

· 综述 ·

终末期肝病合并感染的发病机制及防治策略

颜希文¹ 刘惠媛²

【摘要】终末期肝病(ESLD)是慢性肝脏疾病致肝功能异常的肝病晚期阶段,在ESLD发生与发展过程中,感染是最常见的并发症之一,可以加速患者病情恶化、导致病死率升高,其发病机制主要包括免疫功能缺陷、全身炎症反应、肝脏合成功能减退、肠道菌群移位和遗传变异等。ESLD并发感染具有起病隐匿、早期诊断困难以及多重耐药率增加等特点,其诊治仍然面临许多困难,本文探讨ESLD合并感染的发病机制,旨在为其预防和治疗提供新思路。

【关键词】终末期肝病;感染;免疫系统;肠道菌群

Pathogenesis and prevention strategy of end-stage liver disease complicated with infection Yan Xiwen¹, Liu Huiyuan². ¹Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; ²Intensive Liver Diseases Department, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China
Corresponding author: Liu Huiyuan, Email: gz8hlhy@126.com

【Abstract】End-stage liver disease (ESLD) is the late stage of liver disease caused by various chronic liver diseases, with abnormal liver function. Infection is one of the most common complications in the development of ESLD, which can accelerate the deterioration of the patient's condition and lead to increased mortality. The pathogenesis of ESLD mainly includes immune deficiency, systemic inflammatory response, impairment of liver synthesis function, alteration of intestinal flora and genetic mutations. Concurrent infection with ESLD is characterized by insidious onset, difficulty in early diagnosis and increased multi-drug resistance rate, the diagnosis and treatment of ESLD still face many challenges. This review discusses the pathogenesis of ESLD with infections and intend to provide new ideas for the prevention and treatment.

【Key words】End-stage liver disease; Infection; Immune system; Intestinal flora

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)于上世纪80年代提出,目前多数学者认为ESLD是由病毒性、酒精性和药物性等各种慢性肝脏损伤所致的肝病晚期阶段,包括慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、肝硬化急性失代偿期、慢性肝功能衰竭和肝细胞癌,其主要特征为肝脏代谢紊乱和蛋白质合成受损等肝功能异常^[1]。

感染和ESLD是互为因果的关系,感染是ESLD的诱因之一,慢性肝病患者合并细菌、真菌和病毒等感染可引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, IRS),导致肝功能进一步恶化,最终进入ESLD阶段。ACLF的发生通常与细菌感染有密切联系^[2],且由细菌感染导致的ACLF可短期内发生脓毒血症、感染性休克和多器官衰竭,其病情进展迅速,细菌感染诱发的ACLF患者短期病

死率显著高于非细菌感染诱发的ACLF患者^[3]。

同时,感染是ESLD最常见的并发症之一,欧洲一项前瞻性研究发现455例(39.7%)肝硬化失代偿期患者发生了感染,其中自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、尿路感染和肺炎最为常见,近50%感染者的标本细菌培养结果阳性,其中29.2%是由多重耐药菌(multidrug-resistant organisms, MODOs)所致;另一项相关研究发现284例(32.1%)失代偿期肝硬化患者发生感染,标本培养阳性感染者中的MDROs患病率为38%,且该研究观察到对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌比例略有增高,而这是失代偿期肝硬化患者普遍面临的难题^[4]。此外,ESLD合并感染是患者病情加重甚至死亡的重要原因,有研究指出,ACLF合并细菌感染比未合并细菌感染者表现出较高级别的全身炎症、较严重的临床表现和较低的90天生存率,且细菌感染与ACLF患者的病死率独立相关^[5]。因此,从其发病机制的角度对ESLD合并感染进行研究能够为疾病的防治提供新思路。目前认为ESLD合并感染的发病机制可分为肝脏免疫系统功能障碍、肠道菌群移位、遗传

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.01.007

基金项目:广州市科信局课题(No. 2023A03J0803)

作者单位:511436 广州市,广州医科大学¹;510440 广州市,广州医科大学附属市八医院重症肝病科²

通信作者:刘惠媛,Email: gz8hlhy@126.com

变异和病原学4大类, 本文从这4方面探讨ESLD合并感染的发病机制及针对机制制定的相关防治策略。

一、发病机制

1. 免疫系统功能障碍: 肝脏是重要的免疫器官, 在全身免疫应答中起稳态作用, 具有免疫监视、合成免疫应答所需的蛋白质和识别受体的功能。ESLD患者的肝脏功能及结构受损后出现各种免疫系统功能障碍, 包括免疫监视功能下降及合成免疫蛋白减少、多种免疫细胞持续活化释放促炎细胞因子等, 这是ESLD易感性的病理生理学机制^[6]。

