

• 综述 •

瓜氨酸在脓毒症中的代谢变化及应用

肖飞 郭振辉 严启滔

瓜氨酸为 α 氨基酸,是一种非蛋白氨基酸,主要产生于肠道,在鸟氨酸及胺基甲酰磷酸盐的尿素循环中合成,或是作为通过一氧化氮合酶(NOS)催化精氨酸生成一氧化氮(NO)的副产物。最近的研究表明,瓜氨酸在细胞代谢和调控器官功能方面都有重要的作用^[1]。生理状态下,肠道细胞将谷氨酰胺合成瓜氨酸,进而通过肾脏代谢为精氨酸,因为其特殊的代谢途径,瓜氨酸被看作是肠道、甚至是肾脏功能的标志物之一^[2]。基础研究证实,瓜氨酸能够调节蛋白代谢、合成 NO、生成尿素、刺激肌肉合成等^[3-4];同时对羟基自由基具有强大的清除作用^[4],可以减轻严重应激、缺血/缺氧后的自由基损伤。因此,瓜氨酸可能是对脓毒症有效的免疫调节药物^[5],故有必要了解其代谢特点。

1 正常生理状态下的瓜氨酸代谢

瓜氨酸在哺乳动物体内的代谢由 3 种关键酶主导,即 NOS、鸟氨酸氨甲酰转移酶(OCT)、精氨基琥珀酰合成酶(ASS),前两者负责催化合成瓜氨酸,ASS 则将其分解成为精氨基琥珀酸后,在精氨基琥珀裂解酶(ASL)的作用下生成精氨酸。在上述关键酶的参与下,瓜氨酸在体内 3 个不同部位进行代谢。①在肾脏中:肠道细胞在 OCT 的作用下,利用谷氨酰胺合成瓜氨酸并释放入血,在肾脏中受 ASS 和 ASL 的作用转换为精氨酸。在此代谢过程中,瓜氨酸实际上是作为精氨酸的前体,以避免肝脏对精氨酸的代谢^[6]。②在产 NO 细胞中:瓜氨酸通过 ASS 参与精氨酸合成,并进一步将精氨酸用于 NO 合成,构成“瓜氨酸—NO”循环^[7]。③在肝脏中:在 OCT 的作用下原地合成瓜氨酸,并在 ASS 的作用下进入尿素循环。

1.1 瓜氨酸合成代谢:由于瓜氨酸在自然界中几乎不存在(西瓜除外),因此大多数循环中的瓜氨酸来自于谷氨酰胺的肠道转化^[8]。在某些情况下(如低蛋白饮食时),其他氨基酸如谷氨酸、脯氨酸、精氨酸^[9]也可以作为瓜氨酸的前体,当肠道功能受损时,瓜氨酸成为一种条件必需氨基酸^[4]。瓜氨酸合成所需的全部代谢酶都位于肠道细胞的线粒体中^[8,10-11],肠道吸收的谷氨酸盐在肠黏膜上转化为二氢吡咯-5-羧化物(P5C),此反应由 P5C 合酶(P5CS)催化;然后经鸟氨酸氨基转移酶(OAT)将其转化为鸟氨酸后,在

OCT 的作用下合成瓜氨酸。由于催化瓜氨酸分解的 ASS 和 ASL 在肠道细胞中的活性很低,所以瓜氨酸不在肠道细胞中分解,而是释放入血^[12]。

1.2 瓜氨酸分解代谢:瓜氨酸的分解代谢分别在肾脏、产 NO 细胞和肝脏中进行。在肾脏近端小管细胞中,瓜氨酸通过 ASS 和 ASL 的作用,合成精氨酸并释放入血^[13]。生理状态下,成人肾脏瓜氨酸转化的精氨酸足以满足全身的需求。在产 NO 的细胞中,瓜氨酸则进入“瓜氨酸—NO”循环发挥作用。在肝脏中,瓜氨酸则是尿素循环的中间产物。因此,瓜氨酸代谢具有两个显著的特点:合成代谢的主要部位是肠道细胞,而分解代谢的部位却在另一个器官;瓜氨酸通过“瓜氨酸—精氨基琥珀酸—精氨酸”途径进行分解,而 ASS 则是分解过程中的关键酶。

