

- sisted gastrectomy for gastric cancer: current status and technical considerations[J]. *World J Surg*, 2013, 37(12): 2771-2781.
- [10] Memon M, Butler N, Memon BT. lymphadenectomy during laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(2): 65-67.
- [11] D'annibale A, Pende V, Pernazza G, et al. Full robotic gastrectomy with extended (D2) lymphadenectomy for gastric cancer: surgical technique and preliminary results [J]. *J Surg Res*, 2011, 166(2): e113-120.
- [12] The Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 101-112.
- [13] Kim MC, Heo GU, Jung GJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(3): 610-615.
- [14] Huang KH, Lan YT, Fang WL, et al. Initial experience of robotic gastrectomy and comparison with open and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(7): 1303-1310.
- [15] Xiong B, Ma L, Zhang C. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of short outcomes[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(4): 274-280.
- [16] Wall J, Marescaux J. Robotic gastrectomy is safe and feasible, but real benefits remain elusive [J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9): 1092.
- [17] Hur H, Kim JY, Cho YK, et al. Technical feasibility of robot-sewn anastomosis in robotic surgery for gastric cancer[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2010, 20(8): 693-697.
- [18] 江志伟, 黎介寿, 李宁. 腹腔镜与机器人手术上消化道重
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.045
- 建合理吻合方式[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(8): 637-639.
- [19] Marano A, Choi YY, Hyung WJ, et al. Robotic versus Laparoscopic versus Open Gastrectomy: A Meta-Analysis [J]. *J Gastric Cancer*, 2013, 13(3): 136-148.
- [20] Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, et al. Robot-assisted laparoscopic gastrectomy with D2 dissection for adenocarcinoma: initial experience with 17 patients [J]. *J Robot Surg*, 2008, 2(4): 217-222.
- [21] 江志伟, 赵坤, 王刚, 等. 手术机器人系统在 120 例胃癌患者治疗中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(8): 801-803.
- [22] Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(10): 2594-2602.
- [23] Patriti A, Ceccarelli G, Bellochi R, et al. Robot-assisted laparoscopic total and partial gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(12): 2753-2760.
- [24] Caruso S, Patriti A, Marrelli D, et al. Open vs robot-assisted laparoscopic gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma: a case-control study[J]. *Int J Med Robot*, 2011, 7(4): 452-458.
- [25] Pernazza G, Gentile E, Felicioni L, et al. Improved early survival after robotic gastrectomy in advanced gastric cancer[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2006, 16(3): 286.

(收稿日期: 2014-08-23 修回日期: 2014-10-16)

糖尿病周围神经病变发生机制研究进展*

聂发传 综述, 石 英 审校

(第三军医大学西南医院疼痛科, 重庆 400038)

关键词: 糖尿病; 周围神经病变; 发病机制; 疼痛; 神经病理性疼痛

中图分类号: R745.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)01-0122-04

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是影响患者寿命和生活质量的重要因素。糖尿病患者终生 DPN 发生率超过 60%, 其中 36% 存在严重的难治性疼痛。糖尿病患者出现 DPN 后, 3 年生存率约为 53%^[1-2]。糖尿病疼痛性周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PD-PN)以自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏和一定程度感觉缺失为特征, 性质为典型的神经病理性疼痛(neuropathic pain, NPP), 强度异常剧烈, 对标准化镇痛治疗效果差, 是疼痛临床

控制的重要难题^[3]。

DPN 可表现为多发性神经病。可见轴索变性和节段性脱髓鞘, 以轴索变性为主, 细神经纤维受累显著。DPN 可累及自主神经, 交感神经链的节细胞增大、变性, 有髓纤维数量减少, 内脏大神经节段性脱髓鞘。DPN 单神经病被认为系神经的营养血管性病变致使管腔狭窄所致。大多数报道显示下肢受累早于上肢、远端重于近端、感觉神经异常早于并重于运动神经异常^[4]。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30772077)。 作者简介: 聂发传(1965—), 副主任医师, 博士, 主要从事神经病理性疼痛的基础和临床方向研究。

1 DPN 发病机制的传统学说

众多研究证实 DPN 发病机理非常复杂,公认血糖过高是重要因素。传统的相关阐述主要有“代谢学说”、“微血管学说”和“糖基化血红蛋白学说”。DPN 是与高血糖有关的代谢性神经病,可较好解释对称性病变,血管性病变引起神经缺血缺氧的理论可解释单侧神经病变。

