维普资讯 http://www.cqvip.com

· 论著 ·

早期谷氨酰胺强化肠外营养对危重病患者体内热休克蛋白 70 的影响

张铮 秦海东 倪海滨 徐英 吴海荣 程惠 王书奎

【摘要】 **目的** 探讨早期给予谷氨酰胺(Gln)强化肠外营养对危重病患者脏器功能的影响及其与预后的关系。**方法** 选择本院急诊及神经外科重症加强治疗病房(NICU)收治的 44 例危重病患者,按随机原则分为常规治疗组和 Gln 治疗组,每组 22 例。两组患者均行肠内、外营养,同时 Gln 治疗组静脉注射 Gln 0.4 g·kg^{-1}·d^{-1},连用 7 d;观察两组患者治疗前后体内热休克蛋白 70(HSP70)、Gln 含量,机械通气时间、入住 ICU 时间及肝、肾功能不全的发生率。**结果** 常规治疗组和 Gln 治疗组治疗前 Gln、HSP70 水平差异无显著性(P 均>0.05);常规治疗组治疗后 Gln、HSP70 水平较治疗前稍有增加,但差异无显著性;而 Gln 治疗组治疗后 Gln、HSP70 水平均较治疗前显著升高,差异有显著性(P 均<0.01),且两组治疗后 Gln、HSP70 水平比较差异均有显著性(P 均<0.01)。Gln 治疗组体内 Gln 浓度和 HSP70 含量的变化存在显著正相关(r=0.650 5,P=0.001)。两组机械通气时间和肝功能不全的发生率差异有显著性(P 均<0.05),入住 ICU 的时间和肾功能不全的发生率则差异无显著性(P 均>0.05)。**结论** 给危重病患者早期肠外补充 Gln 能有效改善患者的预后,降低脏器功能不全的发生率,其机制可能与提高患者体内 HSP70 水平有关。

【关键词】 危重病; 谷氨酰胺; 热休克蛋白 70; 肠外营养

Effect of early enriched parenteral alanyl-glutamine on heat shock protein 70 (HSP70) expression in critical patients

ZHANG Zheng, QIN Hai-dong, NI Hai-bin, XU Ying, WU Hai-rong, CHENG Hui, WANG Shu-kui. Emergency Center, Nanjing First Hospital Affiliated Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China

Corresponding author: QIN Hai-dong (Email: icuqhd@yahoo.com.cn)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the effect of early parenteral glutamine (Gln) administration on heat shock protein (HSP70) expression and clinical outcome in critical patients. **Methods** Forty-four patients requiring parenteral nutrition (PN) for more than 7 days, admitted to emergency intensive care unit (EICU) and neurosurgical intensive care units (NICU) were randomly divided into two groups, one was the control group, the other was the Gln treatment group (each n=22). Pateints in both group received PN and enteral nutrition (EN). In addition, glutamine 0.4 g/kg per day was given to patients of Gln treatment group for 7 days. Serum HSP70, Gln concentrations were measured at admission and 7 days after the nutritional supplentation. Observations of clinical outcome included the length of mechanical ventilation, the length of stay in intensive care unit (ICU), the incidence of liver and kidney dysfunction before and after treatment. **Results** Serum HSP70 and Gln level showed no significant changes in control group and Gln treatment group before the treatment (both P>0.05), though they were mildly increased after conventional treatment compared with the control group, but without statiscally significant difference. In Gln treatment group, between serum HSP70, Gln concentrations were significantly higher than those before treatment (both P<0.01), and they showed significant difference between control group and Gln group after treatment (both P<0.01). HSP70 level was significantly positively correlated with Gln level in critical patients (r=0.650 5, P=0.001). The ratioes of liver dysfunction and the length of mechanical ventilation showed significant difference between Gln group and control group (both P<0.05). The ratioes of kidney dysfunction and the length of stay in ICU showed no obvious changes between two groups (both P>0.05). **Conclusion** Early parenteral glutamine administration can improve clinical outcome, decrease the ratio of organ dysfunction possibly by the mechanism of increasing serum HSP70 in critical patients.

