【临床研究】

双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者的临床疗效

王世刚，张龙海，纪 放，杨润华
（南京市中西医结合医院重症医学科，江苏南京 210014）

摘要：目的 探究双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者的临床效果。**方法** 选取我院 90 例脓毒症患者，按照随机数字表法分为对照组和研究组，各 45 例。对照组采取抗生素治疗辅助血液净化，研究组在其基础上给予双歧杆菌。比较两组治疗效果、治疗前后急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ评分、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、高迁移率族蛋白（high mobility group protein，HMG）B1、肠道菌群、IgA、IgM、IgG、细胞免疫指标水平及不良反应。**结果** 研究组总有效率高于对照组（$P > 0.05$）；研究组治疗 7 d 后，急性生理与慢性健康评价系统Ⅱ评分低于对照组；治疗 3 d、7 d 后，血清 CRP、PCT、TNF-α、HMGB1、$CD8^+$及葡萄球菌低于对照组，乳酸杆菌、双歧杆菌、类杆菌数量及血清 IgA、IgM、IgG、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组（$P < 0.05$）；两组不良反应发生率无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** 双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者能一定程度提高疗效，加快病情恢复，减轻炎症反应，调节肠道菌群，改善体液与细胞免疫，且不增加药物不良反应。

关键词：脓毒症；抗生素；血液净化；双歧杆菌；肠道菌群；体液免疫；细胞免疫
中图分类号：R459.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）04-0324-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.005

Efficacy of *bifidobacterium* combined with blood purification auxiliary antibiotics in the treatment of patients with sepsis

WANG Shigang, ZHANG Longhai, JI Fang, YANG Runhua
（*Department of Severe Medicine Division, Nanjing Traditional Chinese and Western Medicine Integrated Hospital, Nanjing 210014, Jiangsu Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of *bifidobacterium* combined with blood purification and auxiliary antibiotics in the treatment of patients with sepsis. ***Methods*** Ninety patients with sepsis in our hospital were selected and divided into control group and study group according to the random number table method, 45 cases in each group. The control group was treated with antibiotics and blood purification, and the study group was given *bifidobacterium* on the basis of the control group. The therapeutic effect, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ（APACHE Ⅱ）, C-reactive protein（CRP）, procalcitonin（PCT）, tumor necrosis factor-α（TNF-α）, high mobility group protein B1（HMGB1）, intestinal flora, humoral immune indexes［immunoglobulin（Ig）A, IgM, IgG ］, cellular immune indexes and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. ***Results*** The total effective rate of the study group（88.89%）was higher than that of the control group（80.00%, $P>0.05$）. APACHE Ⅱ score in the study group was lower than that in the control group after 7 d of treatment. The serum CRP, PCT, TNF-α, HMGB1 and $CD8^+$ in the study group were lower than those in the control group after 3 d and 7 d of treatment（$P<0.05$）. The number of *lactobacillus*, *bifidobacterium* and *bacteroidetes* in the study group were more than those in the control group, *staphylococcus* was less than that in the control group（$P<0.05$）.

收稿日期：2022-05-11；**修回日期：**2022-10-10
作者简介：王世刚，主治医师，研究方向：感染性休克、多脏器功能障碍的救治。
基金项目：南京市中西医结合医院院内课题项目（SZX202115）

Serum IgA, IgM, IgG, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the study group were higher than those in the control group after 3 d and 7 d of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** *Bifidobacterium* combined with blood purification and auxiliary antibiotics can improve the efficacy to a certain extent in the treatment of patients with sepsis. It can accelerate the recovery of the disease, reduce inflammatory response, regulate intestinal flora, improve body fluid and cellular immunity, and does not increase adverse drug reactions.