1.1 代谢学说 高血糖使雪旺细胞内的醛糖还原酶活性增加,催化葡萄糖生成山梨醇,山梨醇脱氢酶再将其氧化为果糖。山梨醇和果糖积聚过多可增高神经细胞内的渗透压,致细胞水肿、变性、坏死,并引起神经纤维髓鞘和轴索变性。肌醇是合成磷脂酰肌醇的底物,与葡萄糖结构相似。高血糖竞争性地抑制一种调控肌醇运输系统的钠依赖载体,使细胞对肌醇的摄取减少,导致 Na^+/K^+ -ATP 酶活性下降,影响神经组织中 Na^+ 依赖性的氨基酸转运,并促进蛋白激酶活化和神经元、雪旺细胞多羟基路径异常活化,导致细胞的代谢和氧化还原状态紊乱,进而引发神经细胞病理及电生理改变^[5]。

1.2 循环学说 高血糖使滋养神经的血管结构蛋白和胶原蛋白发生非酶性糖基化,使小动脉和毛细血管的内皮细胞增生,内膜、基底膜增厚,毛细血管通透性增加。血管病变轻则影响微循环,使神经组织发生缺氧及代谢性损伤;重则引起管腔变窄,血液黏度增高,血流淤滞,甚至形成血栓,使神经组织及其他组织缺血、梗死^[6]。

1.3 糖基化血红蛋白学说 高血糖内环境可使活化的二羰基化合物形成晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)。AGEs 及其前炎症配体甲赖氨酸,高迁移率族蛋白 B1 表达增加,引起的神经元和雪旺细胞蛋白激酶 C 活性和增加,以炎症机制导致糖尿病神经病变^[7]。研究显示糖基化血红蛋白 A1c(GHb A1c)与电生理检测结果呈负相关。I、II 型乙二醛酶是二羰基化合物主要的解毒物质,能抑制羰基应激反应诱导的蛋白质、脂类和核酸等糖基化,可一定程度缓解糖尿病外周神经损害^[8]。

1.4 其他学说 血管活性因子紊乱:糖尿病患者长期代谢紊乱引起血管舒张因子(如一氧化氮)耗竭、花生四烯酸代谢异常($\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 比例下降)等引起神经组织缺血。Catanzaro 等^[9]发现缓激肽 B1 受体亚型在坐骨神经中过表达,其拮抗剂 R-954 可抑制氧化应激和促进 Na^+/K^+ -ATP 酶恢复,一定程度缓解糖尿病神经病变。B 族维生素缺乏:在高血糖和广泛的代谢紊乱内环境下,机体 B 族维生素特别是维生素 B_{12} 绝对和相对缺乏与外周神经损害相关。临床报告 B 族维生素治疗可短期内有效控制外周神经损害^[10]。血压、高龄、高血脂、肥胖、遗传、吸烟、酗酒均可使血糖进一步增高,加重神经结构和功能的异常。有文献报道胰岛素治疗本身可诱导严重的外周神经纤维损伤、肢端疼痛、自主神经功能紊乱,分析原因可能是长期高血糖状态快速逆转后出现神经内缺血、微血管损害和神经退变^[11]。

2 DPN 发病机制的单一理论存在不足

2.1 传统理论实践依据不足 众多研究报告显示高血糖的控制情况与患者神经病变的病情不一致,提示“代谢学说”理论并不可靠。针对代谢紊乱的多种路径干预可以缓解神经病变,但针对其中某一特别的机制进行拮抗治疗却收效甚微。如临床曾寄予厚望的肌醇补充治疗效果并不明显。“代谢学说”可解释对称性神经病变,却不能合理解释众多的单侧神经病变;“血

管学说”则相反^[2-3]。

2.2 糖尿病早期神经损害无法解释 一项对青少年糖尿病患者群的研究发现,尽管 II 型糖尿病比 I 型糖尿病周围神经损害发生率高,但两种类型的糖尿病患者均在青少年时期或发现高血糖后不长的时间就出现严重的神经痛,而此时多无明确的肢体循环和组织细胞代谢障碍证据^[12]。

2.3 现有理论不能解释和预示糖尿病神经病变患者是否会出现疼痛及其原因 部分患者四肢感觉减退、缺失而部分患者会经历不堪忍受的痛苦,那么糖尿病疼痛型(PDPN)和非疼痛性神经病变(nPDPN)是一个病还是两个病?向疼痛发展的风险标示物是什么?如何从患者症状、体征、神经功能、神经结构、外周和中枢机制、大小神经纤维反应差异等方面阐明糖尿病神经病变患者是否会出现疼痛?这些问题的相关研究报告甚少。

