

肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎危险因素分析及治疗

李倩倩, 芦永福, 王学红

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月17日; 发布日期: 2022年6月29日

摘要

自发性腹膜炎是肝硬化腹水患者一种常见而严重的并发症, 是肝硬化腹水患者死亡的主要原因之一。但其发病机制处于未知, 目前认为细菌移位是发病重要环节, 其致病菌大多数为肠道菌群, 常无腹痛、发热等典型腹膜炎症状, 早期诊断是治疗的关键, 本文旨在分析肝硬化失代偿期合并自发性细菌性腹膜炎密切相关且容易忽略危险因素及治疗, 在临床工作中可以及早发现对患者的潜在威胁因素, 对疾病的预防、治疗和预后具有重要意义。

关键词

肝硬化, 自发性腹膜炎, 危险因素, 治疗

Risk Factors Analysis and Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Cirrhosis

Qianqian Li, Yongfu Lu, Xuehong Wang

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 17th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Spontaneous peritonitis is a common and serious complication in cirrhotic ascites and is one of the main causes of death in cirrhotic ascites. But its pathogenesis is unknown, now think that the onset of bacterial translocation is the important link, its most for intestinal pathogenic bacteria,

often without abdominal pain, fever and other typical symptoms of peritonitis, early diagnosis is the key to the treatment, the purpose of this paper is to analyze cirrhosis of the liver decompensation period is closely related with spontaneous bacterial peritonitis and easy to ignore the risk factors and treatment, In clinical work, the potential threat factors to patients can be found early, which is of great significance to the prevention, treatment and prognosis of diseases.

Keywords

Cirrhosis, Spontaneous Peritonitis, Risk Factor, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化(cirrhosis)一词来源于单词“kirrhos”，意思是“黄色”或“黄褐色”，指肝表面观察到的结节的颜色。根据记载，关于肝硬化最早的描述可以追溯到公元前五世纪的希波克拉底。首次使用“肝硬化”这一术语者是法国内科医生的先驱勒内·泰·海辛·拉内克，于1819年发表的著作《听诊医学》中提到了肝硬化[1]。肝硬化现代定义指各种慢性肝病进展到肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理过程。腹水是肝硬化最常见的症状之一，有一项研究显示，肝硬化代偿期患者中有60%会在10年内出现腹水[2]。门脉高压导致门静脉血回流受阻，毛细血管静水压升高，水分渗出腹腔，并引起脾脏和全身循环改变致血管紧张素等系统激活，产生钠水潴留，加速腹水的形成，影响患者的预后不良及生活质量。腹水中含有蛋白质、葡萄糖等是细菌生长所需营养物质，当机体免疫力受损，细菌增长的速度超过机体的抵抗力时，并发感染，临床表现为发热、腹痛、腹水增长过快，并发自发性细菌性腹膜炎(spontaneous peritonitis, SBP)，因此在肝硬化腹水患者中SBP的发生率很高。

2. 发病机制及流行病学

SBP是指腹腔内无原发感染病灶，致病菌通过淋巴管、肠壁以及血液循环入侵腹腔所易引发的细菌感染性疾病[3]，发病机制仍未知，腹水常培养出革兰氏阴性菌，肠道细菌移位是SBP的核心环节。宿主免疫力受损和肠道微生物群变化(如过度生长和生态失调)已被确定为促成因素[4]，与我国学者研究一致。肝硬化腹水住院患者中SBP发生率为10%~30%，病死率高达30% [5]，SBP是肝硬化失代偿期病情恶化的起始因素及主要因素，患者发生肝性脑病、败血症和肾衰竭的风险显著增加，导致死亡率是未感染肝硬化患者的两倍。根据Phoebe Wen Lin Tay使用(GLMM)进行单臂荟萃分析共纳入5,861,142名肝硬化患者，得出全球SBP的合并患病率为17.12%，非洲最高68.20%；北美最低10.81%，社区获得性SBP的患病率为6.05%，造成全球重大的经济负担[6]。早期发现、及时治疗对于SBP具有重要的临床意义。故本文旨在分析肝硬化腹水患者并发细菌性腹膜炎的危险因素，预防其发生及掌握SBP的病原学治疗具有重要意义。

