DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.08.004
第25卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 8
660 2003年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)08-0660-03

早期短程应用亚胺培南在防治大鼠烧伤后肠源性感染中的作用

蔡 黔,肖光夏,周 红,郑 江,夏培元,李建明,秦孝健 (第三军医大学附属西南医院全军烧伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨早期短程应用亚胺培南对严重烫伤大鼠肠道细菌移位的影响及其对脏器功能的保护作用。方法 治疗组采用大鼠35%~40% Ⅲ度烫伤模型,伤后立即静脉注射亚胺培南(40 mg·kg^{-1}·d^{-1}),连续2 d;同时设正常及烫伤对照组。于72 h活杀动物。留取组织及血标本,分别对血液、内脏及肠系膜淋巴结进行细菌定量培养,同时检测器官功能指标。结果 治疗组动物肠系膜淋巴结、内脏及血液中细菌移位率明显低于烫伤组($P<0.05$),且与烫伤组比较血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)水平明显下降($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 严重烧伤早期短程应用广谱高效的抗生素(亚胺培南)能明显降低细菌移位率,预防肠源性感染的发生,对脏器功能有保护作用。

关键词:烧伤;肠源性感染;广谱抗生素
中图法分类号:R630.231;R644;R978 文献标识码:A

Early and short-term use of imipenem to prevent bacterial translocation in scalded rats

CAI Qian, XIAO Guang-xia, ZHOU Hong, ZHENG Jiang, XIA Pei-yuan, LI Jian-ming, QING Xiao-jian (Institiute of Burn Research of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of early and short-term systemic administration of imipenem/cilastatin on the inhibition of bacterial translocation (BT), and the protective effect on early organ function in severely scalded rats. **Methods** Rats were subjected to a 35%-40% full-thickness scald injury of Ⅲ degree. They were randomly divided into normal control group, scalded group and treated group. In the treated group, the scalded rats were immediately administered intravenously by imipenem/cilastatin, 40 mg·kg^{-1}·d^{-1}, twice/day. At 72 h all rats were sacrificed for quantitative bacterial study of liver, kidney, lung, mesenteric lymph nodes (MLNs) and blood samples. In addition, blood samples were obtained for measurement of organ function parameters. **Results** The incidence of bacterial translocation to MLNs, viscera and blood were reduced significantly in animals treated with imipenem/cilastatin ($P<0.05$). Meanwhile, compared with those of the burns group, levels of ALT, AST, BUN in blood serum, and pulmonary myeloperoxidase (MPO) activities markedly declined in the treated group ($P<0.05$ to 0.01). **Conclusion** These data suggest that prophylactic administration of broad-spectrum antibiotics is effective to inhibit BT from the gut and to protect the organ function in earlier period of scalded rats.

Key words: burns; bacterial translocation; broad-spectrum antibiotics

严重烧伤早期易发生全身感染,有使用抗生素的指征。烧伤早期感染不同于一般感染,病原菌较复杂,包括G^-杆菌和G^+球菌,选用广谱抗生素,短程应用,对防治早期全身性感染在一些单位已见成效,是否兼有防治早期肠源性感染的作用?我们以严重烫伤大鼠为模型,试用亚胺培南(Imipenem)防治感染进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

健康雄性Wister大鼠30只,体质量190~250 g,单笼饲养1周。伤前12 h禁食,以1%戊巴比妥钠(0.4 mg/kg)腹腔麻醉,背部剃毛,并置于92 ℃水中18 s,致35%~40% TBSA Ⅲ度烫伤,伤后立即腹腔注入无菌生理盐水(0.4 ml/kg),创面涂敷碘伏,2次/d。伤后仍单笼饲养,自由进食。实验动物随机分为3组:①正常组($n=10$);②烫伤组($n=10$);③治疗组($n=10$)。治疗组于伤后即开始静脉注射亚胺培南(40 mg·kg^{-1}·d^{-1}),每天2次,连续2 d;烫伤组则注射等量生理盐水。烫伤组、治疗组于72 h处死。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 动物一般情况 观察其精神、进食及活动情况。

