

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.024

文章编号: 1005-8982(2017)14-0110-05

腹水浓缩联合抗生素对肝硬化合并腹水感染患者生化指标及疗效的影响

李春玉¹, 郭城¹, 张学武¹, 胡乃中²

(1.安徽省界首市人民医院 消化科,安徽 阜阳 236501;2.安徽医科大学第一附属医院 消化科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨腹水浓缩联合抗生素对肝硬化合并腹水感染患者生化指标及疗效的影响。**方法** 选取 2012 年 5 月 -2014 年 12 月在该院就诊的肝硬化合并腹水感染患者 58 例为研究对象,采用随机数字表法,分为实验组和对照组,各 29 例。实验组患者接受腹水浓缩联合抗生素治疗,对照组患者接受抗生素治疗,比较两组患者的临床症状、肝肾功能、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、炎症程度、疗效。**结果** ①临床疗效:实验组有效率为 96.55%,高于对照组的 75.86% ($P < 0.05$);②临床症状:实验组患者腹泻、腹痛、发热等消失时间短于对照组 ($P < 0.05$);③肝肾功能:实验组患者血清总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐含量低于对照组 ($P < 0.05$);④RAAS:实验组血清肾素、醛固酮、血管紧张素 II 含量低于对照组 ($P < 0.05$);⑤血清炎症因子:实验组患者的血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 8、血清降钙素原含量低于对照组 ($P < 0.05$);⑥并发症:实验组肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血、电解质紊乱发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 腹水浓缩联合抗生素有助于改善患者临床症状,减轻肝肾功能损伤,抑制 RAAS 的激活,减轻炎症反应程度,降低并发症的发生率,提高疗效。

关键词: 肝硬化;腹水;腹水浓缩;抗生素;肝肾功能;炎症反应

中图分类号: R657.31

文献标识码: A

Effect of ascites concentration combined with antibiotics on biochemical indexes and therapeutic effect in patients with cirrhosis ascites infection

Chun-yu Li¹, Cheng Guo¹, Xue-wu Zhang¹, Nai-zhong Hu²

(1. Department of Digestive Medicine, Jieshou People's Hospital, Fuyang, Anhui 236501, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To study the effect of ascites concentration combined with antibiotics on biochemical indexes and therapeutic effect in patients with cirrhosis ascites infection. **Methods** Fifty-eight patients with cirrhosis ascites infection treated from May 2012 to December 2014 were randomly divided into experimental group and control group with 29 cases in each group. The patients in the experimental group received ascites concentration combined with antibiotic treatment, those in the control group received antibiotic treatment. Then clinical situation, liver and kidney functions, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), inflammatory reaction and therapy effect were compared between the two groups. **Results** The effective rate in the experimental group (96.55%) was significantly higher than that in the control group (75.86%, $P < 0.05$). The time of disappearance of clinical symptoms (diarrhea, abdominal pain, fever, etc) in the experimental group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of TBIL, ALT, AST, BUN and Scr in the experimental

收稿日期:2016-03-08

[通信作者] 胡乃中, Tel:13956047040

group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum content of renin, aldosterone and angiotensin II in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and PCT in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidences of hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, gastrointestinal bleeding and electrolyte disorder in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ascites concentration combined with antibiotics helps to improve the clinical symptoms, reduce the damage to liver and kidney functions, inhibit RAAS activation, alleviate the degree of inflammatory reaction, prevent complications, and then improve therapeutic effect.

