

## 胸腺法新联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的临床研究

黄晓宇

凉山彝族自治州第一人民医院 消化内科, 四川 西昌 615000

**摘要:** **目的** 研究注射用胸腺法新联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 10 月—2017 年 10 月凉山彝族自治州第一人民医院收治的 88 例肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠, 2 g 溶于 100 mL 氯化钠溶液中, 2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上皮下注射注射用胸腺法新, 1 次/3 d。两组患者均持续治疗 2 周。观察两组临床疗效, 同时比较两组治疗前后的体征变化时间、腹水指标变化情况和免疫功能指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.8%、93.2%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组体温复常时间、腹水消失时间、腹水常规正常时间、腹水培养阴性时间和腹部压痛消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的腹水指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞均有所改善, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组免疫功能改善更为明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用胸腺法新联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎疗效显著, 可有效减轻患者炎症反应, 提升机体免疫能力, 具有一定的临床推广使用价值。

**关键词:** 注射用胸腺法新; 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠; 自发性细菌性腹膜炎; 降钙素原; 肿瘤坏死因子; 免疫功能

**中图分类号:** R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3317-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.052

## Clinical study on thymosin $\alpha$ 1 combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in treatment of liver cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis

HUANG Xiao-yu

Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Thymalfasin for injection combined with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection in treatment of liver cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. **Methods** Patients (88 cases) with liver cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis in the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture from October 2015 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. Patients in the control group were iv administered with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection, 2 g added into sodium chloride solution 100 mL, twice daily. Patients in the treatment group were sc administered with Thymalfasin for injection on the basis of the control group, once every three days. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the change time of signs, the changes of ascites indexes, and the immune function indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 81.8% and 93.2%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the recovery time of body temperature, the disappearance time of ascites, the routine normal time of ascites, the negative time of ascites culture and the disappearance time of abdominal tenderness in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of PCT, IL-6, and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, and the ascites index levels in the treatment group were significantly

收稿日期: 2018-02-21

作者简介: 黄晓宇 (1978—), 女, 四川西昌人, 主治医师, 本科, 主要研究方向为肝硬化。E-mail: xhylyh@163.com

lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , and NK cells in the two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the immune function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Thymalfasin for injection combined with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection has significant curative effect in treatment of liver cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis, can effectively reduce the inflammation reaction of patients, and improve the immunity of the body, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Thymalfasin for injection; Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection; liver cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis; PCT; TNF- $\alpha$ ; immune function

自发性细菌性腹膜炎是肝硬化腹水患者常见的并发症,是由致病菌经肠道、血液或淋巴系统引起的腹腔感染,是在无腹腔内临近器官直接细菌感染来源的情况下发生于腹腔的感染<sup>[1]</sup>。自发性细菌性腹膜炎最常发生于失代偿期肝硬化患者,也可见于其他腹水患者,占住院肝硬化患者的 10%~20%<sup>[2]</sup>。自发性细菌性腹膜炎的发生发展与门脉高压时肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障功能减弱、肠道细菌移位和机体免疫功能低下等因素有关<sup>[3]</sup>。早期正确、合理使用抗生素是肝硬化并发自发性腹膜炎的治疗关键,能显著提高自发性腹膜炎治愈率。胸腺法新是一种能调节机体细胞免疫功能的蛋白质类激素,能诱导 T 细胞分化和成熟,增强机体对病毒和肿瘤的防御力,临床上也常被用于作为肝炎的辅助治疗,研究表明胸腺法新在自发性细菌性腹膜炎的治疗中具有重要意义<sup>[4]</sup>。头孢哌酮钠舒巴坦钠是一种复合制剂,抗菌谱广,对金葡菌和多数阴性杆菌产生的  $\beta$  内酰胺酶具有强大的、不可逆的抑制作用,可有效降低血浆中炎性因子水平,为自发性细菌性腹膜炎治疗的一线药物<sup>[5]</sup>。因此,本研究选取凉山彝族自治州第一人民医院收治的 88 例肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者为研究对象,采用注射用胸腺法新联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠进行治疗,取得了理想的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月—2017 年 10 月凉山彝族自治州第一人民医院收治的 88 例肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者为研究对象。其中男 57 例,女 31 例;年龄 31~68 岁,平均年龄 (38.1 $\pm$ 5.8) 岁;病程 3~9 年,平均病程 (5.4 $\pm$ 1.8) 年。患者均符合中华医学会制定的失代偿性肝硬化诊断标准<sup>[6]</sup>、1988 年福州全国腹水会议制定的有关自发性细菌性腹膜炎诊断标准<sup>[7]</sup>。本研究方案经过医院伦理委

