

• 研究报告 •

富含谷氨酰胺的全胃肠外营养对重型颅脑损伤患者肺部感染几率的影响

赵灵 管向东 程燕子 楚磊 曾凡

【关键词】 谷氨酰胺； 颅脑损伤，重型； 感染； 全胃肠外营养

一般认为谷氨酰胺是一种非必需氨基酸，然而，最近的一些研究为谷氨酰胺可能成为炎症状态如感染和创伤时的“条件性必需氨基酸”提供了证据^[1-2]。在适当的条件下，谷氨酰胺是细胞增殖所必需的，它可以作为呼吸的能源以及增强激活的免疫细胞功能^[3-4]；细胞外谷氨酰胺对淋巴细胞的增殖、细胞因子的产生、巨噬细胞的吞噬功能和分泌活性以及中性粒细胞的杀菌能力有很大影响^[5-6]；早期补充谷氨酰胺制剂可增强营养，降低全身感染的发生^[3,7]。本实验旨在研究静脉内补充谷氨酰胺是否能降低胃肠功能未恢复的重型颅脑损伤患者住院期间肺部感染率及其对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料：选择 2003 年 3 月—2006 年 3 月本院住院的重型颅脑损伤患者 34 例，其中男 25 例，女 9 例；年龄 15~63 岁，平均(36.0±5.2)岁；车祸伤 26 例，坠落伤 5 例，打击伤 3 例。全部患者行 CT 扫描，部分加行磁共振成像(MRI)扫描；治疗过程中均未使用过呼吸机，胃肠功能未恢复，早期全部使用胃肠外营养。

1.2 临床表现：患者伤后 1~12 h 急诊入院；入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS) 3~8 分；意识障碍时间 < 6 h 1 例，6~12 h 3 例，> 24 h 30 例；去大脑强直 7 例，瞳孔变化 24 例，呼吸变化 15 例。

1.3 治疗方法：按随机原则将 34 例患者分成谷氨酰胺治疗组和常规治疗对照组，每组 17 例，两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，有可比

表 1 两组患者肺部感染率、ICU 住院天数及病死率比较

组别	例数	肺部感染率 [% (例)]	泌尿系统感染率 [% (例)]	ICU 住院天数 ($\bar{x} \pm s, d$)	病死率 [% (例)]
对照组	17	47.0(8)	11.8(2)	19.1±1.4	35.2(6)
治疗组	17	11.8(2) ^a	5.9(1)	17.3±2.8	23.5(4)

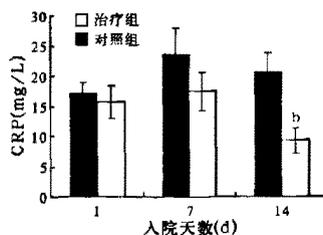
注：与对照组比较，^a $P < 0.05$

性。治疗组在入院后即静脉内补充谷氨酰胺 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用 7~10 d；对照组用含氮量相等的营养剂。两组除补充谷氨酰胺不同外，其余治疗均按照重型颅脑损伤治疗原则进行。

1.4 统计学分析：使用 SPSS 13.0 软件，计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示，与对照组比较，治疗组的肺部感染率明显降低($P < 0.05$)；泌尿系统感染率、重症加强治疗病房(ICU)住院天数以及病死率均有所降低，但差异未达到统计学意义。图 1 结果显示，补充谷氨酰胺的患者 C-反应蛋白(CRP)含量明显降低($P < 0.01$)。



注：与对照组同期比较，^b $P < 0.01$

图 1 两组患者血清 CRP 含量比较

3 讨论

谷氨酰胺是健康人体内含量最丰富的非必需氨基酸，但在分解代谢出现病理变化时，它就可能变成一种“条件性必需氨基酸”。因为：①肝脏合成抗氧化物质谷胱甘肽依赖于谷氨酸盐，而谷氨酸盐不能经肝细胞膜转运，必须使用细胞

