

质子泵抑制剂与肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎发病相关性研究

吴义炜, 曾爱中*

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

摘要

自发性细菌性腹膜炎(SBP)是终末期肝病(ESLD)患者最常见的并发症之一, 增加了其短期死亡的风险。质子泵抑制剂(PPIs)是临床常用的抑酸药物, 多用于治疗反流性食管炎、消化性溃疡等临床疾病, 也被用于根除幽门螺杆菌的四联疗法。近年来, PPIs也有被应用于肝硬化失代偿期患者治疗方案的案例, 用于预防及治疗肝硬化患者并发的胃底-食管静脉曲张破裂出血, 因其良好的疗效而被越来越多地应用于肝硬化患者人群的长期治疗方案中。有文献表明, PPIs的不规范使用与肝硬化失代偿期患者发生SBP的风险具有相关性。本文就临床应用PPIs对肝硬化患者SBP发生和预后的不良影响进行综述, 并描述了PPIs可能诱导SBP发生的潜在机制, 旨在为临床上PPIs在肝硬化患者人群中的合理使用提供参考。

关键词

肝硬化, 自发性细菌性腹膜炎, 质子泵抑制剂, 菌群失调

Study on the Association between Proton Pump Inhibitor and Onset of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis

Yiwei Wu, Aizhong Zeng*

Infection Department, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 吴义炜, 曾爱中. 质子泵抑制剂与肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎发病相关性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2638-2645. DOI: 10.12677/acm.2026.162673

Abstract

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is one of the most common complications in patients with end-stage liver disease (ESLD), increasing the risk of short-term death. Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used in clinical acid suppression drugs, mostly used in the treatment of reflux esophagitis, peptic ulcer and other clinical diseases, but also used to eradicate *Helicobacter pylori* in quadruple therapy. In recent years, PPIs have also been used in the treatment of decompensated patients with liver cirrhosis. They are used to prevent and treat gastroesophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. Because of their good efficacy, PPIs are increasingly used in long-term treatment programs for patients with liver cirrhosis. There is literature showing that the irregular use of PPIs is associated with the risk of SBP in decompensated patients with liver cirrhosis. This article reviews the adverse effects of PPIs on SBP occurrence and prognosis in patients with cirrhosis, and describes the potential mechanisms of PPIs that may induce SBP, so as to provide a reference for rational clinical use of PPIs in patients with cirrhosis.

Keywords

Liver Cirrhosis, Spontaneous Bacterial Peritonitis, Proton Pump Inhibitors, Dysbacteriosis

Copyright © 2026 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

自发性细菌性腹膜炎(SBP)是指无明确原发腹腔感染来源的情况下,肝硬化患者在门静脉高压、低白蛋白血症、水钠潴留等多种病理因素影响下,胃肠道细菌通过通透性改变的胃肠黏膜而移位至腹腔内腹水中而发生感染的情况[1],故 SBP 相关的致病菌多为革兰氏阴性杆菌,如肠杆菌属等。SBP 的国际通用定义为腹水中多形核白细胞计数 ≥ 250 个细胞/ mm^3 , 伴或不伴腹水培养阳性[2]。SBP 是肝硬化患者最常见的并发症之一,且可导致其预后不良。另外,肝硬化患者因肝功能受损,也会导致机体的正常免疫功能下降,因此肝硬化患者除易发生 SBP 外,还常常并发胆道、肠道感染以及尿路感染等多部位的细菌性感染。

