

## 瓜氨酸在危重症患者肠功能障碍中的临床意义

王铮 魏惠平 靳佩 王昱

(甘肃中医学院附属医院, 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】** 危重症患者由于存在内脏血流灌注不足、肠黏膜屏障破坏、细菌移位等原因,导致肠功能障碍发生率高,但缺乏有效评估肠道功能及肠功能障碍严重程度的生物学指标。瓜氨酸因其绝大部分在肠道黏膜上皮细胞合成,通过检测血清瓜氨酸浓度可以评估肠道肠黏膜上皮细胞的数量和功能。因此,监测血清瓜氨酸浓度可以评估危重症患者的肠道功能及肠功能障碍严重程度。而瓜氨酸作为药理营养素来改善肠道功能、调节免疫反应的作用仍需进一步研究证实。

**【关键词】** 危重症; 肠功能障碍; 瓜氨酸; 血清标志物; 诊断

肠功能障碍在危重症患者治疗中已经成为不能忽视的问题,一方面,重症患者肠功能障碍发生率很高,另一方面肠功能障碍对重症患者疾病发生发展均可产生重要影响。肠蠕动异常和肠黏膜屏障完整性的破坏都是重症加强治疗病房(ICU)常见的胃肠道功能障碍症状,有功能的肠道是影响危重症患者临床预后的重要因素。肠功能障碍可导致患者病情进展,如腹胀和肠麻痹导致的腹腔高压、肠黏膜屏障破坏导致的肠源性感染等均能显著加重病情,并出现严重的并发症导致危重症患者存活率下降<sup>[1-2]</sup>。在多器官功能障碍综合征(MODS)的发病机制中,肠源性损伤是导致炎症扩增的主要原因,并在临床中受到高度重视,而改善胃肠道功能可以显著降低 MODS 患者的病情严重程度并改善预后<sup>[3-4]</sup>。

肠功能障碍可分为 3 型<sup>[5]</sup>: ① 功能性小肠长度绝对减少型,如短肠综合征; ② 小肠实质广泛损伤型,如放射性损伤、炎症性肠病引起的肠功能障碍,各种原因所致的肠道外瘘、肠梗阻; ③ 以肠黏膜屏障功能损害为主,可同时伴有肠消化吸收功能障碍,如严重创伤、出血、休克所致的肠功能障碍,在肠道缺血中表现为小肠对肠内营养的耐受性降低<sup>[6]</sup>。

由于肠功能障碍缺乏准确、客观的评价指标,而瓜氨酸作为一种评估小肠黏膜上皮细胞数量和功能的有效生物学指标,近年来愈发受到重视,其对免疫反应的影响使人们发现,在危重症患者中,瓜氨酸不仅能够作为评估肠道功能的指标,它还能作为一种药理营养素改善患者肠黏膜上皮屏障功能,其对脓毒症病理生理过程的影响也值得进一步研究和探索<sup>[7]</sup>。现就目前危重症患者血清瓜氨酸水平在肠功能障碍中的临床意义进行综述。

### 1 瓜氨酸的产生和代谢

**1.1 瓜氨酸在健康人群的产生和代谢:** 瓜氨酸是人体内一种非蛋白氨基酸,在肠黏膜上皮细胞中通过谷氨酰胺衍生而出。瓜氨酸在肝脏中不会被首过效应清除,大部分经肾脏近曲小管摄取,在精氨酸琥珀酸合成酶作用下转化为精氨酸。肠道细胞和组织模型已证实,除在相关免疫细胞中通过局部一氧化氮(NO)途径外,仅肠黏膜上皮细胞和小肠吸收细胞可

