

# 益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状

谢凤梅, 张海蓉

## ■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)根据病情轻重可以分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)两大类。MAP预后较好, 而SAP临床经过凶险, 病死率极高。感染和菌血症是引起SAP患者死亡的主要原因, 预防性应用抗生素并不能减少SAP患者感染性并发症的发生率和死亡率, 因此世界卫生组织提倡益生菌治疗。目前, 益生菌治疗重症急性胰腺炎还存有争议。

## ■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

谢凤梅, 张海蓉, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

谢凤梅, 在读硕士, 主要从事重症急性胰腺炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由谢凤梅完成; 张海蓉审校。

通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. zhr919@sina.com  
电话: 0871-65316883

收稿日期: 2014-05-20 修回日期: 2014-06-13

接受日期: 2014-06-22 在线出版日期: 2014-08-08

## Probiotics in treatment of severe acute pancreatitis

Feng-Mei Xie, Hai-Rong Zhang

Feng-Mei Xie, Hai-Rong Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China  
Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com

Received: 2014-05-20 Revised: 2014-06-13

Accepted: 2014-06-22 Published online: 2014-08-08

## Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a life-threatening condition characterized by high mortality, with infection and bacteremia being major causes of death. Prophylactic antibiotic administration failed to show any favorable effect on the incidence of infectious complications in SAP patients. Consequently, microorganism intervention is recommended by World Health Organization (WHO). Probiotics improve the prognosis of SAP patients by promoting gastrointestinal peristalsis, modulating the content of gut microbiota, maintaining the integrity of the gut barrier, modulating the immune response by the gut-associated immune system and reducing the damage to the pancreas, lung and liver. It has been demonstrated that probiotics in combination with immunonutrition could improve the prognosis of SAP patients. However, the use of probiotics in SAP remains controversial currently.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Probiotics

Xie FM, Zhang HR. Probiotics in treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3232-3238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3232.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3232>

## 摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 病死率高, 严重威胁患者的生命安全。感染和菌血症是SAP患者主要的死因。预防性应用抗生素并不能减少SAP患者感染性并发症的发生率, 因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提倡益生菌治疗。益生菌通过促进肠道动力、抑制肠道致病菌过度生长、保护肠黏膜的屏障功能、调节肠道免疫功能及减轻胰腺、肺、肝损伤来改善SAP患者的预后。近年研究表明益生菌联合免疫营养能改善SAP患者的预后。目前, 益生菌应用于SAP还存有争议。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 益生菌

**核心提示:** 益生菌通过促进肠道动力、抑制肠道致病菌过度生长、保护肠黏膜的屏障功能、调节肠道免疫功能及减轻胰腺、肺、肝损伤来改善重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的预后, 降低病死率。近年研究表明益生菌联合免疫营养能改善SAP患者的预后。

谢凤梅, 张海蓉. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22(22): 3232-3238 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3232.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3232>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。AP根据病情轻重可以分为轻症急性胰腺炎

(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)两大类<sup>[1]</sup>. MAP预后较好, 而SAP临床经过凶险, 病死率较高, 为36%-50%, 如后期合并感染则病死率极高<sup>[2]</sup>. 感染和菌血症是引起SAP患者死亡的主要原因, 预防性应用抗生素并不能减少SAP患者感染性并发症的发生率和死亡率, 因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提倡益生菌治疗. 目前, 益生菌治疗重症急性胰腺炎还存有争议<sup>[3-5]</sup>. 本文就益生菌对SAP的作用机制和益生菌应用于SAP的相关研究作综述, 以期指导后续的动物实验和临床研究, 恰当地应用益生菌, 改善SAP的预后, 降低病死率.

## 1 益生菌应用于SAP

SAP有两个死亡高峰, 第1个多发生在病程第1 wk, 是由全身炎症反应综合征(system inflammatory reactive syndrome, SIRS)引起多器官功能障碍. 而第2个多发生在病程的1-3 wk, 是由感染和菌血症引起. 其中第2个高峰占病死率的89%<sup>[6]</sup>.

