

口服益生菌在肝切除患者中应用效果的Meta分析



龚财芳¹, 熊永福^{1,2}, 赵俊宇¹, 游川^{1,2}

1. 川北医学院附属医院肝胆外科 (四川南充 637000)

2. 川北医学院肝胆胰肠疾病研究所 (四川南充 637000)

【摘要】目的 系统评价肝切除患者围手术期口服益生菌的应用效果。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、SinoMed、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库, 搜集肝切除患者围手术期口服益生菌疗效的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2023 年 6 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 10 个 RCT, 共 715 例患者。Meta 分析结果显示, 与安慰剂或空白对照相比, 口服益生菌患者术后感染发生率 [RR=0.60, 95%CI (0.48, 0.74), $P < 0.001$]、血清内毒素水平 [MD=-0.88, 95%CI (-1.53, -0.22), $P=0.009$]、抗菌药物累积使用时间 [MD=-1.48, 95%CI (-2.17, -0.78), $P < 0.001$]、天冬氨酸氨基转移酶水平 [MD=-9.68, 95%CI (-11.36, -8.01), $P < 0.001$]、丙氨酸氨基转移酶水平 [MD=-21.24, 95%CI (-34.81, -7.68), $P=0.002$]、总胆红素水平 [SMD=-0.70, 95%CI (-0.95, -0.45), $P < 0.001$]、C 反应蛋白水平 [SMD=-0.52, 95%CI (-0.91, -0.13), $P=0.009$]、降钙素原水平 [MD=-0.19, 95%CI (-0.32, -0.05), $P=0.006$]、白细胞介素-6 水平 [MD=-7.30, 95%CI (-14.26, -0.33), $P=0.04$] 及术后首次排气时间 [MD=-1.16, 95%CI (-1.51, -0.82), $P < 0.001$]、住院时间 [MD=-0.62, 95%CI (-0.83, -0.41), $P < 0.001$]、住院费用 [SMD=-0.65, 95%CI (-0.95, -0.34), $P < 0.001$] 等指标均较低。结论 当前证据显示, 围手术期口服益生菌可显著降低肝切除患者术后感染率, 减少炎症因子释放, 促进术后肝功能及胃肠功能恢复, 缩短住院时间及费用。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 益生菌; 肝切除; 感染; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

Effectiveness of oral probiotics for hepatectomised patients: a Meta-analysis

GONG Caifang¹, Xiong Yongfu^{1,2}, ZHAO Junyu¹, YOU Chuan^{1,2}

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

2. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Corresponding author: YOU Chuan, Email: 2164@nsmc.edu.cn

【Abstract】 Objective To systematically review the effectiveness of perioperative oral probiotics in hepatic resection patients, and provide evidence-based clinical evidence.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202309011

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003147)

通信作者: 游川, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: 2164@nsmc.edu.cn

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

Methods PubMed, Cochrane Library, Web of Science, EMBase, SinoMed, WanFang Data, CNKI and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on perioperative oral probiotics in hepatectomized patients from inception to June 30, 2023. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed by RevMan 5.4 software. **Results** A total of 10 RCTs were included, including 715 patients. The Meta-analysis showed that compared to placebo or blank controls, the incidence of postoperative infections in oral probiotic patients (RR=0.60, 95%CI 0.48 to 0.74, $P<0.001$), serum endotoxin levels (MD=-0.88, 95%CI -1.53 to -0.22, $P=0.009$), cumulative antibiotic use (MD=-1.48, 95%CI -2.17 to -0.78, $P<0.001$), AST levels (MD=-9.68, 95%CI -11.36 to -8.01, $P<0.001$), ALT levels (MD=-21.24, 95%CI -34.81 to -7.68, $P=0.002$), Tbil levels (SMD=-0.70, 95%CI -0.95 to -0.45, $P<0.001$), CRP levels (SMD=-0.52, 95%CI -0.91 to -0.13, $P=0.009$), procalcitonin levels (MD=-0.19, 95%CI -0.32 to -0.05, $P=0.006$), IL-6 levels (MD=-7.30, 95%CI -14.26 to -0.33, $P=0.04$), and the first flatus time (MD=-1.16, 95%CI -1.51 to -0.82, $P<0.001$), hospital stay (MD=-0.62, 95%CI -0.83 to -0.41, $P<0.001$), hospitalisation costs (SMD=-0.65, 95%CI -0.95 to -0.34, $P<0.001$) were lower. **Conclusion** Current evidence shows that perioperative oral probiotics can significantly reduce the postoperative infection rate and decrease the release of inflammatory factors in liver resection patients, promote the recovery of postoperative hepatic and gastrointestinal functions, and shorten the length of hospital stay and costs. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Keywords】 Probiotics; Hepatic resection; Infection; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

肝切除术 (liver resection, LR) 是治疗肝胆良、恶性疾病的主要手术方法^[1]。约 30% 的肝切除患者会发生术后感染, 其中约 10% 的患者会发生腹内败血症^[2]。大面积肝切除患者术后感染的发生率可高达 47%^[3]。随着术后细菌感染的发生, 肝功能衰竭的风险增加到 50% 以上, 死亡率超过 40%^[4]。LR 的手术创伤会破坏肠道屏障功能的完整性, 造成肠道菌群失调, 加之围手术期抗菌药物、镇痛剂和质子泵抑制剂等药物的使用, 也会导致肠道菌群失调, 进一步增加感染风险^[5]。术后感染是影响患者预后、导致术后病死率升高的重要原因, 也会导致患者经济负担增加, 因此, 术后感染是临床亟待解决的重点问题。益生菌是营养辅助剂, 已被证明可用于治疗呼吸道及胃肠道感染、急性感染性腹泻、抗菌药物相关性腹泻^[6], 也是预防胃肠道、胰十二指肠术后感染的新疗法^[7-8]。其作用机制包括竞争性排除潜在致病菌和直接抗菌作用、改变肠黏膜 pH 及通过紧密连接防止菌群易位^[6]。口服益生菌可促进肠道益生菌的增殖, 以

