

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 017

丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性和血浆二胺氧化酶的研究

邓 明, 李国亮, 童 端, 袁海涛, 肖小华, 邱 方[△]

(湖北省武汉市东西湖区人民医院外三科 430040)

摘 要:目的 探讨丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶的影响。**方法** 选择 2014 年 9 月至 2016 年 3 月该院重症监护室收治的 78 例重型颅脑损伤患者, 根据患者接诊时间进行编号后将单双号分成 2 组, 均采取综合治疗, 39 例单号患者为对照组, 接受普通营养支持, 39 例双号患者为观察组, 同时给予丙氨酰谷氨酰胺增强营养支持, 比较 2 组患者的治疗效果。**结果** 治疗后观察组患者营养代谢指标血清清蛋白 (ALB) 为 (37.78 ± 4.20) g/L、转铁蛋白 (TRF) 为 (2.38 ± 0.36) g/L、前清蛋白 (PA) 为 (0.48 ± 0.04) g/L 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($t=7.70, 7.48, 6.80, P<0.05$); 且与对照组比较, 差异有统计学意义 ($t=7.03, 6.87, 6.30, P<0.05$)。治疗后观察组患者免疫球蛋白 A (IgA) (2.79 ± 0.36) g/L、免疫球蛋白 G (IgG) (13.76 ± 1.64) g/L、免疫球蛋白 M (IgM) (2.28 ± 0.42) g/L 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($t=7.43, 7.30, 7.04, P<0.05$); 且与对照组比较, 差异有统计学意义 ($t=6.60, 6.81, 6.30, P<0.05$)。与对照组比较, 观察组患者治疗后第 3、7 天时乳果糖排泄率 $[(0.25 \pm 0.05)\%, (0.18 \pm 0.06)\%]$ 明显降低 ($t=6.56, 6.81, P<0.05$); 治疗后第 3、7 天时血浆二胺氧化酶 (DAO) $[(2.92 \pm 0.25), (1.57 \pm 0.18)]$ U/mL 明显降低 ($t=7.20, 6.92, P<0.05$); 治疗后第 1、3、7 天时 D-乳酸 $[(0.19 \pm 0.04), (0.15 \pm 0.05), (0.09 \pm 0.06)]$ μ g/L 均明显降低 ($t=7.52, 8.02, 8.29, P<0.05$); 治疗后第 3、7 天时间内毒素 (LPS) $[(0.27 \pm 0.06), (0.16 \pm 0.03)]$ U/L 明显降低 ($t=6.88, 7.20, P<0.05$)。**结论** 丙氨酰谷氨酰胺用于重症颅脑损伤患者能纠正营养代谢障碍, 改善患者营养状况, 保护肠道黏膜屏障功能, 提高机体免疫力。

关键词: 丙氨酰谷氨酰胺; 重型颅脑损伤; 肠黏膜通透性

中图法分类号: R641

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)04-0485-04

Effect of glutamine on intestinal permeability and plasma level of two amine oxidase in patients with severe traumatic brain injury

DENG Ming, LI Guoliang, TONG Duan, YUAN Haitao, XIAO Xiaohua, DI Fang[△]

(Department of Surgery III, Dongxihu District People's Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430040, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of glutamine on intestinal permeability and plasma level of two amine oxidase in patients with severe traumatic brain injury. **Methods** A total of 78 patients with severe brain injury in our hospital intensive care unit from September 2014 to March 2016 were selected into clinical research, they were divided into two groups according to the single number of reception time number, all take comprehensive treatment, 39 cases with a single number as the control group, they were given general nutrition support, 39 cases of double number as the observation group were given glutamine enhanced, analyze the difference of curative effect. **Results** The nutritional and metabolic indexes after treatment of the observation group were ALB (37.78 ± 4.20) g/L, TRF (2.38 ± 0.36) g/L, PA (0.48 ± 0.04) g/L and were significantly increased ($t=7.70, 7.48, 6.80, P<0.05$); there were significant differences compared with the control group ($t=7.03, 6.87, 6.30, P<0.05$). After treatment the levels of IgA (2.79 ± 0.36) g/L, IgG (13.76 ± 1.64) g/L, IgM (2.28 ± 0.42) g/L of the observation group significantly increased than those before treatment ($t=7.43, 7.30, 7.04, P<0.05$); And there was significant difference compared with those in the control group ($t=6.60, 6.81, 6.30, P<0.05$). Compared with the control group, the rate of milk fructose excretion 3 d $[(0.25 \pm 0.05)\%]$ and 7 d $[(0.18 \pm 0.06)\%]$ in the observation group significantly reduced ($t=6.56, 6.81, P<0.05$), DAO of 3 d and 7 d $[(2.92 \pm 0.25), (1.57 \pm 0.18)]$ U/mL significantly reduced ($t=7.20, 6.92, P<0.05$), D-lactic acid at 1, 3, 7 d were $[(0.19 \pm 0.04), (0.15 \pm 0.05), (0.09 \pm 0.06)]$ μ g/L, LPS at 3 d $[(0.27 \pm 0.06)]$ U/mL, 7 d

