

感 染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001711

自发性腹膜炎诊治进展

刘雪芹, 辛小娟

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化及重症肝炎合并腹水患者常见而严重的并发症,其临床表现不典型且诊断困难,治疗主要为经验性抗菌治疗,对于 SBP 存活者尚予以抗生素预防 SBP 复发。随着抗生素的广泛使用,近年来多重耐药性细菌引起的 SBP 呈增多趋势,新的细菌谱、经验性治疗及预防有待进一步研究。

【关键词】自发性细菌性腹膜炎;病原学;诊断;治疗;预防

【中图分类号】R572.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-10-10

Research progress of spontaneous bacterial peritonitis

Liu Xueqin, Xin Xiaojuan

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Spontaneous bacterial peritonitis(SBP) is a common and serious complication of cirrhosis and severe hepatitis with ascites. The mainly therapy is empiric antimicrobial therapy. SBP survivors should use antibiotics to prevent recurrence. With the widespread use of antibiotics, SBP caused by variety of drug-resistant bacteria increased in recent years. The new bacterial spectrum, empirical treatment and prevention need further study.

【Key words】spontaneous bacterial peritonitis; etiology; diagnosis; treatment; prevention

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)又称自发性腹膜炎或原发性腹膜炎,是肝硬化及重症肝炎患者常见而严重的并发症。SBP 首先由 Conn^[1]于 1964 年提出,用来描述在无何腹内感染源和腹内脏器破坏的情况下,肠道菌群经肠道、血液或淋巴系统易位至腹腔,机体防御能力低下时引起的腹膜感染和炎症。其发生率占住院肝硬化患者的 10%~30%,如未及时进行诊治,院内死亡率达 20%~40%,1 年和 2 年后死亡率分别为 50%~70%和 70%~75%^[2]。

1 病原学

传统研究表明,引起 SBP 的病原菌主要来自肠道菌群,多为单一菌株感染,革兰阴性菌占 60%~80%,革兰阳性菌占 20%~40%。我国学者通过对 1 962 份腹水标本进行统计,共培养出 187 株细菌(同一患者不计重复菌株)。其中革兰阴性菌占 61.5%,以大肠杆菌和克雷伯杆菌为主(分别为 32.6%和

12.3%),其次为鲍曼不动杆菌属(4.8%)、肠杆菌属(3.8%)、铜绿假单胞菌(3.2%)、柠檬酸杆菌(2.1%);革兰阳性菌占 36.9%,以凝固酶阴性葡萄球菌为主(17.1%),其次为肠球菌(9.1%)、链球菌(5.9%)、金黄色葡萄球菌(3.7%);真菌占 1.6%^[3]。零星报道的细菌有类白喉杆菌、类志贺邻单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、乳酸杆菌、李斯特菌、羊布鲁杆菌等。近年来,随着侵入性操作、入住 ICU 病例的增多及疾病本身免疫抑制、抗生素的长期使用,革兰阳性菌呈明显上升趋势,真菌感染亦有增高,以白色假丝酵母菌为主。Friedrich 等^[4]对 114 例腹水培养阳性结果分析发现,革兰阳性菌多于革兰阴性菌(47.8% vs. 44.9%),肠杆菌属、肠球菌属和葡萄球菌最为常见(分别为 40.6%、26.1%和 13.8%),提示目前 SBP 细菌谱正在发生改变,经验性治疗面临失败,亟需探索新的 SBP 细菌谱。

2 诊断

2.1 临床表现

SBP 临床表现差异较大,约 10%的患者可无症状,轻者仅为腹部不适,重者可有循环障碍等感染性休克表现,故不能仅依据临床表现作出诊断,对于严重肝病患者有腹水检查禁忌时,临床出现发热、腹痛、短期内腹水明显增加和肝、肾功能迅速恶化等症状体征时也应及时按 SBP 处理,提高治愈率。

作者介绍:刘雪芹,Email:1391917335@qq.com,

研究方向:抗感染药物的临床研究及肝病研究。

通信作者:辛小娟,Email:1152592844@qq.com。

基金项目:国家青年科学基金资助项目(编号:81502117)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180607.0914.008.html

(2018-06-07)

