

比较多黏菌素和阿米卡星治疗急性出血坏死性肠炎对患者肠道菌群的影响

舒宏伟

(汉中市人民医院急诊科,陕西 汉中 723000)

摘要: **目的** 比较多黏菌素和阿米卡星治疗急性出血坏死性肠炎(AHNE)对患者肠道菌群的影响。 **方法** 选取本院就诊的 80 例 AHNE 患者,随机分为多黏菌素组和阿米卡星组。多黏菌素组给予多黏菌素治疗,阿米卡星组给予阿米卡星治疗。比较两组治疗前、后肠道菌群变化。 **结果** 治疗后 1、3、5 和 7 天,两组患者乳酸杆菌、双歧杆菌、厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值较治疗前均升高,而肠球菌和肠杆菌水平较治疗前均降低($P < 0.05$),并且多黏菌素组患者乳酸杆菌、双歧杆菌、厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值高于阿米卡星组,而肠球菌水平和肠杆菌水平低于阿米卡星组($P < 0.05$)。 **结论** 多黏菌素和阿米卡星治疗急性出血坏死性肠炎可调节患者肠道菌群平衡,并且多黏菌素优于阿米卡星。

关键词: 多黏菌素; 阿米卡星; 急性出血坏死性肠炎; 肠道菌群

中图分类号: R516.1 **文献标识码:** A

Comparison of the efficacy of polymyxin and amikacin on intestinal flora in patients with acute hemorrhagic necrotizing enteritis

SHU Hongwei

(Department of Emergency, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, Shanxi, China)

Abstract: **Objective** To compare the polymyxin and Amikacin in the treatment of acute hemorrhagic enteritis (AHNE) effect on intestinal flora in patients. **Methods** 80 cases of AHNE selected in our hospital, were randomly divided into polymyxin group and Amikacin group. The changes of intestinal flora in two groups before and after treatment were compared. **Results** After the treatment, 1, 3, 5 and 7 days, Lactobacillus, Bifidobacterium, anaerobic / aerobic bacteria, Bifidobacterium / Enterobacter ratio of two groups were significantly increased compared with before treatment, while the level of enterococci and Enterobacteriaceae were decreased significantly compared with before treatment ($P < 0.05$), and with lactic acid coli, Bifidobacterium, anaerobic / aerobic bacteria, Bifidobacterium / Enterobacter and Enterococcus of polymyxin group was higher than that of Amikacin, and the level of Enterobacter level is lower than the Amikacin group ($P < 0.05$). **Conclusion** Polymyxin AHNE and Amikacin treatment can regulate the balance of intestinal flora, and polymyxin is better than Amikacin.

Key words: polymyxin; amikacin acute hemorrhagic necrotizing enteritis; intestinal flora

急性出血坏死性肠炎 (acute hemorrhagic necrotizing enteritis, AHNE) 是临床上常见的一种急性消化系统疾病,病变部位主要在小肠,表现为小肠的肠壁急性出血或者坏死^[1]。AHNE 患者常表现出呕吐、恶心、发热、腹痛、腹胀、便血等临床症状,严重时表现出肠穿孔,甚至易发生脓毒症、感染性休克等严重并发

症^[2],严重影响患者的身体健康和生命安全。国内外众多学者对 AHNE 的致病机制和药物治疗做了大量研究^[3-4],但目前 AHNE 的治疗药物存在较多不良反应,特别是对肠道菌群产生影响^[5]。多黏菌素和阿米卡星在临床上可用于治疗 AHNE^[6],本文选择 2014 年 1 月~2016 年 10 月于本院就诊的 80 例 AHNE 患者作为研究对象,比较多黏菌素和阿米卡星治疗 AHNE 是否影响患者的肠道菌群,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 1 月~2016 年 10 月于本院就诊的 80 例 AHNE 患者作为研究对象, AHNE 诊断标准^[7]:①患者入院时表现出 3 种以上呕吐、恶心、发热、腹痛、腹胀、便血等临床症状;②患者 X 射线检查结果显示肠腔扩张、肠间隙加大,部分患者表现节段性的积液或积气;③大便潜血阳性,部分患者的粪便涂片实验结果显示革兰阳性菌。排除标准^[8]:①未完成全程治疗或失访者;②合并慢性感染性疾病、心肺功能障碍、恶性肿瘤者或者其他重大疾病患者;③合并心理疾病、精神疾病患者;④由于病情恶化需要调整治疗方案者;⑤孕期或哺乳期妇女等特殊人群患者。按治疗方法随机分为多黏菌素组和阿米卡星组。多黏菌素组 40 例,男 19 例,女 21 例;年龄 19~53 (41.8 ± 3.5) 岁;病程 0.5~8 (3.8 ± 0.8) 年。阿米卡星组 40 例,男 17 例,女 23 例;年龄 18~52 (40.6 ± 3.9) 岁;病程 0.4~8 (4.0 ± 0.7) 年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者自愿签署知情同意书。

