

肝移植术后肠道菌群失调及其危险因素分析

童荔 杨志勤 易小猛 魏绪霞 蔡常洁

【摘要】 目的 分析肝移植术后肠道菌群失调的发生率及其危险因素。方法 回顾性分析中山大学附属第三医院肝移植中心 2008 年 1 月至 2009 年 6 月行肝移植的患者。根据“肠道菌群诊断标准”将患者分为菌群失调组和非菌群失调组,分析其肠道菌群失调的发生率、发生时间,同时利用单因素分析及 Logistic 回归分析,筛选肠道菌群失调危险因素。结果 共收集到 179 例患者资料,最终纳入 141 例。在 141 例肝移植患者中,术后 3 个月内发生肠道菌群失调共 59 例,发生率为 41.84% (59/141),多发生于术后 1 个月内(53/59, 89.83%),尤其术后 14 d 内(46/59, 77.97%)。经 Logistic 回归分析得出:术前大量腹水、术后长时间全肠外营养(TPN)、肠功能障碍及长时间应用抗生素是肝移植术后肠道菌群失调的独立危险因素。结论 肝移植术后肠道菌群失调的发生率高。术前大量腹水、术后长时间 TPN、术后肠功能障碍及术后长时间抗生素应用是肝移植术后肠道菌群失调的独立危险因素。

【关键词】 肝移植; 肠道菌群; 肠道菌群失调; 危险因素; 感染

Analysis of the correlation between intestinal dysbacteriosis and infection after liver transplantation

Tong Li, Yang Zhiqin, Yi Xiaomeng, Wei Xuxia, Cai Changjie. Surgical Intensive Care Unit, the 1st Affiliated Hospital, Sun Yat-sun University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Cai Changjie, Email: 13570097848@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the incidence rate and time and identify the risk factors of intestinal dysbacteriosis after liver transplantation(LT). **Methods** This is a retrospective analysis. Patients who who received LT in the Liver Transplant Center of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2008 to June 2009 were collected. According to the diagnose criteria of intestinal dysbacteriosis, all these patients were devided into two groups, which were diagnosed within intestinal dysbacteriosis and without it respectively. The incidence rate of intestinal dysbacteriosis in 3 months after LT were calculated, and the time of occurrence of intestinal dysbacteriosis in each case was analyzed, the relationship between the 37 potential risk factors was investigated by means of logistic regression. **Results** 179 cases who received LT in the Liver Transplant Center of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2008 to June 2009 were collected, and data from 141 patients were selected. The incidence rate of intestinal dysbacteriosis in 3 months after LT was 41.84%(59/141). Most of intestinal dysbacteriosis occurred within one month after LT(53/59, 89.83%), especially within the 14 days(46/59, 77.97%). Through one-way ANOVA, 9 factors among 37 to be significantly correlated ($P < 0.05$). Through the logistic regression, 4 of the 9 factors were independent factors of intestinal dysbacteriosis after LT ($P < 0.05$) which were ascites before operation, total parenteral nutrition (TPN), intestinal dysfunction and application of antibiotics after operation. **Conclusions** The rate of intestinal

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.05.013

基金项目: 2012 年广东省自然科学基金(S2012010009104); 黎介寿院士肠道屏障研究专项研究基金(LJS-201005)

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院外科重症监护室(童荔、蔡常洁); 中国南方航空股份有限公司航空卫生中心(杨志勤); 中山大学附属第三医院外科重症监护室(易小猛、魏绪霞)

通讯作者: 蔡常洁, Email: 13570090848@163.com

dysbacteriosis after LT is very high, most of intestinal dysbacteriosis occurred within one month after LT, the peak is within 14 days after LT. Four independent risk factors are found which were ascites before operation, total parenteral nutrition(TPN), intestinal dysfunction and application of antibiotics after operation are independent risk factors of intestinal dysbacteriosis after LT ($P < 0.05$).