(0.16 ± 0.03)U/mL] significantly reduced($t=7.52,8.02,8.29,P<0.05$),the above indexes significantly reduced than those in the control group($t=6.88,7.20,P<0.05$). **Conclusion** Using of glutamine in patients with severe brain injury can correct nutritional and metabolic disorders,improve the nutritional status of patients,protect the intestinal mucosal barrier function,improve the body immunity,can provide the reference for clinical application and use for reference.

Key words:glutamine; severe brain injury; intestinal permeability

重型颅脑损伤患者多处于高代谢、高分解、高反应的应激状态,因机体能耗增加,组织分解代谢增强,导致对丙氨酰谷氨酰胺消耗增加,使机体处于负氮平衡,且肠黏膜屏障和免疫系统受损,引发细菌和内毒素(LPS)移位,影响患者预后^[1-2]。早期肠内营养可保护患者肠道结构和功能,有利于内脏组织细胞复苏,并降低创伤后机体代谢,对促进患者康复、减少术后并发症的发生有重要的意义^[3]。现探讨丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜屏障功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月至 2016 年 3 月该院重症监护室收治的 78 例重型颅脑损伤患者,均于伤后 6 h 内入院且入院时昏迷,经颅脑 CT 检查证实,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为 5~8 分,生存时间大于 2 周。排除脑外伤合并重要脏器损伤者,严重消化道出血者,合并腹部损伤者,伴有免疫缺陷疾病者,伴糖尿病或其他影响代谢的内分泌疾病者,入院时有感染征象者,已使用其他含有谷氨酰胺制剂者,精神状态欠佳而不能合作者等。根据患者接诊时间进行编号,将单双号分成 2 组。39 例单号为对照组,男 28 例,女 11 例,年龄 19~64 岁,平均年龄(40.27 ± 4.65)岁,损伤类型为弥漫性脑轴索损伤 16 例,硬膜下血肿 13 例,硬膜外血肿 10 例。39 例双号为观察组,男 30 例,女 9 例,年龄 21~65 岁,平均年龄(38.75 ± 3.76)岁,损伤类型为弥漫性脑轴索损伤 17 例,硬膜下血肿 13 例,硬膜外血肿 9 例。本研究符合院内人体试验委员会制定的伦理学标准,患者及家属了解研究内容并签署临床知情同意书。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 患者入院后立即开展外科手术治疗或相关抢救措施,包括甘露醇脱水降颅压、亚低温治疗、气管切开行呼吸机辅助通气、维持水电解质平衡、抗感染等治疗。2 组患者均采用鼻空肠管进行营养支持,根据其身高、体质量、性别、年龄使用 Harris-Benedict 公式推算静息代谢消耗,结合 GCS 评分、心率、伤后时间等计算每日热能需要量。对照组给予普通营养支持,并适当补充水、维生素、微量元素及电解质,观察组患者给予丙氨酰谷氨酰胺增强营养支持,即在对照组营养支持的基础上,加用丙氨酰谷氨酰胺,剂量为 $0.4\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以输液泵 24 h 匀速输注。

