

人工肝治疗重症肝病并发侵袭性真菌感染临床分析

苏倩,张莉,夏玲玲,郜玉峰,李家斌

摘要 目的 研究人工肝治疗重症肝病并发侵袭性真菌感染 (IFI) 的发病率、临床特征、治疗方案等。方法 回顾性分析重症肝病患者的临床资料,根据是否并发 IFI 分为观察组和对照组,根据诊断标准将观察组分为临床诊断组和拟诊组,比较各组临床特征。结果 228 例患者纳入研究,观察组 22 例,对照组 206 例。两组住院天数、使用糖皮质激素 > 7 d、白细胞计数差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。IFI 发生率为 9.65% (22/228),临床诊断组 12 例,拟诊组 10 例,常见感染部位为呼吸道 (22,100%)。结论 伏立康唑治疗重症肝病并发 IFI 安全有效。存在 IFI 高危因素的患者,如出现不能用基础疾病解释的 TBil 回升,应警惕并发 IFI。

关键词 人工肝;重症肝病;侵袭性真菌感染

中图分类号 R 575.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1300-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.023

重症肝病是指各种原因导致的肝功能严重受损,包括各种类型的肝衰竭 (liver failure, LF)、肝硬化急性失代偿 (acutely decompensated cirrhosis, AD) 和晚期肝细胞癌等^[1]。人工肝 (artificial liver, AL) 可以为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件^[2],是治疗重症肝病的重要手段之一。但 AL 治疗时需深静脉置管致皮肤黏膜屏障破坏,易继发感染。其中,侵袭性真菌感染 (invasive fungal infections, IFI) 临床表现不典型,容易被临床医师忽略。由于患者肝功能损伤重,抗真菌药物选择也存在不确定。重症肝病并发 IFI 时如何早期诊断和治疗,国内外尚未达成共识。现就本院诊治的 228 例重症肝病并发 AL 治疗后并发 IFI 的临床特征进行归纳、总结、分析,为临床诊疗提供参考。

2022-03-01 接收

基金项目:安徽高校(自然)科学研究项目重点项目(编号:KJ2021A0305);安徽医科大学校科研项目(编号:2020xkj179)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院感染病科,合肥 230022

作者简介:苏倩,女,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师;
李家斌,男,博士,主任医师,教授,博士生导师,责任作者,
E-mail:lijabin@ahmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院感染病科收治的 228 例重症肝病患者临床资料,入院时间为 2018 年 1 月 26 日至 2021 年 7 月 27 日。纳入标准:①各种类型的 LF 和 AD,有/无肝恶性肿瘤病史;②近期行 AL 治疗;③符合 IFI 诊断标准;④理解并签署知情同意书;⑤临床资料完整。LF 诊断标准符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[2],AD 是指代偿期肝硬化发展至出现消化道出血、腹水、感染、肝性脑病或前述并发症合并发生,需要住院治疗^[3],IFI 诊断标准参照中华医学会重症医学分会制定的《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》^[4]。

1.2 研究方法 收集患者病历资料,包括姓名、性别、年龄、住院天数、病史特点、诊断 IFI 前检验检查、90 d 病死率等,病史特点包括是否为乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染,是否有肝硬化、糖尿病病史,治疗中是否使用广谱抗菌药物和糖皮质激素 > 7 d;诊断 IFI 前检验检查包括血液总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB)、肌酐、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、国际标准化比率 (international standardized ratio, INR)、隐球菌荚膜抗原、 β -1,3-D 葡聚糖 (G 试验);血液或支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 半乳甘露聚糖抗原 (GM 试验),血液、腹水等无菌体液、气道分泌物以及 BALF 直接镜检/培养/“下一代”测序 (“Next-generation” sequencing technology, NGS);计算终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分。伏立康唑 (voriconazole, VCZ) 用药达稳态后定期监测谷浓度。

1.3 治疗方案 卧床休息、合理饮食,避免饮酒及使用肝毒性药物,使用药物和 AL 治疗改善和恢复肝功能,HBV 感染者给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗。抗真菌治疗方案:氟康唑 400 mg 静脉滴注,每天 1 次;24 h 后改为 200 mg 口服或静脉滴注,每天 1 次。VCZ 6 mg/kg 静脉滴注,每 12 h 1 次;24 h 后

