

# 食管胃底静脉曲张破裂出血预防性应用抗生素

冯玉光

山东潍坊医学院附属医院消化内科 ( 山东潍坊 261042 )

【摘要】 食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化的常见并发症之一。研究表明肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血者感染率明显增加，预防性应用抗生素可降低早期再出血率及病死率。多个国内外指南已经推荐口服或静脉预防性应用抗生素于所有食管胃底静脉曲张破裂出血患者。

【关键词】 肝硬化；食管胃底静脉曲张破裂出血；抗生素；预防

【中图分类号】 R571.3;R978.1

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.007

**Antibiotic prophylaxis for esophageal variceal bleeding** Feng Yu-guang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital, Weifang Medical College, Shandong 261042, China

【Abstract】 Acute esophageal variceal bleeding(EVB) is a common complication of liver cirrhosis, and studies have shown that the incidence of bacterial infections highly increased in variceal bleeding patients, while antibiotic prophylaxis can reduce the incidence of early rebleeding and mortality. The prophylactic use of oral or intravenous antibiotics has been recommended in several consensus guidelines.

【Key words】 Cirrhosis; Variceal bleeding; Antibiotics; Prophylaxis

由于液体复苏技术的进步、降门脉压药物的早期应用、内镜套扎和硬化治疗的开展以及抗生素的预防应用，近 20 多年来肝硬化病人食管静脉曲张破裂出血的生存率明显提高<sup>[1-4]</sup>。国外多项研究证明，肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血者感染率明显增加，预防性应用抗生素可降低食管静脉曲张破裂出血病人的再出血率及病死率，1999、2002、2010、2011 年的荟萃分析均确证了这一点<sup>[5-8]</sup>。2000、2007 年英国、美国肝硬化食管静脉曲张破裂出血处理指南<sup>[9-10]</sup>、我国 2008 年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》均提出预防性应用抗生素作为肝硬化食管胃底静脉曲张出血的一线治疗<sup>[11]</sup>。为了提高临床医生对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血病人预防性应用抗生素的意识，本文对相关研究进展进行系统回顾和综述。

## 1 食管胃底静脉曲张出血预防性应用抗生素尚不乐观

国外的调查表明，食管胃底静脉曲张出血治疗的临床实践和循证医学推荐之间存在断裂，预防性应用抗生素的情况尚不乐观<sup>[12-15]</sup>。Wilbur 等<sup>[12]</sup>回顾性调查了抗生素预防在肝硬化出血住院病人中的应用，发现 77% 接受内镜治疗的病人 24 h 内未应用抗生素。Cheung 等<sup>[13]</sup>用调查问卷调查了西加拿大 4 个省立医院对食管静脉曲张破裂出血急性期处理和二级预防情况，结果发现 52.3% 的胃肠病医生没有常规应用抗生素预防。Ingrand 等<sup>[14]</sup>用问题量表调查了 31 家法国医院肝硬化出血治疗实践遵循相关指南的依从性和一致性，结果发现 64% 的病人接受了抗生素预防。Singh 等<sup>[15]</sup>报道了一个加拿大医学中心食管静脉曲张破裂出血的治疗情况，只有 25% 的出血病人应用抗生素预防。我国肝硬化食管胃底静脉曲张出血预防性应用抗生素高水平研究报告较少<sup>[16]</sup>，临床应用抗生素预防的情况也不清楚。

