论著

文章编号:1000-5404(2005)10-1016-04

肠缺血-再灌流对早期肠内营养肠耐受性的影响

夏 斌[1],靳风烁[1],胡 森[2],陈廷秀[2],黎君友[2],吕 艺[2],孙 丹[2] ([1]第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科,重庆 400042;[2]解放军总医院第 304 临床部全军烧伤研究所,北京 100037)

提 要:目的 研究低灌流对早期肠内营养肠道耐受性的影响。**方法** 20 只家犬随机分为实验组和对照组。复制肠缺血-再灌注模型,夹闭肠系膜上动脉 60 min 后复流 4 h 行肠内营养,观测呕吐、腹泻等肠道症状并检测血浆二胺氧化酶(DAO)含量和肠粘膜 PCO_2($PrCO_2$)、测定肠内压、进行 D-木糖吸收实验,对 $PrCO_2$ 与 DAO、D-木糖、肠内压进行相关性分析。**结果** 低灌流时早期肠内营养肠道并发症明显增加($P<0.01$);血浆 DAO、肠内压明显升高,D-木糖吸收明显下降($P<0.05$, $P<0.01$);$PrCO_2$ 与 DAO 的升高 D-木糖吸收减少和肠内压高度相关($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 低灌流状态下,早期肠内营养肠耐受性降低。

关键词:缺血再灌注;早期肠内营养;肠耐受性;肠功能;肠道并发症

中图法分类号:R364.12; R459.3; R574 **文献标识码**:A

Effects of intestine ischemia-reperfusion on the tolerance of gut following early enteral nutrition

XIA Bin[1], JIN Feng-shuo[1], HU Sen[2], CHEN Ting-xiu[2], LI Jun-you[2], LU Yi[2], SUN Dan[2] ([1]Department of Urinary Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042; [2]Institute of Burns, No. 304 Hospital Affiliated to General Hospital of PLA, Beijing 100037, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of intestine ischemia-reperfusion on the tolerance of gut following early enteral nutrition. **Methods** Twenty dogs were randomly divided into two groups: treatment and control. Intestine ischemia-reperfusion was induced by blocking up superior mesenteric artery for 60 min, reflowing 4 h followed by enteral nutrition. The intestine symptoms such as emesis, diarrhea were observed. The plasm O-Dianisidine (DAO) content, the value of intestinal mucosal PCO_2($PrCO_2$), and the pressure of intestinal cavity were detected, and D-xylose absorption experiment was performed. Correlation analysis was performed between $PrCO_2$ and DAO, D-xylose absorption, the pressure of intestinal cavity. **Results** Intestinal tract complications increased during early enteral nutrition following ischemia-reperfusion. Content of plasm DAO, the value of $PrCO_2$, and the pressure of intestinal cavity increased while the absorption of D-xylose decreased in experiment group as compared with control group. $PrCO_2$ had significant correlations with DAO, D-xylose and the pressure of intestinal cavity. **Conclusion** The tolerance of gut decreased during early enteral nutrition following ischemia-reperfusion of intestine.

Key words: ischemia/reperfusion; early enteral nutrition; gut tolerance; gut function; intestinal tract complication

早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)目前被外科和危重病医学领域所广泛接受并普遍采用[1~3]。研究表明,肠内营养对恢复正常肠道功能,纠正代谢紊乱,提高免疫力,改善危重患者预后具有重要意义[4,5]。但临床上却观察到,严重创烧伤、休克及外科大手术患者对肠内营养难以耐受,极少数甚至发生非梗阻性肠坏死[3]。业已证明,这些患者虽然显性休克已得到及时纠正,且全身血流动力趋于稳定,但其仍存在不同程

基金项目:全军医学科学技术研究"十五"指令性课题(01L081)
Supported by the Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" for Medical Science Development of PLA (01L081)

作者简介:夏 斌(1971-),男,浙江省杭州市人,硕士研究生,主治医师,主要从事外科创伤和器官保护的临床和实验方面的研究。电话:(010)66848391

通讯作者:靳风烁,电话:(023)68757364,E-mail: fengshuojin@hotmail.com

收稿日期:2005-03-18;修回日期:2005-04-08

度隐匿性休克,表现为内脏低灌流状态,尤以肠道低灌流为著[6]。而肠道低灌流对 EEN 时肠耐受性的影响目前还并不清楚。本实验通过复制肠缺血-再灌注模型并实施 EEN,探讨低灌流对肠耐受性的影响。

