

乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭细菌感染 临床特点及中医证候回顾性分析

陈斌^{1*}, 张丽², 彭杰¹, 王若宇¹, 周意¹, 朱文芳¹, 张涛¹

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] **目的:** 通过对乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者进行回顾性研究, 阐述 HBV-ACLF 并发细菌感染的临床特点、中医证候分布特征, 从而为中医药诊治 HBV-ACLF 继发细菌感染提供相应的理论依据。**方法:** 采用病例回顾性的流行病学调查研究方法, 制定统一的慢加急性肝衰竭患者的信息采集表。按照纳入标准和排除标准收集了 307 例于湖南中医药大学第一附属医院肝病研究所住院的 HBV-ACLF 患者的临床资料, 从中筛选出主要的中医症状体征及中医证候。然后按照有无合并细菌感染分为合并细菌感染组与未合并细菌感染组, 比较两组的主要中医症状体征及中医证候的分布特征, 从而得出 HBV-ACLF 并发细菌感染的中医证候分布特征。**结果:** 与未合并细菌感染患者比, 合并细菌感染患者腹胀、便溏、舌质紫暗、腹露青筋、皮下瘀斑瘀点、舌边齿痕明显增多; 与合并细菌感染患者比, 未合并细菌感染患者主要表现为身目鲜黄、舌苔黄腻、口干明显增多 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。合并细菌感染患者主要表现以兼夹证候为主 (93.6%), 且多兼夹脾虚证 (81.6%); 而未合并细菌感染患者以单一证候为主 (53.5%), 且多为湿热证 (51.9%); 合并细菌感染患者的兼夹证候中又以虚实夹杂证为主 (94.4%), 且明显高于未合并细菌感染患者的虚实夹杂证 (58.9%)。**结论:** HBV-ACLF 未合并细菌感染患者以湿热症状体征为主, 随着合并细菌感染后, 脾虚血瘀症状体征逐渐加重; HBV-ACLF 并细菌感染患者以脾虚血瘀兼夹证候为主, 而未合并细菌感染患者以湿热单一证候为主。

[关键词] 慢加急性肝衰竭; 细菌感染; 中医证候

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0039-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20200224

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191008.1803.007.html>

[网络出版时间] 2019-10-09 08:50

Retrospective Study of Clinical Features and Traditional Chinese Medicine Syndrome Characteristics on HBV-ACLF Patients with Bacterial Infection

CHEN Bin^{1*}, ZHANG Li², PENG Jie¹, WANG Ruo-yu¹, ZHOU Yi¹, ZHU Wen-fang¹, ZHANG Tao¹

(1. *The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;*

2. *Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China*)

[Abstract] **Objective:** Through the retrospective study of Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) patients, the clinical features and the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome distribution of HBV-ACLF complicated with bacterial infection were preliminarily expounded, so as to provide the corresponding theoretical basis for the diagnosis and treatment of HBV-ACLF secondary bacterial infection. **Method:** A unified data collection form for patients with slow plus acute liver failure was designed by the retrospective epidemiological investigation method. The clinical data of 307 patients with HBV-ACLF who were hospitalized at the Hepatology Institute of the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine were collected in strict accordance with the inclusion and exclusion standards, and the main symptoms and the TCM

[收稿日期] 20190621(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673959);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目

[通信作者] * 陈斌, 博士, 主任医师, 从事中医药防治肝病研究, E-mail: chenbin0410@126.com

symptoms were screened. Then, according to whether or not there was a bacterial infection, the patients were divided into a combined bacterial infection group and a non-combined bacterial infection group. The distribution characteristics of the main symptoms and the TCM symptoms in two groups were compared, and the distribution characteristics of TCM symptoms of HBV-ACLF with bacterial infection were obtained. **Result:** Compared with patients with uncombined bacterial infection, patients with combined bacterial infection had significantly increased abdominal distension, puffiness, purple and dark tongue color, abdominal varicose tendons, subcutaneous stasis spots, and tooth marks on the side of the tongue. Compared with patients with combined bacterial infections, patients with uncombined bacterial infections mainly showed bright yellow head, yellow tongue coating, and significantly increased dry mouth ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The main symptoms of patients with combined bacterial infections was the combination of syndrome (93.6%), and more spleen deficiency syndrome (81.6%), patients with uncombined bacterial infections mainly suffered from a single syndrome (53.5%), which was mostly damp-heat syndrome (51.9%), patients of concurrent syndrome with combined bacterial infections mostly suffered from false and real syndrome (94.4%), which was significantly higher than those with uncombined bacterial infections (58.9%). **Conclusion:** The patients with HBV-ACLF without bacterial infection mainly suffered from damp-heat symptoms and signs. With the combination of bacterial infection, the symptoms and signs of spleen deficiency and blood stasis gradually worsened. HBV-ACLF patients with bacterial infection mainly suffered from spleen deficiency and blood stasis, while patients with unincorporated bacterial infection mainly suffered from the single damp-heat symptoms and signs.