2.2 腹水检查

目前主要针对腹水检查作出诊断,为达早期诊断,对所有肝硬化腹水患者,无论有无临床症状或并发症,均应在入院时行诊断性腹腔穿刺^[9]。根据腹水结果将 SBP 分为以 3 类:①腹水多形核白细胞(polymorphonuclear leucocyte, PMN) $\geq 0.25 \times 10^9$ 个/L,且腹水细菌培养阳性,为“典型 SBP”。若为血性腹水,每 250 个红细胞减少 1 个 PMN。②PMN $\geq 0.25 \times 10^9$ 个/L,腹水细菌培养阴性,为“中性粒细胞性腹水”。③PMN $< 0.25 \times 10^9$ 个/L,腹水细菌培养阳性,为“细菌性腹水”。以上均应排除继发性 SBP^[6]。

腹水培养被认为是诊断 SBP 的金标准,但耗时长且阳性率低,尽管目前使用了敏感的培养方法和床旁血培养瓶留取腹水标本,仍有约 60% PMN $\geq 0.25 \times 10^9$ 个/L 的 SBP 患者腹水培养阴性,临床上应尽可能在使用抗生素前留取标本提高阳性率,培养阴性也不能除外 SBP。

2.3 炎症指标及炎症因子

肝硬化患者往往合并脾功能亢进,白细胞和中性粒细胞可不增高。降钙素原(procalcitonin, PCT)及 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)是临床运用广泛的炎症指标。Yuan 等^[7]发现,当血 PCT > 0.48 ng/mL、CRP > 16.15 mg/L 时,诊断 SBP 敏感性、特异性最优。吴学联等^[8]将 116 例肝硬化患者分为非 SBP 组和并发 SBP 组,普通型肝炎组为对照组,发现 SBP 组患者血清 PCT、CRP 水平明显高于非 SBP 组和普通型肝炎组,当 PCT 在临界值 0.51 ng/mL 时对肝硬化 SBP 的诊断价值优于 CRP,认为 PCT 对肝硬化并发 SBP 的早期诊断具有重要价值。

白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-10、IL-18 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)是与 SBP 显著的促炎因子,它们均由单核-巨噬细胞在细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下活化分泌,通过检测血清及腹水中上述炎症因子,可以对 SBP 的诊断提供一定的线索,但缺乏特异性。近几年提出单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)作为单核-巨噬细胞的趋化因子,在感染过程中激活淋巴细胞和中性粒细胞,对于 SBP 的诊断有一定意义,埃及学者 El-Toukhy 和 Emam^[9]通过对 90 例肝硬化腹水患者研究发现,SBP 组腹水 MCP-1 明显高于非 SBP 组,取临界值为 126.7 ng/mL 时,诊断 SBP 的敏感性和特异性分别为 86.7% 和 95.4%,准确性为 91.0%。

2.4 腹水乳铁蛋白

乳铁蛋白是一种铁结合蛋白,可存在于人乳液、唾液、泪液、胃肠道液体等体液中,具有抗炎、抗氧化及免疫调节作用^[10]。腹水乳铁蛋白是由 PMN 在激活状态下释放出来的,与 PMN 呈比例出现。Lee 通过酶联免疫吸附法对 102 例肝硬化腹水患者腹水乳铁蛋白研究发现,SBP 患者中位腹水乳铁蛋白明显高于无 SBP 者(112.7 ng/mL vs. 0.6 ng/mL),取临界值 51.4 ng/mL 时,诊断 SBP 敏感性和特异性分别为 95.8% 和 74.4%^[11]。另有我国学者发现,腹水乳铁蛋白诊断 SBP 的敏感性和特异性更是高达 97.2% 和 97.5%^[12]。通过腹水乳铁蛋白来推测 PMN 的数量并诊断 SBP,有望成为未来诊断 SBP 敏

感且特异的指标。

2.5 白细胞酯酶试纸法

白细胞酯酶试纸法的基本原理是 PMN 胞质内所含的酯酶作用于试纸条中的吲哚酚酯,产生的吲哚酚与重氮盐反应形成紫色缩合物而显色。该法耗时仅数分钟,特异性较高,敏感性尚有争议。Nousbaum 等^[13]通过 Multistix 8SG 试纸条对法国多中心试验的 1 041 名患者研究发现,敏感性仅为 45.3%。也有学者用 Multistix 10SG 试纸条检测 SBP,其特异性和敏感性可达 96.4% 和 95.0%,诊断准确率为 96.1%^[14],分析原因可能与试纸类型不同及检测者视觉判断有差异相关。近期有学者研究指出利用光谱仪读取试纸条的敏感性优于视觉判断(100% vs. 75%),准确率更高^[15]。目前对该法的敏感性及其读取试纸条的方法仍有待进一步研究,是早期、快速诊断 SBP 的研究热点。

