

·病例报告·

菌群移植治疗亚硝酸盐中毒后顽固性高铁血红蛋白血症一例



扫码阅读电子版

陈启仪 田宏亮 杨波 秦环龙 李宁

同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态诊疗中心,上海 200072

通信作者:李宁,Email:liningrigs@sina.vip.com

A case report of refractory methemoglobinemia after nitrite poisoning treated by fecal microbiota transplantation

Chen Qiyi, Tian Hongliang, Yang Bo, Qin Huanlong, Li Ning

【摘要】 本文报告1例因亚硝酸盐食物中毒导致反复顽固性高铁血红蛋白血症患者,同时伴有便秘、腹胀和口臭等胃肠功能紊乱症状。肠道菌群检测发现,肠杆菌、肠球菌和普拉梭菌升高,类杆菌降低,双歧杆菌/肠杆菌比值为0.105;存在明显肠道菌群紊乱。予以菌群移植治疗。经12个月的随访发现,随着肠道菌群失衡指数逐渐恢复,胃肠功能紊乱和高铁血红蛋白血症亦完全治愈。本例报告提示,顽固性高铁血红蛋白血症可能与肠道菌群失衡有关,行菌群移植治疗后可纠正其肠道菌群紊乱而治愈该疾病。

【关键词】 菌群移植; 亚硝酸盐中毒; 高铁血红蛋白血症; 肠道菌群紊乱

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670493)

DIO:10.3760/cma.j.cn.441530-20200416-00218

急性亚硝酸盐中毒是常见的急危重症,多由于误食亚硝酸盐所致;亦可发生于胃肠功能紊乱时,胃肠道内硝酸盐还原菌大量繁殖,食入富含硝酸盐的食物,硝酸盐在体内还原成亚硝酸盐,引起亚硝酸盐中毒,通常经亚甲蓝治疗后不再复发^[1-2]。上海同济大学附属第十人民医院结直肠病专科收治了一例因亚硝酸盐中毒后出现持续性胃肠功能紊乱和反复的顽固性高铁血红蛋白血症患者,经检测发现与肠道菌群紊乱有关,遂予以菌群移植治疗,经12个月的随访发现,随着肠道菌群失衡指数逐渐恢复,胃肠功能紊乱和高铁血红蛋白血症亦完全治愈。现报告如下。

病例资料 患者,29岁男性,于2017年11月18日与父亲一同食用腌制“牛生殖器”,48 h后出现腹胀、恶心、呕吐,呼吸急促、全身紫绀,并逐渐进展为昏迷,于当地医院就诊。入院查体:全身皮肤黏膜呈现蓝灰色,呼吸急促,40次/min,心率85次/min,律齐,血压110/48 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);腹部查体阴性。血液学检查:高铁血红蛋白7.6%(正常值:0.4%~1.5%)。根据症状、体征及实验室检查,当地医院诊断为亚硝酸盐中毒,给予亚甲蓝1 mg/kg静脉滴注24 h后,症状消失出院。但1周以后患者逐渐出现腹痛、腹胀和便秘症状,3~4 d排便1次,粪便干结,并伴有明显口臭。服用奥美

拉唑肠溶胶囊和莫沙必利片,症状无明显缓解。追问病史,患者父亲在食用腌制“牛生殖器”24 h后,亦曾出现胸闷、呼吸急促和头晕表现,但未经特殊处理症状自行消失。

之后患者分别于2017年12月12日、2018年1月12日和2018年1月24日,多次出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀、胸闷和呼吸急促等症状,并逐渐意识不清甚至昏迷,全身紫绀甚至呼吸心跳停止。3次入院查高铁血红蛋白分别为82.3%、66.1%和48.5%。给予亚甲蓝治疗后症状消失。

2018年1月25日在我院行肠道菌群检测提示,肠杆菌、肠球菌和普拉梭菌升高,类杆菌和直肠真杆菌降低,双歧杆菌/肠杆菌比值(B/E)为0.105,明显低于正常水平,提示肠道菌群严重紊乱,见表1。给予口服甲硝唑、氟康唑、左氧氟沙星行肠道去污治疗,治疗后患者腹胀和便秘症状有所缓解。2018年2月6日复查粪便肠道菌群,B/E为0.090,提示肠道菌群仍存在严重紊乱,见表1。2018年3月16日患者再次出现类似症状,查高铁血红蛋白30.8%,予亚甲蓝治疗后中毒症状消失出院。2018年3月20日再次复查肠道菌群:普拉梭菌、乳酸菌和直肠真杆菌明显下降,肠球菌类杆菌和肠杆菌明显增加,B/E为0.018,提示存在严重的肠道菌群紊乱,见表1。

患者遂于2018年3月21日转入我科治疗。转入时患者存在便秘、腹胀、口臭等症状,查高铁血红蛋白40.0%(正常值:0.2%~0.6%)。根据肠道菌群检测结果,诊断肠道菌群紊乱。给予菌群移植治疗1个疗程后,于2018年4月24日复查粪便肠道菌群:肠杆菌明显下降至低于正常水平,B/E升高至99.625,达到正常水平。后于2018年5月10日和2018年10月21日分别口服粪菌胶囊1个疗程。