[Key words] Hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure; bacterial infection; traditional Chinese medicine syndrome

慢加急性肝衰竭 (ACLF) 是在慢性肝病基础上, 近期发生急性肝脏损害^[1]。我国 80% 以上是由乙肝病毒 (HBV) 感染引起的, 具有较高的中短期死亡率^[2]。相关文献表明乙型肝炎相关性慢加急性肝衰 HBV-ACLF 患者肝细胞坏死, 单核-巨噬细胞和中性粒细胞功能下降, 细胞免疫功能缺陷或低下以及医源性侵入性操作等因素, 容易并发细菌感染, 肠道菌群移位的增加也是重要因素之一, 这种细菌易位和细菌数量增多是肝衰竭患者内源性感染的主要原因^[3]。其次继发感染率的高低不仅与临床特点相关, 与患者年龄、肝衰竭本身病情危重、住院时间较长均有明显关系。大量研究表明, 60% ~ 80% 肝衰竭患者继发腹腔、呼吸道、胆道、肠道、尿道等部位的细菌或真菌感染^[4]。HBV-ACLF 继发细菌感染引起的过度的炎症反应^[5]和全身氧化应激^[6]可加重肝衰竭, 细菌产生的内毒素介导的“内毒素-巨噬细胞-细胞因子风暴”又可直接损伤肝细胞^[7], 并容易诱发感染性休克、肝性脑病等严重并发症, 甚至导致死亡。有文献报道, 并发感染的 HBV-ACLF 患者的病死率高达 74.5%^[8]。HBV-ACLF 缺乏敏感性 & 特异性较高的诊断细菌感染方法, 将延长治疗时间, 甚至会失去治疗的机会。及早并准确地判断细菌感染对于肝衰竭的患者的诊疗及预后有着重要

意义^[9]。课题组在前期的研究中发现, HBV-ACLF 患者存在着肠道微生态的失衡。随着脾虚症状的加重, 双歧杆菌亦逐步减少, 血浆内毒素水平逐步增高, 肠道菌群失调更显著^[10], 而此时更容易发现患者发生细菌感染。课题组以往已经对 HBV-ACLF 的中医特征及演变规律进行了探索, 但是针对 HBV-ACLF 并细菌感染的特定患者群的中医证候特征、中医证型的分布及演变规律并没有相关文献报道。本研究通过对 307 例 HBV-ACLF 患者的住院资料进行回顾性研究, 初步阐述 HBV-ACLF 并发细菌感染的中医证候分布特征, 以补充和完善 HBV-ACLF 并细菌感染中医理论基础, 为 ACLF 并细菌感染的中医诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共筛选 HBV-ACLF 患者 307 例, 患者系 2013 年 1 月至 2019 年 6 月在湖南中医药大学第一附属医院肝病研究所住院患者。其中合并细菌感染共 178 份, 未合并细菌感染共 129 份。此次研究采用病例横断面调查, 随着患者病程的变化, 其中 56 例患者由未合并细菌感染发展至并发细菌感染后同时纳入合并细菌感染分析。

1.2 诊断标准

1.2.1 慢加急性肝衰竭的诊断标准 HBV-ACLF

诊断符合 2019 年《HBV 相关慢加急性肝衰竭中医系结合诊疗推荐意见》^[11], 指在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化基础上, 各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍未临床表现的综合征, 可出现肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征等并发症, 以及肝外器官功能衰竭。患者黄疸迅速加深血清 TBil $\geq 10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 有出血表现, PTA $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5)。

