天士《温热论》载:“温邪上受,首先犯肺……”疾病早期机体感受温热毒邪后由于邪毒太盛,机体无以抵御之功而表现为气分证,呈现为正邪交争的病理变化。《灵枢·五禁》载:“淫而夺行,身热,色天然白,及后下血衄,血衄笃重,是谓四逆也。”“淫而夺行”是指病邪侵入血脉导致血液凝聚失其流动常态的病症,王冰注曰:“衄血,谓败恶凝聚之血。”“血衄”指血液不能在脉中正常运行或血液瘀滞脉中。《灵枢·百病始生》载:“阳络伤则血外溢,血外溢则衄血,阴络伤则内溢,血内溢则后血。”《诸病源候论》有明确记载:“血之在身,随气而行,常无停积,若因堕落损伤,血行失度。”这些记载反应了随着病情的进一步发展进入营血分,温热邪毒传入营血,伏于阴分,与热相合,故而发热,热蒸营阴,灼伤肺胃之津,则见身热、口渴,而营气通于心,热扰心营,出现心烦少寐、甚则谵语,热邪波及血分,络伤血溢,可见斑疹隐隐。这与临床症状也一致,疾病早期虽然出现血小板数量下降,但

^{*} **基金项目:**国家重点研发计划项目(2018YFC1705900);上海市临床重点专科项目(shslczdzk04401);长三角专科专病联盟项目——中医急诊科(ZY(2021-2023)-0302)

多数并无出血表现,随着病情的进展才表现出皮肤黏膜瘀血、尿道和胃肠道出血,甚至是血管内弥散性凝血等症状。因此,我们认为脓毒症伴血小板减少症的病机关键在于热、毒、瘀^[8-11],乃温热毒邪炽盛,耗气伤津灼液,内陷营血,灼伤血络,气血运行不畅而致热毒、瘀血瘀滞血脉、脏腑器官受损。

中医治疗温病有较为完善的理论体系和丰富的临床经验。温病学说素有“下不厌早”之说,明代吴又可《温疫论》中提出:“温疫可下者,约三十余证,不必悉具,但见舌黄、心腹痞满,便予达原饮加大黄下之。”指出使用下法非单纯攻逐肠道燥屎,而是攻逐肠道的疫邪。清·戴北山《广瘟疫论》载:“一见舌黄、烦渴诸里证,即宜攻下,不可拘于下不厌迟之说。”柳宝诒《温热逢源》云:“温病早投攻下,不为大害。”杨栗山更是进一步提出了“温病下不厌早”。

课题组依据国医大师朱良春提出的治疗温病破除温病三禁,不拘于卫气营血传统诊治规律,针对脓毒症伴血小板减少症发病机制,倡导“截断逆转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症的学术观念^[12-13],在温病早期即可采用表里双解法,即在脓毒症伴血小板减少症早期气分证时即兼顾凉血、祛瘀之法,使用锦红汤清热泻下、凉血解毒、祛瘀化湿,在疾病早期荡涤毒邪,泻下大便或积水,引而竭之,使停留蕴结的宿食、燥屎、实热之邪下泄而出,截断扭转其病势,防止疾病进一步恶化向晚期进展,这与中医“既病防传治”的“治未病”理念不谋而合。“截断”是指拦截阻断病邪急速传变,针对病邪而言,“扭转”是指控制扭转病势进展,针对病势而言,“截断扭转”的核心是先症而治,阻断病邪传变和深入,阻止病情发展恶变,使之趋向痊愈方向转化^[14-15]。方中大黄为清热凉血、泻下解毒、活血祛瘀之要药,是方中之君,既能泄无形之邪热,又能除有形之秽滞,《温病条辨·原病篇》云:“病温之人,精血虚甚,则无阴以胜温热,故死”,因此应用大黄亦重在急下存阴,使“留得一分津液,便有一分生机”,这与西医治疗脓毒症时的积极液体复苏疗法时一致的。红藤长于清热解毒,活血止痛,是方中的臣药,与大黄配伍能增强大黄的清热泻火之功,同时也能加强活血祛瘀之效,也符合《血证论》“故凡血症,总以祛瘀为要”的治疗原则,这与现代医学在脓毒症血小板减少症时早期

