

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210407.1426.004.html\(2021-04-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210407.1426.004.html(2021-04-07))

益生菌对预防肾移植术后受者腹泻的作用研究*

柳 韵,肖 亚,黄赤兵[△]

(陆军军医大学第二附属医院泌尿外科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察肾移植受者术后早期使用益生菌对预防腹泻的作用。**方法** 选取 2019 年 11 月至 2020 年 7 月该院 80 例肾移植受者为研究对象,分为普通治疗组和联合治疗组,每组 40 例。普通治疗组行常规治疗,联合治疗组在普通治疗的基础上联合口服益生菌,记录受者腹泻、营养状况、移植肾功能及住院时间。**结果** 与普通治疗组比较,联合治疗组腹泻率更低,平均腹泻次数更少,平均腹泻时间更短,术后 20 d 清蛋白水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组术后 1、7、20 d 总蛋白、前清蛋白水平,术后 20 d 血肌酐、尿素氮水平,以及 ICU 住院时间和总住院时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肾移植术后早期预防性使用益生菌可降低受者腹泻率,改善其营养状况。

[关键词] 益生菌;预防;肾移植;受者;腹泻**[中图分类号]** R619+.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1875-04

Study on effect of probiotics on prevention of diarrhea in recipients after kidney transplantation*

LIU Yun, XIAO Ya, HUANG Chibing[△]

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of early use of probiotics on prevention of diarrhea in renal transplant recipients. **Methods** A total of 80 kidney transplant recipients in this hospital from November 2019 to July 2020 were selected and divided into the general treatment group and combination treatment group, 40 cases in each group. The general treatment group conducted the conventional treatment, while the combination treatment group received oral probiotics on the basis of ordinary treatment. The recipient's diarrhea, nutritional status, transplant kidney function, and hospital stay were recorded. **Results** Compared with the general treatment group, the combination treatment group had the lower rate of diarrhea, lower average number of diarrhea, shorter average diarrhea time, and higher albumin level on postoperative 20 d, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of total protein and prealbumin on postoperative 1, 7, 20 d, blood creatinine and urea nitrogen levels on postoperative 20 d, as well as the length of stay in ICU and total hospitalization length between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Early preventive use of probiotics after kidney transplantation could reduce the recipient's diarrhea rate and improve their nutritional status.

[Key words] probiotics; prevention; renal transplantation; recipient; diarrhea

肾脏移植手术是终末期肾病的首选治疗方式,但术后各种并发症严重影响受者的肾脏功能和生活质量^[1]。腹泻是肾移植术后受者最常见的并发症之一,主要类型是感染性腹泻^[2]和药物相关性腹泻。免疫抑制剂是移植术后受者的必需用药,其本身致泻作用

高达 50% 以上^[3],同时,免疫抑制剂降低机体免疫力,易导致肠道感染,引起腹泻^[4];另一方面,移植受体高级别抗生素的使用,如亚胺培南,使肠道有益菌和有害菌比例失调或菌群移位,也是致泻的重要原因^[5]。因此,肾移植受者饱受急、慢性腹泻困扰。长期使用

