

益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎有效性的 Meta 分析

郑岩¹, 崔立红², 弓三东²

¹解放军医学院 研究生管理大队, 北京 100853; ²海军总医院 消化内科, 北京 100048

摘要: **目的** 系统评价益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 的有效性。**方法** 计算机检索 2000 年 1 月 - 2015 年 3 月 Pubmed、Cochrane 图书馆、中国知网全文数据库 (China National Knowledge Internet, CNKI)、万方数据库、中国期刊全文数据库 (Chinese Journal Full-Text Database, CJFD)、中国生物医学文献数据库 (Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、维普数据库发表的益生菌预防肝硬化发生 SBP 相关的随机对照试验, 2 名评价员独立负责对纳入文章质量的评价和数据的提取, 用 RevMan5.2 软件统计分析。**结果** 10 个随机对照试验共 789 例患者纳入研究, 其中观察组 (益生菌 + 护肝药物治疗) 371 例, 对照组 (护肝药物治疗) 418 例。Meta 分析结果显示, 预防 SBP 发生的有效性益生菌制剂优于安慰剂 ($OR=0.34$, $95\% CI: 0.22-0.53$, $P < 0.000 1$), 且与抗生素无统计学差异 ($OR=0.78$, $95\% CI: 0.43-1.44$, $P > 0.05$)。**结论** 益生菌能够预防肝硬化患者 SBP 的发生, 其有效性与抗生素相当。

关键词: 益生菌; 肝硬化; 自发性腹膜炎; Meta 分析

中图分类号: R 825.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)10-0991-06 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.008

网络出版时间: 2015-08-21 18:04 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150821.1804.010.html>

Meta analysis of probiotics in prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis

ZHENG Yan¹, CUI Lihong², GONG Sandong²

¹Department of Management of Postgraduate, Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Gastroenterology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: CUI Lihong. Email: luckycui861@sina.com

Abstract: Objective To systematically review the efficacy of probiotics in prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. **Methods** Pubmed, Cochrane Library, China National Knowledge Internet (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Journal Full-Text Database (CJFD), Wanfang database, and CQVIP database (from January 2000 to March 2015) were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) which comparing the efficacy of probiotics combined with or without other treatments to placebo in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. Two reviewers independently evaluated the quality of included articles and extracted the data. Statistical analysis was performed using Review Manager 5.2. **Results** Ten essays were enrolled in this research which included totally 789 cases. Of the 789 cases, 371 cases were in observation group (treated by probiotics and liver protection drugs) and 418 cases were in control group (treated by liver protection drugs). Meta analysis showed that in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis, probiotics were superior to placebo ($OR = 0.34$, $95\% CI: 0.22-0.53$, $P < 0.000 1$) and no significant differences were observed between probiotics and antibiotics ($OR=0.78$, $95\% CI: 0.43-1.44$, $P > 0.05$). **Conclusion** Probiotics and antibiotic are effective in preventing spontaneous peritonitis in patients with hepatic cirrhosis.

Keywords: probiotics; liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; meta-analysis

肝硬化自发性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是指在腹腔内未见明确感染灶, 也无直接感染途径而发生的急性、亚急性细菌性腹腔感染^[1]。在首次住院的肝硬化失代偿期患者中, SBP 的发病率为 10% ~ 30%^[2], 既往发生过 SBP 的

患者约 70% 会每年复发^[3]。自发性腹膜炎发生后, 可使患者病情急剧进展, 并发肝昏迷、消化道出血、肝肾综合征、感染性休克等。因此, 预防 SBP 对于提高肝硬化腹水患者的生存率具有重大意义。口服诺氟沙星等喹诺酮类抗生素能有效预防 SBP 的发生。2009 年美国肝病学会及 2010 年欧洲肝病学会更新的肝硬化腹水临床实践指南中均指出预防性使用抗生素能够减少发生 SBP 的风险^[4-5]。近年来有文献报道, 肝硬化失代偿期患者在常规治疗基础上, 加用益生菌类药物, 利用益生菌调节肠道菌群、改善肠黏膜屏障受损, 预防 SBP 的发生, 产生了良好的效果。但以上多数研究为小样

收稿日期: 2015-06-15

基金项目: 海军后勤应用基础研究课题 (BHJ14L010)

Supported by the Applied Basic Research Program of Logistics of Chinese Navy (BHJ14L010)

