

泛醇-谷氨酰胺对烧伤大鼠肠道的影响及其量效关系



王裴 赵云 戚华兵 易东 王凤君 汪仕良 彭曦

【摘要】 **目的** 研究泛醇与谷氨酰胺对烧伤大鼠肠道损伤和运动功能的影响及其量效关系。**方法** (1)拆方实验。将 90 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 A~I 组,每组 10 只。将各组大鼠制成 30% TBSA Ⅲ度烧伤模型,伤后 4 h 开始灌胃泛醇和谷氨酰胺,剂量分别为 1.00、4、0.50、4、0.25、4、1.00、2、0.50、2、0.25、2、1.00、1、0.50、1、0.25、1 g·kg⁻¹·d⁻¹,每日剂量分 2 次灌胃,连续 7 d。停药当天采集大鼠血液及肠道组织,观测肠道推进指数、血清二胺氧化酶(DAO)活性、全血乙酰胆碱含量、肠黏膜蛋白含量,筛选泛醇和谷氨酰胺最佳配比。(2)药效学实验。将 70 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为正常对照组(不进行任何处理)、烧伤组、烧伤+泛醇组、烧伤+谷氨酰胺组、烧伤+低剂量泛醇-谷氨酰胺(简称“泛谷”)组、烧伤+中剂量泛谷组、烧伤+高剂量泛谷组,每组 10 只。将后 6 组大鼠按上述模型致伤,伤后 4 h 开始灌胃药物,烧伤+泛醇组给予泛醇 1.00 g·kg⁻¹·d⁻¹;烧伤+谷氨酰胺组给予谷氨酰胺 4 g·kg⁻¹·d⁻¹;烧伤+低、中、高剂量泛谷组给予泛醇和谷氨酰胺,剂量分别为 0.50、2、1.00、4、2.00、8 g·kg⁻¹·d⁻¹,每日剂量分 2 次灌胃,连续 7 d。检测指标及时间同拆方实验,另外增加各烧伤组大鼠肠道病理学观察;正常对照组行相同检测。对数据行析因设计方差分析、单因素方差分析及 Fisher 确切概率法检验,两两比较行 LSD 检验。**结果** (1)A、B 组大鼠肠道推进指数、肠黏膜蛋白含量相近(*P* 值均大于 0.05),显著高于其余 7 组(*P* 值均小于 0.01);A 组大鼠乙酰胆碱含量显著高于其余 8 组(*P* 值均小于 0.01);A、D、E 组大鼠 DAO 活性相近(*P* 值均大于 0.05),低于其余 6 组(*P* 值均小于 0.01)。泛醇与谷氨酰胺最佳配比剂量为 1.00、4 g·kg⁻¹·d⁻¹。(2)与正常对照组比较,烧伤组大鼠肠道推进指数、乙酰胆碱和肠黏膜蛋白含量明显降低,DAO 含量明显增高(*P* 值均小于 0.01);烧伤+泛醇组大鼠肠道推进指数明显降低(*P* < 0.01);烧伤+谷氨酰胺组大鼠肠道推进指数、乙酰胆碱含量明显降低(*P* 值均小于 0.01);烧伤+低剂量泛谷组大鼠肠道推进指数明显降低(*P* < 0.01);烧伤+中、高剂量泛谷组大鼠 4 项指标水平未见明显改变(*P* 值均大于 0.05)。与烧伤组[0.50±0.07、(69±10)μg/mL、(26±11)μg/g、(0.672±0.145)U/mL]比较,烧伤+泛醇组大鼠乙酰胆碱和肠黏膜蛋白含量显著升高,DAO 活性显著降低(*P* 值均小于 0.01);烧伤+谷氨酰胺组肠黏膜蛋白含量显著升高,DAO 活性显著降低(*P* 值均小于 0.01);烧伤+低剂量泛谷组乙酰胆碱、肠黏膜蛋白含量升高(*P* 值均小于 0.01);烧伤+中、高剂量泛谷组肠道推进指数、乙酰胆碱和肠黏膜蛋白含量升高,DAO 活性降低[0.66±0.07、0.68±0.05、(163±24)、(168±15)μg/mL、(57±7)、(57±7)μg/g、(0.203±0.070)、(0.193±0.068)U/mL,*P* 值均小于 0.01]。烧伤+中、高剂量泛谷组 4 项指标水平相近或相同(*P* 值均大于 0.05)。与烧伤组比较,烧伤+泛醇组绒毛排列紊乱鼠数显著减少(*P* < 0.05);烧伤+谷氨酰胺组绒毛高度下降、排列紊乱和中性粒细胞浸润鼠数明显减少(*P* 值均小于 0.05);烧伤+低剂量泛谷组绒毛高度下降、排列紊乱及细胞变性坏死和中性粒细胞浸润鼠数显著减少(*P* 值均小于 0.05);烧伤+中、高剂量泛谷组绒毛高度下降、数量减少、排列紊乱及细胞变性坏死和中性粒细胞浸润鼠数显著减少(*P* 值均小于 0.05)。烧伤+中、高剂量泛谷组各项指标鼠数接近(*P* 值均大于 0.05)。**结论** 联合应用泛醇与谷氨酰胺能明显减轻烧伤大鼠肠黏膜损伤并促进胃肠运动,疗效优于单一用药,二者最佳配比剂量为 1.00、4 g·kg⁻¹·d⁻¹。

