

• 论著 •

还原型谷胱甘肽对严重延迟复苏烧伤患者肝功能损害的治疗作用

黄永新 詹新华 刘世康 朱剑仙 陈建崇 吴祖煌 谢包根

【摘要】 目的 探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对严重延迟复苏烧伤患者肝功能损害的影响。方法 选择 40 例严重延迟复苏烧伤患者,随机分为两组,治疗组 20 例静脉滴注 GSH,对照组 20 例给予能量合剂,均连续治疗 7~14 d。于治疗前及治疗后 7 d、14 d 抽取患者静脉血,检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)及直接胆红素(DBIL),并进行对比分析。**结果** 治疗组治疗后 7 d 各指标即显著下降,14 d 时进一步下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);对照组治疗后 7 d 虽较治疗前有所下降,但差异无统计学意义,14 d 时各指标均显著下降(P 均 < 0.05)。与对照组 14 d 时比较,治疗组 ALT、AST、γ-GT、TBIL、DBIL 下降显著(P 均 < 0.05),而 ALP 差异无统计学意义。**结论** 早期给予 GSH 对改善严重延迟复苏烧伤患者肝功能损害的疗效显著。

【关键词】 还原型谷胱甘肽; 延迟复苏; 烧伤; 肝功能

Effect of reduced glutathione on impairment of hepatic function after delayed resuscitation of severe burn shock HUANG Yong-xin*, ZHAN Xin-hua, LIU Shi-kang, ZHU Jian-xian, CHEN Jian-chong, WU Zu-huang, XIE Bao-gen. * Department of Burn and Plastic Surgery, the 95th Clinical Department of General Hospital of Fuzhou Command of PLA, Putian 351100, Fujian, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the protective effects of the reduced glutathione (GSH) on hepatic injury after delayed resuscitation in patients with severe burn. **Methods** Forty severely burned patients with hepatic injury after delayed resuscitation were randomly divided into two groups: treatment group (T, 20 cases) and control group (C, 20 cases). In the T group, the patients were treated with GSH for 7-14 days, while the patients in the C group were treated with same quantity of "energy mixture" as control. The venous blood sample of each patient of the two groups was collected and examined for the content of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ-glutamyltranspeptidase (γ-GT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) before the treatment and 7 days and 14 days after the treatment. **Results** The contents of the enzymes in the T group were significantly decreasing gradually in all patients after 7 days and 14 days of treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the C group, the enzymes showed a decrease in quantity 7 days after the management but without statistical significance. However, they still showed significant decrease on 14th day with the "energy mixture" treatment (all $P < 0.05$). After 14 days of the treatment, ALT, AST, γ-GT, TBIL and DBIL showed obvious decrease in the T group compared to the C group (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in ALP between the two groups. **Conclusion** The results of this study indicates that early use of GSH may be beneficial in the management of protecting hepatic injury after delayed resuscitation for severe burn.

【Key words】 reduced glutathione; delayed resuscitation; burn; hepatic function

烧伤是因缺氧导致的全身性损伤,常发生严重并发症。在发病机制中,缺氧、缺血/再灌注和氧自由基损伤是造成脏器功能损伤的重要因素。在肝脏主要表现为肝细胞破坏,细胞内大量酶释放入血。而肝脏是多种物质代谢和解毒的重要器官,肝功能损害时可影响蛋白的合成,使免疫球蛋白含量降低,导致

患者免疫功能进一步下降而容易发生侵袭性感染甚至死亡。因此,保护肝脏是烧伤治疗中重要的环节。本研究中拟探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对严重延迟复苏烧伤患者肝功能损害的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取本院 2002 年 8 月—2007 年 2 月收治的 40 例严重延迟复苏烧伤患者,其中男 23 例,女 17 例;年龄 6 个月~63 岁;热力烧伤 34 例,化学烧伤 6 例;出现低血容量休克 35 例。结合病史、临床表现及实验室检查确诊 40 例患者均为烧伤并发肝功能异常。患者入院前均无脂肪肝、慢性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.010

基金项目:福建省莆田市科技计划项目(2007S12)

作者单位:351100 福建莆田,南京军区福州总医院九五临床部烧伤整形科(黄永新、詹新华、朱剑仙、陈建崇、吴祖煌、谢包根);200433 上海,第二军医大学长海医院烧伤中心(刘世康)

Email:huangyongxin2008@126.com

病毒性肝炎、肝硬化病史,未服用过有肝损害的药物、毒物史。将 40 例患者按随机原则分为治疗组和对照组,每组 20 例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),有可比性(表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别		休克 (例)	烧伤面积(%TBSA)	
			男	女		总面积	Ⅲ度面积
对照组	20	35.6±18.6	11	9	17	76.1±23.4	50.6±18.6
治疗组	20	42.2±19.4	12	8	18	73.8±18.9	57.3±20.3

