DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.10.014
第23卷第10期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 10
2001年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2001

文章编号:1000-5404(2001)10-1161-03

论著

肠道营养和静脉营养对严重烧伤所致肠道损害的影响

彭 曦,汪仕良,王凤君,赵 云,王 裴,尤忠义 (第三军医大学附属西南医院烧伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 观察肠道营养和静脉营养对严重烧伤所致肠道损害的影响并探讨其机制。方法 采用30%体表面积Ⅲ度烧伤大鼠模型,80只大鼠随机分成静脉营养(PN)及肠道营养(EN)组,另取8只大鼠作为伤前对照(Control)。EN和PN组给予相同的营养液,剂量为每天152 ml/kg(732.2 kJ/kg),糖、脂肪及蛋白的供热比分别为54.5∶31.5∶14,其中糖153 g/L,卡氮比为183∶1。检测肠粘液层厚度、肠粘膜增殖细胞核抗原(PCNA)、血浆内毒素含量及血浆二胺氧化酶(DAO)活性。结果 同PN组相比,EN组大鼠肠道受损程度、血浆内毒素水平及DAO活性明显降低,而肠粘膜PCNA值及肠粘液层厚度则明显高于PN组。结论 静脉营养可减轻肠粘膜受损程度,促进肠粘膜修复。

关键词:肠道营养;静脉营养;肠道;大鼠;烧伤
中图法分类号:R459.3;R574;R644 文献标识码:A

Effects of enteral nutrition and parenteral hyperalimentation on intestine damage induced by severe burns

PENG Xi, WANG Shi-liang, WANG Feng-jun, ZHAO Yun, WANG Pei, YOU Zhong-yi (Institute of Burn Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract **Objective** To explore the mechanism and effects of enteral nutrition and parenteral hyperalimentation on intestine damage in severe burn injury. **Methods** A total of 80 Wistar rats with 30% TBSA fullthickness burn were randomly divided into two groups: namely burned and enteral nutrition (EN) and burned and parenteral nutrition (PN). Another 8 Wistar rats were used as normal control(Control). In EN and PN group, rats were supplied with 152 ml/kg (732.2 kJ/kg). Day of same nutritional solution, the supplied energy ratio of glucose, fat and protein was 54.5∶31.5∶14 respectively, among these glucose was 153 g/L and the proportion of calorie to nitrogen was 183∶1. Some vitamines and trace elements were added. Indices including the activity of diamine oxidase (DAO), the level of plasma endotoxin, intestinal proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and thickness of mucus layer were determined. **Results** After burn injury, the structure of intestine was severely damaged and the activity of DAO as well as plasma endotoxin was significant increased. On the other hand, intestinal PCNA and thickness of mucus layer were decreased remarkably. In PN group, the intestinal injury, DAO activity and plasma endotoxin level were lighter than that in EN group while the intestinal PCNA thickness of mucus layer were increased in EN group. **Conclusion** Enteral nutrition is beneficial in minimizing intestine injury, promoting repairment of intestinal mucosa.

Key words: enteral nutrition (EN); parenteral nutrition (PN); intestine; rat; burn

60年代后期兴起的全胃肠外营养(Total parenteral nutrition, TPN)在救治危重病人中发挥了重要作用。随着TPN在临床的广泛应用,人们发现长期使用TPN,可引起肠粘膜萎缩,损害肠粘膜屏障,导致肠源性感染和肠源性高代谢[1]。而肠道营养(Enteral nutrition, EN)被认为是最符合生理特点的营养方式,对粘膜的更新起着重要的调节作用[2]。目前肠道营养日益受到重视,但对其胃肠保护的机制尚缺乏深入研究。本研究着重观察了两种营养支持途径对严重烧伤所致肠道损害的影响并探讨其机制,以期为烧伤病人的营养支持提供理论依据。

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,主治医师,主要从事创伤代谢营养方面的研究,发表论文20篇。电话:(023)65317058
收稿日期:2000-10-12;修回日期:2001-01-07

1 材料与方法

1.1 动物模型制作及分组

1.1.1 动物模型制作 健康成年Wistar大鼠88只,体重(215±25)g,雌雄不拘。随机分成3组,静脉营养(PN)组,肠道营养(EN)组及伤前对照(Control)组。大鼠致伤及静脉营养模型制作参见文献[3],为了尽可能使PN和EN两组具有可比性,EN组亦采用同样的手术程序,暴露颈外静脉并予以结扎后逐层缝合。

1.1.2 时相设置 实验分烧伤后1、2、3、5、7 d 5个时相点(每时相点包括PN和EN两组,每组每时相8只大鼠),其中PN组于伤后2 h开始以微量泵静脉泵入营养液,速度为1~2 ml/h,自由饮水。EN组也于伤后2 h开始灌喂营养液,每天计划量分4~6次喂完,不限饮水。