改为 2 mg/kg 静脉滴注或口服,每 12 h 1 次。卡泊芬净 70 mg 静脉滴注,每天 1 次;24 h 后改为 35 mg 静脉滴注,每天 1 次。注射用两性霉素 B 5 mg/d,雾化吸入,每 12 h 1 次。

1.4 疗效判断 IFI 治愈是指临床症状和体征消失,肝功能好转,影像学提示病灶完全吸收。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的资料两组之间采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $M[P_{25}, P_{75}]$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数(%)表示,采用 Pearson χ^2 检验或者 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 AL 治疗后的重症肝病患者 228 例纳入研究,无 IFI 确诊病例,临床诊断和拟诊 IFI 共 22 例为观察组,余 206 例为对照组。IFI 发病率为 9.65% (22/228),90 d 病死率为 63.64% (14/22)。基线特征:两组住院天数、使用糖皮质激素 > 7 d、WBC 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),年龄、性别、HBV 感染、肝硬化、糖尿病、使用广谱抗菌药物、诊断 IFI 前指标 (TBil、ALB、INR、MELD 评分)、90 d 病死率差异无统计学意义。见表 1。

表 1 228 例患者基线特征 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

基线特征	观察组 (n=22)	对照组 (n=206)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
人口统计资料				
年龄 (岁)	45.64 ± 17.63	50.12 ± 13.37	-1.158	0.258
性别 (男)	17(77.3)	158(76.7)	0.004	0.952
住院天数 (d)	52.55 ± 36.22	35.85 ± 25.23	2.108	0.046
病史				
HBV 感染	14(63.6)	142(68.9)	0.258	0.612
肝硬化	13(59.1)	134(65.1)	0.308	0.579
糖尿病	0(0)	21(10.2)		0.235
使用广谱抗菌药物	22(100)	191(92.7)		0.372
使用糖皮质激素 > 7 d	5(22.7)	15(7.3)	4.153	0.042
诊断 IFI 前检验检查				
TBil (μmol/L)	374.11 ± 134.88	364.00 ± 128.85	0.314	0.754
ALB (g/L)	32.80 ± 4.70	31.36 ± 4.22	1.501	0.135
WBC (× 10 ⁹ /L)	9.30 ± 3.64	7.46 ± 3.81	2.164	0.032
INR	2.79 ± 1.23	2.78 ± 2.35	0.025	0.980
MELD 评分	27.30 ± 7.02	26.17 ± 6.89	0.734	0.464
90 天病死率	14(63.64)	103(50.0)	1.479	0.224

2.2 22 例 IFI 患者临床特征 观察组 22 例患者,12 例符合 IFI 临床诊断标准,10 例符合拟诊标准。IFI 感染部位为呼吸道 (22, 100%)、血液 (1,

100%)、腹腔 (1, 100%)。临床症状主要为发热、咳嗽、咳痰。曲霉菌 12 例,占有 IFI 患者的 54.5%;念珠菌 11 例,占有 IFI 患者的 50.0%。8 例治愈的患者均使用 VCZ 抗真菌治疗。见表 2。

表 2 临床诊断组和拟诊组 IFI 患者临床特征* [n(%)]