1　材料与方法

1.1　实验动物及分组

健康雄性杂种犬 20 只(由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供),体质量 10～15 kg。分成 2 组,每组 10 只。实验组(I/R 组):夹闭肠系膜上动脉(SMA)60 min 后复流4 h 行 EEN;对照组(假手术组):不夹闭 SMA,其余操作同实验组。

1.2　模型制作

术前禁食 12 h,氯胺酮(8 mg/kg)+速眠新Ⅱ(0.1 ml/kg)肌肉注射麻醉。行股动、静脉插管,将股动脉插管连接 CARDIOMAX 型血流动力学监测仪监测平均动脉压(MAP);股静脉插管连接静脉输液器,依据 MAP 变化调整输液速度及输液量。取上腹部正中切口 8 cm,于空肠距 Treiz 韧带 10～15 cm 处行空肠造口,放置 5F 肠粘膜张力计(带有肠内营养通道);再距此造口处 15～20 cm 同法造口安放肠腔内测压管(北京颐松科技发展有限公司制作);上述各管均自腹壁引出固定并分别与肠粘膜张力检测仪、ZNB-XB 型输液泵(中科院力学研究所)和胃肠动力测压仪相连接。钝性游离 SMA 根部,夹闭 SMA 60 min 后恢复血流。恢复灌流后 4 h 开始实施 EEN,按照滴速 60 ml/h、温度 37～40 ℃持续滴注瑞代营养液(费森尤斯卡比公司生产,德国),并维持 3 h;滴注营养液时动物肠道不能耐受(出现肠道症状)则停止 EEN,间隔 6 h 后再次实施 EEN,若仍难以耐受则再相隔 6 h 实施 EEN,至动物肠道能够耐受(无肠道症状出现)为止。整个肠内营养过程在动物完全清醒状态下完成。

1.3　肠道耐受情况的观测

以呕吐和腹泻做为肠道不耐受的观察指标,出现其中任何一项症状即判定为肠道不能耐受[7]。其中呕吐物在 50 ml 以内者为 +,50～100 ml 以内为 ++,在 100 ml 以上者为 +++;腹泻量在 50 ml 以内者为 +,50～100 ml 为 ++,100 ml 以上者为 +++。

1.4　指标检测

分别在缺血 60 min(I60)、再灌注 4 h(R4)、EN 1 h(EN1)、EN 2 h(EN2)、EN 3 h(EN3)、肠道不能耐受时(N-T)以及不能耐受后间隔 6 h (N-T6)各时相点采集血样。

1.4.1　血浆二氨氧化酶(DAO)含量及肠粘膜 PCO_2($PrCO_2$)测定　分光光度法测定血浆 DAO 含量[8];肠粘膜 PCO_2($PrCO_2$)通过插入肠腔内的肠粘膜张力计,与肠粘膜张力检测仪连接,直接测定 $PrCO_2$[9]。

1.4.2　D-木糖吸收实验　注射器将 10% 的木糖溶液(0.5 g/kg)经肠内营养通道注入肠腔,给药后 1 h 采集血样,分光光度法测定血浆中 D-木糖含量[10]。

1.4.3　肠内压测定　插入肠腔内的测压管经压力传感器(与 CARDIOMAX 型压力监测仪配套),与压力监测仪相连接,直接测定肠内压,并连续记录 10 min 肠腔内平均压力。

1.5　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验、方差分析及相关分析。

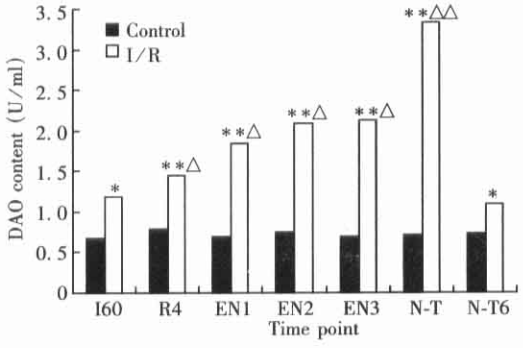
2　结果

2.1　肠耐受情况观测结果

实验组 8 只不能耐受(8/10),其中呕吐 5 只(+++ 2 只,++ 3 只),腹泻 6 只(+++ 3 只,++ 2 只,+ 1 只);对照组全部耐受(0/10),差异有显著性($P<0.01$)。不能耐受动物在停止 EEN 并间隔 6 h 后均能够耐受再次 EEN。

