

# 血栓弹力图用于产科围术期出凝血监测的研究进展\*

易宗平 综述, 陈 萍, 高 进<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400000)

**关键词:** 血栓弹力图; 凝血监测; 产科出血; 成分输血

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.058 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)20-3120-04

血栓弹力图(TEG)是一种动态分析机体整体凝血功能的监测方法。近年来, TEG 逐渐用于产妇凝血功能的监测及指导产科大出血输血方案制订。产妇常规凝血监测和 TEG 监测的凝血状态均不同于非产妇<sup>[1]</sup>, 但至今未确立明确的参考范围。妊娠合并胎盘异常的产妇易发生产后大出血甚至弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[2]</sup>, TEG 可协助判断出血原因及出血量<sup>[3]</sup>、指导合理的输血成分<sup>[4]</sup>。对于有血栓形成高危因素的产妇, TEG 还可评估其术后血栓形成风险。本文就 TEG 的工作原理及其用于产科围术期出凝血的监测及指导输血、预测血栓形成风险作一综述。

## 1 TEG 的工作原理及各项参数的意义

TEG 的检测原理为将全血样本与高岭土反应, 在 37℃ 的恒温环境下将其注入圆柱形反映杯中, 反映杯的盖子和悬垂丝耦合成一体, 杯子在磁场的作用下以 4°45' 的角度和每 9 秒匀速转动 1 周, 当受检血样开始凝结, 血块使杯子和盖耦合成一体; 悬垂丝受到标本形成的切应力作用, 随之出现左右旋动, 在旋动过程中由于切割磁力线而产生电流; 在检测开始的瞬间, 凝血反映立即开始, 血凝块逐渐形成, 血凝块强度逐渐增加, 当强度增加到最大值时, 悬垂丝被固定于其中。系统将检测到的凝血到纤维蛋白溶解过程中的物理信息经电脑软件处理后, 便形成 TEG 曲线。TEG 参数图横坐标表示时间, 单位为 min; 纵坐标表示振幅, 单位为 mm。TEG 是定性伴定量的检测, 主要参数包括凝血反映时间(R 值)、血凝块形成时间(K 值)、凝血固定角(Angle 角)、最大纤维蛋白凝块强度(MA)、30 min 纤维蛋白溶解率(LY30)、最终纤溶百分比预测值(EPL)、综合凝血指数(CI)等, 各个中心的上述参数参考范围略有不同。R 值判断血凝块形成的速度, 反映凝血因子活性, 延长时可补充新鲜冰冻血浆(FFP)。K 值和 Angle 角代表血凝块聚合的速率, 反映纤维蛋白原(Fib)的功能, K 值延长可被冷沉淀或 FFP 纠正, Angle 角<45°代表水平低下, 可适当补充 Fib。MA 表示血凝块的强度, 反映血小板和 Fib 的功能, 主要反映血小板功能, MA≤40 mm、40 mm<MA<45 mm、45 mm≤MA<54 mm 分别代表极低、较低、低血小板功能, 此时可结合血小板数量、临床出血情况补充血小板; MA≥70 mm 表示血小板功能亢进, 对于心肌梗死、脑梗死风险高的患者有必要进行抗血小板治疗。LY30 和 EPL 均表示血凝块的稳定性, 反映纤溶功能; CI 反映总体凝血状态。LY30≥7.5%、CI<1.0, 代表原发性纤溶亢进; LY30≥7.5%、CI>3.0, 代表继发性纤溶亢进;

