

本文引用: 艾碧琛, 何宜荣. 基于卫气营血理论识别与调控脓毒症免疫状态[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2112-2116.

## 基于卫气营血理论识别与调控脓毒症免疫状态

艾碧琛, 何宜荣

湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208

**〔摘要〕** 脓毒症早期免疫过度激活, 后期转为广泛免疫抑制, 准确评估脓毒症患者免疫状态并给予相应免疫调理是降低脓毒症死亡率的突破口。目前, 脓毒症免疫调节的单一性及缺乏精准性问题导致疗效不尽如人意。卫气营血理论常用于脓毒症临床诊治。卫、气、营、血 4 证与脓毒症不同的免疫状态相关, 其治法能调节对应的脓毒症免疫状态。卫气营血辨证能实现对脓毒症免疫状态的精准识别及多作用点的整体调控, 体现中医辨证论治理论体系的独特优势。

**〔关键词〕** 卫气营血辨证; 脓毒症; 免疫; 免疫调节; 免疫识别; 辨证论治; 精准医学

**〔中图分类号〕** R259

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.025

## Identification and regulation of sepsis immune status based on the theory of Wei-defence, qi, Ying nutrients, and blood

AI Bichen, HE Yirong

College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**〔Abstract〕** The over activated immunity for sepsis at early stage will turn into widespread immune suppression. Thus, the accurate assessment of immune status of sepsis patients and the following immune regulation is the key to decreasing mortality. At present, the monotony and lack of precision in immune regulation for sepsis has led to unsatisfactory efficacy. The theory of Wei-defence, qi, Ying nutrients, and blood is often used in the clinical diagnosis and treatment of sepsis. Since the four patterns of Wei-defence, qi, Ying nutrients, and blood are related to different immune states of sepsis, and the treatment methods can regulate the corresponding immune status. Pattern identification of Wei-defence, qi, Ying nutrients, and blood can accurately recognize the sepsis immune status and generally regulate multiple action points, demonstrating the unique advantages of the TCM theoretical system of treatment based on pattern identification.

**〔Keywords〕** pattern identification of Wei-defence, qi, Ying nutrients, and blood; sepsis; immunity; immune regulation; immune recognition; treatment based on pattern identification; precision medicine

当机体受到严重感染或创伤时, 机体反应性失常可引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 若未得到及时控制会发展成严重脓毒症或脓毒性休克, 最终可能进展为

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 以上为脓毒症的基本进程。脓毒症发病过程复杂且不断变化, 临床诊治难度大。据报道, 2017 年全球脓毒症患者约 4 890 万例, 其中死

**〔收稿日期〕** 2023-04-07

**〔基金项目〕** 国家自然科学基金项目(30801473, 81603535); 湖南省自然科学基金项目(14JJ3119); 长沙市自然科学基金项目(kq2202262)。

**〔第一作者〕** 艾碧琛, 女, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 经方防治感染性疾病及肝病研究, E-mail: cz\_abc0719@163.com。

亡1100万例,占当年全球死亡人数的19.7%<sup>[1]</sup>,脓毒症严重威胁人类健康,诊治形势严峻,是现代医学亟待解决的难题之一。

## 1 免疫调节紊乱是脓毒症的免疫学实质之一

近30年来,全球医学家不断深入对脓毒症免疫状态的认识。较长一段时间,学者们认为SIRS是脓毒症高死亡率的主要原因<sup>[2]</sup>,即著名的细胞因子风暴学说。但是,应用Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)阻滞剂、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)受体拮抗剂等阻止炎症级联反应的药物治疗脓毒症的效果却不尽如人意。这一结果表明,炎症反应失控并不是脓毒症最关键的问题。其后,研究发现脓毒症的病理生理过程呈高度复杂非线性,除了全身炎症网络效应外,还有免疫功能障碍、代谢紊乱、凝血功能障碍、内质网应激、基因多态性等多个方面异常<sup>[3]</sup>。

