DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.15.024
第25卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 15
1368 2003年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)15-1368-05

抗生素对宿主体内微生态平衡影响的数学模型研究

王开发[1],邱志鹏[2],樊爱军[1],刘俊康[3],袁泽涛[3],邓国宏[4] ([1]第三军医大学基础医学部数学教研室,重庆 400038;[2]南京理工大学应用数学系,南京 210094;第三军医大学:[3]科研部生物波研究中心;[4]附属西南医院全军感染病研究所;重庆 400038)

提 要:目的 探讨抗生素对宿主体内菌群的影响。方法 应用微分方程定性理论分析抗生素作用的两菌群数学模型。结果 宿主体内微生态系统的平衡与失调与抗生素的输入浓度和各菌群的初始值有关。结论 临床上运用抗生素去治疗细菌感染性疾病时,必须十分注意抗生素的输入浓度和相关菌群的初始值,否则将可能会引起新的急性菌群失调。

关键词:抗生素;栖生;感染;细菌平衡;菌群失调
中图法分类号:R311;R37;R978.1 文献标识码:A

Mathematical model of the effect of antibiotics on micro-ecosystem in the host

WANG Kai-fa, QIU Zhi-peng, FAN Ai-jun, LIU Jun-kang, YUAN Ze-tao, DENG Guo-hong (Department of Mathematics, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effect of antibiotics on florae in the host. Methods Qualitative Theory of Ordinary Differential Equation was employed to analyze the mathematical model of two florae under the effect of antibiotics. Results The introduced concentration of the antibiotics and the initial value of bacteria were correlated with balance and imbalance of microecosystem. Conclusion Attention must be paid to the introduced concentration of antibiotics and the initial value of correlative bacteria in clinical treatment of bacterial infection-related diseases to avoid leading to new acute flora imbalance.

Key words: antibiotics; commensalism; infection; flora balance; flora imbalance

现代微生态学观点认为,生命的本质是生物与内外环境形成的生态系的平衡,疾病的本质是各种干扰宿主的因素作用超限而导致生态失调。因此对宿主体内微生物种群动力学(宿主动力学)的研究日益受到关注[1]。当体内微生物种群数量失调将引发疾病,而临床上普遍采用抗生素,去调节宿主体内微生物种群数量以控制疾病,然而滥用抗生素也可能会引起新的菌群失调。那么在临床医学和临床动物学领域,如何量化抗生素对微生物种群数量的影响以指导合理使用抗生素呢?

本研究首先构建并分析了一类两菌群作用数学模型,结果表明该模型较好地描述了宿主体内微生态系统中的栖生关系和细菌感染关系。进一步,我们考虑抗生素对菌群的影响作用,从定量角度得到了一些具有临床意义的结论。

1 数学模型

本研究以x,y分别表示宿主体内的两种菌群。因为菌群的繁殖生长过程通常是短期世代重叠且个体数量很大,所以我们可利用Logistic连续模型来描述单一菌群的生长过程[2]。由于两菌群相互生活的生态关系,我们可建立如下两菌群作用数学模型:

$$\begin{cases} x' = x(r_1 - d_1 x) \\ y' = y(r_2 + r_3 x - d_2 y) \\ x(0) > 0,\ y(0) > 0 \end{cases} \qquad (1)$$

其中$x(t)$,$y(t)$分别为菌群x,y在时刻t的密度;r_1,r_2分别为菌群x,y的内禀增长率;r_3x为菌群y因菌群x而获益的增长率或拮抗系数;d_1,d_2分别为菌群x,y的密度制约系数。基于系统(1)的生态意义,我们限制在区域$G_1=\{(x,y)\mid x\geqslant 0, y\geqslant 0\}$内进行讨论。

对系统(1),我们容易有

定理1 如果$r_3\geqslant 0$,那么

(Ⅰ)当$r_3=0$时,系统(1)存在惟一幸存平衡点$E_{(2)}^1=(\frac{r_1}{d_1},\frac{r_2}{d_2})$且全局渐近稳定;