1.2.1 肾脏中瓜氨酸代谢特点:循环中的瓜氨酸在肾脏转化成为精氨酸,从而避免了肝脏对精氨酸的清除。如果没有这样一条代谢途径,几乎所有来自于食物的精氨酸都会从门静脉中被肝脏通过尿素循环所分解,仅有极少量的精氨酸被分配到其他器官。精氨酸在肝脏还能激活 N-乙酰谷氨酰合酶^[14],使其他氨基酸也被过度代谢,从而导致代谢紊乱。由于肝脏不能从门静脉中摄取瓜氨酸^[6],所以瓜氨酸实际上是作为精氨酸的掩蔽形式绕过肝脏,在肾脏中再转化为精氨酸,然后释放入血,使全身各个器官能获得足够的精氨酸。

1.2.2 产 NO 细胞中瓜氨酸代谢特点:瓜氨酸可在 ASS 和 ASL 的作用下,经过不完全的尿素循环转化成精氨酸,因此瓜氨酸也可以作为 NO 的前体,形成“瓜氨酸—NO”循环^[15]。代谢精氨酸生成 NO 的细胞也可以直接摄取循环中的瓜氨酸。这种现象也可以解释瓜氨酸能够介导 NO 作用的原因,如瓜氨酸可以减少血管肌肉的张力^[16]。研究证实,活化的巨噬细胞通过“瓜氨酸—NO”循环产生的 NO 可达其总合成量的 20%^[17],而在 NO 需求特别大的时候,肠道细胞也能通过这一代谢途径由谷氨酰胺原位合成瓜氨酸,以增加巨噬细胞的活性。这个循环也存在于内皮细胞中。

如果“瓜氨酸—NO”循环不受限制,将产生过量的 NO,进而导致血管外周阻力下降、低血压、血流异常分布和心肌收缩抑制等后果^[18-19]。而“瓜氨酸—NO”循环关键酶 ASS 的活性受其产物 NO 的抑制^[20],这个负反馈机制使 NO 产量维持在正常生理水平,从而有效避免上述不良后果。

1.2.3 肝脏中瓜氨酸代谢特点:瓜氨酸是肝细胞中尿素循环的中间产物之一。其代谢特点是:尿素循环中所有合成的瓜氨酸均被胞质中的 ASS 转化为精氨基琥珀酸,没有瓜氨酸能释放入血;肝细胞也不能从门静脉中摄取瓜氨酸,而从动脉

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024

基金项目:全军医药卫生科研项目重点专项(10BJZ09);广东省科技计划项目(2012A061400010);广东省广州市科研条件建设项目(穗科信字[2012]224-5号)

作者单位:510010 广东广州,广州军区广州总医院老年重症医学科,广州市暨广东省老年感染与器官功能支持重点实验室

通讯作者:郭振辉, Email: micugzh@126.com

循环中摄取的瓜氨酸很少^[6]。因此,肝脏细胞尿素循环中的瓜氨酸代谢是一个独立的代谢过程,与其他代谢通路无关。

2 脓毒症时的瓜氨酸代谢

脓毒症指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),临床上证实有细菌存在或有高度可疑感染灶^[21],病死率高达 30%。脓毒症的特征是过量释放的炎性介质和应激激素的显著刺激,这种刺激反过来又导致机体的血流动力学紊乱和代谢改变,并最终导致多器官功能衰竭(MOF)。在这个反应过程中,血浆氨基酸浓度变化是最显著的代谢变化之一,呈现明显的分解代谢状态^[22-23],而这些氨基酸在脓毒症状态时对免疫功能的维持发挥了重要作用^[24]。脓毒症和内毒素血症导致多种代谢功能障碍,使肠道功能受到损害,这使得氨基酸从肠腔的吸收减少^[25]。