注:TBSA,总体表面积

1.2 给药方法:两组均按照延迟复苏的方案治疗。治疗组患者在伤后 1 d 起给予 GSH,体重 <3.0 kg 者给予 0.2 g,体重 >3.0 kg 者给予 0.3~1.2 g,用生理盐水 250 ml 稀释后静脉滴注(静滴),每日 1 次,连用 7~14 d。对照组给予质量分数为 10% 的葡萄糖注射液 250 ml,加入肌酐 0.4 g,维生素 C 2 g、维生素 B6 100 mg、三磷酸腺苷(0.1 g)-氯化镁(32 mg)静滴,每日 1 次,连续 7~14 d;口服肝泰乐 100 mg、每日 3 次,联苯双酯 5 丸、每日 3 次。

1.3 检测指标及方法:取患者治疗前及治疗后 7 d 和 14 d 空腹静脉血,用自动生化分析仪测定血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)及直接胆红素(DBIL)水平。

1.4 统计学处理:检测结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验, $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

表 2 结果显示,两组患者治疗前血 ALT、AST、 γ -GT、ALP、TBIL、DBIL 值均升高,但两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗组治疗后 7 d

起各指标值即较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);14 d 时除 ALP 外,其他指标均较 7 d 时下降更明显(P 均 <0.05);而对照组 7 d 时各指标与治疗前比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),至 14 d 时各指标显著低于治疗前(P 均 <0.05)。治疗后 14 d,治疗组 ALT、AST、 γ -GT、TBIL、DBIL 均较对照组明显下降(P 均 <0.05),ALP 虽较对照组有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果提示,GSH 对严重延迟复苏烧伤患者肝功能异常的治疗疗效显著。

3 讨论

严重烧伤患者虽然可以通过增加补液量及快速补液来尽快纠正低血容量休克^[1],但由于延迟复苏,出现长时间的组织低灌注,导致脏器严重缺血、缺氧,引起各器官的内皮细胞受损、活化,从而诱导中性粒细胞、内皮细胞黏附,内皮屏障功能受损,血管张力失控,抗凝功能下降等,发生微循环障碍,导致脏器功能受损^[2-3]。另外,由于休克纠正后的缺血/再灌注损伤导致氧自由基形成和细胞内钙离子超载,从而损伤各脏器实质细胞的膜及酶,影响各器官的功能。严重烧伤后,肝等主要器官的功能均有不同程度的损害^[4],而延迟复苏的严重烧伤患者,其损害更加严重,往往导致各种严重并发症的发生。延迟复苏后再灌注损伤出现的各种病理变化作用,造成肝细胞的损伤,使肝酶释放、胆汁分泌排泄障碍,肝细胞的糖、脂、蛋白、核酸等代谢紊乱,可导致血清胆红素升高及各种转氨酶的变化,出现一系列肝功能明显异常,甚至发展为肝功能衰竭。

严重延迟复苏烧伤患者因缺氧、缺血时,细胞内高浓度的钙离子激活细胞内钙依赖性蛋白酶,将黄嘌呤脱氢酶(XD)转化为黄嘌呤氧化酶(XO)。由于

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)			AST(U/L)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	20	153.6±81.7	119.8±46.7	99.2±32.1 ^a	139.8±86.9	89.3±61.6	79.8±38.3 ^a
治疗组	20	156.8±81.5	88.5±21.3 ^a	41.8±20.6 ^{bcd}	146.6±95.2	65.2±28.1 ^a	34.5±18.8 ^{bcd}
组别	例数	γ -GT(U/L)			ALP(U/L)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	20	252.8±102.4	173.7±53.3	130.7±69.5 ^a	242.5±113.4	181.2±90.4	141.3±85.9 ^a
治疗组	20	255.5±107.8	151.5±81.4 ^a	85.4±57.1 ^{bcd}	248.8±118.3	149.8±73.5 ^a	112.6±60.4 ^a
组别	例数	TBIL(μ mol/L)			DBIL(μ mol/L)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	20	53.4±12.9	35.8±7.9	27.7±6.5 ^a	28.4±7.6	21.3±5.4	15.4±3.2 ^a
治疗组	20	52.7±13.6	26.7±5.8 ^a	13.9±2.4 ^{bcd}	27.9±8.5	11.2±2.6 ^a	5.3±1.9 ^{bcd}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与本组治疗后 7 d 比较,^c $P < 0.05$;与对照组比较,^d $P < 0.05$

缺氧、缺血时存在次黄嘌呤的堆积,再灌注时 XO 将大量次黄嘌呤代谢为黄嘌呤,随后将黄嘌呤转化为尿酸,同时产生超氧阴离子自由基(O_2^-),后者在超氧化物歧化酶(SOD)作用下进一步转化为过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($OH\cdot$)、羟离子(OH^-)和氧分子。另外,在儿茶酚胺和聚胺的自氧化、花生四烯酸代谢以及线粒体电子传递链中也产生 O_2^- 。缺氧、缺血时另一重要的自由基来源是一氧化氮(NO),它从血管内皮释放,除介导血管舒张外,还能和氧自由基反应产生超氧氮自由基(如 $ONOO^-$),后者具有较长的半衰期,故更容易渗透到组织深部。另外,自由基可启动脂质过氧化、膜降解、DNA 和 RNA 破坏、蛋白质氧化等一系列变化,从而造成细胞损伤^[5]。