质子泵抑制剂(PPIs)是消化系统疾病中最常用的药物之一,在胃酸增多相关疾病中的疗效深受重视,因其对胃酸的抑制作用强,常用于治疗消化性溃疡、胃食管反流病以及幽门螺杆菌感染[3]。由于在目前的临床认知中 PPIs 的药物安全性相对高,因此超适应症使用 PPIs 的发生率高达 85% [4]-[6]。而在慢性肝病人群中,PPIs 也是经常被使用的一类药物。尽管肝硬化尚未被明确列为 PPIs 的药物适应症,但是在实际的临床诊疗过程中,PPIs 常被用于预防和治疗肝硬化所致的门脉高压性胃病出血、食管-胃底静脉曲张破裂出血、曲张静脉结扎术后溃疡等并发症。越来越多的证据表明,肝硬化患者中 PPIs 的不当使用可能会引起一些临床不良反应,包括自发性细菌性腹膜炎(SBP),甚至于肝性脑病(HE)的发生[5] [7] [8]。目前国内尚缺乏 PPIs 在肝硬化患者中合理应用的相应指南及用药规范。因此,本文旨在阐述肝硬化患者人群中 PPIs 与发生 SBP 之间的相关性,为临床合理使用 PPIs 提供参考。

2. 研究方法

通过 PubMed 以及知网进行了系统性的文献检索,主要检索的文献发表时间为 2010 年 1 月 1 日至

2025年12月31日, 关键词组合为: 质子泵抑制剂(或艾司奥美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑)和肝硬化(或肝功能失代偿)和自发性细菌性腹膜炎。参考文献包括中文文献及英文文献。

3. PPIs 与 SBP 发生的相关性

Y. W. Min 等人对韩国 1965 例失代偿性肝硬化患者进行了一项回顾性研究, 在倾向评分匹配分析后得出结论: 接受 PPIs 治疗的患者 SBP 发生率显著高于未接受 PPIs 治疗的患者(10.8% vs. 6.0%, $P < 0.05$) [8]。Loai Dahabra 和 Malek Kreidieh 等人的团队在 2022 年进行了一项回顾性队列研究, 在 107,750 例肝硬化患者中, 使用 PPIs 的患者 SBP 的发生率显著高于未使用 PPI 的患者(3.3% vs. 0.76%), 并在调整年龄、性别、种族、静脉曲张出血史等混杂因素后, 论证了在广泛肝硬化患者中, 使用 PPIs 是发生 SBP 相关风险的最强独立预测因子, 使风险增加超过 4 倍(校正比值比(aOR) = 4.248, 95% CI [3.830, 4.702], $P < 0.01$) [9]。另外, 张梦等人的一项单中心回顾性队列研究中, 共计纳入 680 位乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭患者, 在进行倾向评分匹配及多因素调整后, 使用 PPIs 与 SBP 发生率之间的关联具有统计学意义, 但风险强度有所降低($aOR = 2.094$, 95% CI [1.306, 3.358], $P < 0.01$) [10]。

Gitte Dam 等人的一项多中心前瞻性研究也表明, PPIs 治疗是失代偿期肝硬化患者发生 SBP 的独立风险因素(校正风险比(aHR) = 1.72, 95% CI [1.10, 2.69]) [11]。2018 年, Abdel-Naser Elzouki 等人的一项研究表明, 肝硬化患者中 PPI 使用组的 SBP 发生率显著高于非使用组(25.7% vs. 10.5%, $P < 0.01$); 在年龄 > 60 岁的 PPI 使用者中, SBP 发生率为 32.8%, 非使用者为 6.9% ($P < 0.05$)。另外在研究中发现, PPI 使用 ($OR = 2.149$, 95% CI [1.124, 6.188], $P < 0.05$) 与年龄 > 60 岁 ($OR = 1.246$, 95% CI [1.021, 8.486], $P < 0.05$) 均为肝硬化患者发生 SBP 及其他感染的独立预测因素 [12]。

然而, 也有部分文献报告了 PPIs 治疗对 SBP 发生率影响具有不确定性。2025 年, Morgan Thomas 等人的团队进行过一项回顾性研究, 在 81 例肝硬化患者中共有 19 例发生 SBP, 其中 PPIs 组的 SBP 发生率与非 PPIs 组之间的差异不具有统计学意义(33.3% vs. 20.5%, $P > 0.05$) [13]。

