美罗培南联合益生菌对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者的疗效

王欢欢，顾而立
（复旦大学附属静安区中心医院消化内科，上海 200040）

摘要：目的 探究美罗培南联合益生菌对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP）患者炎性反应及肠黏膜屏障功能的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 3 月在静安区中心医院治疗的 102 例肝硬化并发 SBP 患者为研究对象，分为对照组（美罗培南治疗）52 例，研究组（美罗培南与双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊联合治疗）50 例。比较两组疗效、治疗前后炎症因子水平、肠黏膜屏障功能以及不良反应发生情况。**结果** 研究组总有效率（94.00%）显著高于对照组（78.85%）（$P < 0.05$）。治疗后，两组患者炎症因子水平、二胺氧化酶、D- 乳酸水平及尿乳果糖排泄率与甘露醇排泄率比值均下降（$P < 0.05$），且研究组较对照组下降更显著（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率无显著性差异（$P > 0.05$）。**结论** 益生菌联合美罗培南治疗可有效提高肝硬化并发 SBP 的临床疗效，抑制炎症因子分泌，改善患者肠黏膜屏障功能，且安全性较高。

关键词：美罗培南；益生菌；自发性细菌性腹膜炎；肠黏膜屏障；炎症因子
中图分类号：R575.2；R656.4 + 1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)09-0931-006
引用：王欢欢, 顾而立. 美罗培南联合益生菌对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者的疗效[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 931-936. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.006

Effect of meropenem combined with probiotics in the treatment of patients with cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis

WANG Huanhuan, GU Erli
(*Department of Gastroenterology, Jingan District Central Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200040, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of meropenem combined with probiotics on inflammatory response and intestinal mucosal barrier function in patients with spontaneous bacterial peritonitis(SBP) caused by liver cirrhosis. ***Methods*** A total of 102 patients with cirrhosis complicated with SBP who were treated in Jing-an district central hospital from January 2021 to March 2023 were selected as the study objects, and were divided into 52 cases in the control group(meropenem treatment) and 50 cases in the study group(meropenem combined with bifidobacterium triactive enteric capsule treatment). The curative effect, inflammatory factor levels, intestinal mucosal barrier function, and adverse reactions before and after the treatment were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of the study group(94.00%) was significantly higher than that of the control group(78.85%) ($P<0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors, diamine oxidase, D-lactic acid and the ratio of urinary lactulose excretion rate to mannitol excretion rate were decreased in two groups($P<0.05$), and the decrease was more significant in the study group than in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). ***Conclusion*** Probiotics combined with meropenem can effectively improve the clinical efficacy

收稿日期：2024-02-22
作者简介：王欢欢，主治医师，研究方向：结肠肿瘤以及肝硬化诊治。
基金项目：上海市医学重点专科建设项目(ZK2019B24)

of cirrhosis complicated with SBP, inhibit the secretion of inflammatory factors, improve the intestinal mucosal barrier function of patients, and have a high safety.

Key words: meropenem; probiotics; spontaneous bacterial peritonitis; intestinal mucosal barrier; inflammatory factor

自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP）是肝硬化患者常见的危及生命的并发症之一，在肝硬化患者中发病率高达35%，病死率更是高达60%[1]。美罗培南可干扰病菌细胞壁的合成，进而杀灭病菌。其具有超广谱抗菌活性，并对多种致病菌高敏感，可用于多种不同的感染治疗[2—3]。然而美罗培南存在一定的不良反应，可能对疗效产生一定影响。SBP患者易发生肠道菌群失衡以及肠黏膜屏障功能受损，若不及时有效干预，则可能导致病情恶化进而引发感染性休克、肝损伤加重、免疫功能下降以及抗感染能力削弱等，甚至可导致死亡[4—5]。因此，改善患者肠道微生态平衡、保护肠黏膜屏障有望成为治疗SBP的新靶点。益生菌可调节肠道微生物组成、改善肠道功能，目前被逐渐应用于肝硬化并发SBP的治疗[6]。关于美罗培南联合益生菌治疗肝硬化并发SBP的研究鲜有报道，故现进行相关探讨，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量计算：以总有效率为观测结局指标，预计对照组治疗总有效率为78.00%，研究组为93.00%[7]，利用PASS15软件，双侧检验，设$\alpha=0.05$，把握度为90%，$d=0.80$，计算得总例数为68例，考虑到20%脱落率，至少需纳入85例，因此本研究纳入102例患者进行研究。以2021年1月至2023年3月在静安区中心医院消化内科治疗的肝硬化并发SBP患者为研究对象，本研究通过医院伦理委员会（20200724）。患者及其家属知情且同意，并签订知情同意书。