LY30<7.5%、CI>3.0, 代表血栓前状态, 此时需要抗凝治疗。基于上述意义, TEG 常用于判断凝血状态、指导术中成分输血、抗凝及抗血小板治疗等。

## 2 各类产妇的 TEG 表现

**2.1 健康产妇的 TEG 表现** 妊娠末期产妇血容量增加约 40%~45%(平均 1.5 L), 血浆平均增加 1.0 L, 红细胞平均增加 500 mL, 血液稀释。血小板随血液稀释及子宫胎盘单位的消耗增加而减少<sup>[5]</sup>, 除 V、Ⅷ因子外几乎所有的凝血因子均升高, Fib 升高最为明显, 几乎是妊娠前的 2 倍(平均 4.5 g/L), 并以此高水平维持到产后第 1 天, 在维持产妇的高凝状态中起重要作用。D-D 升高, 产后第 1 天达高峰, 之后逐渐下降, 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)不变或轻微改变<sup>[6]</sup>。故产妇妊娠晚期呈现出稀释性高凝状态。TEG 参数表现为 K 值随孕周增加逐渐降低、Angle 角孕周增加逐渐升高, 表明 Fig 的增多引起血液高凝; MA 值和 CI 值明显增大, 提示血小板增多引起的高凝及全血的高凝状态, 但两者与孕周的增加无明显关系; R 值无明显变化<sup>[1]</sup>。TEG 检测能提供妊娠各个时期较为准确的凝血功能和纤溶功能监测, 在后续指导分娩方式的选择、产科出血的治疗及产后血栓形成的预防等方面发挥重要作用。

**2.2 妊娠合并非胎盘疾病的产妇的 TEG 表现** TEG 监测尚可发现合并有其他非胎盘疾病的产妇凝血功能的异常。对于血小板减少症产妇, 血小板计数(PLT)≥50×10<sup>9</sup>/L 时血液呈现高凝状态, PLT<50×10<sup>9</sup>/L 时则失去正常孕晚期的高凝状态, TEG 表现为 R、K 值延长, MA 降低, CI 值下降<sup>[7]</sup>。另一项研究指出 PLT>56×10<sup>9</sup>/L 且 TEG 指标正常时可安全地进行椎管内麻醉<sup>[8]</sup>。妊娠合并糖尿病产妇其高凝状态较无糖尿病产妇更明显, 表现为 Angle 角增大, MA 升高, CI 值增大, 而 R、K 值减小<sup>[9]</sup>。Fib 功能异常的产妇<sup>[10]</sup>, 如 K≥3.8 min, MA≤54.2 mm, CI≤-3 时将更容易发生阴道流血、产后出血、胚胎发育异常、先兆早产、胎儿死亡等并发症。但是, TEG 检测参数不能区分上述并发症中的出血和非出血症状。子痫产妇多表现为低凝状态, TEG 表现为 R 值、K 值延长而 Angle 角、MA 降低, 且在 PLT>100×10<sup>9</sup>/L 时仍可观察到这一现象, 因此 TEG 可准确判断血小板减少及血小板正常的子痫产妇的凝血状态<sup>[11]</sup>。更早的研究发现健康产妇、轻度子痫、重度子痫产妇除 MA 以外的所有 TEG 参数并无明显差异, 轻度子痫产妇的 MA 值明显高于重度子痫产妇, 重度子痫合并 PLT<100×

\* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2015MSXM002)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 137777547@qq.com。

$10^9/L$  时 TEG 参数呈现出明显低凝状态。上述合并不同疾病的产妇凝血功能状态的改变与产后出血有一定关系。产前或者剖宫产术前的 TEG 监测能提供全面且较为准确的信息,对判断与处理孕妇的凝血功能状态进而采取相应措施有很大帮助。

**2.3 产妇合并胎盘异常的 TEG 表现** 胎盘异常(包括胎盘早剥、前置胎盘及胎盘植入)的产妇剖宫产率极高,也极易发生产后大出血。既往有流产史或剖宫产史的前置胎盘产妇多合并胎盘植入,此时子宫动脉血流因胎盘植入从  $0.1 L/min$  增加到  $0.4 L/min$ ,致子宫动脉明显增粗,增粗的动脉分娩时常不能正常痉挛,成为难以控制的出血来源。最新研究发现胎盘植入已替代子宫收缩乏力成为子宫切除的第一位原因<sup>[12]</sup>,这类产妇剖宫产术中平均失血量达 3 L,其中 40% 的产妇术中至少需要 10 U 的红细胞输注。合并胎盘异常的产妇产前 TEG 指标同健康妊娠产妇无明显差异,可能与胎盘异常仅在发生出血时胎盘及蜕膜释放组织因子导致凝血系统激活而分娩前并不影响母体止血功能有关。TEG 可检测 75% 的与临床相关的严重的凝血异常,协助诊断 DIC 时的早期征象——高凝状态<sup>[13]</sup>,帮助早期预测严重的产后出血。