1.1.3 营养液配制 按糖、脂、蛋白供热比54.5∶31.5∶14的比例配制营养液。其中糖153 g/L,卡氮比为183∶1,糖、脂供热比为1.73∶1,在层流台上将各种营养成份混匀后分装,4 ℃保

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

存,用前复温至 37 ℃。

1.1.4 营养素供应量 烧伤大鼠不论 PN 或 EN 组均采用同一营养液,按每天 732.2 kJ/kg 即 152 ml/kg 的标准供给。伤后第 1 天摄入标准量的 1/3,第 2 天摄入 1/2,第 3 天起摄入全量。

1.2 检测指标

1.2.1 血浆二胺氧化酶(Diamine Oxidase,DAO)活性测定 DAO 测定参见 Hosida[4] 报道的方法。

1.2.2 血浆内毒素(LPS)测定 采用基质偶氮显色鲎试剂测定内毒素含量,试剂盒由上海市医研所提供,按说明书操作,单位以 U/ml 表示。

1.2.3 粘液厚度 采用阿利新兰结合法间接反映粘液层厚度[5]。

1.2.4 肠组织病理改变及增殖细胞核抗原(PCNA)免疫组化染色 于各时相点活杀大鼠取回肠(距回盲部 10 cm)约 1.0 cm,置 10% 福尔马林液中固定,常规石蜡包埋切片一部用于 HE 染色,另一部分做 PCNA 免疫组化染色。PCNA 试剂盒由深圳晶美公司提供,具体操作按说明书进行。切片在 TIGER2000 型图像分析仪上测定阳性染色的吸光度值。

1.3 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。

2 结果

2.1 烧伤大鼠血浆二胺氧化酶(DAO)活性的改变

DAO 活性在伤后第 1 天就达峰值,PN、EN 组分别为伤前的 3.8 和 3.6 倍,后有逐渐降低的趋势,至伤后 7 d 仍明显高于伤前,EN 组在烧伤后 3 d 明显低于 PN 组($P<0.01$),见表 1。

表 1 烧伤大鼠血浆二胺氧化酶(DAO)活性的改变(U/ml,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of activity of DAO in plasma after burn injury (U/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time after burn				
	1 d (n=8)	2 d (n=8)	3 d (n=8)	5 d (n=8)	7 d (n=8)
PN	1.23±0.53**	1.05±0.31**	0.88±0.21**	0.60±0.14**	0.70±0.16**
EN	1.14±0.36**	1.02±0.27**	0.51±0.14*△△	0.62±0.10**	0.61±0.14**
Control	0.32±0.02				

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

2.2 烧伤大鼠血浆内毒素的变化

烧伤后血浆内毒素含量大幅上升,并有逐渐增高的趋势,伤后第 7 天达最高值,为伤前 8.5 倍。除烧伤后 1、2 d 外 EN 组大鼠血浆内毒素水平均明显低于 PN 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 烧伤大鼠血浆内毒素的变化(U/ml,$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of plasma endotoxin in rats after burn injury(U/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time after burn				
	1 d (n=8)	2 d (n=8)	3 d (n=8)	5 d (n=8)	7 d (n=8)
PN	0.45±0.08**	0.43±0.04**	0.93±0.10**	1.05±0.11**	1.45±0.11**
EN	0.49±0.06**	0.52±0.08**	0.64±0.08**△△	0.73±0.06**△△	1.02±0.09**△△
Control	0.17±0.05				

**: $P<0.01$ *vs* control; △△: $P<0.01$ *vs* PN

2.3 烧伤大鼠粘液层厚度的变化

烧伤可导致肠道粘液层变薄,其表现为粘液结合阿利新蓝的能力下降。除伤后第 1 天粘液厚度有一过性增加外,随后均明显低于伤前($P<0.01$)。EN 组在烧伤后 5、7 d 显著高于 PN 组($P<0.05$,$P<0.01$),见表 3。

表 3 烧伤大鼠肠粘液层厚度的变化(mg,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes thickness of intestinal mucus layer in rats after burn injury(mg, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time after burn				
	1 d (n=8)	2 d (n=8)	3 d (n=8)	5 d (n=8)	7 d (n=8)
PN	8.62±0.26*	7.20±0.44**	6.85±0.63**	6.26±0.34**	5.02±1.33**
EN	8.36±0.45	6.22±0.38**	7.42±0.24	7.50±0.47△△	6.69±0.32**△
Control	7.84±0.72				

