肠源性内毒素血症在慢加急性肝衰竭中的病程演变与临证治疗*

陈思羽，魏世举，陈蕊，李淑娣，闵远骞，丁疏影，禄保平

河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：慢加急性肝衰竭是各类肝病的终末期阶段，病情凶猛，变化迅速，根据其临床表现及发病机制可将其归纳为中医“肝痹”范畴；肠源性内毒素血症是导致慢加急性肝衰竭发生发展的核心因素，与中医“筋痹”概念相合，复感其邪即可内传于肝。基于筋痹向肝痹转归的视角，慢加急性肝衰竭的发生在于毒热之邪内犯，循经内传阳明、少阳、太阴，致使筋脉气血闭阻，发为肝痹，总属虚实夹杂之证，以邪实为主。临证治疗应以清法为总纲，配合下、消、温之法，根据病程变化和正虚邪实偏重调整用药，毒盛热痹期以清下并举，瘀毒痹结期以清消共济，气虚痹阻期以清温并施。

关键词：慢加急性肝衰竭；肠源性内毒素血症；筋痹；肝痹

DOI：10. 16368/j. issn. 1674 – 8999. 2025. 06. 197

中图分类号：R259. 753　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 – 8999(2025)06 – 1220 – 05

Evolution and Clinical Treatment of Acute and Chronic Liver Failure in Enterogenic Endotoxemia

CHEN Siyu, WEI Shiju, CHEN Rui, LI Shudi, MIN Yuanqian, DING Shuying, LU Baoping

Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract: Acute and chronic liver failure is the end – stage stage of various liver diseases. The disease is ferocious with rapid change. According to its clinical manifestations and pathogenesis, it can be classified into the category of Liver Bi in traditional Chinese medicine, and enterogenic endotoxemia is the core factor leading to the occurrence and development of acute and chronic liver failure, which is consistent with the concept of "Tendon Bi" in traditional Chinese medicine. Repeated injury of the Evil Factors would cause the Liver disease based on the perspective of Tendon Bi to Liver Bi. Chronic and acute liver failure occurs due to the Evil Factors of Toxin and Heat as well as the transmitting of the both to Yangming, Shaoyang and Taiyin along the meridians, resulting in the obstruction of qi and blood in the tendon and the meridians and eventually the liver Bi. It is always a mixture of deficiency and excess in syndrome, with the latter being the main case. The clinical treatment method should be the Clearing method, with the method of "purging, eliminating and warming" as the aiding method. According to the changes in the course of the disease and the conditions of the deficiency and excess, the medication can be adjusted. In the period of Toxin and Heat induced Bi syndrome, clearing method and purging method should be used at the same time; in period of stasis and Toxin induced Bi syndrome, clearing method and eliminating method can be applied in combination; During the period of Qi deficiency induced Bi syndrome, clearing method and warming method can be used at the same time.

Key words: acute and chronic liver failure; enterogenic endotoxemia; Tendon Bi; Liver Bi

---

* **基金项目：**全国名中医传承工作室建设项目｛国中医药办人教函〔2018〕119 号｝；河南省科技研发计划联合基金项目(242301420081)；河南省中医药科学研究专项课题项目(2024ZY2156)

慢加急性肝衰竭(acute - on - chronic liver failure,ACLF)是指在慢性肝病基础上,由于多种急性打击引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为主要表现的一组临床证候群,其中乙型病毒是其主要致病因素[1]。肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia,IETM)是指来源于肠道的内毒素(lipopolysaccharide,LPS)无法有效代谢而易位,进入血液循环发生堆积[2]。研究表明,IETM 是诱发 ACLF 的重要原因,其介导的"内毒素 - 巨噬细胞 - 细胞因子风暴",可导致肝组织炎症坏死和肝微循环障碍,在 ACLF 的发生发展中起核心作用[3]。目前,现代医学对于 ACLF 仍以对症治疗为主,临床疗效总体欠佳且治疗成本较高。中医药基于多年的临床诊疗经验,其辨证论治的独特优势,为 ACLF 患者提供了更精准的个体化治疗。《黄帝内经》中有五体合五脏的记载,筋膜为肝所主,若筋痹失治,复感外邪,病邪则可进一步深入,发展为肝痹。本文将从古代文献出发,与现代医学机制研究相结合,从筋痹→肝痹转归新视角,探讨 IETM 在 ACLF 中的病程演变,并结合临床实际希冀开拓新的治疗思路。

