维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0509－04

谷氨酰胺(GLN)颗粒剂治疗严重烧伤病人的疗效及安全性观察

果 磊，贺光照，黄崇本

(重庆医科大学临床学院烧伤整形科，重庆 400016)

【摘 要】目的：评价谷氨酰胺颗粒剂对严重烧伤病人肠道损害的治疗效果和药物的安全性。方法：采用随机双盲对照法，将22例受试病人随机分为对照组和治疗组。治疗组口服谷氨酰胺颗粒剂每日30g，对照组服相同剂量安慰剂，共7天。观察血浆GLN浓度、肠粘膜受损程度、血浆蛋白水平及免疫功能指标。结果：用药7天后，GLN治疗组患者血浆谷氨酰胺含量明显高于对照组($P<0.05$)，肠粘膜受损程度明显低于对照组($P<0.01$)。应用谷氨酰胺颗粒剂后患者血浆蛋白水平及免疫功能指标明显高于对照组。住院日数较对照组明显缩短。结论：服用谷氨酰胺能显著提高血浆谷氨酰胺浓度，明显减轻烧伤后肠粘膜受损程度，维护肠粘膜屏障功能，增强机体免疫功能，并能纠正机体负氮平衡，促进创面愈合，且无严重并发症。

【关键词】L－谷氨酰胺；肠粘膜屏障；肠源性细菌内毒素移位；伤口愈合；烧伤

【中国图书分类法分类号】R644；R45 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－10－31

Observation of the efficacy and safety of L－glutamine granules in treating severe burn patients

GUO Lei, et al

(*Department of Burns and Plastic Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical therapeutic effect of L－glutamine granules on intestinal damage of severe burn patients and the safety of the drug. *Methods*: Twenty－two severe burn patients were randomly divided into control group(C group, $n=11$) and L－glutamine treatment group ($n=11$). GLN treatment group were given L－glutamine in a dose of 30g per day for 7 days and C group were given equal amount of placebo. The plasma L－glutamine concentration, the severity of intestinal mucosa damage, the level of plasma protein and parameters of immunological function were observed and the length of hospital stay was recorded. *Results*: After 7 days of taking L－glutamine orally, plasma L－glutamine concentration was significantly higher and the severity of intestinal mucosal damage were slighter in GLN treatment group than those in C group. The level of plasma protein and parameters of immunological function were higher in GLN treatment group than those in C group. In addition, the length of hospital stay was shorter in GLN treatment group than those in C group. *Conclusion*: Administration of L－glutamine can raise the plasma GLN level, abate the severity of intestinal damage obviously, maintain the barrier function of intestinal mucosa, enhance the immunological function, correct the negative nitrogen balance and promote the wound healing with no complications.

【Key words】L－glutamine; Intestinal mucosal barrier; Gut－originated bacterial/endotoxin translocation; Wound healing; Burn

诸多研究表明[1]，大面积烧伤早期，胃肠道功能呈抑制状态，长期以来在此期临床均采用禁食，但由此造成胃肠道粘膜的萎缩，肠道细菌/毒素移位等。严重烧伤后早期口服营养可减轻肠粘膜屏障损害，并可预防及改善伤后高代谢状态，但在后期，仍存在肠道粘膜结构的严重损害。GLN是一种非必需氨基酸，但应激时，肠道粘膜上皮细胞、免疫细胞等的GLN利用明显增加，血液和组织中的GLN浓度却急剧下降[2]。因此，GLN可能是一种至关重要的条件必需氨基酸。有研究将GLN用于烧伤后的营养支持，可进一步减少胃肠道粘膜的损害，维护肠粘膜的结构与功能，但未用于临床研究。本研究将L－GLN颗粒剂应用于临床，观察其临床效果及可能发生的不良反应，为临床进一步推广使用GLN提供有力依据。

作者介绍：果 磊(1968－)，女，主治医师，硕士，主要研究方向：烧伤营养。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料和方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例资料

入选病例为 2000 年 3 月至 2001 年 9 月,年龄 18～65 岁,烧伤面积在 30%～90% 的住院病人共 22 人,无严重器质病变。采用随机双盲、安慰剂对照的试验方法将病人随机分为两组,对照组和治疗组各 11 人。其中对照组男性 10 人,女性 1 人;治疗组男性 7 人,女性 4 人。致伤因素包括汽油火焰、酒精火焰、铁水、沸水、水泥蒸气、高压电、鞭炮、热醋酸钠液。

1.1.2 用药方法

治疗组:根据 Souba[3] 报道,将谷氨酰胺定为 30g/d(0.5～0.75g/kg.d),分 3 次服用,伤后 72h 开始用药,连续使用 7 天。对照组病人每日口服同等量的安慰剂。