2.1 脓毒症时瓜氨酸代谢的改变:国内外的早期研究均报道了脓毒症状态下体内氨基酸水平的改变^[23,25]。后续的动物实验和临床研究证实,在高分解代谢情况下,血浆瓜氨酸浓度的快速降低与瓜氨酸合成减少和消耗增加有关^[26-28]。章志丹^[29]认为,脓毒症患者体内瓜氨酸合成精氨酸的途径受到抑制,使得精氨酸的合成量仅为正常状态下的 1/3。Luiking 等^[30]对比研究了健康人群、普通重症(中等强度的炎症)患者和脓毒性休克(严重的炎症)患者的氨基酸代谢发现,与健康人群比较,脓毒症患者血浆总氨基酸浓度下降了 21%,血浆瓜氨酸、精氨酸和谷氨酰胺浓度分别下降了 56%、47% 和 33%;同时,脓毒性休克患者体内瓜氨酸合成大幅度降低,精氨酸合成大幅度降低,NO 合成降低,精氨酸酶活性增强;而普通重症患者的瓜氨酸合成与血浆精氨酸浓度有下降的趋势,但精氨酸合成量、NO 产量和精氨酸酶的活性并没有显著改变,上述发现提示,炎症导致血浆氨基酸水平改变,而炎症的严重程度与氨基酸水平变化的幅度相关。Elwafi 等^[31]使用脂多糖(LPS)介导的内毒素模型,评估了瓜氨酸、精氨酸和谷氨酰胺在脓毒症状态下的药代动力学变化,结果也证实在内毒素血症过程中瓜氨酸的生物利用度显著降低。

2.2 脓毒症时瓜氨酸代谢变化的原因:研究表明,瓜氨酸来自于肠道,由谷氨酰胺和脯氨酸代谢产生,多由肾脏摄取并转化为精氨酸^[32-33]。最近的研究证实了人体内“谷氨酰胺-瓜氨酸-精氨酸”通路的存在,并证明了其与肾脏对瓜氨酸的摄取和精氨酸释放显著相关^[34]。研究证实,来自于谷氨酰胺的瓜氨酸参与了 64% 的精氨酸合成^[35]。Kao 等^[36]研究发现,脓毒症患者瓜氨酸通量和血浆浓度较健康人群显著降低,这强烈提示瓜氨酸合成的降低导致了精氨酸合成的减少。Luiking 等^[30]的研究数据显示,脓毒症时内源性精氨酸合成途径发生变化,这提示全身瓜氨酸产量的降低和继发的精氨酸合成下降有关。Asgeirsson 等^[1]利用盲肠结扎穿孔术(CLP)大鼠模型进行研究,结果发现血浆瓜氨酸浓度降低和精氨酸浓度持续升高,提示脓毒症时瓜氨酸的消耗主要由精氨酸合成所致。但是,儿童脓毒症患者的瓜氨酸合成则增加,这说明精氨酸合成降低在儿童脓毒症患者中未出现^[37]。

2.3 血浆瓜氨酸浓度下降的机制:Ware 等^[38]认为脓毒症时血浆瓜氨酸降低的原因是营养摄入降低使瓜氨酸合成底物不足;Crenn 等^[39]认为肠细胞瓜氨酸产量降低是血浆瓜氨酸水平降低的潜在机制之一。Kao 等^[40]研究结果表明:脓毒症时,肠细胞内谷氨酰胺可能分流至其他代谢途径,从而使其向瓜氨酸的转换受损,并最终导致瓜氨酸合成减少。目前认为,生理状态下肠道内的瓜氨酸通过氨基酸载体系统转运经过刷状缘进入肠细胞内^[41]。这些载体的功能在内毒素血症时受炎性介质影响而大幅下调,导致瓜氨酸吸收降低^[31]。还有报道认为,内毒素血症时,皮质醇和胰高血糖素增加^[12],ASS 活性可由皮质醇和胰高血糖素上调,内源性瓜氨酸在 ASS 和 ASL 的作用下被快速转换成精氨酸^[42-43]。因此,内毒素血症广泛介导精氨酸合成,使免疫细胞和内皮细胞中瓜氨酸分解代谢增强。