## 2 肝硬化上消化道出血病人的感染率

早在 1986 年, Bleichner 等<sup>[17]</sup>调查了 149 例因肝硬化上消化道出血住院患者的初始感染率, 初始检查发现 32 例 (22%) 感染, 为败血症或自发性腹膜炎, 细菌来源于肠道, 感染组病死率较高。Deschênes 等<sup>[18]</sup>前瞻性研究评价了非选择的住院肝硬化病人细菌感染的风及其可能的危险因素; 结果 140 例最初没有感染临床证据的 28 例 (20%) 住院肝硬化病人在住院期间发生感染, 其中, 无特定病灶感染 (39%) 和自发性细菌性腹膜炎 (32%) 是最常见的感染; 单因素分析显示, 发生感染者与低血清白蛋白水平、消化道出血、接受内镜治疗及住重症监护室等因素有关; 多因素回归分析证明消化道出血和低血清白蛋白是与感染发生相关的两个独立变量。该研究表明因消化道出血住院的严重肝硬化病人住院期间比非出血病人有较高的发生细菌感染的风险。Almeida 等<sup>[19]</sup>进行了有和无上消化道出血的肝硬化病人细菌感染发病率的比较研究。作者回顾性评价了一组肝硬化病人 (Child B and C) 在住院期间的感染情况, 以确定上消化道出血是否是感染的危险因素。89 例病人分为上消化道出血组 (46 例), 无上消化道出血组 (43 例)。结果发现出血组和无出血组分别有 54% (25/46) 和 35% (15/43) 有感染记录, 有显著性差异, 说明上消化道出血是 Child B 和 C 级肝硬化病人感染的重要原因。

## 3 感染与出血控制失败或早期再出血及死亡的关系

Bernard 等<sup>[20]</sup>进行了肝硬化出血病人细菌感染的预后意义的前瞻性研究, 目的是明确肝硬化出血病人细菌感染的发生率以及感染对再出血和死亡危险的影响。因肝硬化出血收入院并且 7d 内未用过抗生素的病人纳入研究。分别于入院后 1d、2 d、4 d、7d 行血、尿、腹水培养。结果 64 例病人纳入研究, 入院 7d 内有 23 例 (36%) 42 次感染。在细菌感染者, 平均 Child-Pugh 分级和输血量显著增加, 早期再出血更频

繁 (43.5% 对 9.8%), 4 周病死率更高 (47.8% 对 14.6%)。多因素分析仅发现细菌感染是早期再出血的预测因子, 而 Child-Pugh 分级是死亡的预测因子。作者认为在肝硬化出血患者, 细菌感染仅增加早期再出血的风险, 而病死率与肝硬化的严重性有关。Goulis 等<sup>[21]</sup>评估了肝硬化出血发生 5d 内控制失败与细菌感染和应用抗生素的关系。该研究对 177 例因肝硬化消化道出血就诊的病人进行前瞻性的评估。其中 137 例 163 次因食管静脉曲张破裂出血住院的病人纳入分析。控制出血用奥曲肽或特利加压素和硬化或套扎标准方案治疗。入院时内镜下活动性出血 86 例次 (53%), 出血控制失败 76 例次 (47%), 经验性抗生素治疗 113 例次 (69%), 而其中 81% 证实有细菌感染。多因素分析显示, 证实的细菌感染或抗生素的应用以及内镜下活动性出血和 Child-Pugh 分级是出血控制失败的独立预后因子。Vivas 等<sup>[22]</sup>评价了未应用抗生素者, 感染对肝硬化出血控制失败及病死率的影响。91 例肝硬化出血病人纳入分析, 其中静脉曲张破裂出血 72 例 (79%), 出血控制失败 24 例 (26%), 10 例 (11%) 死亡。与无感染组相比, 感染组出血控制失败率 (65% 对 15%) 和病死率 (40% 对 3%) 更高。多因素分析显示, 细菌感染和休克是出血控制失败的独立相关因素, 细菌感染、脑病和休克是死亡的预测因子。Yang 等<sup>[23]</sup>分析了曲张静脉套扎术后早期出血的危险因子。96 例肝硬化食管静脉曲张者接受择期或急诊套扎, 套扎 14d 内 19 例出血或再出血, 其余 77 例套扎后无出血。发现 Child C 和细菌感染是套扎后早期出血的独立预测因子。Lee 等<sup>[24]</sup>对 97 例入院时无感染证据的食管静脉曲张破裂出血患者出血停止后 6 周内再出血的影响因子进行了回顾性分析。6 周内 14 例再出血的病人和 83 例无再出血的病人分为再出血组和无再出血组。结果再出血组感染率和套扎数显著高于无再出血组, 再出血组病死率 (7/14 对 3/83) 明显升高, 再出血和死亡主要发生在入院的头两周。该研究证明早期再出血与细菌感染和套扎数相关 (广

