DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.07.055
第24卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 7
2002年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2002

文章编号:1000-5404(2002)07-0865-03

论著

生长激素对肠粘膜屏障保护作用的临床研究

钱 锋[1],余佩武[1],李前伟[2] (第三军医大学附属西南医院:[1]普通外科;[2]核医学科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨腹膜炎病人肠粘膜通透性的变化规律及生长激素对肠粘膜屏障的保护作用。方法 40例急性弥漫性腹膜炎病人分为两组,常规治疗组20例,生长激素治疗组20例,10名健康成人为正常对照组。所有病人在入院24 h内行手术治疗,生长激素治疗组于术后第1天开始皮下注射生长激素,每天8 U,连用7 d,其它治疗与常规治疗组一样。术后1、4、8 d测定肠粘膜通透性,并观察临床基本情况、营养指标及治疗结果。结果 腹膜炎病人肠粘膜通透性显著高于正常人,生长激素治疗组肠粘膜通透性随治疗进程迅速下降,术后第8 d显著低于常规治疗组。生长激素治疗组病人恢复较快,营养状态保持较好,术后并发症少,白细胞计数回落快,住院时间缩短。结论 腹膜炎病人肠粘膜通透性显著升高,生长激素对肠粘膜屏障具有一定保护作用,并有助于提高临床治疗效果。

关键词:腹膜炎;肠粘膜屏障;肠粘膜通透性;生长激素
中图法分类号:R322.45;R977.1 文献标识码:A

Effect of growth hormone on intestinal mucosal barrier of peritonitis patients

QIAN feng, YU Pei-wu, LI Qian-wei (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the change rule of intestinal mucosal permeability in patients with peritonitis and the effect of rhGH on it. Methods Forty patients with acute diffuse peritonitis were divided randomly into two groups: common treatment group (n=20) and GH treatment group (n=20). Ten healthy adults were taken as the normal control group. All the patients were operated in 24 h after hospitalization. The patients in GH treatment group were given a subcutaneous injection of 8 unit rhGH daily for 7 d. Their other treatments were same as those of common treatment group. All the patients took nonmetabolizable $^{99}Tc^{m}$-DTPA orally on 1, 4, 8 d after operation and $^{99}Tc^{m}$-DTPA in urine was determined to assess their intestinal mucosal permeability. Besides, their clinical condition, nutritional status and treatment results were also observed. Results Intestinal mucosal permeability of patients in the common treatment group increased significantly. Intestinal mucosal permeability descented faster in the rhGH treatment group than that in the common treatment group. Compared with the common treatment group, the patients in the rhGH treatment group had sooner recovery, fewer complications, better nutritional status, leukocyte count descented faster and the length of hospitalization was shorter. Conclusion Intestinal mucosal permeability increases significantly in patients with peritonitis. GH plays a protective role in intestinal mucosal permeability and helps to improve treatment results.

Key words: peritonitis; intestinal mucosal barrier; intestinal mucosal permeability; growth hormone(GH)

保护感染应激状态下胃肠粘膜屏障的完整性,防止肠源性感染发生,对提高严重腹腔感染疾病的救治水平具有重要意义[1]。本研究以弥漫性腹膜炎病人为研究对象,通过检测患者对同位素标记物$^{99}Tc^{m}$-DTPA的尿排泄率,观察肠粘膜通透性的变化规律,探讨生长激素对肠粘膜屏障的保护作用。

1 资料与方法

1.1 对象及方法

经手术证实诊断的急性弥漫性腹膜炎患者40例:阑尾坏疽穿孔15例,胃十二指肠溃疡穿孔12例,严重腹部创伤小肠破裂4例,原发性腹膜炎4例,绞窄性肠梗阻2例,癌性大肠穿孔3例。其中男性23例,女性17例,平均年龄41.5岁。入选病人分为两组:常规治疗组20例;生长激素治疗组20例。病情分级按APACHE II系统(Acute physiology and chronic health evaluation)评分,两组病例分值无显著差异,病情程度具有可比性。10名健康成人为正常对照组(简称对照组,男性6人,女性4人,平均年龄38.7岁)。

所有患者均在入院24 h内行剖腹手术,清除原发病灶,作必要的腹腔引流。术后按常规给予抗生素及营养支持治疗。生长激素治疗组病人于术后第1天开始皮下注射生长激素,8 U/d,连用7 d,其它治疗与常规治疗组相同。

1.2 药品、试剂及配制方法

1.2.1 药品及试剂来源 生长激素:瑞士雪兰诺公司生产的重组人生长激素。凝胶型$^{99}Tc^{m}$发生器:由中国核动力研究设计院反应堆运行与应用研究所提供。二乙三胺五乙酸(DTPA)一步法药盒:由北京师宏药物研制中心提供。