以产生氨基酸。因此瓜氨酸可以作为评估小肠黏膜上皮细胞数量及功能的有效生物学指标。

瓜氨酸的代谢由 3 条不同途径完成,① NO 循环,包含了瓜氨酸的局部循环; ② 发生在肝脏的鸟氨酸-尿素循环; ③ 肠-肾轴,在肠黏膜上皮细胞中,谷氨酰胺通过谷氨酰胺酶转化为谷氨酸,而谷氨酸通过一系列酶催化反应形成瓜氨酸,再经肾脏近曲小管代谢成为精氨酸。在体内 80% 的瓜氨酸是由谷氨酰胺在肠黏膜上皮细胞通过谷氨酰胺-鸟氨酸途径产生的。血清瓜氨酸浓度(正常参考值 20~40 μmol/L)主要由肠内瓜氨酸合成以及肾脏瓜氨酸降解之间的平衡决定<sup>[8-10]</sup>。而刘放南等<sup>[11]</sup>通过高效液相色谱测得血清瓜氨酸正常值为(16.87±5.97) μmol/L。

**1.2 瓜氨酸在危重症病程中的产生和代谢:** 肠道黏膜上皮细胞对缺血十分敏感,危重症过程中由于血流动力学不稳定发生的胃肠道低灌注可导致早期小肠绒毛的缺血坏死,有些肠道黏膜上皮细胞数量绝对减少,但因缺血、缺氧打击造成细胞功能障碍,而细胞线粒体功能障碍引起瓜氨酸合成下降。Luiking 等<sup>[12]</sup>和 Kaolin 等<sup>[13]</sup>的研究都证实,与对照组比较,ICU 脓毒症患者全身瓜氨酸合成下降。Ware 等<sup>[14]</sup>的研究发现,与未合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的严重脓毒症患者相比,合并 ARDS 的严重脓毒症患者血清瓜氨酸浓度显著降低( $P=0.002$ )。这一结果提示,瓜氨酸的降低可能提示体内有与 ARDS 发生相关的炎症反应。

瓜氨酸由肠道上皮细胞合成,经肾脏代谢,理论上肾功能不全可能影响瓜氨酸代谢而使其血清浓度升高。但有研究显示,在肾衰竭患者和非肾衰竭患者中并未发现血清瓜氨酸浓度有区别,也许有未知机制在肾功能不全患者中引起瓜氨酸浓度降低,但目前的研究尚无定论<sup>[15]</sup>。

### 2 瓜氨酸在肠功能障碍中的应用

在很长一段时间内,瓜氨酸仅仅被当作尿素循环的中间产物而为人们所知,然而一些经典的研究已经证实,由于瓜氨酸独特的产生及代谢途径,可以作为一项可靠的生物学指标来评价有功能的肠道肠黏膜上皮细胞数量<sup>[14]</sup>。血清瓜氨酸水平可认为是多种疾病如肠衰竭、短肠综合征、炎症性肠病、抗肿瘤治疗导致的急性小肠黏膜病变和肠移植中反映肠道功能的良好指标<sup>[13,15]</sup>。Crenn 等<sup>[16]</sup>发现,与无黏膜萎

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.031

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研立项课题(GZK-2014-22)

通讯作者: 王昱, Email: litwang@sina.com

缩疾病患者比较,肠黏膜萎缩患者血清瓜氨酸水平显著降低( $P<0.001$ ),弥漫性肠道黏膜萎缩患者瓜氨酸 $<10\ \mu\text{mol/L}$ ,而部分肠道黏膜萎缩患者瓜氨酸浓度在 $10\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ ,提示血清瓜氨酸水平可以作为评价损伤肠黏膜上皮细胞数量的可靠指标,同时血清瓜氨酸浓度降低程度和黏膜萎缩程度相关。血清瓜氨酸水平低于 $27\ \mu\text{mol/L}$ 被认为存在肠道病变,低于 $15\ \mu\text{mol/L}$ 可以作为严重肠功能损伤的标志<sup>[15-17]</sup>。因此,血清瓜氨酸水平可能在早期诊断肠道功能损伤方面具有重要意义。

血清瓜氨酸水平更多反映的是肠黏膜上皮细胞数量,而并不能作为肠上皮细胞能量吸收功能的评价指标。Peters 等<sup>[18]</sup>通过测定难治性腹泻、短肠综合征患者的血清瓜氨酸水平,同时用弹式量热法对小肠能量吸收功能进行评估,发现血清瓜氨酸浓度与小肠能量吸收功能并无相关性。

