

方向明：书写外科脓毒症麻醉救治“中国方案”

● 本报记者 张思玮

脓毒症救治是一个世界性医学难题。

最新数据表明，全球每年大约有5000万新发脓症患者，病死率高达20%以上，脓毒症已经成为仅次于高血压、糖尿病的第三大术前常见合并症。患者一旦并发脓毒症，住院时间将延长2倍以上。

20世纪八九十年代，即使在医学技术领先的欧美发达国家，脓毒症死亡率都居高不下。当时中国医疗条件有限，效果更不理想。

为此，世界卫生组织(WHO)向各国政府发出“优先加强脓毒症的预防、诊断和治疗”的特别呼吁，却还是鲜有“良方”。

“我们一定会攻克它！”作为国内麻醉学科的带头人之一、浙江大学医学院教授方向明团队经过近30年研究，聚焦外科脓毒症等急危重症麻醉救治的核心技术创新、基础研究和临床转化，创立了围术期救治关键技术，已成功救治数万患者，同时倾力培养优秀青年医生和杰出青年人才，为国家医学事业发展注入新动能。

确立外科脓毒症发病的原始创新理论

在20世纪90年代末，方向明从德国留学归来后就组建了团队，主攻方向便是脓毒症。在当时，业界普遍认为病原菌感染通过Toll样受体促发炎症反应失衡是脓毒症发病的关键。团队经过严谨的科学研究，探寻不同于以往的脓毒症发病机制，终于发现了脓毒症发病的关键所在——内源性危险分子和非Toll样受体通路。

“内源性危险分子正常状态下通常是在细胞内的，在应激状态下就会大量释放出来。”方向明在接受《医学科学报》采访时表示，在外科脓症患者中，手术打击、麻醉操作和有创操作等各类刺激可诱发大量的内源性危险分子的释放，这些危险分子通过与非Toll样受体结合，一方面能影响巨噬细胞的吞噬和杀菌功能；另一方面攻击血管内皮细胞等，破坏微循环的内皮屏障，引起组织器官的损伤，加重脓毒症的恶化。

这一发现直击器官衰竭、细菌耐药

这两大脓毒症死因，被学术界称为脓毒症发病的“DAMP/non-TLRs”新学说。方向明团队应邀在Curr Opin Crit Care撰文，在世界麻醉医师大会、欧洲麻醉年会等作专题报告，为临床诊治提供新思路和新手段。

研究发现，受机体微环境和不同刺激的影响，巨噬细胞具有可塑性而表现出不同的表型，以维持促炎与抑炎的平衡。而随着单细胞测序、谱系追踪和基因编辑技术等快速发展，研究发现巨噬细胞由不同来源和不同功能的亚群组成，发挥维持组织稳态和修复损伤组织的作用。方向明于2013年首次发表了关于重要非Toll样受体——髓系细胞触发受体2对脓毒症的保护作用的研究。

历时十年，该团队全新揭示组织常驻TREM2高表达巨噬细胞是维持器官正常功能的重要组成部分，阐明其通过异噬功能重塑实质细胞线粒体网络、促进衰竭器官代谢复苏的机制，并率先采用TREM2高表达巨噬细胞移植治疗脓毒症心肺等器官损伤，疗效显著。Nat Metab 同期刊发专题述评高度评价“TREM2高表达巨噬细胞是脓症患者器官保护的新策略”。

研发急重症麻醉救治的临床核心技术

基础研究突破为临床提供了新的思路和可能。方向明长期工作在临床一线，积极开展临床多中心研究，推动科研创新，反哺临床诊治。首次开展我国多中心脓毒症临床流行病学研究，发现了脓毒症的主要病原菌为革兰氏阴性菌、呼吸和循环两大系统的损伤是独立死亡危险因素、脓毒症存活患者远期生活质量明显下降等关键要素，揭示我国外科脓毒症的临床特征，为医疗资源的优化配置提供重要依据。

