

论著/其他

炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病危险因素的 Meta 分析

冯 巩¹, 贺 娜², 弥 曼¹, 李雪萍¹, 刘曼玲¹, 范立萍¹, 牛春燕³

(1 西安医学院, 西安 710021; 2 西安医学院第一附属医院, 西安 710021;

3 厦门大学附属翔安医院 消化内科, 福建 厦门 361101)

摘要:目的 评估糖皮质激素、TNF 药物、既往炎症性肠病 (IBD) 相关手术史是否为 IBD 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的危险因素。方法 通过检索 Pubmed、Embase、the Cochrane library, 以及万方、知网、维普数据库 (检索时间跨度为建库至 2018 年 10 月), 收集关于 IBD 合并 NAFLD 的危险因素的临床研究。根据纳入与排除标准, 对纳入的文献进行总结和质量评价。采用 Revman 5.2 软件进行数据处理, 异质性数据使用随机效应模型分析, 同质性数据使用固定效应模型分析。结果 共纳入 7 篇文献, 共 1645 例患者。Meta 分析结果表明 糖皮质激素不是 IBD 合并 NAFLD 的危险因素 [比值比 (OR) = 1.19, 95% 可信区间 (95% CI): 0.90 ~ 1.57, $P = 0.23$]; 抗 TNF 药物也不是 IBD 合并 NAFLD 的危险因素 (OR = 0.86, 95% CI: 0.65 ~ 1.13, $P = 0.27$); IBD 相关手术史为 IBD 合并 NAFLD 的危险因素 (OR = 1.50, 95% CI: 1.09 ~ 2.05, $P = 0.01$)。结论 糖皮质激素、抗 TNF 药物治疗 IBD 不是导致 NAFLD 发生的危险因素, IBD 相关手术可能是导致 NAFLD 发生的危险因素。

关键词: 炎症性肠病; 非酒精性脂肪性肝病; 危险因素; Meta 分析

中图分类号: R575.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2019)04-0835-05

Risk factors for the coexistence of inflammatory bowel disease and nonalcoholic fatty liver disease: A Meta-analysis

FENG Gong, HE Na, MI Man, et al. (Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Abstract: Objective To investigate whether glucocorticoids, anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs, and a past history of surgical treatment of inflammatory bowel disease (IBD) are the risk factors for the coexistence of IBD and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI, and VIP were searched for clinical trials of the coexistence of IBD and NAFLD published up to October 2018. The articles included were summarized and quality assessment was performed according to inclusion and exclusion criteria. RevMan 5.2 was used for data processing; the random effects model was used for data with heterogeneity, and the fixed effect model was used for data with homogeneity. **Results** A total of 7 articles were included, with 1645 patients. The meta-analysis showed that glucocorticoids might not be a risk factor for the coexistence of IBD and NAFLD (odds ratio (OR) = 1.19, 95% confidence interval (CI): 0.90 - 1.57, $P = 0.23$); anti-TNF drugs were not a risk factor for the coexistence of IBD and NAFLD (OR = 0.86, 95% CI: 0.65 - 1.13, $P = 0.27$); a past history of surgical treatment of IBD was a risk factor for the coexistence of IBD and NAFLD (OR = 1.50, 95% CI: 1.09 - 2.05, $P = 0.01$). **Conclusion** Glucocorticoids and anti-TNF drugs for the treatment of IBD may not increase the incidence rate of the coexistence of IBD and NAFLD, while surgical treatment for IBD may increase this incidence rate.

Key words: inflammatory bowel diseases; nonalcoholic fatty liver disease; risk factors; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种影响大约四分之一普通人群的疾病, 造成了巨大的临床和经济负担^[1]。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一类有终生复发倾向的疾病, 其病程长、并发症多、致残率高、病死率高、需要长期治疗且费用昂贵。有研究^[2]发现, 在 IBD

患者中, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), NAFLD 的估计合并患病率高达 40%。在普通人群中, NAFLD 的发病率为 0.029 ~ 3.1/100 人年, 但是在 IBD 患者中, NAFLD 的发病率为 9.1/100 人年, 与普通人群相比, IBD 患者 NAFLD 的发病率可能更高^[3]。有研究^[4]发现 IBD 患者中转氨酶升高较为常见, 而 NAFLD 是造成该现象最常见的原因。一项最新研究^[5]提示 结肠炎症和 IBD 样表型与 NAFLD 有很强的关联性。以上结果提示, IBD 与 NAFLD 可能共存, 而这种共存的病理状态增加了疾病的复杂性, 以及诊断、治疗和预防的难度。目前尚未制订 IBD 人群 NAFLD 评估指南, 在我国这方面的研究报告很少见。基于此, 有必要对 IBD 合并 NAFLD 展开更深入的研究。