Key words: sepsis; antibiotics; blood purification; *bifidobacterium*; intestinal flora; humoral immunity; cellular immunity

脓毒症是全身炎症反应综合征，全世界范围内每年新增脓毒症患者高达 1 800 万左右，其病情进展迅速，若未得到及时有效救治，极易引发多器官功能障碍、脓毒性休克等严重并发症，病死率高达 28% ～ 50%，故需采取有效治疗方案[1—2]。使用抗生素给予抗感染治疗属于脓毒症基础治疗，能在一定程度上缓解临床症状。血液净化是临床治疗脓毒症的重要手段之一，可经由弥散、吸附及对流机制清除体内炎症介质和内毒素分子，减轻机体炎症反应及器官组织损伤，促进病情恢复[3]。相关研究表明，肠屏障损伤、免疫功能紊乱在脓毒症发病机制中具有重要作用[4]。同时，既往有大鼠试验证实，双歧杆菌制剂能强化肠道屏障功能，提高免疫力[5]。为此，本研究尝试探究双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者的疗效及对肠道菌群、体液及细胞免疫的影响，以期为临床脓毒症的治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

样本量估算：参照两样本率比较的样本含量公式，以疗效为主要指标进行样本量估算，查找既往治疗有效率为 70% 设为第一总体样本率，目标总有效率为 90% 设为第二总体样本率，检验效能 $1-\beta=0.85$，检验水准 $\alpha=0.05$（双侧），导入 SPSS 软件中样本量计算工具进行计算，计算总体样本 $n_1=n_2=45$。

选取我院于 2020 年 8 月至 2021 年 10 月收治的 90 例脓毒症患者作为研究对象，按照随机数字表法分为对照组和研究组，各 45 例。纳入标准：①均符合《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》[6] 中脓毒症相关诊断标准。②经细菌培养及药敏试验证实对亚胺培南敏感。③临床资料完整。排除标准：①伴有恶性肿瘤、结缔组织疾病者。②存在风湿免疫性疾病、自免疫性疾病者。③合并心肝肾等重要脏器衰竭者。④伴有传染性疾病者。⑤对本研究相关药物过敏或存在禁忌证者。⑥存在血液系统疾病者。⑦合并其他感染性、炎症性疾病者。⑧处于不可复苏的临终状态者。⑨妊娠期、哺乳期女性。本研究经我院伦理委员会审批通过（202008017）。患者及家属均知情并签订知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均给予吸氧、液体复苏、维持体液平衡、营养支持等基础治疗。

对照组采取抗生素治疗辅助血液净化，给予亚胺培南（0.5 g，20030，韩国江泰制药株式会社）1 g ＋ 0.9% 氯化钠注射液 100 ml，静脉滴注，一日 3 次，根据患者感染程度、病情变化情况适当调整用药剂量。血液净化：采用 GAMBRO Prismaflex P/N113080 型血液净化机行连续性静脉 - 静脉血液滤过模式治疗，于颈内静脉或股静脉留置双腔导管，将血流量控制在 150 ～ 180 ml/min。置换液采用稀释方式输入，置换液配方：灭菌注射用水 1 000 ml ＋ 15% 氯化钾溶液 8 ml ＋ 10% 硫酸镁溶液 8 ml ＋ 5% 氯化钙溶液 20 ml ＋ 5% 碳酸氢钠溶液 8 ml ＋ 0.9% 氯化钠注射液 3 000 ml，置换量为 3 000 ～ 4 000 ml/h，每次 8 ～ 24 h，一日 1 次，并给予肝素行抗凝处理，将活化部分凝血酶时间维持在 50 ～ 70 s。持续治疗 1 周。

研究组在对照组基础上给予双歧杆菌治疗，于抗生素治疗后 3 h 给予双歧杆菌（0.5 g，20120020523，上海信谊制药药业有限公司），碾碎后温开水溶解鼻饲，一日 3 次，每次 2 g。持续治疗 1 周。

1.2.3 检测方法

血液指标检测方法：于两组治疗前、治疗 3 d、7 d 后采集清晨空腹静脉血 3 ml 进行低速离心 10 min，取上清液，保存于 －20 ℃恒温冰箱内，待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、降钙素原（procalcitonin，PCT）、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein B1，HMGB1）水平，采用散射免疫比浊法检测血清体液免疫指标［免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A、IgM、IgG］水平，试剂盒购自美国 BD 公司；后抽取 2 ml 置于抗凝管中，采用流式细胞法（Canto Ⅱ）检测细胞免疫指标 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平，流式细胞仪购自美国 BD 公司。

