

· 论著 ·

大黄及不同营养途径对侵袭性真菌感染的影响机制研究

陈德昌 杨兴易 赵良 林兆奋 单红卫 李文放 郭昌星

【摘要】 目的 研究大黄及不同营养途径对侵袭性真菌感染的防治作用。方法 将 1 090 例严重创伤、休克、感染等并发脓毒症的患者随机分为大黄预防组(637 例)和非大黄预防组(453 例);两组再分肠内营养、肠内外营养、肠外营养和无营养支持 4 个亚组。观察各组真菌感染的发生率。结果 大黄预防组真菌感染发生率为 3.0%;而非大黄预防组发生率为 11.5%,两组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。大黄预防组中肠内营养 337 例,并发真菌感染 3 例(占 0.9%);而非大黄预防组中肠内营养 178 例,并发真菌感染 7 例(占 3.9%),两组间比较差异有显著性($P < 0.05$)。大黄预防组中肠内外营养 179 例,并发真菌感染 2 例(占 1.1%);而非大黄预防组中肠内外营养 127 例,并发真菌感染 9 例(占 7.1%),两组间比较差异有显著性($P < 0.01$)。肠外营养和无营养支持的两组患者真菌感染的发生率差异也有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);肠外营养组真菌感染发生率高于肠内营养和肠内外营养组(P 均 < 0.05);无营养支持患者的真菌感染发生率最高(30.4%和 61.3%)。结论 大黄及肠内营养通过胃肠道机制对侵袭性真菌感染有一定的防治作用。

【关键词】 大黄; 真菌; 肠内营养; 肠道; 感染

Effects of rhubarb (大黄) and different routes of nutrition support on invasive fungal infection CHEN De-chang, YANG Xing-yi, ZHAO Liang, LIN Zhao-fen, SHAN Hong-wei, LI Wen-fang, GUO Chang-xing. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To study the effects of rhubarb (大黄) and the different routes of nutrition support on invasive fungal infection. **Methods** One thousand and ninety patients, who suffered from sepsis subsequent to trauma, shock and infection were enrolled in this study. The patients were randomly divided into two groups, 637 cases in rhubarb preventive treatment group and 453 cases in non-preventive rhubarb treatment group. They were again divided into four subgroups: enteral nutrition support, parenteral nutrition support, enteral combined parenteral nutrition support, and no nutrition support group. The incidence of invasive fungal infection was observed in those groups. **Results** The incidence of invasive fungal infection in rhubarb preventive treatment group (3.0%) was much lower than that in non-preventive rhubarb treatment group (11.5%). There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). Furthermore, fewer patients developed invasive fungal infection in enteral nutrition support and enteral combined parenteral nutrition support subgroups after preventive rhubarb treatment (0.9% and 2.1%), compared with parenteral nutrition support and no nutrition support subgroups (30.4% and 61.3%) and corresponding subgroups with non-preventive treatment of rhubarb (3.9% and 7.1%, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). In addition, the route of nutrition support also affected the incidence of invasive fungal infection. Patients in enteral nutrition support and enteral combined parenteral nutrition support subgroups had lower incidence of invasive fungal infection than in parenteral nutrition support and no nutrition support subgroups (all $P < 0.05$), and the incidence was the highest in no nutrition support subgroup. There were no significant difference between parenteral nutrition support and no nutrition support subgroups. **Conclusion** Rhubarb and enteral nutrition support have preventive effects on invasive fungal infection via gut mechanism.