以上相关研究得出的不一致的结论反映了不同研究者在研究中控制混杂因素的异质性。在针对使用 PPIs 与肝硬化患者 SBP 发生相关的研究中, 研究数据经常受到原发疾病严重程度(MELD 评分)、PPI 使用指征等因素的干扰。在肝硬化患者中, MELD 评分越高代表肝功能越差, 门脉高压情况越重, 以及免疫功能障碍越严重。因此, MELD 评分高的肝硬化患者更常出现难以控制的腹水, 且这类患者本身肠道细菌移位风险呈指数上升, 相较于其他的肝硬化患者更容易发生 SBP。同时, MELD 评分高的患者更常出现食管-胃底静脉曲张等并发症, 为预防或治疗消化道出血、处理腹水或门脉高压性胃病导致的腹胀症状, 这类患者往往更高频地使用 PPIs。因此, 如果研究者在数据分析中未充分校正 MELD 评分, 使用 PPIs 与 SBP 发生风险之间的关联容易出现残余混淆。一些早期或样本量小的研究仅校正了年龄、性别或 Child-Pugh 分级, 未能充分控制疾病严重程度这一混杂因素, 结论中可能高估了 PPIs 在肝硬化患者中发生 SBP 的风险, 而在一些校正混杂因素更严谨的研究中, 其效应值(如校正风险比 aHR)往往会显著衰减甚至不显著。

PPI 使用指征对研究结论的影响可能是相关研究最关键的异质性来源。对于治疗性使用 PPIs 的肝硬化患者(如合并急性静脉曲张出血)来说, 他们正处于肝硬化失代偿期, 其发生 SBP 的风险本身就会急剧升高, 将此类患者与未使用 PPIs 且肝功能代偿的肝硬化患者相关数据进行统计学分析时, 会导致指征混杂。对于预防性使用 PPIs 的肝硬化患者(如用于预防静脉曲张再出血)来说, 这些患者是消化道出血的高危人群, 且这类患者的门脉压力通常更高, 腹水及 SBP 的发生风险也高于其他肝硬化患者。因此, 如果研究者未区分 PPIs 使用的指征区别, 将以上所有患者都归类为 PPIs 使用者, 那么该群体内部就包含了从极高危到中低危的广泛风险谱, 使得其与非 PPIs 使用者的统计分析结果难以解读。因此, PPIs 治疗

对于 SBP 的发生是否相关仍需进一步严格控制混杂因素后进行研究, 需精细化暴露指征评估、严格匹配分层分析, 并充分考虑时间动态性等因素。

3.1. PPIs 的剂量对肝硬化患者发生 SBP 的影响

大部分研究认为, PPIs 的剂量对于 SBP 的发生并无显著影响。Y. W. Min 等人根据肝硬化患者使用 PPIs 的情况分为标准剂量与半剂量两组, 得出结论: PPIs 的剂量不是 SBP 发生的独立风险因素($HR = 2.184, 95\% CI [0.935, 5.103], P > 0.05$) [8]。在 Melissa Ratelle 团队进行的一项回顾性研究中, 研究者发现每日双剂量使用 PPIs 的患者, 其发生 SBP 的概率与未发生 SBP 组间差异并无统计学意义(19% vs. 33%, $P > 0.05$) [14]。此外, Tammo L. Tergast 等人通过对 613 例肝硬化腹水患者使用 PPIs 剂量对 SBP 发生率的影响进行研究, 结果提示: 服用高剂量(>40 mg/天)和低剂量(10~40 mg/天) PPIs 的患者发生 SBP 的风险没有显著差异(48.8% vs. 60.4%, $P \geq 0.05$) [15]。

以上研究表明 PPIs 暴露与肝硬化患者发生 SBP 之间不存在剂量依赖关系。PPIs 通过改变胃内 pH 值, 使上消化道来源的细菌杀灭减少, 导致肠道菌群结构变化, 破坏肠道的微生态环境, 并导致肠道屏障功能受损, 这种对菌群杀灭减弱的作用在早期使用 PPIs 的时候便开始出现, 即低剂量的 PPIs 即可充分抑制胃酸分泌导致肠道细菌过度生长, 因此剂量变化不是影响肝硬化患者肠道菌群失调以致于发生 SBP 的必要因素。