肠道菌群检测方法：于两组治疗前、治疗 3 d、7 d 后留取患者粪便标本，采用无菌长棉拭子于粪便中取 5 g 标本置入厌氧菌试管内，利用 MNP 琼脂培养双歧杆菌；利用乳酸杆菌选择性琼脂培养乳酸杆菌；利用性琼脂 110 号培养葡萄球菌；利用 VL-G 琼脂培养类杆菌，均置于恒温厌氧菌培养箱中，统计各培养基菌落计数并称重，换算为每克粪便菌落形成单位。

1.3 疗效评价标准

痊愈：呼吸、体温、心率及白细胞计数恢复正常。有效：病情好转，呼吸、体温、心率及白细胞计数有所恢复但未恢复正常。无效：病情无明显改变或加重，呼吸、体温、心率及白细胞计数无改善或恶化。将痊愈、有效纳入总有效率。

1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标

两组治疗效果使用治疗有效率进行评估，于治疗 7 d 后按照上述评价标准判定治疗效果。

1.4.2 次要观察指标

两组治疗前、治疗 3 d 及 7 d 后，血清 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 水平。两组治疗前、治疗 3 d、7 d 后急性生理与慢性健康评价系统Ⅱ（Acute physiology and chronic health evaluation-Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分。两组治疗前、治疗 3 d 及 7 d 后肠道菌群。两组治疗前、治疗 3 d 及 7 d 后体液免疫指标 IgA、IgM、IgG 水平。两组治疗前、治疗 3 d 及 7 d 后，细胞免疫指标 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平。两组不良反应发生情况，主要包括胃肠道反应、皮疹、谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）异常升高、心悸及胸闷等情况。

1.5 统计分析方法

应用 Epi Data 3.1 进行数据录入，采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析，计量资料经 Kolmogorov-Smirnov（K-S）法检验符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 对数据进行描述，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验。计数资料用率或构成比进行描述，采用 χ^2 检验，使用 GRAPH PAD 进行绘图，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组年龄、性别、病程、APACHE Ⅱ评分、体质量指数（body mass index，BMI）、感染部位、细菌类型、合并症以及伴有脓毒症休克等一般资料相比，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1、2。

2.2 两组总有效率

研究组总有效率高于对照组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.3 APACHE Ⅱ评分

治疗前，两组 APACHE Ⅱ评分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 3 d、7 d 后，两组 APACHE Ⅱ评分低于治疗前（$P < 0.05$）；研究组与对照组治疗 3 d 后，APACHE Ⅱ评分差异无统计学意义（$P > 0.05$）；研究组治疗 7 d 后，APACHE Ⅱ评分低于对照组（$P < 0.05$），见图 1。

表 1 两组计数资料比较［n(%)］

Table 1 Comparison of two groups of counting data［n(%)］

资料	研究组(n=45)	对照组(n=45)	χ^2值	P值
性别				
男	26(57.78)	24(53.33)	0.180	0.671
女	19(42.22)	21(46.67)		
感染部位				
肺部感染	15(33.33)	16(35.56)		
泌尿系统感染	10(22.22)	11(24.44)		
腹腔感染	10(22.22)	9(20.00)	0.418	0.676
胆道系统感染	6(13.33)	7(15.56)		
其他部位感染	4(8.89)	2(4.44)		
细菌类型			0.565	0.572
金黄色葡萄球菌	17(37.78)	20(44.44)		
链球菌	15(33.33)	14(31.11)		
克雷伯氏杆菌	10(22.22)	7(15.56)		
其他	3(6.67)	4(8.89)		
合并症				
糖尿病	9(20.00)	7(15.56)	0.304	0.581
高血压	10(22.00)	12(26.67)	0.241	0.624
慢性阻塞性肺疾病	3(6.67)	4(8.89)	0.000	1.000
冠心病	5(11.11)	3(6.67)	0.137	0.711
伴有脓毒症休克	6(13.33)	5(11.11)	0.104	0.748