### 3 TEG 在剖宫产中大出血的应用

**3.1 TEG 监测产科出血** 广义的产科出血包括产前出血、早期产后出血(胎儿娩出后 24 h 内)及晚期产后出血(分娩后 1 d 至 6 周),其中绝大多数的病例是早期产后出血。剖宫产产后出血定义为产后出血量  $>1 L$ 。产科出血常发生于术前合并胎盘早剥、前置胎盘、胎盘植入、瘢痕子宫、先兆子痫等疾病的产妇,因隐性子宫出血、出血混合羊水或其他液体及妊娠末期血容量增加等因素,难以准确估计出血量,成为产妇死亡的重要原因之一。发生产后出血的患者约 25% 的死亡原因为大量出血后治疗不充分,40% 的产妇相关死亡是可预防的,尤其是出血所致的死亡<sup>[14]</sup>。大量出血时产妇 TEG 表现为血凝块的稳定性和纤溶功能降低,血凝块形成速度加快,即 R、K 值缩短<sup>[4]</sup>。但是,关于产妇的 TEG 值参考范围尚未有明确的规定,TEG 估计出血量的作用有限,Butwick 等<sup>[3]</sup>研究得出剖宫产术中平均出血量为 0.8 L,估计总失血量与 TEG 表示血凝块强度的参数即 MA%、MRTG 有弱相关性,呈正相关;产前的高凝状态在产后出血早期轻度降低。产科大出血患者多因难以控制的出血需行子宫切除术,这类患者中一半以上有失血性休克,超过 25% 有不同程度的凝血功能障碍或 DIC。TEG 的监测能提高整体止血能力的评估并且为止血治疗提供有价值的信息。为了减少出血后治疗的延迟,术中可常规应用安置床旁凝血监测设备,如 TEG 或旋转式血栓弹力计<sup>[15]</sup>。同时 TEG 能判断出血是因外科原因还是凝血功能障碍所引起,从而决定止血方式的选择及血液成分的补充<sup>[16]</sup>。

### 3.2 TEG 指导成分输血

**3.2.1 TEG 指导成分输血可减少血制品输注总量** 产科大出血时需紧急输血治疗来保证器官灌注及产妇的氧合,成分血制品如红细胞悬液、Fib、凝血因子、血小板、FFP、冷沉淀的合理使用及止血药物氨甲环酸、缩宫素的合理使用可阻止出血进一步发展并减少血制品的输注。目前少有研究明确指出血量与 TEG 指标的变化关系,Karlsson 等<sup>[17]</sup>研究发现产妇失血超过 2 L 时从 TEG 指标及传统凝血功能检测中可观察到凝血功能受损。大出血时失血量超过 1 L 应复查 TEG,此时若

TEG 指标下降,则需根据以下指标进行成分输血: $R>7 min$  时可予以输注 FFP,  $MA<54 mm$  时可予以血小板输注,  $\alpha 角<32^\circ$  时予以 Fib 或冷沉淀输注,  $Lys30>7.5\%$  时予以抑肽酶输注。考虑到各个中心设置的 TEG 正常值参考范围有所差异,实际临床成分输血时需根据术中具体情况而定,术毕还应再次复查 TEG 以了解机体凝血功能是否纠正。Wikkelsoe 等<sup>[18]</sup>汇总的相关文献分析结果显示,用 TEG 检测指标指导临床输血后,虽红细胞血小板或 FFP 单独的输血量未减少,但患者术中、术后总出血量及同时输注 FFP 与血小板的比例明显减少。Charbit 等<sup>[19]</sup>研究报道 TEG 指导的红细胞、FFP、血小板的输注有可能减少术前和术后的输血需求,协助指导术中抗纤溶药物及凝血因子替代物的应用,同时降低患者病死率。既往指南建议对于创伤大出血患者可采取“输血打包法”紧急输血,即从复苏开始交替使用血浆、血小板、红细胞,水平配比为 5 U PRBC+5 U FFP+2 U 血小板,TEG 测定凝血功能结果显示打包法可早期维持止血功能。由于剖宫产中大出血产妇的特殊性,同时又为避免凝血功能障碍的发展和阻止凝血因子活性进一步降低,目前最新产科出血指南建议:(1)尽量减少使用胶体,优化 FFP 和血细胞比率即 1 U 血细胞+1 U FFP+1 U 血小板,更高的 FFP 和血细胞比率能明显降低围产期大规模液体复苏后的凝血异常,1 U 血细胞、1 U FFP 和 1 U 血小板混合物含 29% 的血细胞比容、 $85 \times 10^4/L$  血小板和 62% 的凝血因子活性。(2)适当使用冷沉淀和抗纤溶药物,Fib 水平  $>2 \sim 3 g/L$  是维持充分止血的条件<sup>[20]</sup>,同时维持Ⅷ因子活性在 50%~60% 以上,以尽量减少出血。(3)可以考虑氨甲环酸早期应用于产科大出血患者,但目前研究证据尚不足,应用需谨慎<sup>[21]</sup>。(4)Ⅷ因子用于产科大出血的患者,被证实可以明显减少出血并且不会增加<sup>[21]</sup>血栓栓塞事件的发生率。产科大量输血对与处理严重产后出血的作用十分重要,但目前并无统一的产科大量输血方案(MTP)。已有关于 TEG 在剖宫产大出血管理方面的相关研究,但由于各个研究之间存在差异,研究水平及结果一致性较小。

