

急性重症高原病患者胃肠功能紊乱 与多器官功能障碍综合征的关系

杨定周 周其全 李素芝 郑必海 高钰琪 蒋少华 黄学文

【摘要】 目的 通过病历回顾性分析和前瞻性研究的方法,探讨急性重症高原病患者胃肠功能紊乱与高原多器官功能障碍综合征(MODS)的关系。方法 ①回顾性调查 1958 年 6 月—2007 年 6 月 50 年西藏军区总医院住院治疗的 3 184 例急性重症高原病患者的临床资料,重点对其胃肠功能紊乱与高原 MODS 之间的关系进行统计分析。②选择 10 例急性重症高原病患者作为观察组进行前瞻性研究,采用纤维胃镜检查胃和十二指肠黏膜,然后口服谷氨酰胺(Gln)颗粒剂 30 g/d,共 3 d;以 10 例健康体检自愿者为对照组,给予相同的处理方法。两组于用药前后分别检测血清二胺氧化酶(DAO)、丙二醛(MDA)、内毒素水平及尿乳糖/甘露醇(L/M)比值。结果 ①3 184 例急性重症高原病患者中胃肠功能紊乱者占 49.8%,其中 1.5%有黑便,1.0%有大便潜血;83 例合并 MODS 患者中有 18 例(占 21.7%)伴严重胃肠功能紊乱,胃肠功能障碍综合评分为 5.5 分。②急性重症高原病患者纤维胃镜检查见胃黏膜广泛水肿和小灶性出血,胃窦和胃底部见片状糜烂。观察组用药前血清 DAO、MDA、内毒素均显著高于对照组(P 均 <0.01),用药 3 d 后血清 DAO、MDA、内毒素均较用药前显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。观察组用药前尿 L/M 比值显著高于对照组(150.69 ± 19.91 比 117.91 ± 17.78 , $P<0.01$),用药 3 d 后尿 L/M 比值降至 129.37 ± 19.75 ($P<0.05$);对照组则无明显变化。结论 胃肠功能紊乱是急性重症高原病诱发 MODS 一个不可忽视的原因之一。

【关键词】 重症高原病,急性; 胃肠功能紊乱; 高原多器官功能障碍综合征

Gastrointestinal dysfunction in acute severe mountain sickness and its relation with multiple organ dysfunction syndrome YANG Ding-zhou*, ZHOU Qi-quan, LI Su-zhi, ZHENG Bi-hai, GAO Yu-qi, JIANG Shao-hua, HUANG Xue-wen. * Department of High Altitude Disease, High Altitude Medicine College, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China
Corresponding author: ZHOU Qi-quan, Email: Zhouqq9918@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between gastrointestinal dysfunction (GD) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in acute severe mountain sickness (ASMS), including high altitude pulmonary edema (HAPE), and high altitude cerebral edema (HACE), by a retrospective study of medical records and prospective study of hospitalized patients. **Methods** In retrospective study, the clinical data of 3 184 inpatients of General Hospital of Tibetan Military Command suffering from ASMS in the past 50 years (from June, 1958 to June, 2007) were collected. Statistical analysis was performed to study the relationship between GD and MODS in these patients. For the prospective study, 10 admitted patients of ASMS were included. Gastroscopic examination was performed for the ASMS patients, and gastric and duodenal mucosa was scrutinized. At the same time, 30 g of glutamine (Gln) capsule was orally ingested each day for 3 days after the first day of admission. Ten healthy volunteers were included in the control group, and received the same treatment. The levels of serum diamine oxidase (DAO), malonic dialdehyde (MDA), endotoxin and lactulose/mannitol (L/M) ratio were detected before and after treatment in two groups. **Results** First, 49.8% of the patients with ASMS were complicated with GD, with 1.5% of fairly stool, and 1.0% with occult blood in stool. In 83 cases of ASMS complicated with MODS, 21.7% (18 cases) appeared GD, and the score of GD was 5.5 in the total score of all organ injury. Second, endoscopic examination showed extensive edema and localized hemorrhage in gastrointestinal mucous membrane, with dotted and patched erosion in gastric antrum and fundus. The pre-treatment DAO, MDA, and endotoxin were higher in the observation group than those in the control group (all $P<0.01$). After 3 days of Gln capsule treatment, DAO, MDA, and endotoxin were significantly decreased in the observation group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The pre-treatment L/M ratio in observation group was significantly higher than that in healthy control group (150.69 ± 19.91 vs. 117.91 ± 17.78 , $P<0.01$). The L/M ratio was significantly decreased after the treatment, as it decreased to 129.37 ± 19.75 ($P<0.05$). However, no significant change in the healthy control group was observed. **Conclusion** GD plays a major role in the pathogenesis of MODS in ASMS patients.

