

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.23.014

中西医结合治疗肝移植患者合并新型冠状病毒感染（重型）1 例

姚晨思¹, 李修洋², 李慧³, 谢伟楠⁴, 鲍婷婷², 周丹妮⁵, 肖明中⁶, 居来提·阿布都克热木³✉

1. 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号, 310003; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 新疆医科大学附属中医医院; 4. 北京中医药大学; 5. 甘肃中医药大学; 6. 湖北省中医院

[摘要] 肝移植患者术后需终身接受免疫疗法, 若合并新型冠状病毒感染则患者机体免疫功能将面临双重打击。报告在“寒湿疫”辨治体系指导下采取中西医结合方法治疗肝移植合并重型新型冠状病毒肺炎患者 1 例, 治疗方案为西医治疗采取抗病毒、免疫抑制等疗法, 重在维持患者体内免疫平衡状态; 中医治疗则在此基础上正确辨识患者所处的证候阶段, 针对核心病机, 运用宣畅气机、清热化湿、泻肺平喘等治法, 治疗后患者临床症状及肝功能明显改善, 且及时阻止了病情进一步发展并缩短了康复时间。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 重型; 肝移植; 寒湿疫; 中西医结合疗法

肝移植是各种终末期慢性肝病或急性肝功能衰竭患者的最终治疗方案, 肝移植受者术后需要终身接受免疫抑制治疗, 属于免疫缺陷宿主或免疫抑制宿主, 因此也是新型冠状病毒感染的重要易感人群。有研究报道, 肝移植受者将面临疫苗免疫原性降低的风险^[1], 其因共病和使用免疫抑制剂等原因可能会增加新型冠状病毒感染不良预后的概率^[2], 但目前病毒对该患者群体的病程及预后的影响尚不明确, 且关于肝移植合并新型冠状病毒感染的相关案例报道较少, 故仍然缺乏有效的治疗经验。本案例是新冠肺炎国家中医药管理局医疗救治专家组参与救治的 1 例肝移植合并重型新型冠状病毒感染的患者, 整体治疗在“寒湿疫”辨治体系的指导下, 通过采取中西医结合治疗方案取得良好的疗效。现将案例情况及诊疗过程报道如下, 以期临床救治此类患者提供借鉴。

1 病历介绍

患者, 男, 58 岁, 2022 年 11 月 20 日初诊。主诉: 咳嗽、咯痰 8 天。

现病史: 患者 8 天前无明显诱因出现咳嗽, 咯

少许白痰, 剧烈咳嗽时感胸痛不适, 伴胸闷气急, 纳差乏力, 予口服连花清瘟胶囊后症状改善不明显, 1 天前新型冠状病毒核酸检测阳性, 遂以“新型冠状病毒感染”收入院治疗。入院症见: 咳嗽, 咯少许痰, 咽痛, 伴胸闷气短, 周身乏力, 神志清, 精神差, 纳减, 寐欠安, 二便调。近期体重无明显变化; 舌质暗红、苔黄腻 (见附图 1, 请扫描本文二维码获取), 脉弦滑。

既往史: 高血压病史 6 年, 目前口服福辛普利片每次 10 mg、每日 1 次, 血压控制情况不详。原发性胆汁性肝硬化肝移植术后 5 年, 目前口服他克莫司胶囊每次 0.5 g、每日 2 次, 麦考酚钠肠溶片每次 360 mg、每日 2 次, 调节免疫治疗; 熊去氧胆酸胶囊每次 500 mg、每日 2 次, 促进胆汁排泄, 加强保肝治疗。青霉素过敏史。未接种新型冠状病毒疫苗。

辅助检查: 鼻拭子新型冠状病毒核酸检测 ORFlab 基因 37, N 基因 28, 免疫球蛋白 M (IgM) 0.13 g/L, 免疫球蛋白 G (IgG) 0.01 g/L。血常规: 白细胞计数 (WBC) $3.69 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 (NEUT%) 66.30%, 淋巴细胞百分比 (LYM%) 20.10%, C 反应蛋白 (CRP) 39.40 mg/L, 降钙素原 (PCT) 0.33 ng/ml, 白细胞介素 6 (IL-6) 119.40 pg/ml。

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFE0201100, 2022YFC0868300); 新疆维吾尔自治区重大科技专项 (2020A03004)