既然感染和菌血症是SAP主要的死因, 那么能否应用抗生素呢? 学者们做了很多研究, 遗憾的是研究结果并没有给SAP患者带来福音. 大量预防性应用抗生素的Meta分析<sup>[7-10]</sup>结果提示, 预防性应用抗生素并未减少患者的胰腺坏死感染率、手术干预率和死亡率. 而治疗性应用抗生素则是必须的, SAP患者中任何形式的感染均为抗生素治疗的指征, 以阻断病原菌在局部及血行扩散, 减少晚期并发症的发生<sup>[11]</sup>. 预防性应用抗生素对SAP患者并没有产生积极的影响. 而且大量长期的抗生素应用易导致细菌的抗药性及真菌的过度生长. WHO倡导微生物干预治疗: 非病原体微生物(如益生菌)抑制病原体<sup>[12]</sup>. 近年来, 益生菌能否降低SAP感染性并发症的发生率及改善SAP患者的预后已成为临床研究的热点之一, 迄今尚存有争议.

益生菌的概念是Fuller<sup>[13]</sup>于1989年首次提出: 指食物中能改善肠内菌群平衡, 从而对宿主健康发挥有益作用的活微生物. 此后, 欧洲国际生命科学协会<sup>[14,15]</sup>和联合国粮食农业组织/WHO<sup>[16]</sup>对益生菌的概念进行扩展, 最后将益生菌定义为: “当宿主摄入足够量的时候, 能产生超过固有基础营养价值的有益作用的活菌制剂”.

目前, 临床上常用的益生菌包括: 乳酸菌、双歧杆菌、大肠杆菌、链球菌、乳酸乳球菌和一些肠球菌, 唯一使用的酵母是非致病性的鲍

氏酵母菌<sup>[17]</sup>. 而绝大部分的益生菌是乳酸菌和双歧杆菌<sup>[18]</sup>.

## 2 益生菌对SAP的作用机制

2.1 对SAP时肠道3个改变的作用机制 SAP患者的肠道发生以下3个改变<sup>[19]</sup>: (1)肠腔内, 主要是肠道动力障碍和肠道菌群过度生长; (2)肠上皮, 主要是肠黏膜屏障功能破坏导致通透性增加; (3)肠道免疫系统失调, 主要是促炎与抗炎调节功能紊乱. 这3个因素导致肠道衰竭, 进一步出现肠道菌群移位, 不但引起胰腺坏死组织感染, 还可使肠源性内毒素及细菌进入体循环, 引起菌血症, 诱发和加重多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS). Besselink等<sup>[20]</sup>研究发现, SAP患者肠道内的细菌和内毒素可通过肠道的淋巴和门脉系统到达胰腺, 导致胰腺坏死组织感染, 此外, 移位的肠道细菌可激活免疫系统, 激活的单核细胞和巨噬细胞可释放大量细胞因子和炎性介质, 进一步加重对人体的损伤. 肠道改变引起肠道细菌移位, 进一步引起感染和菌血症, 导致患者死亡. 因此保护肠道的黏膜屏障功能, 预防肠道细菌移位对改善SAP患者的预后至关重要.

2.1.1 对肠腔的作用机制: (1)产酸, 降低肠道内的pH值, 削弱病原菌的生存能力和毒性<sup>[21]</sup>; (2)产生细菌素和抗菌物质, 抑制致病菌的生长. 唾液乳杆菌(1999年从人类肠道分离出来的益生菌)能产生细菌素ABP-118, 而细菌素ABP-118是一个广谱的抗菌剂. 他能抑制很多致病菌, 包括杆菌、李斯特菌属、肠球菌和葡萄球菌<sup>[22]</sup>; (3)竞争肠上皮细胞上的结合位点, 抑制致病菌的定植和生长. Sherman等<sup>[23]</sup>发现不同的益生菌在肠道内形成一个屏障, 减少宿主肠上皮细胞对病原菌的应答. *L. rhamnosus*和*L. acidophilus*(益生菌)能黏附在宿主的肠上皮细胞上, 调节上皮细胞对病原菌应答的信号转导, 减少大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)O157:H7和*E. coli* E2348/69(致病菌)与宿主细胞的黏附. 黏蛋白是一类复杂的糖蛋白, 他附着在肠上皮细胞的表面, 通过减少有害因素接触肠上皮细胞而保护肠黏膜. 黏蛋白3(mucin 3, MUC3)是一类小肠黏蛋白. 附着在小肠上皮细胞上的乳酸菌可以增加MUC3的表达. Mack等<sup>[24]</sup>通过动物实验发现, 益生菌通过MUC3细胞外分泌物诱导MUC3基因的转录和翻译, 增加黏蛋白保护肠黏膜; (4)改变肠道微生态, 抑制潜在致病菌的过度生长和