Keywords: liver cirrhosis; ascites; ascites concentration; antibiotics; liver and renal functions; inflammatory reaction

腹水是肝硬化最常见的并发症,腹水感染会造成肝脏疾病迅速恶化,同时也会增加肾功能损伤的风险。头孢菌素联合喹诺酮类抗生素是临床治疗肝硬化合并腹水感染的常用方案,但是受限于腹水内药物浓度较低,该治疗方式的疗效并不理想。腹水浓缩回输是近年来发展起来的腹水治疗方法,是指抽出腹水并进行透析,而后回输体内,能够提高血浆胶体渗透压、补充循环血容量^[1]。国内外学者多从治疗有效性与安全性展开研究,本文采取随机对照研究的方法,探讨腹水浓缩联合抗生素对肝硬化合并腹水感染患者生化指标及疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 5 月 -2014 年 12 月在本院就诊的肝硬化合并腹水感染患者 58 例为研究对象。采用随机数字表法。分为实验组和对照组。各 29 例。其中,实验组男性 19 例,女性 10 例;年龄 35 ~ 80 岁,平均(47.84 ± 5.13)岁;病程 1 ~ 5 年,平均(2.57 ± 0.34)年。其中,乙型肝炎后肝硬化 21 例,酒精性肝硬化 4 例;自身免疫性肝硬化 4 例。对照组男性 20 例,女性 9 例;年龄 35 ~ 79 岁,平均(48.12 ± 5.22)岁;病程 1 ~ 5 年,平均(2.63 ± 0.48)年。其中,乙型肝炎后肝硬化 21 例,酒精性肝硬化 5 例,自向免疫性肝硬化 3 例。两组患者性别、年龄、病程、类型等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 2012 年欧洲肝脏研究学会^[2]、2012 年美国肝病研究学会^[3]相关肝硬化合并腹水感染的诊断标准;②伴有发热、腹痛、腹胀、腹泻、压痛、发热的临床症状;③末梢血检查白细胞计数升高,中性粒细胞增加;④腹水常规检查:蛋白定量 ≥ 2.0 g/dl,用水细胞计数 ≥ 100 mm³,中性粒细胞增高者 $\geq 85\%$;⑤报请医院伦理委员会批准,告知研究事

项,且所有患者或家属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①排除结核性腹水、癌性腹水者;②合并严重心、脑、肺、肾等重要脏器疾病者;③合并消化道出血、肝肺综合征、肝性脑病、肝肾综合征者;④妊娠、哺乳期妇女;⑤药物过敏者。

1.3 治疗方法

两组患者均进行常规治疗,包括保肝、利尿、放腹水、营养支持等。对照组患者在常规治疗的基础上给予抗生素治疗,方法如下:左氧氟沙星(广东丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:国药准字 H20020673)静脉滴注,0.2 g/次,1 次/d,头孢噻肟钠(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字 H23020948)静脉滴注,2.0 g/次,2 次/d。

观察组患者在常规治疗的基础上给予腹水浓缩联合抗生素治疗,方法如下:采用人工肝支持系统(北京伟力新世纪科技发展有限公司),APS-13U 中空纤维滤过器(日本旭化成公司)。腹腔穿刺置管术后收集腹水,5 000 ~ 6 000 ml/次,经过血液透析机对腹水进行浓缩,将浓缩后的腹水回输腹腔,1 ~ 2 次/周,3 周为 1 个疗程。同时给予左氧氟沙星静脉滴注,0.2 g/次 1 次/d;头孢噻肟钠静脉滴注,2.0 g/次,2 次/d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床情况 观察两组患者腹泻、腹痛、发热消失的时间。

1.4.2 生化指标 治疗前、治疗 3 周时,采集两组患者空腹静脉血 4 ml,3 000 r/min 离心 10 min 取血清,采用日立 7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司)测定肝肾功能、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、血清炎症因子含量。肝肾功能指标包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮(Ureanitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, Scr)。RAAS 包括肾素、醛固酮、血

管紧张素;血清炎症因子包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)、血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)的含量。采用酶联免疫吸附试验,试剂均购自深圳晶美生物工程有限公司。

1.4.3 并发症 包括肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血、电解质紊乱等。

1.5 疗效判断标准

参照 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见》^[4]拟定的疗效判断标准。显效:腹胀明显减轻,腹水减少 $>4/5$ 以;有效:腹胀明显减轻,腹水减少 $2/3$;好转:腹胀明显减轻,腹水减少 $>1/2$,无效:未达到好转标准,临床症状无改善或加重。有效率为显效、有效所占总例数的百分比。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