✉ 通讯作者: julalti2012@163.com

D-二聚体 (D-dimer) 0.98 $\mu\text{g/ml}$ 。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 70.95 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 217.15 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 380.38 U/L, γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 228.87 U/L, 总胆红素 (TBiL) 40.37 $\mu\text{mol/L}$, 非结合胆红素 (IBiL) 21.89 $\mu\text{mol/L}$, 结合胆红素 (DBiL) 18.48 $\mu\text{mol/L}$, 胆碱酯酶 (CHE) 2100.00 U/L。肾功能: 尿素氮 (BUN) 7.40 mmol/L, 肌酐 (Cre) 110.80 $\mu\text{mol/L}$ 。动脉血气分析: 酸碱度 (PH) 7.44, 二氧化碳分压 (PCO_2) 25.30 mmHg, 氧分压 (PO_2) 90.30 mmHg, 碳酸氢根浓度 (HCO_3^-) 20.30 mmol/L, 碱剩余 (BE) -6.30 mmol/L。2022 年 11 月 21 日肺部 CT (见附图 2, 请扫描本文二维码获取) 示: 双肺胸膜下散在渗出、实变, 符合新型冠状病毒感染; 双肺尖间隔旁型肺气肿; 主动脉、冠状动脉局部钙斑; 肝内胆管轻度扩张; 右肾上极囊性灶。

西医诊断: 新型冠状病毒感染 (重型); 肝移植术后, 移植肝功能不全; 原发性胆汁性胆管炎; 高血压病。中医诊断: 疫病 (寒湿郁阻证)。西医治疗以俯卧位通气, 持续氧疗, 鼻导管吸氧 (4~5 L/min), 依诺肝素钠注射液 0.4 ml 每日 1 次皮下注射抗凝, 他克莫司胶囊、麦考酚钠肠溶片、熊去氧胆酸胶囊、福辛普利片治疗方案同前。未予中医药治疗。

2022 年 11 月 24 日二诊: 神志清, 精神差, 发热 (最高体温 37.8 $^{\circ}\text{C}$), 周身乏力, 干咳, 气短气憋、活动后加重, 恶心, 纳差, 大便日一行, 时有便不成型, 小便调, 夜寐安; 舌质暗红、苔黄厚腐腻, 脉滑。血氧饱和度 (SaO_2) 75%~80% (未吸氧), 予俯卧位通气, 鼻导管吸氧 (4~5 L/min), SaO_2 可维持在 94%~96%, 呼吸 24~26 次/min。辅助检查: 鼻拭子新型冠状病毒核酸检测 ORF1ab 基因 28, N 基因 29。血常规: WBC $3.59 \times 10^9/\text{L}$, NEUT% 75.2%, LYM% 19.2%, CRP 53.7 mg/L, PCT 0.31 ng/ml, IL-6 119.4 pg/ml, D-dimer 1.11 $\mu\text{g/ml}$ 。肝功能: ALT 69.00 U/L, AST 179.07 U/L, ALP 325.30 U/L, GGT 242.10 U/L, TBiL 32.90 $\mu\text{mol/L}$, IBiL 9.50 $\mu\text{mol/L}$, DBiL 2.70 $\mu\text{mol/L}$, CHE 2002.70 U/L。肾功能: BUN 7.30 mmol/L, Cre 86.40 $\mu\text{mol/L}$ 。动脉血气分析: PH 7.36, PCO_2 31.40 mmHg, PO_2 81.20 mmHg, HCO_3^- 18.70 mmol/L, BE -7.40 mmol/L。门静脉、脾静脉、肝静脉彩超检查示: 肝静脉未见明显阻塞; 门静脉未见明显阻塞; 脾静脉未见明显阻塞。2022 年 11 月

23 日肺部 CT (见附图 2, 请扫描本文二维码获取) 示: 符合新型冠状病毒感染, 较前明显进展; 双肺尖间隔旁型肺气肿; 动脉硬化、冠状动脉局部钙斑; 对比 2022 年 11 月 21 日肺部 CT, 显示双肺多发磨玻璃渗出较前增多、范围扩大。腹部 CT 示: 肝内胆管轻度扩张, 脾脏增大; 右肾上极囊性灶。西医在初诊治疗方案基础上加用恢复期患者血浆 200 ml 静脉输注以增强免疫力。中医辨证为湿热瘀阻证, 治以宣通气机、燥湿健脾为主, 予藿朴夏苓汤合三仁汤加减。处方: 藿香 9 g, 厚朴 9 g, 姜半夏 6 g, 茯苓 30 g, 苦杏仁 9 g, 炒薏苡仁 30 g, 豆蔻 6 g, 猪苓 9 g, 淡豆豉 9 g, 泽泻 9 g, 通草 6 g, 炙甘草 6 g。3 剂, 每日 1 剂, 水煎早晚各 1 次温服。