2016年,欧洲重症医学协会及世界危重症医学协会共同拟定发布了脓毒症3.0定义,新定义强调脓毒症的免疫学实质是严重感染或创伤后机体的免疫应答失调,除了早前认识到的全身性炎症反应,更有免疫调控紊乱,表现为初期以免疫过度激活为主要特征,发展至后期则出现广泛免疫抑制,最终导致多脏器功能障碍<sup>[4]</sup>。2021年,欧洲重症医学会/美国重症医学会联合发布的指南沿用了2016版脓毒症3.0定义<sup>[5]</sup>。早期炎症网络效应开始启动,产生并释放大量促炎介质,免疫过度激活,机体呈高炎症反应状态,机体为了保持恒常性与内稳态,也会诱导释放抗炎介质引发代偿性抗炎反应。随着病情进展,促炎介质网络效应开始减弱,但代偿性抗炎反应并未随之下调,于是机体的高炎症反应状态转为混合性免疫状态<sup>[2]</sup>。此时,促炎介质对机体的损伤减轻,但抗炎介质造成的损伤加重。随着脓毒症病情持续发展,机体由混合性免疫状态逐渐转入免疫抑制状态,此时免疫细胞数量减少、功能下降,在免疫抑制背景下,患者继发性感染风险大增,这是脓毒症死亡率最高的阶段<sup>[6]</sup>。

## 2 免疫调节是脓毒症的有效治疗方法

脓毒症后期,脓毒症高炎症反应状态、混合性免

疫状态、免疫抑制状态3种不同免疫状态序贯出现。准确评估脓症患者免疫状态,并进行相应免疫调节,成为医学界普遍认可的降低脓毒症死亡率的突破口<sup>[7]</sup>。并且部分免疫调节治疗药物已应用于脓毒症的临床治疗,如重组白细胞介素7(interleukin-7, IL-7)、细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)/程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)抗体、重组人 $\gamma$ 干扰素(recombinant interferon- $\gamma$ , rIFN- $\gamma$ )、胸腺素 $\alpha$ 1(thymosin  $\alpha$ 1, T $\alpha$ 1)等。研究发现,免疫调节介入后,脓毒症患者的机械通气时间、ICU住院天数、平均序贯脏器衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、急性生理与慢性健康-II(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分等指标有不同程度改善,但在降低病死率方面却不尽如人意<sup>[8]</sup>,临床结局还需进一步改善。原因有两方面:一方面,脓毒症免疫功能动态变化,呈复杂紊乱状态,目前的免疫调节途径多是针对某单一因素进行调节,而无法针对复杂因素及其网络效应进行多点整体调控,不能实现优化治疗;另一方面,脓症患者群体存在异质性,应以多种生物标志分子来评估脓毒症的动态变化和疗效<sup>[9]</sup>。虽然,目前部分指标检测提示患者的免疫状态,如T细胞亚群、人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)、细胞毒性T淋巴相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、B/T淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)等,但未能筛选出高特异性标志物对患者的免疫状态进行充分解析与精准评估,未能建立反映免疫整体功能变化的指标体系。因此,实施免疫调节时精准性欠缺,某些情况下还有可能适得其反。

## 3 中医辨证论治调节免疫的优势

当前,脓毒症治疗的临床结局并不理想,脓毒症的防治期待在全球与多种重症医学学科进行广泛合作,并积极应用其中经临床证实确有疗效的治疗策略,或许能进一步降低发病率与死亡率。中医复方具有多靶点、双向调节、整体调节等优势,能弥补当前免疫调节仅针对单一因素或者单一通路的不足。与此同时,中医学辨证论治思维蕴含系统理论,具有鲜

明的时空观和动态观,并且强调个体特异性。辨证论治是采集个体在疾病状态下的症状和体征信息,通过分析和综合,辨别患者现阶段的病理、生理状态,探究病变本质。辨证中的脏、腑、经、络位置,阴阳、寒热、虚实、表里八纲属性,或者痰、湿、瘀、毒等病理要素,是对疾病现阶段病理实质的多维度概括。不同的辨证要素组合,共同反映病理特点。如肾阳虚证患者表现为免疫功能低下、下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱;阳明腑实证患者容易出现肠源性内毒素血症相关的病理变化(外周血内毒素、TNF- $\alpha$ 、NO等值明显升高,同时肠道屏障功能损伤)。因此,可以对脓毒症进行中医辨证,以证型代替标志物,用证型包含的不同辨证要素反映脓毒症的即时免疫状态;在辨证的基础上因证立法、因法出方,可以实现对脓毒症免疫功能的精准调节。