【Key words】 acute severe mountain sickness; gastrointestinal dysfunction; high altitude multiple organ dysfunction syndrome

高原胃肠功能紊乱是急性高原病的常见表现,在急进高原人群中反应突出,其中所表现出的高原胃肠道反应常会引起机体内环境紊乱,甚至加重高原病,已成为并发多器官功能障碍综合征(MODS)的重要诱因^[1]。谷氨酰胺(Gln)是肠黏膜细胞的特殊营养物质,能降低肠黏膜通透性,对胃肠黏膜具有保护作用。本研究中通过对病例回顾性分析及对急性重症高原病胃肠功能紊乱患者的前瞻性研究,探讨急性重症高原病患者胃肠功能紊乱与 MODS 的关系,为临床早期诊断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 回顾性调查

1.1.1 资料来源:选择 1958 年 6 月—2007 年 6 月在西藏军区总医院治疗的高原脑水肿和肺水肿病例共计 3 184 例,其中单纯初发性脑水肿 144 例,单纯初发性肺水肿 2 270 例,再发性肺水肿 583 例,脑水肿合并肺水肿 187 例。男 2 846 例,女 338 例;发病年龄 3 个月~62 岁,平均 23.96 岁。

1.1.2 研究方法:采用调查表的形式对过去 50 年西藏军区总医院收治的高原脑水肿和高原肺水肿患者的病历资料逐个进行登记,按照张世范等^[2-3]2005 年提出的 MODS 诊断标准(兰州标准)先行粗筛,然后按高原 MODS 评分诊断标准及急性高原病症状学评分标准进行评分,将符合标准者归类,备统计使用;对所有患者消化功能紊乱的有关症状和体征逐项进行登记,然后与高原病合并 MODS 患者的结果进行综合评定,分析高原病患者胃肠功能紊乱与 MODS 并发症之间的内在关系,寻找高原病合并 MODS 的发病原因与发病特点。

1.2 前瞻性研究

1.2.1 研究对象:选择 2007 年 10 月—2008 年 5 月在西藏军区总医院高山病科住院的急性重症高原病患者 10 例,诊断符合张世范等^[2]2005 年提出的高原 MODS 标准(兰州标准)。其中高原脑水肿 2 例,高原肺水肿 8 例。以上病例均按 1995 年中华医学会第三次全国高原医学学术讨论会推荐的我国高原病命名、分型及诊断标准诊断为高原肺水肿或高原脑水肿^[4]。所有病例为移居汉族,并排除患有严重肝、肾、心血管及造血系统疾病。对照组 10 例选自医院

驻地附近某部健康体检自愿官兵。两组性别、年龄和体重差异均无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 两组对象一般情况比较

组别	例数	性别		年龄	体重
		男	女	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg)
对照组	10	7	3	34.1 ± 15.2	61.7 ± 11.5
观察组	10	6	4	34.2 ± 14.1	60.1 ± 13.1

1.2.2 用药剂量和方法:观察组患者于入院第 2 日清晨空腹进行纤维胃镜检查,首次胃镜检查结束后开始口服 Gln 颗粒剂 30 g/d,连续用药 3 d 后再进行纤维胃镜检查;对照组同期给予相同处理方法。

1.2.3 观察指标及方法:用药前和用药 3 d 后,晨起采集空腹外周静脉血,离心取上清液待测;同时排尿,口服 50 ml 乳糖(L)/甘露醇(M)混悬液(含 L 10 g、M 5 g,均由上海捷陪思基因技术有限公司提供),收集患者用药后 6 h 的尿液,加入硫柳汞防腐处理。用邻联茴香胺显色剂法检测血清二胺氧化酶(DAO);用荧光法测定丙二醛(MDA,试剂盒购自上海伊华临床医学科技公司);用偶氮显色法测定内毒素水平(鲎试剂盒购自上海伊华临床医学科技公司),以内毒素单位 EU 表示;用酶法分别测定尿中 L 和 M 含量,计算 L/M 比值。

