文章编号:1000-5404(2005)20-2067-03

论著

谷氨酰胺二肽对体外循环心脏手术患者肠粘膜屏障的保护作用

方 骏,肖颖彬,陈 林,钟前进,王学锋 (第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨体外循环(CPB)心脏手术对患者肠粘膜屏障的影响以及谷氨酰胺二肽(力太)对肠粘膜屏障的保护作用。**方法** 40例二尖瓣置换手术患者,随机分为对照组和力太组,力太组患者在手术当天和术后第1天给予力太,按体重0.5 mg/kg静脉输入。检测围术期患者血浆D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、内毒素含量,进行统计学分析。**结果** 2组病例体外循环(CPB)开始后的上述指标均高于术前($P<0.05$),力太组在CPB开始后的各时相点,上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 体外循环对心脏手术患者的肠粘膜屏障有损害,外源性丙氨酸-谷氨酰胺二肽(力太)对患者肠粘膜屏障有一定的保护作用。

关键词: 体外循环;心脏手术;肠粘膜屏障;二胺氧化酶(DAO);D-乳酸;内毒素
中图法分类号: R322.45;R654.1;R977.4 **文献标识码:** A

Effects of Dipeptiven on plasma Diamine oxidase, D-lactate and endotoxin in patients underwent cardiopulmonary bypass

FANG Jun, XIAO Ying-bin, CHEN Lin, ZHONG Qian-jin, WANG Xue-feng (Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) on the intestinal barrier and the protective roles of Dipeptive on the intestinal mucosal barrier. Methods Forty patients underwent mitral valve replacement with CPB were randomly divided into 2 groups: the control group and the Dipeptive group. Dipeptiven at 0.5 mg/kg was administrated to the patients in Dipeptive group during operation and in the first postoperative day. Plasma levels of diamine oxidase(DAO), D-lactate and endotoxin were measured before operation and at 20 min during CPB, the end of CPB, in 24 h, 48 h after operation. Results Plasma diamine oxidase, D-lactate and endotoxin during CPB and at the postoperative time points were significantly higher than those of the pre-operation in the two groups. However, the plasma level of diamine oxidase, D-lactate and endotoxin of the Dipeptive group were much lower than those of control group at the postoperative time points. Conclusion CPB can induce the damage to the intestinal mucosal barrier. Dipeptiven (Alanyl-Glutamine) might be a useful agent to protect the intestinal mucosal barrier in patients underwent CPB.

Key words: cardiopulmonary bypass; cardiac surgery; intestinal mucosal barrier; Diamine oxidase; D-lactate; endotoxin

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)导致肠粘膜的损伤可能是诱致全身炎症反应综合征的重要环节。谷氨酰胺(glutamine,Gln)不仅是肠粘膜细胞活动的主要能源,更是维持肠道粘膜结构完整性所不可缺少的特殊氨基酸,对多种因素导致的肠粘膜损伤有显著保护作用。本研究着重观察体外循环心脏手术对肠粘膜的影响和应用力太的保护作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

我院2005年1-5月,40例进行二尖瓣置换术的病例,男性13例,女性27例,年龄30~59岁,平均(40.65±10.68)岁。入选病例随机分为对照组和力太组,每组20例。力太组患者术日和术后第1天给予力太(20 mg/100 ml,华瑞制药有限公司),按患者体质量0.5 mg/kg用微量静脉输液泵4~5 ml/h速度输入。两组患者一般情况及术中参数比较均无明显差异($P>0.05$),见表1。

基金项目: 吴阶平医学基金华瑞力太项目(2004)
Supported by the Program of Sino-Swed Pharmaceutical Corp. of Wu-jieping Medical Foundation of China (2004)

作者简介: 方 骏(1974-),男,安徽省舒城县人,硕士研究生,主治医师,讲师,主要从事体外循环病理生理方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)68774607
通讯作者: 肖颖彬,电话:(023)68755607

收稿日期: 2005-08-05;**修回日期:** 2005-09-21

表1 两组患者一般情况及术中参数比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 General clinical data of the patients in the two groups ($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