2.4 多因素综合作用理论有缺陷 鉴于上述理由,学界普遍认为 DPN 发病应该是多种因素相互作用的结果,因此临床只能采取多方向综合治疗。如通过药物和饮食控制改善高血糖状态,处理代谢综合征如肥胖和血脂障碍,按神经病理性疼痛处理临床需要等。然而,目前多因素综合作用理论指导下的综合应对方案未能满意解决 PDPN 患者的病痛^[2],造成这一现象的原因尚待进一步研究。

3 DPN 发病机制的最新研究

目前 DPN 发生机制和干预措施的相关研究面临困惑。部分学者在一些新的方向上进行了初步探索。

3.1 研究对象和靶位 目前采用最多的在体研究模型是链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠、小鼠、中国仓鼠等糖尿病模型。该模型制作简单易行,因此有关 I 型糖尿病并发症发生机制的研究相对较多。Hattangady 等^[13]认为该模型受到伦理的限制和系统复杂性的影响很大,使用离体模型如背根神经节、雪旺细胞、神经元细胞及胚胎培养等离体研究可能会取得更好的效果。血/脑屏障的结构和功能研究很多而血-神经屏障的相关研究很少。周细胞是血-神经屏障的结构支撑,与血/脑屏障中的星形胶质细胞相似。Kanda 等^[14]认为有关周细胞的研究可能是打开糖尿病神经损害特别是顽固性神经痛的发生机制之门。Dauch 等^[15]发现表皮和表皮下丛朗罕氏巨细胞增殖与活化也与疼痛性糖尿病神经病变相关,其可能通过 p38-依赖的神经源性因子激活发挥作用。

3.2 中枢神经系统的作用与其他形式的神经病理性损害一样

糖尿病痛觉敏感小鼠的一级感觉神经元和外周轴突兴奋性及异常自主冲动都有增强;丘脑腹后外侧核兴奋性升高,出现高频自发性异常放电。这些变化可能在中枢产生冲动放大器的作用^[16]。脊髓背角神经细胞 T-型钙通道、辣椒素受体(TRPV1)通道及 5-HT_{2A} 受体活性的改变与糖尿病神经痛存在密切关系^[17]。Lupachyk 等^[18]认为内质网应激诱导产生大量的新合成蛋白损害正常的细胞代谢、转录激活剂调节和基因表达功能,神经元内质网应激在糖尿病神经病变中发挥重要作用。

3.3 补体异常激活路径在 DPN 发病机制中的作用受到关注

糖尿病患者经历一定时期高血糖刺激和不同程度胰岛素相关信号丢失后,可出现免疫球蛋白(IgG、IgM)和补体 C₃ 在神经系统(如脊髓背角和神经鞘膜)积聚。抗原-抗体复合物是最常见的补体经典途径激活物,其在神经系统的积聚使激活体液和神经组织中的补体级联反应具备了物质基础。因此神经系统补体异常激活在 DPN 发病机制中的作用受到部分学者的

关注^[19]。

3.4 疼痛性神经病变和非疼痛性神经病变患者差异的分子机制

(1) 基因特异性研究: Inanir 等^[20]用 PCR 方法分析土耳其人血管紧张素转换酶(ACE)基因 I/D 的多态性,发现 I/D 多态性中 DD 基因型是 DPN 敏感因素,认为 D 等位片段是 DPN 的敏感因子。这个方向的研究可能对早期预知患者可能出现疼痛性神经病变有用。Stavniichuk 等^[21]发现白细胞型 12/15-酯氧合酶基因缺陷,可增强 MAPK 磷酸化途径,促进糖尿病小鼠表皮及皮下神经纤维功能障碍及高糖环境下的人雪旺细胞的损害。Lauria 等^[22]也证实糖尿病患者小神经纤维病变与内环境获得性和遗传性紊乱相关。(2) 自身免疫性抗体表达差异: 陆续检测出一系列有关雪旺细胞和髓鞘结构蛋白的特异性抗体如抗轴突周围蛋白(L-periaxin)抗体、抗外周蛋白(peripherin)抗体。这些抗体存在人群表达差异,糖尿病患者神经损害是否表现疼痛可能受其影响^[23]。(3) 离子通道表达差异: 有研究比较 I 型糖尿病不同痛敏程度大鼠发现,TRPV1 在脊髓感觉神经元中介导的信号通路在低痛和正常痛觉大鼠下调而痛敏大鼠表现为上调。痛敏者 Cav3.2 T 型钙通道表达和窗电流增加数倍,据此认为 I 型糖尿病大鼠 Cav3.2 T 型和 TRPV1 通道功能改变的差异可能是不同神经症表现的基础^[16]。但 Todorovic 等^[24]却发现 CaV3.2 特异性 T 通道功能的体外研究结果与 DPN 热痛觉敏感机制的在体研究作用相反。