1.2.2 细菌学检查 ①组织细菌定量:活杀动物,严格按无菌手术要求收集肠系膜淋巴结(MLN)、肝、肺、和肾组织,称重、匀浆后进行细菌定量培养,同时用棉拭子擦拭腹腔脏器进行培养,以除外手术污染造成的假阳性;②血培养:取腔静脉血直接涂片。各脏器、血及腹腔拭子进行普通培养48 h,计算菌落数。按照国际上通用的标准,每克脏器组织菌落数>100菌落形成

基金项目:全军"九五"医疗卫生科研基金资助项目(96L042)
作者简介:蔡 黔(1965-),男,贵州省贵阳市人,博士,主治医师,主要从事烧伤感染方面的研究,现在兰州军区兰州总医院烧伤科,兰州730050,电话:(0931)8975335
收稿日期:2002-06-03;修回日期:2002-11-10

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

单位(CFU)为细菌移位阳性。计算各组细菌移位率(移位阳性动物个数/该组动物总数× 100)。

1.2.3　肺组织中髓过氧化物酶(MPO)活性测定　　参照 Caty 等[1]的方法改良而成, 放血处死动物, 迅速开胸, 取 400 ~ 600 mg 肺组织, 加入含 0.5% 十六烷基溴化胺的 50 mmol/L 磷酸钾缓冲液(pH 7.4)4 ml, 用超声细胞粉碎机(4× 5 s)制成肺组织匀浆, 离心 12 000× *g* 15 min, 取 1.0 ml 上清加 100 mmol/L 磷酸钾缓冲液 2.9 ml, 0.3% H_2O_2 0.083 ml 和 0.041 mol/L 二茴香胺 0.834 ml; 724 型分光光度计 460 nm 处测定 3 min 的吸光度变化值, 按以下公式计算每克湿肺(g)MPO 活性:

$$\text{MPO 活性} = \triangle A_{460} \times 13.5/\text{肺重量(g)}$$

$\triangle A_{460}$为反应开始后 1 ~ 3 min 的吸光度变化

1.2.4　血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平测定　　使用 Beckman CX7 自动生化分析仪测定。

1.3　统计学处理

应用 SPSS 统计软件包进行 χ^2 检验、*t* 检验及方差分析。

2　结果

2.1　各组动物一般情况

与烫伤组比较, 治疗组动物进食时间明显提前, 对外界刺激敏感, 且较活泼。

2.2　血液和内脏组织中细菌检出情况

正常组肝、肺、肾及血中均无细菌生长, 仅肠系膜淋巴结 10 只大鼠中有 1 例出现阳性; 治疗组脏器总体细菌移位率(包括肝、肺、肾及肠系膜淋巴结)较烫伤组明显降低($P< 0.05$); 与正常组细菌移位率无显著性差别($P> 0.05$)。烫伤组有 1 例血培养出现阳性, 见表 1。

表 1　血和内脏组织中细菌检出情况($n=10$)

Tab 1　Incidence of bacterial translocation to the various organs and blood 72 h after control, burn or treatment procedure ($n=10$)

Group	Bacterial translocation				Blood	Positive cases of total organs(%)
	Liver	Lung	Spleen	MLNs		
Control	0	0	0	1(1/10)	0	1/40(2.5)
Burn	2(2/10)	3(3/10)	2(2/10)	4(4/10)	1(1/10)	11/40(27.5) *
Treatment	1(1/10)	1(1/10)	0(0/10)	1(1/10)	0(0/10)	3/40(7.5)△

*: $P< 0.01$ *vs* control; △: $P< 0.05$ *vs* burn group

2.3　脏器功能指标

治疗组血清中 ALT、AST、BUN、MPO 水平较烫伤组明显降低($P< 0.05, 0.01$), 除 ALT、AST 仍明显高于正常对照组外, BUN、MPO 与正常对照组无差别。3 组动物血清中 Cr 水平无明显差异, 见表 2。

表 2　脏器功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 2　Changes of organ function parameters in control, burn and treatment groups($\bar{x} \pm s$)

	Control	Burn group	Treatment group
ALT(IU/L)	52.00 ±9.62	122.00 ±19.84 **	70.00 ±4.24 *△
AST(IU/L)	145.75 ±15.06	485.00 ±58.29 **	268.25 ±40.88 **△△
BUN(mmol/L)	8.30 ±0.39	13.68 ±0.72 **	10.33 ±1.60△
MPO(U/g)	12.32 ±1.35	38.48 ±2.45 *	20.97 ±1.86△
Cr(μmol/L)	47.25 ±3.40	48.00 ±13.83	37.25 ±6.45

