

肝硬化患者肠道菌群状态之初步探讨

大连医学院附属第一医院内科 刘丽娜 傅永潜 黄天卫 李春梅

提要 本文报告62例肝硬化、14例肝炎患者和30例正常人的肠菌群定性与定量检查结果。观察到：肝硬化患者的粪便中厌氧菌总数、总活菌数、大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌和梭菌菌数显著高于正常人和肝炎患者；新近发生过肝昏迷组肠球菌和梭菌数高于无肝昏迷组；肝功能损害较重组双歧杆菌数明显增高；但内毒素阳性组与阴性组的粪便中G⁻细菌量无显著差异。提示肝硬化患者存在肠菌群繁殖增多现象，肝功能损害程度与肠菌群量之间存在一定的关系。

关键词 肝硬化 肠道菌群

肠道细菌与肝硬化之间有一定关系^[1,2]，特别是某些肠内细菌在肝性脑病中的有害作用已较明确。氨、胺、短链脂肪酸等诱发肝性脑病的毒性因子与肠内细菌状态有密切关系。肠内革兰氏阴性细菌菌体成分内毒素与肝硬化的相互关系也日益引起人们重视^[3]。因此，了解肝硬化患者的肠菌群状态，对于从肠道微生物学角度去研究肝硬化及其某些并发症的病理生理机制和防治措施有一定意义。本文探讨了62名肝硬化患者的肠道菌群状态，结果如下。

材料和方法

一、研究对象：

1. 正常对照组：健康成人30例。男19例，女11例，年龄22~62岁，平均40.0岁。
2. 肝硬化组：62例本院住院患者，男47例，女15例，年龄28~81岁，平均55.0岁。肝硬化的诊断均具有典型的肝功能减退和门脉高压临床表现，并经超声波或核素检查佐证。肝功能损害程度根据Orrego的临床和实验室指数法（简称CCLI）判定^[4]。依据CCLI把患者分为两组：I组28例（指数8以下），II组34例（指数9~16）。
3. 肝炎组：14例大连市传染病院住院患者，男8例，女6例，年龄19~60岁，平均31.5岁，其中甲型肝炎6例，乙型肝炎8例，均为临

床诊断。

要求所有受检对象二周末应用抗生素，行空肠液检查者需禁食8小时后取样。

二、肠菌群检查方法：采用本院微生物学教研室肠菌群检查方法^[5]，定性同时定量，每份标本进行5种需氧菌和7种厌氧菌培养。

三、空肠液采取：应用全硅胶双腔导管，在X线直视下，将导管从口腔插入至空肠曲以下10cm左右处，抽取空肠液2~5ml，立即行细菌学检查。

四、血浆内毒素测定：按1981年9月17个省市鲎试验学术交流会议制定的鲎试验测定方法（LLT）及判定标准^[6]。

五、统计学处理：应用Student t检验方法。

结 果

一、肝硬化组和正常对照组粪便菌群的阳性检出率和菌数均值：见附表。

二、肝硬化组内毒素血症和粪便中G⁻细菌的关系：(1)LLT阳性组28例，粪便中G⁻细菌总量的均值为 9.82 ± 0.77 (Lgⁿ/g)，LLT阴性组17例，粪便中G⁻细菌总量的均值为 9.71 ± 0.92 (Lgⁿ/g)，二者无显著性差异 ($P > 0.05$)。 (2)肝硬化患者血浆内毒素含量与粪便中G⁻细菌量亦无相关性 ($r = -0.233$ $P >$

附表

肝硬化和正常对照组粪便菌群阳性检出率(%)和菌数均值($\bar{X} \pm SD$)

菌名	正常对照组(30)		肝硬化组(62)		肝炎组(14)	
	阳性检出率(%)	菌数(Lgn/g)	阳性检出率(%)	菌数(Lgn/g)	阳性检出率(%)	菌数(Lgn/g)
需氧菌($>10^8/g$)						
大肠杆菌	100.00	8.3±1.0	91.94	9.1±1.0**	85.71	8.4±1.1
肠球菌	93.33	7.4±1.0	100.00	8.2±1.8*	92.86	7.9±1.4
葡萄球菌	66.67	5.5±1.5	48.39	4.5±1.1	35.71**	5.7±1.3
酵母菌	30.00	5.0±1.1	58.06*	5.9±1.4	14.29	3.9±0.5
其它G ⁻ 杆菌 ^a	73.33	6.7±1.2	85.48	7.1±1.1	50.00	5.9±0.2
厌氧菌($>10^5/g$)						
拟杆菌	53.33	7.5±0.7	70.97	8.0±1.6	57.14	6.3±0.9**
双歧杆菌	100.00	8.6±0.8	93.55	9.3±1.1**	100.00	7.5±1.7**
梭菌	96.67	7.7±1.4	98.39	8.3±1.2*	85.71	8.0±1.4
乳酸杆菌	93.33	8.1±0.9	98.39	8.8±1.0**	100.00	8.1±1.2
真杆菌	10.00	5.6±0.5	46.77*	7.1±1.3	71.43**	4.2±0.9
消化球(链球)菌	90.00	7.4±1.3	88.71	8.0±1.4	85.71	6.3±1.0
韦荣氏小球菌	73.33	7.9±1.3	79.03	8.5±1.2	57.14	6.9±0.7
厌氧菌总数		9.4±0.5		10.2±0.6**		9.1±1.0
总活菌数		9.5±0.5		10.3±0.7**		9.4±0.8