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10101029)

作者简介:王开发(1972-),男,四川省绵竹市人,硕士,讲师,主要从事生物医学数学建模与分析方面的研究,发表论文11篇。电话:(023)68752211

收稿日期:2002-09-03;修回日期:2003-01-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(Ⅱ)当 $r_3>0$ 时, 系统(1)存在惟一幸存平衡点 $E^2_{(2)}=(\frac{r_1}{d_1},\frac{d_1r_2+r_1r_3}{d_1d_2})$ 且全局渐近稳定;

如果 $r_3<0$, 那么

(Ⅲ)如果 $\frac{r_1}{d_1}\geqslant\frac{r_2}{-r_3}$, 那么系统(1)不存在幸存平衡点, 且平衡点 $E^0_{(1)}=(\frac{r_1}{d_1},0)$ 全局渐近稳定;

(Ⅳ)如果 $\frac{r_1}{d_1}<\frac{r_2}{-r_3}$, 那么系统(1)存在惟一幸存平衡点 $E^1_{(1)}=(\frac{r_1}{d_1},\frac{d_1r_2+r_1r_3}{d_1d_2})$ 且全局渐近稳定。

由定理 1 可得, 当没有抗生素作用时, 若 $r_3\geqslant0$, 菌群 x, y 同处在一个栖所内的确使菌群 y 因菌群 x 的存在而获益, 而菌群 x 则不受影响, 此时系统(1)较好地描述了微生态系统中的栖生关系。若 $r_3<0$, 当正常菌群 x 对外籍致病菌群 y 的拮抗系数 r_3 充分大, $-r_3\geqslant\frac{d_1r_2}{r_1}$, 那么外籍菌群 y 将因为正常菌群 x 的拮抗作用而趋于绝灭, 此时宿主个体将不会由于外籍致病菌群的侵入而引发疾病, 这就是为什么并非所有感染都会有临床表征的原因; 如果拮抗系数 r_3 过小, $-r_3<\frac{d_1r_2}{r_1}$, 那么外籍菌群将会因为正常菌群的拮抗作用太低而幸存, 最终趋于数量 $\frac{d_1r_2+r_1r_3}{d_1d_2}$, 此时宿主个体就将表现为由于外籍致病菌群的侵入而引发疾病, 因此系统(1)也较好地描述了宿主体内的细菌感染关系。

下面我们进一步考虑抗生素对菌群的影响作用。由于利用数学模型研究抗生素对宿主体内微生态系统影响的工作很少, 文献[2]总结了环境污染对生物种群影响的数学模型研究进展。本研究借助文献[2]的思想, 结合抗生素对细菌的作用机制[3], 我们对两菌群的简化情形建立如下抗生素作用的数学模型:

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1x-\beta_1A)\\ y'=y(r_2+r_3x-d_2y-\beta_2A)\\ A'=A^0-dA-\beta_1xA-\beta_2yA\\ x(0)>0,\ y(0)>0,\ A(0)\geqslant0 \end{cases} \tag{2}$$

其中 A(t)为抗生素 A 在时刻 t 的密度; A^0, d 分别是抗生素的输入浓度和自然流出率; β_1, β_2 分别为抗生素 A 对菌群 x, y 的杀伤力。基于系统(2)的生态意义, 我们均在区域 $G=\{(x,y,A)\mid x\geqslant0,\ y\geqslant0,\ A\geqslant0\}$ 内进行讨论。

2　抗生素对栖生菌群的作用分析

2.1　抗生素对单一菌群的作用

因为有的抗生素并非对所有细菌都能产生抗菌活性, 例如青霉素(Penicillin)就只对革兰氏阳性细菌和部分革兰氏阴性球菌有抗菌作用[4], 所以本节我们假定抗生素只对单一菌群作用, 不妨设对菌群 x 作用, 由此 $\beta_2=0$ 令, 由系统(2)得如下模型:

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1x-\beta_1A)\\ y'=y(r_2+r_3x-d_2y)\\ A'=A^0-dA-\beta_1xA\\ x(0)>0,\ y(0)>0,\ A(0)\geqslant0 \end{cases} \tag{3}$$

注意到 x' 与 A' 和 y 并无直接关系, 并且一旦 x 的变化趋势确定, 那么 y 的变化趋势也随之确定, 所以我们考虑系统(3)的子系统:

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1x-\beta_1A)\\ A'=A^0-dA-\beta_1xA\\ x(0)>0,\ A(0)\geqslant0 \end{cases} \tag{4}$$

对平面自治系统(4), 我们利用常微分方程定性理论[5]得到

定理 2 系统(4)总有非负平衡点 $E^0_{(4)}=(0,\frac{A^0}{d})$, 再记 $\triangle=(dd_1+r_1\beta_1)^2-4A^0d_1\beta_1^2$, 那么

(Ⅰ)若 $A^0<\frac{r_1d}{\beta_1}$, 则系统(4)存在惟一全局渐近稳定正平衡点 $E^*_{(4)}=(\bar{x},\bar{A})$, 其中, $\bar{x}=\frac{r_1\beta_1-dd_1+\sqrt{\triangle}}{2d_1\beta_1}$; $\bar{A}=\frac{r_1\beta_1+dd_1-\sqrt{\triangle}}{2\beta_1^2}$;

(Ⅱ)若 $A^0>\frac{r_1d}{\beta_1}$ 且 $\triangle<0$, 则系统(4)不存在正平衡点, 且平衡点 $E^0_{(4)}$ 全局渐近稳定;

(Ⅲ)若 $A^0>\frac{r_1d}{\beta_1}$ 且 $\triangle=0$, 则系统(4)存在惟一不稳定高阶正平衡点 $E^*_{(4)}=(\bar{x},\bar{A})$, 其中, $\bar{x}=\frac{r_1\beta_1-dd_1}{2d_1\beta_1}$; $\bar{A}=\frac{r_1\beta_1+dd_1}{2\beta_1^2}$;

(Ⅳ)若 $A^0>\frac{r_1d}{\beta_1}$ 且 $\triangle>0$, 则系统(4)存在两个正平衡点 $E^1_{(4)}=(\bar{x}_1,\bar{A}_1)$ 和 $E^2_{(4)}=(\bar{x}_2,\bar{A}_2)$, 并且 $E^0_{(4)}$, $E^2_{(4)}$ 为稳定结点, $E^1_{(4)}$ 为鞍点, 在 $E^1_{(4)}$ 和 $E^0_{(4)}$ 与 $E^2_{(4)}$ 间各有一条鞍结点连线, 其中 $\bar{x}_1=\frac{r_1\beta_1-dd_1-\sqrt{\triangle}}{2d_1\beta_1}$; $\bar{A}=\frac{r_1\beta_1+dd_1+\sqrt{\triangle}}{2\beta_1^2}$, $\bar{x}_2=\frac{r_1\beta_1-dd_1+\sqrt{\triangle}}{2d_1\beta_1}$; $\bar{A}_2=\frac{r_1\beta_1+dd_1-\sqrt{\triangle}}{2\beta_1^2}$。

另外, 观察图 1, 我们发现系统(4)的正平衡点出现了分岔现象[6]。随着抗生素浓度的由大变小, 系统(4)从不存在正平衡点[图 1(B)], 到存在一个正平衡点[高阶平衡点 $E^*_{(4)}$, 图 1(C)], 再由高阶平衡点 $E^*_{(4)}$ 分岔产生两个正平衡点[一鞍点 $E^1_{(4)}$ 一稳定结点 $E^2_{(4)}$, 由一条鞍结点连线相连, 图 1(D)], 最后因鞍结点 $E^1_{(4)}$, $E^0_{(4)}$ 合并而剩下一个正平衡点[稳定结点 $E^*_{(4)}$, 图 1(A)]。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

