

基于“肝脾相关”理论探讨调控肠道菌群防治肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎

谢璐¹, 刘朝霞^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院消化一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年6月27日; 录用日期: 2024年7月21日; 发布日期: 2024年7月29日

摘要

“肝脾相关”理论属于五脏相关理论的重要内容, 而肝气郁滞, 脾虚失运是肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎的关键病机。近年来肠道菌群和肝肠轴理论在慢性肝病的研究中得到了越来越多的证据支持, 而中医药对肠道菌群的调控作用也成为研究热点。因此在“肝脾相关”理论指导下, 深入探讨调节肠道菌群在治疗肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎中的防治作用, 将有助于从中西医结合角度为治疗肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎提供新思路。

关键词

肝脾相关, 肠道菌群, 肝硬化腹水, 自发性细菌性腹膜炎

Discussion on Treatment of Cirrhosis Ascites with Spontaneous Bacterial Peritonitis by Controlling Intestinal Flora on the Basis of “Liver and Spleen Correlation” Theory

Lu Xie¹, Zhaoxia Liu^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 谢璐, 刘朝霞. 基于“肝脾相关”理论探讨调控肠道菌群防治肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1463-1468. DOI: 10.12677/acm.2024.1472168

Abstract

The theory of “correlation between liver and spleen” is an important part of the theory of correlation between five zang viscera, and the stagnation of liver qi and the loss of spleen are the key pathogenesis of cirrhosis ascites with spontaneous bacterial peritonitis. In recent years, intestinal flora and gut-liver axis theory have been supported by more and more evidence in the study of chronic liver disease, and the regulation of traditional Chinese medicine on intestinal flora has also become a research spot. Therefore, under the guidance of the theory of “liver and spleen correlation”, in-depth discussion on the prevention and treatment effect of regulating intestinal flora in the treatment of cirrhotic ascites accompanied by spontaneous bacterial peritonitis will help to provide new ideas for the treatment of cirrhotic ascites accompanied by spontaneous bacterial peritonitis from the perspective of integrated Chinese and Western medicine.

Keywords

Liver and Spleen Correlation, Intestinal Flora, Cirrhosis Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)常见于晚期肝病患者, 是指在不存在腹腔内邻近器官直接细菌侵袭来源(如消化道穿孔, 侵入性操作后污染)的情况下发生的腹膜急性弥漫性细菌感染[1]。最近一项研究[2]表明, 亚太地区 SBP 的总患病率为 14.08%, 而全球总死亡率占 30.61%, 肝硬化入院患者中, 因自发性细菌性腹膜炎死亡的比例约占 23.38%。SBP 是影响肝硬化腹水患者预后的重要危险因素之一, 其发病机制目前倾向于肠道细菌移位假说, 观其中医病机则为首病气血, 继而病水, 肝郁血瘀是其源, 脾胃气虚升降无权是其本[3]-[5]。对肠道菌群的调控正成为肝硬化腹水新兴的治疗措施, 而中医认为肝主疏泄, 脾主运化功能在保持肠道运转稳定中发挥重要作用[6], 这与现代医学中的“肠-肝”轴学说不谋而合。故而, 在“肝脾相关”理论指导下, 深入探讨调节肠道菌群在治疗肝硬化腹水伴自发性腹膜炎中的防治作用, 将有助于从中西医结合角度为治疗肝硬化腹水伴自发性腹膜炎提供新思路。

2. 肝脾相关的理论内涵

“五脏相关”理论最早见于《素问·玉机真脏论》: “五脏相通, 移皆有次”, 《素问·气交变大论》云: “岁木大过, 风气流行, 脾土受邪, 民病飧泄食减, 体重烦冤, 肠鸣腹支满。”, 指出肝木太过, 制约脾土而表现一系列脾虚不运之症, 为肝脾相关理论形成打下理论基础。肝脾在生理功能上具有高度相关性, 为肝主疏泄和脾主运化功能之间的相互为用、肝藏血与脾统血的相互协调关系, 共同在人体的水谷消化、气机升降, 血液代谢过程中发挥重要作用[7]。正如《血证论》中所言: “木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气疏泄之, 而水谷乃化”, 肝主疏泄, 能促进胆汁分泌和排泄, 调畅脾胃之气的升降, 进而促进脾胃运化水谷精微。脾胃主运化水谷精微物质, 使肝血足, 肝气得以疏泄。在病理