应用抗凝药有异曲同工之妙。研究显示,大黄对血小板功能具有调节作用^[16]。蒲公英清热解毒消痈,剂量大时还有通下作用,与大黄、红藤合用,既可增加全方的清热通下功效,又能弥补大黄、红藤利湿方面的相对不足。因此,我们认为“截断扭转”防治策略有望成为治疗脓毒症伴血小板减少症的新途径。

2 “截断扭转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症的实践应用

锦红汤应用于临床 70 载,临床效果显著^[17-20],并运用“截断扭转”策略成功申报国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFC1705900),在全国包括北京中医药大学东直门医院、广东省中医院等 70 余家医院开展多中心、随机、双盲、对照临床研究。课题组前期国家自然科学基金研究结果显示,锦红汤通过提升脓毒症小鼠血小板数量、改善血小板功能发挥抗凝血与抗炎作用,从而有效缓解脓毒症,降低脓毒症病死率,锦红汤主要药物成分大黄能上调血小板计数和聚集率,下调血清丙氨酸氨基转移酶、肌酐、P-选择素表达率和 Rab27b 蛋白水平保护肝肾功能从而改善脓毒症预后^[21-22]。课题组证实锦红汤治疗新冠肺炎合并脓毒症患者的 ICU 住院时间更短,且治疗组总体死亡率下降 37.3%,急性呼吸窘迫综合征、心脏损伤等并发症发生率更低,机械通气使用比例明显下降,同时证明锦红汤能降低肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、白介素-8 等炎症因子水平^[23-24]。

3 病案举例

患者李某,男性,90 岁,因“咳嗽咳痰、呼吸困难 2 d,加重 1 d”入院。患者于 2020 年 4 月患者因受凉后出现咳嗽咳痰,痰色黄,质粘稠,活动后呼吸困难,双肺可闻及湿啰音,遂来医院就诊。患者 1 月前有消化道出血病史。查血常规示:白细胞计数 $18.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞 85.6%,血小板计数 $132 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,胸部 CT 示:双肺多发性感染灶,予抗感染、解痉平喘、化痰等对症治疗后,第 2 天患者仍咳嗽咳痰,发热,最高体温 $38.8^\circ C$,呼吸困难较前加重,听诊双肺湿啰音较前增多,查患者舌质淡红,苔黄腻,脉细弱。血常规示:白细胞计数 $26.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 中性粒细胞 89.6%,血小板计数 $45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者 SOFA 评分=3 分,考虑患者社区获得性肺炎,重症、脓毒症伴血小板减少症,继续予调整抗感染治疗方