作者简介: 郑岩, 男, 硕士, 主治医师。研究方向: 肠道疾病的基础及临床研究。Email: 12278342@qq.com

通信作者: 崔立红, 女, 博士, 主任医师, 教授, 主任, 博士生导师。Email: luckycui861@sina.com

本随机对照试验,尚无荟萃分析,其有效性有待于进一步证实。本研究系统评价益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎的有效性,以期为临床实践提供依据。

资料和方法

1 文献检索 计算机检索 2000 年 1 月 - 2015 年 3 月 Pubmed、Cochrane 图书馆、中国知网全文数据库 (China National Knowledge Internet, CNKI)、万方数据库、中国期刊全文数据库 (Chinese Journal Full-Text Database, CJFD)、中国生物医学文献数据库 (Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、维普数据库,用 Google Scholar 等搜索引擎查找相关文献,全面评估纳入文献,若文献报道的数据不全或缺乏本次研究的数据,通过邮件等通信方式与作者联系。我们只纳入那些关于益生菌制剂预防 SBP 或比较益生菌与抗生素预防 SBP 的有效性的随机对照试验。中文检索词:益生菌、预防、肝硬化、自发性腹膜炎、随机对照试验、随机、对照;英文检索词:Probiotics、Prevention、Liver cirrhosis、Spontaneous bacterial peritonitis、random、control、RCT。

2 文献纳入和排除标准 检索工作由 2 名独立检索员同时进行并完成,检索关键词、主题词、标题、摘要,对比检索结果并讨论后,决定取舍。文献纳入标准:1) 满足随机、对照、盲法,类型为随机对照研究;2) 研究对象为年龄 ≥ 18 岁人群;3) 文献内容须为益生菌与抗生素预防 SBP 的有效性比较;4) 研究对象的诊断符合“肝硬化”,同时伴有腹水,且入组前至少 1 周未经抗菌药物治疗、无感染症状,对肝硬化的病因(病毒性、酒精性、隐源性等)、既往是否发生过 SBP 不作限定;5) 文献能直接提供 RR 值及 95% CI,如不能但根据原始数据可以进行计算的也可以;6) 如存在同一作者发表内容相似的研究文章,则采用数据最详实的文章;7) Jadad 评分 > 2 分(评分标准见表 1),且研究对象的失访率 $< 20\%$;8) 不限定抗生素和益生菌试用的种类。排除标准:1) 非临床随机对照试验或 Jadad 评分 ≤ 2 ;2) 摘要等无法获取全文的文献;3) 重复发表的文献;4) 数据不完整的文献。

3 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的软件 RevMan5.2 对数据进行分析,益生菌组和对照组(1、2)的比较以 RR 值为效应指标,异质性检验按 $\alpha = 0.05$ 标准对纳入的研究进行 χ^2 检验。若无异

质性,选择固定效应模型进行 Meta 分析,否则选择随机效应模型或进行定性的系统评价。总体疗效以各研究定义的疗效判断为准。合并效应量的检验用 Z 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。纳入研究在 9 项以上时采用倒漏斗图分析发表偏倚。

结果

1 纳入文献情况 通过文献检索初检出文献 238 篇,剔除重复及与研究目的不相关的文献,最终纳入 10 篇文献^[6-15]。其中中文文献 9 篇,英文文献 1 篇。累计病例组 371 例,对照组 418 例。10 篇均为单中心研究,病例为连续病例。资料收集来源于原始病历文书。10 篇文献都有明确的纳入和排除标准。10 篇文献的主要内容见表 2。

2 患者特征资料 各项研究之间存在很多差异,年龄及性别结构基本相似,东方国家人群肝硬化后肝硬化的比例较大。见表 3。

3 益生菌组与安慰剂组预防 SBP 的有效性比较 有 8 篇文献^[6-10,12,14-15] 研究了益生菌预防 SBP 的有效性,其中试验组 251 例,对照组 241 例。各研究结果间不存在统计学异质性 ($I^2=0$, $P \geq 0.10$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组 SBP 发生率为 15.14%,对照组 1 为 34.2%,两组间差异有统计学意义 ($OR=0.34$, 95% CI: 0.22 ~ 0.53, $P < 0.000 1$, 图 1),表明益生菌预防 SBP 发生的有效性优于安慰剂。