3.2. PPIs 的使用时长对肝硬化患者发生 SBP 的影响

在关于 PPIs 使用时长与肝硬化患者发生 SBP 之间关系的相关研究中, Shy-Shin Chang 等人认为, 肝硬化患者使用 PPIs 的疗程越长, 其发生 SBP 的风险显著增加, 从短期疗程组(<7 天)到中期疗程组(7~30 天)再到长期疗程组(>30 天), 肝硬化患者发生 SBP 的风险呈现逐渐增加的趋势($RR = 1.24, 95\% CI [1.09, 1.41], P < 0.01$)。此外, 研究者认为使用 PPIs 的疗程每增加 1 天可能使 SBP 发生的风险增加 0.5% ($RR = 1.005, 95\% CI [1.0, 1.009], P < 0.05$) [16]。Kuang-Wei Huang 的团队对 1870 例使用 PPIs 的晚期失代偿性肝硬化患者进行研究, 将其分为不同疗程的三个组, 分别为 ≤ 90 天组、91~180 天组、>180 天组, 其中>180 天组与对照组相比, 发生 SBP 的风险差异具有统计学意义($aHR = 2.28, 95\% CI [1.37, 3.78], P < 0.05$) [17]。Eun Jung Choi 等人统计了 176 例肝硬化患者中 SBP 组与非 SBP 组使用 PPIs 的平均时长(105.5 ± 105.7 天 vs. 28.1 ± 14.3 天)与中位数(91.0 天 vs. 28.5 天), 研究者认为 SBP 组的 PPIs 使用时长明显长于非 SBP 组 ($P > 0.05$), 虽然两组间的差异不具有统计学意义, 但研究团队认为该值处于边缘显著水平, 因此他们倾向于认为更长的 PPI 使用时间可能与 SBP 风险增加相关[18]。但仍需进一步扩大样本量以获取更具说服力的统计学依据。

也有部分研究认为 PPIs 的疗程与 SBP 发生率之间并无明确相关性。Rubén Terg 等人根据 PPIs 使用时长将患者分为三组, 分别为<2 周(26.6%)、2~4 周(22.8%)以及>4 周(23.1%), 研究者认为三组之间的 SBP 发生率无统计学差异, 即 PPIs 的疗程长短并不影响肝硬化患者 SBP 的发生率[19]。

上述研究表明, PPIs 使用时间对 SBP 发生率的影响存在争议, 这可能是由于不同类型的 PPIs 具有不同的维持剂量。因此, 需要在规定等效剂量的条件下再深入研究不同 PPIs 与肝硬化患者 SBP 发生率的相关性。

3.3. PPIs 的类型对肝硬化患者发生 SBP 的影响

关于 PPIs 类型与 SBP 发生或预后相关性的研究十分有限。洪忠兴等人的团队在中国台湾的大型数据库中筛选出 858 例口服 PPIs 的肝硬化合并 SBP 患者, 经过 1:2 倾向评分匹配后, 共有 1716 例未使用 PPIs 的患者成为对照组。在 30 天死亡率方面, 研究者发现仅有泮托拉唑具有显著保护作用($HR = 0.671,$

95% CI [0.483, 0.931], $P < 0.05$); 其他类型的 PPIs 均未显著增加 30 天死亡率。此外, 使用艾司奥美拉唑 ($HR = 1.568$, 95% CI [1.198, 2.053], $P < 0.01$) 以及兰索拉唑 ($HR = 1.474$, 95% CI [1.082, 2.008], $P < 0.05$) 的 SBP 患者 30 天至 90 天死亡风险较其他类型 PPIs 更高。在不同类型的 PPIs 中, 仅有艾司奥美拉唑显著增加了肝硬化合并 SBP 患者的 90 天至 1 年死亡风险 ($HR = 1.447$, 95% CI [1.119, 1.872], $P < 0.01$) [20]。