1.2 观察指标

1.2.1 症状 记录生命体征、胃肠道症状的变化。

1.2.2 一般生化指标检查 检测伤后 48h 和用药后第 7 天血尿常规、肝肾功能等生化指标。

1.2.3 特殊生化指标检查 检测血浆中谷氨酰胺浓度、二胺氧化酶、丙二醛、内毒素、肠粘膜通透性、转铁蛋白、白细胞介素－2、免疫球蛋白及尿氮。检测时间:伤后 48h 和用药后第 7 天。

1.2.4 疗效判断标准 以血中谷氨酰胺浓度为主要判断标准,结合营养状况、肠粘膜损伤程度、免疫功能等指标综合评定。分为三级:

显效:血浆中谷氨酰胺浓度恢复甚至超过用药前水平,胃肠道症状消失、食欲正常、营养状况明显改善、肠粘膜损伤程度明显减轻,免疫功能指标明显改善。

有效:血浆中谷氨酰胺浓度恢复或接近用药前水平,胃肠道症状基本消失、食欲可、营养状况改善、肠粘膜损伤程度有所减轻,免疫功能指标有所改善。

无效:血浆中谷氨酰胺浓度低于用药前水平,胃肠道症状加重,食欲差,营养状况差,肠粘膜损伤程度加重,免疫功能下降。

总有效率包括显效和有效两个部分。

1.3 生化指标测试方法

谷氨酰胺(GLN)根据反相高效液相色谱法测定。二胺氧化酶(DAO)根据 Hosoda[1] 等报导的方法测定。按丙二醛(MDA)试剂盒要求测定 MDA。按内毒素鲎试剂盒要求测定内毒素。按克氏定氮法要求测定尿氮。按血转铁蛋白酶免法试剂盒(一步法)要求测定转铁蛋白。按血前白蛋白酶免法试剂盒(一步法)要求测定前白蛋白。按白细胞介素－2(IL－2)放免药盒要求测定 IL－2。

肠粘膜通透性(IP)检测方法

标本收集:病人排尿后,口服 50ml 乳果糖(L)/甘露醇(M)溶液(含 L 10g、M 5g),收集 6h 尿(加入 20% 洗必泰 1ml 防腐),记录尿量。取 2ml 尿液冻存于－20℃待测。

检测方法:L 测定参照 Behrens[4] 方法,M 含量的测定参照 Corcoran[5] 方法,分别测定 6h 尿中排出的 L 和 M 总量,以二者的比值表示 IP。

1.4 统计学处理

所有结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 医用统计程序包对所有数据进行统计处理。以 $P<0.05$ 表示有显著意义,$P<0.01$ 表示有非常显著。

2 结 果

2.1 血浆谷氨酰胺浓度的变化、肠道粘膜损伤程度、蛋白代谢的变化及免疫功能指标的变化(见表 1～5)

2.2 总疗效评价

治疗组显效 9 例、有效 1 例、无效 1 例,有效率达 90.91%,对照组有效 2 例、无效 9 例,有效率达 18.18%,两组相比,治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.01$)。

2.3 不良反应

治疗组病人无明显不良反应,1 例轻度腹泻,1 例便秘,对照组 1 例恶心,无因不良反应而停药的。

2.4 一般生化指标测试

连续服用谷氨酰胺颗粒 7 天后,所有用药病人心律、体温、脉搏等生理指标及血、尿常规与用药前相比无显著差异($P>0.05$),肝肾功能也未显示出有明显改变。

表 1 用药前后血浆中谷氨酸胺浓度的变化(μmol/L)

组别	n	用药前	用药后
对照组	11	471.26±142.97	401.52±134.39*
治疗组	11	434.21±147.56	582.73±248.87*#

与用药前比较,*$P<0.05$;**$P<0.01$;

与对照组比较,#$P<0.05$;##$P<0.01$(下同)。

表 2 用药前后患者肠道粘膜损伤性指标变化

组别指标	对照组($n=11$)		治疗组($n=11$)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
二胺氧化酶(μ/ml)	1.62±0.97	2.38±1.77*	1.79±0.42	1.28±0.55**##
丙二醛(nmol/ml)	2.98±0.98	3.78±2.39*	3.73±1.07	2.79±0.63**#

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 用药前后肠道粘膜通透性指标变化

组别指标	对照组($n=11$)		治疗组($n=11$)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
肠道粘膜通透性(L/M 比值)	203.47±49.44	284.12±199.16*	207.63±146.85	121.32±6.41**##
内毒素(u/ml)	0.23±0.08	0.31±0.14**	0.26±0.09	0.24±0.08*#