3 瓜氨酸在脓毒症中的应用

最近的研究表明,脓毒症的肠内外营养和免疫调理措施仍是国内外危重症干预研究的热点之一^[44]。黄顺伟等^[45]的研究证实,免疫调理治疗可以改善脓毒症患者的预后。但也有学者指出,只有恰当的目标能量供应才能减少脓毒症患者的并发症,提高其长期存活率^[46]。因此有学者提出,根据疾病种类和病情阶段,选择合理的药理营养素,才可能使危重患者真正获益^[47]。

非脓毒症的人体内^[48]和动物模型^[49]的药代动力学研究证实,补充瓜氨酸比补充精氨酸可以获得更多的内源性精氨酸,从而得到更高的精氨酸浓度,并合成更多的 NO。Asgeirsson 等^[1]利用瓜氨酸干预大鼠 CLP 模型进行研究,结果表明,在脓毒症中瓜氨酸的消耗主要用于精氨酸合成,并证实脓毒症时瓜氨酸比精氨酸具有更好的生物利用度。脓毒症时瓜氨酸血浆浓度下降,精氨酸合成减少,进而导致精氨酸血浆浓度也下降。瓜氨酸在代谢机制上的特殊优势,避免了人们对直接补充精氨酸的顾虑。因此,瓜氨酸在脓毒症中有广泛的应用前景。

脓毒症时机体的免疫状态发生巨大的变化:促炎/抗炎反应夹杂免疫抑制状态,免疫稳态遭到破坏,使机体容易继发感染、器官功能衰竭甚至死亡^[50-51]。有关脓毒症的临床^[52]和动物研究^[53-54]结果也显示,脓毒症时机体存在广泛而剧烈的免疫功能改变。Batista 等^[55]用瓜氨酸预处理后的小鼠 CLP 模型进行研究,结果发现,瓜氨酸不但可以降低动物体内促炎细胞因子 γ -干扰素(IFN- γ)水平,还能升高肠液中可溶性免疫球蛋白(sIgA)水平而改善其免疫功能;Asgeirsson 等^[1]对瓜氨酸预处理后的大鼠 CLP 模型进行研究,结果发现,瓜氨酸可调节动物体内白细胞介素-6(IL-6)和抵抗素的水平,因此认为瓜氨酸可能是针对脓毒症有效的免疫调节剂。

在脓毒症时的器官功能保护方面, Batista 等^[55]的研究证实了瓜氨酸在脓毒症动物模型的肠道细菌移位和组织学结构方面的保护作用。Fu 等^[56]的研究则证实了补充瓜氨酸可以显著减轻缺血/再灌注动物模型的肾损伤,并认为其

作用机制可能是通过上调 NOS 活性使 NO 合成维持在基线水平。另外,瓜氨酸还能够改善内毒素血症小鼠的微循环功能^[57]。有关的临床研究报道,严重脓毒症患者进展成为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,血浆瓜氨酸浓度下降与 ARDS 的发生相关联,而补充瓜氨酸可能可以阻断严重脓毒症患者的 ARDS 并发症^[38]。

4 总结

综上所述,脓毒症对患者体内瓜氨酸代谢产生了很大影响,使得瓜氨酸合成减少,进而导致精氨酸合成和 NO 合成降低。脓毒症时补充外源性瓜氨酸可能通过改善和提高内源性精氨酸及 NO 的合成,从而达到改善脓毒症的作用。瓜氨酸独特的代谢过程使其可能成为补充精氨酸的替代品。但瓜氨酸在代谢过程中转运至细胞内的机制尚不明确,细胞-细胞及细胞-血液的交换机制也不清楚,其转运载体、酶的调控和信号转导等研究尚需要进一步深入。另外,瓜氨酸在脓毒症过程中代谢机制的改变尚未阐明;瓜氨酸生物利用度改变的生物学后果尚未完全明了;瓜氨酸补充的动物实验和临床研究较少,补充瓜氨酸的剂量和时机也无定论,仍需要更多的动物实验和临床研究加以论证。