然而, 张梦团队研究认为, PPIs 的类型与发生 SBP 的风险并无显著统计学关联。研究者将所有 PPIs 使用者根据其 MELD 评分分为三个亚组, 在每个亚组内比较使用不同单药 PPIs (奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑) 的患者发生 SBP 的概率是否存在差异, 结论得出在三个亚组内分别比较不同的单药 PPI 类型与 SBP 的发生率并无显著差异 (P 均 > 0.05) [10]。PPIs 类型与肝硬化患者发生 SBP 之间的关系尚不明确, 还需要大量的流行病学研究才能得出结论。

由于上述文献提到艾司奥美拉唑可能会增加肝硬化合并 SBP 患者的中期及长期死亡风险, 因此医务工作者在临床用药实践中需尽量避免将艾司奥美拉唑应用于肝硬化患者, 若在不得不使用艾司奥美拉唑的情况下, 也应尽可能缩短使用时长。

4. PPIs 治疗增加 SBP 发生风险的潜在机制

SBP 在肝硬化患者中的主要致病机制是胃肠屏障功能受损、肠道动力与功能改变、肠道菌群失调以至于小肠细菌过度生长 (SIBO), 导致致病细菌移位, 经门静脉或淋巴管进入体循环, 随后定植于腹水中, 从而引发 SBP [21]。胃酸是抵御经口摄入病原体的第一道化学屏障, 具有强力杀菌效果, 可以杀死各种细菌、真菌和寄生虫, 并与唾液亚硝酸盐协同作用, 在低 pH 值下生成高反应性氮, 这种物质也具有快速杀菌效果, 甚至能杀死耐酸生物, 而 PPIs 的强力抑酸效果会增加胃 pH 值, 因此口腔和上消化道来源的微生物 (如链球菌属、肠杆菌属) 更容易存活并下行至肠道, 导致肠道微生态环境改变 [22] [23]。同时, PPIs 也可通过非 pH 依赖性机制延缓胃排空和小肠转运时间, 导致胃肠内容物淤滞, 为细菌过度生长创造条件 [24] [25]。肠道生态失调会促进 SIBO 的进展, 使致病微生物群数量增加, 竞争性减少肠道定植菌群的数量。

肝硬化患者本身因肝功能障碍和门静脉高压导致肠道黏膜水肿、肠黏膜通透性增加, PPIs 诱导的菌群失调和 SIBO 会进一步加剧对胃肠黏膜的损伤, 导致 SBP 发生的风险增加 [26]-[28]。Jacobs 等人对 150 名志愿者进行十二指肠抽吸及微生物培养, 研究结果表明, 在较低细菌阈值 ($\geq 10^3$ CFU/mL) 下, PPIs 治疗对 SIBO 影响显著 ($OR = 2.72$, $P < 0.01$) [29]。Lucio Lombardo 等人研究发现, PPIs 使用时间越长, SIBO 发生率越高, 服用 PPIs 超过 13 个月或更长时间的个体比服用 PPIs 小于 12 个月的个体有更高的 SIBO 发生率 ($OR = 11$, 95% CI [5.5, 21.8], $P < 0.01$) [30]。以上研究均表明, 使用 PPIs 可使 SIBO 发生风险增加, 而使用肠道益生菌可以减少 SIBO 的发生 [31], 进而减少 SBP 的发生风险。卢世云等人研究了肠道益生菌对 SBP 的预防效果以及其对肝功能的影响, 他们将 60 例肝硬化失代偿期患者分为益生菌组 (包括双歧杆菌乳杆菌、长双歧杆菌活菌、保加利亚乳杆菌活菌、嗜热链球菌活菌) 和对照组, 结果显示益生菌组的 SBP 发生率低于对照组 (13.33% vs. 26.67%, $P < 0.05$), 且肝功能指标也明显优于对照组, 提示益生菌对肝硬化患者 SBP 的预防及病情的改善有效 [32]。

