

肝移植后肠源性感染的研究进展

穆靖洲, 陈秋宇, 孙春阳, 吴云红, 朱亮

穆靖洲, 陈秋宇, 朱亮, 大连医科大学生理教研室 辽宁省大连市 116044

孙春阳, 大连医科大学基础医学院 辽宁省大连市 116044

吴云红, 大连医科大学公共卫生学院 辽宁省大连市 116044

朱亮, 副教授, 副主任医师, 主要从事器官移植方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30801127

辽宁省教育厅课题基金资助项目, No. 2004F088

作者贡献分布: 穆靖洲与陈秋宇对本文的贡献均等; 穆靖洲、陈秋宇及孙春阳共同完成综述; 吴云红与朱亮负责审校。

通讯作者: 朱亮, 副教授, 副主任医师, 116044, 辽宁省大连市旅顺南路西段9号, 大连医科大学生理教研室。

zhuliang0210@sina.com

收稿日期: 2013-03-05 修回日期: 2013-03-11

接受日期: 2013-04-01 在线出版日期: 2013-04-28

Current status of research on enterogenic infection following liver transplantation

Jing-Zhou Mu, Qiu-Yu Chen, Chun-Yang Sun, Yun-Hong Wu, Liang Zhu

Jing-Zhou Mu, Qiu-Yu Chen, Liang Zhu, Department of Physiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Chun-Yang Sun, School of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Yun-Hong Wu, College of Health Administration, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: the National Nature Science Foundation of China, No. 30801127; the Young Scholar Science Fund of Department of Education of Liaoning Province, No. 2004F088

Correspondence to: Liang Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Physiology, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Dalian 116044, Liaoning Province, China. zhuliang0210@sina.com

Received: 2013-03-05 Revised: 2013-03-11

Accepted: 2013-04-01 Published online: 2013-04-28

Abstract

Since the introduction of the Milan criteria in 1996, liver transplantation has become a standard therapy for end-stage liver diseases and hepatocellular carcinoma. In recent years, liver transplantation has developed greatly. Survival rates after liver transplantation have markedly improved as a result of improved operative techniques, use of immunosuppressants, etc. But infection, especially enterogenic infection, is still the most disturbing complication in patients undergoing liver transplantation. This article gives

an overview of infection after liver transplantation and focuses on the discussion of enterogenic infection in terms of its pathophysiology, risk factors, outcome, diagnosis and treatment.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Infection; Enterogenic infection

Mu JZ, Chen QY, Sun CY, Wu YH, Zhu L. Current status of research on enterogenic infection following liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(12): 1055-1061 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1055.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i12.1055>

摘要

从1996年引进米兰标准(Milan criteria, MC)来, 肝移植已经成为了一个标准的治疗终末期肝病和肝癌的方法。近年来, 肝移植取得了显著的进步。随着手术方式的改进和免疫抑制剂的应用等, 肝移植后的生存率明显提高。但肝移植术后感染尤其是肠源性感染仍然是术后治疗过程中最棘手的问题之一。我们简要的概括了肝移植后感染的一般情况, 针对肠源性感染的病理生理、危险因素、并发症、诊断以及治疗进行了重点论述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝移植; 感染; 肠源性感染

核心提示: 本文对肝移植术后肠源性感染的相关研究进展进行综述, 对肝移植术后预防此类感染的临床和基础研究有一定的借鉴意义。

穆靖洲, 陈秋宇, 孙春阳, 吴云红, 朱亮. 肝移植后肠源性感染的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(12): 1055-1061 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1055.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i12.1055>

0 引言

自1963年成功开展第1例肝移植手术以来, 肝脏移植已作为治疗终末期肝病的常规手术^[1,2]。从

■背景资料

肝移植是标准的治疗终末期肝病和肝癌的方法。近年来, 随着手术方式的改进和免疫抑制剂的应用, 肝移植术也得到了空前的发展。但肝移植术后的肠源性感染一直是影响肝移植术后存活率的重要因素。

■同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院; 何晓顺, 教授, 中山大学附属第一医院

■研发前沿

胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)等肠上皮特异生长因子,因其特异性促肠生长的特性和显著改善肠屏障功能的作用,可为治疗肝移植术后肠源性感染提供了新的可行性方法。