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.025

收稿日期: 2018-11-27; 修回日期: 2018-12-24。

基金项目: 陕西省科技攻关计划 (2016SF-327); 陕西省普通高等学校优势学科建设 (陕教位[2014]3号)

作者简介: 冯巩 (1992-) 男, 主要从事消化内科常见病的诊疗研究。贺娜 (1979-) 女, 副主任医师, 博士, 主要从事肝胆及胃肠肿瘤的基础及临床研究。二者对本文贡献相同, 同为第一作者。

通信作者: 弥曼, 电子信箱: 853002274@qq.com;

牛春燕, 电子信箱: nchy69@163.com。

目前,关于 IBD 患者合并 NAFLD 危险因素的推测,既包括遗传因素、代谢综合征,也包括 IBD 疾病特异性因素,如感染与免疫失调、药物使用情况(糖皮质激素、抗 TNF 药物、免疫抑制剂)、IBD 疾病活动性和疾病持续时间,以及 IBD 相关手术史。当前的直接证据不是很充足,甚至有的互相之间存在争议。本文主要对糖皮质激素治疗、抗 TNF 药物、IBD 相关手术史予以分析总结,确定上述因素是否为 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索 在 Pubmed、Embase、the Cochrane library 英文数据库以及万方、知网、维普中文数据库中进行文献检索,检索时限为建库至 2018 年 8 月,所有检索到的英文、中文文献均被纳入分析。英文检索词如下: NASH(non alcoholic steato - hepatitis) , NAFLD(non alcoholic fatty liver disease) , IBD(inflammatory bowel diseases) , UC(ulcerative colitis) , CD(crohn disease) , Steroids , tumor necrosis factor inhibitor。中文检索词为非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、糖皮质激素、肿瘤坏死因子抑制剂。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1) 临床研究; (2) IBD 患者,包括 UC 和 CD; (3) NAFLD 经无创血清诊断模型、影像学或病理学活组织检查证实; (4) 治疗手段包括糖皮质激素、抗 TNF 药物或 IBD 相关手术史。

1.2.2 文献排除标准 (1) 研究对象为可疑的或已经证实为病毒性肝炎患者; (2) 自身免疫性肝病、药物性肝病等由明确病因引起的肝病; (3) 研究对象饮酒: 男性 > 140 g/周, 女性 > 70 g/周; (4) 文献类型为基础研究、综述或系统评价; (5) 研究对象的资料交代不清或研究内容存在较大差异的文献。

1.3 数据分析 采用 Revman 5.2 软件进行数据处理。二分类数据变量的描述,以比值比(OR) 和 95% 可信区间(95% CI) 进行描述。通过 I^2 进行异质性检验, $I^2 > 50%$ 认为各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行分析; $I^2 \leq 50%$ 表示同质性较好,采用固定效应模型分析。采用漏斗图来识别发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检出 416 篇文献,根据纳入和排

除标准进行剔除,最终纳入 7 篇文献。文献筛选流程及结果见图 1。纳入的 7 篇文献基本特征见表 1。

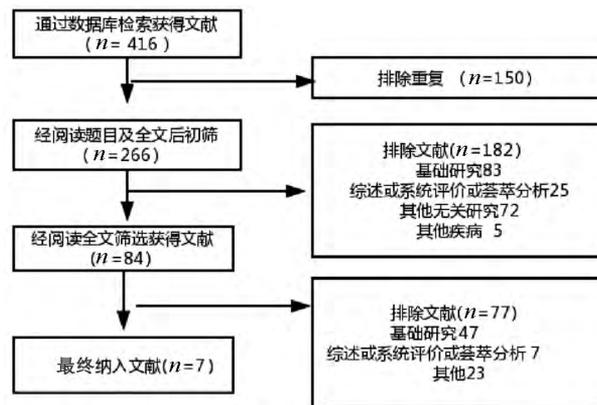


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献质量评估 本研究纳入的文献中只有 1 篇提供了基金资助^[6],并且提及致谢对象。此外,所纳入的 7 项研究均无利益冲突,均通过医院伦理委员会审批。所有试验均按照明确的纳入及排除标准进行筛选,纳入的 6 项研究为回顾性分析。质量评价见图 2,均存在低风险的报告偏倚以及不明确的选择偏倚。

