烧伤后早期肠道喂养对某些内脏功能的保护作用及其意义*

论著

朱 立** 杨宗城 黎 鳌 (第三军医大学附属西南医院烧伤研究所)重庆, 400038

提 要 目的: 研究早期肠道喂养(Early enteric feeding, EEF)对严重烧伤大鼠胃粘膜、肝、肾功能的保护作用。方法: 采用 Wistar大鼠 30% 体表烫伤模型,分肠道喂养、烧伤对照和手术对照三组,动态观察了 EEF对伤后胃粘膜泌酸、屏障功能与肝、肾功能变化的影响。结果: 与烧伤对照组相比, EEF在改善胃粘膜屏障功能的同时,可明显增加胃粘膜总酸排出量和胃液总酸度,遏制血浆 ALT、AST活性及 TB、DB含量的增高,伤后 24 h内生肌酐清除率(CCr)增加,为烧伤对照组的 4.67倍。结论: EEF对严重烧伤所致的大鼠多种内脏功能损害具有明显的改善作用;其机制可能与增加内脏血流量、减少肠源性内毒素吸收及炎性介质的释放有关。

关键词 早期肠道喂养;内脏功能;内脏缺血;烧伤
中图法分类号 R644

早期肠道喂养是防治 MODS的重要措施之一,但以往多限于营养和代谢方面的研究。近年来已经证实,烧伤后早期肠道喂养(EEF)可保护肠粘膜、减轻肠源性细菌与毒素移位,具有多方面综合的有益效应[1];然而其能否改善烧伤后其它内脏的功能损害,迄今尚少见文献报道。这一问题的阐明,对于提高临床烧、创伤病员的救治水平具有一定的理论价值与实际意义。

1 材料与方法

1.1 动物模型

健康 Wistar大鼠,体重(220± 30)g,雌雄不拘,实验前于代谢笼内普通鼠料喂养。1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(30 mg/kg),剖腹,于幽门远端 1.5 cm处穿刺入十二指肠,向远端置入喂养管(软质聚乙烯管,外径: 1.5 mm,内径: 0.8 mm)约 4~5 cm;喂养端经腹壁皮下引至颈后,妥善固定,缝合伤口。术后 24 h后行背部 30% TBSA Ⅲ度烫伤(本文通称烧伤),伤后 1 h 40 ml/kg等渗盐水腹腔注射复苏。

1.2 动物分组

随机将动物分为 3组:① 喂养组。伤后 1 h经喂养管注入喂养液行肠道喂养,24 h总热量 202 kJ/kg,分 6次均匀注入。② 烧伤组。以等量等渗盐水代替喂养液,其它处理同肠道喂养组。③ 对照组。单纯安置喂养管,不行烧伤和喂养管喂养,自由进食(放置水、喂养液及普通鼠料),标本采集同①、② 组。

1.3 喂养液配方及制备

取 ENSURE营养粉(美国),临用前以温开水配制成 2.1 kJ/ml喂养液。

1.4 观察指标与方法

伤后 3、6、12、24、48 h对下列指标进行观察。

1.4.1 胃粘膜功能测定 胃粘膜离子通透性变化及胃粘膜跨膜电位(PD)测定按文献[2]报道方法进行;胃酸分泌功能测定采用中和滴定法。

1.4.2 肝、肾功能测定 于各时相点取血,分离血浆, Beckman Synchron CX-7型多功能生化分析仪测定肝功能各项指标及尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)含量;收集、记录 24 h尿量,同法测定尿肌酐,计算内生肌酐清除率(CCr)。

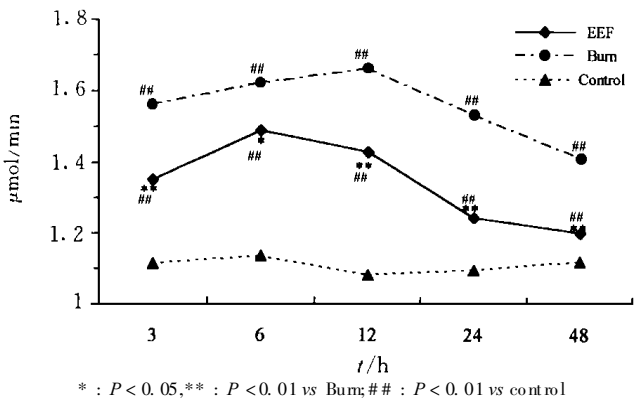
1.5 统计分析

实验数据行单因素方差分析和差异显著性检验,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 EEF对烧伤后胃粘膜功能变化的影响

