DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.19.026
第25卷第19期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 19
2003年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2003

文章编号:1000-5404(2003)19-1745-03

论著

严重烧伤后肠道损伤与肠源性高代谢的关系

彭 曦,陶凌辉,尤忠义,王 裴,汪仕良 (第三军医大学附属西南医院全军烧伤研究所,创伤烧伤复合伤国家重点实验室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨烧伤后肠道损害与"肠源性高代谢"的关系。方法 在建立严重烧伤加清洁肠道动物模型的基础上,将96只Wistar大鼠随机分为烧伤对照(B)组和烧伤加清洁肠道(SDD)组。观察了伤后0~10 d大鼠静息能量代谢率(REE)的变化,同时检测了伤后0、1、3、5、7、10 d血中内毒素(LPS)、肿瘤坏死因子(TNF)和二胺氧化酶(DAO)的含量,并进行相关分析。结果 烧伤后两组大鼠的REE、TNF、LPS和DAO均明显高于伤前,两组相比,SDD组的REE、TNF和LPS较B组均有不同程度的降低,而DAO则明显高于B组。相关分析显示,REE同LPS和TNF呈显著正相关($r_1=0.77$, $P<0.05$, $r_2=0.81$, $P<0.05$),与DAO相关不显著($r>0.05$)。结论 烧伤后肠源性高代谢与血中炎症介质含量呈正比,但肠道损伤程度加重并不引起代谢率相应增加,二者不存在线性关系。

关键词:肠源性高代谢;肠道;烧伤;大鼠
中图法分类号:R644;R574 文献标识码:A

Relationship between enterogenous hypermetabolism and intestine injury after severe burn injury

PENG Xi, TAO Ling-hui, YOU Zhong-yi, WANG Pei, WANG Shi-liang (Institute of Burn Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between enterogenous hypermetabolism and intestine injury after burn injury. Methods A total of 96 Wistar rats inflicted with 30% total body surface area full thickness burn were randomly divided into two groups: namely burn control (B) and selective decontamination of digestive tract (SDD) group. Indices including the resting energy expenditure (REE), plasma lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor (TNF) level and diamine oxidase (DAO) activity were determined. Results Increased levels of REE, TNF, LPS and DAO were found in the two groups following burn injury. Compared with those in group B, the levels of REE, TNF and LPS were decreased in different degree in SDD group. The plasma DAO activity in SDD group was remarkably higher than that in group B. Correlation analyses showed that REE had a positive correlation to LPS and TNF ($r_1=0.77$, $P<0.05$; $r_2=0.81$, $P<0.05$). Conclusion SDD can reduce the hypermetabolic reaction after burn injury. It is inflammatory reaction rather than intestine injury that directly causes enterogenous hypermetabolism following burn injury.

Key words: entergenous hypermetabolism; intestine; burn; rat

"肠源性高代谢"的概念一经提出[1,2],引起了较大反响,大多数学者认为该理论的提出完善了创伤后代谢营养理论体系,拓展了创伤代谢及营养的研究领域,它的提出使临床治疗更加重视对肠道结构和功能的维护,有重要的理论和实用价值。但也存在不同意见,认为所有受损脏器都存在高代谢反应,是否还存在心源性、肝源性或肾源性高代谢等。我们多年的研究发现,肠道在烧伤后的高代谢反应中占据重要地位,肠道组织结构受损是引发肠源性高代谢的重要原因之一[3],但还有一些更重要的因素也不能忽视如细菌内毒素移位,免疫系统过度激活,炎症反应级联放大,最终形成失控性炎症反应等。因此,组织损伤是否直接引起高代谢反应有待进一步研究,引起肠源性高代谢的因素也需进一步分析。本研究建立了严重烧伤后清洁肠道模型,以期探明是肠道损伤还是肠道炎症反应是引发烧伤后肠源性高代谢的首要因素。

基金项目:全军"九五"指令性攻关课题(96L043)
作者简介:彭 曦(1968-),男,四川省成都市人,博士,副研究员,主要从事创伤后代谢营养方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68754149-8056
收稿日期:2003-08-11;修回日期:2003-08-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 材料和方法

