

乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发 自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素 及炎性因子的影响

张蒙 付贤云 王丽娜 安勇

【摘要】 目的 观察乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素(LPS)、肿瘤坏死因子(TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 将 60 例慢性重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎的患者随机分为两组,即对照组,行常规治疗;观察组,常规治疗基础上加用乳果糖和双歧杆菌。第 0 天和第 7 天分别检测两组患者血清中 LPS、TNF- α 和 IL-6 的含量。**结果** 慢性重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎患者应用乳果糖联合双歧杆菌治疗后血清 LPS、TNF- α 和 IL-6 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 慢性重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎患者血清中 LPS、TNF- α 和 IL-6 水平升高,乳果糖联合双歧杆菌治疗能有效降低血清中 LPS、TNF- α 和 IL-6 的含量。乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎患者的治疗具有积极作用。

【关键词】 乳果糖;双歧杆菌;肝炎,重型;腹膜炎;内毒素

Effects of lactulase and bifidobacterium on patients with chronic severe hepatitis complicated with spontaneous bacterial peritonitis ZHANG Meng, FU Xian-yun, WANG Li-na, AN Yong. Jinan Infectious Diseases Hospital, Jinan 250021, China

Corresponding author: AN Yong, Email: an-yong666@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of lactulase and *bifidobacterium* on the levels of serum lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin (IL-6) in patients with chronic severe hepatitis complicated with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** Sixty patients with chronic severe hepatitis complicated with SBP were divided into two groups, randomly. The observation group were given a combination of lactulase, bifidobacterium and standard medical therapy (SMT) ($n = 30$) and the control group were given only SMT ($n = 30$) for treatment. At 0 day and the 7th day, the levels of LPS, TNF- α and IL-6 in serum of the two groups were detected, respectively. **Results** The levels of serum LPS, TNF- α and IL-6 in patients with chronic severe hepatitis complicated with SBP were significantly increased. Compared with the control group, the levels of serum LPS, TNF- α and IL-6 were significantly decreased in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusions** Lactulase and *bifidobacterium* are beneficial in patients with chronic severe hepatitis complicated with SBP.

【Key words】 Lactulase; *Bifidobacterium*; Chronic severe hepatitis; Peritonitis; Lipopolysaccharide

慢性重型肝炎并发症多、病死率高,合并自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的发生率可达 3.1% ~ 30%^[1]。自发性细菌性腹膜炎病原菌多来源于肠道,以革兰阴性菌为主,其内毒素为主要致病因素。慢性重型肝炎内毒素血症的发生率高达 64% ~ 100%,发生内毒素血症后,既可加重原有的肝脏损害,又可继发或加重其他并发症^[2]。本研究旨在观察乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清中内毒素脂多

糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)及炎性细胞因子白细胞介素-6(interleukin, IL-6)水平的影响,探讨乳果糖及双歧杆菌改善肠黏膜屏障功能的可能机制。

资料与方法

一、一般资料

选择济南市传染病医院 2010 年 4 月 ~ 2011 年 12 月住院的慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎的患者共 60 例,随机分为两组,即对照组 30 例,其中男性 22 例,女性 8 例,年龄 28 ~ 67 岁,平均年龄(44.00 ± 10.45)岁;治疗组 30 例,其中男性 24 例,女性 6 例,年龄 38 ~ 68 岁,平均年龄($46.00 \pm$

13.26)岁,两组患者年龄和性别差异均无统计学意义,具有可比性。慢性重型肝炎的诊断参照全国病毒性肝炎及肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[3]。SBP 诊断参照欧洲肝病年会自发性细菌性腹膜炎专家共识制定的标准^[4]。本研究经医院医学伦理委员会同意,参加研究患者均签署知情同意书。

二、方法

1. 治疗方案:对照组患者采用常规保肝、支持及抗菌药物治疗;观察组在对照组治疗基础上加用乳果糖及双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌三联活菌片。乳果糖(北京韩美药品有限公司产品)20~90 ml/d,保持松软大便 2~4 次/d,并根据大便次数调整乳果糖剂量;口服双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司产品)6.0 g/d,分 3 次口服。观察疗程为 7 d。

2. 标本采集:第 0 天检测两组患者的肝功能及凝血指标,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)和凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)。第 0 天和第 7 天采空腹外周静脉血 5 ml,分离血清, -20℃ 保存。

3. 血清 LPS 检测:采用内毒素检测鲎试验试剂盒(厦门市鲎试验实验厂有限公司),检测范围为 0.005~10 EU/ml,以血内毒素 > 0.1 EU/ml 为阳性标准。采用美国 R&D 公司试剂盒以 ELISA 法测定血清 TNF-α 和 IL-6 水平。

三、统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,方差分析或 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗前的临床生物化学指标(表 1)。

观察组和对照组患者治疗前肝功能指标 ALT 和 TBil 均处于高水平,PTA < 40%,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前临床生物化学指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	TBil (μmol/L)	PTA (%)
观察组	589.5 ± 99.7 ^a	398.0 ± 69.3 ^a	35.0 ± 6.6 ^a
对照组	592.8 ± 86.2	384.0 ± 90.7	32.0 ± 7.9
t	0.369	0.494	0.590
P	0.714	0.625	0.560

注:与对照组相比,^a $P > 0.05$

二、治疗前两组患者的血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平

治疗前两组患者的血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前两组患者血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LPS (EU/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
观察组	0.5 ± 0.2 ^a	832.0 ± 96.7 ^a	632.5 ± 180.9 ^a
对照组	0.5 ± 0.1	880.0 ± 123.0	625.1 ± 98.6
t	1.900	1.932	0.675
P	0.067	0.063	0.505