**3.2.2 Fib 在产科出血中的作用** 研究表明 Fib 是唯一与严重产后出血相关联的实验室参数,能更早预测严重的大出血。每减少 1 g/L,出血风险增加 2.63 倍,当  $Fib \leq 2 g/L$  时其预测出血风险的概率甚至可达 100%<sup>[22]</sup>。Rahe-Meyer 等<sup>[23]</sup>进行的关于人 Fib 浓缩液应用于主动脉弓置换手术的两项前瞻性研究表明,人 Fib 浓缩液预处理可安全地降低输血需求、恢复机体的凝血能力,保护患者免于发生与输血相关的不良事件。维持稳定的 Fib 水平可以减少产后出血患者异基因血液制品的输注。但如何精确地补充 Fib 目前仍不十分明确,指南建议围产期患者 Fib 水平应达到 5~6 g/L。TEG 可通过血小板活化抑制剂来确定功能性 Fib 水平,K 值、MA 值、Angle 角与 Fib 有良好的相关性,K 值、Angle 角随 Fib 的增加而缩短,MA 值也可部分反映 Fib 的水平。然而 Karlsson 等<sup>[17]</sup>进行的一项前瞻性观察性研究表明 Fib 水平与产后出血不存在相关性。因此产妇 Fib 水平可预测产后出血尚需进一步大样本研究支持。

**3.2.3 TEG 指导成分输血需结合临床** TEG 所具有的指导成分输血的优势,使其与其他检测联合应用于大出血的患者时可能最大限度地降低异体血的输注量,极具临床价值。产科大出血严重时可危及产妇生命,需麻醉医生、产科医生、输血科医生的紧密合作,术前动脉球囊阻断、术中外科干预、加强宫缩一

定程度上可减少出血量进而降低输血概率,同时 TEG 指导成分输血需结合术中产妇的生命体征改变、血流动力学变化、血气分析及凝血检测指标从而合理输血。

#### 4 TEG 预测产后血栓形成

剖宫产术后早期各凝血因子较术前仅轻度降低,绝大部分产妇在产后 3 周以内仍处于高凝状态<sup>[24]</sup>。Rami 等<sup>[25]</sup>发现产后 8~12 d 血小板有明显升高,并可一直持续到产后 24 d。产妇术后需卧床休息,也增加了产后血栓形成发生率,甚至部分产妇分娩时即发生静脉血栓。Douglas 等<sup>[26]</sup>发现当 MA 值 $\geq 68$  mm 时,患者术后发生血栓的风险将明显增加,对此类产妇必要时需积极抗凝治疗。

#### 5 小 结

综上所述,合并中央型前置胎盘、凶险性前置胎盘、重度子痫、血小板减少及存在血液系统疾病如血友病的产妇在实施剖宫产手术时,采用 TEG 监测可指导术中输血,准确判断出血后的凝血功能,减少异体血输注量,为产妇术后快速康复提供了条件。同时尚可联合腹主动脉球囊阻断及去白细胞血液回输治疗以进一步减少术中出血和异体血的输注,促进产妇快速康复。术后 TEG 监测还可预测产妇产后血栓形成的风险,指导适时的抗凝治疗,避免静脉血栓形成。但根据 TEG 参数的具体数值判断出血量、指导更精确的临床成分输血仍需大量样本研究的支持。