案、液体复苏支持治疗、重组人白介素-11 等对症治疗 3 天后,患者仍咳嗽,喉中痰鸣,呼吸困难明显,胸闷,尿量减少($<500\text{ mL}$),腹部可见 $2\text{ cm}\times 2\text{ cm}$ 左右大小的皮下瘀斑,听诊双肺呼吸音粗,满布粗湿啰音及哮鸣音,舌质淡暗,苔黄腻,脉细弱数,血常规示:白细胞计数 $30.7\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞 90.2% ,血小板计数 $42\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,动脉血气分析示:氧分压 52 mmHg (面罩吸氧 $10\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$),计算氧合指数 = 85.25 ,SOFA 评分 = 10 分,西医诊断:社区获得性肺炎,重症、脓毒症伴血小板减少症、I 型呼吸衰竭,中医诊断:喘病——痰热壅肺、痰瘀阻络,中医治以清热化痰、祛瘀通络,治疗继续予抗感染、解痉化痰平喘、液体复苏治疗等对症治疗,予中药 7 剂:大黄 6 g ,红藤 15 g ,蒲公英 15 g ,人参 9 g ,水蛭 6 g ,青礞石 15 g ,沉香 6 g ,南葶苈子 9 g ,大枣 9 g ,黄芩 9 g ,半夏 9 g ,蜈蚣 3 g ,全蝎 3 g ,日 1 剂,水煎 2 服。配合取穴天突、膻中、丰隆、列缺、太白、定喘、公孙、涌泉、肺俞等穴位,治疗 7 d 后患者呼吸困难较前明显好转,咳嗽咳痰较前好转,腹部皮下瘀斑消退,大小便可,查动脉血气分析示氧分压 102 mmHg ,计算氧合指数 = 275 (吸入氧流量 $4\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$)血常规示:白细胞计数 $15.0\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞 79% ,血小板计数 $89\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,听诊双肺呼吸音稍粗,双下肺可闻及细湿啰音,SOFA 评分 = 4 分,后继续上述方法治疗 1 w 后,患者偶有咳嗽,无呼吸困难,无皮下出血,复查胸部 CT 示:双肺纹理增粗,动脉血气分析示:氧分压 108 mmHg (吸入氧流量 $2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$),计算氧合指数 = 432 ,血常规示:白细胞计数 $7.8\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 中性粒细胞 69.8% ,血小板计数 $159\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,SOFA 评分 = 0 分,患者康复出院。

按语:该患者因受凉后出现肺部感染,痰热瘀毒犯肺而呈现重症肺炎、脓毒症伴血小板减少症之象,虽经积极的抗感染、液体复苏及升血小板治疗等一系列相关性治疗,患者病情仍未见好转,由于患者 1 月前有消化道出血病史,使用抗凝药出血风险极大。此时以锦红汤清热泻下、凉血解毒、祛瘀化湿,荡涤胃肠泻下通便,使实热之邪下泄而出,截断扭转防止病情进一步加重。方邦江教授指出温病一旦见有气分证,热毒之邪往往会入腑内结,不管是否便秘,先用通腑攻下,急下存阴,使邪有出路防止病情

进一步进展。吴又可·《温疫论》云:“温邪以祛邪为急,逐邪不拘急粪。”“得大黄促之而下,实为开门祛贼之法。”锦红汤苦寒攻下、急下存阴能迅速排泄邪热瘟毒,有效的截断、驱除温热之邪,对截断扭转病邪最为合拍,且早用苦寒攻下,有形之积得以畅通,热毒之邪就不致内结而变证丛生。这亦与中医“肺与大肠相表里”传统理论相符,对肺系疾病的预防与治疗有着重要指导意义^[25-26]。经过上述方法治疗后患者病情明显较前好转,SOFA 评分下降为 0 分,且血小板也呈现上升趋势。

4 展望

目前脓毒症伴血小板减少症尚无确切的发病机制,病死率极高。本团队在继承方邦江教授治疗感染性疾病学术经验基础上,根据脓毒症伴血小板减少症的临床特点和发病机制,采用“截断扭转”策略在脓毒症伴血小板减少症早期应用锦红汤荡涤毒邪,有效防治疾病进一步进展。虽然锦红汤治疗脓毒症伴血小板减少症目前缺少大数据支持,相信未来通过多中心大样本量的研究,进一步揭示“截断扭转”策略治疗脓毒症伴血小板减少症的可能的作用机制,为治疗脓毒症伴血小板减少症构建中医特色治疗方案。

参考文献

- [1] LAURA EVANS¹, ANDREW RHODES, WALEED ALHAZZANI, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive care medicine, 47 (11): 1181-1247.
- [2] JIANG XD, WANG Y, PAN YT, et al. Prediction models for sepsis-associated thrombocytopenia risk in intensive care units based on a machine learning algorithm [J]. frontiers in medicine, 2022; 8: 37382.
- [3] GHIMIRE S, RAVI S, BUDHATHOKI R, et al. Current understanding and future implications of sepsis-induced thrombocytopenia. Eur J Haematol, 2021, 106(3): 301-305.
- [4] 中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组. 中国成人血小板减少症急诊管理专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 161-168.
- [5] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498-510.
- [6] LEVY-MENDELOVICH S, AVINER S, SHARON N, et al. Pediatric immune thrombocytopenia: apoptotic markers may help in predicting the disease course. Pediatr Res, 2021, 90(1): 93-98.
- [7] DE SILVA E, KIM H. Drug-induced thrombocytopenia: focus on platelet apoptosis. Chem Biol Interact, 2018, 284: 1-11.