参考文献

- [1] Asgeirsson T, Zhang S, Nunoo R, et al. Citrulline: a potential immunomodulator in sepsis [J]. *Surgery*, 2011, 150 (4): 744-751.
- [2] 魏宜, 郭振辉. 瓜氨酸在脓毒症肠功能障碍临床意义与应用 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7 (16): 92-93.
- [3] Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10 (5): 620-626.
- [4] Moinard C, Cynober L. Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis [J]. *J Nutr*, 2007, 137 (6 Suppl 2): 1621S-1625S.
- [5] Calisto KL, Camacho AC, Mittestainer FC, et al. Diacerhein attenuates the inflammatory response and improves survival in a model of severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (4): R158.
- [6] Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating citrulline [J]. *Am J Physiol*, 1981, 241 (6): E473-480.
- [7] Erez A, Nagamani SC, Shchelochkov OA, et al. Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (12): 1619-1626.
- [8] Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism [J]. *J Nutr*, 1998, 128 (8): 1249-1252.
- [9] Cynober LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance [J]. *Nutrition*, 2002, 18 (9): 761-766.
- [10] Morris SM Jr. Regulation of enzymes of urea and arginine synthesis [J]. *Annu Rev Nutr*, 1992, 12: 81-101.
- [11] Jackson MJ, Beaudet AL, O'Brien WE. Mammalian urea cycle enzymes [J]. *Annu Rev Genet*, 1986, 20: 431-464.
- [12] Husson A, Brasse-Lagnel C, Fairand A, et al. Argininosuccinate synthetase from the urea cycle to the citrulline-NO cycle [J]. *Eur J Biochem*, 2003, 270 (9): 1887-1899.
- [13] Levillain O, Hus-Citharel A, Morel F, et al. Localization of arginine synthesis along rat nephron [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259 (6 Pt 2): F916-923.
- [14] Meijer AJ, Lamers WH, Chamuleau RA. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function [J]. *Physiol Rev*, 1990, 70 (3): 701-748.
- [15] Wu GY, Brosnan JT. Macrophages can convert citrulline into arginine [J]. *Biochem J*, 1992, 281 (Pt 1): 45-48.
- [16] Raghavan SA, Dikshit M. L-citrulline mediated relaxation in the control and lipopolysaccharide-treated rat aortic rings [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 431 (1): 61-69.
- [17] Murphy C, Newsholme P. Importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1998, 95 (4): 397-407.
- [18] 贾月霞, 潘春水, 杨靖辉, 等. 败血症休克大鼠血管外膜 L-精氨酸/一氧化氮合酶/一氧化氮通路的变化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23 (3): 417-422.
- [19] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 127-132.
- [20] Hao G, Xie L, Gross SS. Argininosuccinate synthetase is reversibly inactivated by S-nitrosylation in vitro and in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (35): 36192-200.
- [21] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): 1250-1256.
- [22] Luiking YC, Poeze M, Dejong CH, et al. Sepsis: an arginine deficiency state? [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (10): 2135-2145.
- [23] 卢阳珍, 方强, 方雪玲. 脓毒症患者氨基酸谱的变化及其临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2006, 26 (1): 58-59.
- [24] Popovic PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity [J]. *J Nutr*, 2007, 137 (6 Suppl 2): 1681S-1686S.
- [25] Abad B, Mesonero JE, Salvador MT, et al. Tumor necrosis factor- α mediates inhibitory effect of lipopolysaccharide on L-leucine intestinal uptake [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47 (6): 1316-1322.
- [26] Vente JP, Von Meyenfeldt MF, Van Eijk HM, et al. Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress [J]. *Ann Surg*, 1989, 209 (1): 57-62.
- [27] Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1991, 19 (6): 753-757.
- [28] Druml W, Heinzel G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (5): 908-913.
- [29] 章志丹. 脓毒症与免疫营养治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30 (11): 919-923.
- [30] Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, et al. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (1): 142-152.
- [31] Elwafi F, Curis E, Zerrouk N, et al. Endotoxemia affects citrulline, arginine and glutamine bioavailability [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42 (3): 282-289.
- [32] Wu G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272 (6 Pt 1): G1382-1390.
- [33] 孟繁魁, 苏磊, 陶雪飞, 等. 脓毒症中精氨酸代谢变化及应用的研究进展 [J]. *广东医学*, 2009, 30 (6): 996-997.
- [34] Van de Poll MC, Siroen MP, Van Leeuwen PA, et al. Interorgan amino acid exchange in humans: consequences for arginine and citrulline metabolism [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85 (1): 167-172.
- [35] Lighthart-Melis GC, Van de Poll MC, Boelens PG, et al. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87 (5): 1282-1289.
- [36] Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK, et al. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117 (1): 23-30.
- [37] Argaman Z, Young VR, Noviski N, et al. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (2): 591-597.
- [38] Ware LB, Magarik JA, Wickersham N, et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (1): R10.
- [39] Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction [J]. *Clin Nutr*, 2008, 27 (3): 328-339.
- [40] Kao C, Hsu J, Bandi V, et al. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis [J]. *Am J Physiol*