1996年引进米兰标准(Milan criteria, MC)来^[3],肝移植已经成为了一个标准的治疗终末期肝病和肝细胞癌的方法^[4,5]。近年来,肝移植术得到了空前的发展,临床肝移植已取得明显进展。在美国,每年大约有5 000-6 000例终末期肝病患者(end-stage liver disease, ESLD)接受肝移植^[6]。在我国,近几年肝移植年完成数量在2 000-2 500例之间^[7]。在过去十年,肝移植后的生存率有了稳步提高,1年生存率超过90%,8年生存率接近70%^[8]。越来越多新型免疫抑制剂的使用,减少了移植后排斥反应的发生率,但同时也增加了患者感染和癌症发生的可能^[9]。现有的研究表明:肝移植受体术后最常见的死因是感染。在Cervera等^[10]的研究中,终末期肝病患者移植术后,细菌感染的发病率为36%(34例),真菌感染的发病率为12%(11例)和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的发病率为11%(10例),感染相关性死亡(11例)是死亡(13例)最常见的原因,占85%。肝移植术后发生感染易引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)甚至原发性移植肝无功能(primary graft non-function, PNF)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。目前,肝移植术后的肠源性感染成为阻碍肝移植人群存活率提高的重要因素,因此防治肝移植术后的肠源性感染有一定的科学研究意义和重要的临床应用价值。

1 肝移植后感染的一般情况

在肝移植患者中,有将近2/3的患者发生过感染^[11]。在Fishman等^[12]的研究中,肝移植后发生感染的患者中,细菌感染占50%-60%,病毒感染和真菌感染分别占20%-40%和5%-15%。同时,国内也有相似报道肝移植患者术后并发感染率为65.2%-70.9%^[13,14]。在Pfitzmann等^[15]记录了524例原位肝移植术后(orthotopic liver transplantation, OLT)患者的1 049次感染(43.3%是女性,56.7%是男性),在治疗880次感染中,464次是细菌感染,有症状的感染642次,其中,病毒感染(主要是CMV感染)108次,真菌感染70次。

对于肝移植术后感染时间来看,肝移植术后早期(0-9 d)感染率为73.1%。细菌感染在术后第1个月最常见,病毒感染多发生在术后的第2、3个月。感染发生在移植后第1个月内,与移植前因素和移植后并发症相关,绝大多数细菌感染在此期。而在移植后1-6 mo时,这时病毒感染开

始增加,如CMV的感染或复发,在移植后6 wk达高峰期,这一时期免疫排斥反应也最强烈。此时也会发生其他一些病毒的感染,但EB病毒的感染会晚一些。肝移植半年后出现感染性疾病较少见,主要为发生慢性免疫排斥的患者和需要用大剂量免疫抑制药维持患者^[12,16]。

2 肝移植后肠源性感染

肝脏与肠道同属消化器官,存在密切的解剖学、生理学关系,肝脏的功能直接影响肠道功能^[17]。肠道内存在大量的微生物,健康完整的肠黏膜屏障能防止肠内细菌和毒素进入循环。肠屏障功能通常用肠黏膜的完整性和通透性两个因素代表。肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)是指肠道细菌突破肠道屏障进入肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)或一些原本无菌的部位。发生BT有宿主方面的因素如肠壁通透性增加、免疫力下降,也有细菌方面的因素如菌群失调或过度生长。健康的机体偶有BT发生,但进入MLN或血流的细菌会马上被免疫系统清除,不产生危害。病理情况下,胃肠道黏膜屏障功能被破坏,肠道黏膜通透性增加,胃肠道菌群微生态异常,从而发生BT或内毒素血症,进一步可引起肠源性感染及失控性炎症反应,导致MODS^[18]。