临床特征	临床诊断组 (n=12)	拟诊组 (n=10)	统计量	<i>P</i> 值
临床症状				
发热	10(83.3)	6(60.0)		0.348
咳嗽	11(91.7)	9(90.0)		1.000
实验室检查				
G 试验阳性	7(58.3)	3(30.0)		0.231
GM 试验阳性	4(33.3)	2(20.0)		0.646
痰培养#或 NGS				
烟曲霉菌	8(66.7)	1(10.0)		0.011
黑曲霉菌	1(8.3)	0(0)		1.000
黄曲霉菌	2(16.7)	0(0)		0.481
土曲霉(NGS)	1(8.3)	0(0)		1.000
白假丝酵母菌	3(25.0)	4(40.0)		0.652
平常假丝酵母菌	0(0)	1(10.0)		0.455
光滑假丝酵母菌(NGS)	1(8.3)	1(10.0)		1.000
热带假丝酵母菌	0(0)	1(10.0)		0.455
肺部影像学				
结节	5(41.7)	4(40.0)		1.000
实变	2(16.7)	2(20.0)		1.000
磨玻璃影	3(25.0)	0(0)		0.221
光晕征	8(66.7)	2(20.0)		0.043
新月形空气征	6(50.0)	2(20.0)		0.204
胸腔积液	8(66.7)	3(30.0)		0.198
斑片状/条索状影	0(0)	5(50.0)		0.010
抗真菌方案				
伏立康唑	10(83.3)	7(70.0)		0.624
氟康唑	2(16.7)	3(30.0)		0.624
卡泊芬净	1(8.3)	2(20.0)		0.571
两性霉素 B	1(8.3)	1(10.0)		1.000
疗程 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]	27.5(5, 119.5)	3.5(2.25, 40.5)	-1.322	0.186
治愈	4(33.3)	4(40.0)		1.000

*: 临床诊断组: 2 例检出白假丝酵母菌和烟曲霉菌; 1 例检出光滑假丝酵母菌和土曲霉, 同时腹水涂片检出孢子和假菌丝; 1 例 BALF-NGS 检出烟曲霉菌和黄曲霉菌, 同时血 NGS 检出烟曲霉; 拟诊组: 1 例患者检出白假丝酵母菌和烟曲霉菌, 3 例患者无微生物学检查阳性结果, 仅具备肺部特殊影像学改变。#: 曲霉菌均未做药敏试验, 1 例平常假丝酵母菌对氟康唑中介, 其余均敏感

2.3 VCZ 治疗与 TBil 的相关性 22 例患者中有 17 例给予 VCZ 单药或序贯治疗, 剔除抗真菌疗程短、未行 VCZ 谷浓度监测的 11 例, 将 6 例患者 VCZ 治疗期间 TBil 变化总结如下。见图 1。诊断 IFI 时 TBil 较最后 1 次 AL 治疗后都有不同程度的上升。在未更改其他治疗方案的前提下, 患者 1、4、5 抗真菌治疗后 TBil 稳步下降。患者 2 抗真菌治疗 3 周, TBil 由 316.1 μmol/L 上升至 363 μmol/L, VCZ 谷浓