2.2　肠道灌流与肠损伤情况

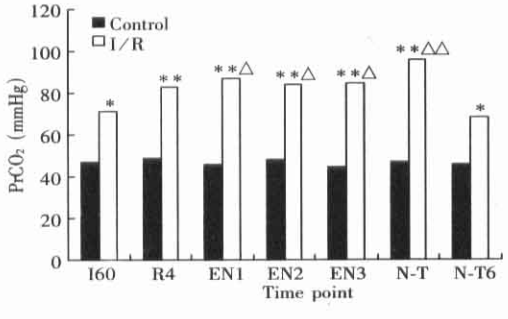
肠缺血 60 min 后 $PrCO_2$ 和血浆 DAO 含量开始升高;再灌注 4 h 后 DAO、$PrCO_2$ 明显升高;至 EN1-3 hDAO、$PrCO_2$ 进一步升高;到动物出现肠道不能耐受时 DAO、$PrCO_2$ 升高达峰值;肠道不能耐受的动物间隔 6 h 后再次肠内营养时,$PrCO_2$、DAO 含量均有降低,但仍高于正常水平。实验组与对照组同时相点比较差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。实验组内与 I60 比较,R4、EN1、EN2、EN3 各时相点差异有统计学意义($P<0.05$),N-T 与 I60 有明显差异($P<0.01$);但 N-T6 与 I60 无显著性差异($P>0.05$)(图 1,2)。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* I60

图 1　血浆 DAO 含量变化

Fig 1　Change of plasm DAO



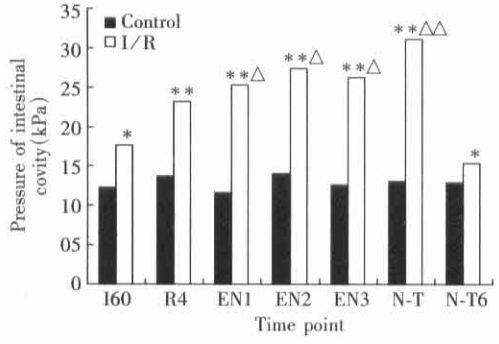
*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* I60

图 2　肠粘膜 PCO_2 变化

Fig 2　Change of intestinal mucosal $PrCO_2$

2.3 肠功能指标的变化

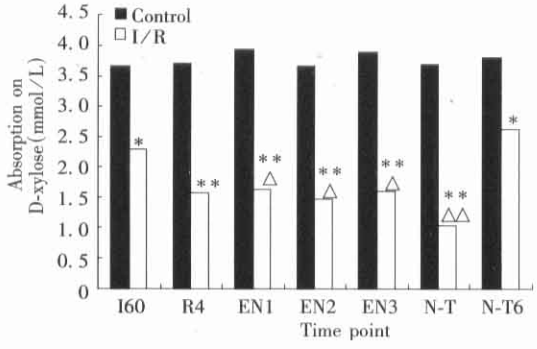
肠缺血60 min后肠内压开始升高，而血浆D-木糖的吸收量开始降低；再灌注4 h后肠内压明显升高，木糖吸收明显降低；至EN 1～3 h肠内压进一步升高，木糖吸收量继续下降；到动物出现肠道不能耐受时肠内压升高达峰值，而木糖吸收量则降低至谷值；肠道不能耐受的动物间隔6 h后再次肠内营养时，肠内压有所降低，但仍高于对照组，木糖吸收量有所增加，但仍低于正常水平。两组间同时相点比较差异有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$）。实验组内与I60比较，R4、EN1、EN2、EN3各时相点差异有统计学意义（$P<0.05$），N-T与I60有明显差异（$P<0.01$）；但N-T6与I60无显著差异（$P>0.05$）（图3,4）。



*：$P<0.05$，**：$P<0.01$，*vs* control；△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$，*vs* I60

图3 肠内压变化

Fig 3 Change of pressure of intestimal cavity



*：$P<0.05$，**：$P<0.01$，*vs* control；△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$，*vs* I60

图4 血浆D-木糖吸收量变化

Fig 4 Change of absorption on D-xylose

2.4 肠道灌流与肠功能指标的相关分析

反映灌流程度的$PrCO_2$与DAO、D-木糖吸收量及肠内压等指标显示高度相关。$PrCO_2$与DAO、肠内压显示正相关（r值分别为0.563和0.931，$P<0.05$，$P<0.01$），与肠内压显示高度相关性；而$PrCO_2$与D-木糖呈负相关（$r=-0.685$，$P<0.01$）。