### 3 瓜氨酸在评估危重症患者肠功能障碍中的临床意义

小肠最重要的功能是消化和吸收营养物质。小肠功能正常是保持营养物质吸收和肠黏膜屏障功能完整的前提。在危重患者中,小肠黏膜上皮细胞功能会因为创伤、缺血、脓毒症、喂养不足等病因受损,由此引起的肠道功能障碍使得危重症患者更容易发生营养不良或肠道细菌移位引起的 MODS<sup>[19]</sup>。Reintam 等<sup>[20]</sup>也发现,约 59% 的危重症患者在 ICU 中至少有一种胃肠道功能障碍。由于缺乏有效指标,大多数并不能被准确评估,而仅仅通过症状进行临床诊断。事实上隐匿的小肠功能障碍通常会严重影响患者预后。因此,存在肠功能障碍的危重症患者预后更差。

**3.1 瓜氨酸与危重症患者发生肠功能障碍的关系:**肠功能障碍是危重患者常见的器官功能障碍,却难以被明确诊断并评估其严重程度。危重症患者合并小肠功能障碍者通常预后较差,其序贯器官衰竭评分(SOFA)及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分较高,而多器官功能衰竭(MOF)是导致危重症患者死亡的重要原因。一方面危重症患者因血流动力学不稳定,可造成胃肠道的低灌注,小肠缺血低灌注可以导致小肠黏膜上皮细胞的缺失,以致于肠黏膜屏障功能障碍;另一方面,危重症患者发生全身炎症反应综合征(SIRS)及脓毒症的机制主要是通过损伤细胞线粒体功能,导致肠黏膜上皮细胞功能障碍。

小肠功能障碍通常会加重已经存在的营养不良,同时增加患者住院天数、ICU 住院天数及病死率<sup>[20-21]</sup>。尽管血清瓜氨酸水平不能用于评价肠道吸收功能,但其可作为评估肠道黏膜上皮细胞数量及功能的生物学标志物。在危重症患者中,有功能的肠道黏膜上皮细胞数量减少和细胞功能障碍均可以导致血清瓜氨酸水平显著下降,而该类患者内毒素血症和 MODS 等疾病的发生率则更高<sup>[20-22]</sup>。

Cakmaz 等<sup>[23]</sup>发现,在急性肠系膜缺血大鼠模型中,短期缺血组和长期缺血组血清瓜氨酸均较对照组明显下降,而肠系膜长期缺血会加剧这一变化( $P=0.021$ ),模型大鼠血清二胺氧化酶(DAO)升高伴随瓜氨酸水平下降,结合血清瓜氨酸和 DAO 的变化可以作为急性肠系膜缺血的早期诊断标志物。Shen 等<sup>[24]</sup>观察了脓毒症模型大鼠小肠黏膜病理改

变和血清瓜氨酸水平,发现脓毒症模型大鼠病理损伤较重,且血清瓜氨酸水平较正常对照组更低。因此,在脓毒症导致胃肠功能损伤的过程中,血清瓜氨酸可以作为较好的生物标志物。

Noordally 等<sup>[15]</sup>在一项单中心研究中将 91 例 ICU 患者按血清瓜氨酸水平分为低( $0\sim 15\ \mu\text{mol/L}$ )、中( $16\sim 35\ \mu\text{mol/L}$ )、高( $>36\ \mu\text{mol/L}$ ) 3 组,发现仅合并肠功能障碍患者存在低水平的瓜氨酸( $<15\ \mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.014$ )。Ware 等<sup>[14]</sup>发现,在严重脓毒症患者中,发生 ARDS 的患者血清瓜氨酸浓度较未发生 ARDS 的患者更低( $P=0.002$ )。血清瓜氨酸作为 NO 合成的底物,其浓度显著降低与 ARDS 的发生相关,且这种关联可能是由瓜氨酸合成减少并经 NO 合成途径过度消耗所致。Hull 等<sup>[25]</sup>的研究发现,在入选的 51 例确诊为肠功能衰竭患儿中,血清瓜氨酸浓度降低及导管留置时间延长的患儿导管相关性感染的发生率要更高,提示血清瓜氨酸浓度变化可以作为判断导管相关性感染是否发生的独立危险因素( $P=0.038$ )。