肝脏免疫监视功能主要是通过肝脏免疫细胞、肝窦的特殊结构发挥作用。肝脏中富含免疫细胞, 包括抗原提呈细胞和淋巴细胞, 可以检测和捕获血液中来自消化道的病原体, 抗原提呈细胞包括内皮细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞等, 而肝脏中的巨噬细胞主要是库普弗细胞, 库普弗细胞占人体组织巨噬细胞的80%~90%, 在先天性免疫中极为重要, 库普弗细胞上有模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRR), 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLR), 可识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 诱导细胞炎症因子表达。肝脏免疫细胞在肝脏的先天免疫中发挥重要作用, 可通过免疫应答及免疫反应清除病原微生物, 且肝脏是T淋巴细胞进行的局部和全身适应性免疫反应的主要诱导部位。

ESLD患者肝脏结构及功能受损, 免疫细胞数量和功能均受到影响, 导致ESLD患者对细菌感染易感性增加, 因此学者们提出肝硬化相关免疫功能障碍这一概念, 即肝硬化患者中存在免疫功能异常、免疫缺陷和全身性炎症的主要综合征^[6]。肝硬化患者细菌易感性增加的原因主要为以下7点: ①肝硬化患者中性粒细胞数量减少, 慢加急性肝衰竭患者更易出现中性粒细胞增多症, 一项研究^[7]提示中性粒细胞与淋巴细胞的比值和肝硬化患者率感染、病死率呈正比; 在肝硬化患者中, 中性粒细胞的吞噬能力、趋化性、脱颗粒、活性氧产生和“中性粒细胞细胞外陷阱”形成均受到损伤, 进而导致细菌杀伤能力下降, 无法进行足够的抗菌反应并保护患者免受感染^[7]。②肝硬化患者单核细胞和巨噬细胞的数量、亚群分布和功能也受到影响, 虽然数量增多, 但增加的主要是促炎症的非经典CD14⁺CD16⁺单核细胞亚群, 有研究已经证实了肝硬化患者的循环单核细胞Fc- γ 受体的功能受损, 导致机体抗细菌感染能力下降^[8]。③酒精性或丙型肝炎肝硬化患者的B淋巴细胞比例和外周血绝对计数减少、记忆B淋巴细胞功能障碍及CD27⁺记忆B淋巴细胞数量减少, CD27⁺记忆B淋巴细胞是对T淋巴细胞非依赖性抗原产生的1个亚群, 其丧失会引起对TLR9激活的低反应、共刺激标志物的受损上调、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TNF- β)和免疫球蛋白G的产生

受损以及T淋巴细胞的同种刺激受损^[9]。④有研究表明, 肝硬化患者存在T淋巴细胞区破坏, T淋巴细胞减少也很常见, 影响辅助性T淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞的功能, T淋巴细胞在幼稚期耗竭更为明显, 自肝硬化早期阶段就很明显, 且与病因无关^[10]。⑤肝硬化患者的NK细胞因出现缺陷而对细胞因子刺激反应变差。⑥肝硬化患者的肝脏纤维化等紊乱结构会导致库普弗细胞损伤及丢失, 降低血液中内毒素和细菌的清除率, 最终演变为菌血症、多器官功能衰竭。一项研究表明库普弗细胞或其补体的缺乏会引起不可控的菌血症和宿主死亡^[11]。⑦肝硬化损害可以导致生成的免疫蛋白、补体和PRR减少, 进而使吞噬细胞的杀菌能力下降, 增加感染易感性^[6]。