### ■研发前沿

目前, 益生菌应用于SAP研究的热点和重点是: 是否能降低感染性并发症的发生率, 降低病死率. 亟待研究的问题有: 何种益生菌是有效的、混合菌株是否比单菌株更有效、何时给益生菌、益生菌的疗程应该多久、免疫微生态营养是否是一种有效的治疗SAP的手段等.

## ■相关报道

Morrow等比较全面地综述了PROPATRIA研究所带来的问题, 现在益生菌研究面临的问题及有关益生菌安全问题的各种观点.

移位. van Minnen等<sup>[25]</sup>将诱导的AP大鼠随机分为对照组、安慰剂组、益生菌组, 结果益生菌能减少十二指肠潜在致病菌的过度生长. 减少肠道细菌移位到肠外, 包括胰腺. 益生菌组的健康评分较安慰剂组高, 后期( $\geq 48$  h)病死率较安慰剂组降低了27%.

**2.1.2 对肠上皮的作用机制:** 减少肠上皮细胞凋亡, 减少肠黏膜的通透性, 预防氧化应激. Sahin等<sup>[26]</sup>将大鼠分为对照组、急性坏死性胰腺炎组、急性坏死性胰腺炎+益生菌治疗组, 结果发现鲍氏酵母菌(*Saccharomyces Boulardii*)能够有效降低脱落的肠上皮细胞DNA的损伤, 减少肠上皮细胞凋亡, 从而减少细菌移位. 在AP中, 氧化应激导致肠道屏障功能衰竭. Lutgendorff等<sup>[27]</sup>在动物实验中发现, 诱导的AP大鼠模型的肠道屏障功能衰竭是以肠上皮细胞凋亡、紧密连接蛋白的改变、脂质过氧化反应为特征. 而益生菌能减少通透性的增加、细胞凋亡、脂质过氧化反应. 益生菌不仅预防谷胱甘肽的减少, 还增加谷胱甘肽的生物合成. 在益生菌预处理组中谷氨酰-半胱氨酸-连接酶(谷胱甘肽生物合成的限速酶)的活性增强, 这与谷氨酰-半胱氨酸-连接酶的mRNA表达增加相一致. 而谷胱甘肽是机体内一种重要的抗氧化剂, 它能够清除掉人体内的氧自由基. 因此Lutgendorff等推测, 益生菌预防氧化应激和保护肠黏膜屏障功能的机制可能包括促进谷胱甘肽的生物合成. Llopis等<sup>[28]</sup>发现结肠黏膜定植有干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)能减轻暴露于三硝基苯磺酸的结肠黏膜损伤、炎症反应, 稳定肠黏膜的屏障功能, 减少细菌移位到肠外(肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏)的数量和频率.

**2.1.3 对肠道免疫系统的作用机制:** (1)调节非特异性免疫: 增加自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞数量和细胞毒性. NK细胞是机体内参与抗感染、抗肿瘤的重要细胞. 有研究<sup>[29]</sup>表明, 鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)HN001能增加人体内NK细胞的数量. Takeda等<sup>[30]</sup>针对干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei* Shirota, LcS)对人体NK细胞的作用, 设计了一个安慰剂对照、交叉实验. 结果发现干酪乳杆菌能增强NK细胞的细胞毒性. 而NK细胞的细胞毒性的增强与白介素-12(interleukin-12, IL-12)有关. Takeda等推测IL-12的产生引起NK细胞毒性增强. 增加巨噬细胞的数量、增强巨噬细胞的活性. 赖新峰等<sup>[31]</sup>报道双歧杆菌不但能增强裸鼠腹腔巨噬细胞的吞噬