泛的黏膜表面损伤和套扎后溃疡), 防止再出血和感染在降低肝硬化出血病人病死率中扮演主要角色。

#### 4 感染导致出血及再出血的机制

多种体液因素可能参与静脉曲张破裂出血的病理生理机制, 其中, 细菌感染和内毒素血症扮演关键角色。由于肠道细菌过度增殖, 肠道运动功能降低, 肠黏膜通透性增加等, 细菌及其产物如内毒素从肠腔进入外周和门静脉循环, 内毒素血症可能是触发体液级联事件的关键因子, 可改变体循环和内脏循环的血流动力学, 导致门静脉压进一步升高, 并损伤肝功能, 使凝血功能进一步变差, 最终导致破裂出血<sup>[25]</sup>。Llovet 等<sup>[26]</sup>评价了出血性休克对肝硬化腹水大鼠肠道细菌转位的影响以及选择性肠道去污剂诺氟沙星的预防作用。发现出血性休克促进肝硬化腹水大鼠的肠道细菌转位, 诺氟沙星则可降低细菌转位, 特别是可降低需氧革兰阴性杆菌的细菌转位。提示细菌转位增加是肝硬化并发上消化道出血时感染增加的原因之一, 其感染源于肠道, 而选择性肠道去污剂诺氟沙星则可预防之。Kim 等<sup>[27]</sup>对肝硬化出血病人入院第 2 天测定肠通透性指数 (intestinal permeability index, IPI)。结果发现感染组比非感染组 IPI 显著升高, IPI 是预测感染的良好指标。说明肠通透性增加是感染的诱因之一。Papatheodoridis 等<sup>[28]</sup>应用血栓弹力图 (thrombelastography, TEG) 前瞻性研究感染是否影响失代偿期肝硬化的凝血功能。84 例肝硬化病人 (Child-Pugh B: 26; C: 58) 纳入研究, 均无明显出血或应用血制品。入院时或出现感染征象时及 5d 后检测凝血指标和 TEG。结果共有 30 例感染, 其中 15 例入院时感染, 15 例住院期间感染。住院期间感染者, 与 7 +/- 3 d 前比较, 所有 TEG 参数全部变差。5d 后, 22 例感染消退者, TEG 参数显著改善, 8 例感染持续者 TEG 参数进一步变差。住院期间感染并被治愈者 ( $n = 11$ ), 第 5 天 TEG 参数与感染前无差异。说明细菌感染常影响失代偿期

肝硬化的凝血功能, 而治愈感染则可恢复凝血参数至感染前水平。一些肝硬化患者食管曲张静脉破裂出血后可检测到内源性肝素类似物, Montalto 等<sup>[29]</sup>应用肝素酶修饰的改良 TEG 进一步证明了细菌感染通过肝素效应损害肝硬化病人的凝血功能。该作者用普通和肝素酶修饰的改良 TEG 检测了 60 例肝硬化患者 (Grade A, 2; B, 30; C, 28), 其中 30 例感染者, 30 例无感染者, 另外还检测了 5 例无肝硬化的感染者, 比较 TEG 参数。8 例肝硬化感染者检测了感染治愈前后 TEG 参数。结果发现, 显著的肝素效应仅在肝硬化感染病人中发现 (28/30), 这种效应在 8 例感染治愈病人完全逆转, 未感染者无变化, 非肝硬化感染者无肝素效应。

#### 5 应用抗生素预防感染的研究

早在 1985 年 Rimola 等<sup>[30]</sup>报道了预防性应用口服不吸收的抗生素防止肝硬化出血者感染的结果。140 例患者随机分为两组, 观察终点为自入院开始至出血停止后 48h、或急诊手术、或因持续出血死亡。1 组 68 例给予口服不吸收抗生素, 2 组 72 例作为对照。结果 1 组感染率明显低于 2 组 (11/68 对 25/72)。由肠道细菌引起的自发性菌血症、腹膜炎和尿路感染几乎均发生于 2 组 (1 组 2 例, 2 组 10 例)。提示预防性应用口服不吸收的抗生素显著降低肝硬化出血者肠道细菌所致感染率。Soriano 等<sup>[31]</sup>前瞻性研究了选择性肠道去污剂氟哌酸对肝硬化消化道出血病人细菌感染的预防效果。119 例病人随机分为两组: 1 组 60 例急诊胃镜后即刻给予口服或鼻饲氟哌酸 400 mg, 每天 2 次, 共 7d。2 组 59 例作为对照组。结果应用氟哌酸组感染率 (10% 对 37.2%)、菌血症或自发性腹膜炎 (3.3% 对 16.9%)、尿路感染 (0% 对 18.6%) 均显著下降。Blaise 等<sup>[32]</sup>前瞻性研究评价预防性静脉应用抗生素防止肝硬化出血病人感染的效果。所有入院时无感染者纳入研究, 入院后当天 A 组接受氧氟沙星每天 400 mg, 共 10d, 先静脉后口服, 出血期间内镜治疗前还给予静