4 益生菌组与抗生素组预防 SBP 的有效性比较 有 5 篇文献^[11-15] 研究了益生菌与抗生素预防 SBP 的有效性,其中试验组 185 例,对照组 177 例。各研究结果间不存在统计学异质性 ($I^2=0$, $P \geq 0.10$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组 SBP 发生率为 11.89%,对照组 2 为 14.69%,两组间差异无统计学意义 ($OR=0.78$, 95% CI: 0.43 ~ 1.44, $P > 0.05$, 图 2),表明益生菌与抗生素预防 SBP 的有效性相当。

5 不良反应 各项研究均无因不能耐受而退出治疗者,益生菌组均具有良好的耐受性,其中 1 篇文献^[14] 报道了抗生素对照组出现 2 例腹泻、1 例皮肤瘙痒,因症状轻未停药。但因纳入文献中报道抗生素不良反应太少,未进行统计分析。

6 SBP 发表偏倚 因每次被纳入 Meta 分析组的随机对照试验均小于 9 个,未绘制倒漏斗图分析发表偏倚。

表 1 Jadad 评分标准
Tab. 1 Jadad score standard

| 指标 | 符合要求 | 不符合要求 |
|------|--------------------------|----------------------------------|
| 分组方案 | 根据随机数字表或计算机随机产生的数字 (2 分) | 未有描述 (1 分); 半随机或假随机 (0 分) |
| 分组隐藏 | 随机数字置于封好的信封中或类似方法 (2 分) | 未有描述 (1 分); 随机数字打开或轻易可见 (0 分) |
| 双盲 | 对照组严格采用安慰剂或类似的盲法方案 (2 分) | 未采用安慰剂方案 (1 分); 两组用药途径完全不同 (0 分) |
| 随访 | 描述了任何失访或退出的人数及理由 (1 分) | 未描述失访或退出的人数及理由 (0 分) |