【关键词】 烧伤; 谷氨酰胺; 乙酰胆碱; 肠黏膜; 泛醇; 肠蠕动

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.04.003

基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(cstc2013jjB0140);第三军医大学临床重大课题预研基金(SWH2012LC01)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(王裴、赵云、戚华兵、王凤君、汪仕良、彭曦);第三军医大学军事预防医学院卫生统计学教研室(易东)

通信作者:彭曦,Email:pxlrmm@163.com,电话:023-68765318

Effects of panthenol-glutamine on intestine of rats with burn injury and its dose-effect relationship

WANG Pei, ZHAO Yun, QI Hua-bing, YI Dong, WANG Feng-jun, WANG Shi-liang, PENG Xi. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: PENG Xi, Email: pxlrmm@163.com, Tel: 023-68765318

[Abstract] Objective To study the effects of the panthenol-glutamine on intestinal damage and motor function of intestine in rats with burn injury as well as its dose-effect relationship. **Methods** (1) Experiment 1. Ninety SD rats were divided into groups A-I according to the random number table, with 10 rats in each group. Rats in groups A-I were inflicted with 30% TBSA full-thickness burn and fed by gavage with panthenol and glutamine at post injury hour (PIH) 4, in the whole dosage of 1.00 and 4, 0.50 and 4, 0.25 and 4, 1.00 and 2, 0.50 and 2, 0.25 and 2, 1.00 and 1, 0.50 and 1, 0.25 and 1 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. The feeding was carried out twice a day to achieve the total dosage in 7 days. On drug withdrawal day, blood and intestinal tissue were harvested to detect the intestinal propulsion index, diamine oxidase (DAO) activity in serum, and the content of acetylcholine and intestinal mucosa protein. The best proportion of panthenol and glutamine was screened. (2) Experiment 2. Seventy SD rats were divided into normal control (NC), burn (B), burn + panthenol (B + P), burn + glutamine (B + G), and burn + low, moderate, or high dose of panthenol-glutamine (B + LPG, B + MPG, B + HPG) groups according to the random number table, with 10 rats in each group. Rats in the latter 6 groups were inflicted with 30% TBSA full-thickness burn. Rats in the latter 5 groups were fed by gavage with panthenol and (or) glutamine at PIH 4. Rats in group B + P were fed with panthenol for 1 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, rats in group B + G with glutamine for 4 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, rats in groups B + LPG, B + MPG, and B + HPG with panthenol and glutamine in the dosage of 0.50 and 2, 1.00 and 4, 2.00 and 8 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. The feeding was carried out twice a day to achieve the total dosage for 7 days. The indexes and time point for observation were the same as those of experiment 1. Meanwhile, the pathological change in intestine was observed. The same process was carried out in the rats of group NC. Data were processed with factorial designed analysis of variance (ANOVA), one-way ANOVA and Fisher's exact probability test. LSD was applied for paired comparison. **Results** (1) The values of intestinal propulsion index and intestinal mucosa protein content in groups A and B were close (with P values all above 0.05), and were significantly higher than those of the other 7 groups (with P values all below 0.01). Content of acetylcholine in group A was significantly higher than that of the other 8 groups (with P values all below 0.01). DAO activity in groups A, D, and E was close in value (with P values all above 0.05), and all of the values were significantly lower than those of the other 6 groups (with P values all below 0.01). The best proportion of panthenol and glutamine was 1.00 and 4 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. (2) Compared with those of group NC, the intestinal propulsion index, the contents of acetylcholine and intestinal mucosa protein were decreased significantly, while the DAO activity obviously increased in group B (with P values all below 0.01); the intestinal propulsion index was decreased significantly in group B + P ($P < 0.01$); the intestinal propulsion index and content of acetylcholine were decreased significantly in group B + G (with P values all below 0.01); the intestinal propulsion index was decreased significantly in group B + LPG ($P < 0.01$); no obvious change was observed in groups B + MPG and B + HPG (with P values all above 0.05). Compared with those of group B [0.50 ± 0.07 , (69 ± 10) $\mu\text{g}/\text{mL}$, (26 ± 11) $\mu\text{g}/\text{g}$, (0.672 ± 0.145) U/mL], the contents of acetylcholine and intestinal mucosa protein were increased significantly, DAO activity decreased significantly in group B + P (with P values all below 0.01); the contents of intestinal mucosa protein was increased significantly, DAO activity decreased significantly in group B + G (with P values all below 0.01); the contents of acetylcholine and intestinal mucosa protein were increased significantly in group B + LPG (with P values all below 0.01); the intestinal propulsion index, the contents of acetylcholine and intestinal mucosa protein were increased significantly, while the DAO activity obviously decreased in groups B + MPG and B + HPG [0.66 ± 0.07 , 0.68 ± 0.05 ; (163 ± 24), (168 ± 15) $\mu\text{g}/\text{mL}$; (57 ± 7), (57 ± 7) $\mu\text{g}/\text{g}$; (0.203 ± 0.070), (0.193 ± 0.068) U/mL , with P values all below 0.01]. The levels of the four indexes in groups B + MPG and B + HPG were close or the same in values (with P values all above 0.05). Compared with those of group B, the numbers of rats with irregularly arranged villi in group B + P were decreased significantly ($P < 0.05$); the numbers of rats with villi decreased in height, irregularly arranged villi, and neutrophil infiltration in group B + G were decreased significantly (with P values all below 0.05); the numbers of rats with villi decreased in height, irregularly arranged villi, degeneration and necrosis of cells, and neutrophil infiltration in group B + LPG were decreased significantly (with P values all below 0.05); the numbers of rats with villi decreased in height and number, irregularly arranged villi, degeneration and necrosis of cells, and neutrophil infiltration in groups B + MPG and B + HPG were decreased significantly (with P values all below 0.05). There was no statistically significant difference between group B + HPG and group B + MPG for the former mentioned five indexes (with P values all above 0.05). **Conclusions** Combined application of