【Key words】 Liver transplantation; Intestinal flora; Intestinal dysbacteriosis; Risk factor; Infection

近年来,人们对肠道菌群失调、肠道细菌移位认识逐步深入,但肝移植术后发生肠道菌群失调危险因素相关性分析鲜有报道。现对2008年1月至2009年6月在中山大学附属第三医院肝移植中心行肝移植术的179例患者资料进行分析,以得出肝移植术后菌群失调的相关危险因素。

资料和方法

一、病例选择

分析2008年1月至2009年6月在中山大学附属第三医院肝移植中心行肝移植术179例患者的临床资料,排除符合以下任何一项的患者:(1)术前合并急慢性肠炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病等消化道疾病患者及术前合并自发性腹膜炎者;(2)术前肠道菌群失调者;(3)术中及术后1周内死亡者;(4)再次肝移植者;(5)多器官联合移植者(如肝肾联合移植、肝十二指肠联合移植等)。

二、诊断标准

肠道菌群失调的诊断标准^[1]:(1)病史中具有能引起肠道菌群失调的原发性疾病;(2)有肠道菌群失调的临床表现,如腹泻、腹胀、腹痛、腹部不适等症状;(3)有肠道菌群失调的实验室依据:①粪便镜检球/杆菌比例置(成人正常参考值为1:3);②粪便菌群涂片或培养,细菌总数显著减少,粪便中原来的大部分菌群被抑制,只有一种细菌或真菌占绝对优势,原有某种少数菌成为绝对优势菌。

上述实验室依据的第①项为临床诊断依据,是诊断肠道菌群失调所必须条件,如实验室检查中出现阳性结果,即可基本诊断本病,且阳性率越高,诊断越可靠。

三、研究方法

首先,统计术后3个月内肠道菌群失调的发生率,观察术后3个月肠道菌群失调的发生时间,将研究对象分为肠道菌群失调组和未发生肠道菌群失调组;然后,选取围手术期37个与术后肠道菌群失调可能相关的危险因素,利用单因素分析初步筛选出显著相关的危险因素;将初步筛选出的危险因素纳入多自变量 Logistic 回归分析,最终确定肠道

菌群失调的独立危险因素。

四、统计学分析

经 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,定性资料以百分比表示。失调率的比较及单因素分析采用 χ^2 检验;多因素分析采用多自变量 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

本研究收集了2008年1月至2009年6月在中山大学附属第三医院肝移植中心行肝移植术179例患者的临床资料,排除了术前合并溃疡性结肠炎1例,术前合并自发性腹膜炎21例,术中死亡3例,术后1周内死亡9例,再次肝移植3例,肝肾联合移植1例,共38例,最终纳入的141例患者的资料进行回顾性分析。

二、肝移植术后肠道菌群失调的发生率

141例肝移植患者术后3个月内发生肠道菌群失调共59例,发生率为41.84%(59/141),未发生

表1 肝移植术后肠道菌群失调的发生率

因素	例数	发生肠道菌群失调		P 值
		例数	百分比(%)	
性别				0.140
男	122	54	43.55	
女	19	5	29.41	
年龄				0.402
<50岁	73	33	45.21	
≥50岁	68	26	38.24	
病因				0.716
肝硬化	79	32	40.51	
非肝硬化	62	27	43.55	
CTP 分级				0.016
A 级	28	7	25.00	
B 级	44	15	34.10	
C 级	69	37	53.59	
MELD 评分				0.433
<15	43	16	37.21	
15~25	58	28	48.28	
>25	40	15	37.50	
合计	141	59	41.84	

肠道菌群失调 82 例 (58.16%, 82/141)。按年龄分组统计, 小于 50 岁组术后肠道菌群失调的发生率为 45.21%, 50 岁及以上组发生率为 38.24%。按 CTP 分级分组统计, A 级组术后肠道菌群失调的发生率为 25.00% (7/28), B 级组 34.10% (15/44), C 级组 53.59% (37/69)。按 MELD 评分分组统计: <15 分组术后肠道菌群失调的发生率为 37.21% (16/43), 15~25 分组 48.28% (28/58), >25 分组 37.50% (15/40)。见表 1。