及抗炎细胞因子的生成^[9]。然而, LR 围手术期加速恢复指南^[10]、欧洲肝脏研究协会和美国肝脏疾病研究协会的现行指南尚未推荐将益生菌作为 LR 治疗方案的一部分, 口服益生菌在肝切除患者中的疗效仍有待确认。目前, 虽有一项关于肝切除和肝移植的 Meta 分析^[11]表明, 围手术期益生菌治疗能够减少术后感染性并发症发生, 但鉴于其纳入的研究中包含回顾性研究, 且不同术式对患者的影响存在差异, 而该研究未对不同术式进行亚组分析。因此, 本研究严格筛选文献, 对肝切除患者围手术期口服益生菌疗效的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进行系统评价, 重点关注益生菌对术后感染和围手术期肝功能的影响, 为 LR 围手术期临床应用益生菌提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

益生菌对肝切除患者影响的 RCT。

1.1.2 研究对象

需行肝段、肝叶及半肝切除等 LR^[12] 的患者，年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施

益生菌组口服益生菌，不限益生菌的种类和剂量；对照组口服安慰剂或空白对照。

1.1.4 结局指标

主要结局指标：①感染相关指标：术后感染发生率、血清内毒素水平、抗菌药物累积使用时间；②围手术期肝功能恢复指标：天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBiL）；次要结局指标：①术后炎症因子水平：C 反应蛋白（CRP）、降钙素原、白细胞介素 -6（IL-6）；②术后恢复情况：术后首次排气时间、住院时间、住院费用。