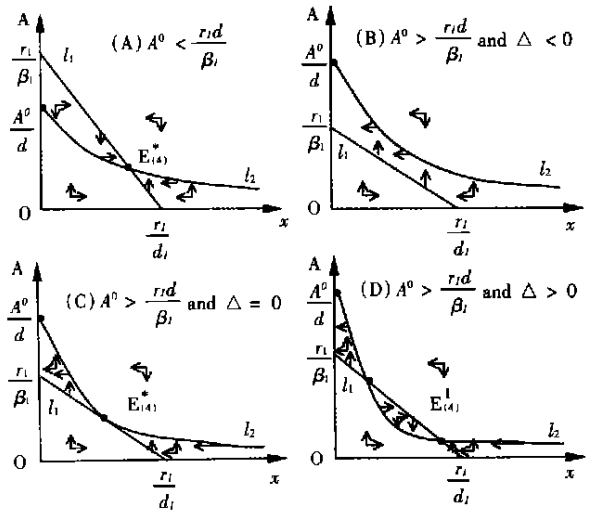


图1 系统(4)的方向场

Fig 1 Directional field of system(4)

如果抗生素只对菌群 y 起作用，那么因为 $\beta_1=0$，故 $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)=\frac{r_1}{d_1}$，因此利用 Markus 定理[7]，只需考虑系统

$$\begin{cases} y'=y(r_2+\frac{r_1 r_3}{d_1}-d_2 y-\beta_2 A) \\ A'=A^0-dA-\beta_2 yA \\ y(0)>0,\ A(0)\geqslant 0 \end{cases} \tag{5}$$

比较系统(5)和(4)，我们发现二者本质是一样的，从而系统(5)也有类似定理2的结论。

2.2 抗生素对双菌群的作用

由于细菌感染的复杂性，临床上普遍采用具有广谱作用的抗生素来治疗疾病，例如氯霉素(Chloramphenicol)等[4]，因此本节我们利用系统(2)讨论抗生素对双菌群的作用。

对系统(2)，因为 x，y，A 始终非负，故

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1 x-\beta_1 A)\leqslant x(r_1-d_1 x) \\ y'=y(r_2+r_3 x-d_2 y-\beta_2 A)\leqslant y(r_2+r_3 x-d_2 y) \\ A'=A^0-da-\beta_1 xA-\beta_2 yA\leqslant A^0-dA \end{cases}$$

因此由比较原理[8]知充分大的 t 后有

$$x(t)\leqslant\frac{r_1}{d_1} \tag{6}$$

$$y(t)\leqslant\frac{d_1 r_2+r_1 r_3}{d_1 d_2} \tag{7}$$

$$A(t)\leqslant\frac{A^0}{d} \tag{8}$$

利用(6)，(7)，知 $A'=A^0-dA-\beta_1 xA-\beta_2 yA\geqslant A^0-(d+\frac{r_1\beta_1}{d_1}+\frac{d_1 r_2\beta_2+r_1 r_3\beta_2}{d_1 d_2})A$，因此充分大的 t 后有

$$A(t)\geqslant\frac{A^0}{M} \tag{9}$$

这里 $M=d+\frac{r_1\beta_1}{d_1}+\frac{d_1 r_2\beta_2+r_1 r_3\beta_2}{d_1 d_2}$。

定理3 如果 $A^0>\max\{\frac{dr_1}{\beta_1},\frac{dr_2}{\beta_2}\}$，那么绝灭平衡点 $E^0_{(1)}=(0,0,\frac{A^0}{d})$局部渐近稳定。进一步若 $A^0>\max\{\frac{Mr_1}{\beta_1},\frac{Mr_2}{\beta_2}\}$，那么 $E^0_{(1)}$ 全局渐近稳定。

证明：对系统(1)的平衡点 $E^0_{(1)}$，容易算得其特征方程的特征根为 $\lambda_1=-d<0$，$\lambda_2=r_1-\frac{A^0\beta_1}{d}<0$，$\lambda_3=r_2-\frac{A^0\beta_2}{d}<0$，因此当 $A^0>\max\{\frac{dr_1}{\beta_1},\frac{dr_2}{\beta_2}\}$ 时，绝灭平衡点 $E^0_{(1)}$ 局部渐近稳定。利用(9)式得