2.1 肝移植后肠源性感染的危险因素 最近有证据表明微生物移位(microbial translocation, MT),不仅肝硬化患者可能会发生,而且在几个肝脏疾病的早期阶段,包括酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病中也会发生。不过机制不同,如小肠细菌过度生长,肠黏膜通透性增加,免疫功能受损,都可能促进MT的发生^[19]。在肝硬化时,由于胃肠道淤血、胆汁流异常、免疫功能下降,存在肠道屏障功能下降、菌群失调现象,可促发细菌穿过肠壁进入MLN或其他原本无菌的部位而发生BT。肝癌患者在肝硬化的基础上,也存在肠黏膜屏障功能障碍,而这些患者是肝移植的主要对象,因此易造成术后感染^[17,20]。肝移植患者多为肝脏病患终末期,术前多数患者为多次住院者,患者往往因为住院时间长而使体内聚集了大量的病原体或者已经发生了某些病原体的隐匿感染。既往有运用抗生素的经历,长期使用广谱抗生素导致正常肠道菌群紊乱。而且,大多都是长期患者,多伴有低蛋白血症、营养不良,这些因素使得患者成为医院感染的易感人群。术中门静脉、腔静脉阻断,加速了肠黏

膜缺血、受损. 手术后使用神经钙蛋白抑制剂环孢素A及FK506可抑制肠道上皮细胞的ATP的合成, 干扰能量代谢^[21], 在减少移植器官排斥反应发生的同时增加了移植受者发生机会感染的危险. 因此, 肝移植术后肠道容易出现组织结构损伤、通透性增加、吸收功能下降, 微生态紊乱, 屏障功能受损, 肠腔内细菌及内毒素移位, 增加术后感染发生的可能^[22,23].

前3 mo感染性并发症是肝移植后发病率和死亡率的重要原因, 因为此时是免疫抑制的最高时段. 对于带有慢性肝病的儿童肝移植时应考虑到接受所有有效的预防措施以避免术后感染. 感染的危险因素还包括磷酸酶抑制剂(他克莫西和环孢菌素)、类固醇、移植肝功能不良、重症监护延长、呼吸机依赖、肠穿孔、再次移植以及为治疗急性排斥的抗淋巴抗体的应用^[24].

对于感染的危险因素, 研究发现, 感染的主要危险与术前状况、手术因素及免疫反应多种因素有关^[25]. 回顾性研究显示术前携带甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌者术后易发展为脓毒症, 应视为肝移植高危人群, 是死亡的危险因素^[26]. Hellinger等^[27]进行了一项有关肝移植手术过程感染和移植植物衰竭或患者死亡之间的关系研究, 肝移植外科手术后一年内感染患者的状况, 具体方法是用Cox proportional hazards models: 相关危险因素(risk ratio, RR)来估计95%的可信区间(confidence interval, CI), 来研究危险因素与患者移植植物衰竭或患者死亡之间的关系. 结果显示, 研究的370例患者中, 66(18%)例发生了外科手术感染, 57(15%)例死亡或移植后一年内移植植物衰竭. 正常情况下供肝质量和受体体质量的比例应>1%, 比例介于1%-3%的生存率为91.8%, 介于0.8%-1.0%的生存率为79.5%, <0.8%的生存率仅为59.7%. 供肝质量和受体体质量的比例<1%(RR = 2.56; 95%CI: 1.17-5.62; $P = 0.019$), 增加手术时间[RR = 1.19(1-hr increase); 95%CI = 1.03-1.37; $P = 0.018$], 这两点都增加了手术感染的风险. 外科手术的感染增加了患者术后一年的移植植物衰竭和患者死亡的危险(RR = 3.06; 95%CI: 1.66-5.64; $P < 0.001$). 肝移植术后细菌感染取决于器官缺血时间及是否透析、机械通气. 真菌感染取决于外科手术时间、移植前血浆白蛋白浓度. 侵入性真菌感染取决于输血数量、移植前血浆白蛋白浓度及是否为再次移植. 经过多元分析表明: 输血、透析、静脉营养时

间、外科手术时间过长和出现排斥反应均是感染的危险因素^[28].