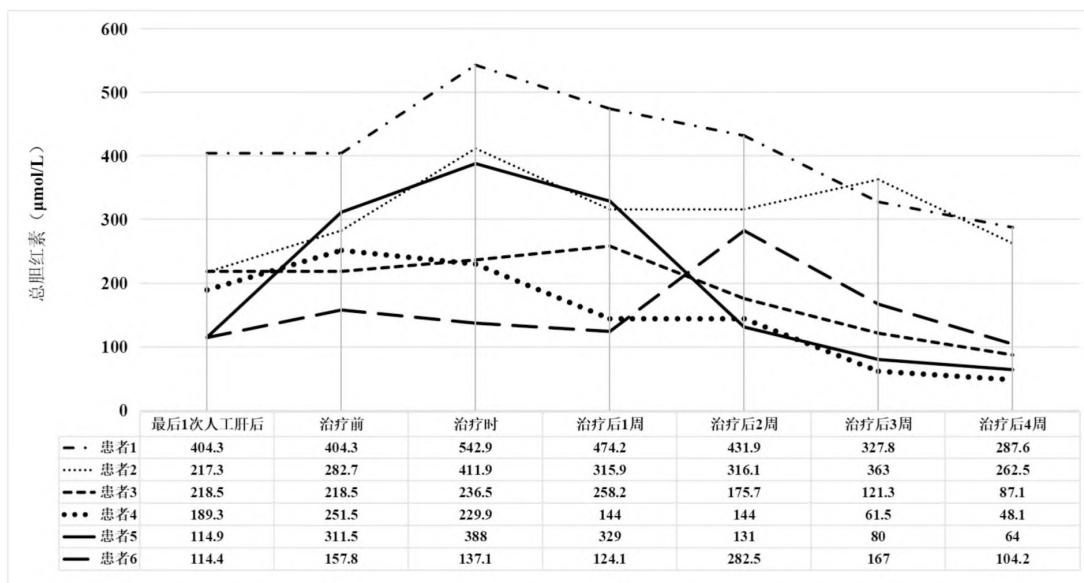


图1 6例患者抗真菌治疗过程中TBil变化

度升高(5 d 时 6.69 μg/ml, 减量后 8.31 μg/ml, 停药 1 周后正常)。患者 3 氟康唑治疗 6 d 换用卡泊芬净后 TBil 由 236.5 μmol/L 上升至 258.2 μmol/L, 痰培养提示黑曲霉菌, 换用 VCZ 治疗后 TBil 逐渐正常。患者 6 给予两性霉素 B 联合 VCZ 雾化治疗 2 周, TBil 由 124.1 μmol/L 上升至 282.5 μmol/L, VCZ 谷浓度 0.12 μg/ml, 改为 VCZ 静脉滴注/口服后 TBil 逐渐正常, 肺部病灶逐渐吸收。

3 讨论

重症肝病患者存在免疫缺陷, 对病原体的清除能力下降, 使用广谱抗菌药物、糖皮质激素及侵入性操作等易并发 IFI, 是导致患者死亡的主要因素之一^[5-8]。有研究指出^[9]: LF 合并 IFI 时 28 d 病死率达 56%, 90 d 病死率可达 71%。IFI 临床症状不典型, 且常与细菌感染并存, 诊断困难。重症肝病并发 IFI 确诊时多已发展到严重阶段, 常用抗真菌药物存在肝毒性, 诊断和治疗面临较大挑战。目前国内外尚无重症肝病并发 IFI 诊治的指南或共识。

AL 是治疗重症肝病的有效方法之一, 观察组 22 例患者均行 AL 治疗和使用广谱抗菌药物, 存在 2 项 IFI 的危险因素。陈妍雯等^[10]研究表明, LF 合并 IFI 的危险因素除抗生素联合使用和侵入性操作以外, WBC 减少和 MELD 评分也是危险因素, 更高的 MELD 评分与真菌或细菌感染显著相关, 并提示预后不良。本研究 22 例 IFI 患者在住院天数、使用糖皮质激素 > 7 d、WBC 方面较对照组差异有统计学意义。并发 IFI 时住院时间延长, 使用糖皮质激

素易并发 IFI, 与现有的研究结果符合。但不同的是, 22 例 IFI 患者的 WBC 反而高于对照组, 考虑与重症肝病患者不仅出现真菌感染, 细菌感染也多合并存在相关, 或者 WBC 上升也可能与 IFI 相关。故尚不能依据 WBC 判断重症肝病患者是否并发 IFI。两组的 MELD 评分无差异, 可能与样本量有关。需扩大样本量进一步研究。

王宇等^[11]分析了 2008 年—2017 年某医院 3 233 例 LF 患者, 合并真菌感染患者 372 例, 主要致病菌属为念珠菌和曲霉菌, 呼吸道感染占 60.05%, 口腔感染占 29.91%。本研究中 IFI 发病率为 9.65% (22/228), 90 d 病死率为 63.64% (12/22)。感染部位均为呼吸道, 两位患者同时出现了腹水或血流感染。病原体主要为曲霉菌 (54.5%, 12/22) 和念珠菌 (50.0%, 11/22)。其他部位和其他致病真菌感染报道不多, 考虑与重症肝病患者一般情况差, 临床症状隐匿, 未及时送检微生物学检查相关。患者呼吸道症状明显, 易于被临床医师观察到。

当重症肝病患者出现以下情况时应考虑 IFI^[12]: ①使用广谱抗菌药物治疗 48 ~ 72 h 无效或体温正常后再次升高; ②口腔黏膜真菌感染伴全身感染症状; ③外周血 WBC 及中性粒细胞比例升高; ④病情迁延或加重; ⑤肺实变及肺浸润性改变。该文献中提出的病情迁延或加重并没有给出具体指标。本研究显示, 图 1 中 6 名患者诊断 IFI 前 TBil 较最后一次 AL 治疗后都有不同程度的升高, 经过抗真菌治疗后 TBil 逐渐恢复正常。因此如发现不