表 2 两组计量资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of two groups of measurement data($\bar{x}\pm s$)

资料	研究组(n=45)	对照组(n=45)	t值	P值
年龄/岁	52.27±4.31	51.83±4.62	0.467	0.642
病程/d	2.75±0.63	2.71±0.59	0.311	0.757
APACHEⅡ评分/分	19.71±2.56	19.64±2.43	0.133	0.895
BMI/kg·m^{-2}	22.58±1.74	22.65±1.64	0.196	0.845

表 3 两组治疗效果比较［n(%)］

Table 3 Comparison of treatment effects between the two groups［n(%)］

组别	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组(n=45)	13(28.89)	27(60.00)	5(11.11)	40(88.89)
对照组(n=45)	11(24.44)	25(55.56)	9(20.00)	36(80.00)
χ^2值				1.353
P值				0.245

2.4 炎性因子

治疗前，两组血清 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组治疗 3 d、7 d 后，血清 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 水平低于治疗前，且研究组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

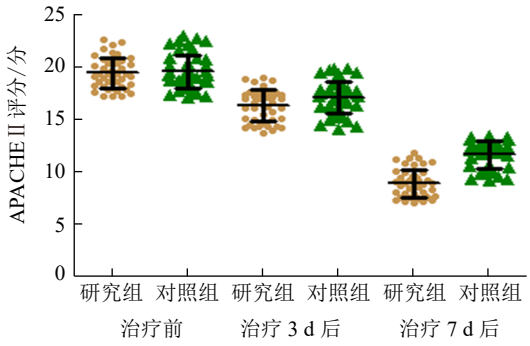


图 1 两组治疗前、治疗 3 d、7 d 后 APACHEⅡ评分

Figure 1 APACHEⅡ scores of the two groups before treatment, 3 days and 7 days after treatment

表 4 两组治疗前后炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·L^{-1}	TNF-α/pg·ml^{-1}	HMGB1/ng·ml^{-1}
研究组(n=45)				
治疗前	122.56±18.29	1.64±0.31	97.46±6.07	45.73±5.13
治疗3 d后	78.25±8.32^{ab}	0.92±0.20^{ab}	67.81±5.44^{ab}	27.42±4.15^{ab}
治疗7 d后	57.32±7.47^{ab}	0.48±0.12^{ab}	36.79±4.83^{ab}	13.67±3.32^{ab}
对照组(n=45)				
治疗前	123.17±20.12	1.61±0.33	97.15±6.24	46.02±5.39
治疗3 d后	88.13±9.10^{a}	1.15±0.18^{a}	75.16±6.06^{a}	32.08±4.30^{a}
治疗7 d后	66.18±8.11^{a}	0.62±0.14^{a}	44.80±5.56^{a}	17.49±4.09^{a}

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

Note: *vs* the same group before treatment, $^{a}P<0.05$; *vs* the control group, $^{b}P<0.05$.

2.5 肠道菌群

治疗前，两组乳酸杆菌、双歧杆菌、类杆菌以及葡萄球菌比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 3 d、7 d 后，两组乳酸杆菌、双歧杆菌及类杆菌多于治疗前，且研究组多于对照组，葡萄球菌少于治疗前，且研究组少于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 5。

表 5 两组治疗前后肠道菌群比较（$\bar{x}\pm s$，单位：CFU/g）

Table 5 Comparison of intestinal flora between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, unit: CFU/g)

组别	乳酸杆菌	双歧杆菌	类杆菌	葡萄球菌
研究组（n=45）				
治疗前	3.42±0.47	4.52±0.39	8.02±0.33	5.43±0.51
治疗3 d后	6.02±0.50^{ab}	7.82±0.41^{ab}	9.51±0.36^{ab}	3.21±0.57^{ab}
治疗7 d后	7.76±0.59^{ab}	8.95±0.56^{ab}	10.08±0.47^{ab}	2.69±0.61^{ab}
对照组（n=45）				
治疗前	3.46±0.49	4.50±0.36	7.96±0.31	5.41±0.55
治疗3 d后	4.13±0.46^{a}	4.87±0.37^{a}	8.32±0.34^{a}	4.83±0.54^{a}
治疗7 d后	4.75±0.45^{a}	5.39±0.43^{a}	9.05±0.49^{a}	4.02±0.58^{a}

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

Note: *vs* the same group before treatment, $^{a}P<0.05$; *vs* the control group, $^{b}P<0.05$.