	Control	Dipeptive
Age(year)	41.95±12.74	39.36±7.65
Sex(male/female)	5/20	8/20
Cardiac function(NYHA Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	3/15/2	4/14/2
EF(%)	58.34±10.20	59.21±12.82
FS(%)	33.14±7.52	31.78±9.77
Time of aortic clamping(min)	60.53±28.95	57.24±30.61
Time of vena caval clamping(min)	69.42±25.42	68.53±27.36
Time of CPB(min)	87.62±29.84	84.76±26.25

1.2 手术方法

采用气管插管全静脉复合麻醉,力月西、依托咪酯、万可松诱导,术中用芬太尼维持。德国 Jostra 滚压泵体外循环机,美国 VITAL 膜式氧合器和宁波微栓过滤器,中低温 CPB,主动脉根部灌注心脏麻痹夜保护心肌,瓣膜均为双叶机械瓣。

1.3 指标测定

全部患者于术前(Ⅰ)、体外循环(CPB)20 min(Ⅱ)、CPB结束时(Ⅲ)、术后 24 h(Ⅳ)、48 h(Ⅴ)抽取外周血,分离血浆后保存在 -20 ℃冰箱中备查。分光光度法检测血浆二胺氧化酶(DAO,),改良酶学分光光度法检测血浆 D-乳酸(D-Lactate,),内毒素(LPS)检测采用人血液细菌内毒素检测试剂盒(湛江安度斯生物有限公司,批号:0403312)。并检测患者术前、术后第 1 天肝、肾功能。

1.4 统计学与方法

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,均应用 SPSS 10.0 统计分析软件包,采用方差分析及均数间多重比较。

2 结果

2.1 临床结果

2 组患者术后均顺利康复出院,无手术死亡病例。

2.2 两组患者肝酶谱、肾功能比较

力太组术前、术后肝肾功能与对照组无显著性差异。两组患者术后 AST、LDH、UREA、CREA 均明显高于手术前($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者肝酶谱、肾功能结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Functional changes of the liver, and kidney in the two groups ($\bar{x}\pm s$)

	Pre-operation		24 h after CPB	
	Control	Dipeptive	Control	Dipeptive
ALT (IU/L)	30.15±18.29	35.78±24.52	38.57±17.86	36.55±16.24
AST (IU/L)	33.75±11.58	32.20±14.17	103.78±27.21*	98.79±25.87*
GGT (IU/L)	42.61±28.30	39.13±15.46	41.80±32.07	38.27±15.78
ALP (IU/L)	79.33±25.07	76.25±32.41	81.83±32.35	79.54±25.05
LDH (IU/L)	226.00±71.32	239.01±79.71	499.53±133.52*	506.20±99.25*
UREA(mmol/L)	6.18±1.37	5.83±1.46	9.57±2.92*	9.85±1.98*
CREA(umol/L)	65.24±9.35	68.27±16.35	97.94±22.97*	99.89±26.95*

*: $P<0.05$, *vs* pre-operation

2.3 两组患者血浆 D-乳酸浓度比较

2 组患者术前血浆 D-乳酸浓度无显著性差异($P>0.05$)。力太组和对照组血浆 D-乳酸浓度在 CPB 开始后不同时相点均明显高于术前水平($P<0.05$),CPB 结束时最高,至术后 48 h 仍略高于术前水平;力太组较对照组血浆 D-乳酸浓度在 CPB 开始后各时相点均明显减低($P<0.05$),且到达峰值后较快回复接近术前水平。见表3。

表3 两组患者不同时相点血浆 D-乳酸水平(μg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of plasma D-lactate at different time points in the two groups (μg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Control	4.67±2.54	8.65±3.27*	9.98±4.32*	6.74±2.93*	4.96±2.70*
Dipeptive	4.27±1.65	7.39±2.14*+	8.73±3.43*+	5.87±3.21*+	4.64±2.15*+

Ⅰ: pre-operation; Ⅱ: 20 min during CPB; Ⅲ: the end of CPB; Ⅳ: 24 h after CPB; Ⅴ: 48 h after CPB; +: $P<0.05$, *vs* control; *: $P<0.05$, *vs* Ⅰ