表 4 用药前后患者蛋白代谢的变化

组别指标	对照组($n=11$)		治疗组($n=11$)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
总蛋白(g/L)	57.07±11.64	62.59±3.23**	51.81±7.83	62.91±4.94**
白蛋白(g/L)	32.58±7.71	30.85±9.99	26.07±8.46	27.28±7.49
前白蛋白(mg/L)	202.67±33.08	201.85±16.77	206.52±16.55	260.44±98.37*#
转铁蛋白(g/L)	3.20±1.29	2.68±1.01	1.44±1.41	4.21±2.14**#
尿 氮(g/d)	10.85±4.39	14.17±6.06*	13.30±6.54	11.97±4.71*#

表 5 用药前后患者免疫功能指标变化

组别指标	对照组($n=11$)		治疗组($n=11$)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
IgG(g/L)	8.51±13.55	11.43±2.98*	7.41±2.78	14.02±6.89**#
IgA(g/L)	1.41±0.56	1.9±0.79**	1.3±0.78	2.21±0.95**
白细胞介素-2(ng/L)	5.60±1.56	5.24±2.52*	5.48±2.67	8.56±6.10**##

3 讨 论

DAO 是人和哺乳动物中肠粘膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶,是反映小肠粘膜结构和功能的理想指标。肠上皮的完整性是保护肠屏障功能的关键。当肠粘膜细胞坏死脱落入肠腔,使肠粘膜 DAO 活性降低,肠内容物 DAO 活性升高,DAO 还进入肠细胞间隙、淋巴管和血液,使血浆中 DAO 活性升高[6]。研究创伤后 DAO 活性的变化是探讨肠道机械屏障功能损伤的理想指标。本研究中严重烧伤患者血浆 DAO 明显上升,,说明烧伤后肠道粘膜严重受损,粘膜细胞大量坏死。而诸多研究表明 GLN 对严重创伤后的肠道损伤有一定的保护作用[7]。本实验治疗组口服 GLN 后,血 DAO 的活性明显降低,显著低于对照组,说明治疗组病人肠道损伤较对照组轻,提示 GLN 对烧伤后的肠粘膜屏障功能损伤有保护作用。

DAO 可催化尸胺、腐胺等二胺类物质转化为 MDA,并释放出氨和过氧化氢。严重烧伤后机体缺血再灌流损害可生成大量氧自由基[8]。氧自由基可引发脂质过氧化反应产出大量脂质过化物(LPO)及醛类产物(如 MDA),进一步损害生物膜,故 MDA 含量可反映组织损伤的程度[9]。本研究中,对照组用药后 MDA 升高,而 GLN 组用药后 MDA 显著降低,且明显低于对照组。说明烧伤早期营养中加入 GLN 可减少 MDA 含量,减少自由基的产生,增强氧自由基的清除能力,以减轻肠道缺血再灌注损伤。

烧伤后由于应激反应肠粘膜屏障受到严重损害,肠道通透性与损伤严重程度密切相关,肠粘膜通透性(IP)的变化可以反映肠粘膜屏障功能的改变[10]。乳果糖(L)和甘露醇(M)无毒,不被代谢,常用来测定 IP[11]。L 主要通过细胞紧密联接而吸收,甘露醇 M 则通过肠道粘膜细胞膜水溶性孔道进入粘膜。严重烧伤后,肠粘膜细胞间紧密联接完整性破坏,以致 L 在肠道的吸收增加而使 L/M 增高。利用二者排出率的比值来表示 IP 的变化,它是一种简便快速和准确的测量方法。本研究发现,用药前两组患者 IP 均有升高,说明烧伤后肠粘膜受损,肠道通透性增高。补充 GLN 7 天后,IP 明显低于用药前,而对照组 7 天后 IP 较用药前明显升高,显著高于用治疗组,呈进行性上升趋势。说明 GLN 有使 IP 降低,减轻肠道缺血再灌注损伤,保护肠粘膜屏障的作用。

由于肠道屏障功能受损,内毒素向肠外组织移位,出现内毒素血症,故内毒素是反应肠粘膜通透性的一项有力指标。肠道粘膜屏障功能受损,内毒素移位,激活一系列反应,加剧肠道结构损害,及肠道细菌/毒素移位,造成恶性循环[12]。本实验中治疗组用药后内毒素明显低于用药前及对照组,说明 GLN 可减少内毒素移位,从而说明其对肠粘膜有保护作用,可恢复肠粘膜的屏障功能,减少肠道内毒素