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1 x-\beta_1 A)\leqslant x(r_1-\frac{A^0\beta_1}{M}-d_1 x) \\ y'=y(r_2+r_3 x-d_2 y-\beta_2 A)\leqslant y(r_2+r_3 x-\frac{A^0\beta_2}{M}-d_2 y) \end{cases}$$

所以由比较定理知当 $A^0>\max\{\frac{Mr_1}{\beta_1},\frac{Mr_2}{\beta_2}\}$ 时，有 $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)=\lim\limits_{t\to+\infty} y(t)=0$，因此 $\lim\limits_{t\to+\infty} A(t)=\frac{A^0}{d}$。又因为 $A^0>\max\{\frac{Mr_1}{\beta_1},\frac{Mr_2}{\beta_2}\}>\max\{\frac{dr_1}{\beta_1},\frac{dr_2}{\beta_2}\}$，故 $E^0_{(1)}$ 局部渐近稳定，所以此时 $E^0_{(1)}$ 全局渐近稳定。

定理4 若 $A^0<\min\{\frac{dr_1}{\beta_1},\frac{dd_1 r_2+dr_1 r_3}{\beta_1 r_3+d_1\beta_2}\}$，那么菌群 x，y 一致持续生存。

证明：利用(8)式，得

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1 x-\beta_1 A)\geqslant x(r_1-\frac{A^0\beta_1}{d}-d_1 x) \\ y'=y(r_2+r_3 x-d_2 y-\beta_2 A)\geqslant y(r_2+r_3 x-\frac{A^0\beta_2}{d}-d_2 y) \end{cases}$$

考虑系统

$$\begin{cases} x'=x(r_1-\frac{A^0\beta_1}{d}-d_1 x) \\ y'=y(r_2+r_3 x-\frac{A^0\beta_2}{d}-d_2 y) \end{cases} \tag{10}$$

类似系统(1)的讨论我们容易得当 $A^0<\min\{\frac{dr_1}{\beta_1},\frac{dd_1 r_2+dr_1 r_3}{\beta_1 r_3+d_1\beta_2}\}$ 时，系统(10)的正平衡点 $E^*_{(10)}=(\frac{dr_1-A^0\beta_1}{dd_1},\frac{dd_1 r_2+dr_1 r_3-(\beta_1 r_3+d_1\beta_2)A^0}{dd_1 d_2})$存在且全局渐近稳定，再由比较定理知 $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)\geqslant\frac{dr_1-A^0\beta_1}{dd_1}$，$\lim\limits_{t\to+\infty} y(t)\geqslant\frac{dd_1 r_2+dr_1 r_3-(\beta_1 r_3+d_1\beta_2)A^0}{dd_1 d_2}$，即菌群 x，y 一致持续生存。

3 抗生素对感染菌群的作用分析

因为此时利用抗生素的主要目的是杀灭外籍致病菌以控制外籍致病菌侵入感染而引发的疾病，所以 $\beta_1=0$。在不引起混淆的情况下我们记 $\beta_2=\beta$，$r_3=-r_3^*$，因此系统(2)简记为

$$\begin{cases} x'=x(r_1-d_1 x) \\ y'=y(r_2-r_3^* x-d_2 u-\beta A) \\ A'=A^0-dA-\beta Ay \\ x(0)>0,\ y(0)>0,\ A(0)\geqslant 0 \end{cases} \tag{11}$$

注意到系统(11)中 x′和 y 与 A 并无直接关系，故 $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t)=\frac{r_1}{d_1}$，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

因此利用 Markus 定理, 我们只需考虑系统

$$\begin{cases} y' = y(r_y - d_2 y - \beta A) \\ A' = A^0 - dA - \beta A y \\ y(0) > 0,\ A(0) \geqslant 0 \end{cases} \qquad (12)$$