活性、能量代谢水平, 还可以促进巨噬细胞来源的IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的mRNA表达增强、活性及含量增高. 巨噬细胞是引起机体非特异性免疫的重要因素, 可分泌细胞因子, 促进免疫细胞的增殖、分化或增强免疫反应<sup>[32]</sup>; (2)调节特异性免疫: 调控促炎与抗炎细胞因子的产生: Sturm等<sup>[33]</sup>报道大肠杆菌属Nissle 1917(*Escherichia coli* Nissle 1917, EcN)能增加小鼠体内抗炎因子IL-10的分泌量, 减少促炎因子TNF、干扰素7(interferon-7, IFN-7)和IL-2分泌量. Matsumoto等<sup>[34]</sup>报道LcS能下调小鼠体内促炎因子IL-6和IFN-7的分泌量. 加强肠道对病原菌的特异性应答反应: 王天群等<sup>[35]</sup>报道: 结直肠癌患者术前补充益生菌(双歧杆菌四联活菌片)可以显著提高患者免疫指标如IgG、IgM和IgA水平, 并且显著降低炎症指标IL-6和C反应蛋白(C reactive protein, CRP)的水平. 益生菌在肠道黏附定植, 增强T、B细胞对抗原刺激的反应性, 发挥特异性免疫作用. 调控核因子- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)是存在细胞内的一种重要的核转录因子, 具有调节炎症的功能. NF- $\kappa$ B在急性胰腺炎的发展中占据核心地位, 他调节炎症因子和免疫蛋白的基因表达. 已有研究发现, 在各种SAP大鼠模型的胰腺组织、胰外器官中NF- $\kappa$ B均表达上调, 可能与胰腺炎许多相关细胞因子、炎症介质的活化相关. 大多数研究表明, 抑制NF- $\kappa$ B的活化能减轻SAP的炎症程度<sup>[36]</sup>. VSL#3(包含8种不同的益生菌: 嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌、长双歧杆菌、婴儿长双歧杆菌、短双歧杆菌和嗜热链球菌)能产生可溶的化合物, 抑制NF- $\kappa$ B的产生<sup>[37]</sup>.

**2.2 减轻SAP胰腺损伤** Sahin等<sup>[26]</sup>将大鼠分为对照组、急性坏死性胰腺炎组、急性坏死性胰腺炎+益生菌治疗组, 结果急性坏死性胰腺炎组的胰腺组织病理学评分显著高于急性坏死性胰腺炎+益生菌治疗组(评分越高越严重), 鲍氏酵母菌(*Saccharomyces Boulardii*)能够有效地降低胰腺腺泡细胞, 腹腔渗出液淋巴细胞的DNA损伤. Muftuoglu等<sup>[38]</sup>研究发现经益生菌[包括嗜热链球菌(*Streptococcus Thermophilus*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus Acidophilus*)、嗜酸双歧杆菌(*Bifidobacterium Lactis*)]处理的AP大鼠, 胰腺组织纤维化、水肿、腺泡细胞丢失、实质坏死、单核细胞浸润、多形核白细胞浸润、导管损伤、反应性非典型增生的平均评分要显著低于AP组,



也即益生菌处理能减轻AP时胰腺的损伤程度。

**2.3 减轻SAP肺损伤** 肺损伤是AP最重要的腹腔外器官功能障碍<sup>[39]</sup>。最重要的肺部并发症是急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征<sup>[40]</sup>。AP引起肺损伤的机制还不是很清楚, 目前认为胰腺炎时产生的促炎介质和活化的酶还有活化的白细胞参与该病理生理过程<sup>[41]</sup>。特别是循环血中IL-6和分泌型磷脂酶A2的水平在其中发挥着重要的作用<sup>[42]</sup>。Karen等<sup>[43]</sup>将诱导的急性坏死性胰腺炎大鼠随机分为假手术组、生理盐水处理组和益生菌处理组, 结果发现: 与别的两组相比, 生理盐水处理组的血清分泌型磷脂酶A2和IL-6增高。组织学分析表明, 在益生菌处理组中, 水肿、炎症、空泡形成和多形核白细胞渗透入肺组织显著减少。益生菌处理组的肺组织和胰腺组织的病理学评分均显著低于生理盐水处理组(评分越高越严重), 细菌移位到肺、肠系膜淋巴结和胰腺均显著减少。Karen等<sup>[43]</sup>认为, 益生菌减少急性坏死性胰腺炎肺损伤的机制可能是: 减少细菌移位, 从而减少炎性细胞因子和全身炎症反应, 从而减轻因全身炎症反应综合征引起的远隔器官的损伤。