1　痹证理论源流探析

《黄帝内经》首见"痹"之病名,并提出了五体痹、五脏痹的概念,其中五体痹包括筋痹、脉痹、肉痹、皮痹、骨痹,当邪气应四时感于五体,则发为五体痹,若痹久不去,复感外邪,邪气内舍其合,致使相应脏器气滞血阻,形成"五脏痹",即肝痹、心痹、脾痹、肺痹、肾痹,体现了痹证外内相合,由浅入深,邪舍于内的动态病理过程。后代医家进一步丰富了痹证内涵,《景岳全书》载:"盖痹者,闭也,以气血为邪所闭,不得通行而病也。"凡是由于经络壅涩,营卫失序,脉络阻滞,气血不布而发生的病证均可归入"痹证"范畴。

对于痹证的病机,《素问·痹论》提出"三因致痹"学说,即"风寒湿三气杂至,合而为痹",并且重视营卫不和在痹证发生发展中的作用。各代医家在此基础上不断补充发展,提出"瘀血致痹"的理念,如《金匮要略》中论述痹证病机关键在于经脉瘀阻,并提出活血化瘀通络法和虫蚁搜剔通络法。现代医家基于当代研究提出了新的见解,认为痹证关键在于毒,即"毒痹论",主张在痹证活动期,以祛毒为先;痹证间歇期,当以活血为要,临床疗效显著[4]。由此可见,痹证的病机责之于内因、外因相合,内因以脏腑虚弱、荣卫失调为本,化生瘀血为标,外因则与毒、热等诸多因素相关,共同致使气血痹阻,经脉不畅,发为痹证。

2　筋痹与 IETM

2.1　生理相通:"筋"与"膜"密切相关,肠黏膜是筋膜的外延　《素问·痿论》概括筋的生理功能为"主束骨而利机关",然筋之意不仅指外束皮骨肌肉之"筋",也包含内联脏腑之"筋膜"[5],筋膜同为肝所主,二者异名同源,正如张景岳言:"凡肉理脏腑之间,其成片联络薄筋,皆谓之膜,所以屏障血气者也。"指出膜比筋软薄,多居于深层脏腑,换言之,膜可视为筋在脏腑的延续,筋与膜可互参诊断治疗疾病。

"筋膜"内涵与肠黏膜在结构和功能上相统一,结构上筋膜与肠黏膜都是外联筋骨皮肉、内联脏腑的膜性组织;功能上筋膜也与肠黏膜密切相关。《灵枢·经脉》曰:"筋为刚,肉为强。"筋膜具有抵御外邪的作用,而人体肠黏膜同样具有机械屏障、免疫屏障、生物屏障 3 种屏障结构,以阻碍致病菌及毒素的入侵[6],与筋膜特征相合。肠黏膜上有丰富的内分泌细胞,分泌如胃泌素、胰岛素、胆固醇酸等肠内分泌激素,促进肠道的消化、吸收、蠕动等功能[7],与筋疏利运动的作用相似。《素问·生气通天论》有云:"筋脉横解,肠澼为痔。"临床上将肠道功能疾病与筋病相联系[8],进一步显示了肠道与中医"筋膜"概念密切相关,扩宽了肠系病症诊疗思路。

2.2　病理相连:卫气失固,荣血匮乏,筋膜痹阻,形成 IETM　关于筋痹的产生,《素问·痹论》有云:"荣卫之气……逆其气则病,从其气则愈。"《医门法律》言:"筋痹,必因血不荣养。"阐明筋痹病机内有荣血不足,卫气失顾,外有毒邪乘虚而入,气血凝滞。而 IETM 的发生与上述过程相契合:(1)卫气失顾:在 IETM 中存在不同程度的肠黏膜机械屏障受损,并伴有内皮细胞数量减少,肠上皮细胞紧密连接发生改变,小肠绒毛、杯状细胞减少,屏障完整性丧失[9],屏障损伤则卫气虚,卫气虚则顾护失常,LPS、细菌、微生物乘虚进入体循环。(2)荣血不足:门静脉高压形成,引起肠道静脉回流不畅,肠黏膜微循环

充血、水肿、缺血、缺氧[10]，且 LPS 又可直接作用于肠黏膜血管，使肠中荣血匮乏，脉络空虚，肠黏膜失于养护，脉络闭阻，气血凝滞，LPS 生成增多并发生异位，形成筋痹，即为 IETM。

3　肝痹与 ACLF

从临床症状而言，秦之桢《症因脉治》言："肝痹之症，即筋痹也。夜卧则惊，多饮数小便，腹大如怀物，左胁凝结作痛，此肝痹之症也。"上述描述与 ACLF 中出现精神状态改变、肝性脑病、肝肾综合征以及腹水的描述相一致。