3. 危险因素分析

目前世界上较为公认的肝硬化并发SBP的独立危险因素独立危险因素有既往SBP发作史、Child-Pugh分级、腹水ALB、上消化道出血、肝肾综合征和低钠血症，与Wang Y [7]和Marciano S [8]以及申红霞[9]

等人得出的结果一致。

既往发作过的 SBP 的患者，不采取预防措施，自发性细菌性腹膜炎复发率可高达 70%，同时由于长期慢性肝病，营养不良，机体抵抗力下降，使肝脏单核吞噬细胞功能减弱，肝脏合成的补体和纤维蛋白黏连素减少，进一步降低了机体抵抗力，为 SBP 的复发提供了条件，这与倪传斌等[10]和冯梦蝶[11]的研究结果一致。

上消化道出血是肝硬化合并 SBP 的另一个独立危险因素。肝硬化合并上消化道出血是由门静脉高压引起的。当门静脉压力升高时，肠道易发生缺血、缺氧和出血，肠黏膜通透性增加，肠道屏障受损导致肠道菌群紊乱和移位，加重了腹水的严重程度，腹水中炎症因子进一步稀释，蛋白质浓度和补体水平下降，机体免疫功能下降。导致腹部感染难以控制[12]。

肝功能 Child-Pugh 分级是反应肝脏功能的指标，分级越低，患者肝储备及免疫功能越差，易发生细菌迁移和菌血症，间接增加了发生 SBP 的可能性[13]。门静脉压力增高，胃肠充血、门体分流情况严重，黏膜通透性增加，易位菌更易侵入腹腔和血液，导致感染。因此，肝硬化的 Child-Pugh 分级可以预测 SBP 的发生，对 Child C 级患者应给予更多关注。

肝硬化失代偿期肝脏合成蛋白功能明显受损，因此 SBP 大多伴有低蛋白血症，胶体渗透压进一步降低，腹水量增加，更加难以自行吸收消退，易致其它合并症的出现，低白蛋白会加重患者病情，有研究表明肝硬化患者的低白蛋白血症与急性肾损伤的发生相关[14]。Marciano S 等人[8]证实腹水蛋白浓度低 (<1.5 g/dL)与自发性腹膜炎的发生有密切关系，与我国研究结果一致，显示当患者腹水蛋白低于 10 g/L 的病死率上升[15]。Huang 等人[16]还报道了血清白蛋白水平是自发性细菌性腹膜炎复发的重要危险因素。

肝硬化失代偿期常并发电解质紊乱，尤以低钠血症最为常见。低钠血症(血钠 \leq 135 mmol/L)常反映患者的肝功能状况，血钠水平越低，肝功能损害越严重。低钠血症可引起细胞水肿，进而细胞外液水平下降，导致血容量减少甚至脑水肿，这也是肝肾综合征的前兆。随着肠道屏障减退和肝脏的病理性缺血，肠黏膜通透性增加，引起 SBP 和其它脏器感染的发生[17]。已有研究显示血钠离子高低不仅影响其预后，还影响其生存时间[18]。

肝肾综合征(HRS)是预测 SBP 复发率及死亡率的重要指标，研究指出肝硬化患者在治疗期间血清肌酐最高水平 \geq 2 mg/dL 时，医生应将其识别为院内死亡的高风险[19]，存在高心输出量、有效血容量减少、肾素-血管紧张素和交感神经系统的激活[20]等全身循环功能障碍，导致肾功能障碍及肝肾综合征的出现，肝硬化腹水患者合并 HRS 后，更易使胃肠屏障通透性增加，细菌易位，SBP 发生[21]。大约三分之一的 SBP 患者会出现肾功能损害，无论感染是否消退，肾功能损害通常都是进行性的，并且是院内死亡率的独立预测因素[22] [23]，42%的患有这种并发症的患者会死亡，而没有发生肾功能损害的人中死亡率只有 7% [22]。

