

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.12.16

双歧杆菌三联活菌胶囊联合抗菌治疗对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的影响以及临床疗效分析

陈渠发, 张锡迎, 张宝庭, 陈毅斌, 徐宝琪
(东莞市第三人民医院 消化内科, 广东 东莞 523326)

摘要:[目的]观察双歧杆菌三联活菌胶囊联合抗菌治疗对肝硬化自发性细菌性腹膜炎(SBP)患者肠黏膜屏障功能的影响,以及分析其相关的临床疗效。[方法]选取2014年6月~2016年4月我院收治的肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者86例,分为对照组和治疗组,每组43例。对照组常规抗菌对症治疗,治疗组在对照基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊(630 mg,3次/d),14 d为一疗程。ELISA法检测腹水中IL-6、TNF- α 、IL-10表达,以及血液中DAO和D-乳酸表达,评价临床疗效。[结果]治疗前2组肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者腹水IL-6、TNF- α 、IL-10表达差异无统计意义($P>0.05$),治疗后治疗组IL-6和TNF- α 显著低于对照组($P<0.01$),而IL-10又显著高于对照组($P<0.01$)。治疗前2组肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者外周血DAO和D-乳酸差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后治疗组DAO和D-乳酸均显著低于对照组($P<0.01$)。治疗组临床治疗有效率为90.70%,显著高于对照组的72.09%($P<0.05$)。[结论]双歧杆菌三联活菌胶囊联合抗菌药物治疗可以调节肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者的炎症免疫紊乱状态,保护肠黏膜屏障,有利于损伤肠黏膜功能的恢复,临床疗效显著。

关键词:肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;双歧杆菌三联活菌胶囊;肠黏膜损伤

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2016)12-0952-03

The effect of Bifico combined antimicrobial therapy on intestinal mucosal barrier function in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis and its clinical effect

CHEN Qu-fa, ZHANG Xi-ying, ZHANG Bao-ting, CHEN Yi-bin, XU Bao-qi

(Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523326, China)

Corresponding author: CHEN Qu-fa, E-mail: benchen123@163.com

Abstract:[Objective] To detect the effect of Bifico combined antimicrobial therapy on intestinal mucosal barrier function in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis and explore its clinical effect. [Methods] A total of 86 liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis were enrolled in this study. Patients were randomly divided into control group ($n=43$) and treatment group ($n=43$). The control group was given routine antimicrobial treatment. On the base of control group, the treatment group was given Bifico. The two groups were treated with 14 days. The expression of IL-6, TNF- α , IL-10, DAO, and D-Lactate was detected by ELISA analysis. The clinical effect was compared. [Results] Before treatment, The expression of IL-6, TNF- α , IL-10, DAO, and D-Lactate was no significant difference between control and treatment group ($P>0.05$). After treatment, IL-6, TNF- α , DAO, and D-Lactate was lower in treatment group than that in control group ($P<0.01$). However, IL-10 was higher in treatment group than that in control group ($P<0.01$). The clinic effects rate in treatment group was 90.7%, which was better than that of 72.1% in control group ($P<0.05$). [Conclusion] Bifico combined antimicrobial therapy inhibited inflammatory response and was conducive to restoring intestinal mucosal injury in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis, with worthy of clinical application.

Key words: liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; Bifico; intestinal mucosal injury