注:与对照组相比,^a $P > 0.05$

三、治疗后两组患者的血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平

与对照组患者相比,治疗后观察组患者血清中 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平均显著下降,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗后两组患者血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LPS (EU/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
观察组	0.16 ± 0.21 ^a	414.00 ± 69.20 ^a	252.00 ± 176.50 ^a
对照组	0.23 ± 0.16	632.00 ± 76.50	363.00 ± 87.60
t	3.097	42.631	4.845
P	0.04	0.001	0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$

讨 论

慢性重型肝炎并发内毒素血症的比例高达 64%~100%,内毒素血症与肝损害可互为因果,重型肝炎时由于肝细胞大量坏死或纤维化,肝脏内 Kuffer 细胞数量减少,同时有研究发现重型肝炎患者 Kuffer 细胞功能严重受损,肠道内毒素产生、吸收增多,刺激 Kuffer 细胞释放 TNF-α 等炎性介质^[5]。亦有体外实验发现 LPS 刺激 TNF-α 和 IL-6 水平升高,并触发级联反应,产生众多细胞因子,加重肝脏损害^[6]。内毒素又可使肝细胞能量代谢发生障碍;作用于肝窦内皮细胞及微血管,激活内凝系统,引起肝脏微循环障碍,导致肝细胞缺血、缺氧,引发大量氧自由基形成;上调共刺激因子 CD80/CD86 在肝细胞表面的表达,进一步加重肝损害。本课题组临床观察发现,慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者体内 LPS、TNF-α 和 IL-6 水平显著升高,提示内毒素和细胞因子在该疾病的发生、发展中起着重要

作用。

乳酸杆菌与肠黏膜上皮细胞形成生理屏障,可提高定植阻力,对致病菌和条件致病菌的入侵有拮抗作用^[7-8]。D-半乳糖胺诱导的急性肝功能衰竭的研究发现,D-半乳糖胺注射 24 h 后,患者肠道中的乳酸杆菌数量显著减少,而大肠埃希菌和内毒素水平则显著升高,同时门静脉血中内毒素水平显著升高;48 h 后,肠道乳酸杆菌数量回升,大肠埃希菌则有不同程度下降,而内毒素水平降至基线水平;认为严重肠道菌群紊乱是细菌易位和内毒素水平升高的重要原因^[9]。本研究亦发现观察组较对照组血浆 LPS、TNF- α 和 IL-6 水平下降显著,且有统计学意义($P < 0.05$),提示乳果糖联合双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌三联活菌片可有效降低慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者体内 LPS、TNF- α 和 IL-6 水平。其可能的机制为乳果糖在结肠内被益生菌分解为乳酸和醋酸,使肠腔内渗透压升高,产生导泻作用,促进肠道内内毒素的排泄;同时,酸化肠道可促进益生菌生长;双歧杆菌、乳杆菌和嗜热链球菌三联活菌片进入肠道后,调节肠道菌群,维持完整的肠黏膜屏障,减少肠道毒素的吸收;亦可抑制葡萄球菌与酵母样菌等致病菌在肠道内增殖,并影响过路菌或外袭菌的定植、占位、生长和繁殖,益生菌还能产生非特异的免疫调节因子和抗菌物质,提高机体的免疫力和抑制致病菌,进而减轻肝脏的负担^[10-12],但其具体机制尚需进一步研究。

本研究显示,乳果糖和双歧杆菌制剂联合应用有协同作用,能够有效降低慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清中 LPS、TNF- α 和 IL-6 的水平;提示乳果糖联合双歧杆菌治疗慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者具有积极的疗效。

张蒙,付贤云,王丽娜,等. 乳果糖联合双歧杆菌对慢性重型肝炎并发自发性细菌性腹膜炎患者血清内毒素及炎症因子的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(6):598-600.

参 考 文 献

- 1 赵国根,谢润生,朱秀亚,等. 重型肝炎和肝硬化合并细菌感染临床分析. 中华医院感染学杂志,2000,10(1):25-56.
- 2 赵龙凤,韩德五. 肝病患者内毒素血症的临床意义. 世界华人消化杂志,1999,7(5):391-393.
- 3 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏,2005(4):257-263.
- 4 Antoni R, Guadalupe G, Miquel N, et al. Diagnosis, treatment, and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J Hepatol, 2000, 32(1):142-153.
- 5 Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. Gastroenterology, 2000, 11(9):446-460.
- 6 Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, et al. Interleukin-6 production by human liver (myo) fibroblasts in culture. Evidence for a regulatory role of LPS IL-1 beta and TNF alpha. J Hepatol, 1995, 23(3):295-306.
- 7 黄回,韩春茂. 乳杆菌生态免疫营养在维护肠黏膜屏障中的作用. 中华烧伤杂志,2005,21(2):155-157.
- 8 Gill HS, Shu Q, Lin H, et al. Protection against translocating *Salmonella typhimurium* infection in mice by feeding the immuno-enhancing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* strain HN001. Med Microbiol Immunol, 2001, 190(3):97-104.
- 9 Li LJ, Wu ZW, Xiao DS. Changes of gut flora and endotoxin in rats with D-galactosamine-induced acute liver failure. World J Gastroenterol, 2004, 10(14):2087-2090.
- 10 Parsi MA, Atreja A, Zein NN, et al. N. Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. Cleve Clin J Med, 2004, 71(7):569-576.
- 11 周华坚,曾宏. 三联活菌对肝硬化肠道菌群及免疫功能的影响. 中国现代医生,2009,47(8):26-27.
- 12 何皖. 微生态调节剂对重型肝炎患者血清细胞因子的影响. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(5):566-567.

(收稿日期:2012-09-18)

(本文编辑:孙荣华)