2.6 体液免疫

治疗前，两组血清 IgA、IgM 及 IgG 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 3 d、7 d 后，两组血清 IgA、IgM 及 IgG 水平高于治疗前，且研究组高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 6。

表 6 两组治疗前后体液免疫指标水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：g/L）

Table 6 Comparison of humoral immune indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, unit: g/L)

组别	IgA	IgM	IgG
研究组（n=45）			
治疗前	2.03±0.11	0.75±0.15	8.45±0.41
治疗3 d后	2.32±0.13^{ab}	1.14±0.18^{ab}	9.30±0.45^{ab}
治疗7 d后	2.67±0.16^{ab}	1.46±0.23^{ab}	9.65±0.37^{ab}
对照组（n=45）			
治疗前	2.05±0.12	0.77±0.17	8.51±0.43
治疗3 d后	2.15±0.10^{a}	0.92±0.20^{a}	8.82±0.48^{a}
治疗7 d后	2.35±0.14^{a}	1.17±0.25^{a}	9.13±0.42^{a}

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

Note: *vs* the same group before treatment, $^{a}P<0.05$; *vs* the control group, $^{b}P<0.05$.

2.7 细胞免疫

治疗前，两组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$及 $CD4^+/CD8^+$比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗 3 d、7 d 后，两组 $CD3^+$、$CD4^+$及 $CD4^+/CD8^+$高于治疗前，且研究组高于对照组，$CD8^+$低于治疗前，且研究组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 7。

表 7 两组治疗前后细胞免疫指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 7 Comparison of cellular immune indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	$CD3^+$/%	$CD4^+$/%	$CD8^+$/%	$CD4^+/CD8^+$
研究组（n=45）				
治疗前	42.51±4.52	30.14±3.14	29.45±2.59	1.02±0.13
治疗3 d后	58.72±4.05^{ab}	35.76±3.02^{ab}	23.75±2.28^{ab}	1.51±0.17^{ab}
治疗7 d后	66.22±4.41^{ab}	42.20±3.38^{ab}	18.63±3.02^{ab}	2.27±0.22^{ab}
对照组（n=45）				
治疗前	42.63±4.38	30.06±3.07	29.27±2.63	1.03±0.15
治疗3 d后	55.14±3.67^{a}	33.19±2.75^{a}	26.10±2.41^{a}	1.27±0.14^{a}
治疗7 d后	61.17±4.69^{a}	36.17±3.14^{a}	21.77±2.24^{a}	1.66±0.25^{a}

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

Note: *vs* the same group before treatment, $^{a}P<0.05$; *vs* the control group, $^{b}P<0.05$.

2.8 不良反应

观察组胃肠道反应 2 例，皮疹 1 例，GPT 异常升高 1 例，不良反应总发生率为 8.89%；对照组胃肠道反应 3 例，皮疹 1 例，GPT 异常升高 1 例，心悸胸闷 1 例，不良反应总发生率为 13.33%。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2=0.450$，$P=0.502$）。

3 讨论

脓毒症具有病情严重、恶性程度高及死亡风险高等特点，其发病机制复杂，通常是由于宿主对感染的反应失调而致，可涉及多个器官与系统，引发致命性器官障碍，防治形势较为严峻[7]。目前，临床针对脓毒症患者仅给予吸氧、液体复苏、维持体液平衡、营养支持以及抗感染等基础治疗无法取得理想疗效，需探索更为合理、有效的治疗方案，以加快病情恢复，降低死亡风险。