1.1 动物模型

烧伤模型：健康成年 Wistar 大鼠 96 只(第三军医大学实验动物中心)，体质量(210±20) g，雌雄不拘。采用随机数字表法，将动物随机均分成两组，烧伤对照(Burned control，B)组和烧伤+清洁肠道(Selective decontamination of digestive tract，SDD)组。伤前禁食 12 h，1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉，背部电推剃毛，称重后于剃毛区涂 3%凝固汽油燃烧 18 s，造成 30% TBSA Ⅲ度烧伤(病理切片证实)。伤后按 50 ml/kg 腹腔注入乳酸林格液抗休克。

清洁肠道模型：采用伤前 1 d 20%甘露醇(25 ml/kg)致泻，伤后 0.2 $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 新霉素肠道灭菌，连续 5 d，其间笼舍、食物和饮水均需消毒处理。

1.2 时相设置

实验分烧伤后 0、1、3、5、7、10 d 6 个时相点，每组每个时相点 8 只大鼠。

1.3 检测指标

1.3.1 静息能量消耗(Resting energy expenditure，REE)测定　在清醒、空腹和安静状态下，将大鼠放入一密闭容器中，10 min 后收集气体，用血气分析仪(IL-1303)测定气体中 O_2 和 CO_2 的变化，再以 Weir 公式计算：REE(kJ/d)=[(3.9×吸入 O_2 L/min+1.1×呼出 CO_2 L/min)×1 440]×4.184。

1.3.2 肠道膜菌量的检测　刮取肠粘膜约 100 mg 加 1 ml 生理盐水匀浆后稀释 10^4 接种于培养基上，记数单个菌落。如菌落较多无法记数可增加稀释倍数。

1.3.3 血浆内毒素(LPS)测定　采用基质偶氮显色鲎试剂测定其内毒素含量，按说明书操作，单位以 U/ml 表示。

1.3.4 血浆二胺氧化酶(DAO)活性检测　采用分光光度法，具体操作参见文献[4]，单位以 U/ml 表示。

1.3.5 血浆肿瘤坏死因子(TNF)的检测　采用放免法，试剂盒由北京东亚公司提供，具体操作参见说明书。

1.4 统计学处理

所有数据在华西医科大学 PEMS 程序包上作统计学处理，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，进行 t 检验和相关分析。

2 结果

2.1 烧伤后 REE 的变化

烧伤后 1～2 d REE 略有下降，从烧伤后 3 d(Post burn 3 day，PBD3)开始高于伤前，于 PBD 7 达峰值，后略有下降，至 PBD 10 仍显著高于伤前($P<0.01$)。SDD 组大鼠的 REE 明显低于 B 组，平均降幅为 23.6%，最大降幅为 35.8%，两组在 PBD 3～10 存在显著差异($P<0.05$)，见表 1。

2.2 烧伤大鼠血浆 LPS 含量的变化

烧伤后两组大鼠血浆 LPS 含量较伤前明显增高，伤后第 7 d 达峰值($P<0.01$)。两组相比，SDD 组在 PBD 1，PBD 3 明显低于 B 组($P<0.05$)，见表 2。

2.3 烧伤大鼠血浆 TNF 含量的变化

伤后第 1 天 TNF 的变化不明显，从 PBD 3 起其含量不断增高。两组相比，SDD 组在 PBD 3 明显低于 B 组($P<0.05$)，见表 3。

2.4 烧伤大鼠血浆 DAO 活性的变化

烧伤大鼠血浆 DAO 活性远远高于伤前，最大增幅达 20 余倍，两组相比，SDD 组在 PBD 1～5 明显高于 B 组($P<0.05$)，见表 4。

2.5 清洁肠道对大鼠肠道膜菌量的影响

清洁肠道能明显降低肠道膜菌量，由清洁前的(2.8±6.1)×10^7 pfu($n=8$)，降至清洁后的(5.2±8.9)×10^5 pfu($n=8$)，相差显著($P<0.01$)。

表 1　烧伤后两组大鼠 REE 的变化(kJ×$10^3 \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Tab 1　Changes of REE in the two groups after burn injury(kJ×$10^3 \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Group	PBD 0	PBD 1	PBD 3	PBD 5	PBD 7	PBD 10
B	6.79±0.52	6.15±0.82**	7.48±1.01**	9.25±0.89**	10.85±1.67**	9.98±0.93**
SDD	6.48±1.03	5.78±1.00	7.03±0.68△	8.56±0.91**△	7.13±1.18△	6.88±1.23△