质子泵抑制剂作为自发性细菌性腹膜炎的危险因素的作用是有争议的。PPI 强效抑制胃酸分泌，抑制小肠细菌过度生长，并被证明可促进肠道微生物群的改变[24]，导致肠道微生态失调和屏障功能受损[25]。一部分研究指出，肝硬化患者使用 PPI 会增加 SBP 及 HE 的发生率，此外，Bajaj 等人[26]表明，肠道微生物群受 PPI 调节，导致口腔源性微生物群增加，在 PPI 停药后可减少，还表明 PPI 是肝硬化患者再次入院的独立危险因素。使用 PPI 出院的患者 30 天再入院率为 50%，而未使用 PPI 的患者为 32%。PPI 在肝脏中被细胞色素 CYP450 代谢，它们在肝硬化患者中的半衰期增加了 4~8 小时，清除率也会明显降低，使肝硬化患者血浆中的 PPI 含量更高，具有更强抑制胃酸分泌作用，但 PPI 预防肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血具有显著作用，目前对于这种理论并未达到一致意见，但是在肝硬化合并腹水患者中广泛应用 PPI 仍应需要考虑到感染问题，可能会增加发生 SBP 的风险。

4. 治疗

预防治疗: SBP 具有显著的短期死亡率相关性, 在高危人群中预防自发性细菌性腹膜炎发生具有重要意义, 欧洲肝脏研究协会(EASL2018) [27]推荐使用氟喹诺酮类抗生素预防既往没有自发性细菌性腹膜炎发作但患有低蛋白腹水的人(初级预防), 以及既往有一次或多次自发性细菌性腹膜炎发作的人(二级)预防, 二级预防应在急性 SBP 首次发作后立即引入, 甲氧苄啶(TMP)/磺胺甲恶唑(SMX)和诺氟沙星在 SBP 一级和二级预防中同样有效[28], TMP/SMX 是一种经济药物, 在许多国家的公共卫生系统中很容易获得, 被认为是诺氟沙星的有效替代品, 缺点是可能出现更多的不良反应。有研究指出, 利福昔明是另一种已经尝试过的抗生素, 对预防肝性脑病发生具有一定作用, 但目前不建议将其用于预防自发性细菌性腹膜炎[27]。

抗生素治疗仍是治疗 SBP 的基本方法, 针对我腹膜炎的患者进行一项研究, 李永泰[29]回顾性分析 288 例自发性腹膜炎患者, 分离出病原菌 306 种, 其中革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌分别占比为 58.2%、27.8%和 2.9%。与 Ding X [30]分析了 334 例中国 SBP 患者的病原体, 得出了相似的结论, 第三代头孢菌素类和喹诺酮类药物被认为是经验性抗生素的一线用药, 涵盖了大多数致病微生物并在给药期间达到高腹水浓度达成共识被广泛用于控制 SBP 感染, 具有很高的临床疗效。然而, 长期应用会增加细菌耐药性和双重感染的风险。值得注意的是, 肠杆菌科对头孢菌素的耐药性增加, 尤其是在医院感染中 [31] [32]。长期预防性使用诺氟沙星可降低革兰氏阴性菌感染的机率, 增加医院获得性葡萄球菌感染的风险[33]。因此, 考虑到 SBP 的分布因地理区域而异, 选择一线经验性抗生素治疗时, 应根据当地的耐药菌流行情况。哌拉西林/他唑巴坦是低耐药地区医院 SBP 感染的一线治疗药物。在肠杆菌产生的 ESBL 阳性率较高的医院推荐使用美罗培南[34]。在 MRSA 和万古霉素敏感性肠球菌(VSE)高发地区, 推荐美罗培南和万古霉素或替考拉宁联合使用, 而万古霉素耐药的情况下推荐利奈唑[35]。在对第三代头孢菌素耐药率较高的地区, 美罗培南联合达托霉素可用于提高医院 SBP 患者的生存率[36]。如果腹水培养阳性, 应根据药敏结果选择非广谱抗生素, 以减少耐药菌的出现。当自发性腹膜炎患者抗生素治疗失败时, 应考虑真菌或其他罕见病原体的可能性[37]。

