

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.008

基于肠道分子微生态系统平衡防治肝硬化自发性腹膜炎的研究^{*}杨晓薇,伍沁芳,汤金萍,李翠红,喻枝红,龚锦文[△]

九江市第一人民医院消化内科,江西九江 332000

摘要:目的 探讨基于肠道分子微生态系统平衡治疗肝硬化自发性腹膜炎(SBP)的效果。方法 选择 2020 年 6 月至 2021 年 5 月于该院治疗的 40 例肝硬化并发 SBP 患者作为研究对象,根据治疗方法将其分为观察组和对照组,各 20 例。对照组采用常规抗菌药物治疗,观察组于对照组基础上采用双歧杆菌三联活菌胶囊调节肠道分子微生态,两组均连续治疗 2 周。比较两组肠道菌群、细胞因子、内毒素(ET)、肠道分泌型免疫球蛋白(SIgA)、肝纤维化指标、治愈率及不良反应发生情况。结果 治疗后观察组肠球菌属、肠杆菌属菌群数量低于对照组,双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、乳酸菌属菌群数量高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及 ET 水平低于对照组,SIgA 水平高于对照组,层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治愈率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 采用双歧杆菌三联活菌胶囊,有利于调节肝硬化并发 SBP 患者的肠道微生态,降低炎症因子水平,改善肝脏纤维化,减少 ET 产生,保护患者肠道功能,安全可靠。

关键词:肝硬化; 自发性腹膜炎; 双歧杆菌三联活菌; 肠道微生态; 肠道菌群

中图法分类号:R575.2;R572.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)23-3199-04

Prevention and treatment of liver cirrhosis spontaneous peritonitis based on
intestinal molecular microecosystem balance^{*}

YANG Xiaowei, WU Qinfang, TANG Jinping, LI Cuihong, YU Zhihong, GONG Jinwen[△]

Department of Gastroenterology, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of spontaneous peritonitis (SBP) in liver cirrhosis based on intestinal molecular microecosystem balance. **Methods** Forty patients with cirrhosis complicated with SBP treated in our hospital from June 2020 to May 2021 were selected as the research objects. According to the treatment methods, they were divided into the observation group and the control group, with 20 cases in each group. The control group was treated with conventional antibiotics, and the observation group was treated with Bifidobacterium triple viable capsule on the basis of the control group to regulate intestinal molecular microecology. Both groups were treated for 2 weeks. The intestinal microbiota, cytokines, endotoxin (ET), intestinal secretory immunoglobulin (SIgA), liver fibrosis indexes, cure rate and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the number of Enterococcus and Enterobacter in the observation group were lower than those in the control group, and the number of Bifidobacterium, Bacteroides, Clostridium and Lactobacillus in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and ET in the observation group were lower than those in the control group, SIgA level was higher than that in the control group, the levels of laminin (LN), hyaluronic acid (HA), type Ⅳ collagen (Ⅳ-C) and type Ⅲ procollagen (PC-Ⅲ) were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The cure rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable capsule is beneficial to regulate the intestinal flora dysregulation in patients with cirrhosis complicated with SBP, reduce the level of inflammatory factors, improve liver fibrosis, reduce ET production, and protect the intestinal function of patients, which is safe and reliable.

Key words: cirrhosis; spontaneous peritonitis; Bifidobacterium triple viable bacteria; intestinal mi-

^{*} 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202140281)。

作者简介:杨晓薇,女,主治医师,主要从事消化内科常见病及多发病诊治方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:549605484@qq.com。

croecology; intestinal flora

自发性腹膜炎(SBP)为肝硬化腹水常见并发症,会诱发内毒素血症,增加肝性脑病等其他并发症发生风险,加重患者病情,导致腹水难以消退,是患者死亡的重要原因^[1]。抗菌药物为治疗 SBP 的主要手段,虽然能够改善患者症状,但长期大量使用会导致肠道菌群失调,造成耐药菌及真菌二重感染。肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障被破坏及细菌易位等在肝硬化并发 SBP 的发生、发展中发挥重要作用,故对患者肠道菌群进行调节,维持肠道菌群中有益菌和有害菌的平衡,有利于改善患者肠道功能,控制 SBP 病情^[2-3]。鉴于此,本研究将分析调节肠道分子微生态治疗肝硬化并发 SBP 的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 6 月至 2021 年 5 月于该院治疗的 40 例肝硬化并发 SBP 患者作为研究对象,根据治疗方式不同将其分为观察组和对照组两组,每组 20 例。所有患者签署知情同意书。本研究获本院医学伦理委员会批准。观察组男 12 例,女 8 例;年龄 25~78 岁,平均(53.67±6.28)岁;原发疾病:乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化、原发胆汁性肝硬化、酒精性肝硬化各有 10、3、5、2 例。对照组男 14 例,女 6 例;年龄 28~77 岁,平均(54.13±6.16)岁;原发疾病:乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化、原发胆汁性肝硬化、酒精性肝硬化各有 8、4、5、3 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)肝硬化并发 SBP 诊断参照《肝硬化的诊断标准和治疗方案》^[4]和《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[5]中有关标准;伴有腹肌紧张、腹部压痛及发热症状,腹水细菌培养呈阳性,腹水中性粒细胞计数 $>250\times10^6/L$,白细胞计数 $>250\times10^6/L$;(2)能够耐受研究相关药物治疗。排除标准:(1)行为异常,患有精神性疾病;(2)合并其他严重感染;(3)由其他原因所致的腹膜炎;(4)合并恶性肿瘤。