注: 总分 ≤ 2 分者为低质量文章, ≥ 5 分者为高质量文章

表 2 纳入文献的特征资料
Tab. 2 Feature information incorporated into the literature

| 研究者 (年) | 研究对象 | 比较方案 | 结果 |
|-----------------------------|---|---|---|
| Pande ^[6] , 2012 | 肝硬化既往曾患 SBP 或肝硬化存在发生 SBP 风险的患者 | A 组 (试验组): 诺氟沙星 400 mg/d+ 益生菌合剂, 口服, 3 次/d; B 组 (对照组 1): 诺氟沙星 (安慰剂) 400 mg/d, 口服, 3 次/d | 发生或再发 SBP: A 组 9/45 例; B 组 8/43 例 |
| 周立平 ^[7] , 2013 | 肝硬化既往曾患 SBP 的患者, SBP 临床症状及体征好转, 腹水基本消退后, 陆续入组 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 双歧三联活菌胶囊 630 mg/d, 口服, 2 次/d; B 组 (对照组 1): 护肝及利尿剂 (安慰剂) 具体方案未描述 | 再发 SBP: A 组 3/28 例; B 组 3/11 例 |
| 刘德忠 ^[8] , 2014 | 肝硬化既往曾患 SBP 的患者, SBP 临床症状及体征好转, 腹水基本消退后, 陆续入组 | A 组 (试验组): 联苯双酯滴丸 15 粒/次, 口服, 3 次/d+ 金双歧片 4 g/d, 口服, 2 次/d; B 组 (对照组 1): 联苯双酯滴丸 15 粒/次, 口服, 3 次/d (未描述安慰剂) | 再发 SBP: A 组 7/30 例; B 组 14/30 例 |
| 周宝华 ^[9] , 2012 | 乙型肝炎后肝硬化患者, 入组前 1 周内未使用抗生素, 无感染症状, 但未描述失代偿情况及 SBP 病史 | A 组 (试验组): 保肝降酶利尿等支持治疗 + 双歧杆菌三联活菌胶囊 6 粒/d, 口服, 3 次/d+ 乳糖口服溶液 15ml/次, 口服, 3 次/d; B 组 (对照组 1): 保肝降酶利尿等支持治疗 (安慰剂) 具体方案未描述 | 发生 SBP: A 组 9/62 例; B 组 23/59 例 |
| 李咏梅 ^[10] , 2009 | 肝硬化腹水患者, 入组时均无发热、腹痛症状及腹膜刺激征, 但未描述 SBP 病史 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 金双歧 60g/d, 口服, 3 次/d; B 组 (对照组 1): 护肝及利尿剂 (安慰剂) 具体方案未描述 | 发生 SBP: A 组 1/21 例; B 组 9/37 例 |
| 宋家锋 ^[11] , 2004 | 肝硬化腹水患者, 入组时均无发热、腹痛症状及腹膜刺激征, 入组前 2 周内未使用过抗生素及益生菌, 但未描述 SBP 病史 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 双歧三联活菌胶囊 (培菲康) 1 260 mg/d, 口服, 3 次/d; B 组 (对照组 2): 护肝及利尿剂 + 左氧氟沙星胶囊 0.2 g/d, 口服, 2 次/d (未描述安慰剂) | 发生 SBP: A 组 1/27 例; B 组 0/26 例 |
| 刘芙蓉 ^[12] , 2005 | 肝硬化既往曾患 SBP 的患者, SBP 临床症状及体征好转, 腹水基本消退后, 陆续入组 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 双歧杆菌片 (丽珠肠乐) 6 片/d, 口服, 3 次/d+ 乳糖 (杜秘克) 15 ml, 口服, 1~2 次/d; B 组 (对照组 2): 护肝及利尿剂 + 诺氟沙星胶囊 0.4 g/d, 口服, 1 次/d; C 组 (对照组 1): 护肝及利尿剂 (未描述安慰剂) | 再发 SBP: A 组 4/30 例; B 组 3/30 例; C 组 11/30 例 |
| 沈琦 ^[13] , 2013 | 肝硬化腹水患者, 入组前进行腹水常规及细菌培养, 确定尚不存在细菌感染, 但未描述 SBP 病史 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 双歧三联活菌胶囊 (培菲康) 1 260 mg/d, 口服, 3 次/d+ 乳糖 (荷兰雅培 10 g/袋) 口服, 用量调至粪便呈糊状; B 组 (对照组 2): 护肝及利尿剂 + 左氧氟沙星胶囊 0.2 g/d, 口服, 1 次/d (未描述安慰剂) | 发生 SBP: A 组 12/93 例; B 组 20/93 例 |
| 庄涵虚 ^[14] , 2012 | 肝硬化既往曾患 SBP 的患者, SBP 临床症状及体征好转, 腹水基本消退后, 陆续入组 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 金双歧 8 片/d, 口服, 2 次/d+ 乳糖, 口服 (具体未描述用量); B 组 (对照组 2): 护肝及利尿剂 + 诺氟沙星或左氧氟沙星 0.4 g/d, 口服, 2 次/d; C 组 (对照组 1): 护肝及利尿剂 (未描述安慰剂) | 再发 SBP: A 组 3/20 例; B 组 2/13 例; C 组 8/18 例 |
| 周红宇 ^[15] , 2011 | 肝硬化既往曾患 SBP 的患者, SBP 临床症状及体征好转, 腹水基本消退后, 陆续入组 | A 组 (试验组): 护肝及利尿剂 + 双歧三联活菌胶囊 1 260 mg/d, 口服, 2 次/d; B 组 (对照组 2): 护肝及利尿剂 + 诺氟沙星胶囊 0.2 g/d, 口服, 1 次/d; C 组 (对照组 1): 护肝及利尿剂 (未描述安慰剂) | 再发 SBP: A 组 2/15 例; B 组 1/15 例; C 组 6/13 例 |

讨论

本研究通过 Meta 分析探讨预防性使用益生菌和抗生素对降低 SBP 发生率的有效性, 结论认为益生菌可有效预防 SBP 的发生, 其有效性与抗生

素相当。本研究提示, 肝硬化失代偿期的患者, 在常规治疗的基础上, 加用益生菌或抗生素进行治疗, 均可有效预防自发性腹膜炎的发生, 提高患者生存率, 且二者有效性相当。