员会批准后实施,患者及家属均知情同意并签订知情同意书。

纳入标准:(1)腹水白细胞计数(WBC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ,多形核白细胞(PMN) $> 50\%$ ;(2)腹水培养有致病菌或涂片阳性者;(3)出现发热、腹痛、腹部压痛、反跳痛等腹膜刺激征。

排除标准:(1)重度腹水、肝性脑病者;肝硬化失代偿期 Child-Pugh 分级 C 级,合并肝癌者;(2)继发细菌性腹膜炎者;(3)对胸腺肽、头孢哌酮钠舒巴坦过敏者。

### 1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 44 例。其中对照组男 29 例,女 15 例;年龄 31~68 岁,平均年龄 (39.5 $\pm$ 6.2) 岁;病程 3~8 年,平均病程 (5.7 $\pm$ 1.5) 年;其中肝炎后肝硬化 25 例,酒精性肝硬化 14 例,原发性胆汁性肝硬化 5 例。治疗组男 28 例,女 16 例;年龄 34~68 岁,平均年龄 (40.1 $\pm$ 5.9) 岁;病程 4~9 年,平均病程 (5.7 $\pm$ 1.8) 年;其中肝炎后肝硬化 23 例,酒精性肝硬化 16 例,原发性胆汁性肝硬化 5 例。两组患者一般资料比较无显著差异,具有可比性。

所有患者均采取基础治疗,包括严格卧床休息,进行抗感染、利尿、护肝,酌情补给新鲜血浆和血清蛋白等。对照组静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(西安利君制药有限公司生产,规格 2 g/支,批号 201412232、20160126),2 g 溶于 100 mL 氯化钠溶液中,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上皮下注射注射用胸腺法新(Patheon Italia S.p.A 生产),规格 1.6 mg/支,批号 20141011、20160810),1 次/3 d。两组患者均持续治疗 2 周。

### 1.3 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

临床缓解:腹水、肢体水肿完全消退,B 超检查未及腹水;主要症状消失,每日尿量 1 200 mL 以上,体质量、腹围恢复至腹水出现前水平;并能稳

定3个月及以上；显效：腹水、肢体水肿大部分消退，B超检查腹水减少 $\geq 50\%$ ；症状明显改善，腹胀明显减轻，每日尿量1000 mL以上，体质量减轻2 kg以上，或腹围缩小 $> 5$  cm；有效：腹水、肢体水肿有所消退，B超检查腹水减少 $< 50\%$ ；症状略有改善，腹胀略减轻，24 h尿量不足1000 mL，体质量有所减轻但 $< 2$  kg，或腹围缩小 $> 3$  cm但 $< 5$  cm；无效：腹水、体质量、腹围、症状均无改善或加重者。

总有效率 = (临床缓解 + 显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 体征变化时间** 观察并记录两组患者体温复常、腹水消失、腹水常规正常、腹水培养阴性、腹部压痛消失时间。

**1.4.2 腹水指标变化情况** 分别于治疗前后抽取患者腹水5 mL，离心，分离，获得上层腹水，采用酶联免疫吸附法测定其中降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平变化情况，试剂盒购于南京建成生物工程研究所，按说明进行相应操作。

**1.4.3 免疫功能指标变化** 于治疗前后抽取空腹静脉血5 mL，待分离血清后使用美国赛默飞公司流式细胞仪、相应配套试剂盒检测T淋巴细胞CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和自然杀伤(NK)细胞水平变化情况。

### 1.5 不良反应发生情况

治疗期间，观察患者不良反应发生情况，包括体温异常、腹泻、恶心呕吐、头晕、腹部疼痛和食欲不振。

### 1.6 统计学方法

本研究使用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析，计数资料和计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，其中计数资料进行 $\chi^2$ 检验，计量资料进行t检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床缓解6例，显效13例，有效17例，总有效率81.8%；治疗组临床缓解18例，显效10例，有效13例，总有效率为93.2%，两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