#### 参考文献

- [1] Antony KM, Mansouri R, Arndt M, et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(6):545-554.
- [2] Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(5):999-1011.
- [3] Butwick A, Ting V, Ralls LA, et al. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5):1041-1047.
- [4] Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2014, 23(1):10-17.
- [5] Maconi M, Cardaropoli S, Cenci AM. Platelet parameters in healthy and pathological pregnancy[J]. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(1):41-44.
- [6] Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(S2):ii75-ii88.
- [7] 普翠芬. 血栓弹力图在妊娠合并血小板减少症的临床应用研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2010.
- [8] Huang J, McKenna N, Babins N. Utility of thromboelastography during neuraxial blockade in the parturient with thrombocytopenia[J]. *AANA J*, 2014, 82(2):127-130.
- [9] 龚波, 俞菁, 胡荷宇, 等. 正常孕妇和妊娠晚期糖尿病患者止血功能指标的研究[J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(2):57-60.
- [10] Zhou JY, Xin Y, Ding QL, et al. Thromboelastography predicts risks of obstetric complication occurrence in(hypo) dysfibrinogenemia patients under non-pregnant state[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(2):149-156.
- [11] Ahmad A, Kohli M, Malik A, et al. Role of Thromboelastography Versus Coagulation Screen as a Safety Predictor in Pre-eclampsia/Eclampsia Patients Undergoing Lower-Segment Caesarean Section in Regional Anaesthesia[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1):340-346.
- [12] Saad A, Costantine MM. Obstetric hemorrhage: recent advances[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2014, 57(4):791-796.
- [13] Espinosa A, Seghatchian J. What is happening? The evolving role of the blood bank in the management of the bleeding patient: The impact of TEG as an early diagnostic predictor for bleeding[J]. *Transfus Apher Sci*, 2014, 51(3):105-110.
- [14] Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study[J]. *Vox Sang*, 2009, 96(2):111-118.
- [15] Afshari A, Wikkels A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 16(3):CD007871.
- [16] Welsh KJ, Padilla A, Dasgupta A, et al. Thromboelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(4):492-497.
- [17] Karlsson O, Jeppsson A, Thornemo M, et al. Fibrinogen plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(1):99-104.
- [18] Wikkels AJ, Afshari A, Wetterslev J, et al. Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(10):1174-1189.
- [19] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2):266-273.
- [20] Shakur H, Elbourne D, Gulmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial[J]. *Trials*, 2010, 11(1):1-14.
- [21] Franchini M, Franchi M, Bergamini V, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2010, 53(1):219-227.
- [22] Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study

- [J]. Blood, 2014, 124(11): 1727-1736.
- [23] Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke AA, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Anesthesiology, 2013, 118(1): 40-50.
- [24] Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism[J]. BJOG, 2009, 116(12): 1602-1612.
- [25] Atalla RK, Thompson JR, Oppenheimer CA, et al. Reac-
- 综 述 •

tive thrombocytosis after caesarean section and vaginal delivery: implications for maternal thromboembolism and its prevention[J]. BJOG, 2000, 107(3): 411-414.

[26] Douglas JM, Elisabetta C. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardia infarction[J]. Anesth Analg, 2005, 100(6): 576-583.

(收稿日期: 2017-03-03 修回日期: 2017-05-10)

## 幽门螺旋杆菌与胃癌致病机制及治疗方案相关性的研究进展\*

邢志芳<sup>1</sup>, 吕攀攀<sup>2</sup>综述, 曹国君<sup>3△</sup>审校

(复旦大学附属闵行医院: 1. 输血科; 2. 检验科, 上海 201199;  
3. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

**关键词:** 幽门螺旋杆菌; 致病性; 致病机制; 治疗方案

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 20. 059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)20-3123-03**