SBP 是肝硬化的严重并发症之一, 目前其公

表3 入选研究患者的特征资料 A/B(C) 组
Tab.3 Characteristics of patients enrolled in this study

| Studies | Cases (n) | Average age | Male | Virus hepatitis | Ascites |
|----------------------|-----------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Pande ^[6] | 45/43 | 43.0/46.0 | 78(Did not describe the proportion) | 26(Did not describe the proportion) | All the cases |
| 周立平 ^[7] | 28/11 | (40.5 ± 6.3)/(41.6 ± 5.8) | 18/17 | Did not describe | All the cases |
| 刘德忠 ^[8] | 30/30 | 44.78 ± 13.11 | 37(Did not describe the proportion) | Did not describe | All the cases |
| 周宝华 ^[9] | 62/59 | 27.0 – 55.0 | 87(Did not describe the proportion) | all the cases | All the cases |
| 李咏梅 ^[10] | 21/37 | 48.5/51.2 | 24/13 | Did not describe | All the cases |
| 宋家锋 ^[11] | 27/26 | 51.5 ± 10.8 | 36(Did not describe the proportion) | 35(Did not describe the proportion) | All the cases |
| 刘芙成 ^[12] | 30/30/30 | 47.6 ± 8.5 | 57(Did not describe the proportion) | 55(Did not describe the proportion) | All the cases |
| 沈琦 ^[13] | 93/93 | (53.4 ± 15.8)/(55.6 ± 13.4) | 70/62 | Did not describe | All the cases |
| 庄涵虚 ^[14] | 20/13/18 | (58.0 ± 11.4)/(57.0 ± 11.1)/(56.0 ± 14.1) | 14/8/11 | 16/10/13 | All the cases |
| 周红宇 ^[15] | 15/15/13 | 32.0 – 69.0 | 28(Did not describe the proportion) | Did not describe | All the cases |

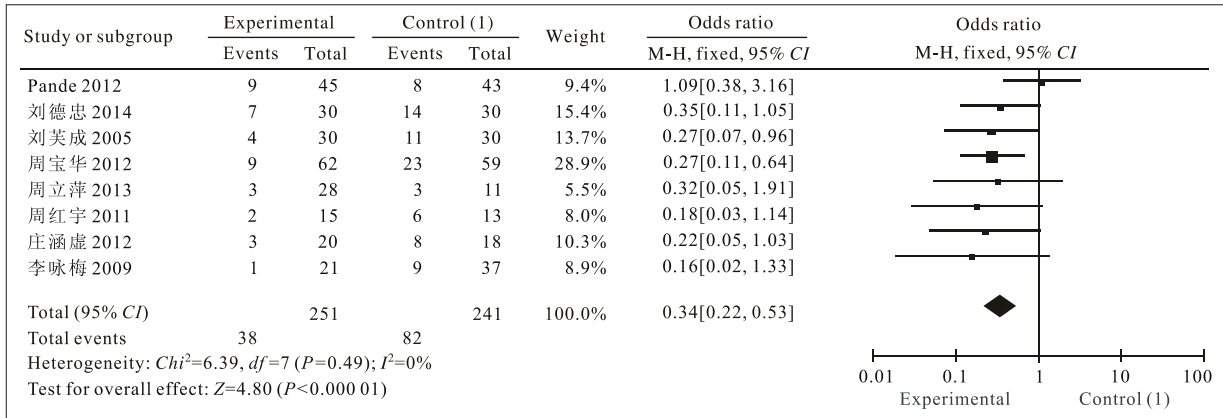


图1 益生菌预防SBP的有效性
Fig.1 Effect of probiotics in the prevention for SBP

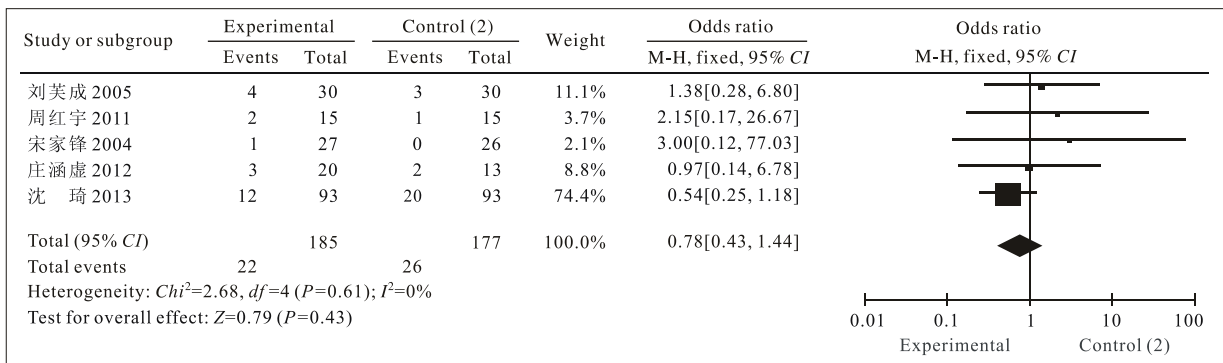


图2 益生菌与抗生素预防SBP有效性的比较
Fig.2 Comparison of the prevention for SBP between probiotics and antibiotics