收稿日期:2016-06-30

作者简介:陈渠发,男,学士,主治医师,研究方向:消化系统感染性疾病

通讯作者:陈渠发, E-mail: benchen123@163.com

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis,SBP)是肝硬化患者常见的并发症,发生率为10%~30%,但死亡率高达65%~93%^[1]。肝硬化的门脉高压使肠黏膜充血和瘀血,黏膜屏障功能减弱,肠道内菌群易位进入腹腔,这样腹膜和(或)腹水在无任何邻近组织炎症的情况下,就会发生细菌感染,这被认为是肝硬化患者SBP发生的主要机制^[2]。微生态制剂可以增强肠黏膜屏障功能,抑制肠道致病菌生长繁殖的微生态制剂,在肝硬化的辅助治疗方面发挥着越来越重要的作用^[3]。双歧杆菌三联活菌胶囊包括了长双歧杆菌活菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌3种菌群,本研究观察了双歧杆菌三联活菌胶囊对肝硬化SBP患者肠黏膜屏障功能的保护作用,以及分析了其相关的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月~2016年4月我院收治的肝硬化SBP患者86例,肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断符合2000年中华医学会传染病寄生虫病学学会修订的《病毒性肝炎防治方案》^[4]。排除对象:伴有重度腹水、电解质紊乱、肝性脑病、结核性腹水或肿瘤性腹水者,患有胰腺炎、消化道穿孔和肿瘤者,伴有其它急慢性炎症性疾病,6周内曾使用过抗菌药物、免疫调节剂治疗者。使用信封法将86例患者随机分为对照组和治疗组,每组43例。对照组男23例,女20例,平均年龄(51.6±7.8)岁,平均病程(6.7±1.5)年,Child-Pugh评分A级12例,B级18例,C级13例;治疗组男24例,女19例,平均年龄(52.1±8.2)岁,平均病程(6.6±1.4)年,Child-Pugh评分A级13例,B级19例,C级11例。2组的性别、年龄、病程、肝功能Child-Pugh评分,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组:给予保肝利尿、降低门脉压、营养支持和抗菌(2.0 g 头孢噻肟钠,静滴)等对症治疗。治

疗组:在对照基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊,630 mg,3次/d,14 d为一疗程。

1.3 检测指标

2组患者于治疗前、治疗后提取腹水5 ml,1 000 g离心15 min分离上层腹水,交由检验科使用日本岛津CL-7200全自动生化分析仪,ELISA法检测白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10(IL-10)的表达水平改变,检测试剂盒购自美国RD公司。2组患者于治疗前、治疗后提取静脉血5 ml,1 000 g离心15 min分离上层血浆,交由检验科使用日本岛津CL-7200全自动生化分析仪,ELISA法检测二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸表达水平改变,检测试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程有限公司。

1.4 临床治疗效果

治疗14 d后,发热、腹痛等临床症状消失,腹水细菌培养阴性为显效;临床症状显著减轻,腹水常规 $0.3\times 10^9/L<WBC<0.5\times 10^9/L$ 且中性粒细胞计数 $<0.25\times 10^9/L$,为有效;临床症状无改善甚至恶化,腹水细菌培养阳性,为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件处理数据,数据均呈正态分布,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组(独立样本) t 检验,计数资料使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 双歧杆菌三联活菌胶囊对SBP患者腹水IL-6、TNF- α 、IL-10表达的影响

从表1可见,2组治疗前IL-6、TNF- α 、IL-10表达差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组IL-6和TNF- α 均显著减低($P<0.01$),IL-10均显著升高($P<0.01$),但治疗组IL-6和TNF- α 显著低于对照组($P<0.01$),而IL-10显著高于对照组($P<0.01$)。见表1。

表1 治疗前、后SBP患者腹水IL-6、TNF- α 、IL-10表达的比较

ng/L, $\bar{x}\pm s$

分组	例数		IL-6	TNF- α	IL-10
对照组	43	治疗前	58.31±8.63	74.29±10.61	3.38±0.72
		治疗后	39.76±5.27 ¹⁾	50.37±8.25 ¹⁾	7.64±2.42 ¹⁾
治疗组	43	治疗前	61.24±8.43	75.15±10.32	3.57±0.68
		治疗后	21.52±4.24 ¹⁾²⁾	32.41±5.24 ¹⁾²⁾	13.85±3.52 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与对照组比较,²⁾ $P<0.01$ 。

2.2 双歧杆菌三联活菌胶囊对SBP患者外周血DAO和D-乳酸表达的影响

治疗前2组外周血DAO和D-乳酸差异无统计

学意义,治疗后2组DAO和D-乳酸均显著减低($P<0.05$ 和 $P<0.01$),但治疗组DAO和D-乳酸均显著低于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 治疗前、后 SBP 患者外周血 DAO 和 D-乳酸表达的比较 $\bar{x} \pm s$