这里 $r_y = r_2 - \frac{r_1 r_3^*}{d_1}$。比较系统(12)和(4), 我们发现二者本质是一样的, 从而也有类似定理 2 的结论。

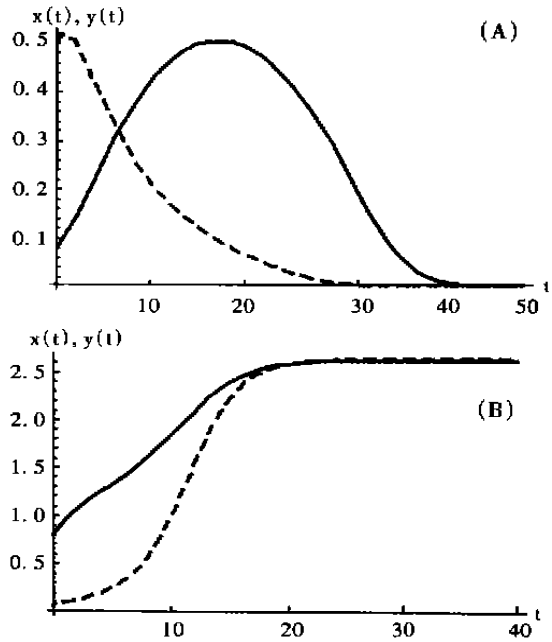
4　讨论

4.1　抗生素对单菌群的作用

由定理 2, 我们可看出抗生素的输入浓度 A^0 对栖生微生态系统的平衡具有显著影响, 如果抗生素浓度充分小, $A^0 < \frac{r_1 d}{\beta_1}$, 此时菌群的繁殖作用占优, 不会引起菌群失调, 菌群 x, y 将会达到一新的平衡; 如果抗生素浓度充分大, $A^0 > \max\{\frac{r_1 d}{\beta_1}, \frac{(r_1\beta_1 + dd_1)^2}{4d_1\beta_1^2}\}$, 此时抗生素的灭活作用占优, 菌群 x, y 将会失去平衡, x 菌群将绝灭; 如果抗生素浓度满足 $\frac{r_1 d}{\beta_1} < A^0 \leqslant \frac{(r_1\beta_1 + dd_1)^2}{4d_1\beta_1^2}$ 时, 此时既可能是菌群的繁殖作用占优, 也可能是抗生素的灭活作用占优, 具体和菌群的初始密度密切相关, 因此, 菌群 x, y 将依赖于初值既可能会产生失调, x 菌群将绝灭, 也可能达到一个或两个新的平衡。由此当我们在临床上运用抗生素去治疗细菌感染性疾病时, 必须十分注意抗生素的输入浓度和相关菌群的初始值, 否则将可能会引起新的急性菌群失调, 带来灾难性的后果。

4.2　抗生素对双菌群的作用

由定理 3, 定理 4 知, 如果抗生素的输入浓度充分大, $A^0 > \max\{\frac{Mr_1}{\beta_1}, \frac{Mr_2}{\beta_2}\}$, 那么因为此时抗生素的灭活作用占优而使得菌群 x, y 都将趋于绝灭; 反之, 如果抗生素的输入浓度充分小, $A_0 < \min\{\frac{dr_1}{\beta_1}, \frac{dd_1 r_2 + dr_1 r_3}{\beta_1 r_3 + d_1\beta_2}\}$, 那么此时菌群的繁殖作用占优, 所以 x, y 都将一致持续生存。自然地我们会问, 当抗生素的输入浓度居中, $\min\{\frac{dr_1}{\beta_1}, \frac{dd_1 r_2 + dr_1 r_3}{\beta_1 r_3 + d_1\beta_2}\} < A^0 < \max\{\frac{Mr_1}{\beta_1}, \frac{Mr_2}{\beta_2}\}$, 菌群 x, y 的变化趋势如何呢？由于维数的增加, 我们没能证明但我们利用 Mathematica 数学软件模拟了系统(2)的数值解(见图 2, 其中模型参数为: $r_1 = 0.6$, $d_1 = 0.2$, $\beta_1 = 0.3$, $r_2 = 0.5$, $r_3 = 0.15$, $d_2 = 0.3$, $\beta_2 = 0.4$, $A^0 = 0.5$, $d = 0.1$, 实线表示 x(t)的变化趋势, 虚线表示 y(t)的变化趋势), 结果说明此时也有类似定理 2 的结果, 即根据菌群初值的不同, 菌群既可能趋于绝灭, 也可能一致持续生存, 达到新的平衡。由此我们再次证实了当运用抗生素去治疗细菌感染性疾病时, 必须十分注意抗生素的输入浓度和相关菌群的初始值, 否则将可能会引起新的急性菌群失调, 带来灾难性的后果。