认的发病机制是肠道菌群过度生长、肠黏膜屏障功能受损以及自身免疫功能下降共同作用的结果。肝硬化患者由于肠蠕动水平降低、胆汁异常分泌、胃酸分泌不足、免疫球蛋白A分泌减少和营养不良等因素，导致肠道细菌生长失衡^[16]，同时由于门脉高压导致的肠道黏膜水肿、黏膜通透能力增强^[17-18]，继而发生肠道菌群移位，引起肠道局部乃至全身免疫异常^[19]。SBP一旦发生后，往往病

情危重，预后较差，其住院病死率可高达20%~40%^[20]。而患者发生SBP后1年和2年内死亡率分别为50%~70%和70%~75%^[21]。

预防SBP能够显著提高肝硬化腹水患者的远期生存率。在Gines等的研究中，肝硬化腹水的患者每日口服诺氟沙星400mg能够使SBP的发生率从68%降至20%。Segarra-Newnham和Henneman^[22]检索了PubMed从1980-2010年关于

肝硬化自发性腹膜炎的初发及再发情况,认为肝硬化腹水患者口服抗生素有助于预防自发性腹膜炎的初发及再发。这是由于来自肠道的革兰阴性杆菌是 SBP 的主要致病菌,预防性使用肠黏膜难以吸收的抗生素,如常用的喹诺酮类,可有效减少肠道菌群中的 G⁻ 杆菌,即“选择性肠道去污”;2010 年欧洲肝病学会在肝硬化腹水的临床实践指南^[4]中明确指出,当患者合并消化道出血时可选择头孢曲松进行预防 SBP,而对于中、重度肝病,尤其是在腹水蛋白 < 15 g/L 或有 SBP 病史的患者,应选择诺氟沙星来长期预防 SBP。但是,长期口服抗生素预防 SBP 有增加由耐药菌株感染的危险。Fernández 等^[23]报道,在腹水细菌培养阳性的 SBP 患者中,长期接受诺氟沙星预防治疗与未接受此治疗的患者,感染喹诺酮耐药的革兰阴性杆菌百分率分别为 50% 和 16%。国外一些临床研究结论表明,使用抗生素后,抗生素相关性肠病的发生率为 3% ~ 60%^[24],故长期应用抗生素预防治疗存在一定弊端。

益生菌制剂具有不良反应小、患者服用依从性好、价格易接受等优点,近年来被广泛应用于肝硬化及其并发症的治疗^[25]。但其预防 SBP 的机制目前尚不完全明确,有研究认为应包括局部对肠道内菌群的直接作用与激活机体保护性免疫反应^[26];进一步的研究证实,益生菌可以诱导 Th1 细胞因子表达,下调炎症因子刺激上皮细胞分泌黏液素,维持肠黏膜屏障的完整,可以与致病菌竞争上皮细胞的结合位点而发挥抗炎作用^[27-28]。

本研究的缺陷:1) 设计差异的存在,导致不可避免地会受到混杂和偏倚的影响。2) 纳入 10 篇文献只有 1 篇外文,分析其原因,可能与医学伦理审查有关^[6],研究者认为应用抗生素预防 SBP 是肝硬化腹水的常规疗法,设置空白对照组或仅用益生菌组有悖于伦理学;3) 对肝硬化并发 SBP 而言,血清总胆红素水平、Child-pugh 分级^[29]、腹水白蛋白水平^[30-31]、上消化道出血^[32]及 SBP 史均是相关的高危因素。纳入文献缺乏对 SBP 发生的危险因素的详细评估,对基线的可比性产生不利影响,这在一定程度上影响本系统评价的论证强度,以后的随机对照试验研究应当充分考虑到这些因素。

本次研究结论表明,益生菌能够明显减少肝硬化腹水患者发生 SBP 的风险,而且其有效性与抗生素相当,不良反应可能小于抗生素。但是,以上结

果研究的样本量偏少,尚需大样本、高质量的随机对照试验研究,通过本次研究希望能够引起其他医生的兴趣,开展多中心合作,为益生菌预防 SBP 的机制、用量、用法提出更为准确的定位。

