

不同中医证型脓毒性休克患者的微循环变化

刘景峰 赵梦雅 段美丽 白 杰 李 昂 张淑文

摘 要 **目的** 探讨脓毒性休克患者不同中医证型的微循环指标变化。**方法** 2010年2月~2011年9月收住笔者医院重症医学科脓毒性休克患者61例,分为热伤气阴证(20例)、阴竭阳脱证(20例)、热盛腑实证(10例)、热伤营血证(11例),应用SDF技术检测舌下微循环指标。**结果** 各证型组微循环灌注血管密度(PVD)测定值,热伤气阴证 $9.95 \pm 2.12 \text{ mm/mm}^2$,阴竭阳脱证 $7.24 \pm 3.11 \text{ mm/mm}^2$,热盛腑实证 $7.41 \pm 2.39 \text{ mm/mm}^2$,热伤营血证 $6.83 \pm 3.98 \text{ mm/mm}^2$,与热伤气阴证相比,其他证型组PVD下降有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 不同中医证型脓毒性休克患者微循环改变各异,灌注血管密度可以作为热伤气阴证及阴竭阳脱证辨证分型的辅助指标。

关键词 中医证型 脓毒性休克 微循环

Microcirculation Changes of Different TCM Syndrome Types In Patients with Septic Shock. Liu Jingfeng, Zhao Mengya, Duan Meili, Bai Jie, Li Ang, Zhang Shuwen. Department of Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective To investigate sublingual microcirculation changes of different TCM syndrome types in patients with septic shock. **Methods** Totally 61 patients with septic shock were collected from Critical Care Medicine of Bei Jing Friendship Hospital from 2010 Feb to 2011 Sep and were divided into the following groups: heat impairing Qi - Yin syndrome ($n = 20$), exhausted Yin and Yang syndrome ($n = 20$), excessive heat and obstructed FU - organ syndrome ($n = 10$) and heat impairing blood ($n = 11$). Sublingual microcirculation image was collected by using of sidestream dark - field (SDF) imaging equipment. **Results** The perfused vessel density (PVD) of different TCM syndrome types were $9.95 \pm 2.12 \text{ mm/mm}^2$ in heat impairing Qi - Yin syndrome, $7.24 \pm 3.11 \text{ mm/mm}^2$ in exhausted Yin and Yang syndrome, $7.41 \pm 2.39 \text{ mm/mm}^2$ in excessive heat and obstructed FU - organ syndrome, $6.83 \pm 3.98 \text{ mm/mm}^2$ in heat impairing blood. Compared with heat impairing Qi - Yin syndrome, PVD of other groups decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Microcirculation changes of septic shock patients with different TCM syndrome types is different. PVD is helpful in syndrome differentiation of heat impairing Qi - Yin syndrome and exhausted Yin and Yang syndrome.

Keywords Syndrome type of traditional Chinese Medicine; Septic shock; Sublingual microcirculation

脓毒症(sepsis)是现代医学发展过程中认识的一个临床综合征,并非严格意义上的疾病,根据临床特点,可归属于中医学伤寒、温病范畴^[1]。脓毒性休克是严重脓毒症时微循环障碍导致的组织细胞缺氧和器官功能障碍综合征,即便给予充分的液体复苏,微循环障碍并不能得到相应的改善^[2],病死率仍高达21%~28%^[3]。对于脓毒性休克的发病机制已有很多临床和基础研究,但仍未被完全阐明^[4]。国内学者逐渐开展了中西医结合诊治脓毒症及脓毒性休克工作,并取得了一定进展,通过现代医学手段认识脓毒性休克病理生理机制并进行辨证论治已经成

为建立脓毒症中西医结合诊治体系的重要组成部分^[1]。目前针对脓毒性休克治疗仍以微循环改善为目标,侧流暗视野成像(side - stream dark field imaging, SDF)技术具有无创、便捷、直观的特点,其有效性已被多个研究所证实^[5,6]。本研究通过SDF技术直接观察舌下微循环改变探讨脓毒性休克不同中医证型病理、生理变化特点。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院重症医学科2010年2月~2011年9月收治的脓毒性休克患者61例,其中,男性37例,女性24例。热伤气阴组20例,男性11例,女性9例,患者平均年龄 62.74 ± 15.57 岁;阴竭阳脱组20例,男性13例,女性7例,患者平均年龄 66.35 ± 13.26 岁;热伤营血组11例,男性7例,女性4例,患者平均年龄 60.64 ± 17.61 岁;热盛腑实组10例,男性6例,女性4例,患者平均年龄 69.20 ± 17.80 岁。

2. 诊断标准:(1)西医诊断标准:采用2008年SSC指

基金项目:首都医学发展基金资助项目(SF-2009-II-14)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科(刘景峰、赵梦雅、段美丽、李昂、张淑文),中医科(白杰)

