

双歧杆菌四联活菌对肝硬化患者血浆内毒素及肠黏膜通透性的影响

汪志军 汤永志 燕飞 陈景丹 刘均艳 赵海红

摘要 目的:探讨双歧杆菌四联活菌对肝硬化患者血浆内毒素及肠黏膜通透性的影响。方法:将 76 例肝硬化患者随机分为对照组和观察组。对照组患者予以常规保肝对症支持治疗;观察组在此基础上加服双歧杆菌四联活菌片 3 片/次,每天 3 次,连用 6 周,其他治疗同对照组。分别在治疗前后观察两组患者肝功能、血浆内毒素及肠道通透性的变化。结果:治疗 4 周后,两组患者肝功能(ALT、AST、TB)和内毒素水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。同时两组患者血浆二胺氧化酶和 D-乳酸水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:双歧杆菌四联活菌可明显降低肝硬化患者的肠黏膜通透性,改善肠黏膜屏障功能,从而降低血浆内毒素的水平,改善肝功能,具有辅助治疗肝硬化的作用。

关键词 肝硬化; 双歧杆菌四联活菌; 肝功能; 内毒素; 肠黏膜通透性

肝硬化患者常发生不同程度的肠屏障障碍,引起肠道通透性增加,导致肠道内微生物及其毒素由肠腔内易位,从而通过门静脉系统进入其他重要脏器,这是导致肝硬化患者并发肠源性内毒素血症的主要原因^[1]。近年来研究^[2-3]发现微生态制剂可改善肝硬化肠屏障功能,减轻肠源性内毒素血症,改善肝功能,辅助治疗肝硬化。本研究对肝硬化患者在常规保肝治疗的基础上予以双歧杆菌四联活菌进行治疗,探讨其对肝硬化患者血浆肝功能、内毒素及肠道通透性的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2010 年 3 月至 2011 年 6 月在我院感染科住院的肝硬化患者 76 例,所有患者均符合 2000 年全国病毒性肝炎会议制定的有关肝硬化的诊断标准^[4],经 B 超或 CT 检查证实,临床症状和体征典型,排除肝癌、感染及其他重要器官衰竭的患者,治疗前 4 周均未服用抗生素和微生态制剂。随机分为对照组和观察组,每组均为 38 例。对照组中男 21 例,女 17 例;年龄 32 ~ 89 岁,平均(51.4 ± 6.7)岁;Child-Pugh 分级:A 级 12 例,B 级 18 例,C 级 8 例。观察组中男 22 例,女 16 例,年龄 34 ~ 87 岁,平均(50.9 ± 7.1)岁;Child-Pugh 分级:A 级 13 例,B 级 18 例,C 级 7 例。两组患者在性别、年龄及 Child-Pugh 分级比较无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组患者予以常规保肝、利尿和对症支持治疗;观察组在此基础上加服双歧杆菌四联活菌片(思连康)3 片/次,每天 3 次,连用 6 周,其他保肝对症治疗同对照组。分别在治疗前后观察两组患者肝功能、血浆内毒素及肠道通透性的变化。

1.3 观察指标 采用全自动生化分析仪检测肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、血总胆红素(TB)。采用偶氮基质显色法分别测定血浆内毒素的水平,采用改良酶学分光光度法测定血浆 D-乳酸水平,参照邻联茴香胺试剂法测定二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平^[5],按照说明书进行操作。

1.4 统计学方法 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能和内毒素水平的变化 两组患者治疗前肝功能(ALT、AST、TB、ALB)和内毒素水平比较均无明显统计学差异($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者肝功能(ALT、AST、TB)和内毒素水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组下降幅度较对照组更明显($P < 0.05$)。而观察组较对照组 ALB 下降幅度变化上没有统计学意义。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肠道通透性的变化 两组患者治疗前血浆 DAO 和 D-乳酸水平比较无明显统计学差异($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者血浆 DAO 和 D-乳酸水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组下降的幅度较对照组更明显($P < 0.05$)。见表 2。

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2012.07.053

作者单位:317000 浙江省临海市,温州医学院附属台州医院感染科

通信作者:赵海红 E-mail:zhaohh@tzhospital.com

表 1 两组患者治疗前后肝功能和内毒素水平的变化

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ET(EU/mL)	TB(μ mol/L)	ALB(g/L)	
对照组	治疗前	38	82.17 \pm 28.21	83.17 \pm 27.06	0.64 \pm 0.27	48.88 \pm 13.81	25.99 \pm 4.69
	治疗 4 周后	38	60.34 \pm 18.45*	62.11 \pm 25.34*	0.41 \pm 0.19*	43.91 \pm 13.98*	32.49 \pm 5.34*
观察组	治疗前	38	81.76 \pm 27.53	82.46 \pm 28.73	0.66 \pm 0.29	49.63 \pm 15.21	26.23 \pm 5.87
	治疗 4 周后	38	46.12 \pm 19.63** \blacktriangle	47.60 \pm 19.49** \blacktriangle	0.29 \pm 0.17* \blacktriangle	37.19 \pm 13.35* \blacktriangle	34.85 \pm 6.70*