1.1.5 排除标准

涉及以下任一项即可排除：①非中文、英文文献；②数据经转换后仍无法满足要求的文献；③研究对象为肝移植患者的文献；④无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、SinoMed、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库，搜集关于肝切除患者围手术期口服益生菌疗效的 RCT，手工检索纳入研究的参考文献，检索时限均从建库至 2023 年 6 月 30 日。检索采取自由词和主题词结合的方式，中文检索词包括：益生菌、益生元、肝脏手术、肝切除术、肝脏切除等，英文检索词包括：probiotic、liver surgery、hepatectomy、liver resection 等。以 PubMed 为例，其具体检索策略见框 1。

```
#1 probiotic[MeSH]
#2 probiotic*[Title/Abstract]
#3 synbiotic[MeSH]
#4 synbiotic[Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 Hepatectomy[MeSH]
#7 Hepatectomy[Title/Abstract]
#8 liver surgery[Title/Abstract]
#9 liver resection[Title/Abstract]
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 #5 AND #10
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，通过讨论解决，必要时咨询第 3 名研究者协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文以确定是否纳入。提取资料主要包括：文题、发表日期、第一作者、样本量、2 组的干预措施、研究类型及结局指标等。由 2 名研究者根据 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具（RoB 1.0）^[13] 独立对所有纳入研究进行偏倚风险评价，如遇分歧，经讨论或由第 3 名研究者决定。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析。计量数据以均数差（MD）或标准化均数差（SMD）为效应分析统计量，计数数据以相对危险度（RR）为效应分析统计量，各效应量均给出其点估计值和 95% 置信区间（CI）。纳入研究结果间的异质性采用 *Q* 检验进行分析，同时结合 *I*² 值判断异质性大小，当各研究结果间统计学异质性较小（*P* > 0.1 且 *I*² < 50%）时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；当各研究结果间统计学异质性较大（*P* < 0.1、*I*² ≥ 50%）时，采用随机效应模型进行 Meta 分析，并通过逐一剔除法行敏感性分析寻找异质性来源。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 426 篇，经逐层筛选后，最终纳入 10 个 RCT^[14-23]。文献筛选流程图见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 10 个 RCT，包括 8 篇英文文献，2 篇中文文献，于 2005—2022 年发表，共包含 715 例肝切除患者，其中益生菌组 357 例，对照组 358 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

5 项研究^[17,19,21-23]详细描述了随机分组方式，对应的选择性偏倚评价均为“低风险”；5 项研究^[14-16,18,20]提及随机，但未说明具体方法，对应的选择性偏倚评价均为“不清楚”；4 项研究^[14,17-19]提及分配隐藏，对应的选择性偏倚评价均为“低风险”，其他研究对应的选择性偏倚评价均为“不清楚”；4 项研究^[17-19,21]对研究者和

受试者采用盲法, 实施偏倚评为“低风险”, 其他研究的实施偏倚评为“不清楚”; 3项研究^[17-19]对结局测量者采用盲法, 测量偏倚评为“低风险”, 其他研究的测量偏倚评为“不清楚”。所有研究的失访偏倚、报告偏倚和其他来源偏倚均评为“低风险”。纳入研究的偏倚风险评价结果见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 术后感染发生率

共纳入7项研究^[15-21]。固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后感染发生率低于对照组 [RR=0.60, 95%CI (0.48, 0.74), $P < 0.001$]。见图2。

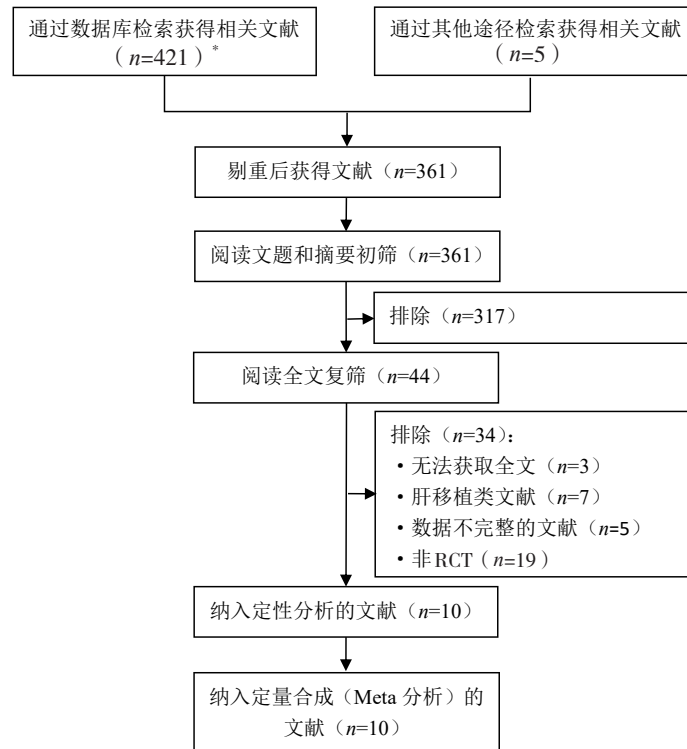


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=79)、Cochrane Library (n=93)、Web of Science (n=89)、Embase (n=27)、SinoMed (n=18)、WanFang Data (n=45)、CNKI (n=47)、VIP (n=23)。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家	样本量 (T/C)	平均年龄 (岁)	干预措施		干预时间	结局指标
				T	C		
Huang 2022 ^[14]	中国	25/25	50.3	丁酸梭菌片	空白对照	术前3 d+术后4 d	②④⑤
Iida 2020 ^[15]	日本	60/60	65.7	丁酸梭菌片	空白对照	-	①
Kanazawa 2005 ^[16]	日本	21/23	63.7	双歧杆菌片	空白对照	术后14 d	①③⑤⑥
Liu 2015 ^[17]	中国	66/68	62.89	多菌种复合	安慰剂	术前6 d+术后10 d	①②③④⑥
Rayes 2012 ^[18]	德国	9/10	60.0	多菌种复合	安慰剂	术前1 d+术后10 d	①
Roussel 2022 ^[19]	法国	27/27	66.45	多菌种复合	安慰剂	术前14 d	①
Sugawara 2006 ^[20]	日本	41/40	63.15	益生菌酸奶	空白对照	术前14 d+术后14 d	①③⑥
Usami 2011 ^[21]	日本	32/29	65.6	益生菌酸奶	空白对照	术前14 d+术后11 d	①④⑤⑥
吴懿 2022 ^[22]	中国	55/55	55.6	酪酸梭菌片	空白对照	术前3 d+术后4 d	②④⑤⑥
陈长蓉 2013 ^[23]	中国	21/21	-	乳酸菌素片	空白对照	-	④⑥

注: T: 益生菌组; C: 对照组; -: 未提及; ①术后感染发生率; ②血清内毒素水平; ③抗菌药物累积使用时间; ④术后肝功能状态; ⑤术后炎症因子; ⑥术后恢复情况。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入文献	随机方法	分配隐藏	研究者和受试者盲法	结局测量者盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Huang 2022 ^[14]	不清楚	密闭信封	不清楚	不清楚	完整	否	无