分组	例数		DAO/ (U · ml ⁻¹)	D-乳酸/ (μmol · L ⁻¹)
对照组	43	治疗前	7.52 ± 1.74	23.27 ± 4.33
		治疗后	4.86 ± 1.13 ¹⁾	16.26 ± 3.24 ¹⁾
治疗组	43	治疗前	7.48 ± 1.81	23.68 ± 3.92
		治疗后	2.84 ± 0.65 ²⁾³⁾	10.44 ± 2.13 ²⁾³⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较,
³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 2组临床治疗效果比较

治疗组显效22例,有效17例,临床治疗有效率为90.70%,对照组显效17例,有效14例,临床治疗有效率为72.09%,治疗组临床疗效显著高于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

细菌易位被认为是肝硬化患者 SBP 发生的主要机制,基于这一理论,近年来临床上提出了抗菌联合调节菌群失调方案治疗 SBP,临床使用的益生菌能够抑制致病菌的生长,改善肠道屏障功能,调节免疫系统,减弱炎症反应^[5]。本研究显示双歧杆菌三联活菌胶囊治疗组对 IL-6、TNF-α、IL-10 炎症因子的改善作用显著优于单独抗菌治疗的对照组,IL-6 和 TNF-α 是体内经典的炎症反应介质,IL-10 是近年来发现的调节性 T 细胞分泌的一种抑制性炎症介质^[6],本研究观察到治疗组 IL-10 得到了显著升高,而 IL-6 和 TNF-α 致炎因子则显著减低,可能是培菲康通过升高 IL-10,调节了 SBP 患者这种高炎症反应的免疫失衡状态。

肝硬化时胃肠淤血,损伤黏膜屏障,肠黏膜完整性破坏,通透性增加,肠道内的物质可以入血^[7],例如 DAO 是一种主要存在于肠黏膜细胞中的细胞内酶,肠黏膜细胞损伤时会释放入血,导致血液中 DAO 升高,D-乳酸是肠道内菌群的代谢产物,肠黏膜完整性破坏时,D-乳酸也可以通过损伤的肠黏膜进入血液,临床上无创的检测这些血液学指标,可以间接反映出肠黏膜的损伤^[8],本研究显示治疗后双歧杆菌三联活菌胶囊治疗组 DAO 和 D-乳酸显著低

于对照组,说明了双歧杆菌三联活菌胶囊有利于保护和改善肝硬化患者的肠黏膜屏障功能,卜仁梅等^[9]的研究也观察到了双歧杆菌三联活菌可以减轻肝硬化患者内毒素血症,参与保护与修复肠黏膜屏障功能。随后本文的临床疗效分析显示了双歧杆菌三联活菌胶囊治疗组临床有效率也显著高于对照组。

综上所述,本研究显示双歧杆菌三联活菌胶囊联合抗菌药物治疗可以调节肝硬化 SBP 患者的炎症免疫紊乱状态,保护肠黏膜屏障,有利于损伤肠黏膜功能的恢复,临床疗效显著。

参考文献

- [1] 宋媛媛,江宇泳.自发性细菌性腹膜炎诊断与治疗的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(6):1188—1191.
- [2] 张兴光,冯志杰.肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展[J].世界华人消化杂志,2015,23(3):388—395.
- [3] 孙雯娟,张波,李大魁,等.益生菌制剂的发展现状与临床应用进展[J].中国医院药学杂志,2015,35(9):850—857.
- [4] 中华医学会传染病寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病学杂志,2000,19(6):241—243.
- [5] 丁道献,朱贤勇.双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化自发性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J].中国微生态学杂志,2014,26(5):549—551.
- [6] KIM J K, CHON C Y, KIM J H, et al. Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2007, 27:227—230.
- [7] THEVENOT T, BUREAU C, OBERTI F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial[J]. J Hepatol, 2015, 62:822—830.
- [8] 石蕊.金双歧对肝硬化自发性腹膜炎肠黏膜屏障功能的影响以及临床疗效研究[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(4):299—301.
- [9] 卜仁梅,傅石明.双歧杆菌三联活菌胶囊联合大黄赤芍汤对肝硬化患者内毒素血症及肠黏膜屏障功能的影响[J].中国药房,2016,5:676—678.