1.2.2 细菌感染的诊断标准 自发性细菌性腹膜炎参考中华医学会肝病分会制定的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南(2017)》^[12]; 肺部感染诊断参照《医院感染诊断标准》^[13]; 肠道感染参照《胃肠道感染》^[14]; 胆道感染参照《东京指南(2018)》对胆道感染的诊断标准; 泌尿道感染参照中华人民共和国卫生部《医院感染诊断标准》^[13]。

1.2.3 中医证候诊断标准 参照《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》^[15] 对中医证候的诊断标准, ① 湿热(发黄)证, 主证为目黄身黄, 色泽鲜明, 或见发热, 或身热不扬, 或皮肤发痒, 口干口苦, 溲赤便干; 次证为纳呆食少, 发热烦渴, 脘腹胀满, 头晕耳鸣; 舌象, 舌质红或绛, 舌苔黄腻; 脉象, 脉弦数或滑数。② 血瘀证, 主证为身目色黄而晦暗, 皮下瘀斑瘀点, 痛处不移, 拒按, 脘腹胀满; 次证为纳呆食少, 腹露青筋, 形体消瘦, 暖气, 大便黑或溏结不调; 舌象, 舌质紫暗或舌淡有瘀斑、瘀点, 舌下脉络迂曲; 脉象, 脉沉细或弦涩。③ 脾虚证, 主证为面目及肌肤发黄, 黄色较淡, 神疲乏力, 腹胀, 食后尤甚, 或有头晕目眩, 自汗, 精神疲乏, 纳差, 便溏; 次证为少气懒言, 口淡不渴, 恶心、呕吐, 小便黄; 舌象, 舌淡或舌质淡胖, 苔薄或厚腻, 边有齿痕; 脉象, 脉虚、脉滑濡或脉弦细。④ 气滞证, 主证为胸胁、脘腹等处胀闷窜痛, 胸闷, 喜太息, 情志抑郁, 易怒; 次证为纳呆食少, 臌闷暖气, 时有恶心、呕吐, 腹泻; 舌象, 舌象无异常, 舌苔薄腻; 脉象, 脉弦。⑤ 痰湿证, 主证为胸部痞闷, 身困神倦, 四肢乏力, 口不渴或呕恶纳呆, 腹胀便溏, 眩晕心悸, 肢重嗜卧; 次证为恶心呕吐, 或见头晕目眩, 手足软弱无力、走行不灵或握物不牢, 或见神识模糊或昏迷; 舌象, 舌淡胖, 苔滑腻; 脉象, 脉滑或缓弦滑。⑥ 热毒证, 主证为壮热, 心烦不宁, 或神昏谵语, 鼻衄便血, 肌肤斑疹; 次证为口干喜饮, 大便干; 舌象, 舌红, 苔黄, 脉弦滑数; 脉象, 脉弦滑数。⑦ 阴虚证, 主证为腰膝酸软、五心烦热, 头晕失眠, 口苦咽燥, 形体消瘦; 次证为纳差食少, 腹胀, 青筋暴露, 出血, 低热盗汗; 舌象, 舌红少苔或

无苔; 脉象, 脉细数。辨证要求, 凡具备 2 项主证, 有或无次证; 及具备 1 项主证, 2 项及 2 项以上次证, 同时舌脉相符者, 即可诊断该证型。

1.3 纳入标准 ① 符合西医诊断标准及中医辨证分型(由两名副主任中医师共同确定患者所属证型)标准者; ② 年龄 15 ~ 65 岁; ③ 前两周无微生物制剂(包括抗生素、活性益生菌、干扰素等)使用史; ④ 住院患者病历临床资料全面者。

1.4 排除标准 ① 合并其他病因(包括其他病毒感染, 酒精性, 药物性, 自身免疫性, Wilson 病等代谢性疾病)所导致的肝衰竭者; ② 在慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化基础上重叠感染其他肝炎病毒所致慢加急性(亚急性), 慢性肝衰竭者; ③ 已实施肝移植术者; ④ 合并原发性肝癌、其他肿瘤或真菌感染患者; ⑤ 服用免疫抑制剂的患者。