1.3 评价指标 (1)于伤后 1、3、7 d 时测定乳果糖排泄率,血浆二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸及 LPS 水平。检测方法:受检者前日 22:00 禁食,于检查当日晨 8:00 排空膀胱内容物后向胃管内注入乳糖溶液(10 g)150 mL,收集其 6 h 内尿液,使用高效液相色谱法测定尿中乳果糖水平,并计算乳果糖排泄率。于检查当日抽取患者外周静脉血 5 mL,采用双抗体夹心法测定血浆 DAO 和 D-乳酸水平;采用鲎试剂法测定血浆 LPS 水平。(2)治疗前后采用免疫比浊法检测营养代谢指标,包括血清清蛋白(ALB)、转铁蛋白(TRF)、前清蛋白(PA);使用速率散射比浊法测定免疫球蛋白水平,包括免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后营养代谢指标结果比较 治疗后观察组患者 ALB[(37.78 ± 4.20)g/L]、TRF[(2.38 ± 0.36)g/L]、PA[(0.48 ± 0.04)g/L]与治疗前比较,均明显增加($t=7.70,7.48,6.80,P<0.05$);且与对照组比较,差异有统计学意义($t=7.03,6.87,6.30,P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后营养代谢指标结果比较($\bar{x}\pm s,\text{g/L}$)					
组别	例数(n)	时间	ALB	TRF	PA
对照组	39	治疗前	25.23 ± 3.42	1.70 ± 0.30	0.17 ± 0.03
		治疗后	30.76 ± 4.23	2.03 ± 0.33	0.30 ± 0.03
观察组	39	治疗前	26.20 ± 3.43	1.67 ± 0.27	0.20 ± 0.02
		治疗后	37.78 ± 4.20	2.38 ± 0.36	0.48 ± 0.04

2.2 2 组患者肠黏膜通透性指标结果比较 与对照组比较,观察组患者治疗后第 3、7 天时乳果糖排泄率[(0.25 ± 0.05)%、(0.18 ± 0.06)%]明显降低($t=6.56,6.81,P<0.05$);治疗后第 3、7 天时 DAO[(2.92 ± 0.25)、(1.57 ± 0.18)U/mL]明显降低($t=7.20,6.92,P<0.05$);治疗后第 1、3、7 天时 D-乳酸[(0.19 ± 0.04)、(0.15 ± 0.05)、(0.09 ± 0.06) $\mu\text{g/L}$]均明显降低($t=7.52,8.02,8.29,P<0.05$);治疗后第 3、7 天时 LPS[(0.27 ± 0.06)、(0.16 ± 0.03)U/L]

明显降低($t=6.88,7.20,P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者肠黏膜通透性指标结果比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	检测指标	治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 7 天
对照组	乳果糖排泄率(%)	0.51±0.03	0.40±0.05	0.31±0.05
观察组		0.49±0.04	0.25±0.05	0.18±0.06
对照组	DAO(U/mL)	3.84±0.32	3.64±0.26	3.02±0.20
观察组		3.73±0.41	2.92±0.25	1.57±0.18
对照组	D-乳酸(μg/L)	0.40±0.03	0.42±0.05	0.38±0.05
观察组		0.19±0.04	0.15±0.05	0.09±0.06
对照组	LPS(U/L)	0.15±0.03	0.44±0.05	0.33±0.06
观察组		0.14±0.04	0.27±0.06	0.16±0.03

2.3 2 组患者治疗前后免疫球蛋白水平结果比较
治疗后观察组患者 IgA[(2.79±0.36)g/L]、IgG[(13.76±1.64)g/L]、IgM[(2.28±0.42)g/L]与治疗前比较,均明显增加($t=7.43,7.30,7.04,P<0.05$);且与对照组比较,差异有统计学意义($t=6.60,6.81,6.30,P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后免疫球蛋白水平结果比较($\bar{x}\pm s$,g/L)					
组别	例数(<i>n</i>)	时间	IgA	IgG	IgM
对照组	39	治疗前	1.68±0.26	8.84±1.37	1.30±0.33
		治疗后	2.11±0.31	10.78±1.53	1.74±0.35
观察组	39	治疗前	1.70±0.29	8.61±1.55	1.23±0.29
		治疗后	2.79±0.36	13.76±1.64	2.28±0.42