以此为基础，她领衔国内麻醉学界联合欧洲麻醉学会完成首个覆盖全球六大洲27个国家的围手术期多中心研究——国际外科术后预后研究(ISOS)，成果被Lancet等期刊正面引用。

随后，团队对循环和呼吸系统等围术期脓毒症致患者死亡的关键环节进行各个击破，创立围术期脓毒症麻醉

救治的多项核心技术。针对“如何维持脓毒症手术患者麻醉期间的循环稳定”的国际难题，团队从“大循环至微循环的精准麻醉”的理念入手，创建以小剂量、递进式、个体化麻醉和精准容量管理为核心的滴定式麻醉诱导和复合麻醉方案，确保循环稳定，改善组织灌注。针对“脓毒症等急危重症手术患者因为麻醉、肌松、饱胃导致返流误吸的高风险，传统的胃管置入、环状软骨压迫等从根本上解决不了”这一技术瓶颈，提出并实施了侧卧位可视化气管插管技术，极大降低了吸入性肺炎发生率和反流误吸所致肺损伤。

进一步，研究团队将该技术拓展应用于多发伤、大出血等急重症手术患者的麻醉救治，并推广至全国29个省区市。依托创建的救治技术，团队领衔制定国际首个脓毒症麻醉救治专家共识，被美国麻醉医师协会ASA采纳和推荐，成为国际同行眼中的“中国方案”。核心技术在全国45家医院推广应用，使脓毒症住院死亡率从29.0%降至19.3%，显著提升了麻醉学科对脓毒症等急重症手术患者的救治能力。

推动围术期感染防控成果转化

脓症患者常伴有严重感染，围手术期极易造成麻醉机/呼吸机内回路污染，导致患者之间的交叉感染，是院内感染的主要原因之一。

方向明以人体内源性抗菌肽—防御素HD5-myr，结构稳定、生物相容性佳，不仅对临床常见细菌有更强的杀灭作用，而且对MRSA等耐药菌具有强效杀灭作用，被国际同行誉为“革命性的药物设计理念”。接下来，她的团队引入连续电解工艺，成功制备高纯度的医用高分子聚乙烯醇(PVA)，并应用钛酸酯交联剂，使HD5-myr与PVA均匀偶联，成功创制新型纳米防御素纤维材料，既保障了材料的安全性，又保留了HD5-myr稳定强效的杀菌作用。

国际机构SGS对该材料性能的鉴定结果显示，对革兰氏阳性和阴性细菌、真菌等抑菌率超过99%，远高于国



名医简介

方向明：长江学者特聘教授，国家杰青获得者。现任浙大一院总部麻醉科主任、浙江大学医学院副院长、中国医师协会麻醉学医师分会副会长、中华医学会麻醉学分会副主委。围绕脓毒症等急重症患者麻醉救治开展系列研究，成果发表于Nat Metab、PNAS、JCI等期刊，获国家科技进步奖二等奖2项。

家标准规定。这项突破，实现了呼吸过滤器生物+物理双功能的迭代升级，有效减少麻醉机呼吸回路污染，为围术期感染防治提供了新手段。

鉴于其在围手术期脓毒症的麻醉救治领域的突出成果，方向明荣获国家科技进步奖二等奖2项、第七届中国女医师协会五洲女子科技奖、TWAS-TWOWS亚洲青年女科学家医学奖等。

方向明三十余载科研创新之路，可归纳为三句话：第一，重视麻醉学科原始理论的提出；第二，在临床治疗中，重视标准和指南的建立，向世界展示麻醉治疗的“中国方案”；第三，加快理论成果的产品转化。

“医学科研成果放在纸面只是冷冰冰的图文，但应用到临床中，拯救的却是千万人的性命。未来，我们麻醉救治核心技术和研发成果还将在广西、贵州、新疆等边远地区和‘一带一路’国家推广应用，促进医疗资源均质化发展，推动外科脓毒症等急重症麻醉救治水平的整体提升。”方向明说。