panthenol and glutamine can obviously reduce intestinal mucosa damage and promote gastrointestinal motility of rats with burn injury, and they show curative effect superior to exclusive use of either of the two drugs. The best proportion of panthenol and glutamine is 1.00 and 4 g · kg⁻¹ · d⁻¹.

【Key words】 Burns; Glutamine; Acetylcholine; Intestinal mucosa; Panthenol; Intestinal peristalsis

严重烧伤后肠道存在缺血缺氧性损害和过度炎症反应,导致肠黏膜屏障受损,肠道通透性增强。同时强烈的应激反应还可导致胃肠道神经内分泌紊乱,消化道运动功能障碍,胃肠蠕动减弱,甚至出现肠内营养不耐受,引发吸入性肺炎等并发症^[1]。如何有效维护烧伤后肠黏膜屏障和改善胃肠运动功能,是烧伤临床营养治疗的核心问题之一。目前常用的改善胃肠动力障碍药物有西沙必利、甲氧氯普胺、大黄等,虽有一定疗效,但分别存在心血管、肝、肾和神经系统毒性作用以及胃肠不适等不良反应^[2]。谷氨酰胺是肠上皮细胞主要能源物质,其维护肠黏膜屏障的作用得到公认,但缺乏对胃肠运动功能直接的调控作用。泛醇又名维生素 B5,广泛存在于人体中,能促进消化道乙酰胆碱合成,促进胃肠蠕动,改善胃肠动力,且无明显毒性作用。泛醇制剂已用于对胃肠手术后肠麻痹及肠梗阻患者的治疗,疗效明显^[3]。本研究拟观察泛醇与谷氨酰胺联合应用的效果,探索二者的最佳组方和量效关系,为烧伤临床治疗中的药物配伍提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物、主要试剂与仪器来源

