

益生菌联合复方谷氨酰胺预防肝硬化失代偿期患者发生自发性细菌性腹膜炎的临床疗效研究

郝 虎 陈明锴 丁冷文

摘 要 **目的** 探讨益生菌联合复方谷氨酰胺预防肝硬化失代偿期患者发生自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 的临床疗效。**方法** 以笔者医院 2012 年 10 月 ~ 2013 年 8 月收治的 64 例肝硬化失代偿期患者为研究对象, 随机平均分为治疗组和对照组。对照组采用常规护肝利尿补充白蛋白治疗; 治疗组在对照组基础上加用培菲康及复方谷氨酰胺胶囊口服, 疗程 3 个月。比较两组患者治疗后血浆内毒素 (endotoxin, ET)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 及白介素 6 (interleukin - 6, IL - 6) 的水平、Child - Pugh 评分及两组 SBP 发生率等。**结果** 经过治疗后治疗组患者血浆 ET、TNF - α 及 IL - 6 水平下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组患者血浆 ET、TNF - α 及 IL - 6 水平与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 Child - Pugh 评分均好转, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗组统计学差异更显著 ($P < 0.01$)。两组 SBP 发生率相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 益生菌联合复方谷氨酰胺对肝硬化失代偿期患者 SBP 的发生有预防作用。

关键词 益生菌 复方谷氨酰胺 肝硬化 预防 自发性细菌性腹膜炎

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

Effect of Probiotics Combined with Compound Glutamine on the Prevention of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Decompensated Cirrhosis. Hao Hu, Chen Mingkai, Ding Lingwen. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of probiotics combined with compound glutamine on the prevention of SBP in patients with decompensated cirrhosis. **Methods** Sixty - four patients with decompensated cirrhosis treated at our hospital from October 2012 to August 2013 were randomly divided into either a treatment group or a control group. On the basis of conventional treatment, such as hepatic functional protection treatment, diuresis and albumin administration, the treatment group was treated with probiotics combined with compound glutamine on the basis of conventional therapy. The levels of plasma endotoxin (ET), tumor necrosis factor alpha (TNF - α), interleukin 6 (IL - 6), Child - Pugh score and the incidences of SBP were compared between the two groups. **Results** The levels of plasma ET, TNF - α and IL - 6 were lower in the treatment group than in the control group after treatment ($P < 0.05$), while in the control group, there were no statistically significant differences between before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment Child - Pugh scores of the two groups were improved, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the result of treatment group was more significant ($P < 0.01$). There was significant difference between the two groups in incidences of SBP ($P < 0.05$). **Conclusion** Probiotics combined with compound glutamine can effectively prevent spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated cirrhosis.

Key words Probiotics; Compound glutamine; Cirrhosis; Prevention; Spontaneous bacterial peritonitis

肝硬化并发症有多种, 其中自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 较为常见, 一旦出现病情进展迅速。近年来, 有研究发现益生菌或谷氨酰胺在保护肝硬化患者肠黏膜屏障中发挥重要作用, 对自发性细菌性腹膜炎有一定的预防效果^[1,2]。

但鲜见两者联合使用预防自发性细菌性腹膜炎的研究。笔者医院采取益生菌联合复方谷氨酰胺预防肝硬化自发性细菌性腹膜炎取得了较为满意的临床效果, 现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 选择 2012 年 10 月 ~ 2013 年 8 月在武汉大学人民医院消化内科诊治的肝硬化失代偿期患者 64 例, 按随机分配原则分为两组: 治疗组和对照组均为 32 例, 两组患者在年龄、性别、病程及 Child - Pugh 分级方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。治疗组和对照组 Child - Pugh 分级为 B

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81170350)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者: 陈明锴, 教授, 硕士生导师, 电子信箱: kaimingchen@

163.com

级和 C 级患者经超声诊断均有腹腔积液。本研究获笔者医院 医学伦理委员会批准实施，所有患者均签署知情同意书。

表 1 治疗组与对照组一般特征比较

组别	n	年龄(岁)	性别 (男性/女性)	平均病程 (年)	Child - Pugh 分级 (n)		
					A 级	B 级	C 级
治疗组	32	41.6 ± 6.8	18/14	5.2	8	17	7
对照组	32	42.3 ± 5.4	16/16	4.9	10	16	6