PPIs 也可直接影响机体免疫, 通过抑制免疫功能导致机体容易发生细菌感染。PPIs 能通过抑制氢离子泵减慢炎症细胞中活性氧物质的释放, 直接抑制中性粒细胞和单核细胞的氧化爆发功能, 这是免疫细胞杀灭细菌的关键机制 [21] [33]; PPIs 也可通过抑制白细胞介素 8 (IL-8) 的产生, 降低炎症细胞的趋化和招募功能 [17] [33], PPIs 还可抑制编写肿瘤坏死因子 α 的 RNA 表达, 从而减少细胞炎症因子的产生 [34], 以上均为 PPIs 直接抑制机体免疫的相关机制。

此外, PPIs 可导致肠道固有微生物发酵产物丁酸盐水平降低, 从而抑制结肠调控 T 细胞 (Treg 细胞)

的分化[35]; 以及抑制粘连分子的表达, 从而减弱中性粒细胞对上皮细胞的附着作用[36]而间接抑制机体免疫功能。在肝硬化患者普遍存在免疫功能低下的背景下, PPIs 的这种免疫抑制作用进一步削弱了机体在肠道局部和全身清除入侵细菌的能力。

5. PPIs 在肝硬化患者中的应用建议

近年来, PPIs 治疗的安全性越来越受到关注, 单一类型 PPIs 的注射剂用量占比变化幅度最高可达 18.40%, 奥美拉唑、艾司奥美拉唑、艾普拉唑和雷贝拉唑用量占比增加, 而泮托拉唑和兰索拉唑用量占比显著减少[37]。医院住院患者中 PPIs 不合理用药率高达 44.52% [38]。且前文提到 PPIs 治疗可能会使 SBP 的发生风险增加, 因此即使对于有明确适应症的肝硬化患者, 也应谨慎使用 PPIs。

PPIs 应在短期内以最低有效剂量使用为宜, 长期使用 PPIs 或可增加原发疾病并发症的发生率。对于肝硬化患者使用 PPIs 的治疗建议有: 1) 对于无明确适应症的患者, 尤其是老年患者, 应尽量避免使用 PPIs 治疗; 2) 推荐使用相对安全的泮托拉唑, 不推荐在肝硬化患者中使用艾司奥美拉唑[20]; 3) 若需要长期使用 PPIs 的患者, 需要定期就诊随访并重新评估用药方案, 必要时停药; 4) 在 PPIs 治疗期间, 推荐同时服用益生菌或乳果糖, 以改善肠道屏障功能, 抵抗致病菌内毒素的侵袭[32] [39]。

参考文献

- [1] Tsai, M.C., Chang, K.C., Yen, Y.H., Wu, C., Lin, M. and Hu, T. (2020) Comparison of Tenofovir and Entecavir in the Development of Acute Kidney Injury in Cirrhotic Chronic Hepatitis B Patients with Refractory Ascites. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 208-213. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001711>
- [2] Dever, J.B. and Sheikh, M.Y. (2015) Review Article: Spontaneous Bacterial Peritonitis—Bacteriology, Diagnosis, Treatment, Risk Factors and Prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **41**, 1116-1131. <https://doi.org/10.1111/apt.13172>
- [3] Pang, S.H. and Graham, D.Y. (2010) Review: A Clinical Guide to Using Intravenous Proton-Pump Inhibitors in Reflux and Peptic Ulcers. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **3**, 11-22. <https://doi.org/10.1177/1756283x09352095>
- [4] Singh, A., Cresci, G.A. and Kirby, D.F. (2018) Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*, **33**, 614-624. <https://doi.org/10.1002/ncp.10181>
- [5] Yu, T., Tang, Y., Jiang, L., Zheng, Y., Xiong, W. and Lin, L. (2016) Proton Pump Inhibitor Therapy and Its Association with Spontaneous Bacterial Peritonitis Incidence and Mortality: A Meta-Analysis. *Digestive and Liver Disease*, **48**, 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.009>
- [6] Mandorfer, M., Bota, S., Schwabl, P., Bucsiacs, T., Pfisterer, N., Summereder, C., et al. (2014) Proton Pump Inhibitor Intake Neither Predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis or Other Infections nor Increases Mortality in Patients with Cirrhosis and Ascites. *PLOS ONE*, **9**, e110503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110503>
- [7] Trikudanathan, G., Israel, J., Cappa, J. and O'Sullivan, D.M. (2011) Association between Proton Pump Inhibitors and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, **65**, 674-678. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x>
- [8] Min, Y.W., Lim, K.S., Min, B., Gwak, G., Paik, Y.H., Choi, M.S., et al. (2014) Proton Pump Inhibitor Use Significantly Increases the Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in 1965 Patients with Cirrhosis and Ascites: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **40**, 695-704. <https://doi.org/10.1111/apt.12875>
- [9] Dahabra, L., Kreidich, M., Abureesh, M., Abou Yassine, A. and Deeb, L. (2022) Proton Pump Inhibitors Use and Increased Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Gastroenterology Research*, **15**, 180-187. <https://doi.org/10.14740/gr1545>
- [10] Zhang, M., Xu, X., Liu, W., Zhang, Z., Cheng, Q., Yang, Z., et al. (2021) Proton Pump Inhibitor Therapy Increases the Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Advances in Therapy*, **38**, 4675-4694. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01844-1>
- [11] Dam, G., Vilstrup, H., Watson, H. and Jepsen, P. (2016) Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis with Ascites. *Hepatology*, **64**, 1265-1272. <https://doi.org/10.1002/hep.28737>
- [12] Elzouki, A., Neffati, N., Rasoul, F.A., Abdallah, A., Othman, M. and Waness, A. (2018) Increased Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients Using Proton Pump Inhibitors. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*, **26**,