2.1.1 对胃粘膜离子通透性变化的影响 烧伤组伤后胃粘膜对 H^+、Na^+ 通透性明显增加,12 h达峰值,24~48 h仍居高不下。与之相比,行早期肠道喂养动物胃粘膜通透性则明显降低,见图 1表 1。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ vs Burn; ##: $P<0.01$ vs control

图 1 早期肠道喂养对烧伤后胃粘膜 H^+ 逆向弥散量变化的影响

Fig 1 The effect of EEF on the postburn changes of H^+ back diffusion from gastric lumen

* 国家自然科学基金资助项目, No. 30290700
** 朱 立,男,40岁,讲师,主治医师,博士,现在中国医学科学院北京协和医院 北京, 100005

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

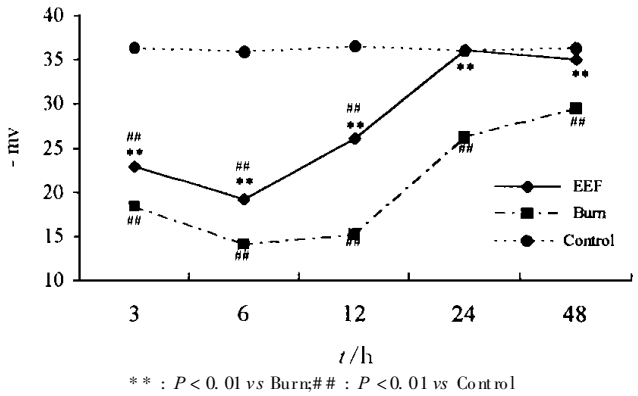
表 1 EEF对烧伤后胃粘膜 Na^+ 流出量变化的影响 ($\bar{x}\pm s$,μ mol/15 min)

Tab 1 The effect of EEF on the postburn changes of Na^+ net flux from gastric mucosa ($\bar{x}\pm s$,μ mol/15 min)

Group	Sample	Postburn hours (h)				
		3	6	12	24	48
EEF	10	14.53± 2.00	17.33± 2.28*##	16.49± 2.40*##	14.57± 2.62*	13.70± 2.34*
Burn	10	15.70± 2.44##	19.59± 2.79##	23.30± 2.33##	20.16± 2.73##	17.48± 2.71##
Control	10	12.26± 1.74	12.00± 1.89	11.86± 2.27	12.52± 2.13	12.35± 1.81

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$ *vs* Burn group;##: $P<0.01$ *vs* Control

2.1.2 对胃跨膜电位(PD)变化的影响 伤后 3 h,烧伤组PD值已有明显降低,6~12 h降至最低,至 24~48 h PD值仍处于较低水平。伤后实施 EEF后 PD值降低受到明显遏制,见图 2



**: $P<0.01$ *vs* Burn;##: $P<0.01$ *vs* Control

图 2 早期肠道喂养对烧伤后胃跨膜电位变化的影响

Fig 2 The effect of EEF on the postburn changes of gastric transmembrane potential difference

2.1.3 对胃酸分泌功能变化的影响 烧伤组伤后胃酸分泌功能受到显著抑制,胃液量、总酸度及总酸排出量出现同步显著降低。虽与对照组相比,喂养组伤后胃酸分泌功能也有明显下降,但较之烧伤组伤后 12~48 h胃酸分泌功能的各项指标均有明显改善,见表 2