2. 方法:(1)纳入与排除标准:纳入标准:①肝硬化失代偿的临床诊断明确;②两周内未服用可影响本次研究结果的药物,如抗生素等;③既往无益生菌及复方谷氨酰胺过敏史;④不伴有阑尾炎、胆囊炎、胰腺炎及自发性细菌性腹膜炎等腹腔炎症性疾病。排除标准:不符合纳入标准任何 1 条及以上者。(2)治疗方案:对照组给予常规护肝利尿补充白蛋白治疗;治疗组在对照组治疗基础上加服双歧三联活菌胶囊(商品名:培菲康,上海信谊制药 210 毫克/粒)及复方谷氨酰胺胶囊(商品名:谷参,地奥集团成都药业股份有限公司)。培菲康胶囊口服 3 次/日,每次 2 粒,复方谷氨酰胺胶囊口服 3 次/日,每次 3 粒,疗程均为 3 个月。(3)指标:所有患者于治疗前及治疗 90 天后晨起空腹采集肘静脉血 5ml 送笔者医院检验中心检验。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者血浆 TNF-α 及 IL-6 水平,采用鲎试剂三肽显色基质偶氮法检测患者血浆内毒素水平。

3. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验、配对样本 *t* 检验对数据进行统计学处理检验有无差异性。计数资料采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 总体情况:治疗组和对照组共有 64 例患者参与本研究,其中对照组有 1 例患者因消化道大出血退出研究,其余患者均完成研究。在整个研究过程中未发现严重不良反应事件发生。

2. 两组患者治疗前血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较:治疗前两组患者血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。

表 4 两组患者治疗前与治疗后血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较

类别	治疗组			对照组		
	ET(EU/ml)	TNF-α(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	ET(EU/ml)	TNF-α(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
治疗前	0.096 ± 0.012	468.3 ± 28.4	629.2 ± 30.1	0.092 ± 0.015	472.6 ± 25.9	634.8 ± 42.2
治疗后	0.086 ± 0.011	448.7 ± 25.1	614.5 ± 27.7	0.091 ± 0.008	470.3 ± 36.8	632.9 ± 34.1
<i>t</i>	3.474	2.925	2.032	0.069	0.287	0.196
<i>P</i>	<0.001	0.004	0.046	0.944	0.774	0.845

5. 两组患者治疗前后 Child - Pugh 评分的比较:治疗组和对照组治疗前后 Child - Pugh 评分比较提

表 2 两组患者治疗前血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较

分组	n	ET (EU/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
治疗组	32	0.096 ± 0.012	468.3 ± 28.4	629.2 ± 30.1
对照组	32	0.092 ± 0.015	472.6 ± 25.9	634.8 ± 42.2
<i>t</i>		1.177	0.633	0.611
<i>P</i>		0.243	0.529	0.543

3. 两组患者治疗后血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较:经过 90 天的治疗后,治疗组较对照组患者血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平明显下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 3)。

表 3 两组患者治疗 90 天后血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较

分组	n	ET (EU/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
治疗组	32	0.086 ± 0.011	448.7 ± 25.1	614.5 ± 27.7
对照组	31	0.091 ± 0.008	470.3 ± 36.8	632.9 ± 34.1
<i>t</i>		2.057	2.729	2.354
<i>P</i>		0.043	0.008	0.021

4. 两组患者治疗前与治疗后血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平比较:治疗后治疗组患者血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平较治疗前下降明显,差异有统计学意义(*P* < 0.05),而对照组患者血浆 ET、TNF-α 及 IL-6 水平与治疗前相比无明显变化,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 4)。

示总体而言两组患者治疗后肝脏储备功能均较前好转,差异有统计学意义,但治疗组的差异有统计学意

义($P < 0.01$,表 5)。

类别	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Child - Pugh A 级	8	9	10	10
Child - Pugh B 级	17	20	16	17
Child - Pugh C 级	7	3	6	4
评分(分)	7.88 ± 1.46	6.89 ± 1.51	7.84 ± 1.53	7.02 ± 1.67
P	<0.010		0.046	

6. 两组患者 SBP 发生率比较:在本次研究中治疗组有 1 例发生 SBP,发生率为 3.12%,对照组有 7 例发生 SBP,发生率为 22.58%,经过四格表 Fisher 确切概率法计算,两者相比差异有统计学意义($P = 0.026$,表 6)。

表 6 两组患者 SBP 发生率比较				
分组	发生 SBP (n)	未发生 SBP (n)	合计 (n)	发生率 (%)
治疗组	1	31	32	3.12
对照组	7	24	31	22.58
合计	8	55	63	14.54