本研究中 GSH 是人类细胞质中自然合成的一种肽,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,含有巯基,广泛分布于机体各器官内,对维持细胞生物功能有重要作用。它是甘油磷酸脱氢酶的辅基,又是乙二醛酶的辅酶,参与体内三羧酸循环及糖代谢。GSH 能激活多种酶如巯基酶等,从而促进糖、脂肪及蛋白质代谢,并影响细胞的代谢过程。它可通过巯基与体内的自由基结合,可以转化成容易代谢的酸类物质从而加速自由基的排泄。此外,GSH 还具有保护肝

细胞膜作用。因此,GSH 是机体内自由基防御系统中的一个重要物质,它能有效清除因延迟复苏导致生物过度氧化而产生的自由基,从而维持细胞内环境的稳定,并使暴露于氧化环境的组织免受自由基损害^[6]。此外,GSH 在对抗氧自由基过氧化并抑制由此引发的细胞凋亡、坏死及自稳态改变等方面亦发挥重要作用^[7]。在治疗期间,所有患者临床上未发现有明显的毒副作用。

参考文献

- [1] 闫柏刚,杨宗城,黄跃生,等.快速输液对烫伤后延迟复苏休克犬循环的影响.中华烧伤杂志,2000,16(5):268-271.
- [2] 吴祖煌,刘敏,夏照帆,等.严重延迟复苏烧伤脓毒症的早期综合防治.中国危重病急救医学,2004,16(4):198-201.
- [3] 杨宗城.烧伤后血管内皮细胞损伤及其在早期脏器损害中的作用.中华烧伤杂志,2001,17(3):133-135.
- [4] 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.中国危重病急救医学,2000,12(2):87-90.
- [5] Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia;reoxxygenation injury. Pediatrics,1996,98(1):103-107.
- [6] Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Rev,1979,59(3):527-605.
- [7] 那宇,张晓喧,张晓东,等.还原型谷胱甘肽对单侧输尿管梗阻大鼠羟脯氨酸及氧化应激反应的影响.中国危重病急救医学,2007,19(12):735-738.

(收稿日期:2008-10-08 修回日期:2009-01-19)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

3 种营养途径对人肠系膜上动脉血流的影响

英国斯卡伯勒医院研究了口服营养、肠内营养和静脉营养对人肠系膜上动脉血流量的影响。研究选择了志愿者及人工营养且血流动力学稳定的患者,分别给予口服营养、肠内营养或静脉营养,然后采用多普勒超声检测患者肠系膜上动脉血流。结果发现,所有食物能进入到肠道的患者肠系膜上动脉血流明显增加。非肠道营养患者在给予静脉营养后,肠系膜上动脉血流量降至禁食状态下的一半。研究者认为,内脏血流量受日常进食的调节;该种治疗对重症患者,特别是伴有心血管功能不稳定或是易发肠道缺血者非常有意义。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校

抑制补体和 CD14 可减轻大肠杆菌导致的炎症反应

美国学者最近在大肠杆菌介导的脓毒症模型猪上研究了内生免疫系统的两个主要途径补体和 CD14/Toll 样受体 4/髓样分化蛋白-2(MD-2)。结果发现,抗 CD14 治疗使粒细胞表面 CD14 分子饱和,从而完全抑制内毒素介导的呈剂量依赖的促炎因子释放。并呈剂量依赖性地显著减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素- 1β 释放;而抑制补体可以降低清除细菌的能力。研究者认为,抑制补体和 CD14 可以减轻大肠杆菌导致的炎症,而且可能作为一种治疗方法,为治疗革兰阴性杆菌脓毒症提供合适的治疗抗体。

王瑞晨,编译自《Infect Immun》,2008-12-01(电子版);胡森,审校

白细胞介素-10 缺陷加重失血性休克后的急性肺损伤

德国学者最近研究了白细胞介素-10(IL-10)在失血性休克后发生器官功能障碍中的作用。与 C57/BL6 小鼠比较,IL-10 敲除小鼠复苏后 3 h 血浆 IL-6 和库普弗细胞(KC)浓度具有上升趋势;复苏后 3 h 和 24 h 血浆 IL-10、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)浓度显著升高;肺髓过氧化物酶(MPO)活性在复苏后 3 h 明显增加,24 h 后的肺损伤组织学改变也更明显。另外,IL-10 敲除小鼠与 C57/BL6 小鼠的肝功能指标没有明显差异。研究者认为,失血性休克后内源性 IL-10 缺陷加剧了急性肺损伤,而没有加剧肝损伤。

王瑞晨,编译自《Cytokine》,2008-11-14(电子版);胡森,审校