2022 年 11 月 28 日三诊: 无发热, 余症状同前, 舌质暗红、苔黄腻, 脉滑。鼻导管吸氧 5 L/min, 血氧饱和度 95%~97% (侧卧-俯卧位), 呼吸 19~20 次/min。心率 70~80 次/min。辅助检查: WBC $19.39 \times 10^9/\text{L}$, NEUT% 93.20%, LYM% 3.70%, CRP 53.70 mg/L, IL-6 158.00 pg/ml, D-dimer 1.80 $\mu\text{g/ml}$ 。肝功能: ALT 45.94 U/L, AST 70.00 U/L, ALP 302.30 U/L, GGT 217.70 U/L, TBiL 35.00 $\mu\text{mol/L}$, IBiL 10.40 $\mu\text{mol/L}$, DBiL 0.40 $\mu\text{mol/L}$, CHE 2145.40 U/L。肾功能: BUN 10.20 mmol/L, Cre 85.40 $\mu\text{mol/L}$ 。动脉血气分析: PH 7.41, PCO_2 28.10 mmHg, PO_2 67.80 mmHg, HCO_3^- 19.60 mmol/L, BE -6.60 mmol/L。2022 年 11 月 27 日肺部 CT (见附图 2, 请扫描本文二维码获取) 示, 右肺中叶渗出较前增多。西医治疗予停用静脉输注恢复期患者血浆, 共计输入量为 600 ml, 余治疗同前。中医治以宣肺清热化湿、解毒通络化瘀, 继予藿朴夏苓汤合三仁汤加减。上方去猪苓、淡豆豉、通草、炙甘草, 加黄芪 30 g, 茵陈 30 g, 葶苈子 30 g, 地龙 15 g, 紫苏子 9 g, 前胡 15 g, 厚朴、姜半夏、豆蔻、泽泻均加量至 15 g。3 剂, 每日 1 剂, 水煎早晚各 1 次温服。

2022 年 12 月 2 日四诊: 精神差、干咳、乏力较前减轻, 气短气憋稍有缓解, 仍有纳差, 平卧则恶心欲呕, 大便不成型同前; 舌质暗红、苔黄腻, 较前转薄 (见附图 3, 请扫描本文二维码获取), 脉弦细。辅助检查: 2022 年 11 月 30 日鼻拭子新型冠状病毒核酸检测 ORF1ab 基因 30, N 基因 39。暂未复查肝功能。腹部 CT 示: 肝脏移植术后 (肝内外胆管扩张并胆总管-十二指肠导管置入); 脾脏增大伴腹腔少量积液; 胆囊术后缺如; 双肾囊性灶。肺部 CT (见附图 3, 请扫描本文二维码获取)

示, 双肺磨玻璃渗出较前吸收。西医治疗基本同前, 继予吸氧、抗凝、免疫调节剂、加强保肝治疗。上方去苦杏仁、豆蔻、泽泻、紫苏子, 加陈皮 9 g, 麸炒白术 15 g, 姜半夏减至 9 g。5 剂, 每日 1 剂, 水煎早晚各 1 次温服。

转归: 患者服药后神清, 乏力、干咳减轻, 气短气憋逐渐缓解, 纳可, 无腹泻, 二便调。患者病情持续改善, 连续多日体温正常, 12 月 3 日、12 月 4 日新型冠状病毒核酸检测均阴性, 符合转院标准。于 2022 年 12 月 4 日带药出院进一步居家隔离康复治疗, 嘱定期监测肝功能、凝血功能。另外, 为保证免疫抑制剂的安全性和有效性, 故需监测他克莫司血药浓度, 以保证按照移植后不同时间内理想的血药浓度个体化调整药物剂量。2022 年 12 月 13 日电话随访, 偶有咳嗽, 无痰, 无腹泻、呕吐等其他不适症状。

2 讨论

在新型冠状病毒感染疫情之初, 仝小林院士即被任命为国家中医医疗救治组组长, 并将本次新型冠状病毒引起的疫病定性为“寒湿疫”^[3]。通过深入各地疫区指导治疗并不断总结病毒感染的疾病特性, 仝院士认为新型冠状病毒感染发生发展过程以“寒湿”伤阳为主线, 并将全疾病周期概括为“郁、闭、脱、虚”四个阶段^[4]。通过准确辨别疾病状态有助于临床医生掌握各阶段核心病机, 及早扭转病情转重的发展态势, 尤其对于救治重症、危重症患者倡导应用中西医结合辨治策略, 不同疾病阶段应兼顾祛邪与扶正、调节免疫平衡等治疗策略, 可充分发挥中医药优势, 以促进患者尽早康复并减少后遗症的发生。