2.2 EEF对烧伤后肝功能变化的影响

烧伤组大鼠于伤后各时相点,血浆谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性及总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)含量均显著升高,前两者于伤后 12 h达峰值,而 TB、DB含量则于伤后 6 h内增至最高,伤后 24~48 h ALT、AST活性及 TB、DB含量仍显著处于较高水平;早期肠道喂养动物伤后各时相点,均显著降低了血浆 ALT、AST活性及 TB、DB含量增高的幅度。血浆总蛋白(TP)及白蛋白(ALB)含量,伤后 3~6 h两组大鼠均明显降低;伤后 12~24 h仅于烧伤组仍维持较低水平;而两者于喂养组大鼠则在伤后 12 h出现恢复,伤后 24~48 h在恢复正常水平的基础上,出现明显的增高趋势。

表 2 EEF对烧伤后胃酸分泌功能变化的影响 ($\bar{x}\pm s$,$n=50$)

Tab 2 The effect of EEF on the postburn changes of gastric acid secretion ($\bar{x}\pm s$,$n=50$)

Group	Postburn hours (h)				
	3	6	12	24	48
EEF					
Volume (ml/3 h)	1.93± 0.42##	1.62± 0.57##	2.34± 0.49*##	3.09± 0.58*##	3.52± 0.45*##
Total acidity (mmol/L)	80.72± 11.62	42.51± 5.02*##	36.72± 7.26*##	72.16± 11.99*	79.57± 9.73*
Acid output (μmol/h)	52.26± 15.30##	22.64± 7.14*##	28.49± 7.93*##	73.62± 14.98*##	92.61± 10.63*##
Burn					
Volume (ml/3 h)	1.92± 0.39##	1.33± 0.31##	1.24± 0.28##	1.84± 0.33##	1.96± 0.31##
Total acidity (mmol/L)	77.04± 8.98	16.83± 2.42##	12.09± 2.39##	15.39± 1.96##	43.76± 4.64##
Acid output (μmol/h)	49.10± 10.60##	7.53± 2.41##	5.00± 1.61##	9.91± 1.87##	28.49± 4.76##
Control					
Volume (ml/3 h)	6.38± 0.64	5.96± 0.75	6.24± 0.63	5.58± 0.59	6.02± 0.70
Total acidity (mmol/L)	77.16± 4.84	80.99± 5.54	80.43± 5.68	77.96± 5.36	78.85± 5.61
Acid output (μmol/h)	164.44± 22.43	161.60± 27.53	168.12± 27.37	152.88± 25.26	159.24± 28.41

**: $P<0.01$ *vs* Burn group;##: $P<0.01$ *vs* Control

2.3 EEF对烧伤后肾功能变化的影响

烧伤后,喂养组及烧伤组 BUN、BCr浓度均明显增高,伤后 6 h增至峰值,其中喂养组 BUN及 BCr浓度高于烧伤组动物,并出现统计学差异。此后两组 BUN及 BCr浓度逐渐降低,

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

但伤后 24~ 48 h仍显著高于对照组。烧伤组大鼠伤后 CCr显著降低,而 EEF使 CCr出现明显改善,后者较前者增加 4.67倍,已趋于接近对照组水平,见表 3。

表 3　EEF对烧伤后血浆 BUN、BCr含量及 CCr变化的影响 ($\bar{x}\pm s$, n= 40)

Tab 3　The effect of EEF on the postburn changes of plasma BUN、BCr contents and CCr($\bar{x}\pm s$, n= 40)

Group	Postburn hours (h)				
	3	6	12	24	48
EEF					
BUN (mmol/L)	10.30± 0.67*##	17.67± 1.52**##	13.73± 1.43##	8.73± 2.10##	7.50± 1.16##
BCr (μmol/L)	53.77± 3.20##	89.60± 6.54**##	55.44± 3.57##	46.95± 2.66##	42.90± 2.23##
CCr (ml/h·100 g^{-1})				16.43± 2.90*	
Burn					
BUN (mmol/L)	11.76± 1.72##	15.42± 1.74##	13.48± 1.56##	9.27± 1.75##	7.68± 1.63##
BCr (μmol/L)	51.80± 2.83##	71.23± 2.63##	57.70± 4.93##	44.75± 1.69##	41.76± 1.26##
CCr (ml/h·100 g^{-1})				3.52± 0.79##	
Control					
BUN (mmol/L)	4.67± 0.85	4.49± 0.58	4.74± 0.80	4.31± 0.69	4.52± 0.93
BCr (μmol/L)	37.43± 3.64	37.67± 3.26	37.28± 4.42	36.94± 3.71	37.69± 3.47
CCr (ml/h·100 g^{-1})				19.45± 2.21	

