

讨 论

冠心病患者长期冠状动脉灌注不足会引起静息状态下左心室射血功能不良,心肌收缩力下降,心室壁张力增加,心力衰竭时因心室压力容量负荷重抑制肾素-血管紧张素-醛固酮活性,抑制心肌纤维化通过心肌平滑肌增生作为抗心肌纤维化的重塑调节。有研究显示 DHF 患者心脏中 BNP 未达足够水平,BNP 具有扩张血管,调节血管壁受体,当发生慢性心力衰竭时 BNP 水平增高,但血管壁受体下降,会对 BNP 作用产生抵抗,所以需要补充 BNP 增加血管中循环 BNP 的量。此外有研究显示 rhBNP 此种新型药物对于心力衰竭患者的血流动力学改善效果要优于硝酸甘油,它的安全性确与硝酸甘油无差别,病人耐受^[7]。但有关 rhBNP 的疗效还处于观察阶段,所以更有必要针对 DHF 患者的疗效和血流影响进行 Meta 分析。

本研究纳入文献研究结果并进行相关资料的汇总计算合并 rhBNP 效应,显示与文献参考资料相似, rhBNP 可以有效改善 DHF 冠心病患者的心力衰竭症状及血管活性物质,治疗量安全性好。研究中发现治疗组心力衰竭症状改善早期较为明显,尤其以射血分数、呼吸困难改善较为明显^[8]。此点也提示 rhBNP 具有扩张血管、抑制交感神经兴奋及排钠利尿作用,且具有持续改善血流动力学的效应,不良反应的发生较少。但还是存在一定不足,对文献类型的选择更多

的采用了广泛的检索,可能会失去一定的原始数据;纳入的病例对照模型各个药物治疗的剂量与疗程无从考证,以及观察结果无法统计,影响分析结果;在未来更多的研究中还有待于大规模样本及更长时间的投入观察进一步研究重组人脑利钠肽对于冠心病 DHF 患者的疗效评价。

参考文献

- 1 孙长喜,张成,陈书中.重组人脑利钠肽治疗 AMI 后急性左心室衰竭 23 例效果观察[J].山东医药,2008,48(23):55-56
- 2 王瑛.重组人脑利钠肽治疗老年慢性失代偿性心力衰竭对心室重构的影响[J].中国社区医师:综合版,2008,10(20):22
- 3 周志明,周玉杰,谢英,等.重组人脑利钠肽治疗失代偿性心力衰竭的临床观察[J].心肺血管病杂志,2008,27(5):261-263
- 4 魏庆民,傅向华,范卫泽,等.静脉应用重组人脑利钠肽对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后患者心室重塑和左心功能的影响[J].中国全科医学,2007,10(8):615-617
- 5 Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002,287(12):1531-1540
- 6 路小漫.新活素治疗充血性心力衰竭的临床观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(9):1980-1981
- 7 Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, an atrial natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(4):246-253

(收稿:2011-09-30)

(修回:2011-10-17)

丙氨酰-谷氨酰胺对重型颅脑损伤后肠黏膜通透性的影响作用

李 鸣 詹怀义 叶建平

摘 要 目的 探讨丙氨酰-谷氨酰胺(Ala-Gln)对重型颅脑损伤后肠黏膜通透性的影响。**方法** 将 30 名重型颅脑损伤患者随机分为 Gln 组(Ala-Gln 强化的营养支持,15 例),对照组(普通营养支持,15 例),观察伤后 1、3、5、7 天尿中乳果糖排泄率、血二胺氧化酶(DAO)和 D-乳酸的变化。**结果** 伤后 1 天 Gln 组较对照组乳果糖排泄率、DAO 降低不明显($P=0.200$),伤后 3、5、7 天 Gln 组乳果糖排泄率、DAO、D-乳酸较对照组明显降低($P<0.05$)。**结论** 丙氨酰-谷氨酰胺对重型颅脑损伤后早期肠黏膜损害有一定的保护作用。