1.2 治疗方法^[9] 多黏菌素组给予多黏菌素(国药准字 H31020450,上海中西三维药业有限公司),成人 50 万~100 万单位/次,3~4 次/日;阿米卡星组给予阿米卡星(国药准字 H32021577,成都倍特药业有限公司),每天 0.5 g。

1.3 检测指标 (1)比较两组患者治疗前和治疗后 7 天内肠道菌群含量变化趋势^[10],包括乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和肠杆菌等。(2)比较两组患者治疗前和治疗后 7 天肠道菌群比例的变化^[11],包括厌氧菌总数/需氧菌总数和双歧杆菌/肠杆菌的比值等。

1.4 肠道菌群培养及含量检测 血清及粪便标本皆在住院进行治疗前 1 天及疗程结束后次日采集标

本, -80 ℃ 保存。具体方法是:取当日首次大便 8 g, 置于无菌瓶,按照 10 倍连续稀释法采用生理盐水稀释至 10^{-8} ~ 10^{-1} 。各菌种培养基均购白德国 Merck 公司。采用滴注法接种,肠杆菌、双歧杆菌培养分别取 20 μ L 的 10^{-4} / 10^{-5} 稀释度接种;肠球菌、乳酸杆菌分别取 20 μ L 的 10^{-3} / 10^{-4} 稀释度接种于各自特殊培养基。厌氧菌专属培养基分别于手套式厌氧箱中培养 48 h,需氧菌分别置于常规恒温培养箱中培养 24 h。之后选取菌落梳理在 30~300 mL 的培养基进行计数菌落,同一稀释度取平均数。所有培养基和厌氧菌常规生化结果均以国际标准菌种作为质控对比,根据菌体形态、菌落特征、菌落革兰染色特性进行菌种属鉴别,用 KOH 法区别阴、阳难辨革兰染色菌落,将细菌鉴定到属水平。

1.5 统计学方法 实验数据应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以平均数±标准差表示,采用单因素方差分析多组间计量资料的比较。两组比较,采用 t 检验对方差齐的资料进行分析,采用秩和检验对方差不齐的资料进行分析。采用卡方检验分析计数资料的比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后肠道菌群含量变化情况

两组患者治疗前乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和肠杆菌水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者乳酸杆菌和双歧杆菌水平较治疗前均升高 ($P<0.05$),并且多黏菌素组患者乳酸杆菌和双歧杆菌水平升高幅度大于阿米卡星组;治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者肠球菌和肠杆菌水平较治疗前均降低 ($P<0.05$),并且多黏菌素组患者肠球菌和肠杆菌水平降低幅度大于阿米卡星组,见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肠道菌群含量变化情况 (copies/g)

组别	时间	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌	肠杆菌
多黏菌素组	治疗前	7.97±0.21	8.68±0.12	9.98±0.12	9.85±0.12
	治疗后 1 天	8.47±0.21 ^{ab}	8.98±0.17 ^{ab}	9.68±0.34 ^{ab}	9.58±0.34 ^{ab}
	治疗后 3 天	8.85±0.21 ^{ab}	9.38±0.34 ^{ab}	9.38±0.56 ^{ab}	9.28±0.56 ^{ab}
	治疗后 5 天	9.27±0.34 ^{ab}	9.68±0.56 ^{ab}	9.08±0.79 ^{ab}	8.98±0.79 ^{ab}
	治疗后 7 天	9.97±0.21 ^{ab}	9.98±0.87 ^{ab}	8.78±0.54 ^{ab}	8.68±0.54 ^{ab}
阿米卡星组	治疗前	7.98±0.79	8.67±0.12	9.97±0.12	9.88±0.12
	治疗后 1 天	8.08±0.79	8.78±0.34	9.88±0.43	9.78±0.43
	治疗后 3 天	8.18±0.79	8.87±0.54	9.78±0.56	9.68±0.56
	治疗后 5 天	8.28±0.45 ^a	8.98±0.65 ^a	9.68±0.67 ^a	9.58±0.67 ^a
	治疗后 7 天	8.38±0.45 ^a	9.01±0.79 ^a	9.58±0.79 ^a	9.48±0.79 ^a