*: P < 0.05,**: P < 0.01 *vs* Burn group;##: P < 0.01 *vs* Control

3　讨论

多内脏功能损害,是当前引起烧伤死亡的重要原因[3];但迄今防治手段仍然有限。近年来,随着对肠道病理生理学认识的深入,EEF以其诸多有益的综合效应已引起人们的广泛关注[1]。本研究发现,伤后给予 EEF,可明显改善严重烧伤大鼠胃粘膜的泌酸与屏障功能,在一定程度上阻止血浆 ALT、AST活性及 TB、DB含量的升高,迅速恢复显著降低的血浆 TP和 ALB水平,大幅度提高了血浆内生肌酐清除率。与此同时,研究中也发现在给予烧伤大鼠 EEF后,BUN、BCr含量未见降低,测定结果反而有所升高。尽管 BUN、BCr及血浆内生肌酐清除率,都是反映肾功能的经典指标,但在急性肾功能损害情况下,肌酐清除率与菊粉清除率具有很好的相关性,能较 BUN、BCr更为精确地反映肾功能的实际状况[4];据此,实验中这些肾功能指标之间变化的不一致,提示在烧伤休克期的特定情况下,给予的喂养成份及血液浓缩等因素,可能较血浆内生肌酐清除率,更容易对 BUN、BCr产生影响,从而影响对结果的判断。Mouser等[4]在急性肾损害时对肠道喂养的研究,也出现了类似的结果。结合以往我所对 EEF可保护烧伤后肠粘膜功能的诸多研究结果[5],不难看出,烧伤后予以 EEF是保护体内多种脏器功能的一项重要举措。

Zaloga等[6]曾以特异而敏感的循环胆酸水平作为肝功能损害的指标,发现当给予失血性休克大鼠多肽基质的 EEF时,可令人满意地阻止循环胆酸水平的升高,而给予等量等渗盐水的动物,循环胆酸较基础值增高了 3.6倍。在横纹肌溶解引起的急性肾功能损害,当给予 EEF后,动物肾功能出现明显改善,死亡率减少 43%[7]。Mouser等[4]的研究也证实,给肾缺血动物予以肠道喂养,在 BUN、BCr水平变化不大的情况下,可使 CCr增加的百分率较静脉营养高 2.5倍。这似乎提示,EEF对大鼠腹部多内脏功能损害的改善作用,在烧伤、创伤、缺血等多种情况下具有一定的普遍性。

EEF对烧伤后内脏功能改善作用的机制不明。有人认为,肠道喂养可增加热量摄入、降低高代谢、维持体内的氮平衡,从而产生对脏器的支持作用。然而在 Mouser等[4]的实验中,当静脉给予与肠道同样的营养液时,肾缺血动物 CCr改善仍显著低于肠喂养组,提示喂养成分以外的肠源性因素参与了脏器功能损害的改善作用。近年来的研究提示,肠源性内毒素及由其引起的炎性介质增加,是诱发急性肝、肾及胃粘膜功能损害的重要环节[8]。Purcell等[9]观察到,犬急性肺损伤 PEEP通气支持时给予 EEF,肝血流及氧输送均明显增加,而以门静脉血流增加最为显著。对脓毒症诱发的内脏缺血动物模型的研究发现,当给予肠道喂养时,肝动脉、门静脉血流量均显著增加,同时伴有肝微循环、氧分压及能荷的明显改善[10]。我所以往的研究也显示,于严重烧伤早期给予 EEF,可保护肠粘膜,降低其通透性,有效减少肠源性毒素的吸收和细菌移位,并能