注:治疗后与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;观察组治疗后与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后血浆 DAO 和 D-乳酸水平的变化

组别	例数	D-乳酸(mg/L)	DAO(kU/L)	
对照组	治疗前	38	13.24 \pm 4.36	5.17 \pm 2.12
	治疗 4 周后	38	10.07 \pm 3.72*	3.84 \pm 1.72*
观察组	治疗前	38	13.85 \pm 4.07	5.34 \pm 2.09
	治疗 4 周后	38	7.84 \pm 2.64** \blacktriangle	2.76 \pm 0.86** \blacktriangle

注:治疗后与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;观察组治疗后与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.05$

3 讨论

在肝硬化患者中,尤其是失代偿者,由于肠道菌群失调,黏膜屏障受损,肝脏及外周血中吞噬细胞对内毒素的清除及灭活功能减退,加之机体免疫功能下降,最终使肠道潜在致病菌及内毒素大量移位,使其并发细菌感染及肠源性内毒素血症^[6-7]。肠源性内毒素血症形成后,血中的内毒素可以进一步损伤肠黏膜上皮细胞,破坏肠屏障的完整性,加重细菌及内毒素移位,形成恶性循环^[4]。

目前多采用间接方法监测肠黏膜屏障功能,本研究采用血清 DAO 和 D-乳酸两个指标。D-乳酸是细菌代谢和裂解的产物,肠道多种细菌均可产生。当肠黏膜通透性异常升高时,肠道细菌产生的大量 D-乳酸则透过肠黏膜进入门静脉循环。肝脏不能代谢 D-乳酸,因此检测其外周血 D-乳酸水平即可反映肠黏膜损害程度和通透性变化^[5]。DAO 是一种含有脱氨的腐胺和组胺的细胞内酶,是组胺等多胺物质的分解代谢酶,95%以上存在于哺乳动物小肠的黏膜或纤毛上皮细胞中。它可将腐胺氧化成氨基丁醛,并进一步环化成一种吡咯啉,是具有高度活性的细胞内酶。其活性与绒毛高度及黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关,血 DAO 活性可反映肠道损伤和修复情况^[8-9]。本研究发现患者经治疗后血浆 DAO 和 D-乳酸水平都有下降,且加用双歧杆菌四联活菌组下降幅度明显,表明肠道损伤经治疗后较前明显减轻。

近年来,微生态制剂对肝硬化患者肠道屏障的干预作用受到人们的重视^[10]。陈渝萍等^[11]研究发现双歧杆菌三联活菌胶囊通过调节肠道菌群状态,改

善肠道机械屏障功能,降低肝硬化患者肠黏膜通透性,从而避免内毒素及细菌移位对器官功能的影响,对降低肝硬化并发症发生率、改善患者的预后具有重要的临床意义。思连康是一种婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌的四联活菌,其中蜡样芽孢杆菌不属于肠道正常菌群成员,在肠道中定植 48 h 后随粪便排出体外,它消耗肠道内氧气,为其余 3 种细菌在肠道内定植创造厌氧环境,双歧杆菌、乳酸杆菌及粪肠球菌是人类肠道内主要益生菌,它们可以为机体提供多种微量元素及维生素,通过分解蛋白质、脂肪和糖类,促进机体对营养物质的吸收利用。双歧杆菌及乳酸杆菌能增强机体的免疫功能,在肠道中对病原微生物产生营养竞争、黏附竞争及生物化学抑制作用从而有恢复正常胃肠运动及减少胃肠症状的作用^[12]。本研究结果发现观察组患者加服双歧杆菌四联活菌 4 周后,ALT、AST、TB 和内毒素水平下降的幅度较对照组更明显,表明双歧杆菌四联活菌可明显降低血浆内毒素的水平,改善肝脏的功能;同时研究发现观察组患者加服双歧杆菌四联活菌 4 周后,血浆 DAO、D-乳酸水平下降的幅度较对照组更明显。表明双歧杆菌四联活菌可明显降低肝硬化患者的肠黏膜通透性,改善肠黏膜屏障功能。

总之,双歧杆菌四联活菌可明显降低肝硬化患者的肠黏膜通透性,改善肠黏膜屏障功能,从而降低血浆内毒素的水平,改善肝脏的功能,具有辅助治疗肝硬化的作用。

4 参考文献

- [1] Such J, Guardiola J V, de Juan J, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(4): 371-376.
- [2] 王曦钟,吕益中,梁水权,等. 微生态制剂与胃肠黏膜屏障[J]. 中国基层医药, 2005, 12(2): 217-218.
- [3] 周长玉,王江滨. 益生菌治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 国外医学:消化系疾病分册, 2004, 24(3): 172-174.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [5] Hosoda N, Nishi M, Nakagawa M, et al. Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed

- rats [J]. J Surg Res, 1989, 47(2): 129-133.
- [6] 赵灏, 李晓欧, 王佩, 等. 病毒性肝炎后肝硬化患者肠道的通透性 [J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(2): 105-107.
- [7] 张明, 秦环龙. 阻塞性黄疸对肝屏障功能损害的影响 [J]. 实用医学杂志, 2010(4): 694-696.
- [8] 高金生, 时志民, 韩转叶, 等. 肝硬化肠黏膜屏障损伤患者血浆 D-乳酸、二胺氧化酶及内毒素的变化 [J]. 临床荟萃, 2009, 24(3): 219-221.
- [9] 杜兰霞, 褚燕君, 贾百灵. 肝硬化腹水患者血清二胺氧化酶、内毒素和 IL-18 水平的改变及其临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2547-2548.
- [10] 阮鹏, 张全荣, 龚作炯, 等. 肝炎肝硬化患者血浆 D-乳酸、二胺氧化酶和内毒素的检测及其临床意义 [J]. 临床内科杂志, 2004, 21(2): 93-95.
- [11] 陈渝萍, 钟转华, 梁月环, 等. 微生态制剂对肝硬化患者肠屏障功能影响及疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2010(4): 204-207.
- [12] Chiva M, Soriano G, Rochat I, et al. Effect of Lactobacillus johnsonii La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis [J]. J Hepatol, 2002, 37(4): 456-462.

(收稿: 2011-10-11 编辑: 徐荣远)

痰热清注射液雾化吸入治疗卒中相关性肺炎疗效观察

周洁

摘要 目的: 观察痰热清注射液雾化吸入治疗卒中相关性肺炎(SAP)的疗效。方法: 将 80 例卒中相关性肺炎患者随机分为治疗组 40 例, 对照组 40 例。治疗组与对照组均给予常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上采用痰热清注射液 10 mL 加入生理盐水 10 mL 雾化吸入。结果: 治疗组显效 17 例 (42.5%), 有效 22 例 (55.0%), 无效 1 例 (2.5%); 对照组显效 8 例 (20.0%), 有效 28 例 (70.0%), 无效 4 例 (10.0%); 治疗组临床症状和体征改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 痰热清注射液雾化吸入治疗卒中相关性肺炎, 可明显提高疗效, 改善症状, 且无明显不良反应。

关键词 肺炎; 卒中相关性; 痰热清; 雾化吸入

肺炎是脑卒中中最常见的并发症之一, 也是卒中患者病情加重和死亡的主要原因之一。2003 年, Hilker 等^[1]将这种肺炎称为卒中相关性肺炎 (stroke-associated pneumonia, SAP)。脑卒中患者由于肢体活动障碍, 长期卧床, 机体免疫力和抵抗力下降, 咳嗽反射迟钝, 痰液积聚致肺部感染加重, 危及生命安全。本研究应用痰热清注射液雾化吸入治疗 SAP 取得较好疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2009 年 12 月至 2011 年 5 月住院的 80 例脑卒中患者, 其中缺血性卒中患者 62 例, 出血性卒中患者 18 例, 卒中发生时间 0.5 ~ 2 年, 卒中次数小于 2 次。80 例患者在住院期间均伴发肺炎, 符合 SAP 诊断标准^[2]。将 80 例患者按照住院顺序及奇偶数法随机分为治疗组 40 例, 其中女 18 例, 男 22 例, 年龄 57 ~ 83 岁, 平均 65.7

岁; 对照组 40 例, 其中女 17 例, 男 23 例, 年龄 53 ~ 81 岁, 平均 65.3 岁。两组患者性别、年龄分布及病情比较无统计学差异 ($P < 0.05$); 两组患者均排除并发严重肝、肾功能损害者; 有变态反应史者; 有免疫系统疾病, 近期曾使用免疫抑制剂者; 有其他肺部疾病患者; 有肿瘤及血液系统疾病者。

1.2 治疗方法 两组均采用相同常规治疗措施, 包括吸氧、应用抗菌药物控制感染, 氨溴索注射液 30 mg 静滴化痰治疗。治疗组加用痰热清注射液 (上海凯宝药业有限公司生产) 10 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 超声雾化吸入, 20 min/次, 1 次/d, 7 d 为 1 个疗程。

1.3 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]拟定。显效: 主要症状、体征消失或基本消失, 客观指标恢复正常。有效: 主要症状、体征明显缓解, 客观指标有所改善。无效: 主要症状、体征无变化, 客观指标变化不明显或加重。

1.4 统计学处理 计数资料采用 Fisher 精确检验, 计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.07.054

作者单位: 315010 浙江省宁波市海曙区西门望春社区卫生服务中心