*: $P< 0.05$, **: $P< 0.01$ *vs* control; △: $P< 0.05$, △△: $P< 0.01$ *vs* burn group

3　讨论

关于严重烧伤后早期是否应用抗生素尚有争议。争论的焦点在于: 必要性如何? 应用抗生素的种类? 何时用? 给药途径? 疗程多长? 等等。近年来, 随着对肠源性感染研究的深入, 认识到肠源性感染是危重患者全身感染的重要来源, 是发生 MODS 的重要环节。许多研究表明, 大面积烧伤早期常伴有肠源性细菌和(或)内毒素移位, 且其在烧伤脓毒症和 MODS 的发生、发展中可能起着重要作用。基于许多实验观察, 人们推测内毒素—细菌移位可能是烧伤患者发生难复性休克的重要原因之一, 并认为它与严重创伤后过度炎症反应及器官功能损害有着一定的内在联系[2]。

既往的研究已证实烧伤后肠源性感染的高峰是在烧伤后 6 ~ 12 h[3], 为此我们认为严重烧伤后休克期过渡不平稳有感染因素的参与。基于此, 近年来我科严重烧伤病人早期静脉使用广谱有效的抗生素, 在临床实践中证明在防治烧伤早期全身性感染是有效的。但广谱抗生素"早用早停"的策略是否兼有防治肠源性感染的作用, 目前尚缺乏直接证据和相关的实验研究支持。为此, 我们采用严重烫伤大鼠模型, 早期试用亚胺培南进行了初步实验研究。结果显示, 烫伤后大鼠各脏器出现不同程度的细菌移位, 但通过早期短程使用亚胺培南可显著减轻脏器总体细菌移位率($P< 0.05$), 阻止了肠源性感染的发生和发展。同时, 治疗组血清 ALT、AST、BUN 明显低于烫伤对照组($P< 0.05, 0.01$), 表明肝、肾功能损伤减轻。MPO 是清除中性粒细胞膜系统产生氧自由基所必需的酶之一[3], 肺组织 MPO 活性升高表明肺脏有大量中性粒细胞浸润, 伴有大量氧自由基的产生。早期使用亚胺培南能显著降低肺组织中 MPO 水平, 减少中性粒细胞浸润及氧自由基产生, 从而减轻肺组织的损害。亚胺培南(Imipenem)属于硫霉素类抗生素, 是一种新型、高效、广谱抗生素, 可杀灭绝大部分 G^+ 和 G^- 的需氧和厌氧病原菌。它的优点不仅在于它的抗菌谱较其它已研究过的抗菌素广泛, 还在于它在腹腔及各脏器中, 甚至在炎性组织中均能迅速达到革兰阴性菌抑菌浓度的峰值[4]; 早期短程使用一般不引起肠道内菌群失衡。菌体崩解释放的内毒素最少, 导致的全身炎症反应较轻[5]。

综上所述, 严重烧伤后早期短程使用广谱抗生素在不引起二重感染的前提下, 能明显降低肠道细菌移位, 保护脏器功能。但本研究是以亚胺培南为例, 其它适合不同地区、单位的广谱抗生素也可参用。

参考文献:

[1] Caty M G, Guice K S, Oldham K T, *et al*. Evidence for tumor necrosis

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

factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Ann Surg, 1990, 212(6): 694—700.
[2] Hua T C, Moochhala S M. Role of nitric oxide in hemorrhagic shock-induced bacterial translocation[J]. J Surg Res, 2000, 93(2): 247—256.
[3] Johnson T L, Wallace B H, Mareen C D, *et al*. Intraperitoneal blood exacerbates the remote inflammatory response to murine peritonitis[J]. J Trauma, 2001, 51(2): 253—259.
[4] Solomkin J S, Dellinger E P, Christou N V, *et al*. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections[J]. Ann Surg, 1990, 212(5): 581—591.
[5] Luchi M, Moorison D C, Opal S, *et al*. A comparative trial of imipenem versus ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. Urosepsis Study Group[J]. J Endotoxin Res, 2000, 6(1): 25—31.