亚胺培南属于 β- 内酰胺类抗生素，具有抗菌谱

广、抗菌作用强等特点，可抑制多数革兰氏阳性菌及革兰氏阴性厌氧菌，在下呼吸道、外科及盆腔感染等各种感染性疾病中均能发挥良好抗菌作用，且药物不良反应少[8]。伏晓琳等[9]研究证实，在抗生素治疗基础上行血液净化治疗脓毒症可明显提高疗效。在脓毒症发病过程中，肠道具有重要作用，一旦炎症反应、病原菌等因素损伤肠道防御保护机制，则会导致肠内细菌、内毒素等有害物质、炎性介质进入血液、淋巴液，加重脓毒症病情，加之脓毒症患者因感染、炎症反应及多器官功能障碍等因素破坏其肠道黏膜屏障，形成恶性循环[10—11]。同时，相关文献[12]指出，在脓毒症发生时，肠道作为损伤的重要靶器官，会出现有益菌减少，致病菌增多现象。因此，对于脓毒症患者在抗生素及血液净化基础上采取修复肠道黏膜屏障功能、调节肠道菌群的治疗手段至关重要。

Arianna 等[13]报道显示，益生菌能有效预防母乳喂养的极低出生体质量早产儿迟发性脓毒症。大鼠试验表明，将双歧杆菌应用于脓毒症大鼠模型可降低血浆内毒素水平，调节肠道菌群平衡[14]。为此，本研究首次尝试在抗生素基础上将双歧杆菌联合血液净化应用于脓毒症患者辅助治疗中，结果显示，研究组脓毒症患者总有效率高达 88.89%，且研究组治疗 7 d 后 APACHE Ⅱ评分低于对照组，提示双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者能一定程度提高疗效，还可明显促进病情恢复。分析原因，血液净化是一种通过血液净化机模拟正常生理特性，借助等渗、吸附及对流等方式实现血液净化的技术，对血流动力学干扰小、能维持机体内环境稳定、保障酸碱及水电解质平衡，具有高炎性介质清除率，可促进机体内促炎与抗炎状态恢复平衡，从而避免脓毒性休克、多器官功能障碍等严重并发症发生[15]。研究显示，血液净化技术还可通过热交换原理带走热量，加快脓毒症患者体温、心率复常[16]。双歧杆菌主要作用机制在于以下方面：①双歧杆菌可直接补充肠道有益菌，加快肠道益生菌群生长与繁殖，改善肠道微环境，修复肠黏膜微生物屏障，抑制过多致病菌入侵。②可竞争性抑制内源性条件致病菌生长及外源性细菌定植，从而调节并维持肠道菌群平衡。③可通过优化肠道微生态，稳定肠道内免疫，从而保障肠道正常功能，加快肠道防御保护机制重建[17—18]。故两者联合辅助抗生素治疗具有一定增效作用，并从不同机制改善病情转归。且本研究显示，治疗 3 d、7 d 后，两组乳酸杆菌、双歧杆菌及类杆菌数量多于治疗前，研究组多于对照组；葡萄球菌少于治疗前，研究组少于对照组，分析主要与双歧杆菌的调节菌群作用密切相关。CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 是临床常见炎性反应标志物，均可准确反映机体内炎性反应程度[19—20]。本研究证实，两组治疗 3 d、7 d 后，血清 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 低于治疗前，研究组低于对照组，表明双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素可显著降低血清 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 水平，减轻机体炎症反应。分析原因，主要是由于双歧杆菌能通过修复肠道防御屏障，阻滞有害物质及炎症介质进入血液、淋巴液，从而抑制 CRP、PCT、TNF-α 及 HMGB1 等炎性因子释放，缓解脓毒症造成的炎症反应。

此外，相关文献[21]指出，脓毒症患者伴有不同程度免疫紊乱现象，导致体液与细胞免疫均处于失衡状态，不利于病情改善。本研究显示，双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗 3 d、7 d 后，血清 IgA、IgM 及 IgG 含量显著升高，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$及 $CD8^+$亦得到明显改善，提示双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素具有改善体液与细胞免疫作用，可能与双歧杆菌作为肠道内优势菌群的专性厌氧菌，能在肠道内产生醋酸、乳酸及细菌素等抑菌物质，从而强化机体免疫功能有关。