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

2.4 烧伤大鼠肠粘膜病理改变及 PCNA 的变化

正常对照组肠粘膜绒毛排列整齐,上皮细胞层完整,附有薄层粘液。PN 组绒毛排列紊乱,上皮细胞变性、坏死,部分脱落以至固有层裸露,见图 1A。而 EN 组大鼠上述病理变化减轻,病理改变以充血和水肿为主,肠粘膜上皮基本保持完整,见图 1B。PCNA 阳性反应呈棕黄色,主要分布于肠粘膜隐窝处,见图 2。图像分析显示,烧伤后大鼠肠粘膜中 PCNA 阳性染色区域减少,D_{460} 值显著下降,见表 4。两组相比,EN 组在烧伤后 3、5、7 d 三个时相点显著高于 PN 组。

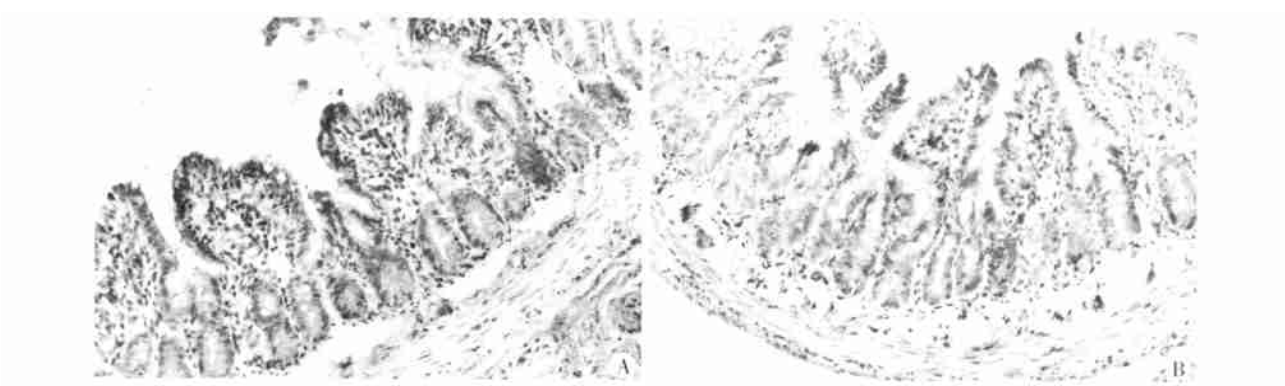


图 1 烧伤后 3 d 不同营养方式肠组织病理改变 (HE× 100)

A: 静脉营养组; B: 肠道营养组

Fig 1 Pathologial changes of intestinal tissue with different mode of nutrition 3 d after burn (HE×100)

A: PN group; B: EN group

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

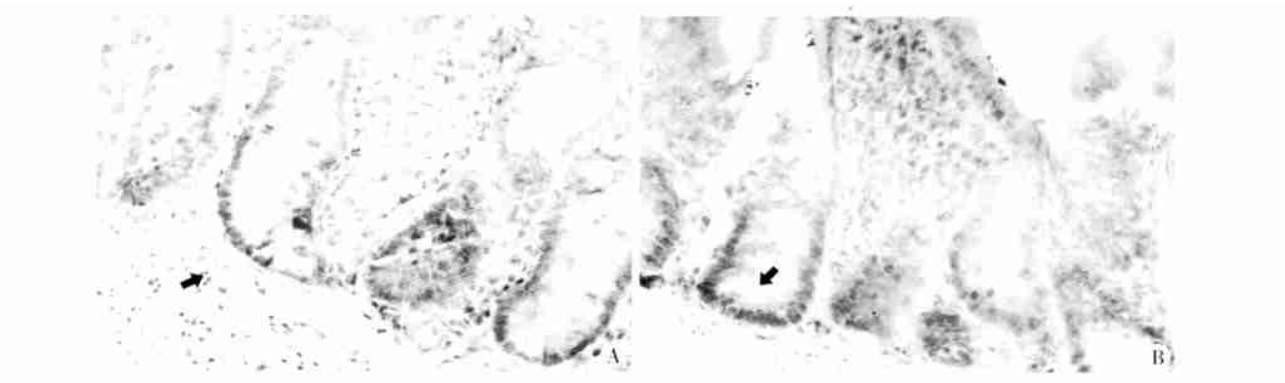


图 2　烧伤后 5 d 不同营养方式大鼠肠道 PCNA(⬆)免疫组化染色　(S-P× 400)
A: 静脉营养组; B: 肠道营养组

Fig 2　PCNA(⬆) expression in rat intestine with different mode of nutrition 5 d after burn　(S-P× 400)
A: PN group; B: EN group

表 4　烧伤大鼠肠粘膜 PCNA 的变化(D_{460}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Changes of PCNA in rat intestinal mucosa after burn injury(D_{460}, $\bar{x}\pm s$)