3.5 糖尿病小鼠神经营养因子及其相关神经肽、受体等缺乏导致神经病变受到较多关注

该领域关于神经营养和代谢紊乱的研究与传统“代谢学说”不同。神经生长因子(NGF)是神经营养因子的原型蛋白,其高亲和力的 trkA 型受体产生于背根神经节,运输至轴突末端与 NGF 结合,表达下调可导致轴突不能有效再生。雪旺细胞的部分功能也依赖神经营养因子才能完成,糖尿病内环境紊乱下 NGF 缺乏可能通过改变神经肽 mRNA 水平损害神经系统^[25]。Papanas 等^[26]发现 II 型糖尿病有外周神经损伤者血尿酸水平显著高于无神经损伤者,嘌呤代谢是否参与了外周神经病理性损伤有待进一步确认。

4 展 望

有关糖尿病患者周围神经损害发生机制的认识虽有多理论,但都未能有效为临床防治提供有力的帮助。目前多因素综合作用理论指导下的综合应对方案虽有一些临床疗效,但与满意解决临床需要的目标尚有很大距离。2012 年美国食品与药品管理局(FDA)新认定他喷他多缓释剂可有效治疗 PDPN,是基于其既可作用于阿片 μ_2 受体又可抑制去甲肾上腺素重摄取,提高大脑中的去甲肾上腺素水平,两种机制协同发挥镇痛作用。但这些思路都未超出传统思维模式,临床实际效应也很有限^[27]。“糖尿病周围神经病变发生机制”研究在相当长的时间内没有实质性进展,凸显出内分泌学和疼痛学交叉领域的研究存在显著不足。因此,相关基础研究和临床应用研究的学者,必须要有更开阔的视野,采用创新性的思维才可能取得突破性成果。

参考文献:

[1] Bril V. Neuromuscular complications of diabetes mellitus [J]. Continuum (Minneapolis), 2014, 20(3): 531-544.

[2] Mehra M, Merchant S, Gupta S, et al. Diabetic peripheral neuropathy: resource utilization and burden of illness [J]. J

Med Econ, 2014, 17(9): 637-645.

[3] Tajti J, Szok D, Vécsei L. New data for the pathomechanism of neuropathic pain; therapeutic evidences [J]. Neuro-psychopharmacol Hung, 2013, 15(1): 13-17.

[4] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 137-188.

[5] Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions [J]. Pharmacol Res, 2013, 80: 21-35.

[6] Molcho S, Peer A, Berg T, et al. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): E1807-1812.

[7] Juranek JK, Kothary P, Mehra A, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end-products in human peripheral neuropathies [J]. Brain Behav, 2013, 3(6): 701-709.

[8] Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, et al. Advanced glycation/glycoxidation endproduct carboxymethyl-lysine and incidence of coronary heart disease and stroke in older adults [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(1): 116-121.

[9] Catanzaro O, Capponi JA, Michieli J, et al. Bradykinin B₂ antagonism inhibits oxidative stress and restores Na⁺ K⁺ ATPase activity in diabetic rat peripheral nervous system [J]. Peptides, 2013, 44: 100-104.

[10] Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial [J]. Am J Med, 2013, 126(2): 141-149.

[11] Knopp M, Srikantha M, Rajabally YA. Insulin neuritis and diabetic cachectic neuropathy: a review [J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(3): 267-274.

[12] Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. SEARCH for diabetes in youth study group. peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort: a pilot study [J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 3903-3908.

[13] Hattangady NG, Rajadhyaksha MS. A brief review of in vitro models of diabetic neuropathy [J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2009, 29(4): 143-149.

[14] Kanda T. Peripheral neuropathy and blood-nerve barrier [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2009, 49(11): 959-962.

[15] Dauch JR, Bender DE, Luna-Wong LA, et al. Neurogenic factor-induced Langerhans cell activation in diabetic mice with mechanical allodynia [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10(10): 64.

[16] Fischer TZ, Waxman SG. Neuropathic pain in diabetes—evidence for a central mechanism [J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(8): 462-466.

