

- 2020, 18(1): 47, 50.
- (13) 段青松, 程立, 杨荣. 强制性运动疗法结合针灸推拿对于脑卒中偏瘫康复情况的影响 (J). 临床医学工程, 2021, 28(10): 1327-1328.
- (14) 罗艳. 针灸联合康复治疗脑卒中后运动性失语的临床效果及对 NIHSS 评分的影响观察 (J). 当代医学, 2018, 24(34): 150-152.
- (15) 翁萍璇, 郑金利, 陈锦波. 针灸联合语言康复训练对脑卒中后失语症患者功能恢复及生活质量的影响 (J). 中医临床研究, 2019, 11(8): 87-89.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)12-0014-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.12.004

## 防风通圣散对肝衰竭患者肠道微生态影响的临床研究

莫小艾 蒋开平\* 马晓军 任健 李建鸿 江群芳

(佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

〔摘要〕 **目的:** 从肠道微生态靶点探讨防风通圣散干预治疗毒热瘀结证乙型肝炎慢性加重急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 的可能作用机制及临床价值。 **方法:** 选取佛山市中医院 2019 年 10 月至 2022 年 2 月期间收治的 40 例毒热瘀结证乙型肝炎相关性慢性加重急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 患者, 随机分为对照组与观察组, 各 20 例。对照组按肝衰竭诊疗指南的内科综合治疗, 观察组在对照组治疗基础上加用中药防风通圣散治疗。测定两组患者治疗前后粪便中肠道菌群的变化及胆汁酸的变化。 **结果:** 治疗后两组患者的胆汁酸水平均较治疗前下降, 且治疗后观察组患者的胆汁酸低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者肠道中肠球菌、乳酸杆菌、拟杆菌水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者肠道中的肠杆菌水平均较治疗前降低, 双歧杆菌水平较治疗前升高, 且治疗后观察组患者肠道中的肠杆菌水平均低于对照组, 双歧杆菌水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论:** 防风通圣散降低胆汁酸从而调节肠道菌群变化, 有效干预 HBV-ACLF 早期患者的疾病进展。

〔关键词〕 慢性加重急性肝衰竭; 乙型肝炎; 毒热瘀结证; 防风通圣散

〔中图分类号〕 R 575.3 〔文献标识码〕 B

慢性加重急性肝衰竭 (acute on chronic liver failure, ACLF) 是临床常见的重症肝病之一, 病死率高达 50%~90%, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是引起 ACLF 的主要原因。HBV-ACLF 临床分期可分为前期、早期、中期、晚期, 各临床分期是连贯发展的, 如及时有效治疗, 疾病可进入相对稳定的平台期, 或者逐渐好转, 故早期干预治疗对于控制疾病进展非常重要。肝衰竭西医治疗现状以内科综合治疗 (抗病毒+白蛋白+血浆+护肝等) 为主, 但部分较重的肝衰竭患者经内科综合治疗后, 效果欠佳可考虑人工肝及肝移植, 但费用昂贵无法普及。基于“肠-肝轴”理论的研究显示, HBV-ACLF 患者存在肠道细菌过度生长和肠道细菌易位

等肠道微生态环境异常的病理改变, 且失衡程度与病情的严重程度相关, 增加了患者死亡风险<sup>[1]</sup>。由此可见分析 HBV-ACLF 的肠道微生态状态不仅有利于评估疾病的进展与预后, 同时可根据其改变, 为治疗提供证据支持。

患者肝衰竭导致大量肝细胞损伤和坏死, 从而严重降低了胆汁酸的代谢能力, 引发胆汁酸肠肝循环严重障碍, 导致胆汁淤积性肝损伤, 从而进一步加重肝衰竭的进展<sup>[2]</sup>, 因此, 胆汁酸含量与肝衰竭的预后密切相关。研究发现, 肝衰竭患者肠道致病菌大量繁殖, 有益菌大量减少, 从而减弱了微生态屏障, 降低了肠道定植抗力, 肠道菌群维持稳定的肠道定植抗力有助于肠道菌群的动态平衡, 若其稳定性下降, 会导致肠黏膜通透性加强,