三、肝移植术后肠道菌群失调的发生时间

肝移植术后肠道菌群失调多发生于术后 1 个月内 (53/59, 89.83%), 尤其是术后 14 d 内 (46/59, 77.97%)。

四、肝移植术后肠道菌群失调的危险因素

利用单因素分析的方法从 37 个可能的危险因素中筛选出 9 个与肝移植术后肠道菌群失调显著相关的自变量 ($P < 0.05$)。见表 2。

上述 9 个因素经过 Logistic 回归分析, 只有 4 个因素与肝移植术后菌群失调发生有关: 术前腹水 ($P = 0.004$), 术后肠功能障碍 ($P = 0.024$), 术后 TPN 天数 ($P = 0.008$), 术后抗生素使用天数 ($P = 0.017$)。见表 3。

讨 论

当机体内外环境发生变化时, 肠道微生态被破坏, 出现菌群失调, 可致宿主致病^[2-3]。目前, 有关

表 2 肝移植术后肠道菌群失调的危险因素单因素分析结果

危险因素	总例数	肠道菌群失调例数	发生率(%)	χ^2 值	P 值
CTP 分级				8.286	0.016
A 级	28	7	25.00		
B 级	44	15	34.10		
C 级	69	37	53.59		
营养不良				8.738	0.013
轻度	21	4	19.05		
中度	67	26	38.81		
重度	53	29	54.72		
术前腹水				2.107	0.034
$\geq 1\ 000$ ml	57	30	52.63		
< 1 000 ml	84	29	34.52		
无肝期				6.808	0.033
< 45 min	91	32	35.16		
45~60 min	34	16	47.06		
> 60 min	16	11	68.75		
术后抗生素使用天数				6.044	0.049
< 15 d	23	7	30.43		
15~45 d	72	26	36.11		
> 45 d	46	25	54.34		
术后全肠外营养天数				8.551	0.014
< 10 d	39	15	38.46		
10~20 d	19	8	42.11		
> 20 d	24	18	75.00		
术后腹水				3.143	0.047
$\geq 1\ 000$ ml	15	10	66.67		
< 1 000 ml	126	49	38.89		
术后胆道感染				6.840	0.009
是	15	11	73.33		
否	126	48	38.10		
术后肠功能障碍				4.379	0.036
是	69	35	50.72		
否	72	24	33.33		

表3 肝移植术后肠道菌群失调的 Logistic 回归分析结果

危险因素	系数值	标准误差	卡方值	自由度	P 值	OR 值	95% CI	
							低值	高值
术前腹水	1.150	0.402	8.180	1	0.004	3.157	1.436	6.942
术后肠功能障碍	0.905	0.401	5.129	1	0.024	2.479	1.130	5.439
术后 TPN 天数	0.057	0.021	7.141	1	0.008	1.058	1.015	1.103
术后抗生素使用天数	0.019	0.008	5.713	1	0.017	1.020	1.004	1.036

肝移植围手术期发生肠道菌群失调的病因机制的研究很多,但对肝移植术后肠道菌群失调危险因素的筛查研究报道很少。

本研究根据国内外相关文献,同时结合本移植中心临床经验考虑,选取 37 个可能致使肝移植术后肠道菌群失调的因素,以筛选出独立危险因素。

一、CTP 分级、营养状态与术后肠道菌群失调的相关性

Lata 等研究提示,肠道菌群失调的严重程度与引起肝硬化的病因无关,而与 CTP 分级有关,以 CTP C 级患者最为严重^[4]。Cirera 等^[5]研究结果也显示,CTP C 级患者肠道细菌移位到肠系膜淋巴结的发生率为 30%,CTP B 级为 8%,CTP A 级最低,为 3%。本研究结果显示 CTP A、B、C 级患者肠道菌群失调的发生率分别为 25.00%、34.10% 和 53.59%,与 Cirera 等结果相似。但由于 CTP 分级自身的局限性,精确度低,白蛋白计分人为影响大等原因使 CTP 分级不能成为肝移植术后肠道菌群的独立危险因素。