【**Key words**】 critical illness; glutamine; heat shock protein 70; parenteral nutrition

谷氨酰胺(Gln)作为机体的传统非必需氨基酸,在严重疾病时被认为是有条件的必需氨基酸,体内血浆中的 Gln 会急速下降,甚至会发生体内 Gln 耗竭[1],从而引起脏器能量代谢紊乱、功能衰竭。目前临床上多采用肠内补充 Gln,但危重病患者大多受到肠功能衰竭的限制,不能尽早改善代谢紊乱,因此,早期从肠外补充 Gln 是危重病患者重要的支持

基金项目:南京医科大学面上项目课题(06NMUM066)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京第一医院急诊中心

通讯作者:秦海东,主治医师(Email:icuqhd@yahoo.com.cn)

作者简介:张铮(1960-),男(汉族),浙江省人,硕士,主任医师(Email:zzlp2000@yahoo.com.cn)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

手段。越来越多的临床研究表明，危重病患者存在 Gln 缺乏，继而造成对机体免疫功能、脏器功能及预后的一系列影响[2]，因此，及时补充 Gln 对早期危重病患者有十分重要的意义[3]，但其机制尚不明确。热休克蛋白 70(HSP70)作为分子伴侣，具有广泛的细胞保护作用，近年来有动物实验证实早期静脉补充 Gln 能诱导 HSP70 的增加，从而保护重要脏器的功能[4]，而在危重病患者体内 Gln 的保护机制是否与 HSP70 有关尚不清楚。本研究旨在探讨危重病患者早期使用谷氨酰胺(Gln)肠外营养对体内 HSP70 的影响及与预后的关系，以进一步评价 Gln 在临床应用中的价值。

1　资料与方法

1.1　研究对象：选择 2005 年 11 月—2006 年 9 月本院急诊及神经外科重症加强治疗病房(NICU)收治患者。入选标准：年龄 18～80 岁，性别不限，急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分＞15 分。排除标准：有严重的基础疾病史者；使用免疫制剂治疗者；严重的消化道出血者；妊娠期和哺乳期妇女；住 ICU 天数＜7 d 者。符合标准的 44 例患者中男 29 例，女 15 例；按随机原则分为常规治疗组和 Gln 治疗组，两组一般情况见表 1。两组患者性别、年龄、APACHE Ⅱ 评分比较差异均无显著性(P 均＞0.05)，具有可比性。

表 1　两组患者一般资料比较

Table 1　Comparison of baseline characteristics of patients between two groups

组别	例数(例)	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$，岁)	APACHE Ⅱ($\bar{x}\pm s$，分)
		男	女		
常规治疗组	22	15	7	49.5±13.6	21.7± 9.4
Gln 治疗组	22	14	8	50.4±16.3	20.5±10.1

1.2　治疗方法：常规治疗组给予常规的肠外营养支持，在患者肠功能恢复时给予肠内营养，肠内营养液为能全力，根据患者情况逐步增加到全量以满足机体每日热量为 104.6 kJ/kg，糖与脂热量比根据患者糖脂代谢及肺功能情况适当调整为 6∶4～5∶5，非蛋白热量与氮比为 502.1 kJ∶1 g。Gln 治疗组在行肠外营养的同时，静脉输注 Gln 0.4 g·kg^{-1}·d^{-1}，连用7 d，其余治疗同常规治疗组，在治疗过程中随时调整水和电解质紊乱、血糖升高和白蛋白低下，用有效抗生素控制感染。

1.3　观察指标及方法：在治疗前及治疗后 7 d 分别抽取静脉血 15 ml，其中 5 ml 血低转(3 000 r/min，离心半径 15 cm)离心 5～10 min，分离血清，贮存于 -70 ℃冰箱；另 10 ml 血置于冰预冷的肝素抗凝管中，离心超滤，用高效液相色谱法(HPLC)检测。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆中 HSP70 的含量，检测方法完全按照试剂盒(EKS 700，Stressgen VictoriaBC，Canada)说明书进行。并对两组患者的机械通气时间、入住 ICU 时间进行统计，比较肝、肾功能不全的发生率。

1.4　疗效判定标准：肝、肾功能不全判断参照王今达等[5]制定的多器官功能障碍综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准。肝功能不全判断标准：丙氨酸转氨酶≥正常参考值 2 倍，血清胆红素＞17.1 μmol/L。肾功能不全判断标准：无血容量不足，尿量≤40 ml/h，血肌酐≥176.8 mmol/L，尿钠≥20 mmol/L。