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

明显减少肠源性炎性介质的释放[5]。据此推测,EEF有可能通过在一定程度上改善烧伤后包括肝脏在内的整个胃肠道的缺血缺氧状态,从而减少肠源性内毒素吸收和相关炎性介质释放,阻断肠源性感染与炎性介质相互促进的恶性循环[11],并由此减轻多内脏的炎性反应过程,参与烧伤后内脏功能损害的改善作用。有关这方面的详细机制将在今后予以进一步的探索。

EEF对烧伤后多种内脏功能损害的改善具有一定的理论与实际意义。它表明,对早期肠道喂养的认识,不能简单地理解为一种营养途径或方法,其临床重要性显然已经超出了单纯营养的范围;也不能仅理解为对烧伤后肠粘膜损害的局部防治作用,EEF对烧伤后脏器功能的改善效应,有可能为临床防治烧伤后脏器功能障碍提供新的思路和途径。

参考文献

1 朱 立,杨宗城.早期肠道喂养对创伤后腹部内脏功能的保护作用.国外医学外科学分册,1997,21(3):134

2 Tarnawski A, Hollander D, Stachura J, *et al*. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury- a dynamic time-related process. Role of the mucosal proliferative zone. Gastroenterology, 1985, 88(1): 334

3 黎 鳌,黄跃生,张 宁,等.64320例烧伤病人的分析(1980~1992年).解放军医学杂志,1995,20(1):3

4 Mouser J F, Hak E B, Kuhl D A, *et al*. Recovery from ischemic acute renal failure is improved with enteral compared with parenteral nutrition. Crit Care Med, 1997, 25(10): 1748

5 汪仕良,黎 鳌,尤忠义,等.烧伤早期肠道喂(营)养的几个问题.解放军医学杂志,1998,23(2):88

6 Zaloga G P, Knowles R, Black K W, *et al*. Total parenteral nutrition increases mortality after hemorrhage. Crit Care Med, 1991, 19(1): 54

7 Roberts P, Black K, Zaloga G, *et al*. Early enteral feeding improves survival and decreases renal injury from rhabdomyolysis. Crit Care Med, 1994, 22(1): A76

8 Turnage R H, Kadesky K M, Myers S I, *et al*. Hepatic hypoperfusion following intestinal reperfusion injury. Surgery, 1996, 119(2): 151

9 Purcell P N, Davis K, Branson R D, *et al*. Continuous duodenal feeding restores gut blood flow and increases gut oxygen utilization during PEEP ventilation for lung injury. Am J Surg, 1993, 165(1): 188

10 Kazamias P, Kotzampassi K, Koufogiannis D, *et al*. Influence of enteral nutrition-induced splanchnic hyperemia on the septic origin of splanchnic ischemia. World J Surg, 1998, 22(1): 6

11 Gianotti L, Alexander J W, Nelson J L, *et al*. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: Prospective, randomized trials. Crit Care Med, 1994, 22(2): 265

(收稿:1998-12-15;修回:1999-05-21)

(编辑 汪勤俭)

Protective effects of early enteric feeding on the functions of several internal organs after severe burns in rats*

Zhu Li, Yang Zhongcheng, Li Ao (Reserch Institute of Burn Injury, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To study the protective effects of early enteric feeding (EEF) on the functions of gastric mucosa, liver and kidneys after severe burns in rats. Methods: Wistar rats were inflicted with 30% TBSA full thickness burns and the effects of EEF on the postburn changes of hepatic, renal and gastric barrier and acid-secreting functions were dynamically observed. Results: EEF improved gastric barrier function, increased the total acid output and the acidity of gastric mucosa, reduced plasma activities of ALT, AST and the blood content of total and direct bilirubin. The clearance of creatinine was increased by 4.67-fold. Conclusion: EEF exerts beneficial effects on the improvement of the functions of several abdominal organs such as gastric mucosa, liver and kidneys after severe burns, which might be due to the increase of abdominal blood flow, decrease of the absorption of endotoxin from the intestines and release of inflammatory mediators.

Key words early enteric feeding; visceral function; splanchnic ischemia; burns

* This project was supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 30290700

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net