（编辑 郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)08-0662-02

视网膜囊肿合并 PVR 的治疗

Treatment of retinal cyst combined proliferative viteoretinopathy

李世洋，王 一，陈少军，杨 红 （第三军医大学附属西南医院眼科，重庆 400038）

视网膜囊肿较少见，临床上常伴有一定程度的视网膜脱离（Retinal detechment, RD）[1]，目前国内外文献报道较少，而合并增殖性玻璃体视网膜病变（Proliferative viteoretinopathy, PVR）者则未见报道。现将我科1998年7月至2001年6月经玻璃体切除术治疗视网膜囊肿合并PVR者9例9眼情况回顾分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

我科1998年7月至2001年6月间玻璃体视网膜手术575例，其中9例诊断为视网膜囊肿合并PVR。单眼8人，双眼1人（仅手术治疗单眼）。男4例，女5例；年龄24～46岁，平均33.7岁，大于40岁2人（占22.2%），小于40岁7人（77.8%）。病史半年至6年，平均532 d。

1.2 术前眼部情况

屈光间质混浊，眼底看不清，由B超诊断为视网膜囊肿4例4眼。5例用直、间接检眼镜可见眼底，4例发现视网膜囊肿，其中2例B超证实。1例术中发现视网膜囊肿，而术前检查及B超均未发现。

1.3 手术方式及处理

全部9眼均行标准三通道玻璃体切除术，术中刺破囊肿内放液，重水压迫囊肿壁贴伏于视网膜上，并行光凝，C3F8填充。晶体切除6眼。合并环扎2眼，视网膜切开取视网膜下膜3眼，视网膜前膜剥除5眼。

术后随访7～27个月，平均13.6个月。

2 结果

2.1 视网膜囊肿特点

视网膜囊肿数目：1个4眼，2个2眼，3个2眼，6个1眼；位置：颞下象限7眼共15个（15/20, 75%），其他象限5个；大小：1.5～8 PD不等；术前仅2眼找到视网膜裂孔，7眼在术中找到视网膜裂孔。PVR：C2级6眼，C3级3眼。术中所见9例视网膜囊肿均为浆液性。

2.2 手术治疗效果

全部病例视网膜均复位，其中7眼首选玻璃体视网膜手术，2例行巩膜外环扎术失败后再行玻璃体视网膜手术。术后视力提高8眼，下降1眼，该眼为玻璃体切除术后80 d，RD复发，经环扎无效，行二次玻璃体切除术，术中证实为视网膜囊肿复发，PVRD3。

3 讨论

视网膜囊肿并非是有内皮细胞的囊肿，它是视网膜劈裂症的不同病变阶段[2,3]。视网膜囊肿表现为在视网膜表面的球形隆起。病理学检查可见视网膜外网状层与内核层之间呈囊腔状分离。一般分原发性和继发性两种。在陈旧性视网膜脱离中以继发性多见[4]。视网膜囊肿位于视网膜脱离区周边部，不波及锯齿缘，以颞下多见。本组9眼中7眼颞下有囊肿。如按囊肿数目计，共有20个囊肿，15个位于颞下，与文献报道相同[4～6]。发病年岭40岁以下多见。本组小于40岁为77.8%，云波[5]（67%）报道接近，而性别差异不大，可能与例数少有关。

对视网膜囊肿的诊断，应散瞳用直、间接检眼镜及三面镜详查眼底，屈光间质清晰者可明确诊断，而屈光间质浑浊者可用B超明确诊断[6]。B超一般表现为：在视网膜脱离光带上具有典型特征的囊样回声区。

对于有视网膜囊肿的视网膜脱离可手术治疗。主张视网膜囊肿是视网膜长期脱离的变性产物者，认为对视网膜囊肿不必做特殊处理，只要封闭裂孔，视网膜复位，囊肿可消失。认为囊肿是造成视网膜脱离原因者，主张手术中要处理囊肿，如冷

作者简介：李世洋（1964—），男，湖北省宜城市人，硕士，副主任医师，主要从事眼底病、青光眼等临床方面的研究，发表论文10篇，现在解放军第九十一医院眼科，兖州 272000。电话：(0537)3487691

收稿日期：2001-11-13；修回日期：2002-06-06

（下转665页）

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