脉阿莫西林克拉维酸 1g, B 组仅在明确或怀疑感染者应用抗生素。结果两组共 91 例发生感染, A 组比 B 组细菌感染率低 (20% 对 66%), 2 周病死率 A 组 24%, B 组 35%。Child-Pugh C 级或再出血是肝硬化病人感染的高危亚群, Pauwels 等<sup>[33]</sup> 研究评价了静脉应用抗生素预防对这类有感染高危因素的肝硬化出血病人细菌感染的预防效果。119 例病人分为 3 组。1 组 55 例, 为无出血组, Child-Pugh A-B 级 (即感染低危组), 感染高危组随机分为对照组 (2 组  $n = 34$ ) 和联合应用环丙沙星 + 阿莫西林克拉维酸组 (3 组  $n = 30$ )。抗生素预防先是静脉, 出血停止后口服。研究时限为出血后 10d 内。结果 2 组细菌感染率显著高于 1 组 (52.9% 对 18.2%), 3 组细菌感染率比 2 组 (13.3% 对 52.9%) 明显降低。Hsieh 等<sup>[34]</sup> 研究了预防性应用肠道去污染剂环丙沙星口服防止肝硬化上消化道出血病人细菌感染的效果。120 例肝硬化上消化道出血病人纳入研究。60 例病人给予环丙沙星 (500 mg, 每天 2 次), 内镜检查后立即口服或鼻饲, 连续应用 7d。60 例病人给予安慰剂作为对照。结果证实的细菌感染在环丙沙星组显著低于安慰剂组 (10% 对 45%), 菌血症、自发性细菌性腹膜炎和尿路感染在环丙沙星组显著低于安慰剂组 (0% 对 23%, 3.3% 对 13%, 和 5% 对 18%)。多元回归分析显示没有应用环丙沙星预防和肝硬化的严重程度是肝硬化上消化道出血病人细菌感染的独立预测因子。Hong 等<sup>[35]</sup> 前瞻性研究评估静脉给予环丙沙星预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血细菌感染的效果。40 例 Child-Pugh B 和 C 级因食管静脉曲张破裂出血入院的患者经急诊内镜套扎后入院, 随机分为治疗组和对照组。治疗组 20 例给予环丙沙星 200mg 静脉滴注, 每 12 小时 1 次, 3 d; 对照组 20 例未给予抗生素。结果对照组 9 例 (45%) 细菌感染, 治疗组仅 2 例感染, 治疗组细菌感染率显著低于对照组。Lin 等<sup>[36]</sup> 观察了头孢唑林和头孢氨苄预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血细菌感染的效果。97 例入院时无感染的肝硬