能用原发疾病解释的 TBil 回升,应警惕 IFI 可能, TBil 有望成为 IFI 早期诊断指标,后期会扩大样本量进一步研究。

重症肝病合并 IFI 患者的治疗是临床热点和难点。重症肝病患者早期表现不典型,凝血功能差,很难获取病理标本,确诊病例极为罕见。何时开始经验性抗真菌治疗,以及是否进行预防性抗真菌治疗仍有争议。目前临床上常用的抗真菌药物为多烯类、唑类、棘白菌素类和氟胞嘧啶 4 类。大多数现有证据仅限于轻至中度肝损伤的患者,在重度肝损伤患者尚缺乏明确建议。重症肝病并发 IFI 时病死率高,一旦临床上考虑 IFI,抗真菌药物应尽早应用。但也应考虑到部分抗真菌药物可能会引起肝功能损害加重或其他不良反应,如 VCZ 引起肝功能损伤的证据较多,国内专家共识不建议在重度肝损伤患者中应用^[4, 13]。但也有专家提出不同意见,张莹等^[14]研究认为 VCZ 作为 Child-Pugh C 级肝硬化合并 IFI 患者一线用药,VCZ 导致的肝损害发生率仅有 3.95% (3/76),参考 Child-Pugh A、Child-Pugh B 级推荐剂量给药是安全的。美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 发布的 2016 年版《曲霉菌感染临床诊疗指南》的意见^[15],也推荐使用 VCZ 作为侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 治疗的首选药物。本研究中 17 例 IFI 患者使用 VCZ 治疗,在监测 VCZ 谷浓度的前提下,8 例治愈,未发现严重不良事件,提示 VCZ 是安全有效的。

VCZ 疗效与其血药浓度有关,血药浓度较高的患者通常更容易出现神经毒性^[16]。但 VCZ 血药浓度与肝脏毒性的关系则存在争议,有研究^[16]显示两者相关,但也有研究^[17]发现两者无明显关联。本研究显示 VCZ 谷浓度过高可引起 TBil 升高,1 例患者停药 1 周后 VCZ 谷浓度才恢复正常。虽然尚没有足够的证据支持 VCZ 相关肝损害的发生与其血药浓度之间的相关性,但考虑到 VCZ 引起的不良反应多为可逆性,停药后多可逐渐恢复,VCZ 也是氟康唑耐药念珠菌如光滑念珠菌、克柔念珠菌引起严重侵袭性念珠菌病的首选药物。因此,VCZ 仍为重症肝病并发 IFI 首选药物。应注意 VCZ 谷浓度与年龄、性别、年龄、体质量等生理因素,CYP2C19 基因多态性,白蛋白、CRP、肾功能等病理因素,药物之间的相互作用等相关,治疗期间应制定个体化方案,定期监测 VCZ 谷浓度。

AL 治疗重症肝病可并发 IFI,感染部位多为呼

吸道,曲霉菌和念珠菌多见。VCZ 治疗重症肝病并发 IFI 患者安全有效,可作为首选药物,并根据患者具体病情制定个体化给药方案。存在 IFI 感染高危因素的患者,治疗期间如出现不能用基础疾病解释的 TBil 回升,应警惕 IFI。国内指南已有 15 年未更新,且缺少侵袭性念珠菌病主要特征的诊断标准,是否可以将 NGS、曲霉抗体等检测指标纳入指南还需要更多的循证医学依据。

参考文献

- [1] 王蓉,张燎云.重症肝病合并真菌感染[J].中华肝脏病杂志,2020,28(7):548-52.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(1):18-26.
- [3] Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology[J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 842-54.
- [4] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J].中华内科杂志,2007,46(11):960-6.
- [5] Zhang X, Yang M, Hu J, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure: Clinical presentation, risk factors, and outcomes[J]. J Int Med Res, 2018, 46(2): 819-27.
- [6] Zhang X, Shen S, Dai X, et al. Clinical risk score for invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure: A retrospective study in Zhejiang[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 762504.
- [7] 曹晓光,苏丹,王春艳,等.不同年龄段对真菌血症流行病学影响及预后分析[J].安徽医科大学学报,2020,55(7):1141-3.
- [8] Verma N, Singh S, Taneja S, et al. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections[J]. Liver Int, 2019, 39(3): 503-13.
- [9] Fernández J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. Gut, 2018, 67(10): 1870-80.
- [10] 陈妍雯,胡世芸,潘宗琴,等.我国肝衰竭真菌感染危险因素荟萃分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(10):2493-6.
- [11] 王宇,许祥,童晶晶,等.肝衰竭患者并发真菌感染病原学及影响因素[J].中华医院感染学杂志,2020,30(14):2105-9.
- [12] 张黎,刘正印.终末期肝病与侵袭性真菌感染[J].中华肝脏病杂志,2018,26(1):13-6.
- [13] 陈韬,宁琴.终末期肝病合并感染诊治专家共识[J].中华肝脏病杂志,2018,26(8):568-78.
- [14] 张莹,王永刚,张军昌,等.伏立康唑应用于 76 例肝硬化