**2.4 减轻SAP肝损害** 据报道, AP肝损害发生率达73%, 而SAP肝损害发生率更是高达100%, 肝损害的发生率及肝细胞受损程度与胰腺炎病情的轻重呈正相关。有研究表明, 急性胰腺炎时释放的大量炎性细胞因子和肠道细菌、内毒素易位在肝损害中发挥重要作用。我国学者吴先国等<sup>[44]</sup>给SAP肝损害患者口服复合乳酸菌制剂(聚克), 结果与对照组相比, 治疗组肝功能恢复时间及平均住院时间明显缩短。吴先国等认为早期应用益生菌辅助治疗SAP肝损害, 补充肠道正常菌群, 减少细菌移位, 可减轻急性胰腺炎时的肝损害, 改善其病程及预后, 降低病死率。

### 3 益生菌应用于SAP的争议

很多临床研究和动物实验都肯定益生菌在SAP中的治疗效果。然而2008年发表在*Lancet*杂志上的一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究(probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis, PROPATRIA)<sup>[45]</sup>的结果, 却提出了相反的意见, 引起了全世界的广泛关注。他们将298例SAP患者随机分为治疗组和对照组, 在常规治疗的同时, 治疗组予规定剂量的多菌种益生菌(*Ecologic 641*), 而安慰剂组予相同剂量的安慰剂, 观察住院期间及出院后90 d内患

者感染性并发症等的发生情况。结果显示: 预防性应用益生菌并不能降低SAP患者感染性并发症的发生率, 且益生菌组较安慰剂组死亡率明显升高( $P = 0.01$ ), 死因主要是多器官功能衰竭。因此, 作者提出益生菌不能再被认为是无害的。

PROPATRIA实验的结果发表后受到了很多质疑。Reid等<sup>[46]</sup>认为该研究很可能存在随机抽样偏倚, 因为益生菌组随机抽取的器官衰竭率显著高于安慰剂组( $n = 7$ )( $P = 0.02$ )。Capurso等<sup>[47]</sup>认为: 首先, PROPATRIA实验中用的混合细菌不能被看作是益生菌, 因为他没有符合益生菌定义的先决条件“当宿主摄入足够量的时候, 能产生超过固有基础营养价值的有益作用的活菌制剂”; 其次, 现有研究证据表明益生菌的作用具有菌株特异性, 因此, 很有必要不仅要知道属、种, 还要知道是什么菌株, 然而, PROPATRIA实验中并没有相关信息; 再次, 益生菌应用于人类要求人体试验证实益生菌有效; 最后, 评估不良反应(比如代谢毒性)的发生率的方法不够完善。Hooijmans等<sup>[48]</sup>用系统评价和Meta分析的方法, 针对益生菌的疗效和不良反应, 进一步探究动物实验(益生菌对胰腺炎的治疗效果)和PROPATRIA实验之间的相互关系。他们在PubMed和Embase上检索2011-08-05之前有关益生菌对AP治疗效果的原始文献, 对PROPATRIA实验结果发表前后的相关动物实验结果进行完全分析, 不能得出在PROPATRIA实验中益生菌会产生有害作用这样的结论。此外, 对临床前的动物实验进行Meta分析结果表明益生菌是有效的。2012年PROPATRIA实验的研究小组又发表了一篇文章<sup>[49]</sup>, 对99例AP患者进行回顾性分析, 结果提示应用益生菌并没有增加SAP患者的死亡率。

尽管PROPATRIA实验的结果遭到各种质疑, 但他却促使人们关注益生菌使用的安全问题。Kotzampassi等<sup>[50]</sup>认为应用益生菌理论上的风险包括: 转导耐药基因、从肠道移位、具有毒性和代谢效应。但是, 报道的并发症非常稀少, 常常发生在危重患者、免疫功能不全的患者、早产新生儿和器官移植的受体。大部分的研究证明益生菌是安全的, 且能被很好地耐受。PROPATRIA实验提出的益生菌的安全监督问题需要重新审视。对可能的不良反应的监督应该放在高危人群。

