

# “SARS”治疗应加强自由基损伤防治

赵金垣<sup>1</sup>, 唐朝枢<sup>2</sup>, 刘亚宁<sup>3</sup>, 吴元德<sup>4</sup>, 翟所迪<sup>5</sup>, 刘凯勋<sup>6</sup>

(1. 北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 北京大学医学部生理系; 3. 中国人民解放军空军总医院临床实验科; 4. 协和医科大学基础医学院; 5. 北京大学第三医院药剂科; 6. 上海围城自由基生物工程研究所)

SARS (severe acute respiratory syndrome) ——严重急性呼吸综合征, 亦称“传染性非典型肺炎”——infectious atypical pneumonia, 强烈的传染性, 使其在数月时间已席卷全球 30 余个国家和地区, 患病人数逾万; 2003 年 4 月 16 日, WHO 正式宣布其病原为冠状病毒属 (coronavirus) 的新毒株, 并将之命名为 SARS 病毒<sup>[1]</sup>。目前虽采取远比其他病毒感染更为全面的对症支持措施, 死亡率仍居高不下, WHO 估计会超过 15%, 我国调查报告数字为 3.7%~13.2%, 香港地区 60 岁以上患者病死亡率高达 43%<sup>[2]</sup>, 提示在临床治疗上仍有值得商榷改进之处, 并需随时更新, 方能更有效地控制病情。

## 1 SARS 的病理学特点

SARS 病人的肺活检或尸检结果均明确显示, SARS 的实质虽是急性肺损伤 (ALI, acute lung injury), 但与一般病毒引起的间质性肺炎 (亦称非典型肺炎) 明显不同, 肺内病变颇似 ARDS (急性呼吸窘迫综合征), 包括肺血管内皮损伤、透明膜形成、单核细胞浸润、肺泡内出现纤维索性粘性渗出液等, 纤维化亦更广泛严重<sup>[3~5]</sup>, 且疾病早期即可见此种弥漫性肺损害; 这些病理特点却与百草枯等化学中毒性肺损伤极为相似。

现代生物科学进展已经证实, 炎症损伤的分子机制即是自由基反应<sup>[6]</sup>: 被免疫反应激活的免疫细胞大量摄氧导致“呼吸爆发 (respiratory burst)”后, 会生成大量氧自由基 (主要为超氧阴离子), 后者在杀灭外来微生物的同时亦会引起局部组织脂质过氧化而造成损伤; 炎症反应愈强烈, 氧自由基生成愈多, 组织损伤亦愈严重。

## 2 当前 SARS 治疗策略的评析

目前医学科学的发展水平, 尚难在短期内做到消灭或灭活侵入的病毒以消除炎症, 各种抗病毒药物 (ribavirin, kalettra 等) 疗效均不明显, 且有明显副作用<sup>[7]</sup>, 故正确的治疗策略应是尽早清除炎症反应的后果; 亦即 SARS 治疗的重点, 应放在及时清除炎症反应所产生的大量自由基, 并尽早防治此种损伤所诱发的 ARDS 及其引起的广泛肺纤维化上<sup>[8]</sup>。目前的治疗策略, 似存在以下疏漏。

### 2.1 缺乏肺损伤的“源头干预”

根据前述 SARS 的病理学特点, 早期清除自由基应是有效防止或减轻 ALI 及向 ARDS 转化、降低病死率的早期关键措

施。但目前的方案似完全缺乏此项早期干预, 致使疾病初期的治疗即发生滞后, 亦进而导致后期治疗的被动。因为此一治疗延搁会使 SARS 引起的 ALI 得以顺利进展, 造成 ARDS 发生率大幅攀升; 一旦进展至 ARDS, 由于肺循环微血栓形成、肺内严重动静脉分流及广泛纤维化, 治疗极为困难, 死亡率迄今仍在 50% 以上<sup>[9,10]</sup>, 这可能也是目前 SARS 病人死亡率较高的重要原因之一。