2.6 细菌 DNA 检测

基于 16S rRNA 的 PCR 扩增技术鉴定标本中,可能存在的细菌 DNA 较传统细菌培养有更高的效率及敏感性,整个过程只需 1 d 即可完成^[16]。Mostafa 等^[17]通过该法证实,腹水细菌 PCR 扩增比腹水细菌培养阳性率明显提高(95% vs. 45%)。我国学者张兴翔等通过细菌 16S rRNA 基因保守区和变异区的序列分析,设计通用引物,发现阳性率亦高于腹水培养,但均较低(36.73% vs. 14.29%)^[18],分析原因可能与目前国内相关技术欠成熟有关,未来应研究如何更好地进行无菌操作以避免出现假阳性,以及研究具体的成本-效益问题。

3 治 疗

3.1 对症支持治疗

患者应严格卧床休息,补充充足的热量和各种维生素,维护各脏器功能及水、电解质酸碱平衡,积极防治消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病等并发症。

3.2 抗菌治疗

传统经验性治疗主要为三代头孢菌素与喹诺酮类(已用此类药预防 SBP 除外),2012 年美国肝病协会提出,头孢菌素剂量 4 g/d 或 8 g/d,疗程 5 d 或 10 d 疗效相似;环丙沙星静脉 7 d,或静脉 2 d 后改为口服 5 d 疗效与头孢菌素相似^[19]。感染严重者,可选用碳青霉烯类抗生素,或选用第三代头孢菌素加酶抑制剂。由于氨基糖苷类药物对肝硬化腹水肾毒性更为敏感,应作为最后选择。

随着抗生素的广泛使用,SBP 细菌谱有所改变且耐药菌逐渐增多,经验性治疗有效率下降。研究显示,33%~78% 的大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBL)阳性,30% 的革兰阴性菌对喹诺酮类药物出现耐药,尤其对诺氟沙星耐药^[20]。林奇龙的研究中大肠杆菌和克雷伯杆菌产 ESBL 率分别为 50.8% 和 56.5%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase negative staphylococci, MRCNS)阳性率分别为 57.1% 和 81.3%,提示耐药现象十分严峻^[21]。Friedrich

等^[4]发现,三代头孢菌素对 SBP 有效率仅为 56.3%,而哌拉西林/他唑巴坦和替加环素有效率分别为 92.5%和 96.3%。Badawy 等研究表明,头孢噻肟治疗 SBP 有效率为 81.0%,美罗培南对头孢噻肟耐药的患者治疗有效^[21]。最近 Solà 等更是建议哌拉西林/他唑巴坦或美罗培南±糖肽作为初始经验性抗生素治疗^[22]。这些研究似乎都意味着今后的经验性抗菌治疗方案有待调整,也提示临床医师应重视腹水病原学培养及药敏试验的重要性,指导临床合理应用抗生素,延缓病原菌产生耐药性,在经验性治疗 48 h 后应积极再次行腹腔穿刺,如 PMN 计数降低小于 25%,应考虑细菌耐药,及时更换抗生素。

3.3 静脉输注白蛋白

白蛋白是肝脏合成的一种单肽链蛋白,它可以调节血浆压力、清除自由基、转运离子、药物、激素、脂肪酸、未结合的胆红素等,晚期肝病患者的白蛋白数量、结构和功能异常,影响许多关键的生理过程,与 SBP 发病率和病死率增高有关。一项随机对照试验表明,单独使用头孢噻肟与头孢噻肟联合白蛋白(第 1 天 1.5 g/kg,第 3 天 1.0 g/kg)相比,联合组具有更低的肾损伤和病死率(30% vs. 10%,29% vs. 10%)^[23]。临床上大约 1/3 的 SBP 患者发生肾损伤,对于明显肝肾功能不全患者应考虑接受白蛋白输注减少 SBP 诱发肝肾综合征的发生,反之是否需使用目前尚有争议。

