

· 临床研究 ·

# 头孢噻肟钠联合双歧三联活菌治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎的临床疗效和不良反应观察

江梅<sup>1</sup>, 李汀<sup>1</sup>, 王毅<sup>1</sup>, 阴俊<sup>1</sup>, 鲁晓岚<sup>2</sup>

1. 西安市第四医院消化内科, 陕西 西安 710004;

2. 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科, 陕西 西安 710004

**摘要:** **目的** 观察头孢噻肟钠联合双歧三联活菌(培菲康)治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎(SBP)的临床疗效和不良反应。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 8 月就诊的 116 例肝硬化 SBP 患者,将患者随机分为两组。试验组 58 例用头孢噻肟钠联合培菲康治疗,对照组 58 例单用头孢噻肟钠治疗,均连续治疗 10 d 为 1 个疗程。观察比较两组患者 1 个疗程后的临床症状、疗效和不良反应。比较 3 个月时两组患者的病死率。**结果** 治疗 1 个疗程后,与对照组比较,试验组治愈率显著提高(62.07% vs 41.38%,  $\chi^2 = 4.971, P < 0.05$ ),临床总有效率也显著提高(96.55% vs 70.69%,  $\chi^2 = 14.162, P < 0.01$ )。试验组治疗 1 个疗程后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBIL)水平明显下降( $P$  均  $< 0.01$ ),并恢复至正常范围;对照组治疗后 ALT 值、TBIL 水平亦明显下降( $P$  均  $< 0.05$ ),但未恢复至正常范围。不良反应(头痛眩晕、胃肠道反应、上消化道出血、低血压休克、肝功能衰竭)发生率试验组均稍低于对照组,但差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );肝性脑病发生率试验组明显较对照组降低(20.69% vs 37.93%,  $\chi^2 = 4.161, P < 0.05$ )。治疗 3 个月后,试验组有 3 例死亡(5.17%),对照组 9 例死亡(15.52%),试验组患者病死率较对照组有所降低,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.346, P > 0.05$ )。**结论** 头孢噻肟钠联合培菲康治疗肝硬化 SBP 能有效缓解患者的临床症状,提高临床疗效,安全性高,不良反应少。

**关键词:** 头孢噻肟钠; 培菲康; 肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎; 不良反应

**中图分类号:** R 575.2 R 572.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)09-1185-04

## Clinical effect and adverse reactions of cefotaxime sodium combined with bifid triple viable for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis patients

JIANG Mei\*, LI Ting, WANG Yi, YIN Jun, LU Xiao-lan

\* Department of Gastroenterology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an, Shanxi 710004, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect and the side effects of cefotaxime sodium combined with bifid triple viable(Bifico) for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis(SBP) in liver cirrhosis patients. **Methods** A total of 116 patients with SBP in liver cirrhosis patients treated in Xi'an No. 4 Hospital from January 2013 to August 2015 were randomly divided into experiment group and control group ( $n = 58$  each). Cefotaxime sodium combined with bifid triple viable were given in experiment group, and cefotaxime sodium alone was given in control group. One course of treatment was 10 days in both two groups. The clinical symptoms, therapeutic effects and adverse reactions were observed after 1 course of treatment, and the mortality at 3-month after treatment was compared between two groups. **Results** After one course of treatment, the cure rate and the clinical total effective rate in experiment group were respectively higher than those in control group(62.07% vs 41.38%,  $\chi^2 = 4.971, P < 0.05$ ; 96.55% vs 70.69%,  $\chi^2 = 14.162, P < 0.01$ ). After one course of treatment, the levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin (TBIL) in experiment group significantly decreased compared with pre-treatment (all  $P < 0.01$ ) and returned to normal range, and the levels of serum ALT and TBIL in control group also statistically decreased compared with pre-treatment ( $P < 0.05$ ), but did not return to normal range. The incidences of adverse reactions including headache and dizziness, gastrointestinal reaction, hemorrhage of upper digestive tract, low blood pressure or shock and liver function failure in experiment group were slightly lower those in control group, but there were no statistical differences in them between two groups. The incidence of hepatic encephalopathy in ex-