【Key words】 rhubarb; fungus; enteral nutrition; gut; infection

胃肠道是人体内最大的菌库,具有下列病理生理特点:①它是体内对创伤等应激反应最为敏感且最为严重,亦是最后且最难恢复至生理稳态的器官

之一;②肠道黏膜的供血系统存在“生理缺陷”,易受各种病理因素的干扰,出现缺血、缺氧;③肠道内存在大量细菌和毒素,在肠黏膜屏障破溃的情况下,出现肠道细菌和毒素移位,导致肠源性脓毒症。念珠菌是肠道内重要的常居共生菌,在广谱抗生素大量杀灭肠道内敏感菌群的情况下,可能成为优势菌群;在肠黏膜屏障破溃的情况下,肠道可能成为全身播散性真菌病的重要“平台”。研究表明,大黄对肠黏膜屏障有较好的保护作用,能抑制肠道细菌移位,降低胃肠黏膜通透性^[1-4],但对肠道真菌播散影响的研究鲜

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30472270);上海市科技发展基金资助项目(044119750)

作者单位:200003 上海,第二军医大学长征医院急救科

作者简介:陈德昌(1963-),男(汉族),上海市人,医学博士,教授,主任医师,主要从事危重病胃肠功能衰竭的临床防治,曾获国家自然科学基金 3 项、省部级课题 5 项,获部级二等奖 3 项,发表论文 80 余篇(Email:icudcchen@yahoo.com.cn)。

见报道。本研究旨在观察大黄及不同营养途径对深部真菌感染的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料:1992 年 1 月—2002 年 12 月我院重症加强治疗病房(ICU)收治的 1 090 例患者均为严重创伤、休克、感染、外科急腹症、高危手术、化学和物理因素损伤等并发的脓毒症患者,急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分 15~35 分。脓毒症的诊断根据 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的标准^[5]和 2001 年世界脓毒症大会修订的标准^[6]。胃肠功能障碍的诊断参照文献^[7]标准。内科慢性疾病和 80 岁以上老年患者不列入本研究范畴。

1.2 课题设计:按随机原则将 1 090 例患者分成两组,其中大黄预防组 637 例,患者确诊脓毒症后给予大黄(精黄片,由上海香山中医医院大黄研究室提供,每克精黄片相当于大黄生药 4 g)治疗,剂量为 25 mg/kg,每 8 h 1 次,并在以后的治疗过程中调整剂量直至每日大便 3~4 次。非大黄预防组 453 例,以生理盐水替代大黄预防治疗。两组患者年龄、性别、疾病种类、APACHEⅡ评分和其他支持治疗方法比较差异均无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。两组又分为肠内营养、肠内外营养、肠外营养和无营养支持 4 个亚组。肠内营养:给予胃肠饮食,每日热量 $>6 276$ kJ;肠外营养:按一定配比经静脉给予脂肪乳剂、氨基酸、葡萄糖等营养要素,每日热量 $>6 276$ kJ;肠内外营养:经胃肠道和静脉给予营养支持,每日热量 $>6 276$ kJ;无营养支持:胃肠禁食,也未通过静脉给予营养要素,每日热量 $<6 276$ kJ。

1.3 资料收集:患者确诊为脓毒症,并纳入治疗研究后次日、1、2 和 3 周时,分别进行血、痰、口咽分泌物、尿、粪以及其他被怀疑体液或分泌物的培养和涂片检查。真菌感染诊断参照文献^[8]标准,达到临床诊断和确诊的病例即列入本研究。

1.4 统计学处理:计数资料用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

表 1 显示大黄及不同营养途径对危重病患者侵袭性真菌感染发生率的影响。结果表明,大黄预防组真菌感染发生率明显低于非大黄预防组,差异有显著性($P<0.05$)。大黄预防组中肠内营养者真菌感染发生率明显低于非大黄预防组中肠内营养者,差异有显著性($P<0.05$);大黄预防组中肠内外营养者真菌感染发生率明显低于非大黄预防组中肠内外营养者,差异有显著性($P<0.01$);大黄预防组中肠外营养者真菌感染发生率低于非大黄预防组中肠外营养者,但差异无显著性($P>0.05$);大黄预防组中无营养支持者真菌感染发生率低于非大黄预防组中无营养支持者,但差异无显著性($P>0.05$)。不同营养支持途径对真菌感染发生也有较大影响,无营养支持的患者真菌感染发生率最高,与其他营养途径比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);肠外营养真菌感染发生率高于肠内营养和肠内外营养(P 均 <0.05)。

