

- 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. Peripherin-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<sup>△</sup>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%<sup>[1]</sup>。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%<sup>[2]</sup>。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%<sup>[3]</sup>。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<sup>[4-5]</sup>。

### 1 预防性使用抗菌药物的相关研究及指南

1999 年 Bernard 等<sup>[6]</sup>对肝硬化消化道出血早期预防性使用抗菌药物 4~10 d 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<sup>[7]</sup>得到了同样的结果。2011 年 Chavez-Tapia 等<sup>[8]</sup>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<sup>[9]</sup>、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<sup>[10]</sup>,以及 2010 年意大利 de Franchis 等<sup>[11]</sup>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<sup>[12]</sup>,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- $\alpha$ )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<sup>[13]</sup>。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- $\alpha$ <sup>[14]</sup>。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<sup>[15]</sup>。Goulis 等<sup>[16]</sup>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

先,内毒素通过诱导内皮素及可能引起血管收缩的环氧合酶产物增加肝内抵抗,使得门脉压力增加。其次,内皮素可使肝星状细胞收缩引起肝内阻力增加。再次,内毒素可刺激内皮 NO 的产生,导致血小板异常聚集及止血失败<sup>[17]</sup>。最后,细菌感染可促进内皮细胞释放肝素样物质。有实验发现在肝硬化感染的患者中测得肝素样物质大量增加,而当感染解除后又可恢复正常<sup>[16]</sup>。以上因素及肝硬化后,肝脏本身对上述物质的清除能力下降、组织纤溶酶原激活物增加,使得凝血功能进一步受损<sup>[14]</sup>。所以可通过使用抗菌药物减少细菌感染,降低再出血风险。

### 3 目前预防性使用抗菌药物仍存在的问题

**3.1 是否每个患者均需预防性使用抗菌药物** 美国指南推荐肝硬化消化道出血的每个患者均需使用。但 La Mura 等<sup>[18]</sup>提出因为既往多篇荟萃分析均未对肝功能进行评估,可能存在一部分患者预防使用抗菌药物可降低再出血风险,而另一些患者不能由此获益。Cirera 等<sup>[19]</sup>研究表明肠道细菌移位主要与肝功能有关,Child C 级患者中发生率为 30%,Child B 级 8%,Child A 级 3%,而肠道细菌移位为肝硬化患者感染的重要来源。可能存在肝功能情况不同,预防性使用抗菌药物的效果不同的情况,但目前仍缺乏对肝功能分级后的多中心随机对照研究或荟萃分析可以回答此问题。

**3.2 预防性使用抗菌药物种类的选择** 目前各大指南都推荐首选喹诺酮类,也可选择头孢类抗菌药物。但随着喹诺酮在肝硬化患者中的广泛运用,目前耐药情况如何?一项长达 3 年的肝硬化患者细菌感染流行病学调查发现:自发性腹膜炎是最常见的感染,长期服用诺氟沙星但却发生自发性腹膜炎的患者,培养出对喹诺酮耐药的革兰阴性菌的比例为 50%,而未长期预防用药的患者培养出对喹诺酮耐药的细菌的比例为 16%<sup>[20]</sup>。幸运的是,这些对喹诺酮耐药的细菌对 3 代头孢比较敏感。并发现由革兰阳性菌引起的感染逐渐增多。最近一项法国肝硬化患者预防性使用抗菌药物的全国调查也发现:消化道出血预防性使用喹诺酮的占 48.2%,3 代头孢 27.7%,阿莫西林克拉维酸 22.2%<sup>[21]</sup>。但目前预防性使用抗菌药物最主要问题为细菌对喹诺酮耐药。那目前应该如何选择抗菌药物呢? Fernández 等<sup>[22]</sup>进行的一项关于失代偿性肝硬化患者消化道出血预防性使用抗菌药物的随机对照试验,比较了诺氟沙星与头孢曲松的效果,发现感染在诺氟沙星组与头孢曲松组发生概率为(26.0% vs. 11.0%, $P=0.03$ ),头孢曲松的效果优于诺氟沙星。2013 年 Wu 等<sup>[23]</sup>比较了头孢唑林与头孢曲松的效果,发现两种抗菌药物在预防感染方面,在肝功能 Child A 级的患者中无明显差异(93.1% vs. 90.9%, $P=0.641$ ),但在 Child B 及 Child C 级的患者中有选择头孢曲松的重要趋势(77.8% vs. 87.5%, $P=0.072$ );Child B 及 Child C 级的患者使用头孢唑林再出血率高于头孢曲松(66.7% vs. 25.0%, $P=0.011$ ),但在 Child A 级中差异无统计学意义(32.0% vs. 40.9%, $P=0.376$ )。故指出:在 Child B 及 Child C 级的患者中使用头孢曲松较头孢唑林能更有效的降低感染及再出血率,但在 Child A 级患者中无明显差异。另外, Vlachogiannakos 等<sup>[24-25]</sup>证明口服不吸收的抗菌药物利福昔明可降低门脉压力,降低再出血率。但目前尚无荟萃分析比较各类抗菌药物的效果。随着预防性抗菌药物的广泛使用,肝硬化患者细菌感染

的类型也发生着变化。肝功能情况不同,既往使用抗菌药物的病史不同,均会影响预防性使用抗菌药物的效果。Chavez-Tapia 等<sup>[8]</sup>指出,除非有新的证据指向一种特殊的抗菌药物,否则抗菌药物的选择需根据患者的特点及特定的条件如可用性、耐药性、费用等综合考虑。