微生态干预疗法: 通过外源性补充肠道益生菌, 其可以通过竞争性营养物质抑制与上皮细胞的粘附, 降低肠道 pH 值, 分泌抗菌化合物抑制有害病原微生物的生长。SBP 主要发病机理是肠黏膜屏障受损, 相反, 益生菌可改善肠黏膜屏障功能, 调节肝脏对 T 淋巴细胞的自然杀伤[38]。相关研究[39] [40]发现多种益生菌的使用可改善肝硬化患者的肠道微生态紊乱、减少 BT, 并能增加紧密连接蛋白 claudin、AMP 及 ZO 的表达改善肠屏障功能, 同时增加嗜中性粒细胞诱导产生活性氧改善免疫功能, 此外还能降低内毒素水平及促炎因子、趋化因子的表达而减轻炎症反应。然而, Pande 等人[41]的一项随机对照试验表明, 在诺氟沙星中添加益生菌对肝硬化和腹水患者的 SBP 预防没有显著影响, 消炎药会抑制或减弱益生菌的生物活性, 影响乳酸菌等对人体有益的益生菌定居, 再者会致肠道常驻益生菌群被部分杀灭, 引起菌群失调, 条件致病菌容易造成感染, 从而降低益生菌的药理作用。Mücke MM [42]的研究表明喹诺酮类药物在高胆红素和高腹水蛋白水平患者的肝硬化预防 SBP 的研究中, 诺氟沙星的积极治疗效果较低, 但是目前更多的研究支持益生菌疗法在 SBP 的预防或管理中的作用。

免疫疗法: 白蛋白(HA)的使用, 腹腔穿刺后输注白蛋白可改善循环功能障碍并预防穿刺后循环功能障碍(PPCD)的发生[43]。AISF-SIMTI 建议在晚期肝硬化患者的特定情况下, 低白蛋白血症的存在不应作为使用白蛋白处方的指南, 但指出对于伴有 SBP 的肝硬化患者, HA 应与抗生素治疗联合使用, 因为这种方法可降低肾功能衰竭的发生率并提高生存率。使用 HA 而不是羟乙基淀粉可以改善 SBP 患者的循环功能障碍。Sort [44]等人的研究首次证明使用静脉内白蛋白可显著降低肝肾综合征和死亡的风险。在基础

血清胆红素 ≥ 4 mg/dL 或血清肌酐 ≥ 1 mg/dL 的患者中观察到白蛋白的有益作用。迄今为止, 其他血浆扩张剂并未始终如一地证明与白蛋白一样有效。白蛋白用于晚期肝硬化患者, 其目的是对抗有效的低血容量, 能够通过增加心输出量和重新填充扩张的动脉血管室作为有效的血浆扩张剂。

根据 A A Mohamed 等人[45]的研究, 维生素 D 缺乏在 SBP 肝硬化患者中普遍存在, 被用作感染和死亡的独立预测因子。因此, 补充维生素 D 显示治疗 SBP 的效果有所改善。

新型疗法: 粪菌移植(fecal microbial transplantation, FMT)是将健康人的新鲜粪便通过加工注入到受菌者消化道内的一种现代新型粪便细菌疗法。FMT 具有菌群种类多、数量大等优点, 有望成为肝硬化并发 SBP 的一种新型治疗手段, FMT 在肝脏其它疾病中也有深入的研究, Philips [46]在一项临床研究发现 FMT 可纠正严重酒精性肝炎患者的肠道菌群紊乱, Bajaj [47]发现 FMT 能恢复 HE 患者肠道微生物功能, 增加 AMP 的分泌, 并降低血清内毒素结合蛋白, 改善全身性炎症反应及认知功能。国内学者徐元红等[48]用 FMT 疗法治疗 1 例肝硬化 SBP 患者, 治疗后腹膜炎症状消失, 乳酸杆菌、肠道双歧杆菌、肠球菌等有益菌种明显增加, 肝功好转, 表明 FMT 可在肝硬化 SBP 的治疗中发挥重要作用, 但其安全性及有效性需要大量的实验证据来支持。