a 除E.Coli外, 肠杆菌科的某些细菌

* P<0.05 ** P<0.01均示与正常对照组比较

0.05)。

三、新近发生过肝昏迷的肝硬化患者粪便菌群的变化: 新近发生过肝昏迷的肝硬化患者粪便中肠球菌(P<0.05)和梭菌(P<0.02)高于未发生肝昏迷组, 虽厌氧菌总数、总活菌数和大肠杆菌数亦增高, 但无显著性差异(P>0.05)。

四、肝功能损害程度与粪便菌群量变化: CCLI高者菌数有增加趋势, 双歧杆菌增高明显(P<0.05)。

五、肝硬化患者和非肝病患者空肠液培养结果: 所做3例肝硬化患者的空肠液中, 菌量和菌种增多, 并有结肠型细菌出现, 如铜绿假单胞菌、梭菌、双歧杆菌等, pH6.3~6.7; 而2例非肝病患者的空肠液中仅有酵母菌及韦荣氏小球菌生长, pH5.6~5.9。

讨 论

关于肝硬化患者的肠道菌群状态文献报道

不多。本文通过62例肝硬化患者和30例正常健康人的粪便菌群分析比较, 观察到被检的12种细菌中, 10种细菌的阳性检出率二者无显著性差异, 提示肝硬化患者和正常健康人的肠道菌谱无明显不同, 此与Floch^[7]的观察是一致的。在定量方面发现, 肝硬化患者粪便中不但厌氧菌总数增多, 而且总活菌数增多, 其中以大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌和梭菌增多明显, 提示肝硬化患者存在肠菌群繁殖增多现象。我们的结果与文献报道部分相符^[2,7,8], 双歧杆菌和乳酸杆菌增多这在文献中未见报道。其差异可能由于地区、生活习惯、实验方法和病例选择不同所致。

本文以CCLI的相对高低反映肝功能损伤的程度, 观察到CCLI9~16组的粪便菌群数量较CCLI8以下组有增多趋势, 尤其是双歧杆菌增高明显。从新近发生过肝昏迷的患者与未发生过肝昏迷的患者比较中发现, 新近发生过肝昏迷的患者粪便中肠球菌和梭菌明显增高。由

此提示,肝硬化患者的肝功能损害程度与肠菌群量之间,肝昏迷与肠内某些细菌之间可能有一定联系,这一现象值得进一步探讨。某些肠球菌和梭菌有产生尿素酶的能力。细菌尿素酶在肠道中分解尿素为氨,使血氨增高。氨可干扰脑细胞能量代谢,为诱发肝性脑病的一个重要因素。

肝脏病变与内毒素血症谓之互为因果关系。肠道细菌是内毒素库,肠道菌群紊乱、易位和异常增生时,对内毒素血症的形成可能起到不良作用。本文资料中初步探讨了内毒素血症和粪便中G⁻细菌量的关系。结果提示二者无密切相关性。我们知道,内毒素血症的发生机制复杂,内毒素的吸收主要在小肠,粪便菌群的量与质往往不能代替小肠菌群的实际情况,另外本实验细菌学检查只到菌属而未到种,种不同虽总量相同亦可有毒力和内毒素的产生不同,故作者认为内毒素血症与肠道G⁻菌量之间的关系尚有待进一步探讨。

本组对3例肝硬化患者的上段空肠液行细菌学检查,观察到空肠液中细菌数量和种类较非肝病患者增多,有典型的结肠型细菌上行现象,而正常时该区域是相对无菌或仅可分离出少量G⁺球菌和乳酸杆菌。这一初步观察提示,肝硬化患者可能存在小肠细菌过度生长问题,此与文献报道相符^[2,7]。能及时的对肝硬化患者上段小肠污染做出诊断和治疗,对改善患者的消化道症状、营养物质的吸收以及防止可能由肠道细菌引起的感染和并发症不无好处。

14例肝炎患者的肠菌群检查,其结果经统计学处理表明:(1)肝炎患者除双歧杆菌和拟杆菌较正常人减少外,厌氧菌总数,总活菌数和肠菌群阳性检出率与正常对照组无差异;(2)肝炎患者粪便菌群数量明显低于肝硬化患者。因此,可以初步认为肝硬化患者与肝炎患者粪便菌群在量上是有差异的,肝炎患者无类似于肝硬化患者肠菌群增多现象。推测可能的原因是,二者的肝脏病理学改变不同和肝功

能损伤程度不同。至于肝炎患者的双歧杆菌较正常人减少原因不清。

肝硬化患者出现肠菌群变化的机制不清。可能的原因有:(1)门脉高压致胃肠道淤血水肿肠蠕动减慢,肠菌群得以大量繁殖,易上行至小肠;(2)肝功能损害使胆汁分泌减少,胆酸的含量可能影响到肠内细菌的生长^[8,9]。还可能与肝硬化患者免疫功能低下有关。肠菌群与肝硬化的关系以及肠菌群变化的原因值得进一步研究。