3 讨论

生理情况下,肠道菌群具有下列功能^[9]:①能加工处理肠道内的残余食物,提供机体 30%的热量;②靶位效应:肠道内有 500 多种微生物,它们占据相应靶位,互相拮抗,但相辅相成,形成一个稳定的微生态环境,阻止病原微生物的定植,维持肠道菌群平衡^[10];③促进小肠绒毛生长、发育及新生血管形成。危重病患者临床应用广谱抗生素,可大量杀灭敏感菌群,肠黏膜细胞上的许多细菌结合靶位暴露出来,为致病力较强的非共生菌留下定植空间,同时大量繁殖,出现菌群失调。另外,危重病患者为预防应激性胃肠黏膜病变常使用 H_2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂,胃内 pH 值升高,当 pH 值大于 4 时,其抑菌作用减弱、消失,从口咽部下移至胃内的细菌和真菌在胃内生长、繁殖,并向小肠迁移。胃肠道是对应激反应最为敏感的器官之一,严重的应激反应可使胃肠

表 1 大黄及不同营养途径对危重病患者侵袭性真菌感染发生率的影响

Table 1 Effect of rhubarb and various routes of nutrition support on incidence of invasive fungal infection

组别	例数(例)	真菌感染发生率				合计
		肠内营养	肠内外营养	肠外营养	无营养支持	
大黄预防组	637	0.9(3/337)*	1.1(2/179)**	7.1(7/98) $\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}$	30.4(7/23) $\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}$	3.0(19/637)*
非大黄预防组	453	3.9(7/178)	7.1(9/127)	14.5(17/117) Δ^{Δ}	61.3(19/31) $\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}\Delta^{\Delta}$	11.5(52/453)

注:与非大黄预防组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组肠内营养比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta^{\Delta} P<0.01$;与本组肠内外营养比较: $\Delta^{\Delta} P<0.05$,

$\Delta^{\Delta\Delta} P<0.01$;与本组肠外营养比较: $\square P<0.05$, $\square\square P<0.01$

黏膜屏障破坏,胃肠道内细菌和真菌移位至血液、肠系膜淋巴结、肝、脾、肺等组织器官。因此,病理情况下,胃肠道可能是真菌播散至血液、腹腔、肺等内脏器官的重要“平台”。我们以前的研究和袁正强等^[11-13]的观察显示,大黄能促进胃肠道电活动和肠蠕动,清除肠内腐败物质和毒素,改善微循环,增加组织灌流量,促进胃肠道新陈代谢和肠道营养的吸收,对应激性胃肠黏膜病变伴出血有止血作用。

临床上危重病患者的救治存在一个窗口期,跨越窗口期的标志是并发严重的深部真菌感染,因为真菌感染的发生使体内病理生理过程变得更为复杂,器官功能损害更为严重,加之目前抗真菌感染的药物数量及其疗效较为有限,且有一定不良反应,从而导致病死率的明显增加。真菌感染的诊断分为 4 个层面:①带菌状态:患者有引起真菌感染的高危因素,没有真菌感染的临床症状、体征,但可从痰、尿、粪等单一标本分离到念珠菌。②拟诊:患者既有引起真菌感染的高危因素,又有真菌感染的临床症状、体征,但没有真菌感染的病理学和病原学依据。③临床诊断:患者有引起真菌感染的高危因素,且有真菌感染的临床症状、体征,从痰、尿、粪内也能培养到病原真菌。④临床确诊:患者有引起真菌感染的高危因素,且有真菌感染的临床症状、体征,同时在血液、脑脊液、腹水等无菌体液或无菌活检标本内能培养到病原真菌^[8]。研究表明,胃肠功能衰竭是深部真菌感染重要的高危因素,临床上危重病患者一旦发生胃肠功能衰竭,真菌感染的发生率将大大升高;且肠外营养对真菌感染的发生发展也有较大影响。本组资料表明,非大黄预防组肠外营养患者的真菌感染发生率较高,但给予肠内营养后,一方面真菌感染的发生率将大大降低,另一方面,这类患者即使发生了侵袭性真菌感染,配合抗真菌药物治疗后感染也较易控制,患者预后大有改善。说明胃肠道营养支持途径对侵袭性真菌感染的发生与转归有较大影响。