内的谷氨酰胺；②谷氨酰胺是小肠黏膜细胞主要的能源物质之一，在这些细胞内，氧化代谢受谷氨酰胺酶的活性以及肠上皮细胞谷氨酰胺转运因子的控制；③在表皮生长因子对小肠黏膜细胞营养作用中，谷氨酰胺也是必需物质^[7-8]。

生理状态下谷氨酰胺合成和利用处于动态平衡状态。在创伤等应激状态时，骨骼肌可大量分解合成谷氨酰胺，但机体细胞内谷氨酰胺仍有缺乏。研究发现^[9]，谷氨酰胺缺乏与外科手术创伤、感染发生率和感染患者病死率相关；人类单核细胞的功能依赖于机体谷氨酰胺含量，体外实验发现培养基中谷氨酰胺浓度下降可以降低巨噬细胞的抗原呈递及吞噬能力，并且有剂量依赖性。创伤患者机体处于高代谢状态，肌肉和肺组织大量分解产生谷氨酰胺，但免疫细胞和肠道黏膜细胞增殖、分化及维持活性的需要远远大于产生，从而导致体内谷氨酰胺的稳态失衡，血中谷氨酰胺浓度明显下降。

在分解代谢时，谷氨酰胺酶的活性受到内毒素和饥饿的抑制，可降低谷氨酰胺的氧化，并使能源物质丢失^[3,8]。我们发现给胃肠功能未恢复的重型颅脑损伤患者经静脉内补充谷氨酰胺(除补充标准营养支持之外)后，可明显降低肺部感染率，相对减少全身感染的发生，以及改善营养状况。有研究证实，静脉内给予全胃肠外营养将导致肠道淋巴组织萎缩，降低小肠免疫球蛋白 A 水平，损害上呼吸道分泌性免疫球蛋白 A 介导的黏膜免疫功能；补充 2% 谷氨酰胺的全胃肠外营养可减轻这些变化^[6,10-11]。

作者单位：519000 广东珠海，暨南大学医学院第三附属医院，珠海市人民医院综合 ICU(赵灵，程燕子，楚磊，曾凡)；510080 广东广州，中山医科大学第一附属医院外科 ICU(管向东)

作者简介：赵灵(1961-)，男(汉族)，山东省人，副主任医师，Email: dr. zhaoling@126.com.

我们认为,胃肠功能未恢复的重型颅脑损伤患者,肌肉细胞内谷氨酰胺的浓度可能降低,而在骨骼肌细胞内,蛋白质合成与细胞内谷氨酰胺浓度成正比。蛋白质营养不良是此类患者的主要并发症,其主要表现为骨骼肌和脂肪组织的消耗。它的代谢状况类似于某种应激状况导致的慢性饥饿状态,应激和饥饿共同导致了蛋白质营养不良。另外,胃肠功能未恢复的重型颅脑损伤患者易发生肺部感染,这主要是由肠内革兰阴性菌群以及肠道通透性异常所致的一系列代谢紊乱,并在蛋白质营养不良的发生中发挥重要作用。谷氨酰胺在小肠合成核苷酸和氨基葡萄糖中起重要作用,这与增加肠道黏膜的高度完整性有关,因此能够避免细菌移位和(或)导致多器官功能衰竭的前炎症反应^[3,12-13]。补充谷氨酰胺可以改善胃肠功能未恢复的重型颅脑损伤患者小肠对谷氨酰胺的摄取和氧化^[14-15],这样可保持小肠黏膜屏障,降低内毒素吸收,增加细胞内谷氨酰胺浓度,刺激骨骼肌蛋白质合成,减少炎症介质释放,增加谷氨酰胺的利用可阻断胰岛素对葡萄糖产生的作用,增加胰岛素介导的葡萄糖利用,葡萄糖利用增加的变化较其产生的变化大 3 倍^[15],因此临床上存在胰岛素抵抗时,胃肠外给予谷氨酰胺作为辅助的营养剂具有潜在的益处。对重型颅脑损伤患者补充谷氨酰胺是一种安全有效的治疗手段,可明显改善胃肠功能未恢复患者的预后。

参考文献

[1] Ali S, Roberts PR. Nutrients with immune-modulating effects; what role- should they play in the intensive

care unit [J]? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(2):132-139.