健康成年清洁级 SD 大鼠 160 只,体质量(220 ± 20)g,雌雄各半,由第三军医大学野战外科研究所实验动物中心提供。泛醇购自浙江杭州鑫富药业股份有限公司(批号:20041101),谷氨酰胺购自淮安江苏神华药业有限公司(批号:200404016)。二胺氧化酶(DAO)、尸胺、辣根过氧化物酶、邻联二茴香胺、乙酰胆碱均购自美国 Sigma 公司;三氯乙酸、碱性羟胺、三氯化铁购自上海试剂三厂;O,O-二甲基-O-2,2-二氯乙烯基磷酸酯(DDVP)、盐酸购自重庆川东化学试剂厂;二辛丁酸(BCA)法蛋白测定试剂盒购自美国 Pierce 公司。DU640 型紫外分光光度仪购自美国 Beckman 公司,1X71 型倒置相差显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.2 拆方实验

1.2.1 实验分组及处理 取 90 只 SD 大鼠,按照随机数字表法分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 共 9 个组,每组 10 只。实验前大鼠禁食 12 h,自由饮水,腹

腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,背部剪毛,采用 80 g/L 硫化钠脱毛,背部涂以 30 g/L 凝固汽油,燃烧 18 s,造成 30% TBSA Ⅲ度烧伤(经病理切片证实)。大鼠致伤后立即腹腔注射乳酸林格液 40 mL/kg 抗休克。9 组大鼠均于伤后 4 h 用灌胃方式同时给予泛醇和谷氨酰胺,剂量分别为 1.00、4、0.50、4、0.25、4、1.00、2、0.50、2、0.25、2、1.00、1、0.50、1、0.25、1 g · kg⁻¹ · d⁻¹,每日剂量分 2 次灌胃,连续 7 d。

1.2.2 标本采集与检测指标 停药当天用生理盐水配制炭末悬液 50 g/L,按 10 mL/kg 灌喂各组大鼠。30 min 后处死大鼠,剖腹取腹主动脉血 1 mL,3000 × g 离心 10 min,分离血清存放于 -20 ℃ 冰箱中备用;另取 0.4 mL 腹主动脉血,参照文献[4]中方法取上清液于 -20 ℃ 保存待测。将消化管自贲门至回肠末端完整取出行肠道推进指数检测,后刮取 10 cm 长空、回肠的肠黏膜,存于液氮中备用。

1.2.2.1 肠道推进指数 将小肠完整取出后呈自然状态平铺,测量炭末悬液前端距贲门的距离,计算其与肠道全长的比值。

1.2.2.2 血清 DAO 活性 在测定管中加入 3 mL PBS、100 μL 尸胺、0.5 mL 血清、100 μL 辣根过氧化物酶、100 μL 邻联二茴香胺。充分混匀后 37 ℃ 水浴 30 min,在分光光度计上测定吸光度值,测定波长为 436 nm。标准曲线制备:将 DAO 标准品配成 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 U/mL,经回归分析,回归方程为 Y = 4.6534X - 0.0998,相关系数为 0.995。其中 Y 代表 DAO 活性,X 代表吸光度值。

1.2.2.3 全血乙酰胆碱含量 参照文献[4],采用碱性羟胺比色法测定,测定吸光度值的波长为 540 nm。标准曲线制备中,将乙酰胆碱标准品配成 25、50、100、200、400、800、1000 μg/mL,回归方程为 Y = 6342.4X - 49.8,相关系数为 0.999。其中 Y 代表乙酰胆碱含量,X 代表吸光度值。

1.2.2.4 肠黏膜蛋白含量 取备用空、回肠黏膜 10 mg,按 BCA 蛋白测定试剂盒说明书操作。

1.3 药效学实验

1.3.1 实验分组及处理 取 70 只 SD 大鼠,按随机数字表法分为正常对照组(不行任何处理)、烧伤

组、烧伤 + 泛醇组、烧伤 + 谷氨酰胺组、烧伤 + 低剂量泛醇-谷氨酰胺(以下简称“泛谷”)组、烧伤 + 中剂量泛谷组、烧伤 + 高剂量泛谷组, 每组 10 只。后 6 组大鼠按 1.2.1 中方法致伤及抗休克处理。后 5 组大鼠伤后 4 h 开始灌胃药物, 烧伤 + 泛醇组给予泛醇 $1.00 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 烧伤 + 谷氨酰胺组给予谷氨酰胺 $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 烧伤 + 低、中、高剂量泛谷组给予泛醇和谷氨酰胺, 剂量分别为 0.50、2、1.00、4、2.00、8 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 各组每日剂量均分 2 次灌胃, 连续 7 d。