1.2 纳排标准

纳入标准：①符合肝硬化并发SBP相关诊断标准[8]，伴随腹痛、发热等腹膜刺激症状，腹水白细胞计数在250×10^6/L以上。②腹水细菌培养阳性。

排除标准：①合并恶性肿瘤、其他严重感染以及其他心脑血管疾病者。②其他因素引起的腹膜炎、继发性腹膜炎。③对本研究使用药物过敏者。④精神障碍者。⑤3个月内使用抗生素者。

1.3 分组与方法

根据治疗方式不同对102例肝硬化并发SBP患者进行分组，对照组52例进行美罗培南治疗，研究组50例予美罗培南＋益生菌联合干预治疗。

所有患者入院后进行常规保肝、退黄等对症支持治疗。对照组同时给予注射用美罗培南（0.5 g，20190711，深圳市海滨制药有限公司）1 g，100 ml的0.5% NaCl注射液稀释，静脉滴注，一日2次，间隔12 h，持续治疗2周。研究组在对照组治疗基础上给予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊（210 mg×30粒/盒，20191124，上海上药信谊药厂有限公司）治疗，一日3次，每次2粒，持续治疗2周。

1.4 主要观察指标

治疗2周后疗效[9]。显效：腹痛、腹胀、发热等临床症状消失，腹水细菌培养阴性，腹腔积液明显消退，腹水中性粒细胞计数＜250×10^6/L。有效：临床症状明显缓解，体温下降，腹水细菌培养阴性，腹水中性粒细胞计数≥250×10^6/L，但与治疗前相比有所下降。无效：治疗后病情无显著改善甚至加重，腹水细菌培养阳性。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 炎症因子水平

治疗前后，采集两组空腹肘静脉血5 ml，离心10 min后，根据检验科临床化验数据，比较两组血

清炎症因子水平。

1.5.2 肠黏膜屏障功能

治疗前后，采集两组患者空腹肘静脉血，采用酶联免疫吸附法测定血清二胺氧化酶（diamine oxidase，DAO）以及 D- 乳酸，试剂盒由江莱生物公司提供（20191526）。

排泄率比值[10]：两组患者治疗前、治疗后 3 d 晨起排空尿液，空腹服用试验糖溶液（乳果糖 10 g＋甘露醇 5 g，溶解于 100 ml 蒸馏水中），6 h 后收集尿液 10 ml，向尿液中加入 0.2 g/ml 硫柳汞，高压液相色谱仪（美国安捷伦公司）测定排泄率比值。

1.6 不良反应情况

观察两组患者不良反应情况，包括恶心呕吐、腹部不适、肾功能减退、眩晕以及皮疹等。

1.7 统计学方法

SPSS26.0 软件对本研究数据进行分析。所有计数资料均符合正态分布，用 n(%) 表示，组间行 χ^2 检验；计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组比较行 t 检验以及秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者一般资料无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组临床疗效

两组在治疗 2 周后，研究组总有效率显著高于对照组（$P<0.05$），见表 2。

2.3 两组炎症因子水平

治疗前，两组患者白介素（interleukin，IL）-6、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）以及降钙素原（procalcitonin，PCT）无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后，两组患者炎症因子水平均显著下降（$P<0.05$），且研究组下降显著高于对照组（$P<0.05$），见表 3。

2.4 肠黏膜屏障功能比较

治疗前，两组患者在血清 DAO、D- 乳酸水平及尿排泄率比值无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后，两组患者血清 DAO、D- 乳酸水平及尿排泄率比值均显著降低（$P<0.05$），且对照组降低显著高于对照组（$P<0.05$），见表 4。

2.5 两组患者不良反应情况

治疗期间，两组均有不良反应发生，总发生率

表 2 两组疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of curative effect between the two groups[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组（n=52）	24(46.15)	17(32.69)	11(21.15)	41(78.85)
研究组（n=50）	29(58.00)	18(36.00)	3(6.00)	47(94.00)
t/χ^2值				4.943
P值				0.026

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		对照组（n=52）	研究组（n=50）	t/χ^2值	P值
性别/%	男/女	33(63.46)/19(36.54)	29(58.00)/21(42.00)	0.319	0.572
年龄/岁		58.23±6.06	58.12±6.13	0.091	0.927
肝硬化病程/年		5.22±0.96	5.36±0.83	0.787	0.433
Child-Pugh分级/%	B级/C级	29(55.77)/23(44.23)	28(56.00)/22(44.00)	0.001	0.981
肝硬化类型/%	酒精性	12(23.08)	13(25.00)	0.671	0.445
	乙肝性	24(46.15)	28(53.85)		
	丙肝性	11(21.54)	5(9.62)		
	混合性	5(9.62)	4(7.69)		