periment group was significantly lower than that in control group ( 20. 69% vs 37. 93% , $\chi^2 = 4. 161, P < 0. 05$  ). At 3-month after treatment, 3 cases died ( 5. 17% ) in experiment group, and 9 cases died in control group ( 15. 52% ). The mortality in experiment group was somewhat lower than that in control group, but there was no significant difference between two groups ( $\chi^2 = 3. 346, P > 0. 05$  ). **Conclusion** The combined treatment of cefotaxime sodium and bifid triple viable can effectively relieve clinical symptoms of SBP and improve clinical efficacy with higher safety and less adverse reactions.

**Key words:** Cefotaxime sodium; Bifid triple viable; Liver cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Adverse reactions

自发性细菌性腹膜炎 ( sponianeous bacterial peritonitis, SBP ) 是肝硬化患者常见的并发症之一<sup>[1]</sup>, 是在没有全身或腹腔内局部感染源的情况下发生的细菌感染。临床统计显示, 住院肝硬化患者的 SBP 发病率为 8% ~ 30%, 病死率高达 58% 以上<sup>[2]</sup>。因此, 早期诊断、及时合理的选用抗生素对预后改善以及生存率的提高有重要意义。既往治疗单纯应用抗生素, 疗效不佳<sup>[3]</sup>, 近年来临床上提出抗生素治疗联合菌群失调治疗的方案或有更佳疗效<sup>[4]</sup>。因此, 本院拟比较头孢噻肟钠联合双歧三联活菌 ( 培菲康 ) 治疗肝硬化 SBP 的临床疗效。报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 选取 2013 年 1 月至 2015 年 8 月就诊于西安市第四医院的 116 例肝硬化 SBP 患者为研究对象, 年龄 ( 57. 1 ± 2. 0 ) 岁。试验组 58 例, 男 30 例, 女 28 例, 年龄 ( 56. 8 ± 2. 2 ) 岁; I 期 7 例, II 期 29 例, III 期 22 例; 硬化型 47 例, 炎症型 11 例; 病程 ( 8. 4 ± 3. 9 ) 月; 临床表现中发热 37 例, 腹痛 28 例, 腹水 41 例。对照组 58 例, 男 35 例, 女 23 例, 年龄 ( 57. 4 ± 1. 8 ) 岁; I 期 6 例, II 期 32 例, III 期 20 例; 硬化型 49 例, 炎症型 9 例; 病程 ( 8. 8 ± 4. 2 ) 月; 临床表现中发热 34 例, 腹痛 30 例, 腹水 43 例。肝硬化 SBP 的诊断标准按美国 2015 年年会自发性腹膜炎共识文件制定的标准<sup>[5]</sup>。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准: ( 1 ) 腹水细菌培养或涂片为阳性; ( 2 ) 腹水白细胞计数、中性粒细胞计数异常; ( 3 ) 临床出现发热、腹痛、腹胀、腹部压痛、反跳痛等症状。排除标准: ( 1 ) 接受其他治疗并应用可能影响试验指标的药物; ( 2 ) 存在结核性或癌性腹水; ( 3 ) 存在研究药物禁忌证或过敏反应; ( 4 ) 存在影响药物代谢严重心、肺、肾等疾病。