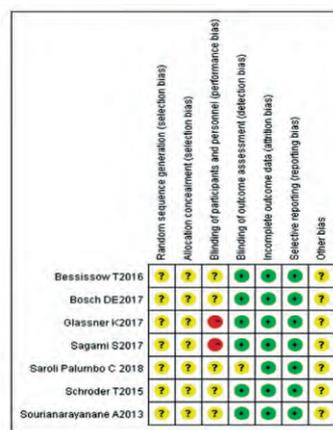
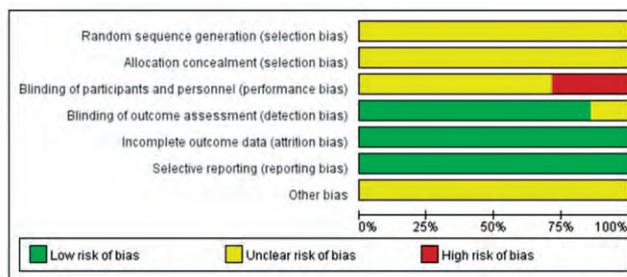


图 2 纳入研究的质量评价 a: 质量评价分图; b: 质量评价总图

表 1 纳入的 7 项研究的基本特征

研究者	发表年份	国家	IBD 中 NAFLD 患者(例)	所有 IBD 患者(例)	NAFLD 诊断手段
Bessissow T ^[6]	2016 年	加拿大	108	321	肝脂肪变性指数
Bosch DE ^[7]	2017 年	美国	29	49	肝活组织检查
Glassner K ^[8]	2017 年	美国	56	112	影像学
Sagami S ^[9]	2017 年	日本	66	303	腹部超声
Schroder T ^[10]	2015 年	德国	30	259	腹部超声
Sourianarayanan A ^[11]	2013 年	美国	76	217	影像学
Saroli PC ^[12]	2018 年	加拿大	126	384	影像学

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 糖皮质激素的作用效应 共 7 篇文献描述了糖皮质激素的作用效应。异质性检验显示 $I^2 = 61\%$,因此选用随机效应模型。合并 OR 值为 1.19(95% CI: 0.90 ~ 1.57) ,差异无统计学意义($P = 0.23$) (图 3) ,上述结果说明 ,糖皮质激素并不是 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。

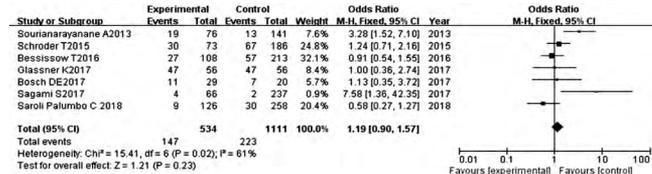


图 3 糖皮质激素作用效应的森林图

2.3.2 抗 TNF 药物作用效应 6 篇文献具体描述了抗 TNF 药物的作用效应。异质性检验显示不存在异质性 ($I^2 = 11\%$) ,因此选用固定效应模型。合并 OR 值为 0.86(95% CI: 0.65 ~ 1.13) ,差异无统计学意义 ($P = 0.27$) (图 4) 。上述结果说明 抗 TNF 药物不是 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。

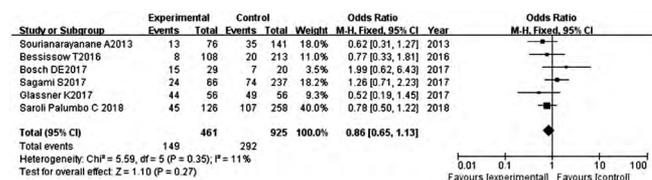


图 4 抗 TNF 药物作用效应的森林图

2.3.3 IBD 相关手术史作用效应 7 项研究中 ,只有 3 篇文献描述了 IBD 相关手术史的作用效应。异质性检验显示不存在异质性 ($I^2 = 0$) ,选用固定效应模型 ,合并 OR 值为 1.50(95% CI: 1.09 ~ 2.05) ,差异有统计学意义 ($P = 0.01$) (图 5) 。上述结果说明 ,IBD 相关手术史为 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。