1.5 实验设计

1.5.1 实验分组 采用病例回顾性横断面调查研究, HBV-ACLF 患者分两组, 分别为合并细菌感染组与未合并细菌感染组。

1.5.2 调查内容 选择湿热、脾虚、血瘀、阴虚等中医辨证的主要症状体征, 如身目鲜黄、乏力、纳差、便溏、口干口苦、舌质紫暗、腹露青筋等作为主要调查条目。制定统一的慢加急性肝衰竭患者的信息采集表, 包括中医症状体征的四诊资料, 均为患者诊断为 HBV-ACLF 后各个观察时间段内的病历中记录的表现。

1.5.3 调查时间点 选取感染前(入院 0 周), 感染后为时间点, 详述如下, ① 以入院 0 周为 1 个时间点, 调查并发细菌感染与未并发细菌感染的资料; ② 入院时未并发细菌感染患者, 以并发细菌感染为节点, 分别调查入院 0 周与并发细菌感染后资料。

1.6 统计方法 ① 建立临床数据库, 用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。计数资料以频数表、百分率或构成比描述, 采用卡方检验或非参数检验; ② 不同观察时间点(细菌感染前、感染后)证候演变采用证候演变概率法进行统计分析。

2 结果

2.1 患者年龄、性别构成 HBV-ACLF 并细菌感染患者共 234 例, 男性 201 例, 女性 33 例; HBV-ACLF 未合并细菌感染患者共 129 例, 男性 112 例, 女性 17 例; 年龄 22 ~ 79 岁, 平均 (44.79 ± 10.156) 岁。两组患者性别、年龄资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

2.2 临床特点

2.2.1 两组患者不同临床分期合并细菌感染频数分析 随着病程的延长, HBV-ACLF 患者并发细菌感染的比例越高。HBV-ACLF 合并细菌感染与未合并细菌感染在早、中、晚期均有统计学差异 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者不同临床分期合并细菌感染情况患者在病程各期的频数分析

Table 1 Frequency analysis of two groups of patients with bacterial infection in different clinical stages

组别	n	合并细菌感染 (n = 234)		未合并细菌感染 (n = 129)	
		频数	频率/%	频数	频率/%
早期	163	73	31	90	70
中期	108	75 ¹⁾	32	33 ¹⁾	25
晚期	92	86 ^{1,4)}	37	6 ^{1,4)}	5

注:与早期组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与中期组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.2.2 HBV-ACLF 合并细菌感染的感染部位分布情况 共发生细菌感染 324 例,其中以自发性腹膜炎为主,有 150 例(46%),其他感染部位依次为肠道感染 77 例(24%),胆道感染 52 例(16%),肺部感染 31 例(10%),尿路感染 8 例(2%),其他部位 6 例(2%)。其中有 66 例患者发生 2 个部位的细菌感染,12 例患者发生 3 个部位的细菌感染。见表 2。

表 2 HBV-ACLF 合并细菌感染的感染部位分布情况

Table 2 Distribution of infection sites of HBV-ACLF with bacterial infection

感染部位	频数	频率/%
自发性腹膜炎	150	46
肠道感染	77	24
胆道感染	52	16
肺部感染	31	10
尿路感染	8	2
其他部位	6	2

2.3 HBV-ACLF 并细菌感染的中医证候分布特征

2.3.1 两组患者主要中医症状体征分布比较 与 HBV-ACLF 未合并细菌感染组相比较,合并细菌感染患者腹胀、便溏、舌质紫暗、腹露青筋、舌边齿痕、皮下瘀斑瘀点的中医症状体征分布比例明显升高,而身目鲜黄、舌苔黄腻、口干的中医症状体征分布比例明显降低。以上两者中医症状体征比较均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者主要中医症状体征分布比较

Table 3 Comparison of distribution of main traditional Chinese medicine (TCM) symptoms and signs between two groups

中医症状	合并细菌感染 (n = 234)		未合并细菌感染 (n = 129)	
	频数	频率/%	频数	频率/%
腹胀	199	85	67 ²⁾	52
便溏	157	67	23 ²⁾	18
舌质紫暗	98	42	14 ²⁾	11
腹露青筋	89	38	21 ²⁾	16
舌边齿痕	82	35	14 ²⁾	11
皮下瘀斑瘀点	66	28	76 ²⁾	59
身目鲜黄	164	70	121 ²⁾	94
舌苔黄腻	129	55	94 ¹⁾	73
口干	112	48	85 ¹⁾	66