1.2.2 $^{99}Tc^{m}$-DTPA同位素口服示踪剂配制方法 将$^{99}Tc^{m}O_4$淋洗液注入DTPA一步法药盒混匀,制成$^{99}Tc^{m}$-DTPA标记物,每毫升$^{99}Tc^{m}$-DTPA液放射剂量为37 MBq,放射化学纯度>95%。

1.3 观察指标及方法

临床指标:①患者的一般情况,包括病人的并发症、住院时间和治疗结果。②白细胞总数、血浆清蛋白的变化。③上臂肌

作者简介:钱 峰(1967-),男,云南省祥云县人,硕士,主治医师,讲师,主要从事肿瘤生物治疗及腹腔感染方面的研究。电话:(023)68754146

收稿日期:2002-03-04;修回日期:2002-06-11

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

周径。

肠粘膜通透性测定：采用$^{99}Tc^m$-DTPA 为标记物，测定 24 h 尿$^{99}Tc^m$-DTPA 排泄率。空腹、排空膀胱尿液后口服或经胃管注入$^{99}Tc^m$-DTPA 液 2 ml（放射量 74 MBq）。收集受检者 24 h 尿液，用 γ 免疫计数仪测得 24 h 尿液中的放射性（cpm）；在相同条件下测定参考标准源的放射性计数（cpm），得到患者口服示踪剂的放射性总量；根据下式算出患者 24 h 的$^{99}Tc^m$-DTPA 排泄率[2]。

$$^{99}Tc^m\text{-DTPA 排泄率(RER)}=\frac{\text{24 h 尿中放射性(cpm)}}{\text{参考标准源放射性(cpm)}}\times 100\%$$

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，行方差齐性分析。

2 结果

常规治疗组有 3 例死亡，另有 4 例并发切口感染；生长激素治疗组有 2 例发生切口感染，对症处理后康复。常规治疗组平均住院时间为（16.6±5.7）d，生长激素治疗组为（13.1±3.4）d，二者相差显著（$P<0.05$）。白细胞总数、血浆清蛋白和上臂肌周径的变化见表 1。肠粘膜通透性变化见表 2。

表 1 腹膜炎患者白细胞总数、血浆清蛋白及上臂肌周径变化情况

Tab 1 Changes of leukocyte count, plasm albumin and upper arm muscle circumference in patients with peritonitis

Group	Day 1	Day 4	Day 8
Leukocyte count（$\times 10^9$）			
Common treatment	13.2 ±2.3	10.3 ±2.2	8.5 ±2.7
GH treatment	14.1 ±2.2	8.6 ±2.5 *	8.3 ±3.1
Plasm albumin（g/L）			
Common treatment	34.25±3.24	32.34±4.21	30.16±2.87
GH treatment	34.15±3.12	33.76±3.54	33.28±3.21 *
Upper arm muscle circumference（cm）			
Common treatment	23.45±1.80	21.83±1.54	20.68±1.27
GH treatment	23.39±2.01	23.31±2.02	22.96±2.13 *

*：$P<0.05$ vs common treatment

表 2 腹膜炎患者肠粘膜通透性的变化（24 h 尿$^{99}Tc^m$-DTPA 排泄率，%）

Tab 2 Changes of intestinal mucosal permeability in patients with peritonitis（24 h excretion rate of urine $^{99}Tc^m$-DTPA, %）

Group	Day 1	Day 4	Day 8
Control	5.13±1.31		
Common treatment	13.16±2.47 *	11.09±2.44 *	9.31±2.16 *
GH treatment	13.08±3.15 *	9.32±5.31 *	6.02±1.69 #

*：$P<0.05$ *vs* control；#：$P<0.01$ *vs* common treatment

3 讨论

已有动物实验证实：肠道内的细菌和内毒素是因胃肠粘膜通透性改变而进入体内的[1]。即使在未出现明显的肠粘膜病理性损害前，肠粘膜通透性就可以显著升高，继而导致肠道细菌移位，因此肠道甚至被称为多器官功能衰竭的“始动器”[3]。由此可见，肠粘膜通透性改变及肠粘膜屏障功能衰竭，其潜在的病因学作用不容忽视。然而直接观察人体的肠粘膜通透性很困难。本研究选用同位素$^{99}Tc^m$ 标记的大分子物质二乙三胺五乙酸（DTPA）为探针，分子直径为 11 nm，可反映肠粘膜腺管细胞间紧密连接的通透性。$^{99}Tc^m$-TPA 为水溶性，无毒，在体内不代谢，通过尿液测定，具有敏感、准确、简单的优点。