1.5　统计学分析：应用 Stata7.0 统计软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间两两比较用 t 检验，计数资料进行 χ^2 检验，两变量间行 Person 相关性分析，P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　HSP70 的变化(表 2)：常规治疗组和 Gln 治疗组治疗前 HSP70 水平比较差异无显著性(P＝0.853)。Gln 治疗组治疗后 HSP70 水平较治疗前有明显增加，差异有显著性(P＝0.000 9)，且显著高于常规治疗组(P＝0.002 2)；而常规治疗组治疗前后 HSP70 水平则差异无显著性(P＝0.392)。

表 2　两组治疗前后 HSP70 含量变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2　Change of HSP 70 content before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$)　μg/L

组别	例数(例)	治疗前	治疗后
常规治疗组	22	0.435±0.309	0.528±0.498
Gln 治疗组	22	0.457±0.573	1.959±2.038*#

注：与本组治疗前比较：*P＜0.01；与常规治疗组比较：#P＜0.01

2.2　Gln 的变化(表 3)：常规治疗组和 Gln 治疗组治疗前 Gln 水平比较差异无显著性(P＝0.739)；治疗后 Gln 治疗组 Gln 水平明显增加，与治疗前比较差异有显著性(P＝0.000 3)，而常规治疗组治疗后的 Gln 水平稍有增加，但与治疗前比较差异无显著性(P＝0.053 2)；且治疗后两组 Gln 水平比较差异有显著性(P＝0.000 1)。

2.3　Gln 与 HSP70 变化的相关关系(图 1，图 2)：Gln 治疗组治疗前后 Gln 浓度比与 HSP70 浓度比呈明显正相关(r＝0.650 5，P＝0.001)。常规治疗组治疗前后 Gln 浓度比与 HSP70 浓度比无明显相关

维普资讯 http://www.cqvip.com

性($r=0.150\ 1$, $P=0.505$)。

表 3 两组治疗前后 Gln 含量变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Change of Gln content before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$) μmol/L

组别	例数(例)	治疗前	治疗后
常规治疗组	22	322.6± 73.5	351.6±38.3
Gln 治疗组	22	313.3±125.1	466.4±97.4*#

注:与本组治疗前比较:*$P<0.01$;与常规治疗组比较:#$P<0.01$

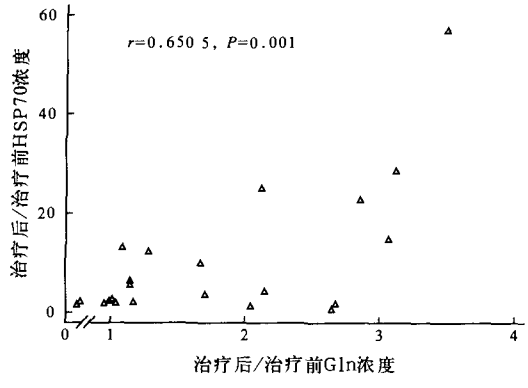

图 1 Gln 治疗组治疗前后 Gln 浓度比与 HSP70 浓度比的相关性

Figure 1 Correlation between Gln and HSP70 concentrations before and after treatment in Gln treatment group

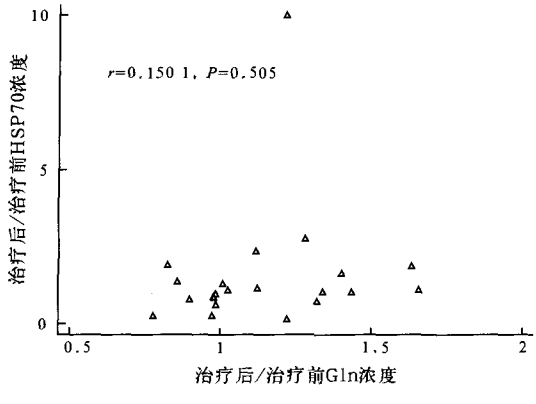

图 2 常规治疗组治疗前后 Gln 浓度比与 HSP70 浓度比的相关性

Figure 2 Correlation between Gln and HSP70 concentrations before and after treatment in control group