Iida 2020 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
Kanazawa 2005 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
Liu 2015 ^[17]	计算机随机	密闭信封	是	是	完整	否	无
Rayes 2012 ^[18]	不清楚	密闭信封	是	是	完整	否	无
Roussel 2022 ^[19]	随机数字表	密闭信封	是	是	完整	否	无
Sugawara 2006 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
Usami 2011 ^[21]	随机数字表	不清楚	是	不清楚	完整	否	无
吴懿 2022 ^[22]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无
陈长蓉 2013 ^[23]	计算机随机	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	无

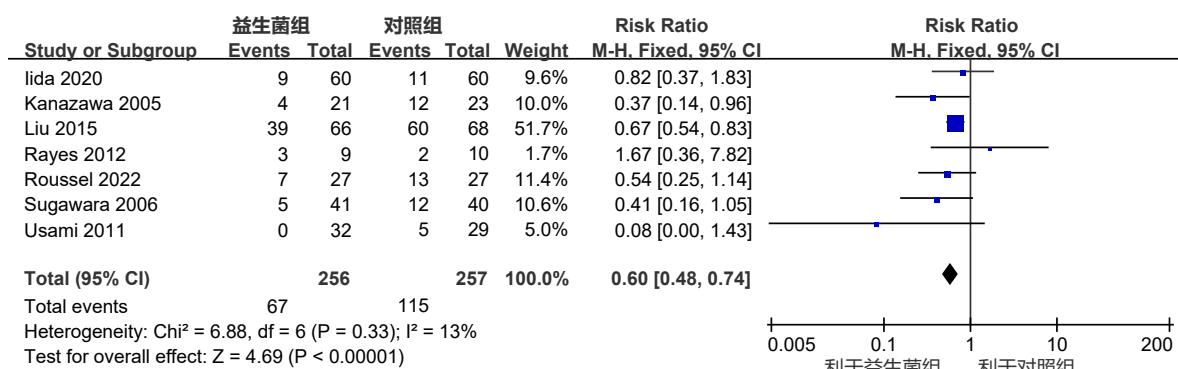


图2 益生菌组与对照组术后感染发生率比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of the incidence of postoperative infections comparing probiotics group and control group

2.4.2 内毒素水平

共纳入 3 项研究^[14-17,22]。随机效应模型 Meta 分析结果显示，益生菌组术后血清内毒素水平 (EU · mL⁻¹) 低于对照组 [MD=-0.88, 95%CI (-1.53, -0.22) , P=0.009]。见图 3。

2.4.3 抗菌药物累积使用时间

共纳入 3 项研究^[16-17,20]。固定效应模型 Meta 分析结果显示，益生菌组术后抗菌药物累积使用时间 (d) 短于对照组 [MD=-1.48, 95%CI (-2.17, -0.78) , P < 0.001]。见图 4。

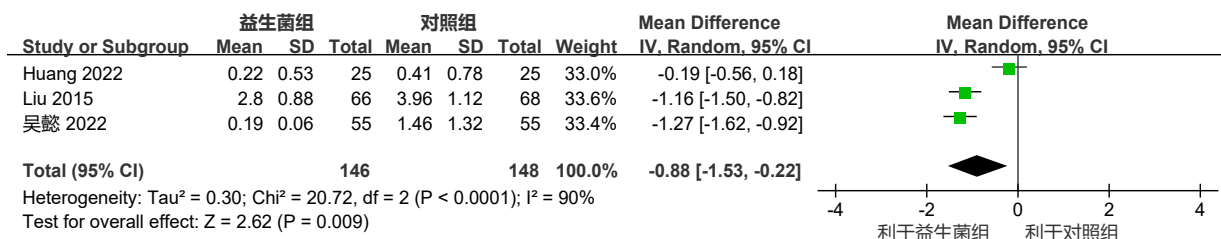


图3 益生菌组与对照组术后血清内毒素水平比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of postoperative serum endotoxin levels comparing probiotics group and control group

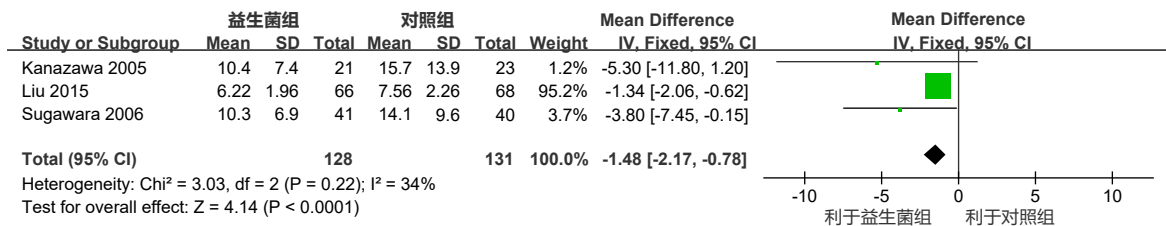


图4 益生菌组与对照组术后抗菌药物累积使用时间比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of cumulative duration of postoperative antibiotic use comparing probiotics group and control group

2.4.4 术后肝功能情况

① 4项研究^[17,21-23]报道了术后AST水平, 固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后AST水平 ($U \cdot L^{-1}$) 低于对照组 [MD=-9.68, 95%CI (-11.36, -8.01), $P < 0.001$], 见图5; ② 5项研究^[14,17,21-23]报道了术后ALT水平, 随机效应模型结果显示, 益生菌组术后ALT水平 ($U \cdot L^{-1}$) 低于对照组 [MD=-21.24, 95%CI (-34.81, -7.68), $P=0.002$], 见图6; ③ 4项研究^[14,21-23]报道了术后TbIL水平, 固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后TbIL水平低于对照组 [SMD=-0.70, 95%CI (-0.95, -0.45), $P < 0.001$]. 见图7。

2.4.5 术后炎症因子水平

① 2项研究^[16-21]报道了术后CRP水平, 固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后CRP水平低于对照组 [SMD=-0.52, 95%CI (-0.91, -0.13), $P=0.009$], 见图8; ② 2项研究^[14-22]报道了术后降钙素原水平, 固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后降钙素原水平 ($ng \cdot dL^{-1}$) 低于对照组 [MD=-0.19, 95%CI (-0.32, -0.05), $P=0.006$], 见图8; ③ 2项研究^[14-22]报道了术后IL-6水平, 固定效应模型Meta分析结果显示, 益生菌组术后IL-6水平 ($pg \cdot mL^{-1}$) 低于对照组 [MD=-7.30, 95%CI (-14.26, -0.33), $P=0.04$]. 见图9。

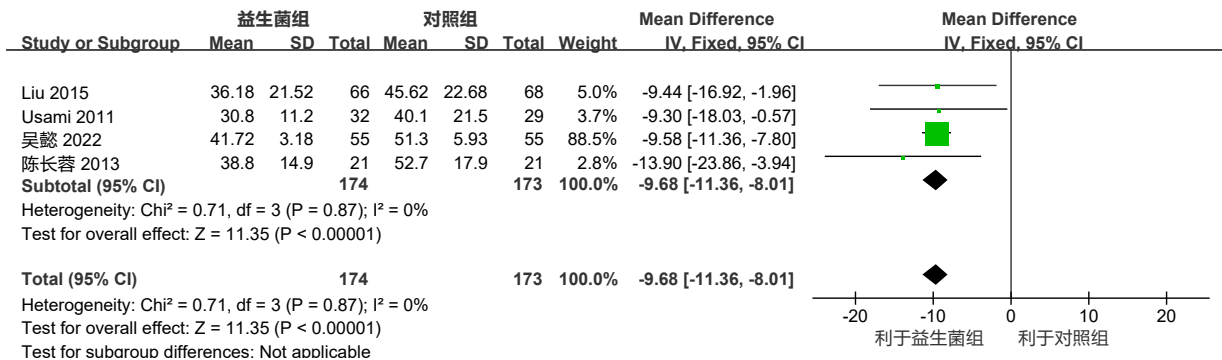


图5 益生菌组与对照组术后AST比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of postoperative AST comparing probiotics group and control group

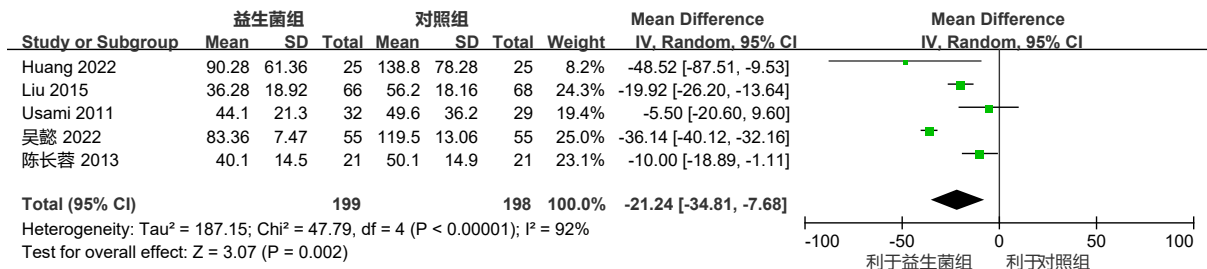


图6 益生菌组与对照组术后ALT比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of postoperative ALT comparing probiotics group and control group

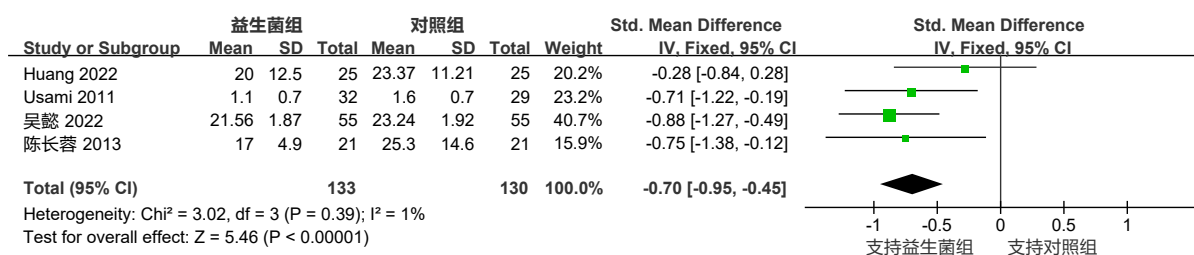


图7 益生菌组与对照组术后TBIl比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of postoperative TBIl comparing probiotics group and control group

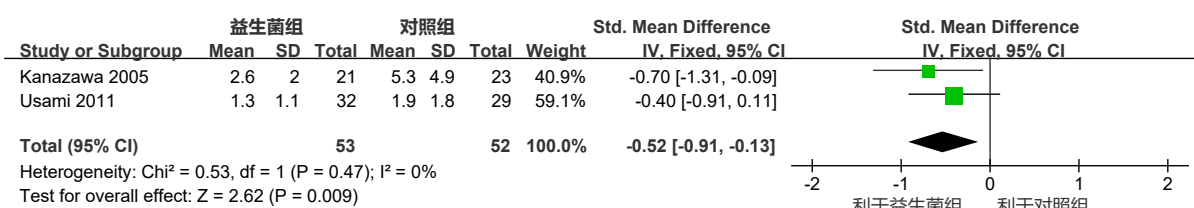


图8 益生菌组与对照组术后CRP比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of postoperative CRP levels comparing probiotics group and control group

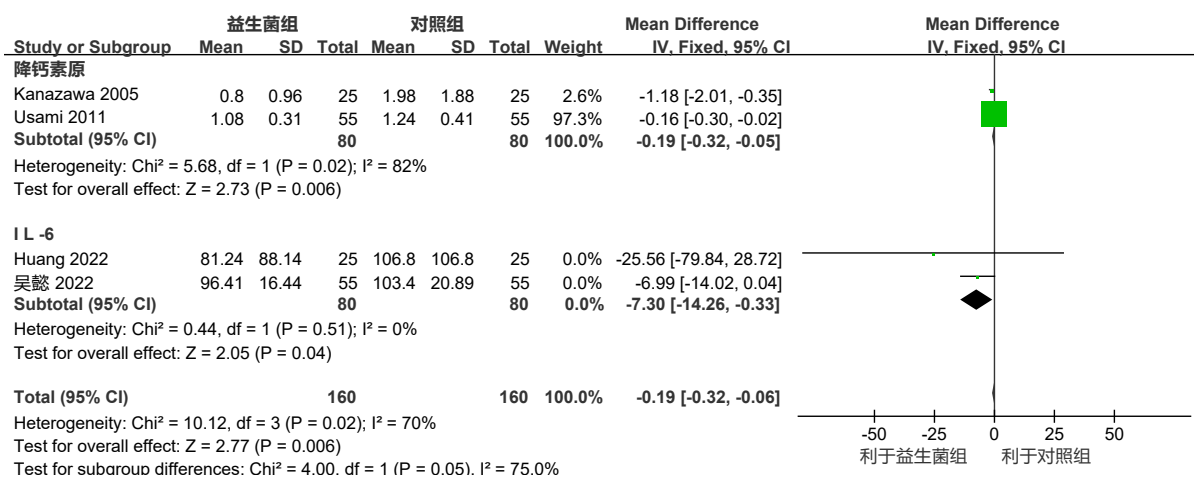


图9 益生菌组与对照组术后降钙素原与IL-6水平比较的Meta分析