### 4 益生菌联合免疫营养在SAP中的应用

益生菌联合免疫营养被称为免疫微生态营养

#### ■创新盘点

本文较为全面地综述了“益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状”, 内容比较全面, 观点明确。较为真实、科学地反映了益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状与趋势, 可指导后续的动物实验和临床研究。

## ■应用要点

目前, 益生菌治疗重症急性胰腺炎还存有争议. 本文就益生菌对SAP的作用机制和益生菌应用于SAP的相关研究作综述, 可指导后续的动物实验和临床研究, 恰当地应用益生菌. 进一步指导临床实践, 正确地使用益生菌, 提高SAP的治疗效果, 改善预后, 降低病死率.

(ecoimmunonutrition), 是指在提供食物纤维等必需营养素(包括免疫营养)的同时, 还提供人体的常居细菌(益生菌), 与肠内致病菌竞争, 最终恢复肠内正常菌群, 刺激免疫系统, 增强机体特异性与非特异性免疫, 提高肠道免疫力. 近年多项研究提示免疫微生态营养对SAP是有用的. Zou等<sup>[51]</sup>将诱导的SAP猪模型随机分为肠外营养组(parenteral nutrition, PN)、对照肠内营养组(control enteral nutrition, CEN)和免疫微生态营养组(enteral immunonutrition, EIN)(EIN是在CEN的基础上加用L-谷氨酰胺、L-精氨酸、益生菌: 包括双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌), 结果: CEN组和EIN组血浆和胰液淀粉酶浓度、胰腺炎的严重程度没有显著差异. 与PN组和CEN组相比, EIN组的肠道通透性、血浆内毒素水平、细菌移位的发生率和数量均显著减小, 回肠黏膜、绒毛增厚, 腺窝加深, 且正常小肠绒毛的百分率增加. CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>: CD8<sup>+</sup>一开始降低, 第4天开始逐渐增加, EIN组的三个指标均较其他两组增加快. 同样的, 血浆IgA、IgG和IgM水平一开始降低, 后逐渐增加, EIN组增加较其他两组快. Zou等<sup>[51]</sup>得出结论: 免疫微生态营养通过维持肠道黏膜的完整性和减少肠道的通透性来保护肠道屏障功能, 通过提升T淋巴细胞和免疫球蛋白的水平来提高免疫功能. 免疫微生态营养在SAP早期很可能是一个有效的治疗方案, 能阻止疾病进程和减少并发症的发生. Wang等<sup>[52]</sup>将183例SAP患者随机分为3组: PN、EN和EN+EIN(EN+EIN是在EN的基础上加用枯草杆菌和屎肠球菌的混合物), 结果: 胰源性脓毒血症、多器官功能障碍综合征、死亡率, EN组低于PN组, 而EN+EIN组更低. 血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6水平和急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分, EN组低于PN组, 而EN+EIN组更低. 血浆IL-10水平, EN组高于PN组, 而EN+EIN组更高. Wang等得出结论: 肠内营养能降低血浆中促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和内毒素水平, 升高血浆中抗炎因子IL-10的浓度, 减少细菌移位, 免疫微生态营养比肠内营养的治疗效果更好.

## 5 结论

目前, 益生菌应用于SAP还存有争议. 虽然有很多证据证明益生菌对SAP是有效的, 可是还有一些问题需要进一步研究, 比如何种益生菌是有

效的、混合菌株是否比单菌株更有效、何时给益生菌、益生菌的疗程应该多久、免疫微生态营养是否是一种有效的治疗手段等, 这些问题都需要进一步的研究. 我们期待学者们做出更有说服力的研究, 解决尚存的问题, 改善SAP的预后, 降低病死率.