关键词 重型颅脑损伤 丙氨酰-谷氨酰胺 肠黏膜

Effects of Alanyl-glutamine(Ala-Gln) on Intestinal Mucosa Barrier Permeability After Severe Brain Injury. Li Ming, Zhan Huaiyi, Ye Jianping. Neurosurgery Department of 81st Hospital of P. L. A., Jiangsu 210002, China

作者单位:210002 南京,中国人民解放军第八一医院神经外科

Abstract Objective To investigate the effect of Ala – Gln on intestinal mucosa permeability after severe brain injury. **Methods** 30 patients with severe brain injury were randomized into Gln group(nutrition supported treatment enriched with Ala – Glu,15 cases) and control group(nutrition supported treatment only,15 cases). The alterations of urine excreted rate of lactulose and serum levels of DAO and D – lactate on day 1,3,5,7 after brain injury were observed. **Results** Compared with control group, the urine excreted rate of lactulose and serum level of DAO in Gln group on day 1 after brain injury were slightly reduced ($P = 0.200$), while all three indexes were significantly reduced on day 3,5,7 ($P < 0.05$). **Conclusion** Ala – Glu probably has protective effects on early intestinal mucosa barrier damage after severe brain injury.

Key words Severe brain injury; Ala – Glu; Intestinal mucosa

重型颅脑损伤患者常发生肠黏膜屏障功能障碍,内毒素移位,进而引发全身炎症反应综合征,对患者的预后产生十分不利的影响。谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是机体内的一种非必需氨基酸,但对肠道而言是一种代谢必需氨基酸。许多应激实验已证实,Gln 对应激后肠黏膜屏障有保护作用,本研究以重型颅脑损伤患者为研究对象,应用 Gln 加强的营养支持,观察其对肠黏膜屏障通透性的影响,为临床治疗重型颅脑损伤后胃肠功能紊乱提供理论依据。

材料与方法

1. 研究对象:随机选取笔者医院 2010 年 1 月 ~ 2011 年 3 月间收治的重型颅脑损伤患者 30 例,随机分为两组,每组 15 例,分别接受谷氨酰胺增强的营养支持 (Gln 组) 和普通营养支持 (对照组)。Gln 组男性 9 例,女性 6 例。患者年龄 19 ~ 58 岁,平均年龄 34.3 ± 6.7 岁。对照组男性 10 例,女性 5 例,年龄 21 ~ 56 岁,平均年龄 35.2 ± 6.3 岁。为尽量排除非颅脑损伤因素对实验指标的影响,所有入选病例均依据下列纳入和排除标准。纳入标准:①年龄 > 18 岁;②GCS 评分 5 ~ 8 分;③患者生存时间超过 2 周。排除标准:①脑外伤合并有重要脏器损伤;②既往有消化道出血等严重器官功能障碍,治疗过程中因消化道出血而停用肠内营养支持;③入院前已有感染征象。两组在性别、年龄、GCS 评分等临床资料方面均无明显的统计学差异。

2. 营养支持方法:根据身高、体重、年龄、性别,用 Harris – Benedict 公式推算静息代谢消耗 (resting metabolic expenditure, RME),再根据每天晨 8 时患者的 GCS 评分、心率 (HR)、伤后天数 (DSI),用 Clifton 公式计算每天的热能需要量:GCS 评分 ≤ 7 分时, $RME (\%) = 152 - 14 (GCS) + 0.4 (HR) + 7 (DSI)$, GCS 评分 > 8 分时, $RME (\%) = 90 - 3 (GCS) + 0.9 (HR)$ 。入院后立即置鼻肠管,采用输液泵持续均匀滴注的鼻饲方法。肠内营养制剂采用能全力 (无锡纽迪希亚制药有限公司) 以总热量的 1/4 开始,每日以 1/4 递增逐渐过渡到全量,不足部分由静脉营养补充,采用糖脂双能源供热,脂肪来源为 20% 的英脱利匹特,非蛋白热量与氮之比为 150:1。对照组病例均采用上述营养支持方法,Gln 组营养支持方法同对照组,但入院当日即静脉给予丙氨酰 – 谷氨酰胺 (哈尔滨三联药业有限公司),用量为 $0.4g / (kg \cdot d)$ 。