Figure 9. Meta-analysis of postoperative procalcitonin and IL-6 levels comparing probiotics group and control group

2.4.6 术后恢复情况

① 2项研究^[22-23]报道了术后首次排便时间, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组术后首次排气时间短于对照组 [SMD=-1.16, 95%CI (-1.51, -0.82), $P < 0.001$]; ② 5项研究^[16-17,20-21,23]报道了住院时间, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组住院时间短于对照组 [SMD=-0.62, 95%CI (-0.83, -0.41), $P < 0.001$]; ③ 2项研究^[17-23]报道了住院费用, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 益生菌组住院费用低于对照组 [SMD=-0.65, 95%CI (-0.95, -0.34), $P < 0.001$]. 见图 10。

2.5 敏感性分析

通过逐一剔除每项研究来评估研究对汇总结果的影响。血清内毒素水平这一指标异质性最高, 逐一剔除各项研究行敏感性分析发现, 当剔除 Huang 等^[14]研究后, 各研究间的统计学异质性较低 ($P=0.66, I^2=0\%$), 但结果仍提示益生菌组血清内毒素水平 ($\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$) 明显低于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-1.21, 95%CI (-1.46, -0.97), $P < 0.001$]. 其余指标在排除任一研究后, 结果显示合并效应量也未发生明显变化, 表明 Meta 分析结果较稳定。

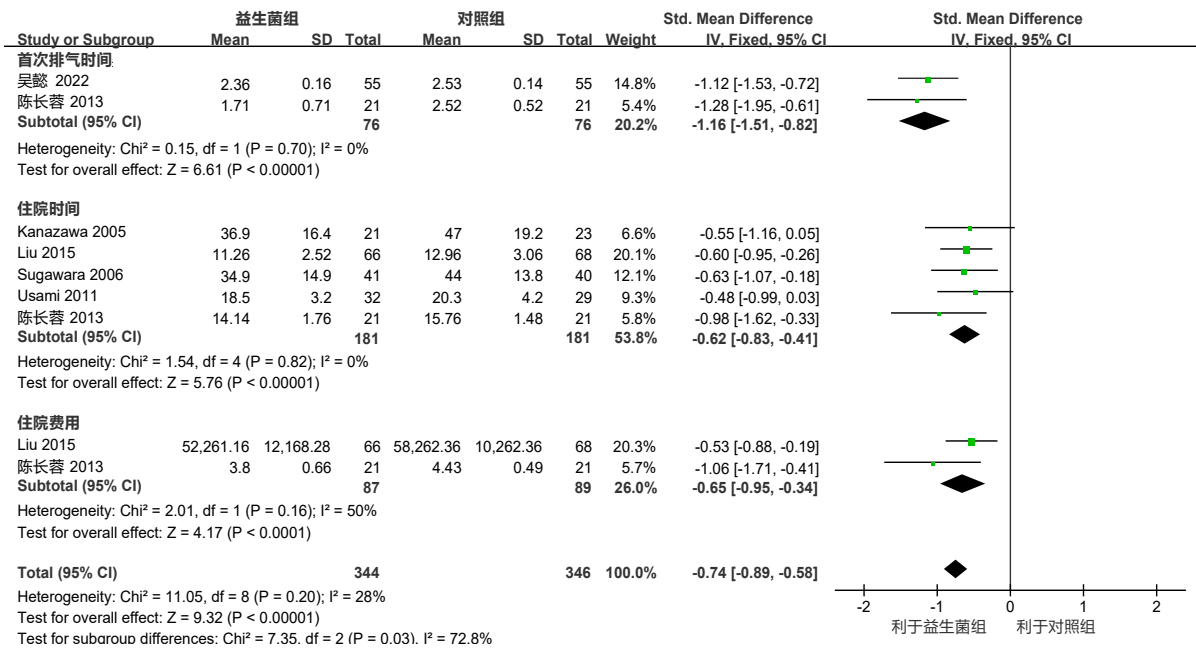


图10 益生菌组与对照组术后恢复比较的Meta分析

Figure 10. Meta-analysis of postoperative recovery comparing probiotics group and control group

3 讨论

随着肝脏外科技术的发展和成熟, LR 广泛应用于临床, 是治疗符合条件的良、恶性肝胆疾病患者的主要方法^[1]。研究^[24]表明, 手术应激反应引起的菌群失调会促进炎性细胞因子释放, 增加肠道屏障的通透性, 造成细菌易位和菌群失调, 加之术中出血和术后肝脏解毒功能受限, 可增加感染易感性, 最终导致感染增加和预后不良^[25]。术后感染是导致 LR 术后发病率和死亡率升高的常见问题, 也是医疗费用负担增加的主要原因, 高达 30% 的 LR 患者术后会发生感染性并发症^[2], 若合并菌血症, 肝衰竭的风险增至 50% 以上, 死亡率增至 40% 以上^[4]。尽管在围手术期使用抗菌药物进行预防, 但术后感染并发症仍居高不下^[26-27]。因此, 术后感染的控制对肝切除患者的预后至关重要, 寻求有效减轻术后感染的干预措施具有重要的临床意义。

肝硬化患者口服益生菌可显著降低血清氨和内毒素水平, 防止大肠埃希菌和葡萄球菌在盲肠中过度生长^[28], 还可以逆转轻度肝性脑病和改善肝功能^[29]。本研究结果表明, 围手术期口服益生菌可降低术后感染的发生率, 降低血清内毒素水平, 减少了抗菌药物累积使用时间。

肝切除后受刺激的巨噬细胞和单核细胞释放

细胞炎症因子, IL-6 作为炎症的关键调节剂, 不仅影响 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的分泌, 甚至其水平的升高还会诱导肝脏产生急性蛋白 CRP, CRP 水平升高与病原体感染、创伤、心血管并发症息息相关^[30]。CRP 已被证明与白细胞水平呈正相关, 并且对人体炎症反应比白细胞更为敏感, 能够预测术后并发症和脓毒症的发生^[31]。本研究结果显示, 围手术期益生菌治疗可以减少 LR 术后 CRP、降钙素原及 IL-6 等炎症因子的释放。

在肝功能恢复方面, AST、ALT 作为肝细胞损伤标志物, 其水平往往在术后早期达到峰值^[32], TBiL 升高可预测术后肝功能障碍, 是围手术期结局的重要影响因素。LR 后 AST、ALT 及 TBiL 的水平受肝缺血和手术持续时间的影响^[33]。与 Xiang 等^[11]研究的结果相反, 本研究发现围手术期益生菌治疗有助于肝切除患者术后肝功能恢复, 即与安慰剂或空白对照相比, 益生菌可以显著降低肝切除患者术后 AST、ALT 和 TBiL 水平。这表明使用益生菌可以减轻 LR 术后肝损伤, 修复肠屏障损伤, 缓解肠道菌群失衡, 减少术后高胆红素血症的发生。本研究对于术后肝功能恢复的影响与既往研究有所差别, 原因可能是 Xiang 等^[11]研究将肝移植一并纳入, 在结果部分也并未对肝切除与肝移植手术进行亚组分析, 本研究考虑到肝移植和肝切除对患者术后肝功能及各方面

的影响有所区别,未纳入肝移植相关研究,减少了肝移植手术的干扰。但术后 ALT、TBiL 水平存在一定的异质性,可能是本研究纳入文献对 ALT 和 TBiL 的相关报道太少,部分研究样本量太小,并且纳入研究患者的 ALT 和 TBiL 水平之间存在一定差异所致。

现有文献虽尚未阐明住院费用和术后恢复之间的关系,但文献^[34]表明,住院费用高的患者术后恢复相对较慢,因此,本研究将住院费用作为术后恢复指标之一。结果显示,围手术期益生菌治疗有利于缩短术后首次排气时间、住院时间及减少住院费用,这表明益生菌不仅能降低患者治疗成本,还能促进患者胃肠功能恢复,缩短住院时间,增加外科病房的周转,节约医疗资源。已有研究^[35]显示,感染性并发症的发生是影响患者住院时间的重要危险因素,住院时间延长伴随着住院费用的增加。益生菌治疗能够减少 LR 术后感染,这可能也是益生菌治疗缩短患者住院时间、减少住院费用的原因之一。

本研究的局限性:①所纳入的文献大多来自于中国和日本等东亚地区,其他地区的文献较少,这可能有一定的选择性偏倚;②纳入研究数量较少,部分研究的样本量相对较小,影响了结论的可靠性;③虽然纳入研究均为 RCT,但部分研究未阐述分配隐藏及盲法,导致研究的方法学质量降低;④各项研究的干预措施虽然都为口服益生菌,但干预时长都不相同,可能对术后恢复产生一定影响,所以存在临床异质性;⑤纳入的研究均对肝切除患者短期结果进行了报道,但均未进行随访,缺乏再入院率、复发率等术后长期效益的相应指标。

综上所述,当前证据表明肝切除患者围手术期口服益生菌可以减少术后感染的发生,降低血清内毒素水平,减少了抗菌药物累积使用时间及 CRP、降钙素原、IL-6 等炎症因子的释放。同时,围手术期口服益生菌还可以有效改善肝功能,促进术后胃肠功能恢复,缩短住院时间和减少住院费用。围手术期益生菌治疗具有一定的推广价值,但临床尚未形成 LR 围手术期益生菌治疗的统一标准,建议临床工作者参照专家共识、专业指南制定统一规范的 LR 围手术期益生菌治疗方案。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 Primavesi F, Stättner S, Maglione M. European guidelines for assessment of liver function before hepatectomy[J]. *Brit J Surg*, 2023, 110(2): 166–168. DOI: [10.1093/bjs/znac383](https://doi.org/10.1093/bjs/znac383).