方面, 包括肝病传脾和脾病传肝两大类。肝为风木之属, 脾为太阴湿土, 肝木太过则克伐脾土, 中焦运化无力, 导致慢性肝病患者出现一系列如倦怠乏力, 不欲饮食等脾虚之症。若其人脾胃素虚, 肝木横逆克脾土或脾胃实邪壅滞, 反侮于肝, 亦能导致胁肋疼痛, 面目黄染伴腹痛, 腹泻等症状。

马歇尔(Marshall) [8]于 1998 年提出肠 - 肝轴假说: 肠道屏障受损后, 肠道细菌, 内毒素进入门静脉系统激活肝脏中的库普弗细胞等, 释放一系列细胞因子炎症介质并相互作用, 造成肝脏免疫损伤及炎症反应, 也从而进一步诱发肠道黏膜及远隔器官损伤。“肠 - 肝轴”理论认为: 由于两个器官的胚胎起源相同的胚胎细胞, 即前肠, 肠道相关淋巴细胞的前体起源于发育中的肝脏, 因而肝脏与肠存在解剖结构和功能上的相关性[9]。微生物组和肝脏之间的相互作用是通过门静脉建立的, 门静脉将肠道衍生的产物运送到肝脏, 胆汁和抗体从肝脏反馈到肠道。肝脏中产生的胆汁酸有效地调节微生物群组成和肠屏障功能, 而肠产物调节肝脏中的胆汁酸合成以及葡萄糖和脂质代谢, 二者之间存在包括代谢、免疫和神经内分泌之间的双向关系, 正如中医学中肝脾相关理论所揭示的肝脾即肝肠关系。肝脾相关理论的脾主运化功能并不完全对应现代医学中过滤和存储血液的脾, 而指的是功能意义上受纳运化的脾, 这与胃, 大小肠的解剖功能相呼应, 故而从生理病理机制方面来说, 肠 - 肝轴学说是中医肝脾相关理论的丰富和补充[10] [11]。

3. 肝失疏泄, 脾失健运是肝硬化腹水伴自发性腹膜炎的重要病机

肝硬化腹水伴自发性腹膜炎无中医学病名, 多归于“臌胀”之列。根据《肝硬化腹水中医诊疗专家共识》[12]可得知, 本病多是邪毒引起, 本虚标实, 肝失疏泄脾失健运是本, 邪毒气滞水停血瘀是标。现今社会, 人们嗜食肥甘厚味, 饮酒以为乐, 中焦多有湿热邪毒壅滞, 致使脾胃被伤, 又兼有情志不遂, 气机郁滞不得舒畅, 肝失疏泄横逆犯脾, 如《格致余论》所云: “今民七情内务, 六淫外侵, 饮食不节, 房劳致虚, 脾土之阴受伤, 转输之官失职。”。慢性肝病患者本身肝脏受损, 肝脾两脏多不协调, 肝气疏泄功能受到影响, 五脏相互影响, 肝病则脾土最易被扰, 从而脾不运化水湿, 肝气不通调四脏, 水液代谢运行异常, 日久五脏皆被伤, 瘀血阻滞, 发为臌胀。《幼幼集成》有言: “脾土强者, 足以捍御湿热, 必不生黄, 惟其脾虚不运, 所以湿热乘之。”, 指出脾胃虚弱是肝胆病发病的潜在因素。脾胃清气升降失调, 痰湿热毒内生, 肝木不得调畅, 致使肝脾同病, 脾失健运, 清浊不分, 水毒瘀血之邪留于腹腔而不去, 从而导致患者出现胁痛, 腹痛, 腹胀等一系列肝病传脾, 脾病传肝的表现。陈国忠[13]教授认为脾虚不能散精为肝硬化腹水发生的病机所在, 认为脾气散精恰合肝门静脉生理状态, 肝门静脉的病理状态与脾虚不能散精亦相通, 这从门静脉角度对肝脾之间的作用机制提出新的思考。