2.4 机械通气和入住 ICU 的时间(表 4):Gln 治疗组机械通气时间明显短于常规治疗组,差异有显著性($P=0.012\ 4$),但入住 ICU 时间两组比较差异无显著性($P=0.327\ 0$)。

2.5 肝、肾功能不全的发生率:Gln 治疗组肝功能不全发生率为 13.64%,而常规治疗组为 40.91%,差异有显著性($P=0.042$);Gln 治疗组肾功能不全的发生率为 18.18%,而常规治疗组为 22.73%,差异无显著性($P=0.709$)。

表 4 两组患者机械通气和入住 ICU 的时间比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the length of mechanical ventilation and the length of stay in ICU($\bar{x}\pm s$) d

组别	例数(例)	机械通气时间	入住 ICU 时间
常规治疗组	22	7.18±2.76	13.39±5.08
Gln 治疗组	22	5.27±1.78△	11.73±6.57

注:与常规治疗组比较:△$P<0.05$

3 讨 论

在临床工作中发现,严重创伤、感染或手术后危重病患者早期由于强烈的应激,机体循环、呼吸系统及内环境多不稳定,需积极纠正休克、酸碱及电解质失衡,在循环、呼吸系统及内环境趋于稳定后即开始实施营养支持。但危重病患者早期常存在胃肠功能减退或胃肠道的完整性和屏障功能受损,无法正常进食,肠外营养就成为早期危重病患者营养支持的重要手段,其中 Gln 为早期重要的免疫营养素。

Gln 是人体血及游离氨基酸池内含量最丰富的氨基酸,是免疫细胞以及肠道黏膜、肝脏、肾脏等多种组织细胞的能量来源和核酸合成的前体物质,对改善肠道血供,增加肠道氧摄取率,减轻肠上皮细胞线粒体呼吸功能受抑程度有明显作用[6]。危重病患者机体处于高代谢状态,肌肉和肺组织早期虽能大量分解产生 Gln,但由于其时间很短,远远不能满足机体各种需要,尤其是肠道黏膜和免疫细胞,最终导致体内 Gln 的稳态失衡,特别是肠道黏膜屏障受损导致细菌移位,从而诱发感染加重、免疫功能低下、多器官功能衰竭,增加危重病患者的医疗费用及病死率。已有研究表明,危重病患者血 Gln 水平明显低于健康人空腹血 Gln 浓度(500~700 μmol/L),并与 APACHE Ⅱ 评分呈明显负相关,与 CD4/CD8 呈正相关,且正常组血 Gln 浓度、血浆总胆红素、氧合指数、血肌酐异常的发生率均低于 Gln 缺乏组,死亡组血 Gln 浓度〔(333.2±95.1)μmol/L〕,明显低于存活组〔(466.1±125.2)μmol/L〕[2]。本研究也发现,早期危重病患者体内 Gln 的含量远远低于正常人,虽然治疗后体内的 Gln 浓度仍略低于正常参考值,但 Gln 治疗组治疗7 d后 Gln 浓度已明显高于常规治疗组,可见仅依靠危重病患者早期体内合成的 Gln 远远不能满足机体的需要,Gln 在机体应激时被大量消耗,一定程度上体现了机体的应激状态,因此,外源性强化补充 Gln 对危重病患者是十分必要的。