幽门螺旋杆菌(HP)是一种革兰阴性杆菌,大量研究表明 HP 与胃癌等消化道疾病密切相关<sup>[1-4]</sup>。胃癌病死率最高的国家主要集中在东北亚国家,包括中国、日本、韩国,每年胃癌死亡人数占世界总量的一半多<sup>[1]</sup>。HP 引起的慢性细菌感染影响了约全世界的一半人口,许多发展中国家 HP 感染率超过 90%<sup>[2]</sup>。在非工业化国家(非洲、南美、中东和远东等)中,由于家庭内部成员间的相互传播感染,儿童中的 HP 感染率已高达 60%~80%,且 HP 感染率随着年龄的增长继续轻微增长。相比而言,发达国家的 HP 获得性感染的增长率较缓慢,在西欧和北美的人群中,10 岁以内的群体 HP 的感染率约为 10%,60~70 岁的群体中的感染率约为 60%,成年人群体中的平均感染率约为 30%~40%<sup>[2]</sup>,每年新增不足 1%。自 1984 年发现 HP 与胃、十二指肠溃疡等相关后,进行了大量的研究,彻底改变了原来的治疗方法,本文就近年来 HP 的致病机制与治疗方案进行简要综述。

### 1 HP 感染与致病性

HP 感染被认为是消化性溃疡、慢性胃炎的主要致病因子<sup>[4]</sup>,在某些患者群体中,HP 还是胃癌和胃黏膜相关淋巴瘤的主要危险因素,有胃癌家族史的患者应进行早期筛查<sup>[5]</sup>。HP 的感染还与结肠癌、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、神经退行性紊乱和代谢综合征等有关<sup>[6-8]</sup>。HP 感染还能使机体处于一种全身性、持续性炎性反映发展过程,并可能通过诱导血管内皮损伤,加重血管壁的炎性反映,HP 感染可能通过参与炎性因子的激活,使全身性炎性反映增强,从而加重血管内皮损伤,引起脂质代谢紊乱从而促使动脉粥样硬化的发生发展<sup>[9]</sup>,但 HP 感染与外周血管疾病间的关系仍存在争议<sup>[10]</sup>,需要进一步研究。容曼峰等<sup>[11]</sup>研究

表明脑梗死患者 HP 感染高于健康人群,且 HP 感染者更易导致脑梗死。张丽文等<sup>[12]</sup>研究提示儿童免疫性血小板减少性紫癜与 HP 可能有关,HP 的根治治疗可明显改善患儿的临床疗效;与之不同的是,有研究提示在东亚人群中 HP 感染可能是胃食管反流病的保护因素。还有研究表明,一氧化氮(NO)与胃癌的发展密切相关,且 HP 与宿主产生的 NO 间存在交叉,当发生 HP 感染时,宿主骨髓细胞为了应对体内存在的大量低内毒素细菌蛋白,表达 NO 合成酶 2 型(NOS2),而此时 HP 为了生存,用各种方式阻断 NOS2 的表达,对 NO 进行抵抗,一定程度上减弱了 NO 的致癌作用,改善 HP 阳性患者的病情,有助于增加宿主的寿命<sup>[13-14]</sup>。随着研究的不断深入,HP 感染被发现与越来越多的疾病存在相关性,但大多致病机制不明了,仍有许多里程碑意义的研究待证实。

### 2 HP 感染的胃癌致病机制

虽然 HP 感染会引起严重的疾病,但并不是所有的感染者都会致病,因为仅有一部分类型的 HP 菌株是高致病性的,因此推断 HP 感染后能否发展为慢性胃炎取决于该 HP 菌株的毒力、宿主自身的易感性和外界环境中的共同刺激因素<sup>[2]</sup>。

目前 HP 对胃黏膜损伤机制尚未完全明了,可能机制包括 HP 定植引起的损伤、HP 毒素引起的损伤、宿主免疫应答介导的胃黏膜损伤和 HP 感染后胃泌素和生长抑素调节失衡所致的胃酸分泌异常所造成的损伤等。HP 在溃疡形成中的致病机制主要“漏屋顶学说”、胃泌素-胃酸学说、胃上皮化生学说和介质冲洗学说等,具体机制仍需进一步研究<sup>[15]</sup>。HP 感染导致胃癌发生的机制可能有如下几点:(1)HP 毒力因子的作用,如细胞毒素相关蛋白 A(CagA 基因)可损伤胃黏膜,增加 DNA 损伤导致细胞突变,最终形成癌细胞;(2)HP 感染后引起炎性

\* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年资助项目(20154Y0141);上海市闵行区科委基金资助项目(2017MH258,2016MHZ01)。

△ 通信作者, E-mail: gjciao@foxmail. com。