维普资讯 http://www.cqvip.com

入血,从而降低了炎症介质的释放和肠道的进一步损害。

在严重创伤及烧伤时,机体发生以高能量消耗和高分解代谢为主要的代谢紊乱,加重机体组织细胞的结构和功能损害。血浆蛋白水平可反映机体营养状态及机体组织细胞的损害情况。氮丢失也是烧伤高代谢反应的特点,其丢失量可超过 20gN/d,故尿氮也是反应机体蛋白质代谢的一项重要指标。大量资料表明[13],手术创伤后,血液及组织中 GLN 浓度下降是蛋白质分解代谢的常见表现,组织中 GLN 合成速率降低与 GLN 含量减少密切相关。败血症时补充 GLN 可增加肌肉蛋白质合成和降低其分解。本研究显示口服 GLN 后血中 GLN 水平显著高于用药前及对照组,相应的血浆蛋白明显增加,尿氮较用药前有所下降。但仅前白蛋白及转铁蛋白含量明显高于对照组,是由于补充 GLN 虽然可改善氮平衡,但对整体纯蛋白储留作用很小。而对照组用药前后无明显变化,其尿氮水平明显高于用药前及治疗组。说明 GLN 可以促进蛋白质合成,减少其分解,降低负氮平衡的程度,有利于维护机体器官和组织结构,促进创面愈合。

体外实验表明,培养液中 GLN 浓度的下降,可使淋巴细胞的增殖与分化、抗体的合成以及巨噬细胞的吞噬功能明显减退,并 IL-2 的产量下降。IL-2 在介导 T 淋巴细胞免疫功能方面具有重要作用,故 GLN 下降可影响 T 淋巴细胞功能。本研究显示对照组用药后较用药前 IL-2 有所下降,而 GLN 组则显著升高,说明 GLN 能有效恢复 T 淋巴细胞功能。

肠道是体内最大的免疫器官,肠粘膜粘液中所含的 S-IgA 能有效地阻止细菌在肠粘膜细胞上的附着,是肠粘膜屏障的第一道防线。研究表明 GLN 是肠粘膜细胞、淋巴细胞的重要能源物质,对维护二者的功能具重要作用[14]。本实验中,GLN 组中 IgA 的含量在用药后较用药前及对照组明显升高,证实经补充 GLN 后,血中 IgA 含量会增高,从而有效地维护肠道粘膜细胞的 S-IgA 的功能,这对防治肠道细菌/毒素的移位具有重要的意义。

治疗组经口服 GLN 7 天后,总有效率为 90.91%,而对照组总有效率为 18.18%,说明 GLN 能有效改善因 GLN 缺乏所致的严重后果。所有治疗组患者生命体征及血、尿常规、肝肾功与用药前无显著差异,说明 GLN 是一种无肝肾功毒副作用的口服制剂。

参 考 文 献

[1] Hosoda, Hosoda N, Nishi M, et al. Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed rats [J]. J Surg Res, 1989; 47(1): 129-133.

[2] Van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, et al. Glutamine appearance rate in plasma is not increased after gastrointestinal surgery in humans[J]. J Nutr, 2000; 130(6): 1566-1567.

[3] Souba WW, Klimberg VS, Plumler DA, et al. Current reseach review. The role of glutamine in maintaining a healing gut and supporting the metabolic response to injury and infection [J]. J Surg Res, 1990; 48(4): 383-391.

[4] Behrens R. H. A simple enzymatic method for the assay of urinary lactulose[J]. Clin Chimi Acta, 1984; 137(3): 361-367.

[5] Corcoran A. C. A method for the determination of mannitol in plasma and urine[J]. Biol Chem, 1947; 170(1): 165-171.

[6] Bragg LE, Thompson JS, West WW. Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury[J]. J Surg Res, 1991; 50(3): 228-233.

[7] Li JY, La Y, Fw XB, et al. Effect of diamine oxidase activity on intestinal injury after trauma [J]. Chinese Critical Medicine, 2000; 12(8): 473-475.

[8] Chon IR, Meng XM. Dynamic change of lipid peroxides and vitamin E contents in plasma, liver mitochondria and microsomes after burn injury[J]. Med coll PLA, 1998; 3(3): 244-249.

[9] Parks DA. Oxygen radicals: mediates of gastrointestinal pathophysiology[J]. Gut, 1989; 30(3): 93.

[10] Edwin A, Deitch S. Intestinal permeability increased in burn patients shortly after injury[J]. Surgery, 1990; 107(4): 411-416.

[11] Shippee RL, Johnson AA, Cioffi WG, et al. Simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine of burn patients by gas-liquid chromatography[J]. Clin Chem, 1992; 38(3): 343-345.

[12] Lowry SF. The route of feeding influences injury response[J]. J Trauma, 1990; 30(12): S10-S15.

[13] Pastores SM. Immunomodulatory effects and therapeutic potential of glutamine in the critically ill surgical patient[J]. Nutrition, 1994; 10(5): 385-391.

[14] Wu GY. Field CJ, Marliss EB. Glutamine and glucose metabolism in rat splenocytes and mesenteric lymphonode lymphocytes[J]. Am J Physiol, 1991; 260(1 Pt 1): E141.