### 2.2 两组体征变化时间比较

治疗后，治疗组体温复常时间、腹水消失时间、腹水常规正常时间、腹水培养阴性时间和腹部压痛消失时间均显著短于对照组，两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组腹水指标变化情况比较

治疗后，两组患者腹水中PCT、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组的腹水指标水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表3。

### 2.4 两组免疫功能指标比较

治疗后，两组患者CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和NK细胞均有所改善，同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组免疫功能水平改善更为明显，两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	6	13	17	8	81.8
治疗	44	18	10	13	3	93.2*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组体征变化时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on change time of signs between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	体温复常时间/d	腹水消失时间/d	腹水常规正常时间/d	腹水培养阴性时间/d	腹部压痛消失时间/d
对照	44	6.95 $\pm$ 0.41	9.89 $\pm$ 0.63	11.86 $\pm$ 0.82	8.11 $\pm$ 0.53	9.91 $\pm$ 0.43
治疗	44	4.25 $\pm$ 0.22*	5.43 $\pm$ 0.41*	7.31 $\pm$ 0.49*	5.05 $\pm$ 0.31*	6.38 $\pm$ 0.29*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组患者腹水指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on the changes of ascites indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PCT/(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )		TNF-α/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	1.3±0.58	0.91±0.38*	113.46±28.78	82.24±14.26*	62.15±12.49	38.84±6.32*
治疗	44	1.38±0.57	0.45±0.51*▲	114.50±0.82	61.06±13.14*▲	63.26±11.95	24.29±8.86*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

\*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets and NK cells between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK 细胞/%
对照	44	治疗前	44.12±7.82	35.36±5.78	36.21±9.95	1.31±0.32	16.25±7.74
		治疗后	49.53±9.47*	38.39±5.18*	33.43±7.18*	1.38±0.41*	17.85±6.84*
治疗	44	治疗前	44.05±7.49	36.50±5.82	35.93±10.01	1.35±0.34	15.82±6.46
		治疗后	67.46±9.64*▲	49.39±6.26*▲	25.75±9.95*▲	1.65±0.23*▲	23.51±6.71*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

\*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应发生情况比较

对照组发生体温异常、头晕和腹部疼痛者各 1 例, 腹泻 2 例, 不良反应发生率为 11.4%; 治疗组腹泻者 2 例, 体温异常、恶心呕吐、头晕、腹部疼痛者各 1 例, 不良反应发生率为 13.6%。患者经对症治疗后均恢复正常。两组患者的不良反应发生率比较无显著差异。

### 3 讨论

自发性细菌性腹膜炎是在没有明确腹腔内感染灶存在的条件下, 原本无菌的腹水发生的感染。其发病机制目前尚有争议, 以内源性感染和一次菌血症后致病菌在腹水内定植最被广为接受。致病菌多为肠道革兰阴性细菌, 如大肠杆菌, 其他少见的有肺炎链球菌或其他链球菌、肠球菌, 厌氧菌不多见。自发性细菌性腹膜炎是肝病严重的并发症之一, 如不及时控制, 可引起其他致命的并发症, 如肝肾综合征、感染性休克等<sup>[9]</sup>。

抗菌治疗应遵循早期、足量、广谱、联合、避免肝肾毒性的原则。由于自发性细菌性腹膜炎患者感染细菌以革兰阴性菌为主, 首选抗菌药物一般为第 3 代头孢菌素。头孢哌酮钠舒巴坦钠是目前公认的自发性细菌性腹膜炎经验治疗的一线药物, 是由头孢哌酮和舒巴坦组成的复合制剂, 为第 3 代头孢菌素, 对革兰阳性菌和阴性菌有较强作用<sup>[10]</sup>。胸腺法新是由 28 个氨基酸组成的蛋白类激素, 具有免疫调节作用, 可促进 T 淋巴细胞的成熟, 促使 T 细胞