1.3.2 标本采集及检测指标 于停药当天参照 1.2.2 灌喂炭末悬液并处死各烧伤组大鼠, 取血清、全血上清液、肠段、肠黏膜备用; 另取距屈氏韧带 5 cm 处的空肠 1 cm, 固定于体积分数 10% 甲醛中备用。正常对照组行相同处理。

1.3.2.1 肠道推进指数、血清 DAO 活性、全血乙酰胆碱含量以及肠黏膜蛋白含量 检测方法同 1.2.2.1 ~ 1.2.2.4。

1.3.2.2 肠道病理学观察 取甲醛固定的空肠组织, 行石蜡包埋切片, HE 染色。倒置相差显微镜下观察。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行析因设计方差分析、单因素方差分析, 两两比较行 LSD 检验(软件自动略去统计量值); 计数资料行 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 拆方实验

伤后 6 ~ 12 h, A、B、C、E、H、I 组各死亡 1 只大鼠, D 组死亡 2 只大鼠。

大鼠肠道运动功能和黏膜损伤情况: A、B 组大鼠肠道推进指数、肠黏膜蛋白含量相近(P 值均大于 0.05), 均显著高于其余 7 组(P 值均小于 0.01); A、D、E 组大鼠 DAO 活性相近(P 值均大于 0.05), 显著低于其余 6 组(P 值均小于 0.01); A 组大鼠乙酰胆碱含量显著高于其余 8 组(P 值均小于 0.01)。见表 1。综上, 泛醇与谷氨酰胺最佳配比剂量为 $1.00、4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.2 药效学实验

伤后 6 ~ 12 h, 烧伤组、烧伤 + 泛醇组各死亡 2 只大鼠, 烧伤 + 谷氨酰胺组及烧伤 + 低、中、高剂量泛谷组各死亡 1 只大鼠。

表 1 泛醇和谷氨酰胺不同组方对烧伤大鼠肠道运动和黏膜损伤的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (只)	肠道推进 指数	二胺氧化酶 (U/mL)	乙酰胆碱 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	肠黏膜蛋白 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
A 组	9	0.66 ± 0.07	0.203 ± 0.070	163 ± 24	57 ± 7
B 组	9	0.58 ± 0.06	0.257 ± 0.049 ^{acd}	124 ± 12 ^a	54 ± 7
C 组	9	0.47 ± 0.05 ^{ab}	0.258 ± 0.078 ^{acd}	108 ± 15 ^a	50 ± 8 ^{ab}
D 组	8	0.51 ± 0.06 ^{ab}	0.186 ± 0.099	150 ± 17 ^a	49 ± 7 ^{ab}
E 组	9	0.53 ± 0.10 ^{ab}	0.160 ± 0.033	142 ± 21 ^a	41 ± 12 ^{ab}
F 组	10	0.46 ± 0.05 ^{ab}	0.355 ± 0.021 ^{acd}	112 ± 14 ^a	36 ± 10 ^{ab}
G 组	10	0.46 ± 0.05 ^{ab}	0.312 ± 0.071 ^{acd}	126 ± 13 ^a	39 ± 9 ^{ab}
H 组	9	0.45 ± 0.06 ^{ab}	0.312 ± 0.071 ^{acd}	87 ± 5 ^a	40 ± 8 ^{ab}
I 组	9	0.49 ± 0.05 ^{ab}	0.329 ± 0.110 ^{acd}	102 ± 12 ^a	39 ± 7 ^{ab}

注: A ~ I 组给予泛醇和谷氨酰胺, 剂量分别为 1.00、4、0.50、4、0.25、4、1.00、2、0.50、2、0.25、2、1.00、1、0.50、1、0.25、1 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 肠道推进指数谷氨酰胺主效应, $F = 20.657, P < 0.001$; 泛醇主效应, $F = 9.072, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 8.542, P < 0.001$; 二胺氧化酶活性谷氨酰胺主效应, $F = 11.690, P < 0.001$; 泛醇主效应, $F = 10.165, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 5.902, P < 0.001$; 乙酰胆碱含量谷氨酰胺主效应, $F = 20.349, P < 0.001$; 泛醇主效应, $F = 45.163, P < 0.001$; 两者交互作用, $F = 6.772, P < 0.001$; 肠黏膜蛋白含量谷氨酰胺主效应, $F = 21.836, P < 0.001$; 泛醇主效应, $F = 4.021, P < 0.05$; 两者之间不存在交互作用, $F = 1.617, P > 0.05$; 与 A 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 D 组比较, ^c $P < 0.01$; 与 E 组比较, ^d $P < 0.01$