1.3 方法 对照组采用常规抗菌药物治疗,包括左氧氟沙星、头孢噻肟钠/头孢他啶等。观察组在对照组基础上采用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊

药厂有限公司,国药准字 S10970105)口服治疗,2 粒/次,晨间顿服。两组均连续治疗 2 周。

1.4 评价指标 (1)肠道菌群:收集两组治疗前、治疗 2 周后新鲜粪便,采用灭菌稀释液倍比稀释至 10^{-8} CFU/mL,并涂抹于不同培养基上,对所需菌群进行定量、定性检测。(2)细胞因子:采集两组治疗前、治疗 2 周后空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。(3)内毒素(ET)与肠道分泌型免疫球蛋白(SIgA):于两组治疗前、治疗 2 周后,采用鲎试剂三肽显色基质偶氮法测定 ET 水平,采用酶联免疫吸附试验测定 SIgA 水平,试剂盒分别由上海市医学化验所、上海联硕生物科技有限公司提供。(4)肝纤维化指标:于两组治疗前、治疗 2 周后,采用化学发光法测定层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)水平,试剂盒由上海恒远公司提供。(5)治愈率:治疗 2 周后患者腹痛、腹泻及发热症状消失,腹水中性粒细胞计数 $<250\times10^6/L$,白细胞计数 $<250\times10^6/L$,腹水细菌培养呈阴性即可判断为治愈。治愈率=治愈例数/总例数 $\times100\%$ 。(6)不良反应:嗜睡、恶心、呕吐等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析数据,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肠道菌群数量比较 治疗前两组肠球菌属、肠杆菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、乳酸菌属菌群数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组肠球菌属、肠杆菌属菌群数量低于对照组,双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、乳酸菌属菌群数量高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组 TNF- α 、IL-6、ET、SIgA 水平比较 治疗前两组 TNF- α 、IL-6、ET、SIgA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组 TNF- α 、IL-6 及 ET 水平低于对照组,SIgA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s, \times 10^2/\mu L$)

组别	<i>n</i>	时间	肠球菌属	肠杆菌属	双歧杆菌属	拟杆菌属	梭菌属	乳酸菌属
对照组	20	治疗前	6.82±1.10	9.13±1.05	7.85±0.91	6.12±0.88	6.52±0.74	4.04±0.78
		治疗后	6.71±0.98	8.98±0.96	8.10±0.96	6.04±0.85	6.47±0.69	3.98±0.75
观察组	20	治疗前	6.75±1.06	9.02±0.97	7.92±0.88	6.07±0.92	6.40±0.75	4.11±0.80
		治疗后	5.39±0.74 ^{ab}	7.71±0.83 ^{ab}	9.24±1.12 ^{ab}	6.87±0.90 ^{ab}	7.05±0.81 ^{ab}	5.06±0.73 ^a

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

2.3 两组肝纤维化指标水平比较 治疗前两组 LN、HA、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);治疗后观察组 LN、HA、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组 TNF-α、IL-6、ET、SIgA 水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	ET(EU/mL)	SIgA(ng/mL)
对照组	20	治疗前	59.74±13.05	71.69±15.14	0.71±0.14	26.38±7.15
		治疗后	40.06±9.84 ^a	58.77±11.16 ^a	0.53±0.11 ^a	27.41±7.69
观察组	20	治疗前	58.41±12.68	72.36±14.85	0.69±0.15	25.86±7.04
		治疗后	28.39±7.01 ^{ab}	50.82±10.98 ^{ab}	0.34±0.09 ^{ab}	33.68±8.45 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

表 3 两组肝纤维化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	LN(μg/L)	HA(μg/L)	Ⅳ-C(μg/mL)	PC-Ⅲ(μg/mL)
对照组	20	治疗前	108.96±15.43	54.24±10.63	72.67±10.65	107.52±16.29
		治疗后	94.12±12.30 ^a	47.21±8.92 ^a	62.94±8.71 ^a	90.49±14.35 ^a
观察组	20	治疗前	109.32±15.26	55.06±10.48	71.92±10.84	108.37±17.11
		治疗后	81.56±11.18 ^{ab}	39.88±7.35 ^{ab}	54.09±6.23 ^{ab}	79.35±12.28 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.4 两组治愈率及不良反应发生情况比较 观察组治愈率高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 两组治愈率及不良反应发生情况比较[<i>n</i> (%)]						
组别	<i>n</i>	治愈	不良反应			总发生情况
			嗜睡	恶心	呕吐	
对照组	20	11(55.00)	1(5.00)	1(5.00)	0	2(10.00)
观察组	20	17(85.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	3(15.00)