#### 4 基于卫气营血理论辨治脓毒症是有效的治疗策略

中医典籍中无“脓毒症”病名,脓毒症的临床表现与中医温病相似;此外,脓毒症的部分临床表现可与“内陷”“走黄”等相联系;脓毒症休克及 MODS 等重症,根据临床表现又可与“厥证”“脱证”等相联系。卫气营血辨证由清代医家叶天士创立,作为温病的辨证纲领有效指导临床医家治疗多种感染性疾病 300 余年。“卫之后方言气,营之后方言血。”大部分温病始于卫分证,继而入气、入营、入血,是病情由轻转重的过程。脓毒症也有类似的发展轨迹,从早期发展至 SIRS、再到严重脓毒症或脓毒性休克、最后发展至 MODS 也是动态连续过程,卫气营血演变与脓毒症演变过程存在大致对应关系<sup>[10-11]</sup>,以卫气营血理论辨治脓毒症是值得深入研究并应用于临床的脓毒症中医治疗策略<sup>[12]</sup>。

##### 4.1 卫、气、营、血 4 证对应脓毒症的不同免疫状态

近年来,众多学者从免疫学角度对卫气营血辨证理论进行了研究,进一步阐明卫气营血证候的免疫学实质及其与脓毒症的相关性。卫分、气分、营分、血分由轻到重、由功能性失调到实质性损害的阶段性病程变化与免疫功能变化有关。如临床观察发现,呼吸系统、消化系统、泌尿系统等多个系统的感染性疾病患者辨证属卫分证、气分证。卫分证患者 IL-1 $\beta$ 、

IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放增多,但抗炎因子还未释放,可见其对应的免疫状态是巨噬细胞激活的触发应答或启动兴奋阶段,免疫应答较轻微,相当于 SIRS 炎性因子产生释放诱导阶段,炎症反应不强,对机体的伤害较少,这可与卫分证病浅邪轻正未伤的证候特点相应<sup>[13]</sup>。而气分证患者促炎因子及抗炎因子释放均比较明显,此期对应的免疫状态为特异性免疫应答启动,巨噬细胞激活促进炎症因子大量产生与释放,炎症因子级联放大反应开始,相当于 SIRS 的细胞因子合成分泌阶段,这可与气分证病邪盛正盛,邪正剧争的证候特点相应<sup>[14]</sup>。余颢等<sup>[15]</sup>发现,当脓症患者病情从气分证进入营分证,再到血分证,分化簇(cluster of differentiation, CD)14<sup>+</sup>、HLA-DR 表达水平随之呈下降趋势,同时其 28 天死亡因素回归分析提示,可以通过卫气营血辨证来评估脓症患者免疫状态及预后;闫春江等<sup>[16]</sup>发现,脓毒症患者的 APEACHE II 评分与卫、气、营、血 4 证呈正相关,但 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 的数量与卫、气、营、血 4 证呈负相关。戴林峰等<sup>[17]</sup>发现,脓毒症气分证、营分证、血分证三组患者 APACHE II 评分逐渐增高,其中血分证 APACHE II、SOFA 评分最高、死亡率也最高,血分证免疫功能以抑制为主。

综上所述,温病卫、气、营、血 4 证对应脓毒症不同的免疫状态,可以采用卫气营血理辨证识别脓毒症机体的免疫状态。

##### 4.2 卫、气、营、血 4 证治法能调节脓毒症免疫状态

“在卫汗之可也,到气才可清气,入营犹可透热转气……入血就恐耗血动血,直须凉血散血。”叶天士在《温热论》中提出卫、气、营、血 4 证治疗大法,也是医学家论治温病沿用至今的重要原则。研究发现,气分证的基本治法清法,可以拮抗内毒素、抑制多种炎症介质生成与释放,减轻炎症反应<sup>[18-19]</sup>;清营汤能增加 C3、C4 含量、降低免疫球蛋白 IgG 含量,而对机体的免疫功能发挥一定的调节作用<sup>[20]</sup>。本研究团队前期研究发现,汗法(运用银翘散)能减少脓毒症卫分证促炎因子释放,从而减轻炎症、缓解病情<sup>[21]</sup>;清法(运用凉膈散)能同时抑制脓毒症气分证促炎因子及抗炎因子的释放,从而缓解气分证症状。以上研究结果表明,温病学卫、气、营、血 4 证的治法对相应的脓毒症免疫状态有调节作用。