2.2.1 大鼠肠道运动功能和肠黏膜损伤程度

(1) 与正常对照组比较, 烧伤组肠道推进指数、乙酰胆碱与肠黏膜蛋白含量明显降低, DAO 含量明显增高(P 值均小于 0.01); 烧伤 + 泛醇组肠道推进指数明显降低($P < 0.01$); 烧伤 + 谷氨酰胺组肠道推进指数、乙酰胆碱含量明显降低(P 值均小于 0.01); 烧伤 + 低剂量泛谷组肠道推进指数明显降低($P < 0.01$); 烧伤 + 中、高剂量泛谷组以上 4 项指标水平未见明显改变(P 值均大于 0.05)。(2) 与烧伤组比较, 烧伤 + 泛醇组乙酰胆碱和肠黏膜蛋白含量显著升高, DAO 活性显著降低(P 值均小于 0.01); 烧伤 + 谷氨酰胺组肠黏膜蛋白含量显著升高, DAO 活性显著降低(P 值均小于 0.01); 烧伤 + 低剂量泛谷组乙酰胆碱与肠黏膜蛋白含量显著升高(P 值均小于 0.01); 烧伤 + 中、高剂量泛谷组肠道推进指数、乙酰胆碱和肠黏膜蛋白含量显著升高, DAO 活性显著降低(P 值均小于 0.01)。(3) 与烧伤 + 泛醇组比较, 烧伤 + 低剂量泛谷组 DAO 活性显著降低($P < 0.05$); 烧伤 + 中、高剂量泛谷组肠道推进指数明显升高, DAO 活性明显降低(P 值均小于 0.05)。(4) 与烧伤 + 谷氨酰胺组比较, 烧伤 + 低剂量泛谷组乙酰胆碱含量显著升高($P < 0.05$); 烧伤 + 中、高剂量泛谷组肠道推进指数和乙酰胆碱

含量显著升高, DAO 活性明显降低 (P 值均小于 0.05)。(5) 烧伤 + 中、高剂量泛谷组 4 项指标水平均接近或相同 (P 值均大于 0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠肠道运动和黏膜损伤情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (只)	肠道推进 指数	二胺氧化酶 (U/mL)	乙酰胆碱 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	肠黏膜蛋白 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
正常对照组	10	0.70 \pm 0.04	0.139 \pm 0.016	139 \pm 9	58 \pm 17
烧伤组	8	0.50 \pm 0.07 ^a	0.672 \pm 0.145 ^a	69 \pm 10 ^a	26 \pm 11 ^a
烧伤 + 泛醇组	8	0.51 \pm 0.07 ^a	0.312 \pm 0.071 ^b	137 \pm 14 ^b	46 \pm 9 ^b
烧伤 + 谷氨酰胺组	9	0.42 \pm 0.06 ^a	0.273 \pm 0.030 ^b	72 \pm 11 ^a	52 \pm 8 ^b
烧伤 + 低剂量泛谷组	9	0.53 \pm 0.10 ^a	0.164 \pm 0.026 ^c	142 \pm 21 ^{bd}	41 \pm 12 ^b
烧伤 + 中剂量泛谷组	9	0.66 \pm 0.07 ^{bcd}	0.203 \pm 0.070 ^{bcd}	163 \pm 24 ^{bd}	57 \pm 7 ^b
烧伤 + 高剂量泛谷组	9	0.68 \pm 0.05 ^{bcd}	0.193 \pm 0.068 ^{bcd}	168 \pm 15 ^{bd}	57 \pm 7 ^b
F 值		28.439	50.391	42.840	13.797
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:泛醇-谷氨酰胺简称“泛谷”;与正常对照组比较,^a P < 0.01;与烧伤组比较,^b P < 0.01;与烧伤 + 泛醇组比较,^c P < 0.05;与烧伤 + 谷氨酰胺组比较,^d P < 0.05