- Endocrinol Metab, 2013, 304 (12): E1359-1364.
- [41] Bahri S, Curis E, El Wafi FZ, et al. Mechanisms and kinetics of citrulline uptake in a model of human intestinal epithelial cells [J]. Clin Nutr, 2008, 27 (6): 872-880.
- [42] Hattori Y, Shimoda S, Gross SS. Effect of lipopolysaccharide treatment in vivo on tissue expression of argininosuccinate synthetase and argininosuccinate lyase mRNAs: relationship to nitric oxide synthase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 215 (1): 148-153.
- [43] Nagasaki A, Gotoh T, Takeya M, et al. Coinduction of nitric oxide synthase, argininosuccinate synthetase, and argininosuccinate lyase in lipopolysaccharide-treated rats. RNA blot, immunoblot, and immunohistochemical analyses [J]. J Biol Chem, 1996, 271 (5): 2658-2662.
- [44] 黄伟, 万献尧, 孟玉兰, 等. 2014 重症医学回顾与展望 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (1): 3-9.
- [45] 黄顺伟, 管向东, 陈娟, 等. 免疫调理治疗改善脓毒症炎症因子、体液和细胞免疫以及预后的作用 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2009, 3 (10): 1645-1652.
- [46] 刘朝晖, 苏磊, 廖银光, 等. 脓毒症患者营养目标摄入对临床预后影响的前瞻性随机对照研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 131-134.
- [47] 李海玲, 任红贤, 娄云鹏. 肠道循环对早期肠内营养的挑战 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 15-17.
- [48] Romero MJ, Platt DH, Caldwell RB, et al. Therapeutic use of citrulline in cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Drug Rev, 2006, 24 (3-4): 275-290.
- [49] Osowska S, Duchemann T, Walrand S, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291 (3): E582-586.
- [50] 牛素平, 陈炜, 李国菁, 等. 四君子汤对持续性炎症-免疫抑制分解代谢综合征脾虚证患者的肠道保护及免疫调节作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (5): 335-339.
- [51] 邵瑞, 李春盛. 负性共刺激分子在脓毒症中的免疫调节 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 681-684.
- [52] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 118-123.
- [53] 张艳敏, 崔乃强, 张淑坤. 重症腹腔感染大鼠肠系膜淋巴液成分分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 503-507.
- [54] 杨红梅. 灵芝多糖对失血性休克兔肠黏膜屏障功能及肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 412-415.
- [55] Batista MA, Nicoli JR, Martins Fdos S, et al. Pretreatment with citrulline improves gut barrier after intestinal obstruction in mice [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36 (1): 69-76.
- [56] Fu X, Li S, Jia G, et al. Protective effect of the nitric oxide pathway in L-citrulline renal ischaemia-reperfusion injury in rats [J]. Folia Biol (Praha), 2013, 59 (6): 225-232.
- [57] Wijnands KA, Vink H, Briedé JJ, et al. Citrulline a more suitable substrate than arginine to restore NO production and the microcirculation during endotoxemia [J]. PLoS One, 2012, 7 (5): e37439.