Group	Time after burn				
	1 d (n=8)	2 d (n=8)	3 d (n=8)	5 d (n=8)	7 d (n=8)
PN	766.51±189.72	466.60±171.33 *	307.32±154.92 **	247.39±112.23 **	311.53±132.41 **
EN	717.63±201.41	512.65±109.17	588.43±122.56△△	612.66±188.27△△	578.41±117.52△△
Control	823.46±240.56				

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

3　讨论

实验结果显示, 烧伤后血浆内毒素水平和 DAO 活性明显高于伤前, 且伤后 1 天就达峰值, 并伴随整个伤程高居不下, 说明伤后肠粘膜损伤发生早, 持续时间长。与 PN 组相比 EN 组大鼠血浆内毒素水平和 DAO 活性明显降低。提示, 尽管肠道营养不能完全逆转伤后肠粘膜屏障受损的趋势, 但损伤程度明显低于 PN 组。实验结果还显示, 严重烧伤后肠道组织结构受损, 肠粘膜 PCNA 值明显降低, 表明烧伤后肠上皮细胞增殖能力明显下降。由于烧伤后组织缺血缺氧, 加之血中各种有毒物质对粘膜细胞的毒性作用, 不仅使肠粘膜细胞受到直接损伤, 而且使肠粘膜细胞的增殖能力明显下降。EN 组大鼠肠粘膜 PCNA 值在烧伤后 3、5、7 d 明显高于 PN 组。说明肠道营养能降低伤后肠粘膜细胞增殖受抑的程度, 其机制与食物对肠粘膜的刺激作用有关[2]。

生理情况下, 肠粘液层几乎覆盖了整个肠腔表面, 是肠粘膜阻挡细菌和抗原的第一道屏障。无论是粘液层厚度还是粘液中各种组分的改变, 都会降低胃肠道抵御有害因子侵袭的能力[9]。我们发现, 烧伤后肠粘液层厚度的变化趋势是不断变薄, 伤后第 1 天粘液层厚度有一过性增加, 可能是由于杯状细胞应激性分泌增加所致。随着伤情发展, 杯状细胞结构受损, 粘液分泌量减少, 粘液层不断变薄。两组相比, EN 组粘液层厚度明显大于 PN 组。创伤后长期使用 TPN, 尽管机体得到了营养支持, 营养状态和大部分脏器功能尚可, 但肠道长期处于无负荷状态使肠粘膜屏障功能严重受损。而肠腔中的食物可直接作用于吸收部位, 刺激粘膜增生, 是肠粘膜生长最重要的刺激剂。但这种作用并非完全由食物直接供能所致, 因为一些不能代谢吸收的物质也能促进粘膜增生[7]。因此, 笔者认为肠道营养促进肠粘膜增殖的实质是"肠道工作负荷"决定其粘膜增殖反应。

尽管肠道营养有利于保护肠粘膜屏障, 但是, 对于烧伤后实施肠道营养的效果尚存在不同看法, 多数学者持肯定态度, 但也有相反的意见, 认为肠道营养可加重胃肠负担, 引起恶心、呕吐、胃潴留及反流性肺炎等不良反应, 且在具体操作过程中也存在一些问题。因此, 不能将肠道营养和静脉营养对立起来, 应根据病人的具体情况分别或联合采用这两种营养方式, 最大限度地发挥营养支持的效果。

参考文献:

[1] Barton RG. Nutrition support in critical illness[J]. Nutr Clin Pract, 1994, 9(1): 127－133.

[2] Wilmore D W, Smith R J, O Dwyer S T, *et al*. The gut: a central organ after surgical stress[J]. Surgery, 1988, 104(5): 917－928.

[3] 彭　曦, 汪仕良, 谭银玲, 等. 烧伤大鼠静脉营养模型的建立及应用[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(1): 1－4.

[4] Hosida N B, Masahaur N, Manabu K, *et al*. Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed rats[J]. J Surg Res, 1989, 47(1): 129－133.

[5] Piper D W, Yuichi K, Nautra M R, *et al*. Alcian blue binding properties of gastric juice[J]. Gastroenterology, 1970, 59(4): 534－551.

[6] Moore W F, Bentley R C, Kim K R, *et al*. Goblet-cell mucinous epithelium lining the endometrium and endocervix: evidence of metastasis from an appendiceal primary tumor through the use of cytokeratin-7 and -20 immunostains[J]. Int J Gynecol Pathol, 1998, 17(4): 363－367.

[7] Fukatsu K, Lundberg A H, Hanna M K, *et al*. Route of nutrition influences intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil accumulation in intestine[J]. Arch Surg, 1999, 134(10): 1 055－1 060.

(编辑　郭建秀)

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