本案患者因感受寒湿疫邪毒而发病, 入院时以咳嗽、咯痰、胸闷为主要临床表现, 疫戾之邪首犯肺卫, 寒湿郁阻于肺表, 肺气失于宣发肃降, 上焦壅滞, 故主要表现为呼吸道症状。此时患者处于“郁”阶段, 疾病尚在初期, 病势较轻。

二诊时患者出现发热, 因寒湿郁阻阳气, 正邪交争, 且湿性缠绵氤氲, 盘踞于膜原, 清代薛生白在《湿热病篇》自注中言:“膜原者, 外通肌肉, 内近胃腑, 即三焦之门户, 实一身之半表半里也”, 故患者虽发热但热势不高。寒湿疫邪气性属阴, 邪气向内深入, 易趋侵嗜肺脾阴寒之脏, 寒湿困遏中焦脾胃, 故出现恶心、纳差、腹泻等消化道症状, 同时寒湿疫毒入里可化痰化热, 随患者体质从

化转变。考虑该患者为肝移植受者, 肝脏功能大受戕伐, 其体质多偏于湿瘀, 故寒湿戾气与湿瘀体质相合易化燥伤阴, 致瘀热内生, 胶着缠绵导致湿热蒸腾而弥漫三焦之态势, 阻滞全身气机。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“肺居上焦, 其气肃降; 肝居下焦, 其气升发”, 肝升肺降, 相互协调, 肝脏疏泄不及进一步加重全身气机的升降失常, 此时患者病邪发生传变, 故舌暗红, 苔黄厚腐腻, 表现出周身乏力、气短气憋等症状。寒湿疫毒深伏与湿热瘀夹杂为患, 瘀热相互搏结伏于营分^[5], 湿瘀交阻, 闭阻肺络, 传变迅速, 故患者肺部 CT 显示病灶磨玻璃样炎症渗出较前增多、范围增大。此时患者病情处于“闭”阶段的快速进展期, 核心病机为湿热瘀阻三焦, 治疗当以宣通气机、燥湿健脾为主, 予藿朴夏苓汤合三仁汤加减。

三诊时患者已无发热, 但余症未减, 动则气喘气憋, 予持续低流量吸氧后血氧饱和度较平稳, 肺部 CT 显示右肺中叶渗出增多, 肝功能、凝血功能也出现异常, 综合以上理化指标结果提示瘀热互结已深入血分。此时患者病情处于“内闭欲脱”阶段, 体内湿、热、痰、瘀、毒俱存, 此时是病情顺逆的关键转折点。治疗当秉持中西医并重治疗原则, 西医治疗予抗凝、免疫调节剂、保肝等方法维持体内免疫平衡状态, 中医治疗继续以宣肺清热化湿、解毒通络化瘀为法, 在藿朴夏苓汤合三仁汤加减的基础上加大豆蔻、泽泻用量以增强畅中渗下之力, 加大姜半夏、厚朴用量以增强燥湿健脾之效, 同时顾护后天之本, 土气复运则肺金自养; 加葶苈子、地龙、前胡、紫苏子加强泻肺平喘、活血散瘀、降气消痰之功; 加黄芪补气益气, 通调三焦气机; 患者舌暗红, 提示体内因旧疾已存在较重瘀滞之象, 加茵陈以泄脾、胃之湿瘀, 患者瘀热已深入血分, 故去宣发气营郁热之淡豆豉, 过用利水更伤阴分, 恐加速病理产物形成, 故去猪苓、淡豆豉、通草, 炙甘草可调和诸药, 用量虽小, 但其本为滋腻之品, 以防碍胃滞中故亦去之。上药相合, 旨在疏利三焦, 将湿、热、痰、瘀、毒排出体外, 药宏力专以期及时调整机体内环境稳态。

四诊时患者诸症明显减轻, 肺部 CT 显示双肺磨玻璃渗出较前吸收, 患者尚存恶心欲呕、腹泻等症状。此时患者病情处于“虚”阶段, 考虑湿热瘀毒余邪未尽, 困遏脾土, 脾胃气虚, 故增加黄芪用量, 另加陈皮、麸炒白术益气健脾以顾护后天之本, 且方中清热利湿之品多属苦寒之辈, 久用有利