1.3 治疗方法 试验组: 采用头孢噻肟钠 ( 凯福隆, 华北制药河北华民药业有限责任公司, 1. 0 g, 1 次/ 8 h )<sup>[6]</sup> 联合培菲康 ( 0. 08 ~ 0. 12 g, 2 ~ 3 次/ 24 h ) 治疗; 对照组: 单用头孢噻肟钠治疗。头孢噻肟钠静脉注射, 培菲康口服, 10 d 为 1 个疗程。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗期间的临床症状: ( 1 ) 发热、腹痛、腹胀、腹部压痛、反跳痛等症状, 各自记录缓解时间; ( 2 ) 抽取腹水进行细菌学培养或涂片检测, 检测腹水白细胞、中性粒细胞计数、做细菌培养试验; ( 3 ) 治疗前后取血进行肝功能检查。丙氨酸氨基转移酶 ( ALT ) 正常范围 0 ~ 40 U/L; 总胆红素 ( TBIL ) 正常范围 1. 71 ~ 17. 1  $\mu\text{M}$ <sup>[7]</sup>。

1.5 疗效判定 1 个疗程后评价两组疗效, 3 个月后比较两组患者死亡情况。参照《腹膜炎》制定两组患者治疗疗效判定标准<sup>[8]</sup>。治愈: 发热、腹痛、腹胀、腹部压痛、反跳痛等临床症状消失, 腹水细菌涂片或细菌培养阴性, 腹水白细胞计数、中性粒细胞计数正常。显效: 临床症状基本消失, 腹水细菌涂片或细菌培养阴性, 腹水白细胞计数、中性粒细胞较治疗前有所下降。有效: 临床症状有所减轻, 腹水细菌涂片或细菌培养阳性, 腹水白细胞计数、中性粒细胞计数较治疗前下降率大于 30%。无效: 临床症状表现加重或者无变化, 腹水细菌涂片或细菌培养阳性, 腹水白细胞、中性粒细胞计数升高或无变化。总有效率按治愈 + 显效 + 有效例数计算。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 12. 0 软件进行分析统计。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本  $t$  检验和配对  $t$  检验。计数资料用频数和百分率 ( % ) 表示, 采用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验。以  $P < 0. 05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较 治疗 1 个疗程后, 试验组治愈率 ( 62. 07% ) 高于对照组 ( 41. 38% ), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4. 971, P < 0. 05$  ); 临床总有效率也高于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 14. 162, P < 0. 01$  )。见表 1。

2.2 两组治疗前后各化验指标比较 两组患者治疗前后肝功能各项化验指标结果显示, 试验组治疗后 ALT、TBIL 值显著低于治疗前 (  $P$  均  $< 0. 01$  ), 并恢复至正常范围内; 对照组治疗后 ALT、TBIL 水平显著低于治疗前 (  $P$  均  $< 0. 05$  ), 但未恢复至正常范围。两

组治疗后 ALT、TBIL 值相比,差异具有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 2。

2.3 两组患者不良反应的比较 两组患者给药后,均出现各种不良反应,其中出现头痛眩晕、胃肠道反应、上消化道出血、低血压休克、肝功能衰竭发生率试验组均稍低于对照组,但差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ );肝性脑病发生率试验组明显较对照组降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。治疗 3 个月后,统计两组患者的病死率,试验组有 3 例死亡 (5.17%),对照组 9 例

死亡 (15.52%),试验组患者病死率较对照组有所降低,但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.346, P > 0.05$ )。

表 1 两组患者的临床疗效对比 [n = 58, 例 (%) ]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
试验组	36(62.07)	13(22.41)	7(12.07)	2(3.45)	96.55
对照组	24(41.38)	11(18.96)	6(10.34)	17(29.31)	70.69
$\chi^2$ 值					14.162
$P$ 值					$<0.01$

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标比较 (n = 58,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	试验组				对照组			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
ALT(U/L)	101.20 $\pm$ 10.21	22.52 $\pm$ 7.15*	22.123	0.004	110.01 $\pm$ 9.86	59.72 $\pm$ 7.92	14.543	0.015
TBIL( $\mu$ M)	87.51 $\pm$ 21.21	13.20 $\pm$ 11.12#	17.154	0.009	85.20 $\pm$ 32.32	37.31 $\pm$ 20.10	11.152	0.021