3 讨 论

肝硬化是慢性肝病的终末阶段,患者免疫功能低下,营养不良、门静脉高压及胆汁分泌异常等会导致肠壁淤血水肿、门体分流及肠道微生态失调,促使肝脏 Kupffer 细胞活性减弱,导致肠道细菌易位,诱发 ET 及 SBP^[6-7]。ET 可将肝脏 Kupffer 细胞激活,释放 TNF-α、IL-6 等炎性细胞因子及氧自由基,对肝细胞造成损伤,损害 T 细胞功能,导致细胞免疫功能紊乱。SBP 患者病情进展快、预后较差,对患者生命安全威胁较大。SBP 治疗中以抗菌药物为主,但若忽视人体正常菌群的作用,可能会导致菌群交替症,故在考虑微生物学规律的基础上应合理使用抗菌药物^[8-9]。

三联活菌胶囊属于一种微生态制剂,由肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌组成,经口服后肠道益生菌能够得到快速有效补充,调节失调的肠道菌群^[9]。该药物可提高肠道有益菌的菌群比例,对肠道菌群屏障进行修复,对潜在致病菌过度生长进行抑制甚至杀灭,从而使原生菌群重新成为肠道优势菌群,优势菌群和肠黏膜上皮细胞共同作用可促进肠道稳固生物学屏障形成,增强肠道防御功能,有利于建立促使肠道健康的微生态平衡环境^[10-11]。本研究结果显示,治疗后观察组肠球菌属、肠杆菌属菌群数量低于对照组,双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、乳酸菌属菌群数量高于

对照组,TNF-α、IL-6 及 ET 水平低于对照组,SIgA 水平高于对照组,LN、HA、Ⅳ-C、PC-Ⅲ 水平低于对照组,治愈率高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);并且两组不良反应总发生率相近(*P*>0.05)。杨晓冬等^[12]研究显示,微生态制剂对肝硬化合并 SBP 患者肠屏障功能的影响,研究结果与本研究结果相似。本研究结果提示,在常规抗菌药物治疗基础上辅以三联活菌胶囊治疗肝硬化并发 SBP,有利于减少炎症因子分泌,降低 ET 水平,改善肝纤维化状况,调节肠道微生态,增强患者肠道免疫力,提高治愈率,且并未增加不良反应发生率。三联活菌胶囊作用包括提高肠道有益菌的菌群优势,促使肠道菌群屏障得以修复,抑制潜在致病菌过度生长,降低 ET 和血氨水平,重建肠道微生态平衡;同时,三联活菌胶囊参与了多种维生素的合成,并可产生非特异的免疫调节因子和抗菌物质,提高机体免疫力及抑制致病菌能力等^[13]。双歧杆菌细胞壁固有的全肽聚糖可介导巨噬细胞的吞噬与细胞毒作用,分泌多种具有重要细胞免疫调节功能的活化因子,发挥抗感染、改善肝功能等作用。但本研究仅纳入 40 例肝硬化并发 SBP 患者,受样本量的限制,可能会对研究结果准确性造成一定影响,还有待临床深入分析研究,以进一步证实研究调节肠道分子微生态治疗肝硬化并发 SBP 的临床效果,以便为肝硬化并发 SBP 患者提供新的治疗思路。

综上所述,三联活菌胶囊有利于调节肝硬化并发 SBP 患者的肠道菌群失调,降低炎症因子水平,改善肝脏纤维化,减少 ET 产生,保护肠道功能,可为肝硬化并发 SBP 的治疗提供指导。

参考文献

[1] 刘芊,陈国昌.肝硬化失代偿期患者低钠血症与并发症相关性研究[J].江西医药,2018,53(2):113-115.
[2] 郑达武,罗永香,江款,等.哌拉西林/他(下转第 3205 页)