表 3 两组血清 IL-6、CRP 及 PCT 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of serum IL-6, CRP and PCT between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		对照组（n=52）	研究组（n=50）	t值	P值
IL-6/ng·L^{-1}	治疗前	70.26±13.68	71.23±13.83	0.356	0.723
	治疗后	43.59±10.22*	37.84±9.46*	2.946	0.004
	差值	26.67±4.83	33.39±5.79	6.375	0.000
CRP/mg·L^{-1}	治疗前	50.22±6.88	51.43±6.91	0.886	0.378
	治疗后	20.68±3.15*	18.46±3.43*	3.407	0.001
	差值	29.54±6.16	32.97±8.04	2.424	0.017
PCT/pg·ml^{-1}	治疗前	0.83±0.19	0.79±0.18	1.091	0.278
	治疗后	0.42±0.08*	0.38±0.07*	2.683	0.009
	差值	0.41±0.05	0.41±0.09	0.000	1.000

注：与治疗前比较，*P<0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

表 4 两组血清 DAO、D- 乳酸水平及尿排泄率比值比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of serum DAO, D-lactate levels, and urinary excretion rate ratio between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		对照组（n=52）	研究组（n=50）	t值	P值
DAO/U·L^{-1}	治疗前	13.35±3.22	13.17±3.56	0.268	0.789
	治疗后	8.89±1.58*	8.12±1.13*	2.577	0.011
	差值	4.46±0.82	5.05±1.14	3.009	0.003
D乳酸/mg·L^{-1}	治疗前	15.11±2.83	15.46±2.91	0.616	0.539
	治疗后	6.65±1.22*	5.82±1.13*	3.561	0.001
	差值	8.46±2.55	9.64±2.63	2.301	0.023
排泄率比值	治疗前	0.15±0.04	0.14±0.03	1.424	0.158
	治疗后	0.08±0.02*	0.07±0.01*	3.174	0.002
	差值	0.07±0.01	0.07±0.02	0.000	1.000

注：与治疗前比较，*P<0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05.

无统计学意义（P > 0.05），治疗结束后均可自行缓解，见表 5。

表 5 两组不良反应总发生率比较［n(%)］

Table 5 Comparison of total incidence of adverse reactions between the two groups［n(%)］

组别	恶心呕吐	腹部不适	肾功能减退	眩晕	皮疹	总发生
对照组（n=52）	2(3.85)	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)
研究组（n=50）	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	1(2.00)	3(6.00)
χ^2值						0.461
P值						0.497

3 讨论

SBP 为肝硬化患者常见且严重的并发症之一，并发 SBP 会显著增加其死亡率。肝硬化患者常伴血流动力学异常、门静脉高压，这将导致肠黏膜过度充血、水肿或通透性增加，此外肝硬化患者免疫功能及单核细胞的吞噬功能下降，人体免疫系统无法有效抑制病原菌繁殖，导致大量致病菌通过肠壁进入腹腔形成 SBP[11—12]。SBP 病程进展较快，患者预后较差，目前临床常使用美罗培南等进行抗感染治疗，然而多数抗生素仍属经验用药，且近年来随着耐药菌株的增加，SBP 疗效未得到有效改善[13]。SBP 的发病机制目前尚不完全清楚，一般认为与肠黏膜屏障功能减退、肠道内菌群移位有关，肠道菌群失衡致使肠道屏障功能受损，肠道内菌群易位进入腹腔，是促进 SBP 发生发展的重要原因[14]。因此，维持肠道菌群平衡、改善肠黏膜屏障功能已成为治疗肝硬化合并 SBP 的关键环节。

益生菌可纠正肠道菌群失衡、减轻肝脏损伤、改善肠道屏障功能，且已有研究显示益生菌可有效延缓 SBP 病情进展，改善疗效[15]。本研究中，益生菌联合美罗培南治疗 SBP 总有效率显著优于美罗培南单独治疗，提示益生菌与美罗培南联合治疗可有效提高疗效。此外，经治疗后对照组炎症因子下降显著高于对照组，提示两者联合治疗可有效抑制炎症因子的分泌。美罗培南是 β 内酰胺类抗生素，是 SBP 常用的经验性治疗药物，可与青霉素结合蛋白相互作用，从而阻断细胞壁黏肽合成，发挥抗菌作用[16]。此外，SBP 患者存在肠道菌群失衡及细菌易位，引起炎症反应活化，而益生菌可通过抑制肠黏膜细胞凋亡、干扰病原体黏附和侵袭以及激活机体免疫反应等机制，有效调节肠道生理功能、抑制

致病菌群繁殖，并在肠壁形成生物学屏障使细菌易位减少[15,17]，从而协同美罗培南的抗菌作用，减少炎症因子分泌，抑制细胞因子级联效应，减轻组织炎症。因此益生菌与美罗培南联合治疗时，可有效降低机体的炎症反应，改善临床疗效。