(收稿日期: 2015-04-27)

(本文编辑: 李银平)

• 用药安全 •

注射用盐酸万古霉素与盐酸氨溴索存在配伍禁忌

钟西 谢筱琪 金晓东

盐酸万古霉素为窄谱抗菌药物, 仅对革兰阳性菌有效, 临床上主要用于治疗由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其他细菌所致的严重感染, 如脓毒症、脑膜炎、腹膜炎、肺炎、骨髓炎等, 形状为白色粉末或冻干的块状物。盐酸氨溴索为无色澄明液体, 具有良好的黏痰溶解及润滑呼吸道作用, 可以促进肺表面活性物质和呼吸液以及纤毛运动等, 常用于急性慢性呼吸道疾病及术后肺部并发症的预防性治疗。2014 年 2 月, 笔者在临床用药过程中发现盐酸万古霉素与盐酸氨溴索存在配伍禁忌, 查阅配伍禁忌表和药物说明书均未明确注明相关配伍禁忌。为提高临床用药安全, 减少医患纠纷, 杜绝医疗事故, 现将病例总结报告如下。

1 临床资料

患者女性, 44 岁, 因头晕伴四肢抽搐 2 d 入院, 诊断为细菌性脑炎。护士遵医嘱予以生理盐水 100 mL 加入盐酸万古霉素 500 mg 静脉滴注。输液毕继续输入生理盐水 100 mL 加入盐酸氨溴索 30 mg, 输液器中立即出现乳白色浑浊液, 有絮状物。即刻予以更换输液器, 更换生理盐水 100 mL 静脉滴注, 观察患者 15 min 后未发现有任何不适, 重新配制盐

酸氨溴索再予以静脉滴注, 输液后未发现患者有任何不适, 亦无其他不良反应。

2 实验验证及结果

为证明盐酸万古霉素与盐酸氨溴索是否存在配伍禁忌, 进一步进行如下实验。再将盐酸万古霉素 500 mg 溶解于 100 mL 生理盐水中, 将盐酸氨溴索 30 mg 溶解于 100 mL 生理盐水中; 用 10 mL 注射器抽取盐酸万古霉素稀释液 5 mL, 再用此注射器抽取盐酸氨溴索稀释液 5 mL。轻轻摇晃注射器, 针筒内立即变为乳白色浑浊液体, 有絮状物, 静置 1 h 后, 溶液仍为浑浊, 再静置 2 h 后, 溶液仍呈乳白色。通过此次实验证明, 盐酸万古霉素与盐酸氨溴索有配伍禁忌, 不可以同时使用。

3 讨论

通过临床应用及实验观察证实, 盐酸万古霉素与盐酸氨溴索之间存在配伍禁忌。抗菌药物混合后发生配伍变化较多, 临床医护人员应该引起足够的重视。因此, 临床上需要同时使用盐酸万古霉素和盐酸氨溴索时, 应该在两种药物之间输注其他药物, 或者在中间使用生理盐水冲管, 避免发生不良反应, 以减少医疗纠纷, 杜绝医疗事故的发生。

(收稿日期: 2015-01-04)

(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.025

作者单位: 610041 四川成都, 四川大学华西医院重症医学科

通讯作者: 金晓东, Email: zh_jxd@163.com