- nosed in urine sediment cells *vs.* desquamated cervical epithelial cells[J]. Przegl Epidemiol, 2019, 73(1): 31-37.
- [3] YIN K, PANDIAN V, KADIMISETTY K, et al. Synergistically enhanced colorimetric molecular detection using smart cup: a case for instrument-free HPV-associated cancer screening [J]. Theranostics, 2019, 9(9): 2637-2645.
- [4] MARIANI L, SANDRI M T, PRETI M, et al. HPV-testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions [J]. J Cancer, 2016, 7(1): 107-114.
- [5] SHAIKH M H, MCMILLAN N, JOHNSON N W. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: a critical literature review & meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol, 2015, 39(6): 923-938.
- [6] 李少伟, 王致萍, 池鑫, 等. 人乳头瘤病毒疫苗的研究进展 [J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2021, 60(2): 290-305.
- [7] 普布卓玛, 边巴卓玛, 徐小红, 等. 西藏高海拔地区妊娠期妇女宫颈 HPV 感染状况及相关因素分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(6): 522-525.
- [8] 张涛红, 张萌, 高丽, 等. 经手术治疗宫颈癌患者的临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(25): 3207-3211.
- [9] 王乐. HPV 多重感染与宫颈癌及高度鳞状上皮内病变的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3753-3756.
- [10] 尤小燕, 王雅莉, 刘文枝, 等. 高危型 HPV 联合细胞学检测在宫颈癌及癌前病变筛查中临床意义 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(08): 986-988.
- [11] LI B, WANG H, YANG D. Prevalence and distribution of cervical human papillomavirus genotypes in women with cytological results from Sichuan province, China [J]. J Med Virol, 2019, 91(1): 139-145.
- [12] LU J F, SHEN G R, LI Q, et al. Genotype distribution characteristics of multiple human papillomavirus in women from the Taihu River Basin, on the coast of eastern China [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 226.
- [13] WU C L, ZHU X J, KANG Y L, et al. Epidemiology of human papilloma virus infection among women in Fujian, China [J]. BMC Public Health, 2017, 18(1): 95.
- [14] 吴凯. 福建地区女性 HPV 感染的流行病学特征与宫颈早期病变的关系 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(22): 165-167.
- [15] 王岩, 董璇, 赵雪莲, 等. 新疆维吾尔自治区哈萨克族女性 HPV 感染型别分布及危险因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12): 2112-2118.
- [16] 方炳雄, 刘琪, 秦泽鸿, 等. 粤东地区 19178 例宫颈样本 HPV 分型及其与宫颈病变的关系 [J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(1): 40-43.
- [17] 马丽娜, 范海博, 张俊涛, 等. 黑龙江 24597 例宫颈癌筛查女性 HPV 分型检测结果分析 [J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2019, 7(4): 223-225.
- [18] 宫迎迎, 周烨, 韩辉, 等. 济宁地区自然就诊妇女宫颈 HPV 感染型别调查及 HR-HPV 持续性感染危险因素分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21): 1698-1702.
- [19] 魏剑林, 李均, 赵菊花. 南充地区高危型人乳头瘤病毒感染现状及亚型分布 [J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(2): 98-103.
- [20] 张淑群. 人乳头状瘤病毒基因亚型与宫颈病变的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(2): 129-131.
- [21] 温江涛, 王芙蓉, 朱红楠, 等. 苏州西部地区女性人乳头瘤病毒感染情况调查分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2682-2684.

(收稿日期: 2022-07-22 修回日期: 2022-10-15)

(上接第 3201 页)

- 唑巴坦联合微生态制剂治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的临床疗效及对肝功能及炎症因子的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(23): 3544-3548.
- [3] 田翀, 田泽敏, 廖世平. 乳果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]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(10): 1193-1198.
- [4] 张书娥. 肝硬化的诊断标准和治疗方案 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(10): 953-954.
- [5] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 664-677.
- [6] 陈礼昌, 高勇. 乙型肝炎肝硬化并发自发性腹膜炎患者腹水培养病原菌分布及药敏分析 [J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 175-177.
- [7] 宋洁, 张慧敏, 王佳林. 肝硬化病人小肠细菌过度生长情况与肝功能、自发性腹膜炎的相关性 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(2): 147-151.
- [8] 方雪琴, 谭莉. 肝硬化自发性腹膜炎患者经验性抗生素治疗的临床疗效比较 [J]. 贵州医药, 2019, 43(12): 1929-1931.
- [9] 李苏萌, 刘京, 郑昕. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎致病菌特征及抗菌治疗方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 716-720.
- [10] 刘贤平. 痛泻宁颗粒联合培菲康治疗感染后肠易激综合征的疗效观察 [J]. 江西医药, 2018, 53(1): 71-72.
- [11] 段少琼, 周天彤, 刘丽, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎合并肝硬化疗效及对肝功能、肝纤维化的影响 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 362-365.
- [12] 杨晓冬, 喻明丽, 贾婷, 等. 微生态制剂对肝硬化合并自发性腹膜炎患者肠屏障功能的影响 [J]. 肝脏, 2020, 25(11): 1188-1190.
- [13] 张利娥, 李娜. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化自发性腹膜炎患者血清 CRP、IL-2 的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(4): 483-485.

(收稿日期: 2022-03-10 修回日期: 2022-09-17)