### 2.2 糖皮质激素使用欠妥

SARS 的近期研究表明, SARS 病毒侵入机体后, 其发病过程可大致分为“侵入复制 (invasion and replication)”、“过度免疫应答 (hyperactive immune)”及“肺损伤 (lung injury)”三期<sup>[11]</sup>, 各期进展时间均约一周<sup>[12]</sup>; 临床统计资料显示<sup>[2]</sup>, SARS 的潜伏期为 6~4 天, 似与病毒复制期基本相符。故目前的治疗方案多依此时间表展开: 入院初期 (第一周) 治疗重点主要放在阻遏病毒复制上<sup>[7,11,13,14]</sup>, 激素则主要用于抗肺损伤及肺纤维化, 故应用多滞后。实际上, 大量复制的病毒一旦诱发机体免疫反应, 肺脏作为体内面积最大、结构最为简单的内皮细胞网, 亦理所当然地成为此种反应的最敏感部位而立即启动损伤过程, SARS 病人肺活检及 X 线胸片检查均已证实此点<sup>[13~15]</sup>。将“免疫应答”和“肺损伤”机械地看作 SARS 病程的两个阶段, 分别治疗处理, 显然不妥, 因又丧失了治疗先机, 再次造成治疗延误。此外, 激素使用剂量亦偏低 [methylprednisolone 一般剂量仅 3 mg/(kg·d), 最大剂量仅 500 mg/d]<sup>[7,13,14]</sup>。有报告认为糖皮质激素对 SARS 效果不佳, 对重症病人无效, 甚至会引起各种严重并发症, 此虽反映了实际所见, 但并未细致分析使用的时间、剂量、疗程, 致有此不公结论。

### 2.3 肺损伤治疗策略偏颇

由于 SARS 的重要病理学改变尚包括肺毛细血管内皮细胞损伤、微血栓形成等, 若病变广泛则必然导致肺内动-静脉分流, 从而严重损害肺的氧合功能, 造成吸氧也难以纠正的低氧血症, 并成为导致死亡的主要原因。要想纠正 SARS 病人的低氧血症, 除病因治疗、维持正常通气外, 还必须改善其循环功能<sup>[7]</sup>。目前方案完全忽略肺循环在维持呼吸功能中的重要作用, 仅从改善通气的角度考虑 ARDS 的治疗, 不能不认为是一重大策略性失误。

对病程已进展至 ARDS, 出现明显肺纤维化的重症病人, 试图依靠人工通气、提高吸入气氧张力来改善低氧血症, 是难以实现的。因在肺循环障碍、肺内动静脉分流状况未得纠正时, 上述措施很难奏效, 反可能因持续给予高张氧而加剧

收稿日期: 2003-06-06

作者简介: 赵金垣 (1942—), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究中心主任, 主要研究方向为中毒的分子机制及其对策。

肺损伤, 促进SARS病情进展及死亡发生。

### 3 有关SARS治疗的商榷

由于目前SARS的动物疾病模型尚未建立, 实验研究难以进行, 故临床治疗还宜针对疾病主要环节采取综合措施。建议将“预防性治疗”概念引入SARS的治疗, 在目前治疗方案基础上加强“源头”治理, 即对SARS可能出现的病变或后果进行提前干预, 避免“围堵式”滞后被动作法, 具体如下。

3.1 强化抗自由基损伤措施, 尽早投用自由基清除剂, 以有效阻遏ALI进程, 降低ARDS发生率及肺纤维化程度, 彻底改善SARS预后。

建议在病程早期出现“流感”症状时, 即开始投用抗自由基药物。常用药物如Vit C(口服、静脉滴注皆可, 每日不小于1g)、Vit E(口服, 10~15mg, 3次/日)、还原型谷胱甘肽(商品名“古拉定”, 静脉滴注, 0.6~1.2g, 2次/日)、乙酰半胱氨酸(口服, 0.6g, 3次/日)、辅酶Q<sub>10</sub>(口服, 20mg, 3次/日)、复合辅酶(商品名“贝科能”, 含CoI、CoA、ATP、还原型谷胱甘肽等, 可2ml静脉滴注, 2次/日)、甘露醇(正常速度静脉滴注, 250ml, 2次/日)、参麦注射液(50ml静脉滴注, 2次/日)等。钟南山院士提倡使用清热解毒类中药<sup>19</sup>, 此类药物除有抗病毒、清热作用外, 因含有丰富的植物黄酮类、多酚类化合物, 故也具有良好清除自由基的功能, 可与上述自由基清除剂配伍使用。

此类药物副作用较少, 亦不影响其他治疗, 可列为SARS病人(包括可疑病人)早期常规治疗, 亦可用作接触人群的预防性措施。但使用宜早, 过晚则失去使用价值。

3.2 积极使用糖皮质激素。该制剂可明显抑制自由基生成, 并是很强的免疫抑制剂, 具有切实的抗损伤、抗纤维化作用。

建议确诊病人一旦无明显诱因出现呼吸频速(如>28次/分), 或氧合指数减低(如<400), 或X线胸片显示肺纹理增粗紊乱伴肺门扩大、肺内出现阴影等情况, 或持续(>48h)高热(>38.5℃)等即应使用糖皮质激素。此标准比目前推荐使用激素的时间有较大提前量, 因而亦可望有更可靠的效果。