4. 肠道微生态失衡是肝失疏泄, 脾失健运的微观体现

肠道微生物群是由细菌、原生生物、古细菌、真菌和病毒等组成的一种不同的生态系统, 它们与人体之间存在着特定的共生关系[14]。脾主运化, 广义上涵盖现代的胃肠概念, 通过小肠泌别清浊, 大肠传导糟粕共同达成为身体运化水谷精微, 维持人体正常生命活动, 固护正气的功能, 这与肠道微生态参与人体免疫及营养代谢的机制有相似之处[15]。肝主疏泄亦能调控胆汁分泌从而影响肠道微生物稳态, 而肠 - 肝轴的破坏, 会导致肠道粘膜屏障减弱, 渗透性增加, 肠道菌群改变。

朱丹溪曾云: “肠胃为市, 以其无物不有, 而谷为最多, 故谓之仓, 若积谷之室也。倒者, 倾去积旧而涤濯, 使之洁净也……”, 提出“倒仓法”以去除肠胃糟粕, 防治疾病, 大肠降浊传导功能作为脾主运化功能的外延发挥防治疾病的作用。研究[16] [17]发现中药灌肠治疗能缓解临床症状, 血浆降钙素原和內毒素下降程度明显大于对照组($P < 0.05$), 这可能与抑制肠内细菌生长、保护肠黏膜屏障, 改善肝功能有关。

5. 肠道微生态失衡是 SBP 发病的重要病理基础

肝硬化患者的肠道菌群通常存在原有益菌群比例减少, 而潜在致病细菌如肠杆菌相对增多的状态, 与口腔菌群数量增加可能存在相关性。目前主流学说[18]认为病理性细菌易位是导致肝硬化细菌感染的重要机制, 其原因可能与肠道细菌的过度生长, 肠粘膜屏障受损即通透性增高和宿主局部或全身免疫缺陷有关。Jasmohan 等[19]对 244 名受试者进行粪便微生物群分析可知肠道菌群的变化在肝硬化及 SBP 中都有重要影响。李丹等[20]对受试者分三组进行肠道菌群测序, 其中 24 例乙型肝炎肝硬化腹水合并 SBP 患者相对于未合并 SBP 患者组和正常组菌群结构不同, 提出乙型肝炎肝硬化腹水的发生发展与肠道菌群密切相关, 在 SBP 患者肠道菌群中发现潜在病原体数量显著增加, 并伴随有益细菌数量的减少。刘玉玲、田翀等[21][22]等应用益生菌制剂对肝硬化合并 SBP 患者进行治疗疗效显著。韩才均等[23]通过前瞻性实验评估肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)与肝硬化细菌感染风险和生存预后之间的关联, 其过度表达及其与肝功能障碍和炎症的关系, 反映肠道屏障功能障碍对肝功能的不利影响, 认为维持肠道屏障功能可能是阻断慢性肝病患者炎症和纤维化进展的潜在治疗靶点。

6. 疏肝健脾法是调控肠道菌群的重要途径

肝失疏泄与脾不运化对饮食消化造成重要影响, 从而影响肠道菌群失衡。《素问·经脉别论》曰: “食气入胃, 散精于肝, 淫气于筋。毛脉合精, 行气于腑, 腑精神明, 留于四肢。”脾胃, 大小肠消化吸收饮食物, 并把精微物质转输给其他脏腑, 而肝气的疏泄功能也同时发挥作用。清代李梴引《五脏穿凿论》提出五脏别通理论指出: “肝与大肠相通, 肝病宜疏通大肠。”认为大肠降浊之力可以帮助肝气疏泄, 脾健升清, 从而达到治肝实脾的作用[24]。彭思颖等[25]研究发现痛泻要方能够通过调节肠道菌群的丰度及组成, 使得模型大鼠体内拟杆菌门丰度增加, 变形菌门、螺旋体门和疣微菌门的丰度降低, 对腹泻型肠易激综合征大鼠发挥治疗作用, 提示运用疏肝健脾类中药治疗能影响肠道菌群的数量分布。王卓等[26]通过 ERIC-PCR 图谱分析表明脾虚型大鼠存在菌群结构紊乱与失调的问题, 而经过四君子汤治疗后菌群多样性有了显著的提高($P < 0.05$), 表明健脾类中药对菌群结构改变有积极的治疗效果。