1.3 统计学处理:使用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比表示,采用方差分析、t 检验和回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃镜所见:高原健康人胃黏膜呈淡红色,黏膜光滑无充血、水肿和出血(彩色插页图 1)。急性重症高原病患者胃黏膜呈暗红色,广泛水肿,可见小灶性出血,胃窦和胃底部见点片状糜烂(彩色插页图 2)。

2.2 急性重症高原病患者消化功能紊乱情况:3 184 例急性重症高原病患者中胃肠功能紊乱者占 49.8%,其中恶心、呕吐者占 36.9%,腹胀者占 5.3%,腹痛、腹泻者占 6.1%,便秘者占 5.4%,黑便者占 1.5%,便潜血者占 1.0%。

2.3 急性重症高原病患者消化功能障碍与 MODS 的关系(表 2):有 83 例急性重症高原病患者并发 MODS,其中有 18 例伴有严重胃肠功能紊乱,占急性重症高原病并发 MODS 患者的 21.7%。对 18 例患者进行 MODS 评分分析,其胃肠功能障碍综合评分为 5.5 分,是急性重症高原病中一个不可忽视的并发症。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.011

基金项目:军队“十一五”攻关课题(06G030)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学高原军事医学系高原疾病学教研室(杨定周、周其全、高珏琪);850007 拉萨,西藏军区总医院全军高山病研究中心(李素芝、郑必海、蒋少华、黄学文)

通信作者:周其全,Email:Zhouqq9918@yahoo.com.cn

表3 两组对象血清 DAO、MDA、内毒素及尿 L/M 比值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 DAO(kU/L)		血清 MDA($\mu\text{mol/L}$)		血清内毒素(kEU/L)		尿 L/M 比值	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	10	1.50 \pm 0.22	1.38 \pm 0.21	3.62 \pm 0.32	3.33 \pm 0.36	0.14 \pm 0.04	0.14 \pm 0.04	117.91 \pm 17.78	117.42 \pm 16.98
观察组	10	1.90 \pm 0.22 ^a	1.63 \pm 0.20 ^c	4.20 \pm 0.35 ^a	3.66 \pm 0.33 ^c	0.20 \pm 0.04 ^a	0.15 \pm 0.04 ^b	150.69 \pm 19.91 ^a	129.37 \pm 19.75 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与本组用药前比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

表2 83例急性重症高原病并发 MODS 患者的 MODS 评分分布

器官/ 系统	MODS 评分(例(总分))				合计
	1分	2分	3分	4分	
胃肠	7(2.1)	5(1.5)	4(1.2)	2(0.6)	18(5.5)
肝脏	5(1.5)	10(3.1)	3(0.9)	2(0.6)	20(6.1)
代谢	13(3.9)	11(3.4)	7(2.1)	4(1.2)	35(10.7)
肾脏	29(8.8)	15(4.6)	4(1.2)	4(1.2)	52(15.9)
心脏	41(12.5)	10(3.1)	8(2.4)	8(2.4)	67(20.4)
血液	38(11.6)	30(9.1)	6(1.8)	1(0.3)	75(22.9)
肺脏	9(2.7)	20(6.1)	34(10.4)	20(6.1)	83(25.3)
脑	11(3.4)	22(6.7)	22(6.7)	28(8.5)	83(25.3)

2.4 血清 DAO、MDA、内毒素水平(表3):观察组用药前血清 DAO、MDA、内毒素水平均显著高于对照组(P 均 < 0.01);对照组用药前后血清 DAO、MDA、内毒素水平差异均无统计学意义;观察组用药3d后的 DAO、MDA、内毒素水平均较用药前显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 尿 L/M 比值(表3):观察组用药前尿 L/M 比值显著高于对照组($P < 0.01$);对照组用药前后尿 L/M 比值差异无统计学意义;观察组用药3d后尿 L/M 比值较用药前显著降低($P < 0.05$)。