注:与对照组相比,\*  $t = 9.345, P = 0.026$ ;#  $t = 6.591, P = 0.034$ 。

表 3 两组患者不良反应比较 [n = 58, 例 (%) ]

组别	头痛眩晕	胃肠道反应	上消化道出血	低血压、休克	肝功能衰竭	肝性脑病
试验组	2(3.45)	5(8.62)	9(15.52)	10(17.24)	11(18.96)	12(20.69)
对照组	3(5.17)	8(13.79)	15(25.86)	17(29.31)	16(27.59)	22(37.93)
$\chi^2$ 值	0	0.779	1.891	2.365	1.207	4.161
$P$ 值	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.05$

### 3 讨论

SBP 是在非腹腔脏器穿孔和损伤的情况下出现的腹膜急性感染,是晚期肝硬化和慢性重症肝炎的严重并发症,是终末期肝病的重要死亡原因之一<sup>[9]</sup>。其发病机制较为复杂,目前仍未完全明白,但已有的研究已证实肠道菌群失调是肝硬化患者并发 SBP 的重要原因之一<sup>[10]</sup>。因此,早期诊断、合理选用安全有效的抗菌药物治疗对改善预后非常重要。

肝硬化合并 SBP 患者感染的细菌种类以需氧革兰阴性菌最为常见,其中尤以大肠杆菌最为多见<sup>[11]</sup>。头孢噻肟为第 3 代头孢菌素类,其抗菌谱广,有强大的对抗革兰阴性杆菌的作用,且肾毒性小,不易并发二重感染,能迅速进入腹腔内达到杀菌浓度,临床效果肯定<sup>[12-13]</sup>,已被临床广泛应用于 SBP 的抗菌治疗中。另外,肝硬化时容易发生“肠道菌群移位”,即致病菌、毒素等病原菌穿透肠道屏障进入腹腔以及全身,经由血液或淋巴系统,引发腹腔感染。其治疗关键是恢复肠道的微生态环境,减少内毒素血症发生,提高机体免疫力<sup>[14-16]</sup>。培菲康是一种肠道生态制剂,口服后可以及时补充肠道益生菌,调整菌群比例失调,拮抗致病菌<sup>[17-18]</sup>,减少细菌易位,降低感染发生率,抑制肠内腐败菌产生,减少内毒素血症和血浆中一氧化氮水平,改善肝功能及全身营养不良状况<sup>[19-20]</sup>。

本研究通过头孢噻肟钠联合培菲康方案治疗肝硬化合并 SBP,取得了较好的临床疗效。试验组患者联合用药后,与对照组相比,患者治愈率、有效率均显著高于单纯用抗菌药的对照组,提示联合用药的临床疗效优于单用头孢噻肟钠抗感染药物,联合用药使肠道微生态平衡改善,体内内毒素的产生和吸收减少,进一步减少 SBP 的发生率。同时对比治疗前后两组患者肝功能的各项指标,其中 ALT 和 TBIL 两项指标恢复到正常的范围,表明治疗后肝脏功能恢复,说明联合用药有一定的临床效应。通常给予肝硬化 SBP 的患者头孢类抗生素药物会出现各种不良反应,包括头晕、胃肠道反应、肝功能衰竭以及低血压休克等,本研究中,试验组患者不良反应发生率有所降低,进一步提示联合治疗方案有良好的临床效应,不良反应发生率有减少趋势。3 个月后的随访中,试验组病死率较对照组有降低趋势,也显示可能在改善预后方面获益,尚需扩大样本量进一步观察。

综上所述,头孢噻肟钠联合培菲康治疗肝硬化 SBP 能有效缓解患者的临床症状,提高临床疗效,安全性高、不良反应少。

### 参考文献

[1] 凌宇,王文娟. 失代偿期肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎 52 例临床分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,5(4):47-49.