在各种抗原或致有丝分裂原激活后产生各种淋巴因子<sup>[11]</sup>。本研究中, 对照组有效率为 81.8%, 而治疗组有效率为 93.2%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。治疗组体温复常时间、腹水消失时间、腹水常规正常时间、腹水培养阴性时间、腹部压痛消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。

T 淋巴细胞表面有许多重要的膜分子, 它们参与 T 淋巴细胞识别抗原, 活化、增殖、分化和效应等过程<sup>[12]</sup>。其中 CD3<sup>+</sup>为辅助型 T 细胞 (Th), 可反映外周淋巴细胞总数水平, 反映免疫功能状况。CD4<sup>+</sup>细胞为诱导/辅助性 T 细胞, 是人体免疫系统最重要的枢纽细胞。CD8<sup>+</sup>细胞可以直接识别并杀伤致病细胞。而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>被称为免疫调节指数, 可迅速判断人体免疫功能是否发生紊乱。之前的研究亦表明, 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者体内存在 T 淋巴细胞紊乱的现象, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>呈下降趋势。因而及时有效地调节机体炎症反应状态, 改善免疫功能, 对于自发性细菌性腹膜炎患者的治疗同样不可或缺, 意义重大。本研究中, 治疗后患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 细胞均有所改善, 但治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 细胞水平改善更为明显, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05), 提示联合疗法可有效改善患者免疫功能。

PCT 是一种无激素活性的降钙素的前肽物质, 其水平高低与细菌感染密切相关, 是细菌感染和预

后判断的重要依据<sup>[13]</sup>,同时也是诊断肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的重要指标<sup>[14]</sup>。IL-6和TNF- $\alpha$ 作为典型的炎症因子,一直参与了肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎疾病的发生、进展<sup>[15]</sup>。本研究中,治疗组腹水PCT、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平较单一使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的对照组显著下降( $P<0.05$ ),提示联合用药对于降低自发性细菌性腹膜炎患者的炎症反应具有积极作用。

综上所述,注射用胸腺法新联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎疗效显著,可有效减轻患者炎症反应,提升机体免疫力,具有一定的临床推广运用价值。

#### 参考文献

- [1] 许贤姬,朴云峰,王宇.肝硬化合并自发性腹膜炎诊断的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2005,21(3):190-192.
- [2] 袁春,连建奇,黄长形,等.肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断现状及研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2004,31(6):361-364.
- [3] 陆琳.肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素[J].中国医药导报,2016,13(8):140-142.
- [4] 李霞.胸腺肽 $\alpha$ 1辅助治疗肝硬化并发自发性腹膜炎的疗效观察[J].实用医技杂志,2015,22(9):963-964.
- [5] 洪诤,王闽川,刘小康,等.头孢哌酮钠/舒巴坦钠的药理、毒理与临床研究概述[J].四川生理科学杂志,2002,24(4):181-185.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华内科杂志,2011,50(2):168-179.
- [7] 梁扩寰,李绍白,王天才,等.肝脏病学[M].第2版北京:人民卫生出版社,2003:203-204.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会.肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(9):1621-1626.
- [9] 贾利红,谢登菊,胡春慧.慢性重型肝炎并自发性细菌性腹膜炎的预见性护理措施[J].中国中医急症,2009,18(11):1922-1923.
- [10] 周华.头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的临床效果评价[J].医学信息,2016,29(25):64-65.
- [11] 张久聪,董茜,邵彬.胸腺肽 $\alpha$ 1的作用机制和临床应用[J].细胞与分子免疫学杂志,2006,22(4):547-549.
- [12] 张卫国,童强,金曙,等.肝硬化患者外周血及腹水T淋巴细胞亚群的变化及意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2006,15(6):601-602.
- [13] 张开龙,李盛婧.ICU应用降钙素原指导抗感染的应用[J].中国中医药咨讯,2012,4(3):293-293.
- [14] 党燕,张立丽,娄金丽,等.腹水及血浆降钙素原在肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊断中的价值[J].首都医科大学学报,2015,36(4):597-600.
- [15] 石荣亚,李志锋,刘芳.肝硬化SBP患者TNF- $\alpha$ 、IL-6和PCT检测及意义[J].肝脏,2016,21(8):666-668.