## 6 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 胰腺病学 2004; 4: 35-38
- 2 Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, Petersen BT, Baron TH, Farnell MB, Sarr MG. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 710-715 [PMID: 19262525 DOI: 10.1038/ajg.2008.77]
- 3 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 656-660
- 4 Working Group IAP/ APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 5 中国医师协会急诊医师分会. 2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南. 中国急救医学 2013; 33: 1-15
- 6 Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999; 25: 146-156 [PMID: 10193540]
- 7 Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009; 197: 806-813 [PMID: 19217608 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.016]
- 8 Xiong GS, Wu SM, Wang ZH. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Med Princ Pract* 2006; 15: 106-110 [PMID: 16484836 DOI: 10.1159/000090913]
- 9 de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, Ridwan BU, Schipper M, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531-538 [PMID: 17901714 DOI: 10.1159/000108971]
- 10 Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 674-684 [PMID: 16703633 DOI: 10.1002/bjs.5389]
- 11 于齐宏, 杜奕奇, 李兆申. 急性胰腺炎的治疗. 中华胰腺病学杂志 2013; 13: 55-60
- 12 Tenover FC, Hughes JM. WHO Scientific Working Group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 37 [PMID: 8903156]
- 13 Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378 [PMID: 2666378]
- 14 Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-364S [PMID: 11157342]

- 15 Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 Suppl 1: S147-S171 [PMID: 9849357]
- 16 Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of pro-biotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, Crdoba, Argentina, 2001: 19-20
- 17 Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 186-191 [PMID: 22343306 DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283514b17]
- 18 de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1-66 [PMID: 18461293 DOI: 10.1007/10\_2008\_097]
- 19 van Santvoort HC, Besselink MG, Timmerman HM, van Minnen LP, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotics in surgery. *Surgery* 2008; 143: 1-7 [PMID: 18154927 DOI: 10.1016/j.surg.2007.06.009]
- 20 Besselink MG, van Santvoort HC, Renooy W, de Smet MB, Boermeester MA, Fischer K, Timmerman HM, Ahmed Ali U, Cirkel GA, Bollen TL, van Ramshorst B, Schaapherder AF, Witteman BJ, Ploeg RJ, van Goor H, van Laarhoven CJ, Tan AC, Brink MA, van der Harst E, Wahab PJ, van Eijck CH, De-jong CH, van Erpecum KJ, Akkermans LM, Gooszen HG. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009; 250: 712-719 [PMID: 19801929 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bce5bd]
- 21 Liévin-Le Moal V, Amsellem R, Servin AL, Coconnier MH. Lactobacillus acidophilus (strain LB) from the resident adult human gastrointestinal microflora exerts activity against brush border damage promoted by a diarrhoeagenic Escherichia coli in human enterocyte-like cells. *Gut* 2002; 50: 803-811 [PMID: 12010882]
- 22 Flynn S, van Sinderen D, Thornton GM, Holo H, Nes IF, Collins JK. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium Lactobacillus salivarius subsp. salivarius UCC118. *Microbiology* 2002; 148: 973-984 [PMID: 11932444]
- 23 Sherman PM, Johnson-Henry KC, Yeung HP, Ngo PS, Goulet J, Tompkins TA. Probiotics reduce enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7- and enteropathogenic E. coli O127: H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements. *Infect Immun* 2005; 73: 5183-5188 [PMID: 16041036 DOI: 10.1128/IAI.73.8.5183-5188.2005]
- 24 Mack DR, Ahne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833 [PMID: 12740338]
- 25 van Minnen LP, Timmerman HM, Lutgendorff F, Verheem A, Harmsen W, Konstantinov SR, Smidt H, Visser MR, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141: 470-480 [PMID: 17383524 DOI: 10.1016/J.surg.2004.2006.10.00]
- 26 Sahin T, Aydın S, Yüksel O, Bostancı H, Akyürek N, Memiş L, Başaran N. Effects of the probiotic agent Saccharomyces Boulardii on the DNA damage in acute necrotizing pancreatitis induced rats. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 653-661 [PMID: 17884953]
- 27 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512 [PMID: 19223985 DOI: 10.1371/journal.pone.0004512]
- 28 Llopis M, Antolín M, Guarner F, Salas A, Malagelada JR. Mucosal colonisation with Lactobacillus casei mitigates barrier injury induced by exposure to trinitrobenzene sulphonic acid. *Gut* 2005; 54: 955-959 [PMID: 15951541 DOI: 10.1136/gut.2004.056101]
- 29 Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001; 21: 264-271 [PMID: 11506196]
- 30 Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, Shida K, Nanno M, Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by Lactobacillus casei Shirota. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 109-115 [PMID: 16968405 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03165.x]
- 31 赖新峰, 王立生, 潘令嘉, 周殿元. 双歧杆菌对裸鼠的腹腔巨噬细胞激活作用的初步观察. *中国微生态学杂志* 1999; 11: 336-337
- 32 许维娜. 益生菌的研究进展. *生物技术世界* 2012; 5: 33-35
- 33 Sturm A, Rilling K, Baumgart DC, Gargas K, Abou-Ghazalé T, Raupach B, Eckert J, Schumann RR, Enders C, Sonnenborn U, Wiedenmann B, Dignass AU. Escherichia coli Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via toll-like receptor 2 signaling. *Infect Immun* 2005; 73: 1452-1465 [PMID: 15731043 DOI: 10.1128/IAI.73.3.1452-1465]
- 34 Matsumoto S, Hara T, Hori T, Mitsuyama K, Nagaoka M, Tomiyasu N, Suzuki A, Sata M. Probiotic Lactobacillus-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 417-426 [PMID: 15932502 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02790.x]
- 35 王天群, 毕铁男. 益生菌对结直肠癌术后患者免疫力和炎症反应的影响. *河北医科大学学报* 2011; 32: 1389-1391
- 36 赵靖, 郑驰, 刘曦, 许贵, 陈志明. NF-KB与重症急性胰腺炎. *西南军医* 2013; 15: 271-274
- 37 Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G315-G322 [PMID: 16973917 DOI: 10.1152/ajpgi.00265.2006]
- 38 Muftuoglu MA, Isikgor S, Tosun S, Saglam A. Ef-