[17] Khomula EV, Viatchenko-Karpinski VY, Borisyuk AL, et al. Specific functioning of Cav3.2 T-type Calcium and TRPV1 channels under different types of STZ-diabetic

- neuropathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(5): 636-649.
- [18] Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 944-952.
- [19] Collins MP, Periquet-Collins I, Sahenk Z, et al. Direct immunofluorescence in vasculitic neuropathy: specificity of vascular immune deposits[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 42(1): 62-69.
- [20] Inanir A, Basol N, Karakus N, et al. The importance of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) Gene I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy[J]. *Gene*, 2013, 530(2): 253-256.
- [21] Stavniichuk R, Obrosova AA, Drel VR, et al. 12/15-Lipoxygenase inhibition counteracts MAPK phosphorylation in mouse and cell culture models of diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Mellitus*, 2013, 3(3): 33015.
- [22] Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(5): 542-549.
- [23] Chamberlain JL, Pittock SJ, Oprescu AM, et al. Peripheral-IgG association with neurologic and endocrine autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(4): 469-477.
- [24] Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. Targeting of CaV3.2 T-type calcium channels in peripheral sensory neurons for the treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(4): 701-706.
- [25] Dey I, Midha N, Singh G, et al. Diabetic schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons[J]. *Glia*, 2013, 61(12): 1990-1999.
- [26] Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus[J]. *Angiology*, 2011, 62(4): 291-295.
- [27] Desai B, Freeman E, Huang E, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(2): 203-209.

(收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-10-28)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.046

食管胃底静脉曲张出血预防性使用抗菌药物研究进展

陈佳综述, 梅浙川[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

关键词: 肝硬化; 出血; 食管和胃静脉曲张; 抗菌药物预防

中图分类号: R453.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)01-0125-03

食管胃底静脉曲张出血(esophageal gastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化最常见的并发症,其在肝硬化患者中的发生率为每年10%~20%^[1]。出血后的患者仍有较高的再出血及死亡风险,据报道再出血发生率为60%,首次出血事件后1~2年的病死率为30%^[2]。由于更为有效的内镜及药物的运用已使得静脉曲张出血引起的6周病死率由1981年Graham等报道的42%下降至现在的20%^[3]。有研究指出,静脉曲张出血的患者预防性使用抗菌药物可以减少早期再出血的风险而增加存活率^[4-5]。

1 预防性使用抗菌药物的相关研究及指南

1999年Bernard等^[6]对肝硬化消化道出血早期预防性使用抗菌药物4~10d的患者行荟萃分析,发现预防性使用抗菌药物可降低感染率及增加短期存活率。2010年Chavez-Tapia等^[7]得到了同样的结果。2011年Chavez-Tapia等^[8]通过荟萃分析发现,肝硬化消化道出血患者预防性使用抗菌药物组与对照组比较,病死率($RR=0.79, 95\% CI: 0.63\sim 0.98$),由细菌感染引起的病死率($RR=0.43, 95\% CI: 0.19\sim 0.97$),细菌感染率($RR=0.35, 95\% CI: 0.26\sim 0.47$),再出血率($RR=0.53,$

$95\% CI: 0.38\sim 0.74$),进而得出结论预防性使用抗菌药物可显著减少细菌感染,减少全因病死率、细菌感染引起的病死率、再出血事件。2007年美国肝硬化食管静脉曲张破裂出血处理指南^[9]、我国2008年肝硬化门静脉高压食管静脉曲张出血的防治共识^[10],以及2010年意大利de Franchis等^[11]共识均将肝硬化静脉曲张出血预防性使用抗菌药物作为1级推荐。

2 预防性使用抗菌药物降低肝硬化静脉曲张出血的机制

肝硬化消化道出血后发生感染的概率更高^[12],且感染以革兰阴性菌最常见。细菌释放内毒素入血,内毒素可刺激肝内诱导型一氧化氮合酶过度表达,从而产生大量NO,同时内毒素血症可直接或间接通过激活枯否细胞、巨噬细胞,释放白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等诱发产生大量的NO,NO具有使血管平滑肌松弛,扩张动脉的作用^[13]。革兰阳性菌也可通过肽聚糖或脂肽引起巨噬细胞等释放IL-1、IL-6、TNF- α ^[14]。另有研究指出,NO扩张内脏动脉(肠系膜动脉)的作用显著强于内脏静脉(门静脉),从而增加了门脉血流量参与了高动力循环^[15]。Goulis等^[16]认为感染可通过增加肝窦内压力及改变止血过程而促使出血发生。首