通讯作者:段美丽,电子信箱:beauty9659@hotmail.com

南^[7]制定的脓毒性休克标准:重症脓毒症导致的低血压(收缩压 < 90mmHg、平均动脉压 < 70mmHg,或成人收缩压下降 > 40mmHg,或按年龄下降 > 2 个标准差)经液体复苏不能改善。(2)中医辨证标准:采取 1982 年中华医学会和中国中西医结合委员会制定的脓毒性休克中医辨证分型标准。热伤气阴组(拟似轻度休克):精神淡漠、语音低微、气短自汗、唇甲发绀、四肢逆冷、口干喜饮、小便短赤、舌质发红、苔黄少津、脉象细数;阴竭阳脱组(拟似重度休克):神志恍惚、气促息微、四肢厥冷、身出冷汗、舌卷囊缩、舌绛苔燥、脉微欲绝;热伤营血组(拟似弥散性血管内凝血):精神淡漠、语音低微、唇甲发绀、四末不温、发斑出血、舌紫暗或有瘀斑、脉象细数;热盛腑实证(拟似急性呼吸窘迫综合症):壮热面赤、烦躁不安、腹满便结、气息粗急、口干喜饮、小便短赤、舌苔黄燥、舌质绛红、脉象细数或浮大而数。

3. 纳入标准:符合脓毒性休克标准的患者。
4. 排除标准:年龄 < 18 岁的患者;长期服用免疫抑制剂的患者;恶性肿瘤晚期;获得性免疫缺陷症患者;口腔内严重出血的患者;妊娠期患者。
5. 分组方法:按 1982 年中华医学会和中国中西医结合委员会制定的脓毒性休克中医辨证分型标准进行辨证分型,同一证型分为一组。

表 1 各组脓毒性休克患者舌下微循环变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TVD (mm/mm ²)	PVD (mm/mm ²)	PPV (%)	MFI
热伤气阴组	20	8.50 ± 2.05	9.95 ± 2.12 *	81.45 ± 7.49	1.87 ± 0.87
阴竭阳脱组	20	6.12 ± 2.08	7.24 ± 3.11	47.45 ± 20.58	1.43 ± 0.69 *
热盛腑实证	10	5.82 ± 2.54	7.41 ± 2.39	51.25 ± 13.34	1.28 ± 0.63
热伤营血组	11	6.82 ± 1.71	6.83 ± 3.98	54.57 ± 18.19 *	1.68 ± 0.71

与热伤气阴组相比,* P < 0.05

讨 论

《内经》有“少火生气、壮火食气”的论述,重度脓毒症的高热阶段必然损伤正气,临床出现气短乏力,动则喘促加重,脉虚弱数等症,气虚进一步发展,必损及阳,久之则阴阳俱伤。现代医学研究证实,微循环障碍是脓毒性休克重要病理生理机制之一。脓毒性休克时,微循环功能血管血流停滞,动静脉短路大量开放,使得微循环改变不同于其他类型休克^[9]。休克早期,有效循环血容量不足,微循环灌注下降,即微循环缺血期。可以通过机体交感神经兴奋代偿机制表现为脉象细数,血压可正常,小便短赤、舌质发红,苔黄少津,外周血管收缩导致四肢厥冷。这一期与热伤气阴证相类似,微循环单位内部分血管血流异常增高,部分血流发生减慢,体现了脓毒性休克微循环不均质性特点^[10]。如果持续有效循环血容量不足未得到纠正,代谢产物在微循环单位聚集导致微循环血管处于扩张状态,微循环血液流速明显下降,即进

6. 微循环指标测定方法:采用侧流暗视野仪器(MicroScan公司,荷兰)采集舌下微循环图像,分别取舌下左、中、右 3 个不同部位采集稳定、清晰的微血管图像至少 20s,经图像转换器(MicroScan 公司,荷兰)将图像存入图像分析电脑(Dell studio 1558,Dell 公司),采用 AVA3.0(Automated Vascular Analysis)分析软件进行舌下微循环图像的半定量分析^[8]。通过目测判断每个象限(4 个象限)红细胞流速,分为无流动、间断流动、缓慢流动和持续流动。血管内径分为小血管 10 ~ 25μm,中血管 26 ~ 50μm,大血管 51 ~ 100μm。计算总血管密度(total of perfused density,TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density,PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels,PPV)、微血管流动指数(microvascular flow index,MFI)。

7. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,P < 0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

不同中医证型脓毒性休克患者舌下微循环指标(表 1)。与热伤气阴证型组相比,其他各证型组患者舌下微循环指标灌注血管密度均明显下降,差异有统计学意义(P < 0.05)。

