论著

文章编号:1000-5404(2005)01-0070-03

体外循环心内直视术术前选择性消化道去污染对血液内毒素水平的影响

余 江[1],肖颖彬[1],王仙园[2] ([1]第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037;[2]解放军总后勤部卫生部医疗局,北京 100853)

提 要:目的 探讨选择性消化道去污染对风湿性心脏病瓣膜置换术体外循环患者肠道菌群和循环内毒素水平的影响和临床意义。**方法** 选择连续住院风湿性心脏病瓣膜置换术体外循环患者28例,随机分为对照组和处理组。对照组行常规术前肠道准备,即饮食准备和清洁灌肠;处理组在常规准备的基础上口服妥布霉素、大蒜素和乳果糖。检测两组患者肠道菌群的变化及4个时相点内毒素水平。**结果** 经历心内直视瓣膜置换手术体外循环患者血液内毒素水平显著增高($P<0.05$);选择性消化道去污染能减少肠道革兰阴性菌群数量和降低血液内毒素水平($P<0.05$),血常规、肝酶谱、体温等数据结果两组比较无显著差异($P>0.05$)。**结论** 选择性消化道去污染是去除肠道潜在致病菌、预防肠源性内毒素血症的有效方法。

关键词:选择性消化道去污染;肠源性内毒素血症;体外循环;肠道菌群;肠道准备

中图法分类号:R516.05;R631;R654.2 **文献标识码**:A

Effects of selected decontamination of digestive tract on endotoxin level of patients undergoing cardiopulmonary bypass

YU Jiang[1], XIAO Ying-bin[1], WANG Xian-yuan[2] ([1]Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [2]Medical Bureau, PLA General Logistics Department, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To eveluate the effects of selected decontamination of the digestive tract (SDD) on intestinal flora and intestinally derived endotoxemia in patients of rheumatic heart disease undergoing valve replacement operation with cardiopulmonary bypass (CPB) and the clinlical sigeficance. **Methods** Twenty-eight adults were randomly divided into the control group and the treatment group. Patients in the control group took preoperative preparation routinely while those in the treatment group were orally administrated with Tobramycin (100 mg), Garlicin (40 mg), and Lactulose (10 ml) three times per day in addition to the routine preoperative preparation. Intestinal floras were detected and the endotoxin levels of arterial blood were measured at four different time points. **Results** Endotoxin level of patients undergoing CPB increased significantly ($P<0.05$). The quantity of *Escherichia coli* and the endotoxin level decreased significantly after SDD as compared with that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The regime of SDD is an effective way for protecting against intestinally derived endotoxemia, but it may have no effect on the clinical outcomes.

Key words: selected decontamination of the digestive tract; intestinally derived endotoxemia; cardiopulmonary bypass; intestinal flora; bowel preparation

内毒素(endotoxine)是全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征的主要启动因子之一。动物及人体实验已证明体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心内直视手术可引发内毒素血症[1,2]。由于肠道是血中内毒素的重要来源,因此早期合理使用杀灭肠道革兰阴性(G^-)杆菌的抗生素对减少肠源性内毒素入血具有重要意义。选择性消化道去污染(selected decontamination of the digestive tract, SDD)采用口服不吸收抗生素等药物选择性去除或抑制肠道需氧G^-杆菌,保护肠屏障,减少内毒素易位[3]。国外普遍采用SDD减少肠源性内毒素血症,但对能否改善临床结果存在争论[2],国内对烧伤、胰腺炎等动物模型及人体有相关研究,临床应用未能普及[4]。本实验从循证医学基础出发,针对同一经历CPB心内直视手术的患者群体探讨SDD对内毒素水平的影响及其临床意义。

作者简介:余 江(1974-),女,重庆市人,硕士,主管护师,主要从事医院感染监控方面的研究。电话:(023)65205303,E-mail:yujiang0414@yahoo.com.cn