从病理机制而言，ACLF 以全身炎症反应为突出表现，多由于细菌感染等因素诱发肝内出现过度的炎症反应与氧化应激，引起瀑布样级联炎症，肝细胞坏死凋亡，肝脏组织结构塌陷，导致肝内微血管扭曲栓塞，肝微循环再灌流障碍，肝细胞严重缺血缺氧，亚大块肝坏死[11]，肝脏合成、排泄和解毒功能障碍，气血无法输布而郁滞，代谢废物难以排出，化浊为毒，滞留于肝脏，与古代医家所论肝痹经络壅闭、气郁血阻病机相合。

无论是从临床症状还是病理机制而言，ACLF 的关键在于肝细胞大量坏死，引起的气血津液"不通"，属肝之"痹"，当以通痹祛毒为要。

4　基于筋痹转归肝痹 IETM 在 ACLF 中的病程演变

从筋痹→肝痹的视角来看，毒邪为 ACLF 发病之因，具有毒热－血瘀－正虚的传变过程，在疾病早期，毒邪首发于阳明经腑，以邪热炽盛为主要矛盾；中期邪毒流连不去，窜及少阳，以瘀血痹阻为主要矛盾；后期热毒伤阴耗气，机体免疫损伤，以太阴脾脏气虚为主要矛盾（图 1）。

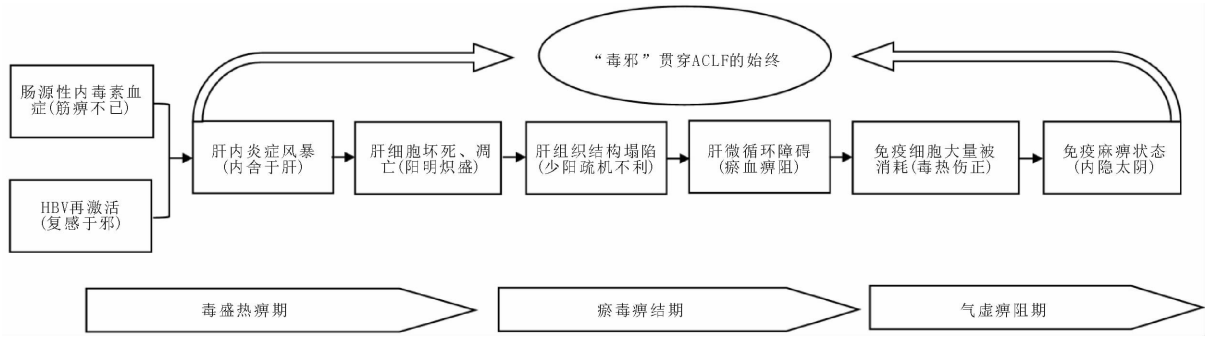


图 1　基于筋痹转归肝痹 IETM 在 ACLF 中的病程演变

4.1　毒盛热痹期：复感于邪，筋痹传肝，邪犯阳明

《素问·痹论》曰："筋痹不已，复感于邪，内舍于肝。"若肠中筋痹迁延不愈，内生之毒蕴结不已，再次复感邪气，循经内传于肝，肝气肝血运行不畅，可进一步发展为肝痹。现代医学提出的肠－肝轴学说再次验证了筋痹转归肝痹的合理性，肝脏内的库普弗细胞（Kupffer cell，KC）是清除 LPS 的主要途径，也是遭受 LPS 攻击的首要靶点，当 IETM 持续不解，大量 LPS 溢出进入肝组织，超出 KC 的处理能力，可引发肝内炎症风暴，促进肝细胞凋亡坏死[12]。研究发现，HBV 再激活也是 ACLF 发生发展的关键诱因，当各种原因引起的 HBV 复制水平较基线快速显著增加时，可引起 HBV 特异性免疫应答，致使肝脏对 HBV 复发表现出过度的免疫反应，肝脏出现大片组织损伤坏死，诱发 ACLF[13]，与肝痹"复感邪气"之说不谋而合。中医将 LPS 以及 HBV 等因素归入"毒"邪范畴，邪毒之变起于阳明大肠，热由毒所生，阳明热盛，可致土色外露，致使身目俱黄，色黄如金，主要见于 ACLF 发病期，该阶段以免疫亢进、肝细胞的大片坏死为突出表现。