3 讨论

肠内营养（enteral nutrition，EN）是更符合生理和有效改善肠功能的治疗手段。由于肠内营养并发症中的机械性并发症（如营养管堵塞、置管不当等）与代谢并发症（如高糖血症、电解质平衡失调等）已大为减少，因此EN在临床应用更加广泛。但是近年来也发现一些问题，即对危重患者实施EN过程中会出现腹胀、腹痛、腹泻、呕吐，甚至非梗阻性肠坏死等临床表现，发生肠道并发症。以往的研究认为EN的肠道并发症主要与EN技术有关，因此传统EEN的肠道并发症研究，主要关注肠内营养本身，即选择合理的肠内营养方案。包括肠内营养时营养液的成分、渗透压、输入时间、输入速度以及营养液的温度和浓度，还有营养管的置入方式等。但是，在对创烧伤、休克及外科大手术患者实施EEN时，虽然严格按照标准的肠内营养方案执行，但仍有部分患者不能耐受肠内营养。是单纯的个体差异造成的，还是另有其他原因，目前临床和实验室在此方面的研究不多。本实验中，肠缺血状况下，肠道粘膜遭到破坏，出现肠粘膜损伤和炎症损害，肠吸收功能异常，运动功能发生紊乱。检测血浆DAO含量、D-木糖吸收水平以及肠腔内压力值的变化情况及规律，结果显示，实验组动物血浆DAO和肠内压在缺血后升高，并于再灌注后持续升高，至动物肠道不能耐受时达峰值，而停止EN后6 h再次EN时，血浆DAO和肠内压已明显回落，动物对于EN可以耐受。相反，在缺血后血浆D-木糖吸收水平有所下降，再灌注后持续降低，动物肠道不能耐受时到谷值，停止EN后6 h再次EN时，D-木糖吸收水平明显好转，动物均能够耐受EN。血浆DAO的变化能够反映肠道损伤[8]，而血浆D-木糖吸收水平则反映肠吸收功能，肠内压可以反映肠道运动功能。上述指标的变化说明肠道低灌流是导致动物EEN肠耐受性降低的原因之一。肠缺血造成的肠粘膜损伤以及肠吸收、运动功能的破坏导致肠耐受性明显降低，而这些指标逐步恢复并接近正常时，动物耐受性明显增高，均能够耐受再次EN。

目前外科和危重症医学领域普遍提倡对创烧伤、休克及外科大手术患者实施EEN，并且认为24 h以内（最多不超过48 h）为EEN。但这些患者由于应激反应，全身血流重新分布，以保证心、脑等生命器官的血供，肠道作为首要牺牲器官，血流量减少较体循环更为显著，可出现严重缺血、缺氧及再灌注性损伤[11,12]。研究表明[13]，严重创伤和休克患者体循环灌流恢复后，胃肠道等内脏仍处于低灌流状态，且肠道血流恢复正常至少要72 h以后，因此，许多接受EEN的患者都不同程度地处在肠道低灌流状态下。本实验通过肠道低

灌流状态实施 EEN 模型，模拟临床隐匿性休克时 EEN 的特点，探讨低灌流对肠道耐受性的影响。实验结果显示，肠缺血-再灌注时，肠道持续低灌流和肠粘膜的持续性损害造成肠运动和吸收功能障碍，呕吐、腹泻等肠道症状明显增多，80%(8/10)动物出现呕吐和/或腹泻症状，且程度均比较严重，呕吐、腹泻在 ++ 以上的动物各有 50%(5/10)。而对照组动物未出现肠道症状，所有动物均能够耐受 EEN。同时实验显示，动物不能耐受 EEN 时，间隔 6 h 后能够耐受再次的 EEN，此时的肠道局部病损都相对减轻，各项指标均明显好于第 1 次 EEN 时。说明过早实施 EEN 肠道症状发生显著增多。因此，对于创烧伤、休克及外科大手术等处于隐匿性休克的患者而言，选择合适的 EEN 时机，进行肠道耐受性的监测，对于保证安全可靠实施 EEN 至关重要。预实验证实，肠缺血程度越严重，EEN 时肠道症状的发生就越多，甚至出现非梗阻性肠坏死(NOBN)和动物死亡。由于创烧伤、休克及外科大手术患者肠缺血-再灌注程度各不相同，隐匿性休克状态下肠道灌流状况千差万别。因此，肠道低灌注的危重患者实施 EEN 时，EEN 的时机需要更加严格掌握，肠粘膜灌流的监测对于选择合适的 EEN 时机，指导 EEN 实施，减少和防止肠道并发症有重要临床应用价值。但具体选取何种 EEN 时机有利于肠功能尽早恢复，同时又不至影响肠道耐受性，还有待于进一步深入研究。

参考文献：

[1] Wu G H, Zhang Y W, Wu Z H. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(3): 357 - 362.