通讯作者:肖颖彬,电话:(023)68755607

收稿日期:2004-07-12;修回日期:2004-09-05

1　材料与方法

1.1　一般资料

选择我科 2003 年 10－12 月全麻浅低温体外循环风湿性心脏病瓣膜置换术患者 28 例,男性 7 例,女性 21 例,年龄 23～54 岁,体质量 42～88 kg。心功能Ⅱ级 3 例,Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 2 例。术前无感染、发热或糖尿病等合并症。其中 SDD 干预组 1 例患者术后第 6 天心脏意外猝死。

1.2　分组方法

本实验用随机数排序分组法将 28 例患者分为正常对照组和 SDD 干预组两组(以下简称对照组和 SDD 组),每组 14 例。对照组行常规术前肠道准备:饮食准备(术前 1 d 清淡少渣软食,术晨禁食)和术前晚清洁灌肠;SDD 组在常规准备基础上术前口服妥布霉素[5] 100 mg、大蒜素[6] 40 mg、乳果糖[7] 10 ml,3 次/d,共 3 d,确定无漏服,注意观察毒副作用。两组患者的身高、体质量、年龄、心功能测值两样本 t 检验无统计学差异($P>0.05$)。

1.3　体外循环方法

均使用德国 Jostra 滚动泵人工心肺机,美国 VIJAL 膜式氧合器和宁波微栓过滤器,所换瓣膜皆为美国进口双叶机械瓣。两组患者手术相关影响因素分析,t 检验可见无显著统计学差异($P>0.05$),见表 1。其中对照组 4 例、处理组 7 例患者未阻断主动脉。

表 1　两组患者术中数据($n=28$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Comparison of perioperative data in the two groups($n=28$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Aorta clamp time (t/min)	Cava clamp time (t/min)	CPB time (t/min)	Operation time (t/min)	Lowest temperature (t/℃)
Control	76.80±38.34	81.07±37.00	105.21±45.42	214.07±62.24	29.66±1.30
SDD	73.43±23.73	71.93±21.13	93.64±23.71	206.07±49.27	29.73±0.93

1.4　标本采集

1.4.1　大便标本　　对照组术前 1 d,SDD 组干预前后无菌采集大便约 1 g,30 min 内送检。

1.4.2　血液标本　　两组患者分别于诱导麻醉前、CPB 结束、CPB 结束 2 h、CPB 结束 24 h 共 4 个时相点采集 2 ml 桡动脉血于无热原肝素抗凝管,迅速 4 ℃、800 r/min 离心 10 min,超净台分离血浆于－70 ℃冻存供测内毒素。并于入院时和术后次晨采集静脉血检测血常规、肝酶谱和心肌酶谱。

1.5　检测指标

1.5.1　大便 pH 值　　新鲜大便用 pH 7.0 生理盐水 2 ml 搅拌混匀后用精密 pH 试纸测定。

1.5.2　肠道菌群检测　　取新鲜大便 0.5 g,天平称重后 10 倍稀释,接种于血琼脂、Maconkey 需氧菌选择性培养平板上,37 ℃培养过夜,肉眼观察生长特征,挑取典型菌落做 API 菌种鉴定后确定生长菌群的百分比。同时行革兰染色观察革兰球菌:革兰杆菌的比例(球:杆)。

1.5.3　循环血浆内毒素水平　　使用的玻璃器具经 250 ℃干烤 4 h 去热源,塑料制品用 40%浓硫酸浸泡 4 h,蒸馏水冲洗干净,60 ℃烘干后 ^{60}Co 照射去热原。超净台内改良过氯酸鲎试剂法[5]在 Beckman DU-650 细菌内毒素测定仪上,545 nm 波长检测内毒素水平。

1.5.4　临床生化指标　　测定血常规、肝酶谱和心肌酶谱。

1.5.5　临床结果　　包括 ICU 停留时间;住院时间;术后机械通气时间、抗生素使用天数、体温;感染率。

1.6　统计学处理

计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,SPSS10.0 统计软件包行两样本 t 检验、重复测量实验的方差分析。计数资料用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　大便 pH 值变化及肠道菌群检测结果