4 结论

双歧杆菌联合血液净化辅助抗生素治疗脓毒症患者能一定程度提高疗效，加快病情恢复，减轻炎症反应，调节肠道菌群，改善体液与细胞免疫，且不增加药物不良反应。不足之处是本研究未详细探

讨该治疗方案对脓毒症患者远期预后的影响，需继续收集病例，以作深入分析与探究。

参考文献：

[1] 张治, 胡松, 肖学军. 胸腺肽注射液联合血液净化治疗重症脓毒症患者的临床效果[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1): 142-145.

[2] Mao Q, Jay M, Hoffman JL, *et al*. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU[J]. Br Med J Open, 2018, 8(1): e017833.

[3] 冯敏, 田仁富, 邓明强, 等. 连续性静脉-静脉血液净化对脓毒症患者血流动力学、凝血功能及免疫功能的影响[J]. 中国医学装备, 2018, 15(3): 98-102.

[4] 谢洁, 郑峰, 叶宏伟, 等. 微生态免疫营养剂对脓毒症肠功能障碍患者炎症反应及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2575-2579.

[5] 卢维城, 郑旭, 刘金富, 等. 双歧杆菌对坏死性小肠结肠炎新生大鼠肠道β-防御素-2表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 224-229.

[6] 高戈, 冯吉吉, 常志刚, 等. 2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.

[7] Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, *et al*. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction[J]. Shock, 2018, 49(2): 144-149.

[8] Huang Y, Xu K, Zhan Y, *et al*. Comparable effect of two-step versus extended infusions on the pharmacokinetics of imipenem in patients with sepsis and septic shock[J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 2246-2255.

[9] 伏晓琳, 牛静, 杨云, 等. 连续血液净化对严重脓毒症的疗效及T淋巴细胞亚群影响[J].贵阳医学院学报, 2018, 43(4): 462-465.

[10] 杨利华, 冯梅. rhGH 对脓毒症患者肠黏膜屏障、肠道菌群及炎症因子的影响[J]. 西南国防医药, 2017, 27(3): 233-236.

[11] 朱云祥, 韩波, 李昊晋, 等. 重症急性胰腺炎继发脓毒症与肠道细菌易位、炎症及免疫抑制的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(10): 1010-1013.

[12] 谢吐秀, 吕菁君, 魏捷, 等. 脓毒症致肠道菌群失调机制与治疗的研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(8): 184-187.

[13] Arianna A, Luca M, Isadora B, *et al*. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2017, 9(8): 904.

[14] 王丽辉, 申亚晖, 郭艳青, 等. 双歧杆菌联合乌司他丁对脓毒症模型大鼠免疫功能的影响[J].中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 95-98.

[15] 李智鑫, 应利君, 金烈洲, 等. 连续性血液净化治疗对创伤脓毒症患者外周血单核细胞膜型 CD14 表达及炎症反应的影响[J]. 中华创伤杂志, 2018,34(6): 540-545.

[16] Honoré PM, De Bels D, Spapen HD. An update on membranes and cartridges for extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 463-468.

[17] 戴蕾, 罗灵和, 杨珠莹, 等. 双歧杆菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者氧化应激及肠道菌群的影响研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(6): 644-646.

[18] 谭贞. 双歧杆菌肠内营养对重症脑卒中患者肠道菌群及全身炎症应激程度的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(6): 33-36.

[19] Cui N, Zhang H, Chen Z, *et al*. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases[J]. J Int Med Res, 2019, 47(4): 1573-1579.

[20] 马兴龙, 姜阳, 李佳芯, 等. 脓毒症患者外周血TNF-α、HMGB-1、TF和vWF动态变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 630-633.

[21] Li P, Zhao R, Fan K, *et al*. Regulation of dendritic cell function improves survival in experimental sepsis through immune chaperone[J]. Innate Immun, 2019, 25(4): 235-243.

（编辑：刘玲玲）