(A) Initial data: x(0) = 0.08, y(0) = 0.5, A(0) = 0.7　(B) Initial data: x(0) = 0.8, y(0) = 0.07, A(0) = 0.7

图 2　系统(2)的数值模拟结果

Fig 2　The numerical simulation results of the system (2)

4.3　抗生素对感染菌群的作用

抗生素的输入浓度和外籍菌群的初始密度对感染的控制具有显著影响。如果抗生素浓度过低, $A^0 < \frac{r_y d}{\beta}$, 此时外籍菌群在体内的增殖作用占优, 感染将持续发生; 如果抗生素浓度充分高, $A^0 > \max\{\frac{r_y d}{\beta}, \frac{(r_y\beta + dd_2)^2}{4d_2\beta^2}\}$, 此时抗生素对外籍菌群的灭活作用占优, 感染将最终被控制; 如果抗生素浓度 $\frac{r_y d}{\beta} < A^0 \leqslant \frac{(r_y\beta + dd_2)^2}{4d_2\beta^2}$, 那么将因外籍菌群的侵入密度高低不同而既可能是外籍菌群在体内的增殖作用占优, 也可能是抗生素对它的灭活作用占优, 此时感染的控制与否和外籍菌群的侵入密度高低密切相关。由此, 我们发现只要抗生素浓度充分大, 感染肯定会最终被控制, 但这是否就是我们寻求的最佳方案呢？换句话说, 在临床上利用抗生素治疗感染性疾病时是否剂量越大越好呢？

因为大多数抗生素对某些器官有潜在的毒性, 对人体微生态平衡也有明显的破坏作用, 所以对病人大量使用或滥用抗生素易导致病人微生态失衡, 抵抗力减弱和某些器官功能损伤, 这不仅不利于控制感染, 而且大大增加了病人医院内感染的危险性[9]；同时抗生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

素浓度过高,还可能会诱导革兰阴性菌(GNB)迅速裂解,释放大量游离型脂多糖(FLPS,即内毒素),反而可能使某些重度 GNB 感染病人的病情恶化[9];另外,相关抗生素的过度使用,还可能引发严重的细菌耐药性,致使该类菌所致感染的治疗成为临床上的难题,对感染患者的健康和生命直接构成了新的威胁[10,11]。因此我们在临床上治疗感染性疾病时,为了更合理地应用各类抗生素,必须提高病原菌的检出率,准确掌握其指征,依病原菌的初始值合理选择抗生素的输入浓度,尽可能地降低抗生素的使用量以减少其毒副作用和减缓或防止细菌耐药性的发展。

参考文献:

[1] Karl Sigmund 著,陆征一,廖进昆 译. 竞争与合作的种群动力学[J]. 生物数学学报,1999,14(5):535-548.
[2] 马知恩. 种群生态学的数学建模与研究[M]. 合肥:安徽教育出版社,1996. 168-301
[3] 俞大钺,李季伦. 微生物学[M]. 北京:科学出版社,1985. 708-715
[4] 姜成林,徐丽华. 微生物资源开发利用[M]. 北京:中国轻工业出版社,2001. 13-16.
[5] 张锦炎,冯贝叶. 常微分方程几何理论与分支问题[M]. 第 2 版. 北京:北京大学出版社,2000. 20-62.
[6] 张芷芬,李承治,郑志明,等. 向量场的分岔理论基础[M]. 北京:高等教育出版社,1997. 58-64.
[7] Hsu S B, Hubbell S P, Waltman P. Competing predators[J]. SIAM J Appl Math, 1978, 35(4): 617-625.
[8] Lakshmikantham V, Matrosov V M, Sivasundaram S. Vector lyapunov functions and stability analysis of nonlinear systems[M]. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991. 159-162
[9] 于修平. 新编基础医学问答-微生物学 寄生虫学 免疫学分册[M]. 天津:天津科学技术出版社,2001. 12-13, 32-33, 54.
[10] 张婴元. 细菌耐药趋势与抗感染治疗的若干问题[J]. 中华医学杂志,2001,81(1):2-4
[11] 孙剑刚,叶嗣颖. 现代细菌感染的变迁[J]. 中国微生态学杂志,2001,13(6):369-370.

(编辑 薛国文)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2003)15-1372-02

延长部分转流时间对紫绀型先天心脏病围手术期肾功能的影响

Effect of prolonged partial bypass time on the perioperative renal function of patients with cyanotic congenital heart disease

张建卿,王 锋,孟树萍 (河南省人民医院心外科,郑州 450003)

心脏直视术后存在不同的肾脏损害。紫绀型心脏病由于术前长期慢性缺氧及充血性心力衰竭,均较其他非紫绀型心脏病肾功能障碍为重。术后发生肾功能不全的机率及程度也较大。因此,围手术期对肾衰的预防、评估及治疗很重要。本实验拟探讨延长部分转流(Prolonged partial bypass)时间对围手术期肾功能的影响。

1 资料与方法

资料与分组:选用 2001 年 6 月至 2003 年 4 月紫绀型心脏病 40 例。男 22 例,女 18 例,平均年龄(5.71±4.23)岁,平均体质量(15.21±8.72) kg。病种:法络氏四联症 21 例,法络氏三联症 4 例,右室双出口 5 例,完全性大动脉转位 3 例(其中两例为右位心),室间隔缺损合并肺动脉高压(右向左分流主)7 例。全部病人随机分为两组,实验组延长部分转流时间至 15 min 22 例,对照组 18 例,常规体外循环(EEC),两组患者术前年龄、体质量、血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及尿微量蛋白(UTP)等各指标无明显差异($P>0.05$)。

方法:所有患者均在 ECC 下行心内直视术,实验组($n=22$)延长部分转流时间至 15 min,对照组常规 ECC,部分转流时间 3 min。各组分别于术前 1 d,手术当天及术后 1、3 d 测定血清肌酐,尿素氮及尿微量蛋白。

尿微量量蛋白测定应用 Beckman Array 全自动特定蛋白分析仪(美国 Beckman 公司),测定微量蛋白、转铁蛋白及 IgG。

统计学处理:全部数据由 SPSS7.5 统计以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组术前与术后各时间点变化采用秩和检验,两组间比较用 manne-whitney 检验。

2 结果

围手术期两组 Cr、BUN 变化:对照组手术结束时各指标均明显升高,其中 BUN 和 Cr 于术后 1 d 达到峰值,术后 3 d 尚未恢复到术前水平,实验组手术结束时仅轻微升高。术后 3 d 均已恢复术前水平,见表 1。

围手术期两组微量蛋白比较:手术结束时,两组尿微量蛋白除 IgG 外均有不同和度升高。实验组各指标较对照组为低,术后 1 d 差异最为显著,见表 2。

(下转 1376 页)

作者简介:张建卿(1969-),男,河南省郑州市人,博士研究生,主治医师,主要从事心脏大血管外科,小儿复杂先心病方面的研究,发表论文 10 余篇。电话:(0371)5580759

收稿日期:2003-05-12;修回日期:2003-06-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net