[2] Braga M, Gianotti L, Gentilini O, *et al*. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxyenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition[J]. Crit Care Med, 2001, 29(2): 242 - 248.

[3] Marvin R G, McKinley B A, McQuiggan M, *et al*. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection[J]. Am J Surg, 2000, 179(1): 7 - 12.

[4] 顾葆春，邢　锐，文　强，等. 危重病人早期肠内营养的临床应用分析[J]. 肠外与肠内营养，2004，11(1)：20 - 22.

[5] Braga M, Gianotti L, Gentilini O, *et al*. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience[J]. Clin Nutr, 2002, 21(1): 59 - 65.

[6] Hassoun H T, Kone B C, Mercer D W, *et al*. Post- injury multiple organ failure: the role of the gut[J]. Shock, 2001, 15(1): 1 - 10.

[7] Davies A R, Froomes P R, French C J, *et al*. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2002, 30(2): 586 - 590.

[8] 黎君友，吕　艺，胡　森，等. 小肠屏障功能监测的实验研究[J]. 创伤外科杂志，2001，3(2)：109 - 112.

[9] 胡　森，黎君友，盛志勇. 失血性休克复苏后肠内给予特殊营养物对肠粘膜血流量的影响[J]. 氨基酸和生物资源，2002，24(1)：39 - 41.

[10] 曹卫红，胡　森，孙　丹，等. 肠道部分缺血再灌注损伤诱发多器官功能障碍综合征的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志，2003，12(10)：655 - 657.

[11] Hu S, Sheng Z Y. The effects of anisodamine and dobutamine on gut mucosal blood flow during gut ischemia/reperfusion[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(3): 555 - 557.

[12] Li J Y, Lu Y, Hu S, *et al*. Preventive effect of glutamine on intestinal barrier dysfunction induced by severe trauma[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(1): 168 - 171.

[13] Kozar R A, Hu S, Hassoun H T, *et al*. Specific intraluminal nutrients alter mucosal blood flow during gut ischemia/reperfusion[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26(4): 226 - 229.

(编辑　陈聪连)

(上接 1015 页)

桡动脉变异中，主要为起点及掌浅支的变异，而掌浅支的变异主要为起点、行程及是否参与形成掌浅弓。与已有文献[1,2]报道比较，本变异有以下几个突出特点：①双侧桡动脉均发生变异，但行程及分支分布各不相同；②变异支均粗大，位置表浅，行程较长；③变异支均分支分布于拇指及食指桡侧，右侧自掌浅层分支分布，左侧自掌深层分支分布。由于上述变异桡动脉的位置表浅，相对粗大，且为拇、食指供血，在进行手部相关手术时，如急期离手术，手部骨折手术，腕掌关节韧带修补手术时要注意，避免漏扎或错扎血管，以免患者拇、食指因缺血而导致坏死。术前应做详尽的照影检查，以确定诊治方案。此外，本例变异的左侧桡动脉位置更为表浅，在手背桡侧与头静脉紧密伴行，在选择静脉穿刺时应特别注意，以免误刺入变异的桡动脉内，临床有报道在头静脉穿刺时误刺入表浅的桡动脉而导致大量回血[3]，处置时应根据动脉搏动的特点进行区别。

关键词：桡动脉；分支变异

中图法分类号：R322.121　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 张　瑗，李宏国，沈伟伟，等. 桡动脉起点变异 1 例[J]. 第二军医大学学报，2001，23(7)：799.

[2] 马新伟，刘　畅，靳国华. 桡动脉掌浅支变异 1 例[J]. 中国临床解剖学杂志，2002，20(5)：365.

[3] 李凤林. 右桡动脉变异 1 例[J]. 安徽医学，2002，23(1)：36.

(编辑　薛国文)