DAO 广泛存在于肠黏膜上皮细胞，当肠黏膜细胞受损时会造成 DAO 大量释放进入血液循环中[18]；D- 乳酸为肠道细菌常见代谢物，肠黏膜受损 D- 乳酸会进入血液循环，致使血清 D- 乳酸水平升高，常反映肠黏膜屏障完整性[19]；人体只能将乳果糖分解为乳酸、醋酸等，当肠黏膜受损时排泄率比值会显著增高[20]。因此临床常通过血清 DAO、D- 乳酸水平及尿排泄率比值间接反映肠黏膜屏障功能。本研究中，与对照组相比，研究组 DAO、D- 乳酸及尿排泄率比值在治疗后改善程度更优。提示益生菌与美罗培南联合治疗不仅可提高治疗效果，还可有效改善患者肠黏膜屏障功能。这可能是因为益生菌不仅能加速肠道有毒物质的代谢，同时还可修复受损肠道黏膜。此外，两组不良反应总发生率水平较低，且无显著性差异，提示益生菌与美罗培南联合使用未增加安全风险，具有良好的安全性。

4 结论

综上所述，益生菌联合美罗培南可有效提高肝硬化并发 SBP 的临床疗效、抑制炎症因子分泌及改善患者肠黏膜屏障功能，且安全性较高，对于提高 SBP 患者治愈率和改善长期生活质量具有积极的临床意义。然而，本研究纳入样本有限，后续研究需增加样本进行验证，并对其分子机制进行进一步探讨。

参考文献：

[1] Fernández J, Angeli P, Trebicka J, *et al*. Efficacy of albumin treatment for patients with cirrhosis and infections unrelated to spontaneous bacterial peritonitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(4): 963-973.

[2] 杨凡, 余小强, 郭章雄, 等. 谷氨酰胺辅助美罗培南对急性重症胰腺炎合并重度感染患者炎性因子水平和胰腺功能改善的影响[J]. 抗感染药学, 2020, 17(4): 602-604.

[3] 莫小兰. 美罗培南治疗重症细菌性肺部感染的临床效果分析[J]. 中国社区医师, 2023, 39(23): 11-13.

[4] 魏媛媛, 胡立芬, 李家斌. 自发性腹膜炎肠道菌群的变化研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(5): 532-534.

[5] Facciorusso A, Antonino M, Orsitto E, *et al*. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(8): 751-759.

[6] 李晨龙, 王凤梅. 益生菌联合针灸在肝硬化自发性腹膜炎治疗中的疗效及对凝血功能的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(12): 39-41.

[7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(6): 423-446.

[8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(3): 397-417.

[9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[S]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 86-87.

[10] Xia X, Chen J, Xia J, *et al*. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(9): 3596-3604.

[11] 伍先梅, 罗俊力, 黄文祥, 等. 肝硬化腹水患者的腹水endocan水平在自发性腹膜炎诊断中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(13): 1338-1344.

[12] 周爱静, 张永飞. 双歧三联活菌胶囊对肝硬化自发性腹膜炎患者肠道功能的影响[J]. 河南医学研究, 2019, 28(6): 1075-1077.

[13] 匡膺帆, 刘杰彦. 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助美罗培南对腹膜炎临床症状消退时间的影响[J]. 北方药学, 2020, 17(12): 78-79.

[14] 王磊熙, 刘晨. 乳果糖联合微生态制剂对肝硬化合并自发性腹膜炎患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能和肝功能的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1):145-148.

[15] 刘玉玲, 甄增国, 王慧娟, 等. 益生菌制剂对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者肠道屏障功能的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 867-870.

[16] 匡膺帆, 周望溪. 万古霉素联合美罗培南治疗腹膜透析相关性腹膜炎的症状转归分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(7): 133-135.

[17] Hartmann P, Chu H, Duan Y, *et al*. Gut microbiota in liver disease: too much is harmful, nothing at all is not helpful either[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316(5): G563-G573.

[18] Heshmati E, Shirpoor A, Kheradmand F, *et al*. Chronic ethanol increases calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱδ gene expression and decreases monoamine oxidase amount in rat heart muscles: rescue effect of *Zingiber officinale* (ginger) extract[J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(1): 19-26.

[19] 郑宏斌. 三联活菌胶囊联合抗生素治疗对自发性细菌性腹膜炎患者炎性因子、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 1151-1154.

[20] 张云云, 巩想平. 埃索美拉唑联合奥曲肽、生长抑素治疗重症胰腺炎疗效及对患者血乳酸水平、肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(11): 1420-1422.

（编辑：沈佳婕）