〔收稿日期〕 2022-04-19

〔基金项目〕 广东省中医药局科研项目 (20202187); 佛山市科学技术局项目 (1920001000800); 第六届全国老中医药专家学术经验继承项目 (国家中医药管理局 (2017) 29 号)

〔作者简介〕 莫小艾, 女, 副主任医师, 主要研究方向是内科学。

〔\*通信作者〕 蒋开平 (E-mail: jkpingfs@126.com; Tel: 13809213185)

导致肠球菌等过度生长，通过肝肠循环，致病菌可通过门静脉或体循环进入肝脏，引发感染，最后导致肝损害进一步加重<sup>[3]</sup>。近年来，中医药影响 HBV-ACLF 患者肠道微生态的变化越来越受到重视，通过中药干预肠道微生态变化，中西医结合有效早期干预肝衰竭的进展，提高肝衰竭患者的整体疗效。研究显示，中药可以通过调节肠道菌群的种类和数量，使肠道菌群的总体功能发生改变，进而影响疾病的预后<sup>[4]</sup>。佛山市中医院多年临床实践已证实，防风通圣散对毒热瘀结证 HBV-ACLF 早期患者治疗有效。相关研究证实中药可调节肿瘤坏死因子、白细胞介素、内毒素的代谢<sup>[5]</sup>，从而达到改善肝功能的疗效，但防风通圣散是否可通过影响胆汁酸的代谢，从而改变肠道微生态变化，进一步有效干预 HBV-ACLF 早期患者，值得待进一步研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取佛山市中医院 2019 年 10 月至 2022 年 2 月期间收治的 40 例毒热瘀结证 HBV-ACLF 患者，随机分为对照组与观察组，各 20 例。其中观察组患者男 12 例，女 8 例；年龄 20~72 岁，平均年龄 (55.28 ± 13.42) 岁。对照组患者男 13 例，女性 7 例；年龄 20~70 岁，平均年龄 (48.55 ± 13.42) 岁。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。本研究经佛山市中医院伦理委员会批准 (2019007)。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》<sup>[6]</sup> 中 HBV-ACLF 早期诊断标准。

1.2.2 中医辨证 参照《慢加急性肝衰竭中医临床指南》<sup>[7]</sup> 中毒热瘀结证的辨证标准。

1.2.3 纳入标准 (1) 符合西医诊断及中医辨证标准的患者；(2) 对本研究知情同意；(3) 年龄 20~72 岁；(4) 2 周内均未接受过抗菌药物治疗；(5) 对本研究知情同意。

1.2.4 排除标准 (1) 诊断为急性肝衰竭、慢性肝衰竭患者；(2) 除乙型肝炎病毒感染外，由其他原因引起的肝衰竭；(3) 原发性肝癌患者；(4) 入治疗前 2 周服用抑酸药、促胃肠动力药、微生态制剂、抗菌药物等；(5) 可能引起肠道菌群失调的其他疾病；(6) 合并有心、脑、肾、血液系统等脏器功能严重损伤者及精神病患者；(7) 妊娠或哺乳期妇女；(8) 不愿合作及依从性差的患者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 治疗参考《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》<sup>[6]</sup>：(1) 卧床休息；(2) 肠道营养支持；

(3) 补充白蛋白或新鲜血浆；(4) 抗病毒治疗 (恩替卡韦分散片 (苏州东瑞制药有限公司，国药准字 H20100129) 0.5 mg · 次<sup>-1</sup>，1 次 · d<sup>-1</sup>)，疗程 14 d。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上给予防风通圣散治疗。组方：防风、大黄、芒硝、桔梗、川芎、黄芩、荆芥、麻黄、白芍各 10 g，栀子、白术、当归、连翘各 15 g，石膏 30 g，滑石 20 g，薄荷 (后下)、甘草各 5 g。1 剂 · d<sup>-1</sup>，水煎服，取汁 200 mL，100 mL · 次<sup>-1</sup>，分早晚服用，疗程 14 d。