PBD：Post burn day；**：$P<0.01$ *vs* PBD 0；△：$P<0.05$ *vs* group B

表 2　烧伤后两组大鼠血浆 LPS 含量的变化(U/ml，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Tab 2　Changes of plasma LPS level in the two groups after burn injury(U/ml，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Group	PBD 0	PBD 1	PBD 3	PBD 5	PBD 7	PBD 10
B	0.11±0.11	0.33±0.13**	0.42±0.16**	0.45±0.05**	0.57±0.23**	0.53±0.17**
SDD	0.15±0.11	0.21±0.06△	0.29±0.10△	0.41±0.09**	0.49±0.19**	0.46±0.11**

PBD：Post burn day；**：$P<0.01$ *vs* PBD 0；△：$P<0.05$ *vs* group B

表 3　烧伤后两组大鼠血浆 TNF 含量的变化(μg/ml，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Tab 3　Changes of TNF content in plasma after burn injury(μg/ml，$\bar{x} \pm s$，$n=8$)

Group	PBD 0	PBD 1	PBD 3	PBD 5	PBD 7	PBD 10
B	1.14±0.20	1.57±0.35	3.86±0.85**	3.11±1.15**	4.21±1.26**	4.48±1.39**
SDD	1.24±0.53	1.64±0.45	2.84±0.65*△	3.22±1.28**	4.89±1.57**	4.47±2.21**

PBD：Post burn day；**：$P<0.01$ *vs* PBD 0；△：$P<0.05$ *vs* group B

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 4　烧伤后两组大鼠血浆 DAO 活性的变化　(U/ml, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 4　Changes of DAO activity in plasma in the two groups after burn injury(U/ml, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Group	PBD 0	PBD 1	PBD 3	PBD 5	PBD 7	PBD 10
B	0.17±0.11	2.64±0.61 **	1.86±0.77 **	1.35±0.34 **	1.51±0.65 **	1.10±0.37 **
SDD	0.16±0.09	3.18±1.12 **△	2.49±0.81 **△	1.68±0.45 **△	1.63±0.47 **	1.20±031 **

PBD: Post burn day;　**: $P<0.01$ *vs* PBD 0;　△: $P<0.05$ *vs* group B

2.6　相关分析

相关分析显示, REE 同 LPS、TNF 呈显著正相关($r_1=0.77$, $P<0.05$; $r_2=0.81$, $P<0.05$), 同血浆 DAO 活性相关不显著。

3　讨论

本研究采用清洁肠道的方法可使大鼠肠道膜菌量降低 2 个数量级, SDD 组大鼠烧伤后高代谢反应明显低于 B 组, REE 的降幅可达 30%左右。两组相比除肠道菌量不同外其他条件均相同, 因此 REE 的降低主要源于肠道细菌和内毒素含量的降低。与之对应, SDD 组大鼠烧伤后血中 LPS 含量在 PBD 1, PBD 3 明显低于 B 组($P<0.05$)。而在 PBD 5～10 两组无显著差异, 说明我们采用的清洁肠道的方法能在较短时间内降低烧伤后血浆 LPS 浓度, 随着伤情的发展, 创面的细菌和毒素入血, 使血中 LPS 水平不断增高, 也使两组间的差异变小。TNF 的变化规律与 LPS 类似, TNF 伤后第 1 天变化不明显, 至 PBD 3 才明显增高, 而 LPS 于伤后第 1 天就显著高于伤前, 其变化明显早于 TNF。提示烧伤后肠道内毒素入血是引起 TNF 增高的重要原因, 相关分析显示, REE 同 LPS 和 TNF 呈显著正相关。说明炎症介质是引发烧伤后高代谢反应的重要因素。因此, 笔者认为肠源性高代谢是源于肠道的高代谢反应, 烧伤后肠道组织结构受损, 肠粘膜屏障功能降低导致肠腔内细菌和内毒素入血, 继而刺激免疫细胞产生大量炎症介质[5]参与高代谢反应。同时烧伤后肠道神经内分泌系统功能受损, 神经递质和胃肠激素分泌紊乱也是产生肠源性高代谢的重要原因[6]。