3.4 免疫调节治疗

肝硬化患者免疫力低下,胸腺肽- $\alpha 1$ 是调节免疫功能的人工合成高纯度胸腺激素,可促进 T 淋巴细胞成熟,提高机体免疫功能。徐江海对 61 例肝硬化并发 SBP 患者进行随机对照研究,观察组在对照组的基础上加用胸腺肽- $\alpha 1$ (1.6 mg/次,皮下注射,2 次/周),疗程均为 3 个月,结果提示观察组有效率明显高于对照组(87.88% vs. 60.71%),治疗后免疫功能优于对照组^[24]。

3.5 肝移植

肝硬化并发 SBP 患者生存率明显小于肝移植患者,且 SBP 的发生并不影响移植后的生存期,但有发生其他并发症的风险。因此,对于肝硬化或重症肝病并发 SBP 患者,在内科支持治疗的同时需考虑肝移植^[25]。

3.6 慎用非选择性 β 受体阻滞剂及质子泵抑制剂

非选择性 β 受体阻滞剂(nonspecific beta blockers, NS-BB)可以降低门脉高压和肝硬化患者消化道出血的风险,但其对循环系统的影响限制了此类药物的应用。奥地利学者 Mandorfer 等对 607 例肝硬化腹水患者使用 NSBB 治疗进行回顾性研究发现,并发 SBP 组血流动力学紊乱、住院时间、无移植生存率明显高于非 SBP 组,认为 SBP 患者不应使用 NSBB^[26]。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)在临床上已广泛用于预防或治疗消化道出血。有学者认为,由于 PPI 有强烈的抑酸作用,可削弱机体对细菌的防御、促进肠道细菌过度生长、改变肠道环境及微生物菌群、延迟胃排空,从而增加感染的机会^[27]。Deshpande 等^[28]的 Meta 分析结果提示 PPI 治疗使住院肝硬化患者 SBP 发生率提高 3 倍。O'Leary 等^[29]对 188 例肝硬化合并感染患者的多中心、前瞻性研究发现,PPI 治疗是 6 个月内复发感染的独立预测因素。左永清等^[30]通过

对 118 例乙肝相关性慢加急性肝衰竭患者回顾性研究发现,PPI 应用和 SBP 的发生呈明显正相关,建议临床应合理地应用 PPI。目前仍需要更多中心、前瞻性、随机对照研究证明上述两种药物的具体作用及机制。

4 预 防

研究表明,肝硬化并发 SBP 患者第一年的复发率为 40%~70%,对于既往感染过 SBP、腹水低蛋白和并发上消化道出血的 SBP 发生或复发高危患者,需给予预防性治疗。由于 SBP 病原菌主要为肠道来源的革兰阴性菌,目前主张口服不吸收或少量吸收,对革兰阴性菌敏感的抗菌药物进行选择性地肠道去污染(selective intestinal decontamination, SDD)。喹诺酮类抗生素是预防 SBP 的一线药物,美国肝病协会推荐 SBP 发作后的患者长期口服诺氟沙星(或甲氧苄啶/磺胺甲恶唑)预防 SBP,但是近年来由于耐药菌逐渐增多,革兰阳性菌感染的可能性增加,预防有效性逐渐下降^[19]。

有研究指出利福昔明在预防 SBP 中有一定作用,1 年生存率高于未使用利福昔明组(72% vs. 57%)^[31],由于它是一种广谱的肠道非吸收性抗生素,细菌耐药风险低,有可能替代喹诺酮类成为预防 SBP 的主要方法。Elfert 等^[32]对利福昔明与诺氟沙星预防 SBP 复发的随机对照研究发现,利福昔明组比诺氟沙星组 SBP 复发率、死亡率明显降低(3.88% vs. 14.13%, 13.74% vs. 24.43%),且副作用更少。也有学者认为利福昔明不会降低 SBP 发生率,但可能改变引起 SBP 的细菌谱,Lutz 等^[33]将 152 例晚期肝硬化患者分为无预防、利福昔明预防和环丙沙星预防 3 组,发现使用利福昔明预防和无预防 SBP 发生率相似,大肠杆菌和肠球菌在没有预防组腹水中占主导地位(72%),而利福昔明预防组腹水以克雷伯杆菌为主(75%)。另外,肠道微生态制剂如整肠生(地衣芽孢杆菌活菌)、培菲康(双歧杆菌嗜酸乳杆菌肠球菌三联活菌)、米雅及丽珠肠乐(双歧杆菌)等也可预防 SBP 的发生或复发,鉴于该类药不会导致耐药细菌产生,与长期应用抗生素相比更具优势,值得临床进一步研究后广泛应用。