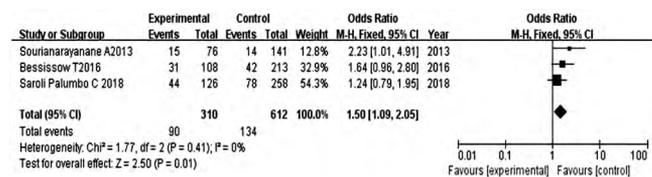


图 5 IBD 相关手术史作用效应的森林图

2.4 发表偏倚分析 本研究使用 Revman 5.2 软件生成的漏斗图来识别是否存在发表偏倚。糖皮质激素、抗 TNF 药物、手术史的漏斗图均表现为对称分布 ,因此均不存在发表偏倚(图 6)。

2.5 亚组分析及敏感性分析 在糖皮质激素的作用效应分析中提示存在异质性 ($I^2 = 61\%$) ,按照研究对象的国家区域(美国与非美国)进行亚组分析 ,结果未见明显异质性原因(图 7) 。对 6 篇文献进行逐一剔除 ,进行敏感性分析。发现当剔除文献 [11] 后 ,异质性由 $I^2 = 61\%$ 下降至 $I^2 = 36\%$,说明该文献为异质性的主要原因。对

其进行进一步分析 ,发现该研究为病例对照研究 ,对于 NAFLD 的诊断采用了腹部 B 超、CT、MRI ,另外该研究中对于类固醇激素、抗 TNF 药物等治疗持续时间、治疗频率均未提及。

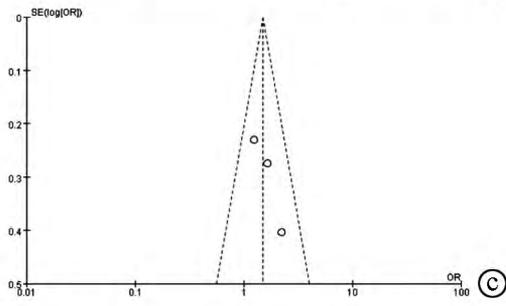
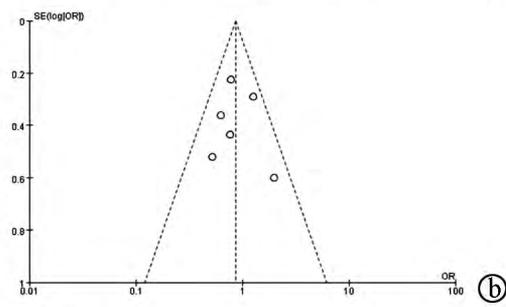
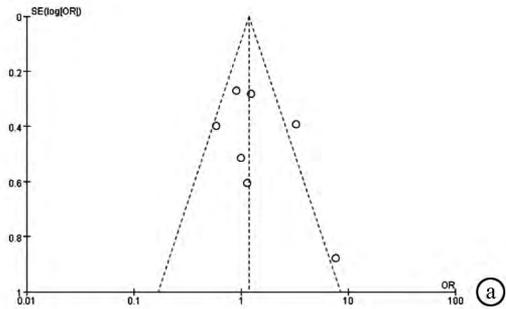


图 6 纳入研究的漏斗图 a: 糖皮质激素; b: 抗 TNF 药物; c: 手术史

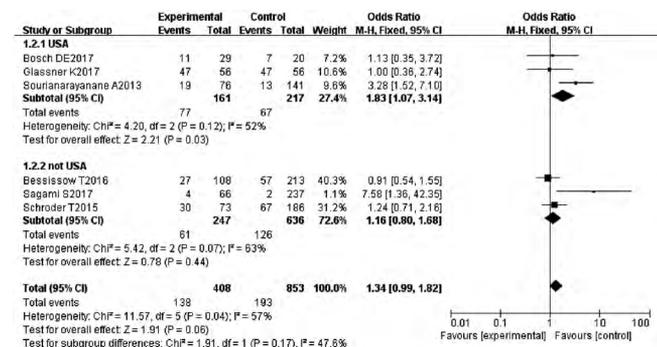


图 7 纳入研究的亚组分析

3 讨论

本研究未发现糖皮质激素为 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。糖皮质激素类似物 (glucocorticoid analogues, GC) 通常用作 IBD 治疗的诱导剂 ,一部分病情控制不佳的患者可能需要反复或长期用药 ,它们对碳水化合物和脂质代谢的影响可能导致代谢综合征和潜在