3 讨 论

重型颅脑损伤是一种强烈的应激状态,患者因肠道黏膜结构和通透性改变,易发生肠黏膜屏障功能障碍及 LPS 移位,引发全身炎症反应综合征,导致机体功能紊乱,预后不良^[4]。营养治疗是重型颅脑损伤患者临床治疗的重要部分,可促进术后恢复,减少相关并发症的发生^[5]。丙氨酰谷氨酰胺虽不是人体必需的氨基酸,但却是肠道代谢的必需氨基酸和唯一能量来源,为修复受损肠道提供营养支持,在创伤等应激状态下其消耗增加从而影响患者预后^[6]。临床实验已经证实,丙氨酰谷氨酰胺对应激后的肠黏膜屏障功能有较好的保护作用,肠道作为丙氨酰谷氨酰胺的主要消耗器官,为肠黏膜提供能量,维持其屏障功能,防止肠道毒素进入血液及细菌移位^[7]。

重型颅脑损伤患者病情较严重,营养治疗作为其临床治疗的重要组成,对促进患者康复、减少术后并发症的发生有着重要的意义。丙氨酰谷氨酰胺是一种人工合成的含谷氨酰胺二肽,在水中易溶解且性质稳定,其可加强营养支持,对肠黏膜屏障功能有积极的作用,是目前进行营养治疗的热点,已被大部分临床医师认可^[8]。本研究结果显示,治疗后观察组患者 ALB、TRF、PA 与治疗前比较均明显增加;且与对照

组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明丙氨酰谷氨酰胺用于重型颅脑损伤能改善患者营养状态。治疗后观察组患者 IgA、IgG、IgM 与治疗前比较均明显增加;且与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明丙氨酰谷氨酰胺强化营养通过提供外源性谷氨酰胺,为淋巴细胞合成提供充足的物质基础,同时能增强、活化 T 细胞抗氧化作用,减少细胞凋亡从而改善免疫功能^[9]。

本研究结果表明,观察组患者治疗后第 3、7 天乳果糖排泄率、DAO、LPS 及治疗后第 1、3、7 天 D-乳酸与对照组比较,均明显降低($P<0.05$)。乳果糖排泄率、DAO、LPS、D-乳酸是临床公认的评价肠黏膜屏障功能的重要指标,其中乳果糖排泄率可反映肠道黏膜通透性;DAO 是肠黏膜上皮绒毛细胞胞质中有高度活性的细胞内酶,其活性变化可反映肠黏膜上皮细胞的受损和修复情况,当肠黏膜细胞受损或坏死时释放入血液,因此可通过测定外周血水平变化,评价肠黏膜状况^[10];D-乳酸是由肠道细菌发酵产生,一旦肠道屏障功能受损,则肠道中细菌会产生大量 D-乳酸并通过受损肠黏膜进入血液循环,其可反映肠黏膜的损伤程度。

综上所述,丙氨酰谷氨酰胺用于重症颅脑损伤患者能纠正营养代谢障碍,改善患者营养状况,保护肠道黏膜屏障功能,提高机体免疫力,为临床应用提供参考和借鉴。

参考文献

[1] 赵永华,杨开敏,贾秀艳,等.丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶水平的影响[J].中国全科医学,2014,17(2):214-216.

[2] 郭晓明,刘文科.醒脑静注射液对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(8):2114-2115.

[3] 李鸣,詹怀义,叶建平.丙氨酰-谷氨酰胺对重型颅脑损伤后肠黏膜屏障损害的保护作用[J].中国现代医学杂志,2013,23(33):107-109.

[4] 金梅,玄丽霞,裴元元,等.添加谷氨酰胺肠内营养对重型颅脑损伤患者的生化指标影响[J].卫生研究,2013,42(2):313-314.

[5] 裴婷娜.强化谷氨酰胺营养支持对老年危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响[J].中国药业,2016,25(9):41-45.

[6] 何多奇,张西强,云慧斌,等.谷氨酰胺强化鼻空肠管营养对老年重症颅脑损伤患者肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(5):785-788.

[7] 韩海燕.丙氨酰-谷氨酰胺对危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(18):1607-1609.

[8] 刘洋,谢丹,李青,等.丙氨酰谷氨酰胺对重型颅脑损伤患者的肠保护作用[J].临床合理用药,2013,6(24):47-48.