注:与 HBV-ACLF 合并细菌感染组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 5,6 同)。

2.3.2 两组患者中医证候频数分布 两组患者各中医证候频数分布无统计学差异,见表 4。

2.3.3 两组患者单一证候与兼夹证候分布比较 HBV-ACLF 合并细菌感染患者表现为兼夹证候比例明显高于未合并细菌感染患者;HBV-ACLF 未合并细菌感染患者的单一证候比例明显高于合并细菌感染患者 ($P < 0.01$)。见表 5。

2.3.4 两组患者兼夹证候虚实属性比较 在兼夹证候中,HBV-ACLF 合并细菌感染患者以虚实夹杂证候为主,且明显高于未合并细菌感染患者;HBV-ACLF 合并细菌感染患者的非虚实夹杂证明显低于未合并细菌感染患者 ($P < 0.01$)。见表 6。

3 讨论

HBV-ACLF 肝细胞发生广泛性坏死,肝内单核-巨噬细胞系统损伤,巨噬细胞、白细胞的黏附功能降低,导致肝脏网状内皮系统对血液循环中的微生物、内毒素等有害物质的清除能力下降甚至丧失^[16]。肝功能衰竭患者脾功能亢进,致使外周血中白细胞的数量下降,肠道细菌易通过门静脉系统进入血液循环,进而导致全身感染。伏邪发病,正虚是必要条件,即正气不足为本,也就是说在机体的免疫力下降情况下伏邪容易致病,正如《黄帝内经·素问·评热病论》中所言“邪之所凑,其气必虚”。细菌感染人体后可以潜伏在体内,当机体的免疫力下降,细菌伺机引发感染,细菌就好比是“伏邪”,正气虚则邪气凑,因此治疗细菌感染强调扶正。另一方面是因为外来的毒邪感染,机体的免疫功能损害,故原为正常菌群的机会致病菌可变成内生感染之邪。机体发生细菌感染时,正如朱

表 4 两组患者中医证候频数分布

组别	n	脾虚 + 湿热证	脾虚 + 血瘀 + 湿热证	脾虚 + 血瘀证	湿热 + 血瘀证
合并细菌感染	234	77(33.0)	46(19.7)	42(17.9)	17(7.3)
未合并细菌感染	129	19(14.7)	0	8(6.2)	23(17.8)

组别	n	湿热证	脾虚 + 血瘀 + 热毒证	阴虚 + 血瘀证	阴虚 + 湿热证
合并细菌感染	234	11(4.7)	8(3.4)	8(3.4)	6(2.6)
未合并细菌感染	129	67(51.9)	0(0)	0	0

组别	n	脾虚证	脾虚 + 气滞证	脾虚 + 气滞 + 血瘀证	脾虚 + 热毒证
合并细菌感染	234	4(1.7)	4(1.7)	4(1.7)	2(0.9)
未合并细菌感染	129	0	2(1.6)	0	0

组别	n	脾虚 + 痰湿证	脾虚 + 湿热 + 气滞证	阴虚证	气滞 + 湿热证
合并细菌感染	234	2(0.9)	2(0.9)	0	0
未合并细菌感染	129	0	6(4.7)	2(1.6)	2(1.6)

表 5 两组患者单一证候与兼夹证候的分布比较

组别	单一证候	兼夹证候
合并细菌感染	15(6.4)	219(93.6)
未合并细菌感染	69(53.5) ²⁾	60(46.5) ²⁾

表 6 两组患者兼夹证候虚实属性比较

组别	虚实夹杂证	非虚实夹杂证
合并细菌感染	221(94.4)	13(5.6)
未合并细菌感染	76(58.9) ²⁾	53(41.1) ²⁾

丹溪在《丹溪心法·能合脉色可以万全》中所说“欲知其内,当以观乎外;诊于外者,斯以知其内。盖有诸内者,必形诸外。”不同证型的慢性乙型病毒性肝炎患者的免疫细胞表达有明显差异^[17]。