2.2 肝移植后肠源性感染致病菌的种类 有文献记载肝移植的术后细菌感染的主要病原菌为肠球菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌等肠道机会致病菌, 提示BT可能是引起肝移植术后感染的一个重要因素. 术后感染部位、病原菌的分布情况随术后时间的推移而有所差异. 早期感染以革兰氏阴性杆菌为主, 感染易发于呼吸道、腹腔; 随着抗感染治疗的进行, 血液、胆道成为易发部位, 肠球菌、真菌、高产AmpC酶与ESBLs酶的阴沟肠杆菌等成为感染的主要病原菌, 而这些细菌具有更大的危害性, 与肝移植术后患者的死亡密切相关^[29]. Kim等^[30]观察了43例儿童患者的74次感染发作, 有42次(57%)发生在肝移植术后1 mo内, 有73次(99%)发生在肝移植术后6 mo内. 在这74次感染中, 41次(55%)为革兰氏阴性菌, 32次(44%)为革兰氏阳性菌, 还有1次(1%)为厌氧菌感染. 而最常见的革兰氏阴性细菌是肠道细菌如肺炎克雷伯氏菌(12次, 16%)、阴沟肠杆菌(7次, 10%)、大肠杆菌(2次, 3%)、弗氏柠檬酸杆菌(2次, 3%)和产气肠杆菌(1次, 1%). 可见, 肝移植术后感染以肠源性感染为主.

2.3 肝移植后肠源性感染的并发症 细菌除能通过肠道移位直接引起感染外, 细菌内毒素也能通过异常的上皮屏障进入血液循环, 在正常情况下, 细菌内毒素可少量吸收入门静脉, 但很快被肝枯否氏细胞清除. 当肠屏障功能受损、肝枯否氏细胞清除能力下降时, 可发生内毒素移位, 引起内毒素血症. 外科手术、创伤、休克等所产生的血流动力学改变, 可导致肠道的低灌注状态, 损害肠道黏膜屏障功能, 进而导致肠腔内常驻菌发生移位进入血液循环, 再侵入组织, 形成所谓内源性感染^[31], 而感染之后既发导致的脓毒血症是肝移植失败主要原因, 参照脓毒血症诊断标准, 又将感染程度分为SIRS、脓毒血症、严重脓毒血症、脓毒血症休克和MODS 5个阶段^[32]. 在脓毒血症治疗中, 约1/3患者体内找不到原发感染灶, 虽经各种抗生素治疗仍不能控制脓毒症发展而发生MODS, 导致死亡. 这类患者和动物模型体内常存在肠道细菌和毒素明显移位, 诱发和促进严重创伤、休克和感染后“二次打击”的发生和发展, 因此, 肠道可能是脓毒血症的感染源, 失控的SIRS是MODS发生、发展的重要病理基础, 而胃肠道可能是促发SIRS失控的重要环节. 许多肝病例如肝硬化造成肠黏

■创新盘点

本文总结了近十年来肝移植术后感染的相关文献, 对肝移植术后感染尤其是肠源性感染从机制、预防、治疗及预后各个方面进行了较为详细完整的阐述.

■名词解释

肠源性感染: 肠道是人体最大的“储菌所”和“内毒素库”。健康状况下肠黏膜有严密的屏蔽功能。肠源性感染指当肠黏膜屏蔽功能受损或衰竭时, 肠内致病菌和内毒素可经肠道移位而导致的全身性感染。

膜屏障损害, 使肠道内毒素和细菌进入血液或腹腔导致脓毒血症、内毒素血症和自发性腹膜炎, 使病情进一步加重, 造成恶性循环^[20]。

2.4 肝移植后肠源性感染的诊断 细菌的鉴定: 首先, 制备革兰氏染色图片去确定他们是否是球菌或杆菌之后确定是革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌; 其次, 通过Vitek-32细菌分析仪进行鉴定。革兰氏阳性球菌用GPI卡检测; 革兰氏阴性杆菌用GNI卡检测; 真菌用YBC卡检测^[33]。