入微循环淤血期。持续脏器灌注不足出现气促息微、身出冷汗、舌卷囊缩、舌绛苔燥、神志恍惚、四肢厥冷、脉微欲绝、唇甲发绀。此期类似阴竭阳脱证表现,系毒热内陷、耗气伤阴,气血运行失调导致阴阳之气骤然不相顺接,终至真阴衰竭乃至阳气暴脱,从临床角度拟似重症休克,为疾病发展至极危重阶段的表现。脓毒性休克时外周血管阻力下降,通过补液使得心输出量相对正常,发热可以出现壮热面赤,脉象细数或浮大而数,四肢末梢温暖。此与热毒犯肺,肺失宣发肃降,肺与大肠相表里,致使大量毒邪积聚于肠道中,使肠道损伤,临床类似热盛腑实证。脓毒症时炎症因子激活及休克导致炎症因子进一步释放继而出现多器官功能障碍,累及凝血系统时,表现为发斑出血,舌紫暗或有瘀斑,即进入弥散性血管内凝血期。临床类似于热伤营血证,系毒热直犯营血、动血耗血,甚至出血,皮肤斑疹等,是温热病发展最深重的阶段。此期微循环血流明显受损,微循环障碍明显且有出血倾向。

本研究提示脓毒性休克不同中医证型具有不同的微循环改变特点,热伤气阴证微循环轻度障碍,具有相对较高灌注血管密度及微血管血流速度;阴竭阳脱证时微循环内部血流明显减慢,灌注血管密度明显减少;热伤营血证微循环血流瘀滞明显,而热盛腑实证微循环改变往往表现为上述情况的重叠。但通过计算微循环灌注血管密度、灌注血管比例、血管流动指数及总血管密度可以定量地反映病情由轻及重的衍变趋势。研究发现脓毒性休克证型由轻及重衍变时,灌注血管密度(PVD)改变明显,可以作为热伤气阴证及阴竭阳脱证辩证分型的参考指标。

因此,观察不同证型脓毒性休克患者微循环改变,有利于识别证型的衍变及疾病的不同阶段,有助于判断患者预后及患者对临床治疗的反映情况,从而指导临床医生制定相应的治疗方案。

参考文献

- 1 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医, 2007, 26(4): 198-200
- 2 Salgado DR, He X, Su F, *et al.* Sublingual microcirculatory effects of enalaprilat in an ovine model of septic shock[J]. Shock, 2011, 35(6): 542-549
- 3 Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, *et al.* Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings[J]. Chest, 2006, 130: 1579-1595

- 4 吴新民, 张生锁, 张熙哲, 等. 感染性休克中 NO 与 CO 对肺循环和血管外肺水的作用[J]. 医学研究通讯, 2005, 34(1): 30
- 5 Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, *et al.* Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation[J]. J Appl Physiol, 2001, 91: 74-78
- 6 Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, *et al.* Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation[J]. Opt Express, 2007, 15: 15101-15114
- 7 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2008, 36: 296-327
- 8 Boerma EC, Mathura KR, Van der Voort PHJ, *et al.* Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study[J]. Critical Care, 2005, 9: R601-R606
- 9 Ferrari M, Jung C, Lauten A, *et al.* Evaluation of microcirculatory disorders in shock patients[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2011, 136(19): 1009-1013
- 10 Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, *et al.* Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival[J]. Ann Emerg Med, 2007, 49(1): 88-98, e1-e2

(收稿日期: 2013-02-04)

(修回日期: 2013-03-18)

SD 大鼠角朊细胞分离培养及鉴定

杨亚冬 张文元 李颖 房国坚 张科技

摘要 **目的** 探讨 SD 大鼠角朊细胞的分离培养技术并鉴定, 观察细胞生长情况。**方法** 采用中性蛋白酶(Dispase II)和胰蛋白酶分离角朊细胞, 加入含有 10% 胎牛血清的角质化细胞专用培养基(keratinocyte serum free, K-SFM)培养。用免疫组化法和反转录聚合酶链反应(RT-PCR)法进行鉴定。**结果** 角朊细胞生长缓慢, 原代培养第 5 天开始出现细胞克隆, 核大而圆, 培养 11 天连成片, 培养 24 天长满单层, 细胞传代培养比较困难, 很难贴壁, 经摸索在培养第 15 天, 细胞长满 80% 左右时即可传代, 但一般传 3 代后就不能再传。大鼠角朊细胞角蛋白 19(cytokeratin 19, CK19)染色, 细胞质呈棕褐色, 提示培养的细胞 CK19 阳性。大鼠角朊细胞标志 RT-PCR 检测整合素 $\beta 1$ 、CK14(cytokeratin 14)、CK10(cytokeratin 10)的 mRNA 表达均阳性。**结论** 用两种酶分离获得的大鼠角朊细胞活性好, 降低成纤维细胞污染, 用 K-SFM 培养基培养的细胞经鉴定具有角朊细胞特性, 为皮肤组织工程的研究提供良好的种子细胞方面的实验数据。

关键词 角朊细胞 CK19 CK10 CK14 整合素 $\beta 1$ RT-PCR

Cultivation and Identification of Epidermal Keratinocytes from the Skin of Newborn Sprague Dawley Rats. Yang Yadong, Zhang Wenyan, Li Ying, *et al.* Institute of Bioengineering, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To investigate the cultivation and identification of epidermal keratinocytes from newborn SD rats skin, and to

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y2090404); 浙江省医药卫生科学研究计划项目(2011KYA001)

作者单位: 310013 杭州, 浙江省医学科学院生物工程研究所

通讯作者: 杨亚冬, 电子信箱: yangyd76@163.com