

益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用

朱豫萌, 林 姝, 党晓卫, 王 满, 李 莉, 孙荣青, 陈香宇

朱豫萌, 林姝, 王满, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

党晓卫, 郑州大学第一附属医院肝胆外科 河南省郑州市 450052

李莉, 郑州大学第一附属医院急诊内科 河南省郑州市 450052

孙荣青, 郑州大学第一附属医院ICU 河南省郑州市 450052

朱豫萌, 从事消化内科系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此研究项目是陈香宇与朱豫萌共同设计; 数据收集有朱豫萌、林姝、党晓卫、王满、李莉及孙荣青共同完成; 数据分析有朱豫萌、陈香宇及林姝完成; 本文写作有朱豫萌与陈香宇完成。

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

chxybo@hotmail.com

电话: 0371-67767197 传真: 0371-66265921

收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-09-16

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis

Yu-Meng Zhu, Shu Lin, Xiao-Wei Dang, Man Wang, Li Li, Rong-Qing Sun, Xiang-Yu Chen

Yu-Meng Zhu, Shu Lin, Man Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiao-Wei Dang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Li Li, Department of Emergency Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Rong-Qing Sun, Department of ICU, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2014-07-18 Revised: 2014-09-16

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Thirty-nine SAP patients were randomly divided into two groups: a control group and a treatment group. The treatment group was given probiotics through the nasointestinal

feeding tube, and the control group was given placebo (starch preparations). Infectious complications (including infected necrosis of the pancreas, pneumonia, urosepsis and bacteraemia), duration of intensive care, and rates of percutaneous drainage, intestinal ischemia and necrosis were compared between the two groups.

RESULTS: There was no significant difference ($P > 0.05$) in infectious complications, duration of intensive care or the rate of percutaneous drainage between the two groups, but the rate of intestinal ischemia and necrosis was significantly higher in the treatment group than in the control group.

CONCLUSION: Using probiotics does not reduce infectious complications, shorten the duration of intensive care, or reduce the rate of percutaneous drainage in patients with SAP, but increase the rate of intestinal ischemia and necrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Severe acute pancreatitis; Treatment

Zhu YM, Lin S, Dang XW, Wang M, Li L, Sun RQ, Chen XY. Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5013-5017 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5013.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5013>

摘要

目的: 探讨益生菌在重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)治疗中的作用。

方法: 将39例SAP患者随机分为对照组和治疗组, 治疗组患者通过空肠营养管注入益生菌; 对照组给予安慰剂(淀粉制剂); 观察两组在感染并发症(包括胰腺组织坏死感染、肺部感染、泌尿系统感染、菌血症)、重症监护时间、微创引流率以及肠缺血坏死率有无差异。

结果: 治疗组的感染并发症、重症监护时

■背景资料

重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化系内常见的急危重症, 在急性胰腺炎中大约占有10%-20%, 并且具有很高的死亡率。肠道屏障功能破坏及肠道菌群异位是SAP患者死亡的一个重要因素。近来研究表明益生菌的使用可以保护肠道黏膜屏障以及减少菌群异位, 从而使SAP患者获益, 但是目前这一结论并不统一。

■同行评议者

吴军, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

■研究前沿

在一些动物实验中发现益生菌可以保护肠道屏障及减少菌群易位,并且在临床试验中也证实了益生菌可以使一些患者获益。本研究通过随机、双盲、对照试验证实益生菌是否能够使SAP患者获益,并且在国外报道中发现益生菌可以增加肠道缺血坏死的发生率,本研究将肠道缺血坏死率作为观察指标来进一步证实。

间、微创引流率和对对照组相比无统计学差异($P>0.05$),但是肠缺血坏死率却比对照组高,且差异有统计学意义。

结论: 益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症,缩短重症监护时间以及减少微创引流率,反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 重度急性胰腺炎; 治疗

核心提示: 益生菌并不能降低重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)患者的感染并发症,也不能缩短患者的重症监护时间及减少微创引流率,相反使用益生菌后可以使患者肠道坏死率明显高于对照组,且差异有统计学意义。

朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇. 益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5013-5017 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5013>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5013>

0 引言

根据《中国急性胰腺炎诊治指南》(2013)^[1]建议将急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)分为轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度急性胰腺炎(moderately acute pancreatitis, MASP)和重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP是消化系的急危重症,死亡率很高,感染会加重SAP患者的临床症状,恶化预后以及增加死亡率^[2]. SAP患者的肠道黏膜屏障功能障碍以及继而出现的菌群易位被认为是SAP出现感染并发症的一个重要因素^[3-5]. 在一些动物实验中发现益生菌可以保护肠道屏障及减少菌群易位,并且在临床试验中也证实了益生菌可以使一些患者获益^[6-9]. 因此本文通过对SAP患者使用该益生菌,探讨益生菌对SAP的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 材料 采用前瞻、随机、双盲对照研究,选择郑州大学第一附属医院2013-05/2014-04发病48 h入院的39例SAP患者,年龄26-65岁,男21例,女18例,平均年龄38岁±13岁,同时计算患者体质质量指数(body mass index, BMI)。

1.2 方法

1.2.1 入组标准: 根据2013年《中国急性胰腺炎诊治指南》,患者出现与急性胰腺炎相符合的腹部疼痛,血淀粉酶和/或脂肪酶大于3倍正常上

限值,影像学证实符合急性胰腺炎征象,且必须具有持续的器官功能衰竭,经积极液体治疗和基本的器官支持48 h后器官衰竭不能缓解、改良Marshall评分≥2分者,剔除高龄患者65岁以上(不包括65岁)、有基础慢性疾病者、伴有原发感染、肿瘤、免疫力低下者,使入组患者身体素质尽量在同一水平和去除可能干扰观察指标的因素。将最后的39例患者定为观察对象,并分为治疗组和对照组。本研究已经通过国家管理部门和临床基地伦理委员会的批准。

1.2.2 治疗: 患者入组后在常规治疗的基础上分别给予益生菌和安慰剂,治疗组给予益生菌(口服酪酸梭菌活菌片,商品名为米雅,日本米雅利桑制药株式会社,批号: s20130067)2片,2次/d;对照组给予安慰剂,安慰剂为同等剂量的淀粉制剂,2组均经空肠营养管内注入,连用14 d. 观察两组的感染并发症(包括胰腺组织坏死感染、肺部感染、泌尿系统感染、菌血症)、重症监护时间、微创引流率和肠缺血坏死率,所得数据经统计学处理。该临床试验中,医生和患者为双盲,益生菌和对照组使用同种包装。且事先和患者签订协议,对于同意参加且最后入组的患者给予适当的经济补偿。

统计学处理 所得数据采用SPSS19.0软件进行统计学处理,计量资料以mean±SD表示,组间比较用 t 检验,率的检验用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组平均年龄为43.5岁±17.5岁,对照组平均年龄为42.0岁±16.5岁;治疗组女9例,比率为45%,对照组女9例,比率为47%;治疗组平均BMI为27.5 kg/m²±6.2 kg/m²;对照组平均BMI为27.6 kg/m²±5.9 kg/m². 两组患者的年龄、性别及体质质量指数差异无统计学意义,具有可比性,结果如表1. 两组的胰腺组织坏死感染率分别为30%、27%, $P=0.37$;肺部感染率分别为23%、30%, $P=0.29$;泌尿系统感染率分别为10%、10.5%, $P=0.56$;菌血症分别为57%、67%, $P=0.21$. 重症监护时间分别为29.1、24.2 h, $P=0.96$;微创引流率分别为20%、21%, $P=0.32$. 肠缺血坏死率为10%、0%, $P=0.004$. 结果如表2, 3. 从本临床试验所得的数据可以看出,益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症、缩短重症监护时间以及减少微创引流率,反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。

■相关报道

Besselink等报道一项为期4年的多中心、随机、双盲、对照临床试验(PROPATRIA)结果,结果发现,益生菌的使用并不能使急性重症胰腺炎患者的死亡率下降;华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科勾善森等通过Meta分析得出结论,目前并没有足够的证据证明益生菌对于重度急性胰腺炎的治疗有益或者无益。本研究通过随机、双盲、对照试验证明益生菌使用并不能使SAP患者获益,并且发现了增加肠道缺血坏死的风险。