2.4 两组患者血浆二胺氧化酶活性比较

两组患者术前血浆 DAO 活性无显著性差异。力太组和对照组血浆 DAO 活性在 CPB 开始后不同时相点均明显高于术前水平($P<0.05$),CPB 结束时最高,至术后 48 h 仍高于术前水平($P<0.05$);力太组较对照组血浆 DAO 活性在 CPB 开始后各时相点均明显减低($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者各时相点血浆 DAO 活性(U/ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Changes of plasma DAO at different time points in the two groups (U/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Control	1.53±0.17	3.27±0.28*	4.59±0.31*	3.13±0.23*	2.45±0.19*
Dipeptive	1.38±0.21	2.89±0.63*+	3.65±0.43*+	2.31±0.21*+	1.84±0.15*+

Ⅰ: pre-operation; Ⅱ: 20 min during CPB; Ⅲ: the end of CPB; Ⅳ: 24 h after CPB; Ⅴ: 48 h after CPB; +: $P<0.05$, *vs* control; *: $P<0.05$, *vs* Ⅰ

2.5 两组患者血浆内毒素水平比较

两组患者术前血浆内毒素水平无显著性差异。力太组和对照组血浆内毒素水平在 CPB 开始后不同时相点均明显高于术前水平($P<0.05$),CPB 结束时达峰值,然后逐渐下降;力太组较对照组血浆内毒素水平在 CPB 开始后各时相点均明显减低($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者各时相点血浆内毒素水平的比较(EU/ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Changes of plasma endotoxin of different time points in the two groups(EU/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
Control	0.038 5±0.009 5	0.046 5±0.008 5*	0.136 7±0.048 8*	0.082 6±0.028 6*	0.051 3±0.009 1*
Dipeptive	0.041 1±0.015 9	0.057 8±0.007 1*+	0.177 7±0.050 3*+	0.097 3±0.030 0*+	0.052 6±0.015 5*+

Ⅰ: pre-operation; Ⅱ: 20 min during CPB; Ⅲ: the end of CPB; Ⅳ: 24 h after CPB; Ⅴ: 48 h after CPB; +: $P<0.05$, *vs* control; *: $P<0.05$, *vs* Ⅰ

3 讨论

肠道具有机械、生物、化学和免疫屏障。肠道常驻菌群构成肠生物屏障。化学屏障即分泌入胃肠道的胃酸、胆汁、溶菌酶等具有化学杀菌作用的化学物质。肠免疫屏障由肠相关淋巴组织构成。上述屏障功能依赖于肠粘膜机械屏障的完整性[1]。

体外循环心脏手术可以引起患者的消化系统功能

障碍，其发生率约为 0.41% ~3.7%，但病死率高达 92% ~94%[2]。因此，提高对 CPB 后肠屏障功能障碍的警惕，及早作出诊断和积极采取有效的防治措施，对改善预后、减少围术期死亡有重要的临床意义。

D-乳酸是胃肠道固有细菌的产物，正常情况下很少被机体吸收，人体亦不具备其分解代谢的酶系统[3]，测定血中 D-乳酸水平即可反映肠粘膜损害状况[4]，并可真实反映肠粘膜通透性变化。二胺氧化酶（DAO）是肠粘膜上层绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶。DAO 进入血液是肠粘膜上皮细胞释放和肠粘膜通透性增加因素的动态变化想结合的结果，反映着肠粘膜的损伤程度和肠粘膜通透性的改变[5]。CPB 手术患者肠道是 CPB 心内直视术时内毒素进入体循环的主要途径[6]。国内外大量文献报道提出了肠源性内毒素血症（intestinal endotoxemia，IETM）这一概念[5]。当肠粘膜完整性被破坏，通透性增加到一定程度时，肠道细菌及内毒素移位入血。此时，血液中内毒素水平可作为判断 CPB 心脏手术患者肠粘膜完整性破坏和通透性增加的指标。本研究表明，在 CPB 开始后，患者血浆 D-乳酸、DAO、内毒素水平即明显增加，在 CPB 结束时最高，之后开始下降，但至术后 48 h 仍高于手术前。提示体外循环对 CPB 手术患者的肠粘膜有损伤，破坏了肠粘膜的完整性，导致肠粘膜通透性的明显增加，内毒素进入血循环。