2.5 肝移植后肠源性感染的防治 肠源性感染作为肝脏移植受术体后死亡的最常见原因之一, 应该成为防治肝移植后肠源性感染的重要指标。

2.5.1 抗生素: 抗生素的常规经验性用药, 目前来说, 仍然是预防术后感染的重要手术之一^[34,35]。对于移植术后细菌感染的防治多选择哌拉西林或环丙沙星加阿莫西林, 如有厌氧菌感染加甲硝唑, 有效率达60%^[36]。术后的第1周来自静脉行的革兰氏阳性菌是导致败血症的重要原因, 术中或者术后应用抗生素预防革兰氏阴性菌导致的败血症并不常见^[24]。即使有抗生素的预防, 术后细菌感染仍然很常见, 而且大量广谱抗生素的使用, 导致了多重耐药菌的出现, 但通常认为: 经验性哌拉西林单一疗法是治疗移植后感染的有效药物^[37]。对于术后严重的肠球菌感染(例如菌血症、心内膜炎)需要联合使用抗生素。菌血症最常见来源为腹腔内部; 其次为血管内导管。万古霉素是最重要的治疗药物, 很少出现耐药。替考拉宁是另外一种糖肽类药物。这两种药物对耐甲氧西林葡萄球菌和其他革兰氏阳性球菌均有效^[38]。

2.5.2 营养支持: 将要接受肝切除和肝移植的肝硬化患者, 常常出现营养不良。围术期给予肠内外营养可以减少肝脏手术的并发症和死亡率^[39], 而肝移植术后选择正确的营养支持方式对促进患者尽早康复有着重要的作用。目前研究较多的营养素谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3脂肪酸、核苷和核苷酸、膳食纤维、生长激素等^[40]。

谷氨酰胺是肠黏膜和淋巴细胞的重要营养物质, 人体内的谷氨酰胺池的耗竭会导致小肠上皮细胞萎缩, 并可能损害肠屏障, 降低机体免疫功能, 促进细菌移位及感染的发生^[41]。谷氨酰胺通过抑制TLR2、4 mRNA的表达, 减轻肠组织的损伤^[42]。患者静脉输注谷氨酰胺双肽, 可以较好地维护术后血浆蛋白水平, 通过维护应激状态下机体免疫功能及维护肠黏膜通透性, 从而减少感染发生率^[41]。

由肠内营养供给的膳食纤维, 其来源于植物, 是不被小肠中消化酶水解的多糖和极少量木质素的总和。膳食纤维可使黏液产生, 而黏液是肠道防卫功能的主要成分, 能防止细菌黏附于黏膜上皮细胞而形成菌落。膳食纤维对结肠黏膜的完整性有显著的保护作用, 其发酵产生的短链脂肪酸尤其是丁酸, 可刺激黏膜细胞的生长与胰液的分泌, 增加结肠的血流量, 也可以帮助缓解术中肠道淤血造成的肠道黏膜损伤^[31]。

2.5.3 选择性肠道净化: 肠道微生物群落不仅参与营养的消化, 还可以形成一道对抗病原微生物的屏障, 起到局部免疫的作用。肠道微生物紊乱会导致微生物紊乱, 从而诱发感染^[19,43]。选择性肠道净化(selective intestinal decontamination, SID)是一种预防策略, 即是通过口服不被吸收的肠道抗生素, 选择性地清除肠道中可能致病的需氧的革兰氏阴性菌及酵母菌, 同时保留肠道中厌氧菌的定植抵抗力, 以达到预防感染的目的^[44]。使用选择性肠道净化可以调整肠道微生物群, 预防肠道增生和细菌移位^[19,43]。在德国败血症和血液感染的相关领域的工作者也建议通过选择性肠道净化来预防机械通气患者的二次感染^[45]。

2.5.4 胃酸的保持: 胃酸的降低可使胃及十二指肠内的杀菌作用下降, 肠道内细菌过度增生, 从而诱发细菌移位, 引起肠源性感染的发生。Bavishi等^[46]和Bajaj等^[47]的研究证明, 使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)后, 胃酸减少, 胃内pH值升高, 使细菌在上消化道定植, 可以引起细菌生长过度 and 移位, 从而增加肠道细菌感染的发生率。因此, 在使用胃黏膜保护剂时尽量使用不降低胃酸的保护剂, 如前列腺素E等^[48]。

2.5.5 益生菌: 益生菌(probiotics)是一类活菌制剂, 一方面促进肠黏膜修复, 维护屏障的完整性, 另一方面参与膜菌群构成坚固的肠生物屏障, 从而抑制腐败菌生长, 减少肠源性内毒素、氨、胶等代谢产物吸收入血。另外, 益生菌可合成多种营养素, 调节机体营养代谢, 促进胃肠蠕动, 调整胃肠功能, 复活机体免疫机制, 提高机体免疫力等。现有的一些实验和临床研究表明, 益生菌(主要是乳酸杆菌)可能会减少肠道机会性致病菌的数量和恢复肠道已紊乱的屏障功能, 能够减少肠道壁的渗透性, 减少细菌移位, 这对于预防肝移植后感染极其重要。对于肝移植后或选择性外科手术后的患者, 在胃肠道上使用不同菌株的益生菌预防, 将使得术后感染率降低3倍^[49-51]。