实验组显效 16 例,有效 12 例,好转 1 例;对照组显效 11 例,有效 11 例,好转 5 例,无效 2 例。实验

组有效率为 96.55%,对照组为 75.86%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.220, P=0.018$),实验组有效率高于对照组。

2.2 临床症状

实验组患者腹泻、腹痛、发热等消失时间短于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 肝肾功能

治疗前,两组 TBIL、ALT、AST、BUN、Scr 含量比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 周时,两组较治疗前降低,实验组患者血清 TBIL、ALT、AST、BUN、Scr 含量低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 RAAS

治疗前,两组血清肾素、醛固酮、血管紧张素 II 含量比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 周时,两组较治疗前降低,实验组血清肾素、醛固酮、血管紧张素 II 含量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清炎症因子

治疗前,两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、PCT 含量比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗

表 1 两组患者临床症状缓解时间比较 ($n=29, \bar{x} \pm s$)

组别	腹泻	腹痛	发热
对照组	7.91 \pm 0.88	8.68 \pm 0.91	9.46 \pm 1.02
实验组	4.75 \pm 0.55	5.12 \pm 0.57	5.63 \pm 0.48
t 值	8.178	8.886	7.686
P 值	0.008	0.007	0.010

表 2 两组患者治疗前后肝肾功能指标比较 ($n=29, \bar{x} \pm s$)

组别	TBIL/(μ mol/L)	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	BUN/(mmol/L)	Scr/(μ mol/L)
对照组					
治疗前	69.12 \pm 7.54	98.65 \pm 10.12	95.68 \pm 9.87	11.28 \pm 1.25	194.35 \pm 22.62
治疗后	45.48 \pm 6.25	57.41 \pm 7.76	57.59 \pm 6.58	6.85 \pm 0.71	121.24 \pm 13.45
实验组					
治疗前	68.64 \pm 7.32	98.46 \pm 9.85	95.45 \pm 9.67	11.30 \pm 1.31	196.42 \pm 23.45
治疗后	31.34 \pm 3.52	46.53 \pm 5.65	45.12 \pm 6.23	5.57 \pm 0.65	98.65 \pm 10.23
t_1 值	0.246	0.072	0.090	0.059	0.342
P_1 值	0.654	0.912	0.889	0.915	0.625
t_2 值	12.999	17.415	17.292	16.595	14.960
P_2 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_3 值	24.730	24.627	23.562	21.100	20.579
P_3 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_4 值	10.616	6.104	7.411	7.161	7.199
P_4 值	0.000	0.020	0.012	0.014	0.014

注: t_1, P_1 :两组治疗前比较; t_2, P_2 :对照组治疗前后比较; t_3, P_3 :实验组治疗前后比较; t_4, P_4 :两组治疗后比较

3 周时,两组较治疗前降低,实验组患者的血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、PCT 含量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 并发症

实验组肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血、电解质紊乱发生率与对照组比较,经 χ^2 检验,差异有

表 3 两组患者治疗前后 RAAS 指标比较 ($n=29, \bar{x} \pm s$)

组别	肾素 /[ng/(ml·h)]	醛固酮 / (pg/ml)	血管紧张素 / (ng/L)
对照组			
治疗前	4.51 ± 0.65	289.21 ± 30.45	412.36 ± 56.24
治疗后	3.92 ± 0.46	236.52 ± 27.52	337.68 ± 37.46
实验组			
治疗前	4.52 ± 0.66	290.05 ± 33.12	415.21 ± 60.14
治疗后	2.73 ± 0.32	168.72 ± 21.35	213.45 ± 24.65
t_1	0.058	0.101	0.186
P_1	0.864	0.867	0.654
t_2	3.990	6.913	5.951
P_2	0.028	0.020	0.024
t_3	13.142	16.581	16.717
P_3	0.000	0.000	0.000
t_4	11.436	10.483	14.919
P_4	0.000	0.000	0.000