表 1 治疗组和对照组的年龄、女性比率及体质量指数 (mean ± SD)

项目	治疗组	对照组
<i>n</i>	20	19
年龄(岁)	43.5 ± 17.5	42.0 ± 16.5
女性 <i>n</i> (%)	9(45)	9(47)
体质量指数(kg/m ²)	27.5 ± 6.2	27.6 ± 5.9

表 2 治疗组和对照组的感染并发症 *n*(%)

感染并发症	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	20	19	
胰腺组织坏死感染	6(30)	5(27)	0.37
肺部感染	5(23)	6(30)	0.29
泌尿系统感染	2(10)	1(10.5)	0.56
菌血症	11(57)	13(67)	0.21

3 讨论

3.1 本研究观测指标的选择依据及分析 临床研究表明SAP预后差、死亡率高, 在患者病程中, 出现感染并发症后, 患者的预后会进一步恶化, 因此, SAP患者治疗的一个重要环节是预防感染并发症^[10]. 研究证实, 益生菌能够减少感染并发症的发生^[11], 因此本研究将感染并发症作为监测指标. 胰腺组织坏死合并感染是需要外科干预的一个指征^[12], 目前微创引流已经广泛用于急性胰腺炎的治疗中^[13]. 研究表明胰腺组织坏死合并感染跟菌群易位有着密切的联系^[14], 因此本研究将微创引流率作为反映感染并发症发生率及预后的一个监测指标. SAP患者入院后均存在着一个或多个器官功能障碍, 因此入组的患者均需要入住重症监护室进行基本的器官功能支持治疗, 以往的研究显示, 益生菌可以降低多器官功能障碍的发生率^[15], 因此本研究将入组患者不存在明显的器官功能障碍时作为监测的终点, 以重症监护时间的长短来评价益生菌是否能够降低多器官功能障碍的发生率. 关于肠缺血坏死, 在Besselink等^[16]的研究中将这一现象作为不良事件作为报道, 本研究将这肠缺血坏死作为观测指标, 目的在于证实, 肠缺血是否跟益生菌使用有必然联系.

从本随机对照的试验的结果来看益生菌并不能降低患者的感染并发症, 也不能缩短患者的重症监护时间及减少微创引流率, 相反使用益生菌后可以使患者肠道坏死率明显高于对照组, 且差异有统计学意义.

表 3 治疗组和对照组的重症监护时间、微创引流率及肠缺血坏死率

项目	治疗组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	20	19	
重症监护时间(h)	29.1	24.2	0.96
微创引流率 <i>n</i> (%)	4(20)	4(21)	0.32
肠缺血坏死率 <i>n</i> (%)	2(10)	0(0)	0.004

3.2 益生菌疗效差异的原因分析 鉴于目前的一些研究认为益生菌可以降低患者的感染并发症及使患者获益, 而本研究却得出了相反的结论, 对于出现这样的结果我们非常慎重并认真分析了原因, 可能跟以下几个因素有关: (1)试验设计的方法、质量控制以及对入组对象的选择标准. Koretz等^[17]通过Medline数据库, 对包括急性胰腺炎在内的危重疾病应用益生菌治疗的随机、对照试验行系统分析, 证实应用益生菌(尤其联合应用益生菌)可降低感染性并发症发生率的试验多数存在严重的方法学偏倚. 本研究设计过程中遵循随机、双盲对照的原则, 并且对治疗组和对照组的试验对象的一般情况包括年龄、性别、BMI以及病情的严重程度进行了严格的限制, 使两组更有可比性, 在数据的收集过程中对于出现偏差的数据及时进行更正或者舍弃; (2)益生菌的使用时间也可能是影响最终试验结果的因素. 众多学者认为感染并发症通常发生在急性胰腺炎的发病早期, 干预时间应该在24-72 h^[18], 本研究在益生菌的使用时间严格把握在72 h以内; (3)菌种的种类也可能导致最终结果的不一致, 研究中所使用的益生菌应该被证实能够保护肠道黏膜屏障及减少菌群易位. 本研究中所使用的益生菌为口服酪酸梭菌活菌片, 米雅利桑制药株式会社生产, 商品名为米雅, 在一些重大疾病中米雅被认为能够保护患者的胃肠道黏膜屏障, 减少菌群易位^[19].