本研究结果显示，严重腹腔感染患者肠粘膜通透性显著高于正常对照组。经手术清除原发病灶、充分引流、全身抗感染治疗等处理后，炎症逐步控制，肠粘膜通透性也逐渐下降。但下降程度与病程并不完全一致，肠粘膜通透性增高持续较长时间。术后第 8 天，患者临床症状已明显好转，体温及白细胞基本降到正常，但常规治疗组患者肠粘膜通透性仍然显著高于正常对照组。

本研究结果同我们先期的动物实验研究得出的结果是一致的，即：感染可以导致肠粘膜通透性升高。感染与肠粘膜通透性升高互为因果关系，并形成恶性循环：腹腔感染→肠粘膜通透性升高→大量细菌和内毒素入血→加重或引发二次感染。在这一恶性循环中肠粘膜通透性始终起着关键性作用。因此，寻求降低肠粘膜通透性的措施，有效阻断这一恶性循环是严重腹腔感染治疗的一个新思路。

近年来，生长激素在外科领域的应用价值受到广泛关注，在大面积烧伤、重症胰腺炎等病人中已普遍使用，未发现严重副作用，因此对弥漫性腹膜炎病人加用生长激素治疗应是安全可行的。本研究结果显示：生长激素能显著降低腹腔感染患者的肠粘膜通透性。加用生长激素治疗的患者肠粘膜通透性随治疗进程迅速下降，术后第 8 天已接近正常对照组，而按常规治疗的患者肠粘膜通透性仍维持较高水平，生长激素治疗组与常规治疗组相比，差异非常显著。

生长激素对肠粘膜通透性的保护作用，可能的机制是：生长激素通过促进蛋白质合成、促进对谷氨酰胺的利用，从而促进了肠粘膜细胞的生长，修复因感染而损伤的肠粘膜机械屏障。感染时肠粘膜细胞对谷氨酰胺需求增加，但因毒素及低灌注损害等影响，对谷氨酰胺的摄取、利用能力大为下降。感染时肠粘膜谷氨酰胺主要水解酶-谷氨酰胺酶的活性亦明显下降，影响了肠粘膜的修复，成为肠粘膜屏障受损的另一重要原因。

1993 年有学者发现：胃肠道粘膜广泛存在生长激素受体，是生长激素在肠道发挥作用的物质基础[4]。动物实验证实[5]：生长激素可以增加小鼠肠粘膜的厚度和绒毛高度，减少单个绒毛内的 Goblet 细胞（肠道绒毛中的一种退化性细胞，不再具有吸收功能，其数量增加说明绒毛的活力较差）数目。因此，生长激素与生长激素受体结合，促进肠道粘膜细胞对谷氨酰胺的利用，增加蛋白合成，促进肠粘膜修复，从而降低肠粘膜通透性是有其组织结构基础的。

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

本研究显示，常规治疗组患者血浆清蛋白及上臂肌周径均有下降，说明腹腔感染对全身营养状态的影响是非常明显的。加用生长激素治疗的患者血浆清蛋白和上臂肌周径却无显著性改变。这一结果与外源性生长激素的效果是相符的，因为生长激素能保存或增加身体的净瘦重量，并减少脂肪数量。

本研究结果显示，加用生长激素治疗后，术后并发症低于常规治疗组，白细胞计数回落快，营养状态保持较好，综合体现为患者康复较快，住院时间缩短。取得疗效的一个重要因素可能是生长激素对肠道通透性的保护作用，以及生长激素的促正氮平衡作用。结果提示生长激素对腹膜炎病人的临床治疗有一定作用。

参考文献：

[1] 余佩武，蔡志民，曾冬竹，等. 腹腔感染实验大鼠肠粘膜屏障功能变化及机理[J]. 中华普通外科杂志，1999，14(1)：56－58.
[2] F. Casellas, S. Aguade, B. Sorianet al. Intestinal permeability to ^{99m}Tc-Diethylenetriaminopentaacetic Acid in inflammatory bowel disease[J]. The American Journal of Gastrofnterology, 1986, 81(9)：767－770.
[3] Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, *et al*. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs[J]. Gut, 1998, 43(4)：506－511.
[4] Byme T A, Morrissey T B, GATZEN C h. *et al*. Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabiliation[J]. Ann Surg, 1993, 218(5)：400－418.
[5] 刘跃武，蒋朱明，刘 卫. 重组生长激素对肠外营养和小肠切除大鼠肠粘膜结构的影响[J]. 中华医学杂志，1997，77(8)：627－628.