- 2 Xourafas D, Pawlik TM, Cloyd JM. Early morbidity and mortality after minimally invasive liver resection for hepatocellular carcinoma: a propensity-score matched comparison with open resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 23(7): 1435–1442. DOI: [10.1007/s11605-018-4016-2](https://doi.org/10.1007/s11605-018-4016-2).
- 3 Bressan AK, Isherwood S, Bathe OF, et al. Preoperative single-dose methylprednisolone prevents surgical site infections after major liver resection: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2): 281–287. DOI: [10.1097/SLA.0000000000004720](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004720).
- 4 Gan Y, Su S, Li B, et al. Efficacy of probiotics and prebiotics in prevention of infectious complications following hepatic resections: systematic review and Meta-analysis[J]. *J Gastrointest Liver*, 2019, 28: 205–211. DOI: [10.15403/jgld-182](https://doi.org/10.15403/jgld-182).
- 5 Shen TD, Pylsopoulos N, Rustgi VK. Microbiota and the liver[J]. *Liver Transplant*, 2018, 24(4): 539–550. DOI: [10.1002/lt.25008](https://doi.org/10.1002/lt.25008).
- 6 张楠, 朱华栋. 益生菌对不同病因所致腹泻的防治作用研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(3): 362–368. [Zhang N, Zhu HD. Research progress on preventive and therapeutic effects of probiotics on diarrhea caused by different pathogens[J]. *Chinese General Practice*, 2020, 23(3): 362–368.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.251](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.251).
- 7 Chen Y, Qi A, Teng D, et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Tech Coloproctol*, 2022, 26(6): 425–436. DOI: [10.1007/s10151-022-02585-1](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02585-1).
- 8 Tang G, Zhang L, Tao J, et al. Effects of perioperative probiotics and synbiotics on pancreaticoduodenectomy patients: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 715788. DOI: [10.3389/fnut.2021.715788](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.715788).
- 9 Jukic PN, Dell G, Carrieri B, et al. Potential role of probiotics for inflammaging: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2919. DOI: [10.3390/nu13092919](https://doi.org/10.3390/nu13092919).

- 10 Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022[J]. *World J Surg*, 2022, 47(1): 11–34. DOI: [10.1007/s00268-022-06732-5](https://doi.org/10.1007/s00268-022-06732-5).
- 11 Xiang Y, Zhang S, Cui Z, et al. Exploring the effect of microecological agents on postoperative immune function in patients undergoing liver cancer surgery: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11615–11627. DOI: [10.21037/apm-21-2669](https://doi.org/10.21037/apm-21-2669).
- 12 朱家恺, 主编. 外科学辞典 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2003: 7.
- 13 廖敏辉, 陈芳昭, 韩信, 等. 他克莫司与环孢素 A 对肾移植后糖尿病发病率影响的系统评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(6): 689–697. [Liao MH, Chen FZ, Han X, et al. The influence of tacrolimus and cyclosporine A to the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(6): 689–697.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202306011](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202306011).