HBV-ACLF 的证型种类较多,目前尚未形成统一的认识。王柯心等^[18]认为湿热发黄和瘀热发黄为慢性乙型重型肝炎早期的主要病因病机;湿热未尽、瘀血内停及气阴亏虚为慢性乙型重型肝炎中晚期的主要病因病机;慢性乙型重型肝炎早期病性多实,中晚期病性多虚。李瀚旻^[19]认为,慢性重型肝炎的黄疸证候在符合阳黄阴黄演变规律的同时,亦遵循虚实转化的演变规律,湿热瘀毒是其实邪,脾肾阳虚或肝肾精亏(肝肾阴虚)是其本虚阳黄多实,阴黄多虚或阴阳间黄多虚实夹杂,其演变规律可从实邪伤正,由实转虚或实中兼虚;亦可因虚致实或虚中夹实,重型肝炎的黄疸证候具有阳黄、阴黄(脾肾阳虚或肝肾阴虚)、阴阳间黄和虚实证之间存在转化的演变规律,肝再生障碍或紊乱致肝再生不足可能是阴黄虚证的生物学基础。本课题组提出了阴阳黄

证的概念,认为慢性重型肝炎黄疸证的主要病因病理在于湿热、血瘀和脾虚,且三者 在阳黄证-阴阳黄证-阴黄证之间具有一定的分布特点和变化规律,病程初期以湿热证候为主,伴有脾虚证候和血瘀证候;病程中后期以脾虚证候和血瘀证候为主,伴有湿热证候,慢性乙型重型肝炎早期的脾虚和血瘀证候随着病程的延长逐渐明显。

近年来,中医药在诊疗肝衰竭、细菌感染方面发挥了一定的作用,为 HBV-ACLF 并细菌感染的治疗提供了不少新的方法及思路^[20-21]。目前中医论治 HBV 相关慢性肝衰竭并未细分至其并发细菌感染,但根据其临床表现,可将其归属于中医“黄疸”“肝瘟”“疫黄”等范畴。本课题组发现慢性乙型重型肝炎在病程的初期是以湿热证候为主,伴有脾虚和血瘀证候;而在病程的中后期是以脾虚和血瘀证候为主,伴有湿热证候。故对慢性乙型重型肝炎患者的治疗,应注重在凉血活血、清热解毒的基础上,适当予以温阳健脾的治疗。临床将 HBV 相关慢性肝衰竭多从清法、温法、清温并用法 3 个方面论治。清法对肝衰竭患者的树突状细胞和 T 淋巴细胞免疫功能影响主要是通过抑制其促炎作用;而温法主要在于促进抗炎作用;清温并用法主要是在于调控炎症反应时促炎/抗炎的动态平衡。

此次研究结果表明,HBV-ACLF 患者细菌感染多为自发性腹膜炎(46%),肠道感染(24%)。这可能与慢性重型肝炎病程较长,且多有长期服药病史,往往损伤脾胃;且多由慢性活动性肝炎或肝炎肝硬化发展而来,而肝硬化患者多并发脾功能亢进及门脉高压,肝脏的单核-巨噬细胞系统功能受损,机体抵御细菌、毒素的能力明显降低,肠道细菌易通过门静脉系统进入血液循环,极易发生感染。肠道消

化功能紊乱,肠道微生态、肠黏膜通透性、细菌易位,且门脉高压,肝小叶结构破坏,肝内血窦、血管走向失去常态,故由门脉来的细菌可不通过肝脏之过滤和吞噬作用而进入体循环,形成肠道细菌易位,从而导致腹腔感染。肝衰竭患者常伴有腹水的存在,又为细菌繁殖提供良好的培养基。