基于肝失疏泄, 脾失健运的中医病机, 疏肝健脾法通过调控肠道菌群这一途径在治疗肝硬化腹水伴自发性腹膜炎的过程中充分发挥了中医药优势。邱丽等[27]发现两周后观察组患者腹水中的白细胞及多形核细胞降低程度较对照组更为明显, 认为自拟益气健脾方可通过抑制大肠杆菌减少内毒素的产生, 从而改善腹膜炎症状。章璐等[28]基于疏肝健脾法组方治疗 SBP 疗效显著, 可有效降低 SBP 患者的血清降钙素原、C 反应蛋白、炎症因子的含量。而在外治法包括中药灌肠, 脐敷, 中药配合针灸、艾灸, 耳穴压豆等疗法方面, 疏肝健脾法亦发挥其独到作用。中药敷脐可直接透过腹皮调节肝脾两脏脏腑功能, 促进机体气机运转使正气来复, 改善局部微循环从而降低门静脉压力, 减轻肠壁水肿, 而灌肠可以减轻肠道内毒素的吸收, 从而减缓自发性腹膜炎的形成。西医治疗肝硬化腹水疗效确切, 但存在复发率高, 易诱发肝性脑病、自发性腹膜炎等问题, 有研究者[29][30]利用中药敷脐治疗肝硬化腹水, 及合并自发性腹膜炎患者疗效显著。《外台秘要》中提出“先灸中脘七壮”, “灸脐中”治疗鼓胀。蔡春江等[31]研究表明合用浊毒散敷脐联合艾灸治疗组的 ALB 水平治疗组的升高明显高于对照组($P < 0.05$), 认为其生于肝而源于脾, 益气健脾进而改善肝功能。雷陵等[32]利用中药灌肠、敷脐使水毒之邪从二便而解, 从而减轻腹腔感染, 提示外用益气健脾类中药对患者治疗腹膜炎疗效显著。

综上所述, 肠道菌群改变是在晚期肝病患者中发生肝硬化腹水伴自发性腹膜炎的关键因素, 近年来通过调节肠道微生群来防治肝病逐渐成为医学研究的热点, 但对于肠道菌群与慢性肝病之间的具体作用机制仍值得去探索。肝脾相关理论总结了肝脾在生理和病理之间的相互作用, 且与肝肠轴理论有相通之处, 通过调节肠道菌群这一具体的生物指标对传统中医理论的中西医理论互参以及中医药防治 SBP 提供

了重要的思路。

基金项目

国家中医药管理局全国名老中医药谢晶日专家传承工作室建设项目(国中医药人教函(2016)42号);
国家中医药管理局全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药办人教函(2019)91号)。