[2] 夏亮,谢齐贵,罗灵和,等. 老年肝硬化腹腔积液并发自发性腹

- 膜炎临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(11): 2575-2577.
- [3] 许吉生, 王建中, 段建华, 等. 肝硬化患者感染性休克临床特征及预后[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(5): 1100-1102.
- [4] 黄德瑜, 赵莹, 毕春花, 等. 抗生素治疗肝硬化并发社区及医院获得性自发性细菌性腹膜炎 384 例的疗效及其影响因素[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(10): 673-677.
- [5] 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(3): 388-395.
- [6] 罗开忠, 曹伟, 雷建华, 等. 慢性肝衰竭并发自发性细菌性腹膜炎的腹水培养及病原菌耐药分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(1): 97-99.
- [7] 李国焕, 张均倡, 李金菊, 等. 四黄水蜜膏敷脐联合西药治疗肝硬化自发性腹膜炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(6): 118-120.
- [8] 沈琦, 俞亚峰. 乳果糖联合培菲康预防肝硬化自发性细菌性腹膜炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(8): 943-945.
- [9] Badawy AA, Zaher TI, Sharaf SM, et al. Effect of alternative antibiotics in treatment of cefotaxime resistant spontaneous bacterial peritonitis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(8): 1271-1277.
- [10] Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(2): 230-236.
- [11] 李汀. 头孢噻肟钠与培菲康联合治疗肝硬化自发性腹膜炎的疗效分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(2): 205-207.
- [12] 魏丽荣, 刘景院, 宋丽红. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的病原学和耐药情况[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(3): 71-74.
- [13] 刘华汉. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的治疗新进展[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(10): 1295-1296.
- [14] Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 235-242.
- [15] 李春英, 邹金海. 微生态制剂对肝硬化自发性腹膜炎血清 PCT, CD64, CRP 的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(13): 2006-2008.
- [16] 刘升能, 李夏荼. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(8): 37-38.
- [17] 朱鸣, 赵长青, 平键, 等. 肝硬化患者营养风险筛查路径的探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(3): 225-227.
- [18] 李春艳, 潘峻岩, 杨爱萍. 乙型肝炎肝硬化核苷(酸)类药物双重耐药且新发肝癌 1 例[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(3): 228-229.
- [19] Liu XY, Ma LN, Yan TT, et al. Combined detection of liver stiffness and C-reactive protein in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(4): 587-590.
- [20] Zhang FM, Chen LH, Chen HT, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Positively Associated with Gallstones in Liver Cirrhosis[J]. Digestion, 2016, 93(3): 221-228.

收稿日期: 2016-04-26 修回日期: 2016-05-26 编辑: 石嘉莹

(上接第 1184 页)

- [7] Clifton GL. A review of clinical trials of hypothermia treatment for severe traumatic brain injury[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2011, 1(3): 143-149.
- [8] Metz C. Lactate as an indicator of ischemic-traumatic brain injury[J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1999, 34(4): 239-243.
- [9] 陈启康, 黄继辉, 蔡厚洪, 等. 早期机械通气配合亚低温治疗在重型颅脑损伤中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(8): 839-840.
- [10] 赖连枪, 仪立志, 林源泉, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤外周血 WBC 的变化及其临床意义[J]. 中华神经医学杂志, 2004, 3(2): 111-113.
- [11] 徐如祥, 夏永勤, 王向宇. 亚低温对重型颅脑损伤后脑循环动力学的影响[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(10): 144-147.
- [12] 周成武, 敏胜德, 窦洪元, 等. 亚低温与盐酸纳络酮治疗重型颅脑损伤临床分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(1): 65-66.
- [13] 姜德华, 王晓猛, 王博, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者血浆一氧化氮含量的影响[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2012, 2(4): 200-203.
- [14] 冯慧远. 重症颅脑损伤 ICU 急诊综合治疗效果观察[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 471-473.

收稿日期: 2016-05-18 修回日期: 2016-06-14 编辑: 周永彬