血浆 DAO 活性反映肠粘膜损伤程度。实验结果显示, SDD 组 DAO 活性明显高于 B 组, 说明清洁肠道采用的致泻剂对肠道有一定损害, 与烧伤介导的肠道损害有叠加作用, 但肠道损伤加重并未增加代谢率, 高代谢反应还有所减低, 这似乎在理论上讲不通。但这正是肠道引发的高代谢反应不同于其它脏器的地方, 肠道是体内最大的储菌、储内毒素库, 如肠粘膜屏障受损, 大量的细菌和内毒素入血, 激活免疫系统, 产生大量炎症介质, 逐步放大炎症反应, 使机体代谢率不断升高。本研究结果分析表明, 肠道损害是引发肠源性高代谢的先决条件, 但不是直接原因, 肠道局部和全身过度的炎症反应才是引发肠源性高代谢的直接原因。因此, 其它脏器的损伤可能引起代谢率有一定增加, 但由于不存在细菌内毒素移位的问题, 它们对全身高代谢反应的影响是有限的, 肠道的特殊性决定了它在创伤后高代谢反应中的特殊地位。

参考文献:

[1] 汪仕良, 黎　鳌, 尤忠义, 等. 肠源性高代谢与早期肠道营养研究之一: 烧伤引发肠源性高代谢[J]. 肠外与肠内营养, 1996, 3(2): 110.

[2] 汪仕良, 黎　鳌, 尤忠义, 等. 早期肠道营养对烧伤后肠源性高代谢的影响[J]. 解放军医学杂志, 1997, 22(1): 18－22.

[3] 汪仕良, 尤忠义, 黎　鳌, 等. 早期肠道营养维护烧伤后肠道结构功能与降低高代谢的研究[J]. 医学研究通讯, 1998, 27(7): 14－15.

[4] 彭　曦, 汪仕良, 王风君, 等. 肠道营养和静脉营养对严重烧伤所致肠道损害的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(10): 1161－1163.

[5] 朱　云, 尤忠义, 汪仕良, 等. 枯否细胞在早期肠道营养降低严重烧伤高代谢中的作用[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(9): 566－568.

[6] 彭　曦, 冯晋斌, 汪仕良, 等. 烧伤大鼠小肠肌间神经丛中一氧化氮合酶的组织化学研究[J]. 中华烧伤杂志, 2000, 16(6): 343－345.

(编辑　刘洪娥)

(上接 1744 页)

期下腹痛或所谓"腰骶痛"; ⑤围绝经期发现部附件包块。此时应采用输卵管液涂片细胞学检查、诊断性刮宫、B 超及腹腔镜等相关辅助检查予以排除。通过复习文献, 我们认为凡是中年妇女出现阴道长期排液或绝经后长期不规则流血并伴有腹痛、腹部包块时, 即应高度警惕输卵管原发性腺癌, 应采用相应的辅助检查, 如腹腔镜进一步确诊。需要指出的是, 在病理学上诊断该病时应首先排除子宫或卵巢腺癌的转移[6]。该病治疗以手术根治为主, 辅以化疗和放疗; 其预后总体上较差, 主要与其临床分期有关。提高对本病的认识, 早期诊断和及时综合治疗是提高存活率的关键。

关键词: 输卵管; 原发性乳头状腺癌

中图法分类号: R730.261　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 曹泽毅. 中华妇科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 1874－1875.

[2] 靳惠敏, 葛风霞, 栾风云, 等. 原发性输卵管乳头状腺癌一例[J]. 医师进修杂志, 1998, 21(12): 639.

[3] 张荣军, 金玉粉, 郑锦花, 等. 输卵管乳头状腺癌一例[J]. 河南肿瘤学杂志, 1999, 12(1): 46.

[4] 苏应宽, 徐增祥, 江　森. 新编实用妇科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1995. 464－468.

[5] 林秋华. 疑难妇科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2002. 568－569.

[6] JUAN ROSAI 著. 回允中 译. 阿克曼外科病理学[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1999. 1455－1456.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net