参考文献

- [1] 沈一芑, 祝峻峰. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎临床研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(6): 909-912.
- [2] Tay, P.W.L., Xiao, J., Tan, D.J.H., Ng, C., Lye, Y.N., Lim, W.H., *et al.* (2021) An Epidemiological Meta-Analysis on the Worldwide Prevalence, Resistance, and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 693652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.693652>
- [3] 唐巧, 周超, 张宁, 等. 肝硬化可疑自发性细菌性腹膜炎患者的预后及发生死亡的危险因素[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(12): 2043-2052.
- [4] 李林蔓, 刘俊宏, 王淼蕾, 等. 国医大师周信有论治肝硬化腹水经验总结[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 170-173
- [5] 徐巧笑, 张家增, 张臻, 等. 从气血水理论探讨肝硬化腹水辨证思路[J]. 环球中医药, 2023, 16(5): 990-993.
- [6] 王挺帅, 张荣臻, 王明刚, 等. 从“肠肝轴”角度诠释肝衰竭“毒邪-毒浊”学说的理论内涵[J]. 西部中医药, 2022, 35(6): 67-70.
- [7] 陈广山, 段行武, 李小婷, 等. 基于“肝脾相关”探讨特应性皮炎与睡眠障碍的关系[J]. 北京中医药, 2024, 43(4): 421-423.
- [8] Marshall, J.C. (1998) The Gut as a Potential Trigger of Exercise-Induced Inflammatory Responses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **76**, 479-484. <https://doi.org/10.1139/y98-049>
- [9] 刘近明, 赵国荣, 邹俊驹, 等. 肝脾相关、肠-肝轴和酒精性肝病[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 59-62.
- [10] 赵国荣, 陈研焰, 毛娅男, 等. 肝脾理论与肠源性内毒素血症肝损伤的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(2): 91-92, 98.
- [11] 刘礼剑, 李建锋, 陈广文, 等. “肠-肝轴”与肝硬化相关性研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3): 222-226.
- [12] 王晓静, 冯颖, 刘尧, 等. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识(2023) [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2775-2781.
- [13] 苏洪佳, 陈国忠, 谢君艳. 从中医脾虚“不能散精”论治肝硬化腹水[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 61-62.
- [14] 陈延坤, 张琦, 刘亚楠. 基于分子机制及生物标志物探讨肠道微生物在酒精性肝病中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(5): 608-611.
- [15] 牛亚蒙, 刘江凯. 中医药对肝硬化患者肠道菌群的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(9): 861-864.
- [16] 周莹, 王振常. 从改善肠黏膜屏障论大黄煎保留灌肠治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(6): 452-455.
- [17] 宋春荣, 刘宝咸, 刘亚珠, 等. 中药高位保留灌肠联合微波照射治疗肝硬化腹水并自发性细菌性腹膜炎的疗效观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(19): 94-95, 101.
- [18] Van der Merwe, S., Chokshi, S., Bernsmeier, C. and Albillos, A. (2021) The Multifactorial Mechanisms of Bacterial Infection in Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **75**, S82-S100. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.029>
- [19] Bajaj, J.S., Heuman, D.M., Hylemon, P.B., Sanyal, A.J., White, M.B., Monteith, P., *et al.* (2014) Altered Profile of Human Gut Microbiome Is Associated with Cirrhosis and Its Complications. *Journal of Hepatology*, **60**, 940-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>
- [20] 李丹, 胡萌, 张冬, 等. 乙型肝炎肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎患者肠道菌群特征[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(11): 1303-1310.
- [21] 刘玉玲, 甄增国, 王慧娟, 等. 益生菌制剂对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者肠道屏障功能的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 867-870.
- [22] 田翀, 田泽敏, 廖世平. 乳糖联合金双歧对肝硬化合并自发性腹膜炎患者肠道微生态及黏膜屏障功能的影响[J].

- 中国微生物学杂志, 2019, 31(10): 1193-1198.
- [23] 韩才均, 吴政雯, 黄媛, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与肝硬化患者细菌感染和不良预后的相关性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 315-321.
- [24] 王朝军, 纪云西. “肝与大肠相通”之理论研究及运用初探[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(4): 339-344.
- [25] 彭思颖, 刘晓, 秦昆明, 等. 基于 16S rRNA 测序技术研究痛泻要方调节腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 641-646.
- [26] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 825-829.
- [27] 邱丽, 陈嘉莉. 中西医结合治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎疗效分析[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2921-2922.
- [28] 章璐. 茵陈五苓散治疗乙型肝炎肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎临床研究[J]. 河南中医, 2023, 43(1): 11-15.
- [29] 车向阳, 孙伟, 庄伟. 中药敷脐治疗 1 例肝硬化腹水并发自发性腹膜炎护理体会[J]. 中国实用医药, 2006, 1(6): 105-106.
- [30] 党中勤, 党志博, 王宇亮, 等. 黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水 48 例临床观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(16): 1396-1400.
- [31] 蔡春江, 梁燕, 徐任. 浊霾散敷脐联合艾灸法治疗鼓胀(乙型肝炎肝硬化腹水)疗效评价[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 1017-1020.
- [32] 雷陵, 艾书眉. 中西医多途径综合疗法在急危重症肝病中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9): 88-89.