注: t_1, P_1 : 两组治疗前比较; t_2, P_2 : 对照组治疗前后比较; t_3, P_3 : 实验组治疗前后比较; t_4, P_4 : 两组治疗后比较

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子含量比较 ($n=29, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α / (pg/ml)	IL-6 / (pg/ml)	IL-8 / (pg/ml)	PCT / (ng/ml)
对照组				
治疗前	103.12 ± 10.21	69.32 ± 6.54	46.35 ± 5.12	5.42 ± 0.65
治疗后	73.21 ± 6.96	45.34 ± 5.33	33.42 ± 3.86	1.94 ± 0.23
实验组				
治疗前	105.32 ± 12.15	70.65 ± 6.35	46.54 ± 5.63	5.44 ± 0.68
治疗后	61.76 ± 6.24	33.68 ± 4.12	22.44 ± 3.53	1.27 ± 0.22
t_1	0.747	0.785	0.134	0.114
P_1	0.128	0.114	0.832	0.841
t_2	13.0350	15.306	10.859	27.180
P_2	0.000	0.000	0.000	0.000
t_3	17.174	26.302	19.530	31.420
P_3	0.000	0.000	0.000	0.000
t_4	6.596	9.321	11.304	11.336
P_4	0.020	0.000	0.000	0.000

注: t_1, P_1 : 两组治疗前比较; t_2, P_2 : 对照组治疗前后比较; t_3, P_3 : 实验组治疗前后比较; t_4, P_4 : 两组治疗后比较

统计学意义($P < 0.05$), 实验组低于对照组。见表 5。

表 5 两组并发症比较 [$n=29$, 例(%)]

组别	肝性脑病	肝肾综合征	消化道出血	电解质紊乱
对照组	8(27.59)	6(20.69)	5(17.24)	9(31.03)
实验组	2(6.90)	1(3.45)	0(0.00)	2(6.90)
χ^2 值	4.350	4.062	5.472	5.497
P 值	0.032	0.034	0.026	0.026

3 讨论

自发性细菌性腹膜炎是肝硬化合并腹水患者最常见的并发症,需氧菌是肝硬化合并腹水感染患者最常见的致病菌,主要来自于肠道,其中革兰氏阴性杆菌约占 50%、革兰氏阳性球菌约占 30%^[6]。寄生在肠道中的病原菌受到门脉压力升高、通透性增大、肠道屏障功能障碍等因素的影响,会发生从肠道到腹腔的易位,最终引起腹水感染、自发性细菌性腹膜炎。临床上治疗肝硬化合并腹水感染的主要方式是使用抗生素。头孢菌素联合喹诺酮类抗生素能够有效杀灭多种病原菌,是治疗肝硬化合并腹水感染的常用方案。但是受到腹水内药物浓度较低及患者机体功能较差等因素的影响,常规抗生素治疗的疗效并不十分理想^[6]。

腹水浓缩回输是近年来发展起来的腹水治疗方法,将抽出的腹水经透析处理后再回输体内,能够把腹水内肌酐、尿素、炎症因子等小分子毒素滤除,同时保留腹水中的蛋白质成分,将透析后的腹水回输体内能够有效提高血浆胶体渗透压、补充循环血容量^[7-8]。本研究采用腹水浓缩联合抗生素来治疗肝硬化合并腹水感染,旨在发挥腹水浓缩对毒副分子的清除作用。由 2 种患者临床情况的比较可知,实验组患者腹泻、腹痛、发热消失的消失时间短于对照组,治疗过程中发生肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血、电解质紊乱的概率低于对照组。提示腹水浓缩联合抗生素有助于改善患者临床症状,预防并发症的发生。这也可以从两组疗效比较中得到证实。

肝硬化腹水的产生与肝功能损伤、蛋白质大量消耗、低蛋白血症有关,大量腹水的产生会造成腹内压升高、有效循环血量减少、肾血流量不足及肾小球滤过率降低,进而造成肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活及肾脏功能的损伤^[9]。在腹水的发生、发展过程中,肝功能损伤会导致 RAAS 系统灭活减少,进而加重水钠潴留以及肾功能损伤。腹水浓缩回输的价值