ESLD患者全身处于炎症反应状态, 在该状态下机体面对有害刺激源时会产生过度防御, 释放大量的炎症因子从而导致细胞及组织损伤。ESLD患者肝脏受损, 清除病原体效率下降, 使外源性PAMP如细菌及其代谢产物积累并进入内环境, 被免疫细胞上的PRR识别, 诱导促炎细胞因子表达并激活, 合成促炎因子、抗炎因子并激活适应性免疫反应, 进而加强巨噬细胞活性, 使白细胞聚集于炎症部位, 同时内源性危险信号激活先天性免疫系统, 激活相关受体并释放细胞因子及趋化因子, 导致全身炎症反应。ACLF患者体内过度激活免疫反应, 致使炎症因子过度诱导释放, 后期出现免疫麻痹, 导致ACLF患者易感性增加, 加速失代偿和器官功能衰竭^[12]。Wasmuth等^[13]指出脓毒症与ACLF间的免疫缺陷有相似性, 其将脓毒症患者与ACLF患者进行比较发现两组患者TNF- α 水平均下降, 单核细胞的人类白细胞DR抗原表达降低, 并在此基础上提出了“脓毒症样免疫麻痹”的概念, 该研究推测这种细胞免疫缺陷可以导致ACLF患者感染率及病死率增加, 但缺少相应的临床数据。与肝硬化相比, ACLF处于更强的全身炎症状态下, 能够导致中性粒细胞长期处于一种有害的激活状态, 引起持续的能量消耗进而导致其吞噬功能衰竭, 最终影响其对抗进一步的感染^[14]。

肝脏结构受损也会引起免疫监视功能下降。肝窦是肝脏中的毛细血管, 其血管结构可减缓血液流动, 肝血窦中的血流速度是其他毛细血管的一半, 增强了病原体与内皮细胞的接触和免疫监视功能, 增加了病原体清除率。ESLD患者因为门静脉高压症及门体分流, 故肝脏血流动力学发生改变, 网状内皮系统、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)受到损害, LSEC不仅在肝窦内形成屏障, 而且具有重要的生理和免疫功能, 包括过滤、内吞作用、抗原呈递和白细胞募集, 在维持肝脏内的免疫稳态和参与急性慢性肝损伤期间的免疫反应方面起着关键作用^[15]。

总之, 肝硬化患者因为肝脏结构紊乱、免疫细胞数量

和功能异常,故肝脏免疫监视功能下降及合成免疫分子减少、全身处于炎症反应状态,最终导致机体清除病原体能力下降和感染易感性增加。

2. 肠道菌群易位:肠道菌群易位即肠腔微生物迁移到肠系膜淋巴结或肠道以外的部位。参与人体细菌易位的细菌主要是需氧革兰阴性菌,特别是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,也正是肝硬化患者最常感染的细菌^[16]。

ESLD患者肠道菌群易位的原因主要是肠道微生态系统发生变化、肠道通透性增加以及肠道免疫功能障碍^[17]。肝硬化患者可能是因肠道运动减少和肠道运输时间缩短,导致肠道微生态系统发生变化,主要表现为肠道细菌过度生长和肠道菌群组成改变,肠道细菌过度生长与SBP、内毒素血症的发生和发展有关。其次,肝硬化患者的肠道通透性增加。正常情况下,肠道上皮细胞间的紧密连接程度决定了肠道对水溶性分子的通透性,这限制了分子在细胞间的扩散,阻止了细菌迁移,也阻止了细菌内毒素通过肠道上皮细胞的迁移。有研究显示,肝硬化模型大鼠的肠道上皮细胞发生了形态变化,这些大鼠的肠细胞活力下降、肠细胞绒毛成分严重减少以及肠道通透性增加,可能与氧自由基损伤、静脉充血和一氧化氮增加有关^[18]。最后,肝硬化患者肠道相关淋巴组织受损。肠道相关淋巴组织是防御抗原及病原微生物从肠道进入机体的第一道屏障,肝硬化患者的肠道及肠系膜淋巴结中活化的单核细胞、树突状细胞和淋巴细胞数量增多,炎性细胞因子表达增加,可以破坏上皮的紧密连接,增加细菌及细菌产物的易位^[19]。此外,ESLD患者肝功能异常与肠道菌群易位可相互构成因果,形成恶性循环。

有研究表明肠道细菌易位是肝硬化自发性感染的主要发病机制。肠道细菌发生易位后,机体感染的易感性增加,而易位的肠道菌群引起内毒素、细胞因子及一氧化氮释放而诱发机体感染,同时细菌易位可诱导和维持先天免疫系统的激活状态,进而增加感染风险^[19]。

3. 遗传因素:并非所有ESLD患者都会发生感染,遗传也是ESLD患者并发感染的重要因素。在一项关于SBP与核苷酸结合寡聚化结构域2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)基因变异关系研究中,发现NOD2基因变异携带者SBP的发生率显著增高,这与黏膜屏障功能受损相关,该研究证实了NOD2基因变异是肝硬化患者死亡和并发SBP的遗传危险因素,可能有助于确定肝硬化腹水患者中能够接受先天性抗菌药物治疗的适应人群^[20]。Senkerikova等^[21]关于参与TLR4下游炎症信号转导的遗传变异对ESLD患者严重细菌感染的影响的研究中,回顾性分析了336例接受原位肝移植的成年ESLD患者的细菌感染发生率,并对患者进行了基因分型,结果表明炎症信号转导中的遗传变异与ESLD患者细菌感染的发生有关,同时238A