使用宜早, 用量要充足, 应有冲击剂量, 避免由小剂量向大剂量递增, 使用时间亦不宜长<sup>[16, 17]</sup>。广东钟南山院士最早提倡此糖皮质激素使用原则, 该地区SARS的死亡率可望成为全球最低。可视病情严重程度投用不同剂量, 如甲基强的松龙的首日剂量可为600~1000mg(静脉注射)——首次冲击剂量应达200~350mg, 余量分3~4次给予; 以后逐日减半, 5日后停药, 无须迁延。如无效, 即便延长用药, 亦仍然不起作用, 反会徒增其不良作用。

3.3 认真改善肺内微循环。只有减轻肺内动-静脉分流状况, 才能有效改善低氧血症, 改善病情, 故对较重的SARS病人, 应予扩张肺血管及抗凝溶栓治疗, 如低分子右旋糖酐(500ml静脉滴注, 1次/日)、钙通透阻滞剂(如西比林10mg, 1次/日)、川芎嗪(80mg静脉滴注)等, 并鼓励病人饮水。

此外, 还应切实注意合理用氧。一味提高吸入氧浓度反

会引起“氧中毒”, 突显氧气的“双刃剑”作用, 加重肺损伤。因此, SARS病人应避免长时间给予高浓度氧(>60%), 机械通气亦尽量以无创通气为主; 通气仅是应付低氧血症必要的支持手段, 而不能视为治疗SARS的主要依赖措施。

以上建议实为引“玉”之“砖”, 旨在唤起研讨的热情。希望全国同道各抒己见, 共同切磋, 若能因此使SARS的治疗得有点滴提升, 则幸莫大焉!

### 参考文献:

- [1] Coronavirus never before seen in human is the cause of SARS [Z/EB]. April 16, 2003, available at <http://www.who.int/csr/sarschive/>
- [2] Donnelly CA, Ghani AG, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J/OL]. The Lancet. Published online. 2003, May 7.
- [3] Yeung MC, Yu WC. Outbreak of SARS in Hong Kong special administrative region: case report [J]. BMJ, 2003, 326: 850.
- [4] Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of SARS in Hong Kong [J]. The New England Journal of Medicine. 2003, April 7: SUNG 1-9.
- [5] Nicholls JM, Poon LM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal SARS [J/OL]. The Lancet. Published online. 2003, May 16.
- [6] Wallace KB. Free Radical Toxicology [Z]. Washington: Taylor & Francis. 1997. 47-113, 175-322.
- [7] So LK, Lau AG, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome [N/EB]. Lancet, 2003, may 10. [www.theLancet.com](http://www.theLancet.com)
- [8] 赵金垣. ARDS的临床治疗进展 [J]. 职业卫生与应急救援, 1996, 14(3): 21-24.
- [9] Michael A. Matthay. Acute Lung Injury [J]. Chest, 1999, 116(1 Suppl): 119s-126s.
- [10] Souhani Ao, Pieroni R. Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Update [J]. South Med J, 1999, 92(5): 450-457.
- [11] 李黔, 李鹏飞, 张鹏, 等. SARS的临床和治疗进展 [J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(supplement): 113-117.
- [12] 香港卫生署. 严重急性呼吸系统综合征临床治疗经验记者会谈话内容 [Z/EB]. May 10, 2003. <http://sc.info.gov.hk/gb/www.info.gov.hk/gia/general/200305/10/0510213.htm>.
- [13] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcome of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area [J]. JAMA, 2003, 289: 1-9.
- [14] Loletta K-YSo, Arthur CWLau, Loletta YCYam, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet, 2003, 361: 1615-1617.
- [15] Radiological appearance of recent cases of atypical pneumonia in Hong Kong [Z/EB]. May 15, 2003, available at [http://www.droid.cuhk.edu.hk/web/atypical\\_pneumonia/atypical\\_pneumonia.htm](http://www.droid.cuhk.edu.hk/web/atypical_pneumonia/atypical_pneumonia.htm).
- [16] 田晓清. 钟南山报告SARS临床诊治现状 [N/EB]. 中国医学论坛报, April 29, 2003, available at <http://www.cmt.com.cn/article/030424/a0304240101.htm>
- [17] 王广发, 徐小元. SARS诊断与治疗中有关问题的思考 [J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(supplement): 2-4.