化上消化道出血者纳入研究。A 组 47 例内镜治疗前开始静脉头孢唑林 1g, 每 8 小时 1 次, 3 d 后改为口服头孢氨苄 500 mg, 每 6 小时 1 次, 4 d; B 组 50 例为对照组。结果 B 组 6 例病人发生感染, 而 A 组无感染。Fernández 等<sup>[37]</sup> 比较了口服氟哌酸和静脉头孢曲松预防失代偿期肝硬化出血病人细菌感染的效果。111 例病人随机给以口服氟哌酸 (400 mg, 每天 2 次;  $n = 57$ ) 或静脉头孢曲松 (每天 1 g;  $n = 54$ ) 共 7 d。结果可疑感染、证实的感染、菌血症或自发性细菌性腹膜炎在氟哌酸组更高, 分别为 33% 对 11%, 26% 对 11%, 12% 对 2%。7 例革兰阴性细菌从氟哌酸组分离, 其中 6 例是氟哌酸抵抗株。Xu 等<sup>[38]</sup> 观察了一代头孢菌素头孢唑林对 113 例肝硬化静脉曲张出血病人内镜治疗后感染的预防效果。试验分为对照组 ( $n = 63$ ) 和治疗组 ( $n = 50$ )。治疗组接受 2 ~ 7d 的静脉头孢唑林 1 g, 每 8 小时 1 次。结果总体感染率、证实的细菌感染和菌血症的发生率治疗组显著低于对照组, 分别为 (38.1% 对 16.0%, 17.5% 对 4.0%, 9.5% 对 0%)。说明静脉应用头孢唑林可降低肝硬化静脉曲张出血病人内镜治疗后的感染。对照组的再出血率也高于治疗组 (44.4% 对 34.0%), 但无统计学差异。Kim 等<sup>[39]</sup> 比较了口服环丙沙星和静脉头孢曲松的预防效果。113 例病人随机分为口服环丙沙星组 ( $n = 50$ , 500 mg, 每 12 小时 1 次) 和静脉头孢曲松组 ( $n = 63$ , 每天 2.0 g, 7d)。发现确定或可疑的感染环丙沙星组 (34.0%) 比静脉头孢曲松组 (14.3%) 更常见。

## 6 抗生素预防降低早期再出血

2004 年 Pohl 等<sup>[40]</sup> 研究评价新发感染在肝硬化静脉曲张出血病人早期再出血中的作用以及预防性应用抗生素的效果。作者回顾性评估了 221 例入院时无感染征象的静脉曲张出血的住院病人。结果 126 例静脉应用抗生素预防, 与未应用抗生素组相比, 感染的发生率 (19.8% 对 34.71%;  $P < 0.01$ ) 和早期再出血的发生率

(17.5% 对 32.6%;  $P < 0.01$ ) 显著降低。多因素分析显示再出血与新发感染强相关 ( $P < 0.001$ ), 和不应用抗生素预防治疗相关 ( $P < 0.05$ )。Child-Pugh C 级, 通气辅助, 三腔二囊管应用是新发感染的独立预测因子。在至少存在一个预测指标的亚群, 预防性应用抗生素使感染的发生率和再出血率减少接近一半, 而不存在预测指标的亚群, 预防性应用抗生素无显著效果, 提示对存在感染高危因素的患者, 立即预防性应用抗生素对降低感染的危险和早期再出血可能是有效的。2004 年 Hou 等<sup>[41]</sup>报道了食管静脉曲张出血内镜疗法后抗生素预防防止再出血的效果: 无细菌感染证据者随机分为抗生素预防组 (59 例氧氟沙星 200 mg, 每 12 小时 1 次, 2d 后改为口服氧氟沙星 200 mg, 每 12 小时 1 次, 5d) 和按需组 (61 例只有感染明显时才给予抗生素)。与按需组相比, 抗生素预防组感染率 (2/59 对 16/61) 和再出血发生率 (12/59 对 27/61) 显著降低。再出血发生率差异主要是由于 7d 内早期再出血所致 (4/12 对 21/27)。Jun 等<sup>[42]</sup>前瞻性研究比较了预防性应用头孢曲松和按需应用抗生素预防再出血的效果。120 例病人随机分为预防性应用头孢曲松组 (62 例, 2 g, 每 8 小时 1 次, 7d) 和出现感染后再应用组 (58 例, 按需组)。结果预防组感染率、再出血率均显著低于按需组 (3.2% 对 15.5%, 33.9% 对 62.1%)。多因素分析显示, 抗生素预防和细菌感染是早期再出血的两个独立因素。Brown 等<sup>[43]</sup>回顾性分析了因第一次肝硬化食管静脉曲张破裂出血并接受内镜治疗的住院患者应用抗生素预防时间早晚与 28d 病死率和再出血率的关系。发现 64/70 例 (91.4%) 患者应用抗生素预防, 总体病死率和再出血率分别为 13/70 例 (18.6%) 和 14/70 例 (20%)。其中 53/70 例 (75.7%) 于内镜前或内镜后 8h 以内应用抗生素, 而 17/70 例 (24.3%) 在内镜后 8h 以上应用抗生素或从未应用抗生素, 两组病死率、再出血率均有显著性差异 (13.2% 对 35.3%, 17.0% 对 29.4%), 说明早期预防抗生素可降低病死率和再出血率。