Preliminary Study on Intestinal Microflora in Patients with Cirrhosis Liu Lina, et al., Department of Medicine, First Affiliated Hospital, Dalian Medical College, Dalian

Intestinal microflora were studied in 62 patients with cirrhosis, 14 with hepatitis and 30 normal subjects. The fecal anaerobes, total viable organisms, E. coli, enterococcus, bifidobacterium, lactobacillus and clostridium were significantly greater in number in cirrhotic patients than in normal subjects and hepatitis. Significant increase in fecal enterococcus and clostridium was observed in the patients recently recovered from hepatic coma as compared with the patients without hepatic coma. Bifidobacterium was increased in cirrhotic patients with CCLI score above 9. No significant difference in fecal gram-negative organisms was observed between patients with or without LLT (+). These data suggest that there was a tendency of the intestinal microorganisms to be increased in cirrhotic patients and the existence of possible relationship between the severity of liver function impairment and quantity of intestinal flora.

Key words Cirrhosis Intestinal flora

参 考 文 献

1. Rutenberg AM, et al. The role of intestinal bacteria in the development of dietary cirrhosis in rats. J Exp Med 1957; 106: 1.
2. 多罗尾 和郎,等.肝硬化患者之粪便内细菌丛とその抗生剂およびLactulose投与による变动. 日本消化器病学会杂志

1980; 77 (10) : 28.

3. Nolan JP. The role of endotoxin in liver injury Gastroenterology 1975; 69 (6) 1346.

4. Orrego H, et al. Effect of shortterm therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. Gastroenterology 1979; 76(1) : 105.

5. 大连医学院正常菌群实验室. 正常菌群检验法(一). 见: 全国正常菌群学术讨论会会议资料汇编. 大连: 1982; 107~108.

6. 厦门医药研究所渔研室. 鲎试验测试方法和判定标准. 见: 鲎试验学术交流会议资料. 厦门: 1981.

7. Floch MH, et al. Qualitative and quantitative

relationships of the fecal flora in cirrhotic patients with portal systemic encephalopathy and following portacaval anastomosis. Gastroenterology 1970; 59 (1) : 70.

8. 小泽敦, 等. 肠内フローラと疾病. 临床检查1986; 30(6) : 609.

9. Floch MH, et al. Bile acid inhibition of the intestinal microflora-A function for simple bile acids? Gastroenterology 1971; 61 (2) : 228.

(本文实验室工作承蒙大连医学院微生物学研究室康白教授指导, 谨此致谢)

对肾综合征出血热患者血清中特异性抗体动态变化规律初探

山西运城地区地方病防治研究所 张锁成 吕选婷

为了解家鼠型肾综合征出血热(HFRS)患者在病程中血清特异性抗体的动态变化规律, 探讨其在临床诊断中的意义, 我们于1986年HFRS流行高峰期对地区传染病医院临床确诊的30例患者从住院之日起每隔3~5病日采其静脉血一次, 直至出院, 共采集标本116份。用间接免疫荧光法检测后, 结果显示: 血清中IgG荧光抗体在第三病日即可检出, 但阳转率仅为25%, 以后随着病程不断增加, 至13病日方达100%。故认为出血热病人在13病日后抗体仍为阴性的可能性很小。如果仍为阴性, 则误诊的可能性较大。第三病日抗体滴度较低, GMT为1:20, 第七病日增至1:871, 到20病日达最高峰为1:6450.6, 是第七病日的7.4倍, 尔后又逐渐降低, 见附表。此后, 我们又对HFRS高发县垣曲及中发县绛县健康人群做了隐性感染调查, 共采集标本783份, 结果IgG抗体阳性41份, 阳性率为5.2%。41份阳性抗体滴度分布为1:20占85.4%, 1:80占7.3%, 最高滴度为1:320占7.1%。因此在老疫区诊断HFRS患者时, 既要考虑到隐性感染的存在, 又要考虑到隐性感染抗体水平的高低, 若用单份血清做诊断, 有出现误诊的可能。我们认为:

诊断HFRS患者时, 一般还应以双份血清荧光抗体四倍以上增高为客观依据。第一次采血在病后一周内, 第二次采血在病后两周后为宜。但当单份血清抗体达到1:1280时就可确诊。

附表 HFRS病人血清抗体阳转率及水平与病日关系

病日	受检人数	阳性数	阳性率(%)	GMT	最高效价
3	4	1	25.0	20.0	1:20
4	7	4	57.1	320.0	1:5120
5	10	7	70.0	579.7	1:20480
7	21	18	85.7	871.0	1:20480
10	28	26	92.9	750.9	1:20480
13	25	25	100.0	1430.2	1:20480
15	6	6	100.0	2031.9	1:20480
20	12	12	100.0	6450.6	1:20480
27	3	3	100.0	1280.0	1:20480
合计	116	102	—	1195.9	1:20480