与治疗前比较, a: $P<0.05$; 与阿米卡星组同时间点比较, b: $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后肠道菌群比例变化情况

两组患者治疗前厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值较治疗前均升高($P<0.05$),并且多黏菌素组患者厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值升高幅度大于阿米卡星组,见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肠道菌群含量变化情况

组别	时间	厌氧菌/需氧菌	双歧杆菌/肠杆菌
多黏菌素组	治疗前	0.81±0.21	0.83±0.12
	治疗后 1 天	0.90±0.21 ^{ab}	0.90±0.17 ^{ab}
	治疗后 3 天	0.99±0.21 ^{ab}	1.01±0.24 ^{ab}
	治疗后 5 天	1.13±0.34 ^{ab}	1.11±0.26 ^{ab}
	治疗后 7 天	1.27±0.21 ^{ab}	1.20±0.27 ^{ab}
阿米卡星组	治疗前	0.82±0.29	0.84±0.12
	治疗后 1 天	0.88±0.29	0.88±0.24
	治疗后 3 天	0.94±0.29	0.92±0.24
	治疗后 5 天	1.00±0.25 ^a	0.98±0.25 ^a
	治疗后 7 天	1.06±0.25 ^a	1.01±0.29 ^a

与治疗前比较,a: $P<0.05$;与阿米卡星组同时间点比较,b: $P<0.05$

3 讨 论

急性出血坏死性肠炎(AHNE)是一种急性爆发性疾病,其致病机制目前尚不清楚,主要与肠道缺血和感染有关。病变多累及小肠,以肠壁广泛性出血、坏死为病理特征,多呈节段性分布,也可累及全部小肠及结肠。肠道微生态是近年来学者们非常关注的领域,肠道菌群及肠道微生态与消化吸收、运动、分泌、肠神经系统调节及反射等密切相关。微生态屏障由处于生态平衡状态的肠道正常菌群、完整的免疫系统、肠道黏液细胞屏障及肠肝菌组成。肠道菌群是构成肠道微生态最重要的组成部分。肠道菌群失调必然导致肠道微生态失衡,发生细菌及内毒素移位,形成内毒素血症,进一步加重疾病。因此,维持肠道菌群平衡尤为关键。临床国内外众多学者对 AHNE 的致病机制和药物治疗做了大量研究^[12-13],但目前 AHNE 的治疗药物存在较多不良反应,特别是对肠道菌群产生影响^[14]。多黏菌素和阿米卡星在临床上可用于治疗 AHNE,本文选择本院就诊的 80 例 AHNE 患者作为研究对象,比较多黏菌素和阿米卡星治疗 AHNE 是否影响患者的肠道菌群变化。

本文结果发现,两组患者治疗前乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌和肠杆菌水平比较差异无统计学意义;

治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者乳酸杆菌和双歧杆菌水平较治疗前均升高,并且多黏菌素组患者乳酸杆菌水平和双歧杆菌水平高于阿米卡星组;治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者肠球菌和肠杆菌水平较治疗前均降低,并且多黏菌素组患者肠球菌水平和肠杆菌水平低于阿米卡星组;两组患者治疗前厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值比较差异无统计学意义;治疗后 1 天、3 天、5 天和 7 天,两组患者厌氧菌/需氧菌、双歧杆菌/肠杆菌比值较治疗前均升高,并且多黏菌素组厌氧菌/需氧菌比值和双歧杆菌/肠杆菌比值高于阿米卡星组。

综上所述,多黏菌素和阿米卡星治疗 AHNE 可调节患者肠道菌群平衡,并且多黏菌素优于阿米卡星。

参考文献:

- [1] Huang YX, Li WD, Jia L, et al. Infliximab enhances the therapeutic effectiveness of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rat model [J]. *Pancreas*, 2012, 41(6): 849-854.
- [2] Uysal B, Yasar M, Ersoz N, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2012, 39(1): 9-15.
- [3] 成磊珂. 急性出血性坏死性肠炎的诊治[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2012, 16(2): 242-243.
- [4] Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea [J]. *Gastroenterology*, 2012, 136(6): 1874-1886.
- [5] Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, et al. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity modulated radiotherapy for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1981-1987.
- [6] Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US [J]. *Radiology*, 2015, 235(9): 587-594.
- [7] Yikilmaz A, Hall NJ, Daneman A, et al. Prospective evaluation of the impact of sonography on the management and surgical intervention of neonates with necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30(9): 1231-1240.
- [8] Sylvester KG, Ling XB, Liu GY, et al. A novel urine peptide biomarker based algorithm for the prognosis of necrotising enterocolitis in human infants [J]. *Gut*, 2014, 63(9): 1284-1292.
- [9] Evennett N, Cerigioni E, Hall NJ, et al. Smooth muscle actin as a novel serologic marker of severe intestinal damage in rat intestinal ischemia reperfusion and human necrotising enterocolitis [J]. *J Surg Res*, 2014, 191(9): 323-330.

(下转第 415 页)

参考文献:

- [1] 王艳,张蒙夏,谭思杰,等.慢性应激与抑郁症发病机理研究进展[J].中南医学科学杂志,2015,43(6):703-707.
- [2] 张华为,贾志云,龚启勇.抑郁症的脑磁共振研究进展[J].神经损伤与功能重建,2015,10(6):529-532.
- [3] 邓慧怡,徐伊,史长征,等.MRS 影像学特征在抑郁症辅助诊断中的应用[J].广东医学,2016,37(19):2905-2908.
- [4] 吴明祥,陈宇,凌人男,等.原发性抑郁症与脑卒中后抑郁症患者的海马形状分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(5):721-725.
- [5] 周晓.产后抑郁症相关因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(16):131-132.
- [6] 闻芳.产后抑郁治疗新进展[J].中国妇幼保健,2014,29(4):644-646.
- [7] 张小松,赵更力,陈丽君,等.产后抑郁发生、转归及其影响因素[J].中国妇幼保健,2009,24(22):3062-3065.
- [8] 李为华,李双力,谭严.中国产后抑郁的研究进展[J].中国生育健康杂志,2016,27(1):98-100.
- [9] 谷景阳,詹和琴,韩金红,等.抑郁症患者脑白质变化研究进展[J].新乡医学院学报,2015,32(1):81-84.
- [10] 王丹丹,李凌江.抑郁症患者认知功能障碍的研究进展[J].中华精神科杂志,2015,48(2):115-118.
- [11] 施慎逊,陈致宇,张斌,等.全球抑郁症研究最新进展[J].中国医师杂志,2015,1(s2):229-232.
- [12] 叶庆红,陈志斌,唐锴.产后抑郁症的研究进展[J].海南医学,2016,27(20):3376-3378.
- [13] 李强,陈敏,杨泰,等.抑郁症发病机制的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(5):524-527.
- [14] 甘景梨,段惠峰,程正祥,等.抑郁症患者认知功能与前额叶、海马质子波谱特点及其相关性[J].中国疗养医学,2014,23(12):1069-1071.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 407 页)

- [10] Ng EW, Poon TC, Lam HS, et al. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Ann Surg, 2013, 258(9):1111-1118.
- [11] AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 4(9):CD005496.
- [12] Stefanutti G, Pierro A, Parkinson EJ, et al. Moderate hypothermia as a rescue therapy against intestinal ischemia and reperfusion injury in the rat [J]. Crit Care Med, 2013, 36(9):1564-1572.
- [13] Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism [J]. Gut, 2014, 63(9):300-309.
- [14] 白虎,王永兴,乌力吉,等.急性出血性坏死性肠炎误诊 3 例分析[J].中国误诊学杂志,2012,11(16):3914-3916.

(本文编辑:蒋湘莲)