2.5.6 肠上皮特异性生长因子: 胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是新近发现的肠上皮生长因子, 是胰高血糖素原基因在肠道内分泌L细胞特异表达翻译后处理加工的33氨基酸的多肽, 分子量3 900 kDa, 大量的动物实验和临床研究表明GLP-2能促进正常小肠的生长和病理损伤肠黏膜的修复^[52,53], 与以往的多肽类生长因子不同, GLP-2的作用具有肠道特异性, 且促生长作用更强. GLP-2的诸多优点显示了GLP-2良好的临床应用前景, 目前GLP-2治疗溃疡性结肠炎和短肠综合征分别进行了Ⅱ期和Ⅲ期临床实验^[54,55]. 我们研究也证明, GLP-2可减轻小肠瘀血-再灌注损伤^[56](肝移植过程中无肝期存在的肠道损伤过程).

3 结论

由于使用免疫抑制药物和手术创伤等因素, 感染性疾病仍旧是肝移植术后患者的一种严重并发症, 术后感染仍是导致死亡的主要原因, 肝移植术后的感染是肝移植领域的重点和难点问题. 肝移植术后的感染一般包括细菌、病毒、真菌等. 肝移植术后感染的发生率为47%-80%, 病死率达13%-36%, 以肠源性感染最为常见, 发生率为35%-70%. 如何维护肝移植后肠黏膜组织结构, 促进其结构的恢复, 保护其屏障功能, 降低术后内源性感染的发生率, 进而促进移植肝功能恢复和患者康复, 这对肝移植术后处于免疫抑制状态的患者有着重要的意义, 是目前临床亟待解决的现实问题. GLP-2等肠上皮特异生长因子, 因其特异性促肠生长的特性和显著改善肠屏障功能的作用, 为治疗肝移植术后肠源性感染提供了新的可行的方法.

4 参考文献

- Levitsky J, Oniscu GC. Meeting report of the International Liver Transplantation Society's 18th annual international congress: Hilton San Francisco Hotel, San Francisco, CA, May 16-19, 2012. *Liver Transpl* 2013; 19: 27-35 [PMID: 23239473 DOI: 10.1002/lt.23562]
- Forrest EH, Lucey MR. Rescue liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: arriving where we started? *Hepatology* 2013; 57: 10-12 [PMID: 22806896 DOI: 10.1002/hep.25952]
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699 [PMID: 8594428]
- Dienstag JL, Cosimi AB. Liver transplantation--a vision realized. *N Engl J Med* 2012; 367: 1483-1485 [PMID: 22992048 DOI: 10.1056/NEJMp1210159]
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Dis-cov Med* 2012; 14: 133-141 [PMID: 22935210]
- 夏强. 肝移植. 肝脏 2012; 17: 537-541, 586
- Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgeon* 2012; 10: 350-356 [PMID: 22534256 DOI: 10.1016/j.surge.2012.03.003]
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614 [PMID: 18094380]
- Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, Fuster J, Moreno A, Lozano F, Navasa M. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 1217-1224 [PMID: 19790141 DOI: 10.1002/lt.21834]
- Echániz A, Pita S, Otero A, Suárez F, Gómez M, Guerrero A. [Incidence, risk factors and influence on survival of infectious complications in liver transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 224-231 [PMID: 12732111]
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-1751 [PMID: 9624195]
- 周建党, 朱晒红, 郭建军, 陈颖, 成柯. 肝移植术后感染病原菌耐药性分析. 中华器官移植杂志 2005; 26: 455-457
- 沈英皓, 樊嘉, 周俭, 吴志全, 邱双健, 王婷, 黄晓武, 孙健. 原位肝移植术后感染病原菌分布及耐药分析. 复旦学报(医学版) 2007; 34: 683-687
- Pfützmann R, Nüssler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 234-246 [PMID: 18031464]
- Paling RW, Moloo SK, Scott JR, McOdimba FA, Logan-Henfrey LL, Murray M, Williams DJ. Susceptibility of N'Dama and Boran cattle to tsetse-transmitted primary and rechallenge infections with a homologous serodeme of *Trypanosoma congolense*. *Parasite Immunol* 1991; 13: 413-425 [PMID: 1923566 DOI: 10.1055/s-0029-1192058]
- 徐凯进. 肝硬化患者肠道细菌易位的临床研究. 浙江大学, 2006
- Hashimoto T, Fujita T, Yanagisawa N. [Improvement in hemiballism after transient hypoxia in a case of subthalamic hemorrhage]. *Rinsho Shinkeigaku* 1990; 30: 877-882 [PMID: 2253425 DOI: 10.1016/j.surge.2012.03.003]
- Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol* 2012; 2012: 694629 [PMID: 22848224 DOI: 10.1155/2012/694629]
- 罗显荣, 杨俊, 骆丽敏, 李灼亮, 练宏生, 李颖迪. 肠道通透性改变对肝移植感染影响研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2010; 24: 574-576
- 朱亮, 李幼生, 黎介寿. 小肠移植的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3107-3114
- Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20: 411-417 [PMID: 8662128]
- 谭远飞, 周杰, 谭永法, 金浩生, 唐浩. 肝移植术后细菌感染的相关因素分析. 南方医科大学学报 2006; 26: 518-520
- Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver trans-