5. 总结与展望

SBP 具有高发病率、高复发率、高死亡率特征。早期抗生素治疗和自蛋白血管内扩张是改善这些患者预后的关键策略。原发性和继发性自发性细菌性腹膜炎预防已被证明对出现急性肾损伤、慢加急性肝功能衰竭是有效的, 但应谨慎使用抗生素以降低细菌耐药性。令人担忧的是, 喹诺酮类耐药菌以及多重耐药菌率呈上升趋势, 使得从肠道微生态方面治疗 SBP 的非抗生素疗法成为当前的研究热点, 调整肠道微生态的益生菌及 FMT 能抑制肠道细菌过度生长、促进肠屏障功能恢复、纠正肠道菌群紊乱已成为防治肝硬化 SBP 的策略。但由于“肠-肝轴”的存在, 肠道微生态与 SBP 之间的关系仍需要进一步研究, 研发出靶向肠道微生态的更安全高效的新型产品及高效疗法也将是未来需要深入研究的方向。在日常工作中, 医生面临着预防和治疗自发性细菌性腹膜炎的挑战, 但同时也需要避免过度使用抗生素。这两者之间的平衡很难找到, 但改善抗生素使用的一个关键因素是定期进行流行病学和细菌学监测以调整治疗建议。

参考文献

- [1] 单姗, 赵连晖, 马红, 欧晓娟, 尤红, 贾继东. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 14-16.
- [2] Ginés, P., Quintero, E., Arroyo, V., Terés, J., Bruguera, M., Rimola, A., Caballería, J., Rodés, J. and Rozman, C. (1987) Compensated Cirrhosis: Natural History and Prognostic Factors. *Hepatology*, 7, 122-128. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070124>
- [3] 朱龙川, 甘达凯, 胡青青, 熊墨龙. 第三代头孢菌素耐药的自发性细菌性腹膜炎发生的预测因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1501-1504.
- [4] Aljumah, A.A., Selayem, N.B., Al-Howti, S.Y., Dafallah, M., AlGhamdi, H., Mokhtar, H., *et al.* (2018) Clinical and Virological Outcomes of Entecavir Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: A Real Life Experience. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25, 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.09.014>
- [5] Singal, A.K., Salameh, H. and Kamath, P.S. (2014) Prevalence and In-Hospital Mortality Trends of Infections among Patients with Cirrhosis: A Nationwide Study of Hospitalized Patients in the United States. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40, 105-112. <https://doi.org/10.1111/apt.12797>
- [6] Tay, P.W.L., Xiao, J., Tan, D.J.H., Ng, C., Lye, Y.N., Lim, W.H., *et al.* (2021) An Epidemiological Meta-Analysis on the Worldwide Prevalence, Resistance, and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Frontiers in Medicine*, 8, Article ID: 693652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.693652>
- [7] Wang, Y. and Zhang, Q. (2018) Analysis of Risk Factors for Patients with Liver Cirrhosis Complicated with Sponta-