对照组和 SDD 组干预前大便 pH 值比较无显著差异($P>0.05$),SDD 干预后 pH 值显著降低($P<0.01$);两组患者肠道菌群种类无显著改变($P>0.05$);在个别患者 SDD 前大便内检测到其它的异常致病菌,如白色念珠菌,SDD 后未能鉴定出,见表 2。相对于对照组和 SDD 组干预前,SDD 干预后 G^- 杆菌所占比例降低($P<0.01$),见表 3。球:杆在 SDD 干预后从 2:8 降低到 2:3～7:3。

表 2　两组患者 pH 值和肠道菌种鉴定结果

Tab 2　Results of intestinal pH values and bacterial species in the two groups

	Control group	Pre-SDD group	Post-SDD group
n	10	10	9
pH Value	7.0(6.8～7.2)	7.1(6.9～7.1)	6.0##(5.9～6.2)
Escherichia . coli	10	10	9
Enterobacter	1	2	1
Enterococcus	4	7	9
Staphylococcus aureus	1	0	0
Candida albicans	0	1	0

$t=21.060$, ##: $P<0.01$, *vs* pre-SDD group

表 3　两组患者大肠杆菌和肠球菌培养生长结果(%)

Tab 3　Results of cultured *Escherichia coli* and *Enterococcus* (%)

Group	*Escherichia coli*	*Enterococcus*
Control	83.0(50～100)	15.5(10～50)
Pre-SDD	82.3(70～100)	17.2(10～60)
Post-SDD	44.78#(5～50)	54.1(50～80)

$\chi^2=44.661$, #: $P<0.01$, *vs* pre-SDD group

2.2　血浆内毒素变化

方差分析显示两组患者 4 个时相点间内毒素水平差异显著($P<0.01$),SDD 组患者内毒素水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4　两组患者各时相点血浆内毒素水平(ρ_B/pg·ml^{-1})

Tab 4　Blood levels of endotoxin at each time point in the two groups (ρ_B/pg·ml^{-1})

Group	Anesthetic induction	CPB end	2 h after CPB	24 h after CPB
Control	7.88±3.11	22.55±14.02	29.87±33.03	15.34±8.06
SDD	4.43±1.71	14.12±8.62	13.61±11.15	8.33±6.30

Four points: $F=8.557$, $P<0.01$; Two group: $F=6.500$, $P<0.05$

2.3 临床数据分析结果

重复测量实验的方差分析显示所有临床生化指标中只有门冬氨酸氨基转移酶(AST)值有组间差异($P<0.05$),其余各项两时相点组间皆无差异($P>0.05$),见表5。临床结果两样本 t 检验无差异($P>0.05$),见表6。

表5 两组患者血常规、肝酶谱、心肌酶谱10项指标值

Tab 5 Clinical biochemical indices in the two groups

Item	Preoperation		Postoperation 1 d	
	Control group	SDD group	Control group	SDD group
WBC (10^9/L)	6.45±1.22	6.56±2.49	14.81±5.66	14.71±4.12
NEUT (10^9/L)	3.85±1.13	4.21±2.18	12.75±5.57	13.30±4.07
ALT (IU/L)	21.33±14.36	41.40±30.97	35.56±18.53	37.50±19.33
AST (IU/L)	28.67±11.10	35.40±18.82	118.44±26.71	98.90±28.05#
GGT (IU/L)	42.67±31.27	45.30±16.39	39.11±26.35	32.20±13.80
ALP (IU/L)	87.67±23.18	111.90±30.69	86.89±38.10	87.30±25.99
CPK (IU/L)	48.78±14.67	53.00±45.19	773.22±400.05	873.30±379.31
LDH (IU/L)	220.56±52.04	232.50±65.69	433.00±132.18	497.40±91.65
HBDH (IU/L)	151.78±36.58	151.30±29.47	337.22±110.66	360.30±89.19
CK-MB (IU/L)	10.56±2.24	11.90±3.00	62.78±38.48	59.50±17.25

#: $P<0.05$, *vs* control group

表6 两组患者临床结果

Tab 6 Clinical outcomes in the two groups

Item	Control group	SDD group
ICU stay(t/d)	3.43(3~5)	3.21(3~5)
Artificial ventilator(t/min)	1 187.22±722.37	815.50±298.36
Temperature≥38.5℃(%)	0	0
Temperature≥38.0℃(%)	64(9)	36(5)
Antibiotic time(t/d)	12(7~18)	11(9~15)
Infection rate(%)	0	0
Hospital stay(t/d)	21(13~32)	21(15~36)