抗生素治疗腹泻会产生肝肾毒性、细菌耐药^[6]和抗生素相关性腹泻^[7]。因此,为肾移植受者寻找安全有效的方法防治腹泻意义重大。

益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,包括乳酸菌、大肠杆菌、肠球菌、乳酸乳球菌、双歧杆菌、丁酸梭菌、酵母菌等^[8]。有报道称活的益生菌可以改善肠上皮的屏障功能、调节免疫应答、提高机体抗氧化水平,防治结肠癌等^[9-10]。已有研究表明,益生菌可以通过调节肠道菌群,改善抗生素诱导的大鼠腹泻^[11];益生菌与锌剂联合,能明显缩短小儿腹泻的止泻时间^[12];脊髓损伤患者及时补充益生菌,能减少腹泻等消化不良反应^[13]。诸多报道证实了益生菌对腹泻的积极作用,世界胃肠病学组实践指南明确指出,益生菌可应用于急性腹泻的治疗^[14]。由此推测益生菌可能对肾移植术后受者的腹泻症状具有改善或防治作用。本文选择行肾移植手术后的受者作为研究对象,探讨益生菌对他们腹泻及营养状况的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 11 月至 2020 年 7 月本院收治的 80 例肾移植受者为研究对象。纳入标准:(1)术前 1 个月未出现腹泻;(2)手术成功且未出现超急性、急性排斥反应;(3)患者及其家属知情同意。排除标准:(1)术前患有消化道疾病史;(2)术前 6 个月使用益生菌等微生物制剂;(3)营养状况不佳,免疫力低下;(4)有化疗或放射治疗史的肿瘤患者;(5)年龄大于 60 岁。剔除标准:(1)临床死亡;(2)移植肾衰竭;(3)严重术后并发症或药物反应;(4)家属或患者本人不愿继续配合研究。按随机数字表法分为普通治疗组和联合治疗组,每组各 40 例。普通治疗组男 22 例,女 18 例,平均年龄(38.51±4.64)岁,平均 BMI(21.77±1.92)kg/m²;联合治疗组男 21 例,女 19 例,平均年龄(39.62±4.52)岁,平均 BMI(21.84±1.79)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经陆军军医大学第二附属医院伦理委员会研究批准同意(2019-研第 105-01)。

1.2 方法

1.2.1 益生菌用法

两组术中、术后按照常规予以抗排斥、抗感染、控制血压、补液等治疗,术后 3 d(肛门排气后)肠内营养采用佳维体(注册证号 H20100553),其主要成分为酪蛋白、植物油、麦芽糊精、膳食纤维和维生素等必需营养素,按照说明,每 100 mL 含有能量约 420 KJ,蛋白质约 4.0 g,脂肪约 3.7 g,碳水化合物约 14.0 g。联合治疗组在术后 3 d 开始使用肠道益生菌(宝体安:李糖乳杆菌 200 亿,动物双歧杆菌 100 亿,乳双歧杆菌

50 亿,罗伊乳杆菌 50 亿)补充治疗,方法:将益生菌溶于 10 mL 温水(35~45 °C)后口服,早晚各 1 次,连续服用 5 d,观察时间为 20 d。

1.2.2 观察指标

(1)腹泻判断标准:每天排便次数 3 次及以上或粪便量大于 200 g(或 200 mL),粪便性状为稀水样(含水量超过 80%),腹泻发生率=观察期间腹泻发生人数/观察组总人数×100%;(2)平均腹泻次数、持续时间;(3)营养状况:观察两组术后 1、7、20 d 的总蛋白、清蛋白、前清蛋白水平;(4)移植肾功能情况:观察两组术后 20 d 血肌酐、尿素氮水平;(5)ICU 住院时间和总住院时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组观察期内腹泻发生率比较

两组腹泻类型均为轻型腹泻,不伴有脱水和电解质紊乱。两组共 19 例发生腹泻,其中普通治疗组 14 例(35.00%),联合治疗组 5 例(12.50%),差异有统计学意义($\chi^2=5.59, P=0.020$)。

2.2 两组腹泻次数、时间比较

与普通治疗组比较,联合治疗组平均腹泻次数更少($t=3.050, P=0.03$),平均腹泻天数更短($t=3.059, P=0.02$),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

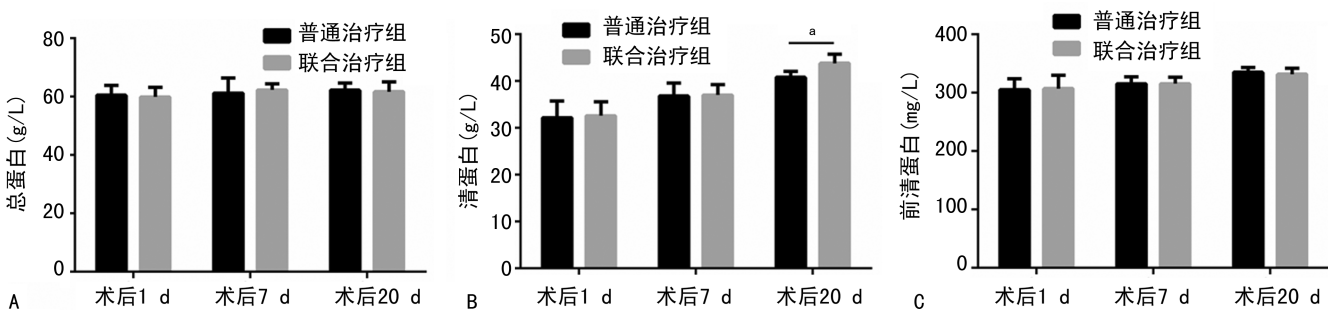
表 1 两组腹泻次数和腹泻时间比较($n=40$)