## ■名词解释

益生菌: 当宿主摄入足够量的时候, 能产生超过固有基础营养价值的有益作用的活菌制剂;  
AP是指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病, 是常见的急腹症。



# ■同行评价

本文较为真实、科学地反映了益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状与趋势,有一定的学术价值。

- fects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 464-468 [PMID: 16340953 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602338]
- 39 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5]
- 40 Avecillas JF, Freire AX, Arroliga AC. Clinical epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: incidence, diagnosis, and outcomes. *Clin Chest Med* 2006; 27: 549-557; abstract vii [PMID: 17085244 DOI: 10.1016/j.ccm.2006.06.001]
- 41 Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351 [PMID: 14665518]
- 42 Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002; 17: 463-467 [PMID: 12069181]
- 43 Karen M, Yuksel O, Akyürek N, Ofluoglu E, Çağlar K, Sahin TT, Paşaoğlu H, Memiş L, Akyürek N, Bostanci H. Probiotic agent *Saccharomyces boulardii* reduces the incidence of lung injury in acute necrotizing pancreatitis induced rats. *J Surg Res* 2010; 160: 139-144 [PMID: 19375719 DOI: 10.1016/j.jss.2009.02.008]
- 44 吴先国, 张全超. 益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎肝损害27例. *临床医学* 2009; 29: 51-52
- 45 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
- 46 Reid G, Gibson G, Sanders ME, Guarner F, Versalovic J. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 372: 112-113; author reply 114 [PMID: 18620940 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61024-7]
- 47 Capurso G, Marignani M, Piciocchi M, Merola E, Delle Fave G. Probiotics and severe acute pancreatitis. Addendum. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3 Pt 1: S152-S153 [PMID: 19048651]
- 48 Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e48811 [PMID: 23152810 DOI: 10.1371/journal.pone.0048811]
- 49 van Baal MC, Kohout P, Besselink MG, van Santvoort HC, Benes Z, Zazula R, Rijkers GT, Gooszen HG. Probiotic treatment with *Probioflora* in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure. *Pancreatology* 2012; 12: 458-462 [PMID: 23127536 DOI: 10.1016/j.pan.2012.08.004]
- 50 Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 288-296 [PMID: 22858373 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.006]
- 51 Zou XP, Chen M, Wei W, Cao J, Chen L, Tian M. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 554-566 [PMID: 20852186 DOI: 10.1177/0148607110362691]
- 52 Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183: 592-597 [PMID: 23726433 DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.010]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