- 83-89. <https://doi.org/10.1159/000487963>
- [13] Thomas, M., Lanier, C. and Covert, K. (2025) Proton Pump Inhibitor Use in Patients with Cirrhosis and Its Association with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Pharmacy Technology*.
- [14] Ratelle, M., Perreault, S., Villeneuve, J. and Tremblay, L. (2014) Association between Proton Pump Inhibitor Use and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 330-334. <https://doi.org/10.1155/2014/751921>
- [15] Tergast, T.L., Wranke, A., Laser, H., Gerbel, S., Manns, M.P., Cornberg, M., *et al.* (2018) Dose-Dependent Impact of Proton Pump Inhibitors on the Clinical Course of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Liver International*, **38**, 1602-1613. <https://doi.org/10.1111/liv.13862>
- [16] Chang, S., Lai, C., Lee, M.G., Lee, Y., Tsai, Y., Hsu, W., *et al.* (2015) Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis Associated with Gastric Acid Suppression. *Medicine*, **94**, e944. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000944>
- [17] Huang, K., Kuan, Y., Luo, J., Lin, C., Liang, J. and Kao, C. (2016) Impact of Long-Term Gastric Acid Suppression on Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Advanced Decompensated Liver Cirrhosis. *European Journal of Internal Medicine*, **32**, 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.04.016>
- [18] Choi, E.J., Lee, H.J., Kim, K.O., Lee, S.H., Eun, J.R., Jang, B.I., *et al.* (2011) Association between Acid Suppressive Therapy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **46**, 616-620. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.551891>
- [19] Terg, R., Casciato, P., Garbe, C., Cartier, M., Stieben, T., Mendizabal, M., *et al.* (2015) Proton Pump Inhibitor Therapy Does Not Increase the Incidence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: A Multicenter Prospective Study. *Journal of Hepatology*, **62**, 1056-1060. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.036>
- [20] Hung, T.H., Tseng, C.W., Lee, H.F., Tsai, C.C. and Tsai, C.C. (2018) Effect of Proton Pump Inhibitors on Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Annals of Hepatology*, **17**, 933-939. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7193>
- [21] El-Azab, G. (2024) Proton Pump Inhibitors in Patients with Cirrhosis: Pharmacokinetics, Benefits and Drawbacks. *Current Gastroenterology Reports*, **26**, 323-334. <https://doi.org/10.1007/s11894-024-00943-7>
- [22] 邢帆. 质子泵抑制剂长期应用的风险评估[C]//中国生命关怀协会. 关爱生命大讲堂之生命关怀与智慧康养系列学术研讨会论文集(下)——高血压与主动脉疾病专题. 上海: 上海交通大学出版社有限公司, 2025: 464-466.
- [23] 段凯悦, 张小亮, 张浩军. 医院感染风险中的药物性危险因素研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(9): 1333-1338.
- [24] 田春艳. 糖尿病患者质子泵抑制剂药物治疗研究综述[J]. 中国医药科学, 2020, 10(4): 34-36.
- [25] Knez, E., Kadac-Czapska, K. and Grembecka, M. (2024) The Importance of Food Quality, Gut Motility, and Microbiome in SIBO Development and Treatment. *Nutrition*, **124**, Article ID: 112464. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112464>
- [26] Kwon, J.H., Koh, S., Kim, W., Jung, Y.J., Kim, J.W., Kim, B.G., *et al.* (2014) Mortality Associated with Proton Pump Inhibitors in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 775-781. <https://doi.org/10.1111/jgh.12426>
- [27] Janka, T., Tornai, T., Borbély, B., Tornai, D., Altorjay, I., Papp, M., *et al.* (2020) Deleterious Effect of Proton Pump Inhibitors on the Disease Course of Cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 257-264. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001499>
- [28] Bajaj, J.S., Acharya, C., Fagan, A., 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>
- [29] Jacobs, C., Coss Adame, E., Attaluri, A., Valetin, J. and Rao, S.S.C. (2013) Dysmotility and Proton Pump Inhibitor Use Are Independent Risk Factors for Small Intestinal Bacterial and/or Fungal Overgrowth. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **37**, 1103-1111. <https://doi.org/10.1111/apt.12304>
- [30] Lombardo, L., Foti, M., Ruggia, O. and Chiecchio, A. (2010) Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth during Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 504-508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>
- [31] Mustafa, F., Noor, R., Murtaza, A., Kanwal, W., Kanwal, F., Kaleem, T., *et al.* (2025) Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)—Prevention and Therapeutic Role of Nutrition, Prebiotics, Probiotics, and Prokinetics. *Current Pharmaceutical Design*, **31**, 3354-3364. <https://doi.org/10.2174/0113816128373584250407134451>
- [32] 卢世云, 潘秀珍. 益生菌对肝硬化自发性腹膜炎的预防及对肝功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1181-1184.
- [33] O'Leary, J.G., Reddy, K.R., Wong, F., Kamath, P.S., Patton, H.M., Biggins, S.W., *et al.* (2015) Long-Term Use of Antibiotics and Proton Pump Inhibitors Predict Development of Infections in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology*