**3.2 瓜氨酸和危重症病程的发展及预后:**在危重症患者中,肠道功能障碍的发生可导致肠黏膜通透性增加,进而形成肠道细菌和毒素移位,最终导致 MOF。而血清瓜氨酸浓度的降低可提示危重症患者病程进展或内毒素血症的发生。Piton 等<sup>[26]</sup>发现,当危重症患者的血清瓜氨酸水平 $<10\ \mu\text{mol/L}$ 时,其腹高压发生率较高,同时 C-反应蛋白(CRP)升高,抗菌药物使用增加( $P<0.005$ )。相关性分析发现,患者血清瓜氨酸浓度降低与 CRP 升高呈正相关,且可能需要更强的抗菌药物治疗。而 ICU 患者不论是否有肠黏膜上皮细胞损伤,其血清瓜氨酸水平都会降低,仅用肠黏膜上皮细胞损伤来解释血清瓜氨酸水平的下降过于片面,炎症反应亦可导致瓜氨酸水平下降。由此可知,脓毒症引起的 NO 合成途径也是影响血清瓜氨酸水平的重要因素。

肠道功能损伤在复苏后可导致肠道通透性增加进而引起肠道毒素释放入血形成内毒素血症。Grimaldi 等<sup>[27]</sup>通过测定心搏骤停复苏成功的 21 例患者血清瓜氨酸浓度后发现,在复苏后 2 d 存在休克的患者血清内毒素水平明显增高,增高的血清内毒素水平与降低的血清瓜氨酸浓度呈正相关( $P<0.001$ )。肠功能障碍常并发肠黏膜屏障损伤,导致肠道细菌移位,进一步恶化可导致多器官功能障碍。在 Piton 等<sup>[26]</sup>的研究中,入选的 67 例患者在入组 1 d 血清瓜氨酸水平即降至 $18.8\sim 13.5\ \mu\text{mol/L}$ ;低水平的血清瓜氨酸与低水平的谷氨酰胺、精氨酸水平相关( $P=0.01$ 、 $P=0.04$ ),并有更高的 CRP 水平和 28 d 病死率( $P=0.008$ 、 $P=0.02$ )。因此,在危重症患者中,24 h 降低的血清瓜氨酸不仅可作为急性肠功能障碍的生物学标志物,而且是影响病死率的独立危险因素,用血清瓜氨酸浓度可预测患者存活率。

**3.3 补充瓜氨酸治疗对危重症患者肠功能障碍的影响:**瓜氨酸不仅能作为评价肠功能障碍的生物学指标,其作为药理营养素补充也可以改善肠道功能、调节免疫,这一作用正在为人们所探索。Wijnands 等<sup>[28]</sup>给内毒素血症模型鼠补充瓜氨酸治疗,发现其肠道微循环灌注改善,内毒素血症严重程

度减轻,提示在内毒素血症治疗中,补充瓜氨酸可以缓解解毒症的症状。Batista 等<sup>[29]</sup>在肠梗阻大鼠模型中证实,用含瓜氨酸饲料喂养的模型大鼠比普通饲料喂养的大鼠肠道通透性更低,且肠道细菌移位发生率也更低;同时还发现,瓜氨酸补充治疗可以保护模型大鼠的回肠黏膜,使其分泌型 IgA 高于正常饮食大鼠,因此补充瓜氨酸能够保留肠道功能的完整性,亦可通过调节免疫应答减少肠道细菌移位的发生。