## 7 结语与展望

20 多年来的临床研究表明, 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血者感染率明显升高, 导致出血控制失败、再出血率和病死率增加, 预防性应用抗生素有利于控制出血、防止早期再出血、降低出血后早期病死率。在临床实践中, 应强调对肝硬化出血患者应尽早应用抗生素预防, 如条件许可可选择肠道去污剂喹诺酮类口服或鼻饲, 但鉴于急性出血期的特殊情况, 可采用静脉给予喹诺酮类或头孢三代抗生素。另外, 要注意对入院时已存在感染的患者的筛查和抗生素治疗。众多研究表明, 部分应用了抗生素预防的肝硬化出血病人, 仍然发生了感染, 提示在选择抗生素预防时应注意细菌耐药问题, 特别是喹诺酮类的耐药菌株在增加。未来应进一步深入研究比较不同类型抗生素的预防效果。

### 【参考文献】

- [1] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades[J]. *Hepatology*, 2004, 40(3): 652-659.
- [2] Sharma P, Sarin SK. Improved survival with the patients with variceal bleed[J]. *Int J Hepatol*, 2011: 356917. Epub 2011 Jul 7.
- [3] Augustin S, Gonz ález A, Genesic ù J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives[J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(7): 261-274.
- [4] Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis[J]. *Int J Hepatol*, 2011: 784540 Epub 2011 Aug 28.
- [5] Bernard B, Grang é 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.
- [6] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (2): CD002907.
- [7] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, 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] Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology*[J]. *Gut*, 2000, 46 (Suppl 3-4): III1-III15.
- [10] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 922-938.
- [11] 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.
- [12] Wilbur K, Sidhu K. Antimicrobial therapy in patients with acute variceal hemorrhage[J]. *Can J Gastroenterol*, 2005, 19(10): 607-611.
- [13] Cheung J, Wong W, Zandieh I, et al. Acute management and secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a western Canadian survey[J]. *Can J Gastroenterol*, 2006, 20(8): 531-534.
- [14] Ingrand P, Gournay J, Bernard P, et al. Management of digestive bleeding related to portal hypertension in cirrhotic patients: A French multicenter cross-sectional practice survey[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(48): 7810-7814.
- [15] Singh H, Targownik LE, Ward G, et al. An assessment of endoscopic and concomitant management of acute variceal bleeding at a tertiary care centre[J]. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21(2): 85-90.
- [16] 郝勇, 谭萍, 赵亚刚, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预防性抗菌治疗的前瞻性研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(1): 29-31.
- [17] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage[J]. *Br J Surg*, 1986, 73(9): 724-726.
- [18] Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(8): 2193-2197.
- [19] Almeida D, Lopes AA, Santos-Jesus R, et al. Comparative study of bacterial infection prevalence between cirrhotic patients with and without upper gastrointestinal bleeding[J]. *Braz J Infect Dis*, 2001, 5(3): 136-142.
- [20] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(6): 1828-1834.
- [21] Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 1998, 27(5): 1207-1212.
- [22] 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.
- [23] Yang MT, Chen HS, Lee HC, et al. Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(78): 1705-1709.
- [24] Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(5): 1128-1134.
- [25] Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 423-525.
- [26] Llovet JM, Bartolí R, Planas R, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock[J]. *Hepatology*, 1996, 23(4): 781-787.
- [27] Kim BI, Kim HJ, Park JH, et al. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 550-557.
- [28] Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, et al. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography[J]. *Hepatology*, 1999, 29(4): 1085-1090.
- [29] Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(4): 463-470.
- [30] Rimola A, Bory F, Teres J, et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 1985, 5(3): 463-467.
- [31] Soriano G, Guarner C, Tomàs A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(4): 1267-1272.
- [32] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 1994, 20(1 Pt 1): 34-38.
- [33] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection[J]. *Hepatology*, 1996, 24(4): 802-806.
- [34] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(6): 962-966.
- [35] Hong SN, Kim BJ, Lee SY, et al. Prospective randomized trial of intravenous ciprofloxacin for prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding[J]. *Taehan Kan Hakhoe Chi*, 2002, 8(3): 288-296.
- [36] Lin YT, Lo GH, Lai KH, et al. Prophylactic antibiotics in cirrhotics with upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective, controlled trial[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2002, 65(8): 365-371.