- 14 Huang H, Fang F, Jia Z, et al. Influences of oral administration of probiotics on posthepatectomy recovery in patients in child-pugh grade[J]. *Comput Math Method Med*, 2022, 2022: 2942982. DOI: [10.1155/2022/2942982](https://doi.org/10.1155/2022/2942982).
- 15 Iida H, Sasaki M, Maehira H, et al. The effect of preoperative synbiotic treatment to prevent surgical-site infection in hepatic resection[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 66(1): 67–73. DOI: [10.3164/jcbs.19-46](https://doi.org/10.3164/jcbs.19-46).
- 16 Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy[J]. *Langenbeck Arch Surg*, 2005, 390(2): 104–113. DOI: [10.1007/s00423-004-0536-1](https://doi.org/10.1007/s00423-004-0536-1).
- 17 Liu Z, Li C, Huang M, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 34. DOI: [10.1186/s12876-015-0260-z](https://doi.org/10.1186/s12876-015-0260-z).
- 18 Rayes N, Pilarski T, Stockmann M, et al. Effect of pre- and probiotics on liver regeneration after resection: a randomised, double-blind pilot study[J]. *Benef Microbes*, 2012, 3(3): 237–244. DOI: [10.3920/BM2012.0006](https://doi.org/10.3920/BM2012.0006).
- 19 Roussel E, Brasse-Lagnel C, Tuech JJ, et al. Influence of probiotics administration before liver resection in patients with liver disease: a randomized controlled trial[J]. *World J Surg*, 2022, 46(3): 656–665. DOI: [10.1007/s00268-021-06388-7](https://doi.org/10.1007/s00268-021-06388-7).
- 20 Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(5): 706–714. DOI: [10.1097/01.sla.0000219039.20924.88](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000219039.20924.88).
- 21 Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(3): 317–328. DOI: [10.1177/0148607110379813](https://doi.org/10.1177/0148607110379813).
- 22 吴懿, 方芳, 黄浩, 等. 口服益生菌对肝部分切除术患者术后感染和肝功能恢复的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2022, 42(1): 9–15. [Wu Y, Fang F, Huang H, et al. Influences of oral administration of probiotics on postoperative infection and liver function recovery in patients with partial hepatectomy[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2022, 42(1): 9–15.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-8115.2022.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2022.01.002).
- 23 陈长蓉, 张琪韵, 陈先锋, 等. 肝部分切除病人口服肠内营养乳剂的临床效果观察 [J]. *护理研究*, 2013, 27(32): 3660–3662. [Chen CR, Zhang QY, Chen XF, et al. Observation on clinical effect of oral TPF-T for partial hepatectomy patients[J]. *Chinese Nursing Research*, 2013, 27(32): 3660–3662.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6493.2013.32.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6493.2013.32.033).
- 24 何艳, 金孝炬. 围手术期患者肠道菌群失调相关因素及其与术后并发症的关系研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(8): 790–793. [He Y, Jin XJ. Progress in the study of factors related to intestinal dysbiosis in perioperative patients and its relationship with postoperative complications[J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2021, 38(8): 790–793.] DOI: [10.7683/xyxyxb.2021.08.018](https://doi.org/10.7683/xyxyxb.2021.08.018).