**3.3 预防性使用抗菌药物的时间** 目前预防性使用抗菌药物的推荐意见均为消化道出血后短期使用,美国指南明确指出最长 7 d。Vlachogiannakos 等<sup>[26]</sup>对肝硬化上消化道出血患者进行长期随访,随访终点为最后一次随访、死亡、行肝脏移植。发现发生感染的患者 6 周内病死率更高( $P<0.01$ )。而存活时间大于 6 周的患者,病死率与之前是否发生感染无关,年龄及 Child-Pugh 分值是其预测因子。并得出结论:细菌感染与出血控制失败及早期病死率有关,但不影响患者的最终结局。但是,最近 Vlachogiannakos 等<sup>[25]</sup>研究利福昔明在肝硬化患者中长期使用的效果。该试验随访终点为:服药 5 年,死亡或肝脏移植,共有 23 名患者纳入实验组,与对照组相比,长期服用利福昔明可以减少静脉曲张出血的风险(35% vs. 59.5%, $P=0.011$ )。利福昔明为利福霉素的衍生物,口服后基本不吸收(吸收入血的比例小于 0.4%),肠道内药物浓度高,且为广谱抗菌药物,对革兰阳性、阴性的需氧及厌氧菌均有高的抗菌活性。全身不良反应少,且有研究指出未发现利福昔明引起细菌耐药<sup>[27]</sup>。该文章为口服不吸收抗菌药物在终末期肝硬化患者的长期使用提供了有利证明,但该文章所有研究对象均为 Child 分级 B 或 C 级且有腹水的患者,最终仅有 23 名患者纳入实验组,样本量相对较少,且长期使用利福昔明是否会造成肠道细菌微生态失衡,导致真菌感染、细菌耐药,在何种肝功能情况下使用更有利等问题均需进一步实验研究。肝硬化静脉曲张出血可短期预防性使用抗菌药物,而长期使用口服不吸收抗菌药物是否可像非选择性  $\beta$  受体阻滞剂一样成为静脉曲张患者的预防性用药,有待日后试验进一步研究。

## 4 结 语

肝硬化静脉曲张出血,可通过预防性使用抗菌药物,减少感染概率,降低再出血率及病死率,但目前在使用中仍有很多问题需进一步细化以助临床实施,特别是肝功能对预防性使用抗菌药物的影响。因为抗菌药物长期使用可导致细菌耐药,且有研究表明使用抗菌药物不能改变肝硬化患者的最终结局,故目前不推荐长期使用抗菌药物。但肝硬化患者易发生肠道细菌移位、感染,加重门脉高压,引起出血、腹水,诱发肝性脑病等多种肝硬化并发症。肝硬化患者长期口服不吸收抗菌药物利福昔明的文章,让长期使用抗菌药物成为可能,此观点期待多中心大样本的随机对照研究进一步证实。

## 参考文献:

- [1] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 823-832.
- [2] García-Pagán JC, Bosch J. Prevention of variceal rebleeding[J]. Lancet, 2003, 361(9376): 2245.
- [3] O'Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(7): 402-412.

- [4] Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage; a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3):746-753.
- [5] Jun CH, Park CH, Lee WS, et al. Antibiotic prophylaxis using third Generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage; a prospective randomized study[J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(5):883-890.
- [6] Bernard B, Grangé JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 1999, 29(6):1655-1661.
- [7] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9):CD002907.
- [8] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding-an updated Cochrane review[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(5):509-518.
- [9] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9):2086-2102.
- [10] 中华医学会消化病学分会中华医学会肝病学会中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州)[J]. *内科理论与实践*, 2009, 4(2):152-158.
- [11] de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension; report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(4):762-768.
- [12] Bernard B, Cadranel JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(6):1828-1834.
- [13] 张丕利, 梁扩寰, 尹朝礼, 等. 肝硬化患者血中一氧化氮水平及其产生机制研究[J]. *中华内科杂志*, 1997, 36(1):26-28.
- [14] Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis; report on the 7th meeting of the International Ascites Club[J]. *Gut*, 2005, 54(5):718-725.
- [15] 余庆. 一氧化氮与肝硬化门脉高压症[J]. *国外医学: 外科学分册*, 1995, 16(3):135-137.
- [16] Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding[J]. *Lancet*, 1999, 353(9147):139-142.
- [17] Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding[J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46(12):2752-2757.
- [18] La Mura V, Garcia Pagan JC. Antibiotic prophylaxis during bleeding for portal hypertension[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(8):1032-1033.
- [19] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(1):32-37.
- [20] Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1):140-148.
- [21] Thevenot T, Degand T, Grelat N, et al. A French National survey on the use of antibiotic prophylaxis in cirrhotic patients[J]. *Liver Int*, 2013, 33(3):389-397.
- [22] Fernández J, Ruiz Del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(4):1049-1056.
- [23] Wu CK, Wang JH, Lee CH, et al. The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61666.
- [24] Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(9):992-999.
- [25] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3):450-455.
- [26] Vlachogiannakos J, Sklavos P, Viazis N, et al. Long-term prognosis of cirrhotics with an upper gastrointestinal bleeding episode: does infection play a role? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(8 Pt 2):e438-444.
- [27] Gerard L, Garey KW, Dupont HL. Rifaximin; a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3(2):201-211.