CPB 损害肠粘膜的机制尚不完全清楚，但大多学者认为与 CPB 的低灌注状态有关。高龄、有消化系统疾病史、术前心功能差、长时间转流、术后低心排等可能是潜在的高危因素[7]。目前比较认同的是 CPB 中的一过性低血压和血液稀释，可以引起全身血流重新分布，肠管微循环灌注不足。白细胞、内皮细胞及血小板活化，可以引起补体激活，炎症因子及氧自由基（OFR）释放，使胃肠道血管通透性增加、血浆外渗、内毒素入血，进一步加重内脏损害。组胺和血栓素能增加胃酸分泌，粘液和 HCO_3^- 分泌减少；缓激肽又可抑制消化道的环状括约肌，引起肠道运动障碍。以上所述 CPB 机体的病理生理改变导致肠粘膜的损伤，破坏了肠粘膜的完整性，肠通透性增加，内毒素移位入血。

内毒素移位可触发全身炎症反应综合征（SIRS）和多器官功能衰竭（MODS）[8]，并形成恶性循环。进入循环的内毒素可能成为启动和激起 MODS 的重要因素[9]。因此，保护肠屏障功能，减少内毒素移位[10]，尽量在内毒素水平阻断细胞因子级连反应对治疗和预后极为重要。

谷氨酰胺（Gln）是条件非必需氨基酸，在分解代谢疾病的过程中，它是必需氨基酸。Gln 对人肠粘膜机械屏障的保护作用在肿瘤、烧伤、器官移植等领域的研究已经被证实。由于 Gln 的溶解度低以及性质不稳定，目前在临床上，多应用丙氨酸-谷氨酰胺二肽（Alanyl-Glutamine，Ala-Glen）作为 Gln 的供体。

本研究表明，力太组较对照组血浆 D-乳酸、DAO、内毒素在术前无显著性差异，CPB 开始后各时相点均明显减低（$P<0.05$），到达峰值后下降较快；表明两组的肠粘膜屏障功能损伤程度是不同的，对照组的肠粘膜损害较重，肠道粘膜修复较缓慢。说明在 CPB 手术的围术期补充外源性 Gln，可有效减轻 CPB 对肠粘膜的损伤，促进肠粘膜的修复，恢复肠粘膜屏障的功能，从而保护肠道屏障的结构和功能，减少内毒素移位。

本研究又同时观察了 2 组患者术前、术后第 1 天肝、肾功能的变化，经统计学处理后，研究表明两组间患者肝酶谱、肾功能等指标在各时相点皆无显著差异。表明应用力太对 CPB 心脏手术患者的器官功能损害没有特殊影响，是较为安全的。

本研究证实了体外循环对机体肠粘膜屏障的损伤和肠粘膜屏障功能的障碍。在 CPB 手术的围术期间应用力太，即补充外源性谷氨酰胺（Gln），能保护 CPB 手术患者肠粘膜的完整性，促进肠粘膜的修复，维护肠粘膜屏障的功能，减少内毒素移位。

参考文献：

[1] 夏国伟，夏穗生，史海安. 表皮生长因子、谷氨酰胺对肠屏障功能的保护作用[J]. 临床外科杂志，2000，8(4)：245 -247.

[2] 龙　村，邓硕增. 体外循环对消化系统的影响[J]. 国外医学麻醉学与复苏分册，1998，19(3)：170 -172.

[3] Yao Y M，Yu Y，Wu Y，*et al*. Plasma D-lactate as a new marker for diagnosis of acute intestinal injury following ischemia-reperfusion[J]. China Natl New Gastroenterol，1997，3(4)：225 -227.

[4] Sun Z，Wang X，Wallen R，*et al*. The influence of apoptosis on intestinal barrier integrity in rats[J]. Scand J Gastroenterol，1998，33(4)：415 -422.

[5] 黎君友，吕　艺，晋　桦，等. 创伤后血二胺氧化酶的变化与肠粘膜损伤[J]. 氨基酸和生物资源，1999，21(3)：17 -19.

[6] Finkel M S. Source of inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass[J]. Crit Care Med，2002，30(1)：249 -251.

[7] 董国华，景　华，李德闽，等. 体外循环术后消化系统功能障碍的临床分析[J]. 中国医师杂志，2004，6(11)：1498 -1500.

[8] Doig C J，Sutherland L R，Sandham J D，*et al*. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients[J]. Am J Respir Crit Care Med，1998，158(2)：444 -451.

[9] Deitch E A. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure[J]. Arch Surg，1990，125(3)：403 -404.

[10] Wig J D，Kochhar R，Ray J D，*et al*. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol，1998，26(1)：121 -124.

（编辑　汪勤俭）