参考文献

- 1 Kirpich IA, McClain CJ. Probiotics in the treatment of the liver diseases [J]. J Am Coll Nutr, 2012, 31 (1): 14-23.
- 2 蔡瑜, 王吉耀. 自发性细菌性腹膜炎的诊治及预防 [J]. 临床内科杂志, 2001, 18 (6): 415-417.
- 3 杨大明, 孟宪镛. 自发性细菌性腹膜炎预防治疗的问题及对策 [J]. 国外医学:消化系疾病分册, 2002, 22 (3): 180-182.
- 4 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.
- 5 Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update [J]. Hepatology, 2009, 49 (6): 2087-2107.
- 6 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24 (7): 831-839.
- 7 周立平, 刘尚忠. 益生菌在肝硬化自发性腹膜炎中的预防效果 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7 (10): 6-7.
- 8 刘德忠. 金双歧辅助护肝药物预防肝硬化合并自发性腹膜炎再发效果观察 [J]. 山东医药, 2014 (34): 66-67.
- 9 周宝华, 舒晋峰. 微生态制剂预防肝硬化自发性细菌性腹膜炎的临床效果 [J]. 海峡药学, 2012, 24 (3): 208-209.
- 10 李咏梅, 贺俊花. 益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9 (3): 576-577.
- 11 宋家锋, 严荣华, 刘建辉. 益生菌防治自发性细菌性腹膜炎的疗效观察 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2004, 13 (2): 150.
- 12 刘美成, 斯傑. 双歧杆菌联合乳果糖对自发性细菌性腹膜炎的预防作用 [J]. 临床荟萃, 2005, 20 (20): 1174-1175.
- 13 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.
- 14 庄涵虚, 赖亚栋, 黄彩云, 等. 益生菌预防自发性腹膜炎再发的临床研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24 (3): 265-266.
- 15 周红宇, 周国华, 陈叶青, 等. 益生菌预防肝硬化自发性腹膜炎的疗效 [J]. 实用药物与临床, 2011, 14 (4): 292-294.
- 16 Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, et al. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease [J]. Hepat Mon, 2013, 13 (2): e7521.
- 17 Kerr DN, Pearson DT, Read AE. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis [J]. Gut, 1963, 4: 394-398.
- 18 Holte K, Krag A, Gluud LL. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy [J]. Hepatol Res, 2012, 42 (10): 1008-1015.
- 19 O' Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. EMBO Rep, 2006, 7 (7): 688-693.
- 20 Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis--in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998 [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96 (4): 1232-1236.
- 21 Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club [J]. J Hepatol, 2000, 32 (1): 142-153.

(上接995页)

- 22 Segarra-Newnham M, Henneman A. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding [J] . *Ann Pharmacother*, 2010, 44 (12): 1946–1954.
- 23 Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis : epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis [J] . *Hepatology*, 2002, 35 (1): 140–148.
- 24 La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study [J] . *Minerva Pediatr*, 2003, 55 (5): 447–452.
- 25 Guerrero Hernández I, Torre Delgado A, Vargas Vorackova F, et al. Intestinal flora, probiotics, and cirrhosis [J] . *Ann Hepatol*, 2008, 7 (2): 120–124.
- 26 Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria [J] . *Microbes Infect*, 2002, 4 (3): 319–324.
- 27 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease : possible mechanisms of action [J] . *Curr Opin Gastroenterol*, 2005, 21 (4): 426–430.
- 28 Di Caro S, Tao H, Grillo A, et al. Effects of *Lactobacillus GG* on genes expression pattern in small bowel mucosa [J] . *Dig Liver Dis*, 2005, 37 (5): 320–329.
- 29 Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis : a randomized controlled trial [J] . *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (6): 8.e1–1003.
- 30 Sandhu BS, Gupta R, Sharma J, et al. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites [J] . *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20 (4): 599–605.
- 31 Gayatri AA, Suryadharma IG, Purwadi N, et al. The relationship between a model of end stage liver disease score (MELD score) and the occurrence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhotic patients [J] . *Acta Med Indones*, 2007, 39 (2): 75–78.
- 32 Strauss E, Caly WR. Spontaneous bacterial peritonitis : a therapeutic update [J] . *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4 (2): 249–260.