2.2.2 大鼠肠道病理学观察 与烧伤组比较,烧伤 + 泛醇组绒毛排列紊乱鼠数显著减少 (P < 0.05);烧伤 + 谷氨酰胺组绒毛高度下降、绒毛排列紊乱、中性粒细胞浸润鼠数明显减少 (P 值均小于 0.05);烧伤 + 低剂量泛谷组绒毛高度下降、绒毛排列紊乱、细胞变性坏死和中性粒细胞浸润鼠数显著减少 (P 值均小于 0.05);烧伤 + 中、高剂量泛谷组绒毛高度下降、绒毛减少、绒毛排列紊乱、细胞变性坏死和中性粒细胞浸润鼠数均显著减少 (P 值均小于 0.05)。与烧伤 + 泛醇组和烧伤 + 谷氨酰胺组比较,烧伤 + 中、高剂量泛谷组细胞变性坏死和中性粒细胞浸润鼠数均显著减少 (P 值均小于 0.05)。烧伤 + 中、高剂量泛谷组各项指标比较,差异无统计学意义 (P 值均大于 0.05)。见表 3。

表 3 各组大鼠肠道组织结构比较 (只)

组别	绒毛高度		绒毛排列	细胞变性	中性粒细胞
	下降	减少	紊乱	坏死	浸润
正常对照组	0	0	0	0	0
烧伤组	8	8	8	7	8
烧伤 + 泛醇组	7	5	3 ^a	4	6
烧伤 + 谷氨酰胺组	5 ^a	6	3 ^a	5	4 ^a
烧伤 + 低剂量泛谷组	5 ^a	5	3 ^a	3 ^a	4 ^a
烧伤 + 中剂量泛谷组	4 ^a	3 ^a	3 ^a	2 ^{abc}	2 ^{abc}
烧伤 + 高剂量泛谷组	4 ^a	3 ^a	3 ^a	2 ^{abc}	2 ^{abc}

注:泛醇-谷氨酰胺简称“泛谷”;正常对照组鼠数为 10 只,烧伤组、烧伤 + 泛醇组鼠数均为 8 只,烧伤 + 谷氨酰胺组及烧伤 + 低、中、高剂量泛谷组鼠数均为 9 只;与烧伤组比较,^a P < 0.05;与烧伤 + 泛醇组比较,^b P < 0.05;与烧伤 + 谷氨酰胺组比较,^c P < 0.05

3 讨论

严重烧伤后强烈的应激反应常导致机体神经内

分泌紊乱,主要表现为肾上腺素能和去甲肾上腺素能神经过度兴奋,而胆碱能神经兴奋性相对不足,引起消化道平滑肌兴奋性下降,胃肠动力减弱^[1]。临床上重症烧伤患者常出现的胃潴留和肠麻痹与伤后消化道平滑肌兴奋性降低密切相关,烧伤后胃肠动力减弱可导致营养物质吸收障碍,大量营养物质在胃肠道蓄积,成为致病菌繁殖的温床,可加重肠黏膜屏障受损和促进细菌易位,形成胃肠道运动和损伤之间的恶性循环。在保护肠道屏障功能的同时,必须注意维护消化道正常的运动功能。笔者从理论上推测,合理恰当地联合应用泛醇与谷氨酰胺可能起到既保

护肠道屏障又有助于改善肠道运动功能的效果,但二者的最佳配比不明。为此,我们进行了拆方实验,结果显示,泛醇与谷氨酰胺最佳配比剂量为 1.00、4 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,谷氨酰胺为主药,泛醇为辅药,若谷氨酰胺比例过低可导致肠黏膜保护效应下降,若泛醇比例过低则对改善胃肠动力疗效不明显。

本研究进一步观察了不同药物剂量的疗效。结果显示,与正常对照组比较,烧伤组大鼠乙酰胆碱含量明显降低;与烧伤组比较,烧伤 + 谷氨酰胺组乙酰胆碱含量提高不明显,烧伤 + 泛醇组乙酰胆碱含量明显增加,烧伤 + 中、高剂量泛谷组乙酰胆碱含量提高更明显。与之对应,烧伤 + 低、中、高剂量泛谷组大鼠肠道受损程度明显降低,血清 DAO 活性、肠黏膜损伤程度以及肠道炎症反应和细胞坏死等指标均明显低于烧伤 + 泛醇组和烧伤 + 谷氨酰胺组,说明将这 2 种药物配伍使用能发挥各自的药理学作用,提高黏膜保护和促进肠道运动的疗效。谷氨酰胺侧重于为肠道提供营养底物,维持肠黏膜细胞正常的能量代谢,并能通过促进蛋白和核酸合成以及促进还原型谷胱甘肽合成减轻自由基损伤等途径,加速肠黏膜修复^[5]。泛醇则能通过促进乙酰胆碱合成,提高平滑肌兴奋性,促进肠道蠕动,维护肠腔内环境稳定^[6],从而减轻烧伤后肠道损伤。根据上述结果并兼顾性价比优势,笔者认为采用中等剂量泛醇 (1.00 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 和谷氨酰胺 (4 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 是最佳选择。