- 25 Yokoyama Y, Asahara T, Nomoto K, et al. Effects of synbiotics to prevent postoperative infectious complications in highly invasive abdominal surgery[J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71(Suppl 1): 23–30. DOI: [10.1159/000479920](https://doi.org/10.1159/000479920).

- 26 Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Teroerde M, et al. Routine postoperative antibiotic prophylaxis offers no benefit after hepatectomy—a systematic review and Meta-analysis[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(5): 649. DOI: [10.3390/antibiotics11050649](https://doi.org/10.3390/antibiotics11050649).
- 27 Konishi T, Lentsch AB. Hepatic ischemia/reperfusion: mechanisms of tissue injury, repair, and regeneration[J]. *Gene Expression*, 2017, 17(4): 277–287. DOI: [10.3727/105221617X15042750874156](https://doi.org/10.3727/105221617X15042750874156).
- 28 Xu S, Zhao M, Wang Q, et al. Effectiveness of probiotics and prebiotics against acute liver injury: a Meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:739337. DOI: [10.3389/fmed.2021.739337](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739337).
- 29 Wibawa IDN, Mariadi IK, Shalim CP, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2023, 9(2): 146–153. DOI: [10.5114/ceh.2023.128768](https://doi.org/10.5114/ceh.2023.128768).
- 30 Hoffmann K, Nagel AJ, Tanabe K, et al. Markers of liver regeneration—the role of growth factors and cytokines: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 31. DOI: [10.1186/s12893-019-0664-8](https://doi.org/10.1186/s12893-019-0664-8).
- 31 Yan X, Huang S, Li F, et al. Short-term outcomes of perioperative glucocorticoid administration in patients undergoing liver surgery: a systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(5): e068969. DOI: [10.1136/bmjopen-2022-068969](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068969).
- 32 Olthof PB, Huiskens J, Schulte NR, et al. Postoperative peak transaminases correlate with morbidity and mortality after liver resection[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(11): 915–921. DOI: [10.1016/j.hpb.2016.07.016](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.07.016).
- 33 Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, et al. Analysis of the components of hypertransaminasemia after liver resection[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(3): 357–360. DOI: [10.1515/CCLM.2007.078](https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.078).
- 34 Miao C, Yu A, Yuan H, et al. Effect of enhanced recovery after surgery on postoperative recovery and quality of life in patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:513874. DOI: [10.3389/fonc.2020.513874](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.513874).
- 35 Peres IT, Hamacher S, Oliveira FLC, et al. What factors predict length of stay in the intensive care unit? Systematic review and Meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2020, 60:183–194. DOI: [10.1016/j.jcrc.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.08.003).

收稿日期: 2023 年 09 月 06 日 修回日期: 2024 年 02 月 26 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