该例患者从第1次菌群移植治疗后随访至今(2019年3月20日)约12个月,期间未再发生高铁血红蛋白血症,同时患者排便症状明显缓解,自主排便1~2次/d,粪便成形,同时患者腹痛、腹胀和口臭症状消失。2019年1月5日复查肠道菌群:肠杆菌维持在低于正常水平,B/E为19.509,维持在正常水平。

讨论 在我国,腌制食品是一种常见的食物,在食品腌制过程中,大肠杆菌和沙门氏菌等硝酸盐还原菌可将硝酸盐

表 1 本例高铁血红蛋白血症患者菌群移植治疗后肠道菌群的变化

菌种	肠道菌群检测时间						参考值
	2018-01-25	2018-02-06	2018-03-20	2018-04-24	2018-07-24	2019-01-05	
普拉梭菌	1.57×10^7	4.47×10^7	3.02×10^5	1.04×10^5	7.06×10^7	3.03×10^5	$1 \times 10^6 \sim 9 \times 10^9$
肠球菌	1.18×10^5	1.23×10^4	5.34×10^6	60.95	2.85×10^4	25.04	$1 \times 10^3 \sim 9 \times 10^3$
类杆菌	9.94×10^9	5.15×10^9	1.57×10^{10}	6.25×10^5	7.78×10^8	2.40×10^7	$1 \times 10^7 \sim 9 \times 10^9$
乳酸菌	2.28×10^4	4.81×10^4	1.64×10^5	10.84	5.18×10^4	53.99	$1 \times 10^6 \sim 9 \times 10^8$
双歧杆菌	1.39×10^7	2.58×10^7	2.51×10^7	7.18×10^3	5.23×10^7	4.37×10^4	$1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^8$
柔嫩梭菌	4.04×10^7	3.27×10^7	5.62×10^7	3.11×10^5	1.36×10^8	1.49×10^6	$1 \times 10^6 \sim 9 \times 10^8$
酪酸梭菌组	6.56×10^5	1.71×10^5	3.20×10^8	75.56	4.84×10^6	1.62×10^2	$1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^8$
直肠真杆菌	3.78×10^2	1.98×10^3	2.89×10^2	1.93×10^4	4.08×10^6	8.08×10^4	$1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^6$
奇异菌组	3.23×10^4	8.20×10^4	1.49×10^3	3.76×10^4	1.1×10^8	4.01×10^5	$1 \times 10^3 \sim 9 \times 10^6$
肠杆菌	1.32×10^8	2.86×10^8	1.36×10^9	72.07	2.00×10^6	2.24×10^3	$1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^6$
双歧杆菌/肠杆菌比值	0.105	0.09	0.018	99.625	26.15	19.509	1~100

还原为亚硝酸盐。亚硝酸盐是一种氧化剂,能将血红蛋白的二价铁氧化为三价铁的高铁血红蛋白。高铁血红蛋白无携氧功能,从而使组织缺氧,表现为头痛、腹痛、恶心、呕吐、心悸、呼吸急促及紫绀等症状。成人中毒剂量为 0.3~0.5 g,致死剂量为 1~3 g^[1-3]。

牛生殖器在中国被认为可以提高性功能、治疗阳痿、早泄等性功能障碍性疾病,故而被诸多男性所推崇和食用,一般是腌制食用。本例患者,父子一起食用了腌制的生殖器,导致了亚硝酸盐中毒现象。但是,令人惊奇的是,父子一同食用,父亲仅仅一过性的轻度症状,未经过治疗自行缓解;而患者不仅症状重,而且反复出现高铁血红蛋白血症。虽多次往院诊治,但始终未能明确原因。

肠道微生物生态系统是哺乳动物体内最复杂和最大的微生态系统,肠道菌群种类多达 1 000 余种,细菌总数多达 100 万亿,是宿主细胞数量的 10 倍。其主要由硬壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形杆菌门构成,其中严格厌氧菌的数量比兼性厌氧菌和需氧菌多 2~3 个数量级。在健康状况良好时,机体与正常菌群互利共生,各微生物比例稳定。在外、内在因素作用下,正常肠道微生态平衡遭到破坏后,随即出现暂时或持久的菌群失调,导致肠道功能紊乱。肠道菌群失调是指肠道菌群数量增减、比例失调和菌种性质的变化。B/E 可作为评估肠道菌群状况的一项重要指标,B/E>1 表示肠道菌群组成正常;B/E<1 表示肠道菌群失调,其比值越低,提示菌群失调越严重^[4]。

患者本次食物中毒后,出现明显而持续的胃肠道功能紊乱,如便秘、口臭和腹胀症状,表明患者存在明显的肠道菌群紊乱。患者多次行肠道菌群检测均提示 B/E<1,主要表现为肠杆菌数量增多。沙门菌属、肠杆菌科中的大肠埃希菌、变形杆菌和克雷伯杆菌等被认为是肠道硝酸盐还原菌,可将食物中的硝酸盐还原为亚硝酸盐^[3,5]。研究显示,乳酸菌可产生如分解有机酸、脂肪酸和亚硝酸的酶系统,并可产生亚硝酸还原酶降解食物中的亚硝酸,并且可以产生乳酸,降低 pH 值,从而降低亚硝酸盐的含量^[6]。消化道内菌