NAFLD 的发展。体外研究表明,GC 可能通过上调脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 和 2 等诱导肝细胞脂肪生成和脂肪变性^[13]。啮齿动物模型中的 GC 和高脂饮食也可协同加剧 NAFLD 和肝纤维化的发展^[14]。然而,在人体研究中将 GC 和 NAFLD 联系起来的证据不那么直接。没有前瞻性临床研究显示 GC 为 NAFLD 的独立危险因素。与对照组相比,NAFLD 或肥胖患者的血浆皮质醇浓度没有显著差异^[15]。另外,纳入的研究中 GC 的剂量和疗程并未统一,可能大剂量或者长期应用 GC 的治疗会导致 NAFLD 的发生^[16]。

本研究未发现抗 TNF 药物为 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。TNF 及其参与的促炎通路可能在 NAFLD 患者肝脏炎症和 NASH 的发生发展中起重要作用。与健康对照组相比,NASH 患者的血清 TNF α 水平以及肝细胞中相应的信使 RNA 的表达显著升高^[17]。抗 TNF α 药剂广泛应用于各种炎症性疾病,对 IBD 患者而言,是迄今为止最有效的诱导和维持剂。有人推测抗 TNF α 可能对 NASH 有保护作用。英夫利昔单抗已被证明可减少高脂饮食啮齿类动物的脂肪变性和增加胰岛素信号转导^[18]。此外,英夫利昔单抗还能减轻蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的啮齿类动物的肝脏炎症、坏死和纤维化^[19]。使用阿达木单抗也显示出类似的效果^[20]。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,可减少 TNF 的产生,也有报道^[21]可诱导 NASH 患者肝酶水平的改善。

本研究证实 IBD 相关手术史为 IBD 患者合并 NAFLD 的危险因素。IBD 患者手术切除后,往往需要肠外营养。肝脂肪变性是一种肠外营养已知的常见并发症,可早在肠外营养开始后 5 d 发生^[22]。随着暴露时间的延长,也可能出现进行性炎症反应和纤维化。这些事件可能是由于过量的热量和碳水化合物给药导致的。

治疗 NAFLD 的重点一般是饮食和生活方式的改变,目的是减轻体治疗,但尚未在 IBD 人群中特别评估治疗。预防或逆转肝纤维化会导致 NAFLD 相关并发症的减少,但这种方法可能并不完全适用于一些 IBD 患者。没有任何药物制剂作为 NASH 疗法获得监管部门批准^[23]。吡格列酮(一种过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂)、维生素 E 和合成法尼醇 X 受体激动剂奥胆酸贝,均可作为改善 NASH 的组织学标记^[24]。减肥手术也可能导致病态肥胖患者 NASH 状态的改善。再次,在 IBD 人群中尚未对 NAFLD 治疗进行专门研究,并对这些治疗进行管理。对非 IBD 的 NAFLD 患者应个体化治疗并以现有方案为指导。

IBD 合并 NAFLD 患者日益增加,这与代谢综合症的发病率升高及复杂的 IBD 疾病相关因素有关。需要对共存患者的长期预后进行定性评估,增强适当的筛查并提

供策略指导,以实现疾病的早期干预并改善患者预后。

本研究尚存在不足之处。首先,纳入的研究数量有限,并且研究中样本量尚不足。其次,对于 NAFLD 的诊断手段,各项研究并未统一,可能造成偏倚。另外,治疗方式的持续时间和药物的剂量尚存在差异。未来的研究应注重同质化,加强多中心大样本的研究。

参考文献:

- [1] YOUNOSSI ZM, BLISSETT D, BLISSETT R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1577-1586.
- [2] BARGIGLIA S, MACONI G, ELLI M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: Study of 511 subjects at a single center[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(5): 417-420.
- [3] BESSISSOW T, LE NH, ROLLET K, et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1937-1944.
- [4] CAPPELLO M, RANDAZZO C, BRAVATÀ I, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: A hospital-based survey[J]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2014, 7: 25-31.
- [5] CHANDRASHEKARAN V, SETH RK, DATTARROY D, et al. HMGB1-RAGE pathway drives peroxynitrite signaling-induced IBD-like inflammation in murine nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 8-19.
- [6] BESSISSOW T, LE NH, ROLLET K, et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1937-1944.
- [7] BOSCH DE, YE H MM. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease[J]. *Hum Pathol*, 2017, 69: 55-62.
- [8] GLASSNER K, MALATY HM, ABRAHAM BP. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(6): 998.
- [9] SAGAMI S, UENO Y, TANAKA S, et al. Significance of non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease: A retrospective cohort study[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(9): 872-881.
- [10] SCHRÖDER T, SCHMIDT KJ, OLSEN V, et al. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(6): 698-704.
- [11] SOURIANARAYANANE A, GARG G, SMITH TH, et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(8): e279-e285.
- [12] SAROLI PC, RESTELLINI S, CHAO CY, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018. [Epub ahead of print]
- [13] DOLINSKY VW, DOUGLAS DN, LEHNER R, et al. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis

- and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone [J]. *Biochem J*, 2004, 378(3): 967-974.
- [14] D'SOUZA AM, BEAUDRY JL, SZIGIATO AA, et al. Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): 850-863.
- [15] HUBEL JM, SCHMIDT SA, MASON RA, et al. Influence of plasma cortisol and other laboratory parameters on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(7): 479-484.
- [16] LAPUMNUAYPOL K, KANJANAHATTAKIJ N, PISARCIK D, et al. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(8): 854-860.
- [17] RUIZ AG, CASAFONT F, CRESPO J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF- α gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Obes Surg*, 2007, 17(10): 1374-1380.
- [18] BARBUIO R, MILANSKI M, BERTOLO MB, et al. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet [J]. *J Endocrinol*, 2007, 194(3): 539-550.
- [19] KOCA SS, BAHCECIOGLU IH, POYRAZOGLU OK, et al. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet [J]. *Inflammation*, 2008, 31(2): 91-98.
- [20] YALCIN M, AKARSU M, CELIK A, et al. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25 (Suppl 1): 167-175.
- [21] ADAMS LA, ZEIN CO, ANGULO P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12): 2365-2368.
- [22] ANGELICO M, DELLA GP. Review article: Hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14 (Suppl 2): 54-57.
- [23] FENG G, NIU CY. Advances in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(12): 2433-2438. (in Chinese)
冯巩, 牛春燕. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2433-2438.
- [24] NEUSCHWANDER-TETRI BA, LOOMBA R, SANYAL AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956-965.

引证本文: FENG G, HE N, MI M, et al. Risk factors for the coexistence of inflammatory bowel disease and nonalcoholic fatty liver disease: A Meta-analysis [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(4): 835-839. (in Chinese)
冯巩, 贺娜, 弥曼, 等. 炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病危险因素的 Meta 分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4): 835-839.

(本文编辑: 朱 晶)

• 国外期刊精品文章简介 •

长期服用诺氟沙星治疗晚期肝硬化的效果观察

【据《Gastroenterology》2018年12月报道】题: 长期服用诺氟沙星治疗晚期肝硬化的效果观察(作者 Moreau R 等)
关于长期口服氟喹诺酮治疗晚期肝硬化患者的影响存在争议。Moreau 等进行了一项随机对照试验, 以评估长期口服氟喹诺酮类诺氟沙星对肝硬化患者生存的影响。

笔者对 291 例近期末接受过氟喹诺酮治疗的 Child-Pugh C 级肝硬化患者进行了一项双盲试验。该研究于 2010 年 4 月-2014 年 11 月在法国的 18 个临床站点进行。患者被随机分配到诺氟沙星组 ($n=144$) 或安慰剂组 ($n=147$), 试验为期 6 个月, 每天给予 1 次 400 mg 诺氟沙星或安慰剂。在前 6 个月以及之后的 9 个月和 12 个月每月对患者进行评估。主要研究结果是 6 个月的病死率, 通过 Kaplan-Meier 方法估计, 剔除了自发性细菌性腹膜炎、肝移植或随访期间的丢失。

Kaplan-Meier 评估接受诺氟沙星治疗的患者 6 个月病死率为 14.8%, 接受安慰剂治疗的患者病死率为 19.7% ($P=0.21$)。在考虑肝移植的竞争风险分析中, 诺氟沙星组 6 个月的累积死亡率显著低于安慰剂组(分布危险比为 0.59, 95% 可信区间: 0.35~0.99)。诺氟沙星与安慰剂相比, 患者腹水蛋白浓度 <15 g/L 的 6 个月死亡的亚分布危险比为 0.35(95% 可信区间: 0.13~0.93), 而腹水蛋白浓度 ≥ 15 g/L 为 1.39(95% 可信区间: 0.42~4.57)。诺氟沙星显著降低任何革兰阴性菌感染的发生率, 而不会增加由艰难梭菌或多重耐药细菌引起的感染。

在一项近期末使用氟喹诺酮治疗晚期肝硬化患者的随机对照试验中, 通过 Kaplan-Meier 方法评估诺氟沙星没有降低 6 个月的病死率。然而, 诺氟沙星似乎可以增加低腹水蛋白浓度患者的生存率。

(吉林大学第一医院 杨倩倩 金清龙 报道)