3 讨论

由平原快速进入海拔3000m以上的高原地区后发生的急性重症高原病除有该病的特殊症状外,消化系统症状发生率较高,以恶心、呕吐、腹泻、食欲减退等症状尤为突出。本组病例调查中,3184例急性高原病患者中胃肠功能紊乱者占49.8%,83例急性重症高原病合并 MODS 患者发生胃肠功能紊乱者占21.7%;综合评分分析结果发现,胃肠道的综合评分为5.5分。从研究结果来看,急性重症高原病患者胃肠功能障碍的检出率并不高,其 MODS 评分也不高,似乎胃肠功能障碍并不占据重要地位,其实并非如此。据 Sugie 等^[5]报告,在5020m对22例登山队员进行内窥镜检查结果表明,59%的人有胃、十二指肠黏膜的病损。最近本课题组从临床病例观察也发现急性重症高原病患者伴随胃肠功能紊乱的发生率是很高的,且本课题组于2007年分别在海拔3658m的西藏军区总医院和海拔4500m的藏北某

医疗站调查近5年来的上消化道出血情况,结果发现其上消化道出血者占内科住院患者的百分比分别为2.8%和6.7%,均显著高于平原地区(另文报告)。导致高原病患者胃肠功能障碍检出率不高的主要原因是认识不到位,漏检漏记是其根本原因,除非患者出现消化道大出血才引起重视,造成许多患者漏诊漏记,而实际病例要比这高得多,危害也大得多。李晓明等^[6]对快速从海拔1300m进驻到海拔4500m的某野战部队官兵408人的胃肠应激反应患病率进行问卷调查,结果发现高原胃肠反应患病率为22.81%,其中恶心、呕吐者占26.03%,腹胀者占15.07%,便秘者占8.22%,腹痛者占13.70%,腹泻者占23.29%,厌食者占13.70%,疲乏、失眠、紧张、情绪差的官兵患病率高。刘勇等^[7]对72例快速进入高原后发生胃黏膜出血者进行了胃镜检查,发现25%有黏膜出血和糜烂。赵光斌等^[8]在拉萨(3658m)对51例青年汉族移居者进行内窥镜及活体检查证实,胃、十二指肠黏膜病损占60.8%,27例表现为浅表性胃炎,3例为急性胃黏膜损害,1例为十二指肠溃疡,这一结果与 Sugie 等的报道相似。最近 Recavarren-Arce 等^[9]也报道了生活在阿尔卑斯山的秘鲁人胃黏膜活检有严重的胃黏膜损伤存在。咎永革等^[10]对72例急进高原急性胃黏膜出血者进行胃镜检查,结果表明胃黏膜呈散在点片状和新鲜活动性出血象者占100%,充血、淤血、胃黏膜糜烂、胆汁反流、胃蠕动迟缓次之,应激性溃疡少。Wu 等^[11]对2001—2003年在青藏高原(海拔4905m)施工的13502名铁路工人调查发现,上消化道出血者占0.49%,多在进入高原后3周内出现,以呕血、黑便、便血或潜血为主要表现,而且其发病是随着海拔的增高而增高。Sinski 等^[12]研究发现,低氧和酸中毒可导致急性胃黏膜损伤。急性胃黏膜病损多显示弥漫性出血、糜烂及溃疡性坏死,广泛淋巴细胞浸润,主要限于胃黏膜浅层;胃小凹及腺体颈部上皮变性、坏死而有缺损,腺体轻度减少,胃小凹上皮增生等改变。缺氧不仅造成胃肠黏膜损伤,引起胃肠蠕动紊乱,还可引起胃肠黏膜分泌型 IgG 的分泌减少,黏膜免疫屏障减弱,导致肠黏膜上皮凋亡,使黏膜完

整性被破坏,细菌及毒素入侵引发全身炎症反应,进而激活凝血、纤溶、炎症等通路,加重胃肠黏膜损伤,引起多器官损伤与功能障碍。此外,Kleessen 等^[13]研究认为肠道菌群紊乱使肠道免疫功能降低,也可使进入高海拔地区的人群发生急性高原病的危险性增高。也可能以此作为细菌、毒素入侵的门户,引起其他器官损伤和功能障碍,导致 MODS^[14]。

居于以上原因,本研究对急性重症高原病患者胃肠功能紊乱情况作了进一步观察。结果发现,急性重症高原病患者胃肠黏膜通透性显著升高,血清 DAO、MDA 和内毒素水平也显著高于健康体检自愿者,说明急性重症高原病患者伴有严重的胃肠黏膜屏障功能损伤,并与其发生全身炎症反应的关系密切。补充外源性 Gln 可以显著降低肠道通透性,降低血清 DAO、MDA 和内毒素水平^[15],起到保护重症高原病患者胃肠黏膜、减轻急性重症高原病患者全身炎症反应的作用,进一步说明了急性重症高原病患者存在胃肠黏膜屏障功能损伤。