### 1.4 观察指标

治疗前后分别检测胆汁酸的变化、研究患者粪便中肠道菌群的结构变化。(1) 采集研究对象清晨新鲜粪便样本，每个样本需 200~220 mg，放入冰箱后转运至实验室进行分装处理，为防止肠道菌群脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 降解，粪便采集到标本转移至 -80 °C 冰箱冻存，控制在 30 min 内完成。取患者的粪便按梯度稀释后进行选择性培养，使用微生物鉴定系统检测每克单位的肠球菌、肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的水平。(2) 检测胆汁酸的指标，采用 ADVIA2400-1 型德国西门子全自动生化分析仪，使用原装配套试剂检测。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后胆汁酸水平比较

治疗后两组患者的胆汁酸水平均较治疗前下降，且治疗后观察组患者的胆汁酸水平低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组患者治疗前后胆汁酸水平比较

( $n = 40$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )

组别	治疗前	治疗后
对照组	315.25 ± 45.63	112.58 ± 34.85 <sup>a</sup>
观察组	321.87 ± 52.55	85.58 ± 45.22 <sup>ab</sup>

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后肠道菌群比较

治疗后两组患者肠道中肠球菌、乳酸杆菌、拟杆菌水平与治疗前比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者肠道中的肠杆菌水平均较治疗前降低，双歧杆菌水平较治疗前升高，且治疗后观察组患者肠道中的肠杆菌水平均低于对照组，双歧杆菌水平高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表2 两组患者治疗前后肠道菌群比较 (n = 40,  $\bar{x} \pm s$ , lgCFU · g<sup>-1</sup>)

组别	时间	肠球菌	肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌
对照组	治疗前	9.25 ± 1.63	9.54 ± 1.23	8.65 ± 1.25	9.54 ± 1.84	9.41 ± 1.78
	治疗后	9.18 ± 1.85	9.41 ± 1.47 <sup>c</sup>	9.01 ± 1.28 <sup>c</sup>	9.24 ± 1.15	9.23 ± 1.14
观察组	治疗前	9.17 ± 1.55	9.91 ± 1.25	8.12 ± 2.12	9.02 ± 1.01	9.45 ± 1.89
	治疗后	9.58 ± 1.22	8.25 ± 1.89 <sup>cd</sup>	10.56 ± 1.58 <sup>cd</sup>	9.88 ± 1.58	9.59 ± 1.25

注：与同组治疗前比较，<sup>c</sup>P < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>d</sup>P < 0.05。

### 3 讨论

肝衰竭属中医学“急黄、疫黄”范畴，核心病机是湿热交蒸，毒瘀搏结。防风通圣散出自金代刘完素《宣明论方》，由防风、大黄、芒硝、桔梗、川芎、黄芩、荆芥、麻黄、栀子、白术、当归、连翘、石膏、滑石、薄荷、甘草、白芍组成，其中大黄、芒硝攻下使热结从大便出；滑石清热利尿，引热从小便出；栀子、石膏清三焦热盛，联合连翘、桔梗、黄芩苦寒直折，通三焦之热结；麻黄、防风、荆芥、薄荷质轻味薄，火郁发之，发汗解表，使邪由汗发，热由表而发；当归、白芍、川芎补血活血，养血清热；配合少量的白术、甘草以助养血清热，且因有健脾和中，以免苦寒过度伤脾胃。此为表里、气血、三焦通治之剂，具有清热解毒、解表通里的作用，汗、清、下三发并用，根据多年的临床经验，蒋开平教授创新了“湿热疫毒为黄之治，急为湿热疫毒找出路，扬汤止沸、釜底抽薪并举，防风通圣散堪当大任”的学术观点。佛山市中医院多年临床实践已证实，防风通圣散对毒热瘀结证 HBV-ACLF 早期患者治疗有效<sup>[8]</sup>。