3. 检测指标:两组患者分别在伤后 1、3、5、7 天各测定 1 次乳果糖排泄率、血浆 DAO 和 D – 乳酸浓度。(1)乳果糖排泄率的测定:受检患者测试前日 22:00 起禁食,测试日晨 8:00 排空膀胱后,胃管内注入含乳果糖 10g 的溶液 150ml,收集随后 6h 的尿液,HPLC 检测 (带脉冲电化学检测器的高压液相离子色谱仪,美国 DIONEX 公司) 尿中乳果糖的含量,计算出乳果糖的排泄率。(2)血浆 DAO 和 D – 乳酸浓度的测定:检测当日抽取外周血,采用双抗体夹心法测定血浆中 DAO、D – 乳酸水平 (厦门慧嘉生物科技公司提供试剂盒)。

4. 统计学方法:结果用采用 SPSS 11.0 进行数据分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,统计学分析用 ANOVA 方差分析, Dunnett T3 post hoc 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 乳果糖排泄率:伤后第 1 天的乳果糖排泄率,Gln 组与对照组相比无统计学意义,伤后第 3 天,Gln 组与对照组相比有明显下降,二者有统计学意义 ($P < 0.05$)。到第 5、7 天,Gln 组乳果糖排泄率下降更为显著,二者有显著差异 ($P < 0.01$)。

2. 二胺氧化酶:伤后第 1 天,Gln 组的 DAO 值与对照组相比稍有下降,但无统计学意义,伤后第 3 天开始,Gln 组 DAO 值与对照组相比明显下降,二者有显著差异 ($P < 0.01$)。

3. D – 乳酸:伤后第 1 天,Gln 组的 D – 乳酸值较对照组明显下降 ($P < 0.05$),伤后第 3 天开始,Gln 组 D – 乳酸值与对照组相比显著下降 ($P < 0.01$)。

表 1 两组病人伤后乳果糖排泄率、DAO、D – 乳酸和血浆内毒素水平

组别	天数(n)	乳果糖排泄率 (%)	DAO (U/ml)	D – 乳酸 ($\mu g/L$)
对照组	1	0.39 ± 0.05	0.26 ± 0.03	0.39 ± 0.12
对照组	3	0.63 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.45 ± 0.08
对照组	5	0.61 ± 0.09	0.39 ± 0.08	0.47 ± 0.09
对照组	7	0.59 ± 0.03	0.30 ± 0.09	0.42 ± 0.11
Gln 组	1	0.40 ± 0.07	0.22 ± 0.06	$0.18 \pm 0.05^{\diamond}$
Gln 组	3	$0.45 \pm 0.02^{\diamond}$	$0.16 \pm 0.05^{\Delta}$	$0.12 \pm 0.03^{\Delta}$
Gln 组	5	$0.41 \pm 0.07^{\Delta}$	$0.18 \pm 0.04^{\Delta}$	$0.09 \pm 0.02^{\Delta}$
Gln 组	7	$0.29 \pm 0.11^{\Delta}$	$0.11 \pm 0.06^{\Delta}$	$0.10 \pm 0.04^{\Delta}$

与对照组相比, $^{\diamond} P < 0.05$, $^{\Delta} P < 0.01$

讨 论

重型颅脑损伤对机体来说是一种严重的应激状态,为了保护心肺等重要器官,全身血液重新分配,胃肠道血流明显减少,肠道黏膜出现缺血缺氧,引起肠黏膜结构和肠道通透性改变、肠屏障功能损害以及细菌移位,可能引起全身炎症反应综合征,导致多器官功能障碍综合征,加重机体功能紊乱^[1,2]。本研究对重型颅脑损伤患者给予丙氨酰-谷氨酰胺加强的营养支持,以乳果糖排泄率、DAO 和 D-乳酸浓度作为检测指标,观察其对肠黏膜屏障功能的影响。