- [8] 方邦江.急救医学[M].北京:人民卫生出版社,2020:61,22.
- [9] 方邦江,周爽.国医大师朱良春治疗疑难危急重症经验集[M].北京:中国中医药出版社,2013:80-82.
- [10] 周爽,卜建宏,孙丽华,等.方邦江治疗急重疑难病证学术经验[M].北京:中国中医药出版社,2018:65.
- [11] 张惜燕,邢玉瑞,胡勇.中医毒邪研究及相关问题探讨[J].陕西中医药大学学报,2022,45(1):48-52.
- [12] 张文,方邦江,王岗,等.“从肠论治”脓毒症截断扭转防治策略的理论与实践[J].中国中西医结合杂志,2020,40(1):102-105.
- [13] 张文,方邦江,卜建宏,等.锦红汤在感染性疾病中的应用及效应机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(2):298-301.
- [14] 何健卓,黄宇新,蔡彦,等.“扶正祛邪、截断扭转”论治新型冠状病毒肺炎并发脓毒症的机制与实践[J].中国中西医结合杂志,2020,40(7):858-862.
- [15] 方邦江,邹鑫鑫,张文,等.基于中医疫病理论之“表里双解”截断扭转法治疗新冠肺炎的理论与实践[J].陕西中医药大学学报,2022,45(5):1-7.
- [16] 曾庆波,宋景春,钟林翠,等.大黄治疗脓毒症凝血功能紊乱患者的临床观察[J].中国中医急症,2020,29(1):112-114.
- [17] 林天碧,肖广远,张静喆,等.锦红片对肝胆湿热证胆石病术后证候影响的临床研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(11):2128-2131.
- [18] 顾宏刚,张静喆,章学林,等.中西医结合治疗重症急性胰腺炎67例[J].上海中医药杂志,2006,40(9):31-32.
- [19] 章学林,张静喆,高炬.清热通下法干预急性胆道感染证型演变与调节全身炎症反应关系的探讨[J].中华中西医临床杂志,2004,2(4):138-141.
- [20] 朱玲,赵平,方邦江,等.加味锦红汤联合西医常规疗法治疗脓毒症临床研究[J].上海中医药杂志,2014,48(10):57-59.
- [21] 叶苗青,宋景春,方邦江,等.锦红汤对脓毒症时血小板聚集和分泌功能的影响[J].中国急救医学,2019,39(7):695-699.
- [22] 宋景春,林青伟,曾庆波,等.大黄素对脓毒症后期小鼠血小板功能的调节作用[J].医学研究生学报,2017,30(7):709-714.
- [23] ZHOU S, FENG J, XIE Q, et al. Traditional Chinese medicine shenhuang granule in patients with severe/critical COVID-19: A randomized controlled multicenter trial [J]. Phytomedicine 2021, 89: 153612.
- [24] FENG J, FANG B, ZHOU D, et al. Clinical effect of traditional chinese medicine shenhuang granule in critically ill patients with COVID-19: a single-centered, retrospective, observational study [J]. Journal of microbiology and biotechnology 2021, 31(3):380-386.
- [25] 汤布朗,黄曼玉,吕咪.探讨“肺与大肠相表里”及其对肺系疾病论治的意义[J].陕西中医药大学学报,2020,43(6):68-71.
- [26] 蒋慧,李兴燕,张锡锋.基于“肺与大肠相表里”的循经穴位按摩治疗慢性阻塞性肺疾病便秘临床研究[J].陕西中医药大学学报,2022,45(5):144-147.

(修回日期:2023-06-14 编辑:杨芳艳)