多项研究显示<sup>[9]</sup>，中药可以通过调节肠道菌群的种类和数量，使肠道菌群的总体功能发生改变，进而影响疾病的预后。《金匱要略》云：“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”。《医学入门》曰：“心与胆相通，肝与大肠相通，脾与小肠相通……此合一之妙也。”脾的运化、小肠的泌别清浊以及大肠的传化糟粕是肠道升清降浊的过程，是肠道屏障功能的体现，与现代医学中“肠-肝轴”学说理论吻合。陈鹏等<sup>[10]</sup>发现热毒清颗粒（由生大黄、败酱草、水牛角等）、李海凤等<sup>[11]</sup>发现中药复方赤芍承气汤（厚朴、枳实、生大黄等）、刘茵等<sup>[12]</sup>发现解毒化瘀颗粒（大黄、茵陈、白花蛇舌草等）均有调节肠道菌群失调、降低内毒素的作用，且在临床上使用均可改善毒热瘀结证肝衰竭患者的肝功能，延缓病情的进展。上述研究的方剂均使用大量的清热类中药，研究显示均能有效治疗毒热瘀结证肝衰竭患者。防风通圣散组方配伍中也同样含有清泄类方药，如大黄、黄芩、连翘等，且配伍中还含有白芍、白术，有研究显示大黄能够提高肠道有益菌数量、降低有害菌数量及降低血清炎症细胞因子水平等纠正患者肠道菌群<sup>[13]</sup>。白术主要含白术内酯苷和挥发油等成分<sup>[14]</sup>，白芍主要含芍药苷和内酯苷等多种

化学成分，具有护肝、抗炎、调节胃肠道运动的作用，可改善急性肝衰竭患者肝功能和肠道菌群紊乱的作用。结合上述研究，从中医基础理论与临床实践相结合，防风通圣散能通过调节肝衰竭患者肠道菌群的结构，从而有效治疗毒热瘀结证肝衰竭患者。

肝衰竭患者因为肠道微生物群的紊乱导致胆汁酸解离和脱羟基作用减弱，进而出现明显的胆汁酸代谢障碍，胆汁酸代谢与肠道菌群之间存在着相互影响的关系。随着肝脏疾病的进展，肝脏功能越差的患者，其肠道菌群失调的情况更严重，这结果与很多临床研究结果相符<sup>[15]</sup>。本研究显示治疗后两组患者的胆汁酸水平较治疗前下降，且治疗后观察组患者的胆汁酸水平低于对照组，差异具有统计学意义（P < 0.05）。治疗后两组患者肠道中肠球菌、乳酸杆菌、拟杆菌水平与治疗前比较，差异均无统计学意义（P > 0.05）。治疗后两组患者肠道中的肠杆菌水平较治疗前降低，双歧杆菌水平较治疗前升高，且治疗后观察组患者肠道中的肠杆菌水平均低于对照组，双歧杆菌水平高于对照组，差异具有统计学意义（P < 0.05）。笔者通过使用防风通圣散减低肝衰竭患者的胆汁酸水平，从而影响肠道菌群的结构，这可能与 HBV-ACLF 患者的胆汁酸含量有关。乙型肝炎肝衰竭患者存在肠道菌群在数量、结构上均由有明显的改变，这提示通过改变肠道菌群的结构，可以有效提高治疗疗效，从而延缓肝衰竭的进展。

胆汁酸作为判断肝衰竭预后的重要指标，且与肠道菌群失调关系密切，降低胆汁酸的含量可改善患者肝功能，延缓肝衰竭的进展。本研究显示防风通圣散能有效降低毒热瘀结证 HBV-ACLF 早期患者的胆汁酸水平，使患者肠道菌群的有益菌明显升高，有害菌明显降低，从而延缓肝衰竭的进展。肝衰竭治疗难度大，西医治疗多年仍无重大突破，中医药通过影响肝衰竭的肠道菌群变化，有效提高肝衰竭的疗效，为 HBV-ACLF 中西医结合防治提供新视野，对提高肝衰竭的临床疗效具有重大意义。

### 〔参考文献〕

- (1) 赵欣. 肠道菌群失调在慢性肝病发病中的作用研究进展 (J). 实用肝病杂志, 2014, 17(1): 106-108.
- (2) Yu YC, Chen CW. Current status and research interests of the diagnosis and treatment of cholestatic liver disease (J). J Clin



Hepatology, 2019, 35(2): 241-246.

(3) 陈木兴, 王少扬. 肠道菌群失调在乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制中的作用 (J). 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 665-668.

(4) 陈琛, 江振友, 宋克玉, 等. 中草药对小鼠肠道菌群影响的实验研究 (J). 中国微生态学杂志, 2011, 23(1): 15-17.

(5) 刘茵. 肠道菌群失调与肝衰竭的关系及中医治疗研究进展 (J). 广西中医药, 2019, 8(42): 76-78.