[9] 赵艳茹,周钰,刘波,等.谷氨酰胺强化营(下转第 491 页)

相互补充,Meta 分析显示在肺癌纵膈淋巴结分期中,EBUS-TBNA 联合 EUS-FNA 基本能完成对纵膈淋巴结所有区域的活检。免疫组化技术是纵膈恶性肿瘤确诊分型的重要手段与依据,在晚期肺癌患者指导肺癌诊治策略时,应充分考虑小样本的病理组织类型的不确切性,尽量明确分子病理诊断,EUS-FNA 联合免疫组化技术可提高肿瘤诊断的准确性,优化治疗方案,改善患者预后。

参考文献

[1] KIMBRELL Z,GUSTAFSON S,HUANG M,et al. Sub-classification of non-small cell lung cancer by cytologic sampling;a logical approach with selective use of immunocytochemistry[J]. Acta Cytol,2012,56(4):419-424.

[2] SRINIVASAN R,BHUTANI M S,THOSANI N,et al. Clinical impact of EUS-FNA of mediastinal lymph nodes in patients with known or suspected lung cancer or mediastinal lymph nodes of unknown etiology[J]. J Gastrointestin Liver Dis,2012,21(2):145-152.

[3] HAN C Q,LIN R,ZHANG Q,et al. Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of mass lesions[J]. Exp Ther Med,2016,12(2):1085-1092.

[4] REDONDO-CEREZO E, MART-NEZ-CARA G, ESQUIVIAS J,et al. Endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration versus PET-CT in undiagnosed mediastinal and upper abdominal lymphadenopathy: a comparative clinical study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015,27(4):455-459.

[5] TRAVIS W D,BRAMBILLA E,NOGUCHI M,et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma;executive summary[J]. Proc Am Thorac Soc,2011,8(5):381-385.

[6] STEINFORT D P,RUSSELL P A,TSUI A,et al. Inter-observer agreement in determining non-small cell lung cancer subtype in specimens acquired by EBUS-TBNA [J]. Eur Respir J,2012,40(3):699-705.

[7] NAVANI N,BROWN J M,NANKIVELL M,et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer;a multicenter study of 774

patients[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,185(12):1316-2132.

[8] NODA Y,FUJITA N,KOBAYASHI G,et al. Diagnostic efficacy of the cell block method in comparison with smear cytology of tissue samples obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. J Gastroenterol,2010,45(8):868-875.

[9] ARGON A,NART D,VERAL A. The value of cytokeratin 5/6,p63 and thyroid transcription factor-1 in adenocarcinoma,squamous cell carcinoma and Non-Small-Cell lung cancer of the lung[J]. Turk Patoloji Derg,2015,31(2):81-88.

[10] WARTH A,MULEY T,HERPEL E,et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies[J]. Histopathology,2012,61(6):1017-1025.

[11] AO M H,ZHANG H,SAKOWSKI L,et al. The utility of a novel triple marker(combination of TTF1,napsin A, and p40) in the subclassification of non-small cell lung cancer[J]. Hum Pathol,2014,45(5):926-934.

[12] PELOSI G,ROSSI G,BIANCHI F A,et al. Immunohistochemistry by means of widely Agreed-Upon markers(cytokeratins 5/6 and 7,p63,thyroid transcription factor-1, and vimentin) on small biopsies of non-small cell lung cancer effectively parallels the corresponding profiling and eventual diagnoses on surgical specimens[J]. J Thoracic Oncol,2011,6(6):1039-1049.

[13] ZHAO W,WANG H,PENG Y,et al. Δ Np63,CK5/6,TTF-1 and napsin A, a reliable panel to subtype non-small cell lung cancer in biopsy specimens[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(7):4247-4253.

[14] TRAVIS WD, BRAMBILLA E, BURKE A P, et al. WHO classification of tumours of the lung,pleura,thymus and heart [M]. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer,2015:9-96.

[15] 张莉萍,侯立坤,谢惠康,等. p63、p40、CK5/6 在小细胞肺癌中的表达及其意义[J]. 中华病理学杂志,2015,44(9):644-647.

[16] 张宝燕,李向红,崔海宏. CD56、嗜铬蛋白 A 和突触素在小细胞肺癌中的表达及其临床诊断价值[J]. 诊断病理学杂志,2009,16(5):340-342.

(收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-10-18)

(上接第 487 页)

养支持对老年胃肠手术后免疫功能及肠黏膜通透性的作用[J]. 实用医学杂志,2012,28(23):3953-3955.

[10] 王海燕,武丽萍,杨秀芬,等. 谷氨酰胺强化的肠内营养在

重症颅脑损伤患者中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(9):945-947.

(收稿日期:2017-07-07 修回日期:2017-08-11)