-
- and Hepatology*, **13**, 753-759.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.060>
- [34] 赵媛. 质子泵抑制剂对慢性肝病患者肠道微生态的影响[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(3): 214-215.
- [35] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., *et al.* (2013) Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature*, **504**, 446-450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [36] de Alwis, N., Fato, B.R., Beard, S., Binder, N.K., Kaitu'u-Lino, T.J., Onda, K., *et al.* (2022) Assessment of the Proton Pump Inhibitor, Esomeprazole Magnesium Hydrate and Trihydrate, on Pathophysiological Markers of Preeclampsia in Preclinical Human Models of Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 9533. <https://doi.org/10.3390/ijms23179533>
- [37] 张倩倩, 赵亮, 刘云娇, 等. 2018-2022 年全国医药信息网样本医院质子泵抑制剂使用情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(8): 1003-1006.
- [38] 王宗孝, 郑志强, 郑琴, 等. 某综合性三级甲等医院住院患者质子泵抑制剂的应用分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(4): 1-3.
- [39] Horvath, A., Leber, B., Schmerboeck, B., Tawdrous, M., Zettel, G., Hartl, A., *et al.* (2016) Randomised Clinical Trial: The Effects of a Multispecies Probiotic vs. Placebo on Innate Immune Function, Bacterial Translocation and Gut Permeability in Patients with Cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 926-935. <https://doi.org/10.1111/apt.13788>