在脓毒症大鼠模型的研究中发现,补充瓜氨酸饲料能够降低脓毒症大鼠的血清白细胞介素-6(IL-6)和血清抵抗素水平( $P=0.011$ 、 $P=0.0001$ ),但对血清 IL-8 及 IL-10 等并无影响<sup>[30]</sup>。因此,在脓毒症病理生理过程中,血清瓜氨酸可下调致炎性介质(IL-6)而并不影响抗炎介质(IL-10)的作用,可以作为一种调节炎症反应平衡的物质。但作为药理营养素补充瓜氨酸对危重症患者肠功能障碍的治疗作用,尚需进一步临床研究证实。

#### 4 小结

危重症患者肠功能障碍发生率高但缺乏有效评估的生物学指标。瓜氨酸因其绝大部分是在肠道上皮细胞合成,可以通过检测其浓度来评估肠道黏膜上皮细胞的数量和功能。因此,血清瓜氨酸水平可作为评价危重症患者肠道功能的有效生物学指标。动态观察血清瓜氨酸浓度变化能更好地判断肠道功能状态。瓜氨酸作为药理营养素在合并肠功能障碍的危重症患者中的治疗作用仍需进一步研究证实。

#### 参考文献

[1] Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature [J]. *Nutrition*, 2004, 20(10): 843-848.

[2] Hill LT, Hill B, Miller M, et al. The effect of intra-abdominal hypertension on gastrointestinal function [J]. *South Afri Crit Care*, 2011, 27(1): 12-19.

[3] 董军,张淑文,王宝恩. 肠功能障碍与多器官功能障碍综合征 [J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17(12): 764-767.

[4] 董军,张淑文,段美丽,等. 通腑颗粒对多器官功能障碍综合征胃肠功能障碍患者病情严重程度的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(6): 327-330.

[5] 刘大为. *实用重症医学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 657-658.

[6] 夏斌,胡森. 肠缺血与小肠对肠内营养的耐受性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17(2): 126-128.

[7] 肖飞,郭振辉,严启滔. 瓜氨酸在脓毒症中的代谢变化及应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 534-537.

[8] van de Poll MC, Lighthart-Melis GC, Boelens PG, et al. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans [J]. *J Physiol*, 2007, 581(Pt 2): 819-827.

[9] Luo M, Fernández-Estívariz C, Manatunga AK, et al. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(1): 1-7.

[10] 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.

[11] 刘放南,谭力,罗楠,等. 高效液相色谱法测定血清瓜氨酸与国人正常值 [J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(2): 116-117.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Noordally SO, Sohawon S, Semlali H, et al. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? [J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(4): 527-532.

[16] Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(6): 1496-1505.

[17] Crenn P, Vahedi K, Laverigne-Slove A, et al. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1210-1219.

[18] Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, et al. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(12): 2814-2819.

[19] Deitch EA. Nutrition and the gut mucosal barrier [J]. *Curr Opin Gen Surg*, 1993: 85-91.

[20] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(3): 318-324.

[21] Piton G, Manzon C, Cypriani B, et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(6): 911-917.

[22] Poole A, Deane A, Summers M, et al. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 16.

[23] Cakmaz R, Büyükaşık, Kahramansoy N, et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia [J]. *Libyan J Med*, 2013, 8: 1-6.

[24] Shen LJ, Guan YY, Wu XP, et al. Serum citrulline as a diagnostic marker of sepsis-induced intestinal dysfunction [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(2): 230-236.

[25] Hull MA, Jones BA, Zurakowski D, et al. Low serum citrulline concentration correlates with catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(2): 181-187.

[26] Piton G, Belon F, Cypriani B, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 2169-2176.

[27] Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(1): 60-65.

[28] 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.

[29] Batista MA, Nicoli JR, Martins FS, et al. Pretreatment with citrulline improves gut barrier after intestinal obstruction in mice [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(1): 69-76.

[30] Asgeirsson T, Zhang S, Nunoo R, et al. Citrulline: a potential immunomodulator in sepsis [J]. *Surgery*, 2011, 150(4): 744-751.

(收稿日期: 2016-06-07)  
(本文编辑: 邸美仙 李银平)