3.3 益生菌的作用机制及引起肠道缺血坏死的原因 益生菌是指改善肠内菌群平衡, 抑制肠道致病菌的活微生物. 其保护胃肠道黏膜屏障、减少菌群易位的机制为: (1)益生菌通过竞争或其代谢产物产生的生物活性物质抑制或杀伤致病菌从而调节肠道菌群平衡^[20]; (2)益生菌通过促进肠黏膜生长, 刺激黏液素生成, 从而抑制致病菌与肠上皮结合后穿过肠壁进入外周脏器^[21]. 肠道缺血在危重患者中是较为常见^[22], 并且在急性胰腺炎中也有报道^[23]. 关于肠道缺血坏死的原因

■创新盘点

本研究进行中, 严格控制入组的研究对象, 并坚持随机、双盲、对照原则, 使两组研究对象具有可比性, 并把感染并发症以及反映预后的重症监护时间、微创引流率、肠道缺血坏死率作为观察指标, 更能够说明益生菌在SAP中的治疗作用; 以往国内学者的报道都倾向于益生菌可以使急性重度胰腺炎患者获益, 而本研究确得出了相反的结论, 我们在文章中对出现这样的结果原因进行了探讨.

■应用要点

发现益生菌可以使SAP患者发生肠缺血坏死的风险增加, 这给以后的研究提出了重要的警示作用, 但是本研究中病例较少, 期待有更大样本、更深入的临床研究或基础研究进行进一步论证.

■名词解释

微创引流: 指的是在B超或CT引导下对胰腺坏死组织行穿刺引流术, 近来广泛应用于临床, 并取得了较好的治疗效果, 以往胰腺坏死组织的清除依赖于外科手术, 术后患者并发症较多。因此随着治疗模式的改变本研究将微创引流率也作为一个观察指标。

因: (1)大量益生菌进入肠道进一步加重了肠道的耗氧量, 从而加剧了肠道黏膜缺血^[24]; (2)益生菌引起了肠道黏膜的炎症反应。研究^[25]表明, 处于应激状态下的肠上皮细胞可以和进入肠道的益生菌产生较为严重的炎症反应, 炎症反应进一步降低了肠道黏膜的血流量, 从而导致了肠道坏死的发生。

3.4 存在的问题和展望 在本文的临床随机对照试验中, 选择的病例为39例SAP, 试验设计遵循双盲、随机对照原则, 最后发现了益生菌的使用并不能降低SAP患者的感染并发症, 缩短重症监护时间以及减少微创引流率, 反而会增加SAP患者的肠缺血坏死率。国外学者Besselink等^[16]也报道了一项为期4年的多中心、随机、双盲、对照临床试验(PROPATRIA)结果, 结果发现, 两组感染性并发症发生率的相对危险度(risk ratio, RR)为1.06(95%CI: 0.75-1.51), 差异无统计学意义。而治疗组病死率明显高于对照组(16% vs 6%, $P = 0.01$)。可以看出本研究中的样本量过少, 且是单中心的研究成果, 国外Besselink等^[16]的研究成果虽然是多中心、大样本的研究成果, 入院时胰腺坏死程度、多器官功能不全综合征发生率及需要血管加压素治疗上均高于对照组。可以看出两组患者的疾病严重程度有偏差。