等位基因是细菌感染的有力预测因子,也是与细菌感染者移植前存活率相关的遗传标记。TLR在ESLD患者免疫反应中占据重要地位,在一项关于TLR2变异与肝硬化患者发生SBP的关系研究中指出,TLR2和NOD2基因变异均为发生SBP的独立预测因子,且TLR2变异可导致肝硬化腹水患者SBP发生率增高^[22]。

4. 病原学:ESLD感染不同病原体的机制亦不同,其中感染率最高的是细菌和真菌。细菌中大肠埃希菌占比最高,大肠埃希菌是泌尿道和腹腔内感染的主要病原菌,其K抗原具有抗吞噬、抵抗抗体和补位的作用,菌毛能帮助其黏附于黏膜表面,使其在肠道内定植,产生毒素而引起相应症状,人肠道末端肠腔内存在机会致病性大肠埃希菌为正常寄生菌,约占肠道细菌总数的1%,在宿主免疫抑制、创伤或手术等状态下,如ESLD患者免疫损伤及肠道黏膜受损,大肠埃希菌易侵入其他组织发生机会感染。ESLD患者也易感染真菌,其机制主要有ESLD患者营养不良、肠道黏膜受损以及上述免疫功能障碍等^[23]。Fernández等^[24]发现,肝硬化患者念珠菌感染占真菌感染的70%~80%,近几十年来,随着广谱抗菌药物、免疫制剂和侵入性操作的增多,念珠菌感染率显著增高,肝硬化患者的免疫功能受损,特别是中性粒细胞功能受损和吞噬活性下降,形成了有利于念珠菌增殖环境。曲霉菌感染率在免疫功能低下、免疫受损的肝硬化患者中较高,Lahmer等^[25]发现ICU肝硬化患者的曲霉菌感染率为14%,高于病情较轻的肝硬化患者。ESLD患者感染肺孢子菌的风险也增加,主要是因细胞免疫功能受损,特别是CD4⁺T淋巴细胞计数减少和肺泡巨噬细胞功能受损,Franceschini等^[26]一项回顾性分析发现,失代偿性肝硬化尤其是酒精性肝硬化是肺孢子菌感染的独立危险因素,ESLD患者使用皮质类固醇或免疫抑制剂会加剧对肺孢子菌的易感性。肝硬化已被确定为隐球菌感染的独立危险因素之一,可能与肝硬化患者补体功能受损以及白细胞功能障碍有关^[27]。所以ESLD感染不同病原体的机制与机体免疫功能障碍、肠道菌群移位、免疫抑制剂使用和侵入性操作有关。

二、防治策略

早期预防和及早治疗是预防ESLD合并感染进一步恶化和死亡的关键,对于已经发生的感染,根据临床症状和实验室检查及早诊断并予以经验性抗感染治疗,抗感染前留取标本查找病原体,根据病原学及药物敏感试验结果予以针对性的抗感染治疗;对于尚未发生感染的ESLD患者要早期预防。本文主要通过改善机体免疫状态和维护肠道正常菌群两方面对感染防治策略展开研究。

1. 免疫系统方面的防治策略:通过上述ESLD合并感染的病理生理特点可见,调整免疫功能的紊乱是该疾病临床治疗的重要策略之一,目前已经尝试了许多免疫治疗方

法,并且在改善ESLD患者的免疫功能方面取得了不错的效果。目前免疫治疗方法主要有以下6点。

(1) 最近有研究证明, TNF- α 抑制剂比如喷替福林可以用于治疗晚期肝硬化且可减少感染的发生, 但TNF- α 单克隆抗体在重度酒精性肝炎中与较高的感染率和病死率相关, 在该疾病的有益作用仍存在争议^[28]。

(2) 学者们从上个世纪就开始在临床上研究糖皮质激素在肝病中的应用。有研究表明, 皮质醇可以显著改善乙型肝炎病毒相关ACLF患者生存率, 但在感染方面并没有发挥明显的作用, 甚至会增加肺部感染的发生率^[29], 也有研究指出糖皮质激素可应用于酒精性肝病, 但在使用时机和疗程上未能达成共识^[30]。