肝移植围手术期的营养状态与患者预后密切相关。Rayes 等^[6]研究显示术前存在中、重度营养不良的患者术中输血量、术后感染率、ICU 停留时间、住院时间及围手术期病死率均明显升高。术前营养不良可使肠道黏膜萎缩致分泌性免疫球蛋白 A (SIgA)分泌减少,增加肠道细菌移位发生的风险^[7]。

二、无肝期与术后肠道菌群失调的相关性

Filos 等^[8]阻断大鼠全肝血流后发现肠系膜淋巴结及肝脏均可培养出肠道细菌,门静脉血内毒素水平亦明显升高。本研究根据所纳入研究对象的数据特点将无肝期时长(t)分为三个时段,分别为 $t < 45 \text{ min}$ 、 $45 \text{ min} \leq t \leq 60 \text{ min}$ 、 $t > 60 \text{ min}$,术后肠道菌群失调的发生率分别为 35.16% (32/91)、47.06% (16/34) 和 68.75% (11/16),提示无肝期与术后肠道菌群失调具有显著相关性。从研究结果看,随术中无肝期的延长,术后肠道菌群失调的发生率逐渐升高。

肝移植术后早期感染可能与无肝期所致的肠黏膜缺血再灌注损伤引起的肠道细菌/内毒素移位相关^[9],且无肝期越长,肠黏膜损伤越严重^[10]。

三、腹水与术后肠道菌群失调的相关性

肝硬化并发腹水时,致使肠道细菌移位,引发腹腔内感染^[11]。本研究术前腹水 $\geq 1\ 000 \text{ ml}$ 者 57 例,其中 30 例发生肠道菌群失调 (52.63%)。经单因素及多因素 Logistic 分析发现术前腹水是术后肠道菌群失调的一个独立危险因素。术后腹水 $\geq 1\ 000 \text{ ml}$ 者 15 例,其中 10 例发生肠道菌群失调 (66.67%),发生率较术前高,但经统计分析,术后腹水不是其独立危险因素,考虑:(1)术后合并腹水者较术前少;(2)术前腹水顽固、持续时间长;(3)术后腹部多条引流管,术后腹水处理相对及时。

四、TPN 与术后肠道菌群失调的相关性

肝移植术后 TPN 并发症的发生率明显高于 EN。研究认为 PN 可影响机体的正常代谢,导致肠道细菌移位及肠源性感染的发生^[12]。本研究将 TPN 使用时间(t)分为三个时段,分别为 $t < 10 \text{ d}$ 、 $10 \text{ d} \leq t \leq 20 \text{ d}$ 、 $t > 20 \text{ d}$,分析显示,随术后 TPN 使用时间的延长,肠道菌群失调的发生率逐渐升高,分别为 38.46% (15/39)、42.11% (8/19) 和 75.00% (18/24)。经统计学分析,术后 TPN 天数为肝移植术后肠道菌群失调的一个危险因素。

五、术后肠功能障碍与术后肠道菌群失调的相关性

本研究将术后腹胀、腹泻、肠道出血、麻痹性肠梗阻、粘连性肠梗阻和中毒性鼓肠 6 项归入术后肠功能障碍进行统计^[13],且腹胀患者中已排除肠梗阻及鼓肠合并者。结果显示,术后肠功能障碍与术后肠道菌群失调的发生具有显著相关性,是术后肠道菌群失调的独立危险因素。