5 小 结

总之,SBP 患者临床表现不典型且诊断困难,容易漏诊、误诊、误治,临床工作者应重视病原学检查,早期诊断性腹腔穿刺。随着 SBP 耐药菌增多及细菌谱改变,SBP 发生率、病死率增高,未来需探索新的 SBP 细菌谱及其耐药特点以更好地指导临床用药。同时,对于 SBP 发生或复发高危患者,需使用喹诺酮类药物预防,更多的预防性药物也正在探索之中。

参 考 文 献

- [1] Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms; a relatively common but rarely recognized syndrome[J]. Ann Intern Med, 1964, 60: 568-580.

- [2] Desai AP, Reau N, Reddy KG, et al. Persistent spontaneous bacterial peritonitis; a common complication in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5(5): 275–283.
- [3] 林奇龙, 陈琼娜, 李春儿, 等. 肝硬化并自发性腹膜炎腹水细菌谱及耐药性分析[J]. *检验医学*, 2014, 29(3): 301–302.
- [4] Friedrich K, Nüssle S, Rehlen T, et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis; implications for management and prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(6): 1191–1195.
- [5] Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(9): 727–738.
- [6] 宋媛媛, 江宇泳. 自发性细菌性腹膜炎诊断与治疗的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(6): 1188–1191.
- [7] Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(6): 449–454.
- [8] 吴学联, 王永良, 罗浩元, 等. 利用 ROC 曲线分析 PCT 对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(14): 1928–1932.
- [9] El-Toukhy N, Emam SM. Diagnostic and prognostic values of monocyte chemotactic protein-1 in ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Egypt J Immunol*, 2016, 23(2): 17–27.
- [10] Kanwar JR, Roy K, Patel Y, et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 9703–9731.
- [11] Lee SS, Min HJ, Choi JY, et al. Usefulness of ascitic fluid lactoferrin levels in patients with liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 132.
- [12] 梁丽, 雷宇, 银代淑, 等. 腹水乳铁蛋白及 C 反应蛋白检测诊断肝硬化自发性腹膜炎的价值探讨[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(3): 219–223.
- [13] Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*, 2007, 45(5): 1275–1281.
- [14] Chugh K, Agrawal Y, Goyal V, et al. Diagnosing bacterial peritonitis made easy by use of leukocyte esterase dipsticks[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2015, 5(1): 32–37.
- [15] Oey RC, Kuiper JJ, van Buuren HR, et al. Reagent strips are efficient to rule out spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics[J]. *Neth J Med*, 2016, 74(6): 257–261.
- [16] Bruns T, Sachse S, Straube E, et al. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction[J]. *Liver Int*, 2009, 29(8): 1206–1214.
- [17] Mostafa MS, El-Seidi EA, Kassem AM, et al. Detection of ascitic fluid infections in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2011, 12(1): 20–24.
- [18] 张兴翔, 金敏. 16S rRNA 基因检测在自发性细菌性腹膜炎早期诊断中的应用[J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(2): 219–220.
- [19] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1651–1653.
- [20] Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis; a prospective study[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1551–1561.
- [21] Badawy AA, Zaher TI, Sharaf SM, et al. Effect of alternative antibiotics in treatment of cefotaxime resistant spontaneous bacterial peritonitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(8): 1271–1277.
- [22] Solà E, Solé C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2016, 36(S1): 109–115.
- [23] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6): 403–409.
- [24] 徐江海. 胸腺肽- α 1 辅助治疗老年肝硬化并发自发性腹膜炎的疗效及对免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(14): 4062–4063.
- [25] Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites; relevance of ascitic fluid protein concentration[J]. *Hepatology*, 1992, 16(3): 724–727.
- [26] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1680–1690.
- [27] Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(11–12): 1269–1281.
- [28] Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients; a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(2): 235–242.
- [29] O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Long-term use of antibiotics and proton-pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 753–759.
- [30] 左永清. 慢加急性肝衰竭患者乳果糖及质子泵抑制剂的应用和原发性腹膜炎的关系[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [31] Hanounch MA, Hanounch IA, Hashash JG, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(8): 709–715.
- [32] Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12): 1450–1454.
- [33] Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93909.

(责任编辑: 方 济)