(下转 50 页)

静脉滴注补液，嘱物理降温。1h 后，患者体温降至 37.9℃，诉无不适，3h 后体温恢复到 37.0℃ 以下，往后患者在住院期间患者未出现寒战高热症状。

## 讨论

缩宫素是妇产科最为常用和相对安全的药物<sup>[1]</sup>，但近年来缩宫素在使用过程中也发现一些不良反应，研究发现其除了常见的恶心、呕吐、心率加快或心律失常外，还可见其致过敏性休克、无脉性电活动、高热寒战等；其发生机制：缩宫素是从牛或猪等动物的脑垂体中提取或化学合成的药物<sup>[2]</sup>，作为一种异种蛋白，容易发生 I 型超敏反应<sup>[3]</sup>。Pant 等<sup>[3]</sup>发现，在患有特发性疾病的患者中，缩宫素作为抗原与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 相结合，导致有血管活性和炎性介质的释放，如组胺、白三烯、IL-4 和 IL-13 等。这些介质可导致血管扩张、毛细血管通透性增加，平滑肌收缩和其他炎性细胞浸润，引发荨麻疹、血管性水肿，严重的支气管痉挛、喉痉挛，甚至心血管事件和过敏反应，表现高热寒战。患者接触缩宫素，可产生 IgE 抗体介导的超敏反应。这种不良反应与药物的剂量相关，同时也与其给药速度呈正相

关<sup>[4-5]</sup>。该患者在起初静脉滴注缩宫素，出现高热、出汗等异常情况，后静脉滴注缩宫素再次出现，查体无异常发现，停药后不再发生高热寒战，故其不良反应发生与缩宫素相关。这种反应十分罕见，目前仅发现 3 例<sup>[6-8]</sup>。一般处理，应立即停药，早期给予肾上腺素对抗，可有效阻断这类由缩宫素导致的不良反应事件恶化<sup>[3]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 陈静, 蒋红梅, 周鑫, 等. 缩宫素致不良反应 1 例 [J]. 中国医院指南, 2008, 6(20): 36.
- [2] 张福琴, 李兰兰, 王敬花, 等. 缩宫素致药物热 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(1): 48-49.
- [3] Pant D, Vohra VK, Pandey SS, et al. Pulseless electrical activity during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a case report of severe anaphylactic reaction to Syntocinon [J]. Int J Obstet Anesth, 2009, 18(1): 85-88.
- [4] 许以平. I 型超敏反应性疾病 // Mark H. Beers, M.D. 默克诊疗手册 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1218-1234.
- [5] 潘海波. 剖宫产术中缩宫素应用的临床观察 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(5): 56-57.
- [6] 朱志松. 缩宫素致高热、寒战 [J]. 药物不良反应杂志, 1999, (3): 184.
- [7] 吴翠芳. 缩宫素致寒战、高热 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 486.
- [8] 张福琴, 李兰兰, 王敬花, 等. 缩宫素致药物热 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(1): 48-49.

(上接 31 页)

- [37] 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.
- [38] Xu HW, Wang JH, Tsai MS, et al. The effects of cefazolin on cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage after endoscopic interventions [J]. Surg Endosc, 2011, 25(9): 2911-2918.
- [39] Kim BI, Kim HJ, Park JH, et al. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 550-557.
- [40] Pohl J, Pollmann K, Sauer P, et al. Antibiotic prophylaxis after variceal hemorrhage reduces incidence of early rebleeding [J].

Hepatology, 2004, 51(56): 541-546.

- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Brown MR, Jones G, Nash KL, et al. Antibiotic prophylaxis in variceal hemorrhage: timing, effectiveness and Clostridium difficile rates [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(42): 5317-5323.