(3) 大量研究表明粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating Factor, G-CSF) 具有调节免疫作用^[31], 应用G-CSF治疗ACLF患者的败血症发生率显著低于安慰剂组^[32], G-CSF还可以改善肝硬化失代偿患者的预后, 使ACLF患者60 d的生存率提高2倍^[33], 但有待更多的临床研究进行验证。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子也可提高中性粒细胞的吞噬功能, 降低继发感染的发生率。

(4) 胸腺肽 $\alpha 1$ 可以降低ESLD的病死率和继发感染发生率^[34]。有研究显示胸腺肽 $\alpha 1$ 用于ACLF患者、肝硬化合并SBP患者和肝硬化患者有助于提高重症患者的淋巴细胞数量、降低继发感染发生率^[35]。

(5) 白蛋白具有抗感染效果, 可维持内皮细胞功能稳定, 有效降低肝硬化合并SBP患者的病死率。丙种球蛋白也具有增强机体抗感染能力, 免疫球蛋白具有中和细菌内毒素和外毒素、增加抗炎介质的功能^[36]。

(6) TLR是内毒素等PAMP的受体, 在炎症、感染和肝纤维化中发挥关键作用, 已有研究显示可通过抑制TLR2、TLR3和TLR4的信号转导通路来改善对乙酰氨基酚所致肝毒性小鼠的肝损伤^[37], TLR-4抑制剂如TAK-242正在脓毒症患者中进行研究, 在一项针对严重脓毒症患者的随机、双盲、安慰剂对照试验中, TAK-242可以降低严重脓毒症患者的28天全因病死率, 使用 $2.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗剂量的病死率比使用 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗剂量的病死率更低^[38], 关于TLR抑制剂的临床疗效需要深入研究。

2. 肠道菌群相关防治策略: 肠道菌群易位在ESLD合并感染的发生中占有重要地位, 目前国内外针对肠道微生态在慢性肝脏疾病中的预防作用进行了大量研究, 微生态领域的研究将为ESLD合并感染治疗带来全新思路。目前改善肠道微生态的方法主要有以下3点。

(1) 应用抗菌药物去除肠道革兰阴性杆菌, 即肠道选择性脱污治疗, 防止肠道细菌过多繁殖, 减少细菌易位, 如诺氟沙星可选择性杀灭肠道中的革兰阴性细菌, 临床上可用于预防SBP^[39]。近年来, 对失代偿期肝硬化患者的研

究表明应用利福昔明进行肠道去污治疗后, 全身血浆中的内毒素水平显著降低^[40-41]。

(2) 应用肠道微生态制剂和乳果糖或拉克替醇, 维持ESLD患者的肠道微生态平衡、防止肠道菌群过多^[42], 有研究指出粪便菌群移植可以提高肝衰竭患者生存率, 并降低肝性脑病的发生率^[43]。

(3) 应用乳酸杆菌降低肠道pH值, 可以阻止致病菌定植、调节肠道免疫功能。益生菌可以改善肝硬化患者的肝功能, 多项随机对照研究中可以观察到益生菌可以降低细菌易位和循环内毒素水平。

三、小结

感染是ESLD患者最常见的并发症, 可导致疾病迅速进展, 甚至是患者死亡的主要因素, 因此ESLD合并感染的防治十分重要, 其防治效果决定了患者的预后。本综述解析了ESLD患者合并感染的复杂机制, 包括免疫功能障碍、肠道菌群易位和遗传变异, 总结了免疫及肠道相关最新治疗策略, 为疾病的诊治提供了一定思路, 但大部分机制和防治策略尚未在临床得到证实, 甚至部分治疗方法尚有争议, 需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(2): 147-158.
- [2] 石春霞, 郭金龚, 作炯. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭合并感染研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(3): 5-8.
- [3] Wong F, Piano S, Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 330-339.
- [4] Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 398-411.
- [5] Fernández J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. Gut, 2018, 67(10): 1870-1880.
- [6] Albillos A, Martín-Mateos R, Van der Merwe S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(2): 112-134.
- [7] Balazs I, Stadlbauer V. Circulating neutrophil anti-pathogen dysfunction in cirrhosis[J]. JHEP Rep, 2023, 5(11): 100871.
- [8] Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail M, et al. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2948.
- [9] Doi H, Iyer TK, Carpenter E, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population[J]. Hepatology, 2012, 55(3): 709-719.
- [10] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1385-1396.
- [11] Rimola A, Soto R, Bory F, et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis[J]. Hepatology, 1984, 4(1): 53-58.
- [12] Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation

- hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021,74(3):670-685.
- [13] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis[J]. *J Hepatol*, 2005,42(2):195-201.
- [14] Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(4):235-246.
- [15] Gracia-Sancho J, Caparrós E, Fernández-Iglesias A, et al. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021,18(6):411-431.
- [16] Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,164:114985.
- [17] Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation[J]. *J Hepatol*, 2021,75(Suppl 1):S67-S81.
- [18] Marsik C, Mayr F, Cardona F, et al. Endotoxaemia modulates Toll-like receptors on leucocytes in humans[J]. *Br J Haematol*, 2003,121(4):653-656.
- [19] Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications[J]. *Liver Int*, 2013,33(1):31-39.
- [20] Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010,51(4):1327-1333.
- [21] Senkerikova R, de Mare-Bredemeijer E, Frankova S, et al. Genetic variation in TNFA predicts protection from severe bacterial infections in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2014,60(4):773-781.
- [22] Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011,55(5):1010-1016.
- [23] Iqbal H, Mehmood BF, Jones K, et al. Fungal infections in liver cirrhosis[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2024,9:49.
- [24] Fernández J, Piano S, Bartoletti M, et al. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge[J]. *J Hepatol*, 2021,75(Suppl 1):S101-S117.
- [25] Lahmer T, Brandl A, Rasch S, et al. Prevalence and outcome of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an observational study[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):11919.
- [26] Franceschini E, Dolci G, Santoro A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with decompensated cirrhosis: a case series[J]. *Int J Infect Dis*, 2023,128:254-256.
- [27] Cheng JH, Yip CW, Jiang YK, et al. Clinical predictors impacting cryptococcal dissemination and poor outcome in patients with cirrhosis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021,8(7):b296.
- [28] Lebrech D, Thabut D, Oberti F, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2010,138(5):1755-1762.
- [29] Jia L, Xue R, Zhu Y, et al. The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial[J]. *BMC Med*, 2020,18(1):383.
- [30] Arab JP, Díaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study[J]. *J Hepatol*, 2021,75(5):1026-1033.
- [31] Engelmann C, Berg T. G-CSF treatment in decompensated liver disease: a double-edged sword?[J]. *Hepatol Int*, 2022,16(5):979-982.
- [32] De A, Kumari S, Singh A, et al. Multiple cycles of granulocyte colony-stimulating factor increase survival times of patients with Decompensated cirrhosis in a randomized trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021,19(2):375-383.
- [33] 丁胜楠, 杜娜, 杨伟民, 等. 肝硬化失代偿期患者细菌感染及治疗现状: 第三届全国病毒性肝炎慢性化重症化基础与临床研究进展学术会议[C]. 中国重庆, 2013.
- [34] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. *Hepatology*, 2013,58(5):1836-1846.
- [35] Peng D, Xing HY, Li C, et al. The clinical efficacy and adverse effects of Entecavir plus Thymosin alpha-1 combination therapy versus Entecavir Monotherapy in HBV-related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020,20(1):348.
- [36] Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives[J]. *Gut*, 2020,69(6):1127-1138.
- [37] Wang X, Sun R, Wei H, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1)-Toll-like receptor (TLR)4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of $\gamma\delta$ T cells with macrophages[J]. *Hepatology*, 2013,57(1):373-384.
- [38] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2010,38(8):1685-1694.
- [39] 陈竹, 曾义岚, 王丽, 等. 乙型肝炎肝硬化并自发性细菌性腹膜炎的病原学及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(6):553-558.
- [40] Yang W, Guo G, Sun C. Therapeutic potential of rifaximin in liver diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,178:117283.
- [41] Patel VC, Lee S, McPhail M, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2022,76(2):332-342.
- [42] Ansaldo E, Farley TK, Belkaid Y. Control of immunity by the microbiota[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021,39:449-479.
- [43] Shah YR, Ali H, Tiwari A, et al. Role of fecal microbiota transplant in management of hepatic encephalopathy: Current trends and future directions[J]. *World J Hepatol*, 2024,16(1):17-32.

(收稿日期: 2024-09-18)

(本文编辑: 孙荣华)

颜希文, 刘惠媛. 终末期肝病合并感染的发病机制及防治策略[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025,19(1):39-43.