胃肠功能障碍是急性重症高原病的临床表现之一,且胃肠功能障碍可进一步引起急性重症高原病患者机体内环境紊乱,进而加重急性高原病,诱发多器官功能障碍,这一点至今未被人们认识。通过本研究证实,急性重症高原病患者胃肠功能障碍不是一个单独的临床症状,而是一个可以进一步引起全身内环境紊乱、加重高原病本身,甚至诱发 MODS 的重要原因,必须加以重视,做好早期防护,才能保证急性重症高原病患者安全渡过危险期。

参考文献

[1] 周其全,刘福玉,郑必海,等. 3 184 例重型急性高原病患者并发多器官功能障碍综合征的结果分析. 中国危重病急救医学, 2007,19(1):36-40.
 [2] 张世范,刘惠萍,罗晓红,等. 高海拔地区多器官功能障碍综合

征评分诊断标准(2005.9 兰州会议). 中国危重病急救医学, 2006,18(2):65-67.
 [3] 牟倍兵,李素芝. 高原疾病学. 拉萨:西藏人民出版社,2001: 70-76.
 [4] 高原医学杂志编委会. 1995 年中华医学会第三次全国高原医学学术讨论会推荐稿:我国高原病命名、分型及诊断标准. 高原医学杂志,1996,6(1):2-4.
 [5] Sugie T, Adachi M, Jiin-Nouchi Y, et al. Gastroduodenal mucosa lesion at high altitude. Jap J Mount Med, 1991, 11: 55-58.
 [6] 李晓明,赵秋玲,杨全峰,等. 急进驻高原官兵胃肠应激反应患病率及饮食因素调查. 第四军医大学学报, 2008, 29(8):702-704.
 [7] 刘勇,拉永. 急速进入高原急性胃黏膜出血 72 例胃镜检查结果分析. 武警医学, 1998, 9(12):717.
 [8] 赵光斌,李琳. 高原红细胞增多症的消化系统损害. 中华内科杂志, 1991, 30(8):492-494.
 [9] Recavarren-Arce S, Ramirez-Ramos A, Gilman RH, et al. Severe gastritis in the Peruvian Andes. Histopathology, 2005, 46(4):374-379.
 [10] 管永革,祁明,许存详. 急进高原急性胃黏膜出血 72 例胃镜检查结果分析. 中华现代临床医学杂志, 2008, 6(4):353-354.
 [11] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, et al. High-altitude gastrointestinal bleeding; an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula. World J Gastroenterol, 2007, 13(5):774-780.
 [12] Siński M, Kowalczyk P, Stolarczyk A, et al. Influence of the stimulation of carotid body chemoreceptors on the gastric mucosal blood flow in artificially ventilated and spontaneously breathing rats. J Physiol Pharmacol, 2002, 53(3):359-369.
 [13] Kleessen B, Schroedl W, Stueck M, et al. Microbial and immunological responses relative to high-altitude exposure in mountaineers. Med Sci Sports Exerc, 2005, 37(8):1313-1318.
 [14] Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability; update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. Curr Opin Crit Care, 2003, 9(2):143-151.
 [15] 田辉,王可富,吴铁军. 全胃肠外营养加谷氨酰胺对多器官功能障碍综合征患者血浆二胺氧化酶及 D-乳酸的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10):616-618.

(收稿日期:2008-11-02 修回日期:2008-12-17)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

2009 年全国内科心脑血管病专题高级研修班将举办

2009 年全国内科学(心脑血管病专题)新进展高级研修班由中华医学会主办,拟于 2009 年 4 月 12—17 日在北京举办,食宿统一安排,费用自理。学习期满授予国家级 I 类继续教育学分 10 分。

主要内容:冠心病、急性冠脉综合征、急性心肌梗死和并发症的处理、高血压药物治疗、高血压病和继发性高血压、心律失常、晕厥、心力衰竭非药物治疗、心肌炎、肺栓塞、大血管疾病诊治、先天性心脏病诊断治疗、抗血栓和抗凝治疗、代谢综合征、如何规范和安全应用调脂药、糖尿病的药物治、糖尿病胰岛素治疗、心血管病常用药物、缺血性脑血管病、短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中、脑出血的治疗进展等。