- neous Bacterial Peritonitis. *Iranian Journal of Public Health*, **47**, 1883-1890.
- [8] Marciano, S., Díaz, J.M., Dirchwolf, M. and Gadano, A. (2019) Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: Incidence, Outcomes, and Treatment Strategies. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, **11**, 13-22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>
- [9] 申红霞, 娄小平, 茆新伟, 郑晓, 杜文婷, 赵贝贝, 王文娟. 肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎危险因素的 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(12): 1903-1909.
- [10] 倪传斌, 陈武军. 80 例肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎高危因素分析[J]. 中国热带医学, 2013, 13(12): 1514-1516
- [11] 冯梦蝶. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎 27 例高危因素分析[J]. 海南医学, 2012, 23(13): 72-74.
- [12] Thomson, M.J., Tapper, E.B. and Lok, A.S. (2018) Dos and Don'ts in the Management of Cirrhosis: A View from the 21st Century. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 927-931. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0028-5>
- [13] Granito, A. and Bolondi, L. (2017) Non-Transplant Therapies for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh-Turcotte Class B Cirrhosis. *Lancet Oncology*, **18**, E101-E112. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30569-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30569-1)
- [14] 黎倍伶, 钟国涛, 陈金军. 自发性细菌性腹膜炎诊断和治疗现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2079-2081.
- [15] 邓媛, 廖毅. 慢性肝炎肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎相关危险因素分析[J]. 中国基层医药, 2011, 18(16): 2182-2183
- [16] Huang, C.H., Lin, C.Y., Sheen, I.S., Chen, W.-T., Lin, T.-N., Ho, Y.-P., et al. (2011) Recurrence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients Non Prophylactically Treated with Norfloxacin: Serum Albumin as an Easy but Reliable Predictive Factor. *Liver International*, **31**, 184-191. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02377.x>
- [17] Lee, S., Saxinger, L., Ma, M., Prado, V., Fernández, J., Kumar, D., et al. (2017) Bacterial Infections in Acute Variceal Hemorrhage Despite Antibiotics—A Multicenter Study of Predictors and Clinical Impact. *United European Gastroenterology Journal*, **5**, 1090-1099. <https://doi.org/10.1177/2050640617704564>
- [18] 武瑞, 刘春涛, 傅晓晴, 刘寿荣. 非选择性 β -受体阻滞剂对失代偿肝硬化患者循环及肾损伤的影响研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(25): 5-9.
- [19] Gyu, J.B., Cheul, L.W., Young, J.J., Jeong, S.W., Kim, Y.D., Cheon, G.J., et al. (2018) Follow-up Creatinine Level Is an Important Predictive Factor of In-Hospital Mortality in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e99. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e99>
- [20] Schrier, R.W., Arroyo, V., Bernardi, M., Epstein, M., Henriksen, J.H. and Rodés, J. (1998) Peripheral Arterial Vasodilation Hypothesis: A Proposal for the Initiation of Renal Sodium and Water Retention in Cirrhosis. *Hepatology*, **8**, 1151-1157. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080532>
- [21] Fasolato, S., Angeli, P., Dallagnese, L., Maresio, G., Zola, E., Mazza, E., et al. (2010) Renal Failure and Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis: Epidemiology and Clinical Features. *Hepatology*, **45**, 223-229. <https://doi.org/10.1002/hep.21443>
- [22] Follo, A., Llovet, J.M., Navasa, M., Planas, R., Forns, X., Francitorra, A., et al. (1994) Renal Impairment after Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Incidence, Clinical Course, Predictive Factors and Prognosis. *Hepatology*, **20**, 1495-1501. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200619>
- [23] Tandon, P. and Garcia-Tsao, G. (2011) Renal Dysfunction is the Most Important Independent Predictor of Mortality in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.038>
- [24] Imhann, F., Bonder, M.J., Vila, A.V., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L., et al. (2016) Proton Pump Inhibitors Affect the Gut Microbiome. *Gut*, **65**, 740-748. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310376>
- [25] Brandl, K. and Schnabl, B. (2015) Is Intestinal Inflammation Linking Dysbiosis to Gut Barrier Dysfunction during Liver Disease? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 1069-1076. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1057122>
- [26] Bajaj, J.S., Chatur, A., Andrew, F., White, M.B., Gavis, E., Heuman, D.M., et al. (2018) Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 1177-1186. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0085-9>
- [27] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **69**, 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- [28] Komolafe, O., Roberts, D., Freeman, S.C., Wilson, P., Sutton, A.J., Cooper, N.J., Pavlov, C.S., Milne, E.J., Hawkins, N., Cowlin, M., Thorburn, D., Davidson, B.R., Tsochatzis, E. and Gurusamy, K.S. (2020) Antibiotic Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis in People with Liver Cirrhosis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Data-*