3 讨论

正常成人血内毒素水平<10 pg/ml,既往研究表明CPB造成内脏灌注不足、胃肠道粘膜完整性破坏,导致胃肠道通透性增加,肠道过度生长的需氧 G^- 杆菌及其释放的内毒素易位入血,出现肠源性内毒素血症,与CPB后全身炎症反应关系密切。本实验中两组患者CPB转流前后内毒素水平差异明显,其中转流结束时段为最高,分别为转流前的2.9倍和3.2倍,随时间的推移又逐渐降低。

本实验中两组患者各时相点血中内毒素水平存在显著差异,说明此SDD方法能有效的减少CPB患者肠源性内毒素血症的发生,其机制可能与保护肠粘膜、减少肠道内毒素量和易位有关。妥布霉素是广谱的肠道潜在致病菌—G^- 杆菌杀菌剂[6]。而微生态调节剂乳果糖在肠腔分解成乳酸和醋酸,抑制产生尿素酶的嗜碱性 G^- 杆菌的生长繁殖,使肠杆菌科菌量明显减少,同时降低肠道内pH值和缓泻作用减少内毒素易位,乳果糖还具有抗内毒素活性,可直接使肠道游离内毒素失活[7]。大蒜素味辛、性温,可预防真菌感染和有效清除自由基,减轻缺血-再灌流损伤,保护肠粘膜[8]。

CPB全身炎症反应综合征的机制非常复杂,肠源性内毒素血症只是其中一个启动因素,而这一因子对临床预后的影响与许多因素相关。对两组患者临床数据分析发现,SDD对于白细胞数、中性粒细胞数、肝酶谱和心肌酶谱没有明显影响,也不能减少CPB患者发热的发生和抗生素的使用,对机械通气时间、感染率、住院时间等临床结果也无改善作用,这与Bouter等[2]的研究结果一致。而Jonge等[9]在大样本研究中却发现SDD能显著降低死亡率及耐药 G^- 杆菌和肠球菌的定植,说明内毒素在炎症反应中所起的作用也许与其血中水平的高低相关,而对于能明显影响临床预后的内毒素值尚无统一的研究结果。

本实验表明SDD能显著降低CPB患者体内内毒素水平,为SDD的临床应用及影响体外循环炎症反应的进一步研究提供一个客观依据。

参考文献:

[1] 张洪民, 李钦传, 王永武, 等. 体外循环对内毒素影响的实验研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2001, 22(4): 8-10.

[2] Bouter H, Schippers E F, Luelmo S A, *et al*. No effect of preoperative selective gutdecontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study[J]. Crit Care Med, 2002, 30(1): 38-43.

[3] Silvestri L, Mannucci F, Van Saene H K, *et al*. Selective decontamination of the digestive tract: a life save[J]. J Hosp Infect, 2000, 45(3): 185-190.

[4] 刘 群, 黎沾良, 熊德鑫. 选择性消化道灭菌对急性胰腺炎肠源性内毒素血症的预防作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2001, 8(6): 361-363, 366.

[5] 姚咏明, 田惠民, 王亚平, 等. 过氯酸新法预处理血浆定量检测微量内毒素的鲎实验方法及其应用[J]. 上海医学检验杂志, 1993, 8(1): 31-33.

[6] Oudemans-van Straaten H M, Van Saena H K, Zandstra D F. Selective decontamination of the digestive tract: use of the correct antibiotics is crucial[J]. Crit Care Med, 2003, 31(1): 334-335.

[7] 胡世红, 郑 岳, 张顺财, 等. 乳果糖对肝硬化大鼠细菌易位和内毒素的影响[J]. 中国临床医学, 2002, 9(4): 407-409.

[8] 李德懿, 焦柄华, 朱玉平, 等. 大蒜及双氧水降解内毒素的作用机理研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(5): 333-335.

[9] de Jonge E D, Schultz M J, Spanjaard L, *et al*. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2003, 362(9389): 1011-1016.

(编辑 栾 嘉)