主讲专家:吕树铮、袁晋青、刘国仗、王鸿懿、马长生、王伟、李小梅、程显声、郑斯宏、韩玲、米树华、向红丁、严晓伟、李舜伟、王拥军、黄旭升教授等知名专家。

报名办法:请将详细的通信地址填写清楚后寄到:北京市东城区东四西大街 42 号 中华医学会网络信息部 丛凤娟 包文婕收,邮编:100710,信封上请注明:“内科班”。电话:010-85158694(8:30-17:00),手机:13811356867,传真:010-85158693, Email:cong fj@cma.org.cn 或 cmawlb@163.com。也可电话报名索取正式通知。(中华医学会网络信息部)

急性重症高原病患者胃肠功能紊乱与多器官功能障碍综合征的关系

(正文见95页)



图1 高原健康人纤维胃镜下见胃黏膜呈淡红色，黏膜光滑无充血、水肿和出血 图2 急性重症高原病患者纤维胃镜下见胃黏膜呈暗红色，广泛水肿，可见小灶性出血，胃窦和胃底部见点片状糜烂

胰高血糖素样肽-2 对急性胰腺炎小鼠肠道 淋巴细胞归巢影响的实验研究

(正文见103页)

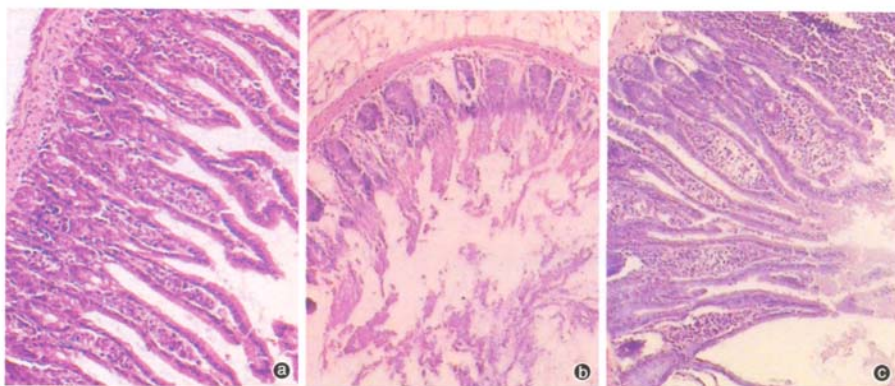


图1 光镜下观察各组小鼠制膜后24 h回肠黏膜病理学改变 对照组(a)小肠绒毛结构完整，间质无异常 AP组(b)小肠绒毛变短、萎缩、排列紊乱，甚至消失，绒毛顶端大部坏死、脱落，弥漫性黏膜及黏膜下变薄，水肿、充血，黏膜下层及固有层大量单核及中性粒细胞浸润 GLP-2组(c)小肠绒毛形态基本完整，排列尚整齐，黏膜及间质水肿，黏膜下层见炎症细胞浸润，但组织充血、水肿，肠绒毛坏死、脱落及炎症细胞浸润情况较AP组明显减轻 HE ×100

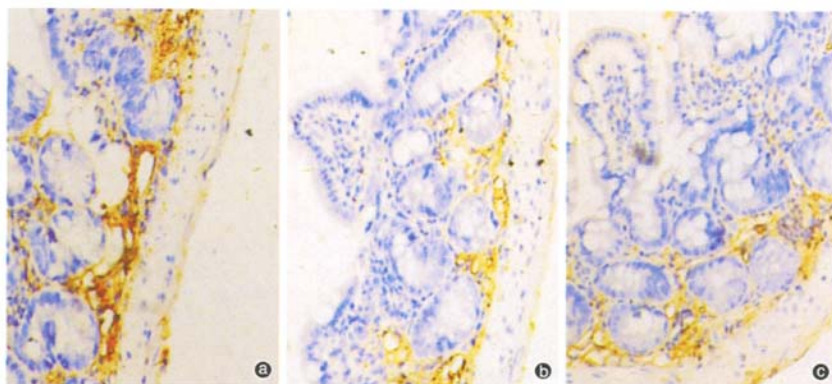


图2 免疫组化法检测制膜后24 h小鼠末端回肠黏膜固有层血管内皮表面MAdCAM-1阳性表达呈棕黄色或棕褐色，为颗粒状，背景呈紫蓝色 AP组(b)阳性表达较对照组(a)明显减少 GLP-2组(c)MAdCAM-1阳性表达较AP组明显增加，但较对照组减少 免疫组化 ×200