项目	普通治疗组	联合治疗组
腹泻次数(n)		
1 次	11	4
2 次	2	1
3 次	1	0
总腹泻次数(次)	18	6
平均腹泻次数($\bar{x}\pm s$, 次)	0.45±0.06	0.15±0.03
腹泻天数(n)		
1 d	2	1
2 d	3	3
3 d	6	1
4 d	2	0
5 d	1	0
总腹泻天数(d)	39	10
平均腹泻天数($\bar{x}\pm s$, d)	0.98±0.15	0.25±0.09

2.3 两组总蛋白、清蛋白、前清蛋白水平比较

两组术后 1、7、20 d 总蛋白、清蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合治疗组前清蛋白水

平在术后 20 d 明显高于普通治疗组 ($P < 0.05$), 见图 1。



A: 总蛋白; B: 清蛋白; C: 前清蛋白; ^a: $P < 0.05$ 。

图 1 两组总蛋白、清蛋白、前清蛋白水平比较

2.4 两组肾功能比较

两组术后 20 d 血肌酐、尿素氮水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组肾功能比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 (mmol/L)
普通治疗组	155.20 \pm 3.70	7.36 \pm 0.31
联合治疗组	156.03 \pm 2.58	7.28 \pm 0.15
<i>t</i>	1.98	1.96
<i>P</i>	0.20	0.14

2.5 两组 ICU 住院时间和总住院时间比较

两组术后 ICU 住院时间和总住院时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 ICU 住院时间和总住院时间比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s, \text{d}$)

组别	ICU 住院时间	总住院时间
普通治疗组	7.64 \pm 0.81	18.33 \pm 2.21
联合治疗组	7.31 \pm 1.01	17.89 \pm 2.05
<i>t</i>	1.30	1.86
<i>P</i>	0.52	0.33

3 讨论

肾脏移植术后各种原因导致的腹泻严重阻滞受者术后康复, 腹泻导致的脱水, 电解质紊乱等严重影响受者的长期生存和生活品质。以往的处理方式多采用经验性使用抗生素或止泻药物, 偶见配合使用益生菌的临床病例报道, 但对益生菌的使用时间、剂量、效果等未作系统探讨。本课题组根据文献资料和自身经验, 于术后 3 d (肛门排气后) 给受者提前使用益生菌, 发现联合使用益生菌可降低受者的腹泻发生率, 减少平均腹泻次数和腹泻持续时间, 而对受者的营养状况、移植肾功能、ICU 住院时间和总住院时间无明显影响。说明益生菌对于肾移植受者腹泻具有

一定的预防作用, 且不会干扰移植肾功能。

正常情况下, 人体对外来的益生菌具有较高的耐受性, 益生菌可与肠黏膜上皮细胞结合, 形成微生物膜, 使得肠道黏膜的完整性得以维持, 有效抑制有害菌的生长繁殖^[15]。腹泻的发生, 一般会伴随消化道黏膜的破损和肠道微环境的改变^[16], 这种情况下, 即便补充益生菌, 其生存环境已被改变, 也难以正常生存和繁殖, 不会产生抗腹泻的作用。因此, 选择在肾移植受者发生腹泻之前使用益生菌, 可观察到其对腹泻的良好预防效果, 这提示肾移植后可早期联合使用益生菌预防腹泻。