## 5 基于卫气营血理论识别与调节脓毒症免疫状态的优势

### 5.1 中医学思维特点

中医学的思维特点在于整体观与辨证论治。中医辨证思维独具特色,通过抽象、理论、逻辑的分析,发现疾病本质。医者运用望、闻、问、切等手段收集疾病相关信息,以中医理论为指导、以中医辨证思维对收集到的信息进行综合分析,进而作出证的诊断<sup>[2]</sup>。辨证的思维过程与现代信息论方法相通,即综合考察复杂事物的信息流程,从中认识该事物的整体性能<sup>[3]</sup>。并且,从复杂性科学角度来看,这也属于中医学独特的多因素非线性分析认识方法——“状态分析与处理”的体现,借助状态分析与处理法解决脓毒症发生过程中免疫功能不断变化的“动”与研究某一阶段免疫功能时需要相对“静”的矛盾<sup>[4]</sup>。以中医学的卫气营血辨证来识别脓毒症不断变化的免疫状态可为值得一试的新途径。当患者处于脓毒症前驱期或急性典型期之早期,出现发热、畏寒、呼吸急促、心动过速等症状和体征时,根据以上临床表现可辨为温病卫分证,卫分证的病机特点病浅邪轻正未伤,此时患者相应机体免疫状态为免疫激活,多种促炎因子释放,抗炎因子释放暂未启动,这是对脓毒症此阶段病理的综合认识,并不局限于某单一因素或单一通路的变化;若患者进入脓毒症急性典型期或者SIRS阶段,出现高热、口渴、烦躁、尿频、尿痛等症状,根据临床表现可辨为气分证,邪盛正盛,邪正剧争,其相应的免疫状态为免疫亢进,包括大量促炎及抗炎因子释放,促炎反应与代偿性抗炎反应同时发生、持续发展,这同样是对此阶段脓毒症病理的综合性认识。相比从具体的因子或具体的通路去认识脓毒症而难以得到全面、完整的结果,中医辨证之法更精准。

### 5.2 卫气营血辨治具有精准调节性

准确辨证之后再基于证来立法处方进行相应治疗。本团队前期研究发现<sup>[9]</sup>,根据“在卫汗之可也”,以泄卫透表法(银翘散)治疗脓毒症卫分证,发现其可抑制促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的产生与释放;根据“到气才可清气”,以清解气热法(凉膈散)治疗脓毒症气分证,发现其可同时下调促炎因子IL-1 $\beta$ 、

TNF- $\alpha$ 等因子及抗炎因子IL-10的表达,采用中医药辨证治疗能同时对多个因子进行整体调控,而不是仅对单一因子或者单一通路进行调控;研究还发现,若在卫分证用凉膈散来清,或者在气分证用银翘散来汗,并不能抑制相应炎症因子释放。清法治疗脓毒症卫分证,可能会使邪气被凉遏而无法外透,而银翘散的辛凉解表之法才更合适;病至气分证使用汗法,不能清解气分证炽盛的阳热。说明以卫气营血理论辨治脓毒症具有精准特性,可对脓毒症不同阶段的不同免疫状态实施精准调节。

### 5.3 卫气营血辨证具有灵活包容性

卫气营血辨证并非只能辨别脓毒症免疫状态的卫、气、营、血4证。中医辨证具有灵活性和包容性,能应对临床千变万化的病理状态。当患者病情处于脓毒症非典型阶段,如当患者处于脓毒症早期向SIRS转变过程中,或者处于SIRS转向严重脓毒症或脓毒症休克的进程中,或者即将发生MODS又尚未完全发展为MODS,此类情况会因为无高特异性预警标志物来提示各种免疫状态之间变化的“拐点”,进而不能准确进行免疫调节,此为当前实施脓毒症免疫调节的难点之一。然而无论病情如何复杂,中医仍可根据机体即时的临床表现进行辨证,或可辨为卫气同病、气营两燔、热入营血等证,并分别施以对应的清气解表、气营两清、清营凉血等治法。总之,不论病情怎样变化,中医始终能因证立法,因法施方,体现中医在缓解复杂疾病症状、改善预后、提高患者生存质量等整体治疗的优势。