在于保留腹水内的蛋白质并回输体内,补充机体的循环血容量和蛋白质,有利于改善肝肾功能、抑制 RAAS 的过度激活^[9]。本文研究中,实验组患者的血清 TBIL、ALT、AST、尿素氮、肌酐、肾素、醛固酮、血管紧张素 II 含量低于对照组,国内外学者也有类似的报道^[11-12],提示腹水浓缩联合抗生素能够减轻肝肾功能损伤、抑制 RAAS 的激活。

肝硬化合并腹水感染是有细菌感染引起的炎症性疾病,炎症反应的激活和炎症因子的释放是疾病的重要特征^[13]。TNF- α 是由单核巨噬细胞合成和分泌的炎症因子,能够触发体内的炎症反应过程、促进炎症介质大量释放;IL-6 和 IL-8 是体内具有多种生物学效应的细胞因子,能够诱导和激活多种炎症细胞^[14-15];PCT 是有甲状旁腺 C 细胞合成和分泌产生的糖蛋白,是新近用于临床感染性疾病诊断的指标,与炎症反应程度具有良好的一致性^[16]。本研究中,实验组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 PCT 含量低于对照组。说明腹水浓缩联合抗生素能够缓解炎症反应程度。

综上所述,腹水浓缩联合抗生素有助于改善肝硬化合并腹水感染患者临床症状,预防并发症的发生,减轻肝肾功能损伤,抑制 RAAS 的激活,降低炎症反应程度,提高疗效。本研究的局限性在于样本数量较少,缺乏对生化指标的动态观察,可能会影响到结果的准确性,有待今后扩大样本量展开研究。

参 考 文 献:

- [1] 伍欢,刘亿军. 腹水超滤浓缩回输腹腔术对肝硬化顽固性大量腹水并发 II 型肝肾综合征的疗效探讨[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(4): 224-227.
- [2] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease[J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 399-420.
- [3] RUNYON B A. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1171.
- [5] 陈利民,周逸,王菲,等. 不同腹水超滤量对 71 例难治性肝硬化腹水患者的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(10): 1198-1201.
- [6] 马鹏,姚永刚,谢明,等. 薄芝糖肽联合腹水浓缩回输对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(20): 1999-2001.
- [7] 张凤英. 恩替卡韦联合腹水浓缩回输治疗乙型肝炎肝硬化腹水的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(22): 121-122.
- [8] BERCU Z L, FISCHMAN A M, KIM E, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts[J]. Am J Roent, 2015, 204(3): 654-661.
- [9] SUDULAGUNTA S R, SODALAGUNTA M B, RAJA S K B, et al. Clinical profile and complications of paracentesis in refractory ascites patients with cirrhosis[J]. Gas Res, 2015, 8(3/4): 228-233.
- [10] APPLEFELD J J, KASMER R J, HAK L G. A dose-dependent study of orally administered toseamide in patients with ascites due to cirrhosis[J]. Alim Pharm Ther, 2008, 36(3): 524-526.
- [11] 曾德映,刘水清,李彩霞,等. 腹水浓缩回输联合腹腔内注药治疗肝硬化难治性腹水效果观察[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 85-86.
- [12] WANASUNDARA S N, WESOLOWSKI M J, PUTTER R C, et al. The early plasma concentration of 51Cr-EDTA in patients with cirrhosis and ascites: a comparison of three models[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(4): 392-397.
- [13] 刘需祥. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的相关因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(4): 529-530.
- [14] 童芳芳. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者血清与腹水 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平差异比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(2): 191-192.
- [15] 吴红丽,孙岳枫. 肝硬化伴自发性细菌性腹膜炎患者血浆 PCT 和 CRP 水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(9): 56-58.
- [16] YUAN L Y, KE Z Q, WANG M. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B[J]. Ann Lab Med, 2013, 33(6): 449-454.

(童颖丹 编辑)