Wischmeyer 等[7]在对内毒素血症大鼠模型进行静脉 Gln 干预时发现,添加 Gln 能明显降低内毒

维普资讯 http://www.cqvip.com

素血症大鼠的死亡率，减轻重要脏器损伤，其血液、心、肝、肺、肾组织中 HSP 的表达也明显增加，表达的增加与内毒素血症大鼠保护作用有相关性。Singleton 等[8]用盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导大鼠脓毒症模型，观察到 Gln 可通过提高热休克蛋白转录因子-1(HSF-1)磷酸化激活和 HSP 的表达，从而明显阻止肺损伤和肺组织的代谢紊乱，降低肺脏功能障碍的发生，提高生存率。动物实验已经表明 Gln 是一种有效的 HSP 诱导剂，是一种极有潜力的热休克反应促进剂，能增加循环及组织中的 HSP 含量。但对临床危重病患者早期肠外给予 Gln 对体内的 HSP 是否会产生影响，目前还不很清楚。本研究发现，在 APACHE Ⅱ 评分及 HSP70 无差异的两组患者中，早期肠外补充 Gln 较常规治疗能使患者体内的 Gln、HSP70 含量均明显增加，随着体内 Gln 浓度的增加，HSP70 含量也随之增加，且存在显著正相关；而常规治疗组 Gln 的变化和 HSP70 含量无明显相关性。由此我们可以推测，当机体的 Gln 浓度低到一定程度时，无论其怎样变化，也不能大量激活 HSP70 表达；只有强化补充 Gln 达到一定的程度，才可能及时补充患者体内消耗的 Gln，为机体各系统细胞、器官提供能量 ATP 供应，同时也从基因水平激活了细胞的热休克基因启动子[8]，从而启动了 HSP70 的合成。

HSP 是生物进化过程中一组高度保守的蛋白质，在严重创伤后即开始在肝组织中表达，8 h 达峰值，24 h 仍持续在较高水平，而肝功能生化指标丙氨酸转氨酶、总胆红素和白蛋白则无明显改变，表明在严重多发伤后早期，HSP70 可能参与了肝组织细胞抗损伤机制的启动[9]，其中 HSP70 的作用是最为重要的，在应激状态下 HSP70 可显著升高，具有广泛的细胞保护作用，是细胞损伤与抗损伤机制的一个重要指标[10]。已有研究表明危重病患者体内细胞中 HSP70 表达明显下降[11,12]，并影响预后。本研究也发现，随着 HSP70 的增加，患者机械通气时间较常规治疗组明显缩短，肝功能不全的发生率显著下降，说明 Gln 不仅能改善机体的营养状况，而且能通过 HSP70 保护重要的脏器功能，改善患者的临床预后。患者住 ICU 的时间、肾功能不全的发生率较常规治疗组虽有下降，但未有明显统计学意义。

综上所述，在危重病患者中早期经肠外补充 Gln 能有效改善患者的预后，其可能机制：①提高患者体内的 HSP 水平；②降低脏器功能不全的发生率；③有效改善患者的营养状况。因此，早期经肠外补充 Gln 作为一种安全可靠的氨基酸营养素应用于临床，可能成为改善危重病患者预后的一种新的治疗措施。

参考文献：

1 Karinch A M, Pan M, Lin C M, et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection[J]. J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2535S-2538S.

2 王新颖，李维勤，李宁，等. 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响[J]. 中国危重病急救医学，2006，18(3)：143-145.

3 蔡国龙，严静，虞意华，等. 谷氨酰胺和生长激素强化营养对老年危重病患者免疫调理的影响[J]. 中国危重病急救医学，2006，18(10)：595-598.

4 Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity[J]. Circulation, 2002, 106(20): 2601-2607.

5 王今达，王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学，1995，7(6)：346-347.

6 彭曦，陈蓉春，王裴，等. 谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响[J]. 中国危重病急救医学，2004，16(2)：93-96.

7 Wischmeyer P E, Kahana M, Wolfson R, et al Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat[J]. J Appl Physiol, 2001, 90(6): 2403-2410.

8 Singleton K D, Serkova N, Beckey V E, et al. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1206-1213.

9 Benjamin I J, McMillan D R. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease[J]. Circ Res, 1998, 83(2): 117-132.

10 罗东林，周继红，刘宝华，等. 热休克蛋白 70 与严重多发伤后早期继发性肝脏损害[J]. 中国危重病急救医学，2003，15(4)：204-206.

11 Schroeder S, Lindemann C, Hoeft A, et al. Impaired inducibility of heat shock protein 70 in peripheral blood lymphocytes of patients with severe sepsis[J]. Crit Care Med, 1999, 27(6): 1080-1084.

12 Schroeder S, Bischoff J, Lehmann L E, et al. Endotoxin inhibits heat shock protein 70 (HSP70) expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(1): 52-57.

(收稿日期：2007-02-10)
(本文编辑：李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管，中国中西医结合学会主办，全国各地邮局订阅，邮发代号：6-93

刊社地址：天津市和平区睦南道 122 号　邮编：300050