- Child-Pugh C 级合并侵袭性真菌感染患者的临床观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(2): 137 - 42.
- [15] Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis; 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1 - e60.
- [16] Luong M L, Al-Dabbagh M, Groll A H, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 1786 - 99.
- [17] Chu H Y, Jain R, Xie H, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13:105.

Clinical analysis of artificial liver in the treatment of severe liver disease complicated with invasive fungal infection

Su Qian, Zhang Li, Xia Lingling, Gao Yufeng, Li Jiabin

(Dept of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract *Objective* To study the incidence, clinical characteristics and treatment plans of artificial liver in the treatment of severe liver disease complicated with invasive fungal infection (IFI). *Methods* The clinical data of patients with severe liver disease were retrospectively analyzed, and they were divided into observation group and control group according to whether they were complicated with IFI. The observation group was divided into clinical diagnosis group and proposed diagnosis group according to diagnostic criteria, and the clinical characteristics of each group were compared. *Results* 228 patients were enrolled in the study, 22 in the observation group and 206 in the control group. The hospitalization days, use of glucocorticoid for more than 7 days and WBC count between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of IFI was 9.65% (22/228), including 12 cases in the clinical diagnosis group and 10 cases in the proposed diagnosis group. The common infection site was respiratory tract (22, 100%). *Conclusion* Voriconazole is safe and effective in the treatment of severe liver disease complicated with IFI. Patients with high-risk factors of IFI should be alert to concurrent IFI if TBil rebound that cannot be explained by basic diseases.

Key words artificial liver; severe liver disease; invasive fungal infection

(上接第 1299 页)

Transwell assay were then performed to investigate whether Pizotifen affected the migration and invasion properties of A549 and PC9 cells. Finally, ELISA was used to determine the expression levels of Wnt3a/ β -catenin signaling pathway related proteins and epithelial-mesenchymal transition (EMT) related proteins such as E-cadherin (E-cad) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in A549 and PC9 cells after Pizotifen treatment. *Results* Compared with the solvent control group, the assay of CCK-8 in experimental groups showed that the cell vitality gradually decreased after Pizotifen treatment for 24 h and 48 h, and the inhibition rate of cell vitality was directly proportional to the action time of Pizotifen ($P < 0.05$). At the same treatment time, the cell viability of A549 and PC9 in the experimental groups decreased with the increase of Pizotifen concentrations (20, 30 and 40 $\mu\text{mol/L}$). The test of Wound - healing showed that Pizotifen had an inhibitory effect on the migration of A549 and PC9 cells, and the higher the concentration of Pizotifen was, the lower the cell migration rate was ($P < 0.05$). The experiment of Transwell showed that Pizotifen had an inhibitory effect on the migration and invasion of A549 and PC9 cells in a concentration - dependent manner ($P < 0.05$). ELISA showed a decrease in the level of Wnt3a, β -catenin and MMP-9 protein and an increase in E-cad protein in the experimental groups compared with the solvent control group. *Conclusion* Pizotifen may inhibit the proliferation, migration and invasion of human lung adenocarcinoma A549 and PC9 cells *in vitro*, with the inhibition strength dependent of the concentration and action time of Pizotifen. Its potential mechanisms may include block of the Wnt3a/ β -catenin-EMT pathway in cells.

Key words pizotifen; human lung adenocarcinoma; signaling pathway; epithelial-mesenchymal transition