统计方法为 Fisher 确切概率法; $P = 0.026$

7. SBP 患者与非 SBP 患者血浆 ET、TNF- α 及 IL-6 水平比较:SBP 患者较非 SBP 患者血浆 ET、TNF- α 及 IL-6 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 7)。

表 7 SBP 患者与非 SBP 患者血浆 ET、TNF- α 及 IL-6 水平比较				
分组	n	ET (EU/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
SBP 组	8	0.103 ± 0.019	478.1 ± 17.3	645.3 ± 20.5
非 SBP 组	55	0.082 ± 0.024	443.6 ± 29.5	612.7 ± 27.2
t		2.363	3.214	3.248
P		0.021	0.002	0.001

讨 论

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis,SBP)是肝硬化重要并发症,一旦发生可使肝损伤加重,严重的可诱发感染性休克、肝肾综合征、肝性脑病等而危及生命。文献报道肝硬化患者 SBP 的发生率为 12% ~ 26%,住院患者发生 SBP 病死率高达 30%^[3,4]。本研究自发性细菌性腹膜炎的发生率为 14.54%,与文献报道相符。

由于近年来对其发病机制的研究不断深入,现已认识到肝硬化患者肠黏膜屏障功能障碍导致肠道细菌及内毒素移位是主要的发病原因^[5,6]。肝硬化时机体处于高排低阻高动力循环状态,胃肠道淤血,黏膜充血水肿,加之肝硬化状态下肠道理化条件发生改变,导致肠道菌群失调,条件致病菌大量增殖破坏了肠道屏障功能,引起细菌及内毒素易位的发生。内毒素(endotoxin,ET)由革兰阴性细菌产生,有活化机体免疫细胞、刺激免疫细胞增生、诱导 TNF- α 、IL-6 等细胞因子和炎症介质产生及释放作用^[7,8]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)主要由单核-吞噬细胞产生,是一种多能促炎细胞因子,可促使细胞因子出现连锁反应,多出现在炎症反应的早期,是肠黏膜屏障损伤的始动因子^[9]。白介素(interleukin,IL)主要由单核-吞噬细胞及淋巴细胞分泌,是细胞因子家族的重要成员,在这其中 IL-6 被认为是最重要的损伤因子,高浓度的 IL-6 常伴高病死率。IL-6 能够促进淋巴细胞分化和抗体产生,参与机体的炎症和免疫反应^[10]。本研究结果发现,肝硬化并 SBP 患者较肝硬化非 SBP 患者血浆 ET、TNF- α 及 IL-6 水平显著升高,提示 ET、TNF- α 及 IL-6 在该疾病的发生、发展中起着重要作用。因此,控制肝硬化失代偿期患者体内的内毒素、细胞因子和炎症介质水平对预防 SBP 的发生意义重大。

益生菌培菲康是双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及肠球菌三联活菌制剂,服用后培菲康所含的有益菌分别定植在肠道的上、中、下 3 个部位,通过增加肠道益生菌数量、释放有益活性成分、吸收有害细菌产生的毒素,达到抑制肠道有害菌的过度繁殖和易位,增强胃肠道局部免疫功能、促进肠道蠕动的目的,从而预防 SBP 的发生。周红宇等^[11]的研究表明,益生菌与抗生素相比在预防 SBP 发生方面差异无统计学意义,且不良反应及并发症少。

谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,是机体细胞分化、增生的重要能量来源,在调节机体免疫功能,维护肠黏膜正常的结构和功能方面也发挥重要作用^[12,13]。肝硬化患者,由于代谢分解增强,谷氨酰胺消耗量增加,体内谷氨酰胺含量缺乏,致使以谷氨酰胺为主要能量来源的肠黏膜发生损伤,进而出现肠黏膜屏障功能障碍。Li 等^[14]的动物研究表明,谷氨酰胺能通过磷脂酰肌醇-3 激酶 PI₃K/Akt 途径调节细胞间的紧密连接,当机体缺乏谷氨酰胺时,肠黏膜上皮通透性增加,补充外源性谷氨酰胺有助于肠黏膜细

胞的再生和修复。复方谷氨酰胺肠溶胶囊是一种中西药复方合成制剂,其主要成分为谷氨酰胺、白术、甘草和茯苓。中药成分的白术、甘草和茯苓具有保护胃肠黏膜、促进黏膜上皮再生、抗氧化应激及增强细胞免疫功能^[15]。