机体通过补体或抗体及吞噬细胞杀灭细菌而释放内毒素,导致内毒素血症,引起一系列炎症反应^[14]。但目前有关肠功能障碍与肠道菌群失调的相

关性分析的报道少见, 两者的相关性分析有待进一步探讨。

六、抗生素的使用与术后肠道菌群失调的相关性

研究表明长期大量使用广谱抗生素, 在杀灭敏感致病菌的同时也杀灭了肠道常驻菌, 而潜在的耐药性条件致病菌大量繁殖, 导致机体肠道菌群失调的发生^[15-17]。Sullivan 等^[18]研究提示抗生素应用后的真菌感染为临床最常见的肠道菌群失调原因之一。

张爱红等^[19]研究发现抗生素使用>6 d 者较<6 d 者发生菌群失调的概率增高, 而>14 d 的患者发病率最高。本研究 141 例患者中, 抗生素使用时间<15 d 者肠道菌群失调, 发生率为 30.43%, 超过 15 d 但小于 45 d 者, 发生率为 36.11% (26/72), 超过 45 d 者, 发生率为 54.34% (25/46)。经统计学分析, 术后抗生素的使用时间与肠道菌群失调的发生具有显著的相关性, 且术后长时间应用抗生素为术后肠道菌群失调的独立危险因素。因此, 随抗生素使用时间的延长, 肝移植术后肠道菌群失调的发生率逐渐升高。故对于感染患者或者有潜在感染风险的患者, 在选取抗生素时不但要考虑到致病菌的耐药性特点、抗生素的使用种类, 还要考虑其使用时间。不可滥用抗生素, 严格规定抗生素的使用范围。

肝移植术后肠道菌群失调的发生率高, 术后 14 d 内为高发时段。术前大量腹水、术后长时间 TPN、术后肠功能障碍及术后长时间抗生素应用是肝移植术后肠道菌群失调的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] 《中华消化杂志》编委会. 肠道菌群失调诊断治疗建议[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(5): 335-337.
- [2] Zeuzem S. Gut-liver axis[J]. Int J Colorectal Dis, 2000, 15(2): 59-82.
- [3] Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics[J]. Int J Food Microbiol, 2007, 115(1): 1-11.
- [4] Zhdanov KV, Gusev DA, Zakharenko SM, et al. Intestinal dysbiosis in liver cirrhosis[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2011(6): 38-44.
- [5] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2001, 34(1): 32-37.
- [6] Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients[J]. Transplantation, 2002, 74(1): 123-127.
- [7] 蔡常洁, 管向东, 陈规划. 肠内营养支持在肝移植围手术期的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(2): 14-16.
- [8] Filos KS, Kirkilesis I, Spiliopoulou I, et al. Bacterial translocation, endotoxaemia and apoptosis following Pringle manoeuvre in rats[J]. Injury, 2004, 35(1): 35-43.
- [9] Cao DQ, Chen YP, Li YG, et al. Treatment with total hepatic vascular exclusion and reperfusion for the intestinal barrier in rats[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2005, 30(4): 433-436.
- [10] Liu DL, Jeppsson B, Hakansson CH, et al. Multiple-system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption[J]. Arch Surg, 1996, 131(4): 442-447.
- [11] 李晖. 肝硬化并发自发性腹膜炎 48 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 816-817.
- [12] Wu ZW, Ling ZX, Lu HF, et al. Changes of gut bacteria and immune parameters in liver transplant recipients[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(1): 40-50.
- [13] 黎介寿. 对肠功能障碍的再认识[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(6): 321-322.
- [14] 于培龙, 刘朝阳. 双歧杆菌口服液对肝硬化上消化道出血后感染的影响[J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(7): 391-392.
- [15] Lode H, Von der Hoh N, Ziege S, et al. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora[J]. Scand J Infect Dis, 2001, 33(12): 899-903.
- [16] Beaugerie L, Petit JC. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18(2): 337-352.
- [17] Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003, 17(3): 475-493.
- [18] Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora[J]. Lancet Infect Dis, 2001, 1(2): 101-114.
- [19] 张爱红, 孙素芹, 刘阳, 等. 肠道菌群失调与广谱抗生素应用的相关性分析[J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(5): 619-620.

(收稿日期: 2014-01-25)

(本文编辑: 马超)