4.2　瘀毒痹结期：热毒久羁，由气入血，邪入少阳

肝藏血，在筋痹内传肝痹的过程中，由于热毒入里，损伤血络，煎熬血液，必会引起肝血凝滞。《医林改错》中也提出"痹有瘀血"理论，认为瘀血是痹病的基本病理特征。这一观点也在 ACLF 中得到验证，主要与 IETM 作用于肝窦内皮细胞及微血管，引起肝微循环紊乱有关。LPS 可激活巨噬细胞，通过释放趋化因子 IL－8、黏附分子 ICAM－1 和 VCAM－1，诱导白细胞聚集于肝窦内皮细胞及微血管，引起血管收缩，肝窦灌注量下降，肝微循环障碍，导致肝细胞缺血缺氧性损伤[14]，血瘀则热毒壅聚不散，致使肝之体用俱损。多见于 ACLF 进展期，阳明之毒不解内犯少阳，少阳枢机不利则见毒损瘀结，壅阻络道，络脉滞涩，该阶段以肝微循环障碍，组织缺血、缺

氧为突出表现。

4.3　气虚痹阻期：久痹致虚，耗伤正气，邪陷太阴　痹久之下无完气，瘀毒暗耗，气消阴亏，日久必会出现脏腑虚损，正气不足之象。正如《医宗金鉴》所云："毒胜气则气为毒蚀，其气竭矣。"现代医学研究也表明，在 ACLF 后期，机体经受持续的炎症反应后，大量 T 细胞被消耗，其自身免疫防御系统严重受损，炎症反应低下或无应答，出现免疫麻痹状态[15]。太阴脾为之卫，脾旺则外邪难犯，内疾不易相传，而在 ACLF 后期，太阴气弱，脾受克伐，化解机体内部邪气的能力进一步下降，故以免疫麻痹为突出表现。有学者提出应在 ACLF 后期采用免疫增强治疗[16]，对应中医的补中扶正之法。

5　以筋痹转归肝痹的新视角拓展 ACLF 治疗思路

从筋痹转归肝痹的视角，ACLF 的发生在于毒热之邪内犯，循经内传阳明、少阳、太阴，致使筋脉气血闭阻，发为肝痹，总属虚实夹杂之证，以邪实为主。治疗以清法为治疗总纲，分期配合下、消、温之法，根据病程变化和正虚邪实偏重调整用药。

5.1　毒盛热痹期：清下并举　《临证指南医案》论："其实痹者闭而不通之谓也。""不通"为痹证关键病机。《温疫论》有云："若下之，内壅一通，则卫气亦从而疏畅，或出表为疹，则毒邪亦从外解矣。"ACLF 是毒自阳明肠腑来，阳明以燥金为主令，病多燥多实，毒热之邪以下行为近为顺，故用清下为法，意在通达，可使内壅得通，气机得畅。相关临床数据表明，合用清下之法能通过降低 BAX、Caspase－3 蛋白表达等机制，明显减轻肝细胞的坏死及炎症细胞浸润，发挥抗肝细胞凋亡的作用[17]，应用如赤芍承气汤[18]、防风通圣散[19]等清下之法治疗 ACLF，可改善 ACLF 患者肝功能，减少 LPS 引起的肝细胞坏死和凋亡，达到釜底抽薪之目的，有效干预其病情进展。

5.2　瘀毒痹结期：清消共济　"瘀"为痹证重要的内部之因，治痹必祛瘀，ACLF 系邪毒走窜，瘀血伏络，应以清消之法为治疗原则，凉血而不凝滞，活血而不妄行，清少阳之火郁，消少阳之血结，方能顿挫病势。如清消之要药——赤芍，自古便有治疗肝病的记述，《本草经疏》云："木芍药色赤，赤者主破散，主通利，专入肝家血分……凉肝故通顺血脉。"有研究者针对 ACLF"毒、瘀"病机特点，以茵陈、赤芍等清消之品为主药，气血同治，拟解毒化瘀颗粒，应用于临床疗效确切，药理研究证明该方可降低内毒素水平，调节肝内免疫功能，从而减轻肝脏微循环障碍[20]。

5.3　气虚痹阻期：清温并施　所谓"四季脾旺不受邪"，仲景对于痹证的论治多着眼于中焦脾土，如应用防己配伍黄芪健运中焦以除湿止痹，再如附子配伍白术振奋阳气、健脾祛湿，治疗风湿相搏之痹病，后世学者进一步发展提出"从脾治痹"之说。在 ACLF 后期系余毒深陷足太阴脾土，正气亏虚，邪正迁延，肝内气血不荣，治疗应在凉血解毒基础上，加以温阳健脾，即为清温并用，以振奋阳气、鼓舞脏腑功能。药理研究证明，清温之法治疗后期 ACLF，通过调节 T 淋巴细胞而改善患者的免疫状态，促进炎症反应平衡[21]。如清温并用的核心药对赤芍、附片能促进 ACLF 炎症失衡恢复，改善肝功能、凝血障碍以及肝组织病理损伤[22]。

6　结语

ACLF 是各类肝病的终末期阶段，病情凶猛，变化迅速，根据其临床表现及发病机制可将其纳为中医"肝痹"范畴，其中 IETM 是导致 ACLF 发生发展的核心因素，与"筋痹"概念相合，复感其邪即可内传于肝。笔者在中医整体观念的指导下，从"筋痹转归肝痹"的思路切入，阐述 IETM 在 ACLF 中的病程演变，在不同阶段治以清下、清消、清温之法，从痹入手，标本兼顾，以期为临床提供诊疗新思路。

参考文献：

[1] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Acute－on－chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 353－390.