益生菌联合复方谷氨酰胺对于肠黏膜屏障功能的保护和修复有协同作用,Toumi 等^[16]研究发现,益生菌能够保护肠黏膜紧密连接蛋白和上皮生长因子受体以维护肠黏膜细胞的完整性并且对于营养物质在肠上皮细胞的吸收有促进作用,能够促进黏膜增生。本研究发现肝硬化失代偿期患者经过益生菌及复方谷氨酰胺联合治疗后血浆中 ET、TNF- α 及 IL-6 水平及 SBP 发生率均明显下降,显示出了良好的预防效果,值得临床推广。

参考文献

- 张明明,方田,张静,等. 益生菌制剂治疗肝硬化的 meta 分析[J]. 胃肠病学,2014,19(1):25-31
- 顾林,燕善军. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能变化及谷氨酰胺干预价值的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(8):693-695
- Lutz P,Parcina M,Bekeredjian-Ding I,et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. PLoS One,2014,9(4):e93909
- Angeloni S,Leboffe C,Parente A,et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice[J]. World J Gastroenterol,2008,14(17):2757-2762
- Bernardi M. Spontaneous bacterial peritonitis:from pathophysiology to prevention[J]. Intern Emerg Med,2010,5(Suppl 1):S37-S44
- Koulaouzidis A,Bhat S,Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. World J Gastroenterol,2009,15(9):1042-1049
- 贾百灵,杜兰霞,褚燕君,等. 肝硬化患者血清二胺氧化酶和内毒素检测及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(4):344-346
- Wen B,Combes V,Bonhoure A,et al. Endotoxin-induced monocytic microparticles have contrasting effects on endothelial inflammatory responses[J]. PLoS One,2014,9(3):e91597
- Suliman MA,Khalil FM,Alkindi SS,et al. Soliman NA. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. World J Gastrointest Pathophysiol,2012,3(5):92-98
- 喻长法,周石桥. 自发性腹膜炎患者血清、腹水中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的变化及其临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(18):3533-3534
- 周红宇,周国华,陈叶青,等. 益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎的疗效[J]. 实用药物与临床,2011,14(4):292-294
- Bertrand J,Goichon A,Déhelotte P,et al. Regulation of intestinal protein metabolism by amino acids[J]. Amino Acids,2013,45(3):443-450
- Leite RD,Lima NL,Leite CA,et al. Improvement of intestinal permeability with alanyl-glutamine in HIV patients: a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. Arq Gastroenterol,2013,50(1):56-63
- Li N,Neu J. Glutamine deprivation alters intestinal tight junctions via a PI₃-K/Akt mediated pathway in Caco-2 cells[J]. J Nutr,2009,139(4):710-714
- 周路明. 复方谷氨酰胺颗粒治疗感染后肠易激综合征疗效的观察[J]. 华西医学,2013,28(12):1895-1896
- Toumi R,Abdelouhab K,Rafa H,et al. Beneficial role of the probiotic mixture ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2013,35(3):403-409

(收稿日期:2014-04-23)

(修回日期:2014-05-07)

筋脉通胶囊对糖尿病大鼠周围神经内质网应激的影响

朴元林 吴群励 梁晓春 高云周 屈岭 赵丽 石玥 孙连庆 王普艳

摘要 目的 观察中药筋脉通胶囊对链尿佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠周围神经组织内质网应激的影响。**方法** 用 STZ 诱导建立 DM 大鼠模型,随机分为模型(DC)组、筋脉通小、中和大剂量组及硫辛酸(ALA)组,并设正常对照(NC)组。成模后即灌胃给药,筋脉通小、中、大剂量组分别按成人剂量的 5、10 和 20 倍给药,ALA 组按成人剂量的 10 倍给药,持续 16 周。以免疫组化法检测背根神经节葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)及 caspase-12 蛋白表达,以 qPCR 检测坐骨神经 GRP78 及 caspase-12 的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81001580)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科、北京协和医院转化医学中心、国家卫生和计划生育委员会重点实验室(朴元林、吴群励、梁晓春、屈岭、赵丽、石玥、孙连庆、王普艳);100005 中国医学科学院/北京协和医学院基础医学研究所病理中心(高云周)

通讯作者:梁晓春,电子信箱: xcliang@vip.sina.com