尿乳果糖/甘露醇比值、二胺氧化酶和 D-乳酸是目前较为公认的评价肠黏膜屏障功能的指标^[3,4]。重型颅脑损伤患者在救治过程中均使用较多量的甘露醇控制脑水肿,尿液中甘露醇浓度较高,而且受甘露醇输入量变化比较大。如果仍然采用尿中乳果糖/甘露醇比值来反映肠黏膜通透性,误差极大,因此本研究仅以乳果糖排泄率作为肠黏膜屏障功能检测指标。二胺氧化酶是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶。该酶在小肠黏膜上层绒毛中含量高、活性也强,在其他组织中则含量少、活性低。肠黏膜上皮细胞受损、坏死后该酶释放入血,因而可通过测定其在外周血中变化来反映肠黏膜状态。人体内的 D-乳酸主要是由胃肠道细菌发酵产生,正常情况下很少被吸收,并且哺乳动物不具备将其快速降解的酶系统。当肠屏障受损时,肠道中细菌产生的大量 D-乳酸通过受损的肠黏膜经局部循环进入血液,故监测血中 D-乳酸水平可及时反映肠黏膜损害程度。

谷氨酰胺是人体内最丰富的游离氨基酸,占血浆游离氨基酸总量的 20%。肠道是谷氨酰胺最主要的消耗器官。谷氨酰胺可在肠道局部减轻炎症反应、减少炎症介质的合成释放,为肠黏膜提供能量,维护肠屏障功能,减少生物活性物质进入循环,防止细菌移位和肠道毒素入血^[5-7]。谷氨酰胺单体在溶液中不稳定,形成对人体有害的焦谷氨酸和氨。导致谷氨酰

胺在临床应用困难的另一原因是溶解度低,20℃ 时谷氨酰胺单体在水中的溶解度为 35g/L,为降低谷氨酰胺形成焦谷氨酸和氨的危险性,临床应用谷氨酰胺时浓度不超过 1.5%,而提供生理剂量的谷氨酰胺会增加机体水负荷,会加重脑损伤患者脑水肿。丙氨酰-谷氨酰胺是一种常用的人工合成的含谷氨酰胺二肽,其纯度可达 100%,20℃ 时丙氨酰谷氨酰胺在水中溶解度是 586g/L,性质稳定,加入到氨基酸中不影响谷氨酰胺二肽的稳定性。因此本研究选用丙氨酰-谷氨酰胺加强的营养支持来观察其对肠黏膜屏障功能的影响。本研究发现,给予丙氨酰-谷氨酰胺加强的营养支持的脑损伤患者较普通营养支持患者,其尿乳果糖排泄率、二胺氧化酶和 D-乳酸浓度都有明显下降,提示丙氨酰-谷氨酰胺对重型颅脑损伤后早期患者肠黏膜屏障损害可能有保护作用,可以减轻肠黏膜屏障损害引发的全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,改善患者的预后。

参考文献

- 1 Vega D, Badami CD, Caputo FJ, *et al.* The influence of the type of resuscitation fluid on gut injury and distant organ injury in a rat model of trauma/hemorrhagic shock[J]. J Trauma, 2008, 65(2): 409-414
- 2 Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, *et al.* Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis[J]. Ann Surg, 2009, 250(5): 712-719
- 3 Meddings J. The significance of the gut barrier disease[J]. Gut, 2008, 57(4): 438-440
- 4 Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection; bench to bedside[J]. Gastroenterol, 2008, 135(1): 41-60
- 5 Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, *et al.* Glutamine attenuates acute lung injury by inhibition of high mobility group box protein expression during sepsis[J]. Br J Nutr, 2010, 103(6): 890-898
- 6 Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(1): 58-64
- 7 Larson SD, Li J, Chung DH, *et al.* Molecular mechanisms contributing to glutamine mediated intestinal cell survival[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293(6): 1262-1271

(收稿:2011-03-30)

(修回:2011-04-07)