(6) 中华医学学会感染病学分会肝衰竭与人工肝专家组. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) (J). 现代医药卫生, 2018, 34(24): 3897-3904.

(7) 中华中医药学会, 王宪波. 慢加急性肝衰竭中医临床指南 (J). 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 494-501.

(8) 李建鸿, 蒋开平, 邱腾宇, 等. 防风通圣散对乙型肝炎慢加急性 (亚急性) 肝衰竭早期的临床干预研究 (J). 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(1): 20-22.

(9) 姜春燕, 王宝恩, 陈丹, 等. 中药复方通腑颗粒对失代偿期肝硬化患者肠粘膜屏障的保护作用 (J). 中国中西医结合杂志, 2008, 28(9): 784-787.

(10) 陈鹏, 曹武奎. 热毒清对急性肝损伤大鼠内毒素血症的影响 (J). 天津中医药, 2013, 30(4): 228-231.

(11) 李海凤, 罗芳, 吴其恺, 等. 温阳解毒化瘀方对 HBV 相关肝衰竭患者肠道菌群的影响 (J). 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 214-216.

(12) 刘茵, 毛德文, 王明刚, 等. 解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响 (J). 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2841-2843.

(13) 张永华, 潘锋, 蔡龙, 等. 大黄对肝硬化患者肠道微生态及血清细胞因子的影响 (J). 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(12): 731-766.

(14) 张璇, 唐小云, 唐春银, 等. 中药方剂赤白汤对 D-氨基半乳糖诱导的 (15) 急性肝衰竭小鼠肠道菌群的影响研究 (J). 实用肝脏病杂志, 2019, 7(4): 478-481.

(15) Solé C, Guilly S, Silva KD, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics. Relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis (J). Gastroenterology, 2021, 160(1): 206-218, 218e1-218e13.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)12-0017-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.12.005

## 肝硬化患者肠道菌群变化及与肝功能分级、肌量减少的关联性

邱楨文<sup>1</sup> 林星<sup>1</sup> 林霞<sup>2</sup> 林卿<sup>1\*</sup>

(1. 龙岩市新罗区疾病预防控制中心, 福建 龙岩 364000; 2. 龙岩市第二医院, 福建 龙岩 364000)

〔摘要〕 **目的:** 分析肠道菌群在肝硬化患者肠道中的变化及其与患者肝功能分级、肌量减少的关联性。**方法:** 选取 2019 年 3 月至 2022 年 3 月龙岩市新罗区疾病预防控制中心监测任务中的肝硬化患者 300 例作为观察组, 同期随机选取体检健康人群 150 例作为对照组。采用全自动微生物鉴定系统检测患者粪便中菌群, 比较两组研究对象肠道菌群变化; 比较不同肝功能 Child-Pugh 分级、不同肌量患者肠道菌群数量。**结果:** 与对照组体检健康人群相比, 观察组肝硬化患者的肠道肠杆菌和肠球菌明显增加, 双歧杆菌和嗜酸乳杆菌明显减少, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 Child-Pugh A 级肝硬化患者相比, Child-Pugh B 级和 C 级肝硬化患者肠道肠球菌和肠杆菌明显上升, 双歧杆菌和嗜酸乳杆菌明显下降, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 Child-Pugh B 级肝硬化患者相比, Child-Pugh C 级肝硬化患者肠道肠球菌和肠杆菌明显上升, 双歧杆菌和嗜酸乳杆菌明显下降, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与肌量正常组相比, 肌量减少组肝硬化患者肠道肠球菌和肠杆菌明显上升, 双歧杆菌和嗜酸乳杆菌明显下降, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 不同肝功能 Child-Pugh 分级肝硬化患者均存在肠道菌群紊乱, 且菌群变化与肝功能 Child-Pugh 分级严重程度和肌量有关。

〔关键词〕 肝硬化; 肠道菌群; 肝功能分级; 肌量减少

〔中图分类号〕 R 575.2      〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-04-23

〔作者简介〕 邱楨文, 女, 主管技师, 主要研究方向是微生物检验。

〔\*通信作者〕 林卿 (E-mail: TIMI206@163.com)