总之, 关于益生菌在SAP中治疗作用机制有待于进一步的研究, 我们也希望能够找到更多关于益生菌对SAP患者有益或者无益的临床证据从而更好的改善SAP患者的预后。

4 参考文献

- 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). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, Pickkers P, Leone M, Ferguson A, Oud L, Vincent JL. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 394-398 [PMID: 24819027 DOI: 10.1089/sur.2012.228]
- Guo ZZ, Wang P, Yi ZH, Huang ZY, Tang CW. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1051-1062 [PMID: 23782148 DOI: 10.2174/13816128113199990414]
- Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition 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]
- Sun X, Shao Y, Jin Y, Huai J, Zhou Q, Huang Z, Wu J. Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1343-1349 [PMID: 24255660]
- Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Matsushima A, Tasaki O, Fujita K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1071-1078 [PMID: 18726154 DOI: 10.1007/s10620-008-0460-2]
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009; 67: 815-821 [PMID: 19820590 DOI: 10.1097/TA.0b013e31819d979e]
- Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 35: 854-861 [PMID: 19083199 DOI: 10.1007/s00134-008-1368-1]
- Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care* 2010; 19: e1-11 [PMID: 20436058 DOI: 10.4037/ajcc2010976]
- Zeng YB, Zhan XB, Guo XR, Zhang HG, Chen Y, Cai QC, Li ZS. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 163 cases. *J Dig Dis* 2014; 15: 377-385 [PMID: 24720587 DOI: 10.1111/1751-2980.12150]
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nüssler NC, Bengmark S, Neuhaus P. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41 [PMID: 17592288 DOI: 10.1097/01.sla.0000259442.78947.19]
- Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 799-806 [PMID: 23857077 DOI: 10.1007/s00423-013-1100-7013-1100-7]
- van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Erkelens GW, van Goor H, Hadithi M, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JJ, Laméris JS, van Lienden KP, Manusama ER, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuis VB, Poley JW, de Ridder RJ, Rosman C, Schaapherder AF, Scheepers JJ, Schoon EJ, Seerden T, Spanier BW, Straathof JW, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Witteman BJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, Fockens P. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 161 [PMID: 24274589 DOI: 10.1186/1471-230X-13-161]
- Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmanith F, Stro-

- bel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117 [PMID: 20637344 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019]
- 15 Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, van Goor H, Nijmeijer RM, Gooszen H, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 26-32 [PMID: 24355874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021]
 - 16 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 patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 685-696 [PMID: 18438065 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
 - 17 Koretz RL. Probiotics, critical illness, and methodologic bias. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 45-49 [PMID: 19244148 DOI: 10.1177/0884533608329296]
 - 18 Tellado JM. Prevention of infection following severe acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 416-420 [PMID: 17599012 DOI: 10.1097/MCC.0b013e32826388b2]
 - 19 Theodorakopoulou M, Perros E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dimopoulos G. Controversies in the management of the critically ill: the role of probiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42 Suppl: S41-S44 [PMID: 23664676 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.04.010]
 - 20 Rashid SK, Khodja NI, Auger C, Alhosin M, Boehm N, Oswald-Mammoser M, Schini-Kerth VB. Probiotics (VSL#3) prevent endothelial dysfunction in rats with portal hypertension: role of the angiotensin system. *PLoS One* 2014; 9: e97458 [PMID: 24832090 DOI: 10.1371/journal.pone.0097458]
 - 21 Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, Sancho-Bru P, Oms R, Mirelis B, Juárez C, Guarner C, Soriano G. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int* 2014 Apr 22. [Epub ahead of print][PMID: 24750552 DOI: 10.1111/liv.12566]
 - 22 Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 457-473 [PMID: 12763507 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00021-0]
 - 23 Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, Ishiko T, Beppu T, Ogawa M. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 316-322 [PMID: 12890994 DOI: 10.1159/000071770]
 - 24 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]
 - 25 Nazli A, Yang PC, Jury J, Howe K, Watson JL, Söderholm JD, Sherman PM, Perdue MH, McKay DM. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. *Am J Pathol* 2004; 164: 947-957 [PMID: 14982848 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63182-3]
 - 26 Andersson RG. Probiotics in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2008; 95: 941-942 [PMID: 18618863 DOI: 10.1002/bjs.6292]

■同行评价

本文报道了急性胰腺炎治疗中使用益生菌制剂米雅, 不仅没有疗效, 而且还有提高肠出血坏死率的风险。虽然病例数较少, 但对相关研究具有重要的警示作用。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