群紊乱与亚硝酸盐的产生密切相关。研究表明,口腔唾液中 含有 14 种与硝酸盐产生相关的细菌,如产黑素拟杆菌、两异韦荣球菌、微黄色奈瑟球菌、小韦荣球菌、粘滑罗斯菌和龋齿罗特放线菌等菌群增多,则进入消化道中的亚硝酸盐将增加,给予氯己定漱口水降低口腔细菌含量后,血液中硝酸盐含量可降低^[7-9]。因此,肠道菌群失衡可能导致亚硝酸盐产生增多,导致高铁血红蛋白血症,恢复肠道菌群可能是该患者治疗的关键。

我们前期研究结果显示,菌群移植可有效治疗便秘、慢性腹胀、慢性腹泻、艰难梭状芽孢杆菌感染和肠易激综合征等肠道功能紊乱^[10-15]。因此,我们为此例患者行菌群移植治疗,经治疗后肠杆菌明显降低,B/E>1,最高时达到 99.625。表明通过菌群移植治疗后患者肠道菌群紊乱明显好转,硝酸盐还原菌如肠杆菌的数量降低。为了保证疗效,我们继续给予间断口服粪菌胶囊,经过 12 个月的随访发现,患者高铁血红蛋白血症不再出现,同时便秘、腹胀、腹痛和口臭等肠功能紊乱症状也得到明显改善,患者排便功能恢复至食物中毒前水平。这表明,通过菌群移植纠正肠道菌群紊乱后,硝酸盐还原菌数量降低,肠道中亚硝酸盐产生减少,随着肠功能紊乱得到纠正,患者的顽固性高铁血红蛋白血症亦完全治愈。

本例病例表明,食物中毒导致的肠道菌群紊乱可诱发反复而持久的肠道内和肠道外疾病,通过菌群移植纠正肠道菌群紊乱可从根源上治疗其所致的肠道内外疾病。各种原因导致的肠道菌群失调而诱发的肠道内外疾病,通过菌群移植治疗可能是一种新的治疗途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ma L, Hu L, Feng X, et al. Nitrate and nitrite in health and disease[J]. Aging Dis, 2018, 9(5):938-945. DOI: 10.14336/AD.2017.1207.
- [2] Saigal R, Goyal LK, Agrawal A, et al. Methaemoglobinaemia as a result of nitrite poisoning[J]. J Assoc Physicians India, 2014,

- 62(8):737-738.
- [3] Sar C, Mwenya B, Pen B, et al. Effect of ruminal administration of *Escherichia coli* wild type or a genetically modified strain with enhanced high nitrite reductase activity on methane emission and nitrate toxicity in nitrate-infused sheep[J]. *Br J Nutr*, 2005, 94(5):691-697.
- [4] Si JM, Yu YC, Fan YJ, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(12):1802-1805.
- [5] Zeng X, Pan Q, Guo Y, et al. Potential mechanism of nitrite degradation by *Lactobacillus fermentum* RC4 based on proteomic analysis [J]. *J Proteomics*, 2018, 194: 70-78. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.12.021.
- [6] Chen Y, Li Q, Xia C, et al. Effect of selenium supplements on the antioxidant activity and nitrite degradation of lactic acid bacteria [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2019, 35 (4) : 61. DOI:10.1007/s11274-019-2609-x.
- [7] Burleigh MC, Liddle L, Monaghan C, et al. Salivary nitrite production is elevated in individuals with a higher abundance of oral nitrate-reducing bacteria [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120:80-88. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.023.
- [8] Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3) : e88645. DOI:10.1371/journal.pone.0088645.
- [9] Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, et al. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash [J]. *Nitric Oxide*, 2008, 19 (4) : 333-337. DOI:10.1016/j.niox.2008.08.003.
- [10] Ge X, Tian H, Ding C, et al. Fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber for treatment of slow transit constipation: a pilot study [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(3):236-242. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.06.005.
- [11] Zhang X, Tian H, Gu L, et al. Long-term follow-up of the effects of fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber as a therapeutic regimen in slow transit constipation [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61 (7) : 779-786. DOI: 10.1007/s11427-017-9229-1.
- [12] Tian H, Ding C, Gong J, et al. Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(10):865-870. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000472.
- [13] Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16 (1) : 255. DOI:10.1186/s12866-016-0869-2.
- [14] Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:265. DOI: 10.1186/s12879-015-0973-1
- [15] Wei Y, Zhu W, Gong J, et al. Fecal microbiota transplantation improves the quality of life in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015:517597. DOI: 10.1155/2015/517597.

(收稿日期:2020-04-16)
(本文编辑:汪挺)

本文引用格式

陈启仪,田宏亮,杨波,等.菌群移植治疗亚硝酸盐中毒后顽固性高铁血红蛋白血症一例[J].中华胃肠外科杂志, 2020,23(增刊):S90-S92. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200416-00218.