■同行评价

本文具有较好的创新性, 内容较全面, 对肝移植术后肠源性感染的治疗具有一定的指导作用.

- plantation in children. *J Hepatol* 2007; 46: 340-348 [PMID: 17161491]
- 25 张艳杰, 潘景业, 张启瑜, 廖毅, 王均炉, 虞冠锋. 肝移植术后感染及其相应治疗进展. *国外医药抗生素* 2005; 26: 15-18
 - 26 Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 754-759 [PMID: 12827565]
 - 27 Hellinger WC, Crook JE, Heckman MG, Diehl NN, Shalev JA, Zubair AC, Willingham DL, Hewitt WR, Grewal HP, Nguyen JH, Hughes CB. Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation* 2009; 87: 1387-1393 [PMID: 19424041 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a25133]
 - 28 杨春华, 何晓顺, 陈娟. 肝移植术后真菌感染危险因素分析. *中华医学杂志* 2012; 92: 980-981
 - 29 周建党, 朱晒红, 陈颖, 聂新民, 彭怀燕, 成柯. 肝移植术后细菌性感染的病原学特征. *中南大学学报(医学版)* 2005; 30: 430-432
 - 30 Kim JE, Oh SH, Kim KM, Choi BH, Kim DY, Cho HR, Lee YJ, Rhee KW, Park SJ, Lee YJ, Lee SG. Infections after living donor liver transplantation in children. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 527-531 [PMID: 20357992 DOI: 10.3346/jkms.2010.25.4.527]
 - 31 鱼晓波. 肝移植术后不同营养方式对肠道细菌易位发生的比较. *国外医学移植与血液净化分册* 2004; 2: 21-24
 - 32 An G, Namas RA, Vodovotz Y. Sepsis: from pattern to mechanism and back. *Crit Rev Biomed Eng* 2012; 40: 341-351 [PMID: 23140124]
 - 33 Zheyu C, Lunan Y. Early changes of small intestine function in rats after liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1564-1568 [PMID: 16797358]
 - 34 Sganga G, Spanu T, Bianco G, Fiori B, Nure E, Pepe G, D'Inzeo T, Liroso MC, Frongillo F, Agnes S. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc* 2012; 44: 1973-1976 [PMID: 22974885 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.06.055]
 - 35 Ikegami T, Shirabe K, Matono R, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, Kayashima H, Morita K, Maehara Y. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 1060-1068 [PMID: 22674905 DOI: 10.1002/lt.23483]
 - 36 Philpott-Howard J, Burroughs A, Fisher N, Hastings M, Kibbler C, Mutimer D, Patch D, Rolando N, Wade J, Wendon J, O'Grady J. Piperacillin-tazobactam versus ciprofloxacin plus amoxicillin in the treatment of infective episodes after liver transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 993-1000 [PMID: 14585863]
 - 37 Grąt M, Ligocka J, Lewandowski Z, Barski K, Hołowko W, Skalski M, Kornasiewicz O, Usarek P, Zieniewicz K, Młynarczyk G, Krawczyk M. Incidence, pattern and clinical relevance of microbial contamination of preservation fluid in liver transplantation. *Ann Transplant* 2012; 17: 20-28 [PMID: 23018252]
 - 38 Forrest GN, Arnold RS, Gammie JS, Gilliam BL. Single center experience of a vancomycin resistant enterococcal endocarditis cohort. *J Infect* 2011; 63: 420-428 [PMID: 21920382 DOI: 10.1016/j.jinf.2011.08.014]
 - 39 Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Baba H, Maehara Y. Nutrition Support and Infections Associated With Hepatic Resection and Liver Transplantation in Patients With Chronic Liver Disease. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Aug 16. [Epub ahead of print] [PMID: 22898793]