- base of Systematic Reviews*, Article No. CD013125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013125.pub2>
- [29] Li, Y.-T., Yu, C.-B., Huang, J.-R., Qin, Z.-J. and Li, L.-J. (2015) Pathogen Profile and Drug Resistance Analysis of Spontaneous Peritonitis in Cirrhotic Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10409-10417. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10409>
- [30] Ding, X., Yu, Y.H., Chen, M., Wang, C., Kang, Y.F. and Lou, J.L. (2019) Causative Agents and Outcome of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: Community-Acquired versus Nosocomial Infections. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 463. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4102-4>
- [31] Campillo, B., Dupeyron, C. and Richardet, J.P. (2001) Epidemiology of Hospital-Acquired Infections in Cirrhotic Patients: Effect of Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Influence of Previous Antibiotic Therapy and Norfloxacin Prophylaxis. *Epidemiology & Infection*, **127**, 443-450. <https://doi.org/10.1017/S0950268801006288>
- [32] Fiore, M., Gentile, I., Maraolo, A.E., Leone, S., Simeon, V., Chiodini, P., et al. (2018) Are Third-Generation Cephalosporins Still the Empirical Antibiotic Treatment of Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 329-336. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001057>
- [33] Campillo, B., Dupeyron, C., Richardet, J.P., Mangeney, N. and Leluan, G. (1998) Epidemiology of Severe Hospital-Acquired Infections in Patients with Liver Cirrhosis: Effect of Long-Term Administration of Norfloxacin. *Clinical Infectious Diseases*, **26**, 1066-1070. <https://doi.org/10.1086/520273>
- [34] Lutz, P., Nischalke, H.D., Krämer, B., Goeser, F., Kaczmarek, D.J., Schlabe, S., et al. (2017) Antibiotic Resistance in Healthcare-Related and Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis. *European Journal of Clinical Investigation*, **47**, 44-52. <https://doi.org/10.1111/eci.12701>
- [35] Rostkowska, K.A., Szymanek-Pasternak, A. and Simon, K.A. (2018) Spontaneous Bacterial Peritonitis—Therapeutic Challenges in the Era of Increasing Drug Resistance of Bacteria. *Clinical & Experimental Hepatology*, **4**, 224-321. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.80123>
- [36] Piano, S., Fasolato, S., Salinas, F., Romano, A., Tonon, M., Morando, F., et al. (2016) The Empirical Antibiotic Treatment of Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis: Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Hepatology*, **63**, 1299-1309. <https://doi.org/10.1002/hep.27941>
- [37] Tariq, T., Irfan, F.B., Farishta, M., Dykstra, B., Sieloff, E.M. and Desai, A.P. (2019) Spontaneous Fungal Peritonitis: Micro-Organisms, Management and Mortality in Liver Cirrhosis—A Systematic Review. *World Journal of Hepatology*, **11**, 596-606. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i7.596>
- [38] Liang, S., Webb, T. and Li, Z. (2014) Probiotic Antigens Stimulate Hepatic Natural Killer T Cells. *Immunology*, **141**, 203-210. <https://doi.org/10.1111/imm.12180>
- [39] Macnaughtan, J., Figorilli, F., García-López, E., Lu, H., Jones, H., Sawhney, R., et al. (2020) A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota in Stable Cirrhotic Patients. *Nutrients*, **12**, Article No. 1651. <https://doi.org/10.3390/nu12061651>
- [40] Sánchez, E., Nieto, J.C., Vidal, S., Santiago, A., Martínez, X., Sancho, F.J., et al. (2017) Fermented Milk Containing *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 Reduces Bacterial Translocation in Rats Treated with Carbon Tetrachloride. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45712. <https://doi.org/10.1038/srep45712>
- [41] Pande, C., Kumar, A. and Sarin, S.K. (2012) Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the Prevention of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized-Controlled Trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **24**, 831-839. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283537d61>
- [42] Mücke, M.M., Mücke, V.T., Graf, C., et al. (2020) Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, Article No. e00223. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000223>
- [43] Ginès, P., Tito, L.V., Arroyo, V., Planas, R., Panés, J., Viver, J., et al. (1988) Randomized Comparative Study of Therapeutic Paracentesis with and without Intravenous Albumin in Cirrhosis. *Gastroenterology*, **94**, 1493-1502. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90691-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90691-9)
- [44] Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., Aldeguer, X., Planas, R., Ruiz-del-Arbol, L., et al. (1999) Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 403-409. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410603>
- [45] Shalaby, S.M., Baiomy, E.M., Abdelrahman, M.G., Sayed, M.M., Abdelhalim, R.M. and Amer, A.A. (2020) Assessment of Serum 25-Hydroxy Vitamin D in Cirrhotic Patients with and without Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). *QJM: An International Journal of Medicine*, **113**, hcaa052.015. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa052.015>
- [46] Philips, C.A., Pande, A., Shasthry, S.M., Jamwal, K.D., Khillan, V., Chandel, S.S., et al. (2016) Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis—A Pilot Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 600-602. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.029>

-
- [47] Bajaj, J.S., Salzman, N.H., Acharya, C., Sterling, R.K., White, M.B., Gavis, E.A., *et al.* (2019) Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*, **70**, 1690-1703. <https://doi.org/10.1002/hep.30690>
- [48] 徐元红, 宋传芳, 周志坚, 张杰, 庄彦华. 粪菌移植治疗肝硬化合并细菌性自发性腹膜炎的临床疗效[J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(1): 56-57+70.