HBV-ACLF 并细菌感染患者以腹胀(85%),便溏(67%)等脾虚表现为主,而 HBV-ACLF 未合并细菌感染以身目鲜黄(94%),舌苔黄腻(73%)等湿热症状体征为主,并且随着合并细菌感染后,脾虚血瘀证候逐渐加重。HBV-ACLF 并细菌感染以脾虚兼夹证候为主,而未合并细菌感染以湿热单一证候为主。临床上发现 HBV-ACLF 继发细菌感染患者多出现在黄疸后期,多属非阳黄者。本课题组在有关 HBV-ACLF 患者 DCs 功能与相关中医辨证分型关系的研究中,发现 HBV-ACLF 患者普遍存在 DCs 功能低下,以“脾虚湿盛”等阴黄证患者尤甚^[22]。运用温阳解毒化瘀治疗 HBV-ACLF 的研究中,同样发现其疗效机制与保护肠道屏障、调控肠道黏膜免疫,降低肠源性内毒素血症,从而降低炎症细胞因子水平,抑制肝脏细胞炎症反应、减少肝细胞凋亡有关。因此,HBV-ACLF 合并细菌感染患者的中医治疗应以扶正健脾、活血化瘀为法,适时辨证加用清热利湿治疗。本次研究探究并归纳了 HBV-ACLF 并细菌感染黄疸证“湿热”“脾虚”“血瘀”证候特点和演变规律,有助于加强对该病的中医证候认识,同时也为 HBV-ACLF 合并细菌感染患者的中医药治疗提供理论依据。

[参考文献]

[1] 黄湛镡,高志良.肝衰竭的三重打击及治疗策略[J].内科急危重症杂志,2014,20(3):154-156.

[2] 谢能文,何金秋.乙型肝炎病毒相关肝衰竭不同时期免疫的状态[J].实用临床医学,2015,16(4):95-97,100.

[3] YANG J, NIE Q H, WANG A H, et al. Effects of intestinal intervention bacterial translocation in a rat model of acute liver failure *in vivo* [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(11):1316-1322.

[4] 覃亚勤,韦贞伟,李芬.血清降钙素原检测对肝衰竭继发性感染的诊断价值[J].实用医药杂志,2017,34(12):1093-1095.

[5] Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R, et al. CD14⁺ CD15⁻ HLA-DR⁻ myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. Gut, 2017, 67(6):1155-1167.

[6] Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis [J]. J Hepatol, 2015, 62(1):S131-S143.

[7] 陈岭岭,李谦.外周血 NLR、PCT 及 MELD 评分对慢加急(亚急)性肝衰竭近期预后的预测价值[J].天津医科大学学报,2017,23(2):151-154.

[8] 谢冬英,邬喆斌.乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭继发感染的临床特点及其与疾病转归的关系[J].中华临床感染病杂志,2010,3(2):73-75.

[9] 莫小艾,蒋开平,黄清华,等.甘露消毒丹治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭湿热证疗效及 FibroScan 变化的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):170-175.

[10] 朱文芳,孙克伟,陈斌,等.乙型肝炎相关性肝衰竭不同黄疸证的肠道菌群分析[J].湖南中医药大学学报,2013,33(1):128-131.

[11] 中国中西医结合学会传染病专业委员会. HBV 相关慢加急性肝衰竭中医系结合诊疗推荐意见[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(2):附 I-附 VI.

[12] 中华医学会肝病学分会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):21-31.

[13] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准[J].中华医学杂志,2001,81(5):315-320.

[14] 希莱泽.胃肠道感染[M].北京:人民卫生出版社,2006:42-49.

[15] 国家技术监督局. GB/T 16751.2-1997 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[S].北京:中国标准出版社,1997.

[16] 张向磊,卢立伟,胡冬青,等.护肠清毒微丸结肠靶向给药阻断瘀毒内蕴证乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭肠源性内毒素血症临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(18):191-197.

[17] 曾祥麒,陈晓露.不同证型慢性乙型病毒性肝炎 T 淋巴细胞、NK 细胞、免疫球蛋白、补体的表达[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):270-272.

[18] 王柯心,关卫兵,戴敏,等.慢性乙型重型肝炎不同分期的中医证候规律研究[J].传染病信息,2010,23(5):266-269.

[19] 李瀚旻.慢性重型肝炎黄疸证候演变规律[J].中西医结合肝病杂志,2009,19(3):148-150.

[20] 陈月桥,毛德文,唐农,等.茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(18):163-166.

[21] 徐羽中,李孜,何臣,等.中药配合抗生素治疗中老年下呼吸道耐药细菌感染[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(6):329-332.

[22] 张涛,吉婧,纪恩茹,等.乙型肝炎相关性肝衰竭阴、阳黄证患者外周血 DCs 功能比较研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2013,15(5):813-817.

[责任编辑 张丰丰]