[2] GHOSH S S, WANG J, YANNIE P J, et al. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development[J]. J Endocr Soc, 2020, 4(2): bvz039.

[3] KIM S E, PARK J W, KIM H S, et al. The role of gut dysbiosis in acute－on－chronic liver failure[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11680.

[4] 刘维，于海浩，吴沅皞. 毒痹论续[J]. 中华中医药杂志，2013，28(3)：718－721.

[5] 吴金鹏. 中医"经筋"及"膜原"实质的筋膜理论探讨

[J]. 北京中医,2007,26(5):283 – 285.
[6]GHOSH S,WHITLEY C S,HARIBABU B,et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2021,11(5):1463 – 1482.
[7]李吉磊,王瑞昕,赵鲁卿,等. 厚朴排气合剂对便秘大鼠肠道分泌功能及肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(6):439 – 444,450.
[8]吴鑫,杨小军,何毓玺,等. 基于“肝主身之筋膜”探讨柔肝法在肠易激综合征中的应用[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(11):43 – 45.
[9]CHEN D,LE T H,SHAHIDIPOUR H,et al. The role of gut – derived microbial antigens on liver fibrosis initiation and progression[J]. Cells,2019,8(11):1324.
[10]NICOLETTI A,PONZIANI F R,BIOLATO M,et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage:From non – alcoholic fatty liver disease to liver transplantation[J]. World J Gastroenterol,2019,25(33):4814 – 4834.
[11]LUO J,LI J,LI P,et al. Acute – on – chronic liver failure:far to go – a review[J]. Crit Care,2023,27(1):259.
[12]LI W,CHANG N,LI L. Heterogeneity and function of kupffer cells in liver injury[J]. Front Immunol,2022,13:940867.
[13]KHANAM A,KOTTILIL S. Acute – on – chronic liver failure:pathophysiological mechanisms and management[J]. Front Med(Lausanne),2021,8:752875.
[14]RAIA L,ZAFRANI L. Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis[J]. Front Med(Lausanne),2022,9:907992.
[15]LALEMAN W,CLARIA J,VAN DER MERWE S,et al. Systemic inflammation and acute – on – chronic liver failure:too much,not enough[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2018,2018:1027152.
[16]QIANG R,LIU X Z,XU J C. The immune pathogenesis of acute – on – chronic liver failure and the danger hypothesis[J]. Front Immunol,2022,13:935160.
[17]王凤林,杨宏志,李杨湄,等. 基于茵陈蒿汤及大承气汤的清下法防治急性内毒素性肝损伤大鼠肝细胞凋亡的机制研究[J]. 中药材,2014,37(5):848 – 852.
[18]李海凤,罗芳,吴其恺,等. 赤芍承气汤高位保留灌肠对肝衰竭患者肠道微生态失衡的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2019,29(1):21 – 22,37.
[19]李建鸿,邱腾宇,莫小艾,等. 防风通圣汤对乙肝慢加急性肝衰竭早期血清内毒素及程序性死亡因子 – 1/配体 – 1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(20):88 – 93.
[20]柏文婕,毛德文,石清兰,等. 解毒化瘀颗粒对慢性肝衰竭毒热瘀结证患者炎症状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(3):109 – 115.
[21]宋征福,彭杰,陈斌,等. 清温并用法对 HBV – ACLF 非阳黄证患者 Treg/Th17 型细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(12):5687 – 5691.
[22]谭年花,唐陈琴,曹钰楠,等. 基于“清温并用”理论的赤芍 – 附片不同配伍治疗慢加急性肝衰竭大鼠的疗效比较[J]. 时珍国医国药,2022,33(8):1821 – 1824.

收稿日期:2024 – 12 – 13

作者简介:陈思羽(2000 –),女,河南驻马店人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肝胆脾胃系统疾病。
通信作者:禄保平(1971 –),男,河南许昌人,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治肝胆脾胃系统疾病及名老中医学术思想整理。E – mail:lbp1921@126.com

编辑:孙铮