（编辑 郭建秀）

文章编号：1000-5404(2002)07-0867-01

个案与短篇

重症急性胰腺炎并发 Wernicke-Korsakoff 综合征 1 例

A case of severe acute pancreatitis companied with Wernicke-Korsakoff's syndrome

赵晓晏，李宜辉，达四平 （第三军医大学附属新桥医院消化内科，重庆 400037）

患者，男，31 岁，因酗酒后突发性中上腹剧烈疼痛伴恶心、呕吐 1 d 在当地医院治疗无效于 2001 年 1 月 26 日以“急性胰腺炎”收入我科，2001 年 4 月 1 日出院。体检：生命征平稳，神志清，发育正常，急性痛苦面容，皮肤巩膜无黄染，心肺无异常，腹平坦，未见肠型及蠕动波，上腹及左下腹明显压痛，上腹有肌紧张及反跳痛，移动性浊音可疑阳性，肠鸣音减弱，神经系统检查未见异常。入院后检查 WBC 15.6×10^9/L，血淀粉酶 553 U/L，尿淀粉酶 2 650 U/L，血清钙 1.72 mmol/L，血糖 11.8 mmol/L，PO_2 7.5 kPa，BE －9.6 mmol/L，腹水穿刺液血性，淀粉酶 1 510 U/L，WBC 2 880×10^9/L，影像学 Balthazar 积分 5 分，Ranson 体征 4 项阳性。临床诊断为“重症急性胰腺炎”。入院后经禁食、胃肠减压、解痉止痛、抑制胰酶分泌、改善胰腺微循环、抗感染及对症支持治疗等。15 d 后病情基本恢复，除仍有低氧血症外，其它各项指标也基本恢复正常，影像学复查提示急性胰腺炎恢复期表现。3 月 5 日起患者述头晕、恶心、呕吐、精神差，翌日即出现明显乏力，行走及端坐不能，当晚出现双眼凝视、嗜睡、大量出汗。即请神经内科会诊，查体：嗜睡状态，定向、理解和计算障碍，保留记忆障碍，眼睑下垂，瞳孔等大等圆，眼球外展障碍，无眼球震颤，四肢肌肉轻度萎缩，肌张力减退，步态不稳，Romberg 征阳性。头颅 CT 检查未见异常，MRI 提示左侧脑干旁腔隙性脑梗死可能，脑电图提示 EEG 轻度异常，频带前半球能量值增高。再次与神经科讨论考虑重症急性胰腺炎并发 Wernicke-Korsakoff 综合征，治疗上加用维生素 B1 100 mg，VD，1/d，10 d 后神经系统症状完全缓解。

作者简介：赵晓晏(1962－)，男，河北省内丘县人，博士，副教授，主要从事胰腺疾病的诊断与治疗的临床方面研究，发表论文 25 篇。电话：(023)68755604

收稿日期：2002-03-10；修回日期：2002-05-10

讨论

Wernicke-Korsakoff 综合征均为体内维生素 B1 缺乏引起的一系列神经精神症状，该综合征较为少见，包括 Wernicke 综合征和 Korsakoff 综合征，两者在病理学上很难鉴别，但在临床表现上各有差异，前者以急起意识模糊、眼球运动障碍、步态异常为特点[1,2]。后者则以精神错乱为其惟一表现，以保留记忆受损与其它认知功能不成比例为特点。摄入不足、吸收和(或)利用障碍、消耗过多、抗硫胺素因子及慢性酒精中毒是其主要病因。重症急性胰腺炎由于需较长时间禁食、胃肠减压、肠道吸收和运动障碍以及外源性补充不足，导致硫胺素摄入锐减，直接影响重要器官的糖代谢过程，同时其活性成分焦磷酸硫胺素减少使抑制胆碱酯酶活性的功能下降，影响神经兴奋传导功能，最终导致 Wernicke-Korsakoff 综合征的发生[3]。

因此，在临床工作中，要充分认识维生素是维持人体生命活动与健康所必需的营养要素，了解 Wernicke-Korsakoff 综合征临床特点，对需较长时间禁食且伴有肠道吸收和(或)利用障碍的患者应注意维生素 B1 的补充。

关键词：急性胰腺炎；并发症；综合征
中图法分类号：R576.06；R749.6 文献标识码：B

参考文献：

[1] Christoforidis G A, Drevelangas A, Bourekas E C. Case 2. Wernicke's encephalopathy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 175(3)：889, 892－893.
[2] Farr R W, Blankenship D C, Viti A, *et al*. Korsakoff s psychosis due to massive beer intake provoked by diabetes insipidus[J]. South Med J, 1988, 81(5)：677－678.
[3] Shin R K, Galetta S L, Imbesi S G. Related Articles Wernicke encephalopathy[J]. Arch Neurol, 2000, 57(3)：405.

（编辑 张 宁）

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