水伤阴之虞，故减其用量兼顾气阴，小量缓图，最终收痊愈之功。

本例肝移植患者长期接受免疫抑制疗法导致免疫功能极差，为新型冠状病毒感染的高危人群^[6]。患者感染后迅速发展为重型，其核心病机为寒湿疫毒入里化热，湿热瘀毒困阻三焦，进而出现“内闭欲脱”的危重阶段。此时需注意在严密观察患者肝功能、临床症状的基础上，需完善监测免疫抑制药物浓度，尽量调控免疫抑制于较低的水平，以减少急性排异和感染的发生^[7]。在感染后的诊疗过程中，一方面在使用抗病毒、抑制细胞因子风暴、抗感染等治疗手段时需特别注意避免药物间发生相互作用；另一方面为避免患者发生急性排斥反应，非特殊情况（如药物诱导的淋巴细胞减少，或严重的细菌/真菌重复感染）需谨慎考虑减少关于免疫抑制剂的使用。

本案患者在感染新型冠状病毒后短期内出现肝功能异常，经专家研判后考虑病因为肝细胞型肝功能障碍，与排斥反应无关，且尚无证据显示患者肺部感染合并细菌感染，故西医治疗以调节免疫功能为主，为尽可能维持免疫功能状态平衡，仍保留原定的免疫抑制治疗方案上予输注康复期血浆清除病毒。中医治疗则以清热化湿解毒、益气健脾通络贯穿全程，肺脾同调，三焦兼治，审寒湿戾气初感之因，识寒湿疫毒易化瘀热入营之态，调湿热瘀毒病理产物之靶，适时截断病情发展之态势。总之，本案的治疗提示中西医辨证策略并重可积极有效地

促进患者短时间内病情好转、肝功能改善；在感染发生发展的全过程，首当厘清疾病发展态势，谨守病机，充分考虑患者体质偏颇，积极调整患者机体内环境，可有效逆转患者向重症、危重症发展并促进疾病康复。

参考文献

- [1] RABINOWICH L, GRUPPER A, BARUCH R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients [J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 435-438.
- [2] WEBB GJ, MARJOT T, COOK JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(11): 1008-1016.
- [3] 全小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 465-470, 553.
- [4] 杨映映, 李青伟, 鲍婷婷, 等. 全小林院士辨治新型冠状病毒肺炎: “寒湿疫”辨治体系的形成、创新与发展[J]. 世界中医药, 2022, 17(6): 833-837, 842.
- [5] 鲍婷婷, 杨映映, 黄飞剑, 等. 论寒湿疫之瘀热入营[J]. 中医杂志, 2021, 61(8): 645-649.
- [6] THULUVATH PJ, ROBERTS P, CHAUHAN M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases[J]. Hepatol, 2021, 75(6): 1434-1439.
- [7] 杨小玲, 万娟, 任秋平, 等. 新型冠状病毒感染肺炎疫情下肝移植受者住院及居家防控策略[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(4): 393-395.

Integration of Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Liver Transplant Patient with Severe COVID-19: A Case Report

YAO Chensi¹, LI Xiuyang², LI Hui³, XIE Weinan⁴, BAO Tingting², ZHOU Danni⁵, XIAO Mingzhong⁶, JULAITI Abdulkereemu³

1. First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University/ Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, 310003; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Affiliated Hospital of Xinjiang University of Traditional Chinese Medicine; 4. Beijing University of Chinese Medicine; 5. Gansu University of Chinese Medicine; 6. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Liver transplant patients require lifelong immunotherapy, and if they are infected by SARS-Cov-2, their immune function will face double whammy. This report described the integrated approach of traditional Chinese and western medicine in the treatment of a liver transplant patient with severe COVID-19. The treatment was involved with western medicine such as antiviral, immunosuppressive, focusing on maintaining immune balance. Traditional Chinese medicine was given based on the differentiation of syndromes, targeting at the core pathogenesis and using methods such as promoting *qi* circulation, clearing heat and resolving dampness, draining lung and relieving panting. Following the treatment, the patient exhibited notable improvement in clinical symptoms and liver function, leading to the effective cessation of disease progression and a shortened recovery period.

Keywords COVID-19; severe case; liver transplant; cold-damp epidemic; integrated traditional Chinese and western medicine

(收稿日期: 2023-03-27; 修回日期: 2023-07-13)

[编辑: 石 燕]