清蛋白水平是反映机体营养状况的指标之一^[17]。本研究显示, 联合使用益生菌可增加受者术后 20 d 的清蛋白水平, 这与 YAZHINI 等^[18] 研究结果一致, 在一定程度上说明益生菌可改善移植受者术后的营养状况。笔者分析, 提前使用益生菌可对抗手术应激、情绪紧张、药物等因素对肠黏膜的损害作用, 保护肠道的运动和吸收功能, 是受者营养状况恢复的有利因素。在观察期内, 两组血肌酐、尿素氮水平无明显差异, 说明益生菌没有干扰移植肾功能。同时, 本研究并未观察到益生菌对受者 ICU 住院时间和总住院时间的改善。对于肾移植受者, 转出 ICU 或出院的因素是多方面的, 益生菌的作用影响较小, 或与益生菌干预和观察时间较短、样本量较小等因素也有关系。

本研究存在以下不足: (1) 未对腹泻受者进一步检查 (肠镜、病理检查等) 以明确腹泻原因和类型; (2) 由于条件限制, 未对入组患者肠道菌群及免疫系统功能进行监测; (3) 观测时间窗较窄, 预防性使用益生菌对腹泻的中长期作用还需要更大样本量、长期的随机对照临床研究来证实。

综上所述, 术后早期联合使用益生菌可降低肾移植受者短期腹泻发生率, 值得深入研究和推广。

参考文献

- [1] GIOCO R, CORONA D, EKSER B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38):5797-5811.
- [2] SCAGGS HUANG F A, DANZIGER-ISAKOV L. Infectious disease risks in pediatric renal transplantation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(7):1155-1166.
- [3] VON MOOS S, CIPPÀ P E, WÜTHRICH R P, et al. Intestinal infection at onset of mycophenolic acid-associated chronic diarrhea in kidney transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(5):721-729.
- [4] TIELEMANS M M, VAN BOEKEL G A J, VAN GELDER T, et al. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019, 33(2):55-63.
- [5] FRIERI M, KUMAR K, BOUTIN A. Antibiotic resistance[J]. *J Infect Public Health*, 2017, 10(4):369-378.
- [6] SILVERMAN M A, KONNIKOVA L, GERBER J S. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1):61-76.
- [7] YOUSEFI B, ESLAMI M, GHASEMIAN A, et al. Probiotics importance and their immunomodulatory properties[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8008-8018.
- [8] LIU Q, YU Z, TIAN F, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1):23.
- [9] SALES-CAMPOS H, SOARES S C, OLIVEIRA C J F. An introduction of the role of probiotics in human infections and autoimmune diseases[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(4):413-432.
- [10] ESLAMI M, YOUSEFI B, KOKHAEI P, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17127-17143.
- [11] MENG X, ZHANG G, CAO H, et al. Gut dysbacteriosis and intestinal disease: mechanism and treatment[J]. *J Appl Microbiol*, 2020, 129(4):787-805.
- [12] AHMADIPOUR S, MOHSENZADEH A, ALI-MADADI H, et al. Treating viral diarrhea in children by probiotic and zinc supplements[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2019, 22(2):162-170.
- [13] FABER W X M, NACHTEGAAL J, STOLWIJK-SWUSTE J M, et al. Study protocol of a double-blind randomised placebo-controlled trial on the effect of a multispecies probiotic on the incidence of antibiotic-associated diarrhoea in persons with spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2020, 58(2):149-156.
- [14] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6):468-481.
- [15] STAVROPOULOU E, BEZIRTZOGLU E. Probiotics in medicine: a long debate[J]. *Front Immunol*, 2020, 25(11):2192.
- [16] LARCOMBE S, HUTTON M L, RILEY T V, et al. Diverse bacterial species contribute to antibiotic-associated diarrhoea and gastrointestinal damage[J]. *J Infect*, 2018, 77(5):417-426.
- [17] LI L, LI Z, BI J, et al. The association between serum albumin/prealbumin level and disease severity in non-CF bronchiectasis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(9):1537-1544.
- [18] YAZHINI P, VISHA P, SELVARAJ P, et al. Dietary encapsulated probiotic effect on broiler serum biochemical parameters[J]. *Vet World*, 2018, 11(9):1344-1348.