 - 40 Ferreira LG, Anastácio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 554-561 [PMID: 20531175 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b64d2]
 - 41 梁存河, 蒋朱明, 唐伟松, 马恩陵, 王树慧, 张云. 谷氨酰胺对术后病人肠源性细菌移位及预后影响的随机对照研究. *中国临床营养杂志* 2001; 9: 147-150
 - 42 荆科, 孙梅. 谷氨酰胺对内毒素血症肠组织TLR2、4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3122-3126
 - 43 Greenwood RD. Early descriptions in medicine: obstetrical complications. *Md State Med J* 1976; 25: 53-55 [PMID: 772331]
 - 44 San-Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Fortun J, Len O, Munoz P, Montejo M, Moreno A, Cordero E, Blanes M, Ramos A, Torre-Cisneros J, López-Medrano F, Carratala J, Moreno E. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17: 896-904 [PMID: 21351242 DOI: 10.1002/lt.22284]
 - 45 Kern WV. [Bacteraemia and sepsis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 182-185 [PMID: 21271477 DOI: 10.1055/s-0031-1272505]
 - 46 Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-1281 [PMID: 21999643 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x]
 - 47 Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, Saeian K. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130-1134 [PMID: 19337238 DOI: 10.1038/ajg.2009.80]
 - 48 Kell MR, Barry BD, Redmond HP. Systemic inflammatory response syndrome: a new direction? *Ir J Med Sci* 2003; 172: 7-8 [PMID: 12760454]
 - 49 Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2890-2896 [PMID: 21734800 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2890]
 - 50 Jeppsson B, Mangell P, Thorlacius H. Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections. *Nutrients* 2011; 3: 604-612 [PMID: 22254113 DOI: 10.3390/nu3050604]
 - 51 Ren ZG, Liu H, Jiang JW, Jiang L, Chen H, Xie HY, Zhou L, Zheng SS. Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 489-496 [PMID: 21947722]
 - 52 Rowland KJ, Trivedi S, Lee D, Wan K, Kulkarni RN, Holzenberger M, Brubaker PL. Loss of glucagon-like peptide-2-induced proliferation following intestinal epithelial insulin-like growth factor-1-receptor deletion. *Gastroenterology* 2011; 141: 2166-2175. e7 [PMID: 21925122 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.014]
 - 53 吴云红, 朱亮, 邹原, 李幼生, 朱维铭, 宫德正. 胰高血糖素样肽-2临床应用研究进展. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 616-618
 - 54 Bahrami J, Yusta B, Drucker DJ. ErbB activity links

- the glucagon-like peptide-2 receptor to refeeding-induced adaptation in the murine small bowel. *Gastroenterology* 2010; 138: 2447-2456 [PMID: 20226187 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.006]
- 55 Wallis K, Walters JR, Forbes A. Review article: glucagon-like peptide 2--current applications and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 365-372 [PMID: 17217448]
- 56 Abstracts of Asian Pacific Digestive Week 2012. December 5-8, 2012. Bangkok, Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 5: 1-461 [PMID: 23205898 DOI: 10.1111/jgh.12005]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。