目前针对烧伤后肠道运动能力下降尚缺乏疗效明确、安全性高的药物,鉴于泛醇与谷氨酰胺均为临床用药,联合应用的方法值得推广,可按上述推荐剂

量配伍使用。在新药研究中,临床拟用剂量一般按小动物最小有效剂量的 1/10 估算^[7],故推荐烧伤患者使用泛谷制剂的剂量为泛醇 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、谷氨酰胺 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。本研究提出的最佳组方剂量是否具有明确疗效,尚需要通过大规模的临床研究予以验证。

参考文献

[1] Sallam HS, Kramer GC, Chen JD. Gastric emptying and intestinal transit of various enteral feedings following severe burn injury. *Dig Dis Sci*, 2011,56(11):3172-3178.
 [2] Dickerson RN, Mitchell JN, Morgan LM, et al. Disparate response to metoclopramide therapy for gastric feeding intolerance in trauma

patients with and without traumatic brain injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009,33(6):646-655.
 [3] De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011,40(4):787-807.
 [4] 鲁祖菝,叶菲,都本业. 碱性羟胺比色法测定全血乙酰胆碱. *临床检验杂志*,1992,10(2):84-85.
 [5] 彭曦,汪仕良. 谷氨酰胺维护肠黏膜屏障机制的再认识. *中华烧伤杂志*,2010,26(5):340-342.
 [6] Sachs M, Asskali F, Lanaras C, et al. The metabolism of panthenol in patients with postoperative intestinal atony. *Z Ernährungswiss*, 1990,29(4):270-283.
 [7] 袁伯俊. *新药评价基础*. 上海:第二军医大学出版社,2002:60-80.

(收稿日期:2013-04-03)
 (本文编辑:谢秋红)

《中华烧伤杂志》第四届编辑委员会编辑委员名单

终身顾问 盛志勇 程天民 王正国 樊代明 付小兵
 顾问 廖镇江 李国辉 王玉莲
 名誉总编辑 汪仕良
 总编辑 黄跃生

以下按姓氏拼音顺序

副总编辑 柴家科 韩春茂 胡大海 邰京宁 黄晓元 吴军 夏照帆 谢卫国
 张国安
 常务编辑委员 岑瑛 陈华德 郭光华 贾赤宇 李宗瑜 刘毅 陆树良 吕国忠
 牛希华 彭毅志 谭谦 王一兵 徐庆连 姚咏明
 编辑委员 白云 岑瑛 柴家科 陈炯 陈欣 陈华德 陈向军 陈昭宏
 程大胜 崔晓林 崔正军 董茂龙 方勇 付晋凤 郭力 郭光华
 韩春茂 韩军涛 何凤田 贺光照 贺立新 胡大海 邰京宁 黄晓元
 黄跃生 霍然 贾赤宇 雷晋 李迟 李毅 李小兵 李孝建
 李学拥 李叶扬 李宗瑜 刘群 刘毅 刘达恩 刘凤彬 刘小龙
 刘晓虹 刘旭盛 陆树良 吕国忠 罗高兴 罗奇志 罗向东 牛希华
 潘云川 彭曦 彭代智 彭毅志 齐鸿燕 荣新洲 申传安 沈余明
 谭谦 唐洪泰 王达利 王凤君 王广庆 王甲汉 王凌峰 王一兵
 吴军 吴银生 夏成德 夏照帆 肖岚 谢尔凡 谢卫国 熊建琼
 徐庆连 颜洪 杨红明 姚咏明 易东 于家傲 袁志强 曾元临
 詹剑华 张勤 张国安 张家平 张丕红 张庆富 章雄 赵耀华
 郑庆亦 周军利 周业平 朱敬民 朱世辉 朱雄翔

以下按英文首字母顺序

Basil A. Pruitt(美国) David N. Herndon(美国) Ronald G. Tompkins(美国)
 Steven E. Wolf(美国) Yong-Ming Yu(尤永明,美国)