本研究表明,大黄预防组真菌感染的发生率显著低于非大黄预防组,其机制可能与下列因素有关:①维护肠道的微生态环境,保持正常菌群间的拮抗平衡,抑制肠道内真菌的过度生长并形成优势菌群。②保护危重病患者胃肠道功能,维持肠道“生命线”畅通,使患者处于良好的营养状态,减少真菌等二重感染的机会。本研究显示,肠内营养和肠内外营养患者真菌感染的发生率明显低于无营养支持患者,与

上述观点相吻合。③肠黏膜屏障的保护作用,阻止肠道内真菌移位。另外,营养支持途径对真菌感染的发生也有显著影响,本研究表明,肠外营养患者真菌感染发生率显著高于肠内营养,原因之一可能是肠外营养不是平衡营养,缺乏部分营养要素,例如体内谷氨酰胺池的耗竭可引起肠黏膜屏障功能破坏和免疫功能低下等^[14],结果会增加二重感染的机会;其二,胃肠道功能障碍或胃肠道处于闲置状态,容易造成肠道菌群紊乱和肠源性感染。胃肠道是危重病患者的一根重要“生命线”,它既是肠源性感染并导致全身失控性炎症反应的重要病因,又是肠源性真菌播散的重要“平台”;另外,可引起全身营养代谢障碍,继而出现自身抵抗力低下。因此,胃肠功能的维护是成功救治危重病患者的关键。

参考文献:

- 1 陈德昌,景炳文,张翔宇,等. 大黄对肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国危重病急救医学,1994,6(6):329-331.
- 2 陈德昌,姜兴禄,李红江. 大黄对危重症患者胃肠黏膜血流灌注的影响[J]. 中国急救医学,1999,19(10):581-584.
- 3 陈德昌,杨建东,景炳文,等. 大黄对大鼠肠黏膜及肠血管通透性的影响[J]. 中国危重病急救医学,1997,9(7):385-388.
- 4 张英谦,田利远,胡皓夫. 大黄对肠道细菌移位预防作用及检测方法的探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志,2001,8(3):182-184.
- 5 American college of chest physician/society of critical care medicine consensus; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med,1992,20(6):864-874.
- 6 Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med,2003,31(4):1250-1256.
- 7 陈德昌,杨兴易,李红江,等. 大黄对危重症患者胃肠道并发症的治疗研究[J]. 中华急诊医学杂志,2001,10(3):164-167.
- 8 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志,2005,7(44):554.
- 9 Gilmore M S, Ferretti J J. The thin line between gut commensal and pathogen[J]. Science,2003,299(5615):1999-2002.
- 10 Hooper L V, Midtvedt T, Gordon J I, et al. How host-microbial interactions shape the nutrient of the mammalian intestine[J]. Annu Rev Nutr,2002,22:283-307.
- 11 陈德昌,景炳文,杨建东,等. 大黄对胃肠动力学影响的基础和临床研究[J]. 中国危重病急救医学,1997,9(7):411-413.
- 12 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用[J]. 中国危重病急救医学,2000,12(2):87-90.
- 13 袁正强,陈微微,曹建林. 大黄对危重症患者胃肠功能衰竭的防治研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):530.
- 14 蔡威. 临床营养基础[M]. 上海:复旦大学出版社,2002:127-129.

(收稿日期:2006-10-12 修回日期:2007-02-26)

(本文编辑:李银平)