[2] Rogeri PS, Costa Rosa LF. Plasma glutamine concentration in spinal cord injured patients [J]. *Life Sci*, 2005, 77(19):2351-2360.

[3] 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.

[4] Boelens PG, Houdijk AP, Fonk JC, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases in vitro interferon-gamma production but dose not influence the in vivo specific antibody response to KLH after severe trauma, a prospective, double blind, randomized clinical study [J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(3):391-400.

[5] Boelens PG, Fonk JC, Houdijk AP, et al. Primary immune response to keyhole limpet haemocyanin following trauma in relation to low plasma glutamine[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(2):356-364.

[6] Ziegler TR, Daignault NM. Glutamine regulation of human immune cell function[J]. *Nutrition*, 2000, 16(6):458-459.

[7] Eaves-Pyles T, Wong HR, Alexander JW. Sodium arsenite induces the stress response in the gut and decreases bacterial translocation in a burned mouse model with gut-derived sepsis [J]. *Shock*, 2000, 13(4):314-319.

[8] Oehler R, Pusch E, Dungal P, et al. Glutamine depletion impairs cellular stress response in human leucocytes [J]. *Br J Nutr*, 2002, 87 (Suppl 1): S17-21.

[9] 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.

[10] Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition [J]. *Nutrition*, 1997, 13(3):295-302.

[11] 彭曦,陈蓉春,王斐,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.

[12] Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD, et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor-alpha release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Nutrition*, 2003, 19(1):1-6.

[13] Furukawa S, Saito H, Inoue T, et al. Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients in vitro [J]. *Nutrition*, 2000, 16(5):323-329.

[14] Houdijk AP, Rijsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma [J]. *Lancet*, 1998, 352(9130):772-776.

[15] Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition [J]. *Nutrition*, 1999, 15(2):108-115.

(收稿日期:2008-08-04
修回日期:2008-08-22)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

CO₂ 对内毒素刺激的人全血细胞因子聚集的影响

高碳酸血症能调节机体肺部炎症。然而,目前尚未见到高碳酸血症和低碳酸血症影响脓毒症血液细胞因子生成的报道。最近美国科研人员提出了 CO₂ 调节内毒素刺激下离体炎症细胞因子生成这一假设,并测定了高碳酸血症(2%CO₂)、低碳酸血症(7%CO₂)以及正常碳酸血(5%CO₂)调节下,经内毒素刺激的人全血培养基致炎细胞因子和抗炎细胞因子的生成。研究纳入男女志愿者各 10 名,他们的静脉血标本分别在高碳酸血症、低碳酸血症和正常碳酸血条件下进行培养(37℃),分为内毒素处理和未处理组。培养 24 h 后,用酶联免疫吸附法检测血浆中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-10 和 7-干扰素的浓度。数据采用方差分析和 Dunn 多重比较检验,用 Bonferroni 变量分析性别差异对细胞因子产生的影响,用 Pearson 检验评价氢离子和单个细胞因子浓度的相关性。结果显示,男女高碳酸血症条件下致炎细胞因子 TNF-α、IL-1 和抗炎细胞因子 IL-10 浓度显著低于正常碳酸血和低碳酸血症(P<0.05 或 P<0.01);男性 TNF-α、IL-1 浓度明显升高;女性在高碳酸血症条件下 IL-6 水平显著低于低碳酸血症;氢离子浓度和 TNF-α、IL-10 浓度呈负相关。研究者们认为,CO₂ 能在体外影响内毒素刺激致炎细胞因子和抗炎细胞因子的产生。

张立俭,编译自《*Crit Care Med*》,2008-08-28(电子版);胡森,审校