## 6 结语

近20年,学者们开展以中医药辨治脓毒症的实验与临床研究,遗憾的是围绕某一辨证法辨治脓毒症较为系统的实验研究及临床研究寥寥无几,未能尽现中医辨证体系的优势。

卫气营血辨证并非一定是脓毒症最佳的中医辨治方法,临床中不乏有医家擅用六经辨证、脏腑辨证辨治脓毒症<sup>[9]</sup>,但卫气营血辨证是值得进一步深入研究并应用于临床的辨证方法。本文以卫气营血辨证为例,浅探以中医辨证论治调理脓毒症免疫功能的可能性及优势。目前,中医辨证存在规范化、客观化、精准性不足,主观性较大,缺乏对微观层次的认

识等<sup>[25]</sup>。未来,将现代医学的精准医疗与中医辨证论治有机融合,二者取长补短,将宏观与微观、局部与整体、分析与综合紧密结合,对提高脓毒症临床疗效将大有裨益。

## 参考文献

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, 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.
- [2] 李 宁, 曾其毅. 脓毒症免疫动力学与免疫抑制[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(6): 408–413.
- [3] RIZZO A N, DUDEK S M. Endothelial glycocalyx repair: Building a wall to protect the lung during sepsis[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, 56(6): 687–688.
- [4] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810.
- [5] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(11): e1063–e1143.
- [6] 任永栋, 胡念丹, 李文强. 脓毒症免疫治疗研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(3): 112–119.
- [7] 陈雪梅, 余 颢, 张贵方, 等. Sepsis3.0 定义下脓毒症中医证型分布特点及与预后的相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(11): 1926–1929.
- [8] HOTCHKISS R S, COLSTON E, YENDE S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: A Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab[J]. *Intensive Care Medicine*, 2019, 45(10): 1360–1371.
- [9] MIERZCHAŁA-PASIERB M, LIPIŃSKA-GEDIGA M. Sepsis diagnosis and monitoring—procalcitonin as standard, but what next?[J]. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2019, 51(4): 299–305.
- [10] 俞 璐, 张 谦. 基于卫气营血理论论治脓毒症[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(82): 262–263.
- [11] 王亚鹏, 袁倩倩, 谢冠群. 脓毒症中医多体系辨治探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4269–4272.
- [12] 艾碧琛, 何宜荣, 赵国荣. 脓毒症免疫紊乱的中医应对策略思考[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5274–5277.
- [13] 艾碧琛. “肺卫失宣”与相关细胞因子关系的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2003.
- [14] 赵国荣, 肖碧跃, 卢岳华, 等. 卫分证与气分证、营分证 IL-6、IL-10 变化规律对比研究[J]. *新中医*, 2005, 37(6): 19–21.
- [15] 余 颢, 张贵方, 陈雪梅, 等. 脓症患者免疫功能动态变化与中医证型及预后的相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(12): 2123–2125, 2129.
- [16] 闫春江. 气、营、血分证脓症患者 T 淋巴细胞亚群水平变化的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [17] 戴林峰, 王 醒, 程 璐, 等. 脓症患者卫气营血辨证与 TNF- $\alpha$ 、IL-10 及 APACHE II 评分的相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(3): 471–472, 475.
- [18] 邓亚萍, 梁思灵, 王 兰. 中医药治疗脓毒症免疫功能紊乱的研究进展[J]. *现代中医临床*, 2019, 26(5): 6–9.
- [19] 李 岩, 唐婷婷, 耿 艳. 大承气汤联合基础治疗对脓毒症肺损伤患者炎症指标和预后的影响[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(3): 443–446.
- [20] 刘一谷, 郭应军. 清营汤联合西医治疗对脓症患者炎症反应及凝血功能的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(2): 265–270.
- [21] 何宜荣, 赵国荣, 肖碧跃, 等. 凉膈散、银翘散对早期脓毒症炎症因子干预作用比较研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(12): 7–10.
- [22] 酆永平, 吕春英. 探析辨证论治的层次性[J]. *中医研究*, 2013, 26(11): 3–5.
- [23] 沈英森. 控制论、信息论、系统论是中医整体观现代化的理论基础[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 1999, 20(6): 18–20.
- [24] 罗超应, 罗磐真, 王贵波, 等. 基于复杂性科学论中医药学特色与优势[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(10): 1368–1372.
- [25] 余建中. 试论辨病论治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(7): 486–488.

(本文编辑 贺慧娥)