

# 谷氨酰胺联合乌司他丁对严重烧伤患者炎症反应的影响



孙勇 王良喜 周宜芳 孙曙光 毛学飞 邓向东 张盼

**【摘要】** 目的 观察谷氨酰胺联合乌司他丁对严重烧伤患者炎症反应的影响。方法 选择笔者单位 2010 年 1 月—2011 年 12 月收治入院且符合入选标准的 60 例严重烧伤患者,按照随机数字表法分为常规治疗组 20 例、谷氨酰胺组 20 例、联合用药组 20 例,另选 10 名健康志愿者作为健康对照组。3 组烧伤患者于伤后 2 d 起均给予等氮、等热量的营养支持;给予谷氨酰胺组患者的蛋白质中 0.3 g/kg 由谷氨酰胺双肽提供,使用 10 d;联合用药组患者同谷氨酰胺组处理,另在应用谷氨酰胺双肽的 10 d 中 7 d 静脉注射乌司他丁 100 kU,每隔 8 h 注射 1 次。3 组烧伤患者于治疗前 1 d 和治疗后 10 d 收集 24 h 尿液,用微量凯氏定氮法测定尿液总氮量,计算氮平衡;于该 2 个时相点取静脉血分离血清,比色法测定 D-乳酸含量,ELISA 法测定二胺氧化酶(DAO)、TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量,鲎试剂动态浊度法测定 LPS 含量。健康对照组检测相同指标。记录 3 组患者伤后 30 d 创面愈合率、总住院日、脓毒症发生率。计量资料行单因素方差分析、LSD 检验、*t* 检验,计数资料行  $\chi^2$  检验。结果 治疗后 10 d 谷氨酰胺组患者的氮平衡为  $(-1.35 \pm 0.59)$  g/d,显著高于常规治疗组  $(-5.40 \pm 1.67)$  g/d,  $P < 0.01$ ,血清 D-乳酸、DAO、LPS、TNF- $\alpha$  以及 IL-6 含量显著低于常规治疗组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。治疗后 10 d 联合用药组患者的氮平衡、D-乳酸和 DAO 含量与谷氨酰胺组接近 ( $P$  值均大于 0.05)。联合用药组患者治疗后 10 d 血清中 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量分别为  $(0.167 \pm 0.064)$  EU/mL、 $(43 \pm 14)$  pg/mL、 $(139 \pm 23)$  pg/mL,均低于谷氨酰胺组  $[(0.240 \pm 0.079)$  EU/mL、 $(59 \pm 8)$  pg/mL、 $(195 \pm 31)$  pg/mL,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ]。谷氨酰胺组患者伤后 30 d 的创面愈合率、总住院日分别大于或小于常规治疗组 ( $P$  值均小于 0.01),但脓毒症发生率与常规治疗组接近 ( $P > 0.05$ )。联合用药组患者伤后 30 d 的创面愈合率、总住院日分别为  $(96 \pm 4)\%$ 、 $(41 \pm 4)$  d,较谷氨酰胺组患者改善  $[(88 \pm 7)\%$ 、 $(49 \pm 5)$  d,  $P$  值均小于 0.01];脓毒症发生率为 5%,明显低于常规治疗组 (35%,  $\chi^2 = 6.234$ ,  $P < 0.05$ )。结论 谷氨酰胺联合乌司他丁应用,具有减轻烧伤后肠道损伤、降低血浆炎症介质水平、促进创面愈合和降低脓毒症发生率的作用。

**【关键词】** 烧伤; 谷氨酰胺; 乌司他丁; 全身炎症反应综合征

**Effects of glutamine combined with ulinastatin on inflammatory response of patients with severe burn injury** SUN Yong, WANG Liang-xi, ZHOU Yi-fang, SUN Shu-guang, MAO Xue-fei, DENG Xiang-dong, ZHANG Pan. Department of Burns and Plastic Surgery, the 97th Hospital of PLA, Xuzhou 221004, China

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of glutamine combined with ulinastatin on inflammatory response of patients with severe burn injury. **Methods** Sixty patients with severe burn injury admitted to our burn wards from January 2010 to December 2011 conforming to the study criteria were divided into control group (C,  $n = 20$ ), glutamine group (G,  $n = 20$ ), and glutamine combined with ulinastatin group (G + U,  $n = 20$ ) according to the random number table. Another 10 healthy volunteers were chosen as normal control group (NC). Isonitrogenous and isocaloric nutrition supports were given to patients in groups C, G, and G + U from post burn day (PBD) 2. 0.3 g/kg protein in the form of glutamine dipeptide was given to patients in group G for 10 days. 0.3 g/kg protein was given to patients in group G + U for 10 days with the same amount of glutamine dipeptide as that in group G, followed by intravenous injection of 100 kU ulinastatin (once per 8 hours) for 7 days during 10 days. The nitrogen concentration of 24 h urine was determined with Kieldahl nitrogen determination method, and nitrogen balance was calculated one day before treatment and ten days after treatment. Meanwhile, the levels of D-lactate in serum was determined by colorimetric

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.04.005

基金项目:国家自然科学基金(81100252);南京军区医学科研课题重点项目(12Z10);解放军第九七医院院管课题(2011010)

作者单位:221004 江苏省徐州市,解放军第九七医院烧伤整形科

method, the levels of diamine oxidase (DAO), TNF- $\alpha$ , and IL-6 by enzyme-linked immunosorbent assay, and LPS level by kinetic turbidimetric assay with TAL. Above-mentioned indexes were also examined in group NC. The wound healing rate on PBD 30, total hospital stay days, and the incidence of burn sepsis of all burn patients were recorded. Data were processed with one-way analysis of variance, LSD test, *t* test, and chi-square test. **Results** Compared with that in group C [(-5.40 ± 1.67) g/d], nitrogen balance in group G was significantly increased ten days after treatment [(-1.35 ± 0.59) g/d, *P* < 0.01]. The serum levels of D-lactate, DAO, LPS, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in group G ten days after treatment were significantly lower than those in group C (*P* < 0.05 or *P* < 0.01). No statistically significant difference was observed in nitrogen balance and the serum levels of D-lactate, DAO between group G + U and group G (*P* values all above 0.05). The serum levels of LPS, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in group G + U ten days after treatment were respectively (0.167 ± 0.064) EU/mL, (43 ± 14) pg/mL, (139 ± 23) pg/mL, which were significantly lower than those in group G [(0.240 ± 0.079) EU/mL, (59 ± 8) pg/mL, (195 ± 31) pg/mL, respectively, *P* < 0.05 or *P* < 0.01]. The wound healing rate on PBD 30 and total hospital stay days in group G were respectively higher and shorter than those in group C (*P* values all below 0.01), but no statistically significant difference in the incidence of burn sepsis was found between them (*P* > 0.05). The wound healing rate on PBD 30 in group G + U [(96 ± 4)%] was enhanced, and total hospital stay days [(41 ± 4) d] were lowered than those in group G [(88 ± 7)%, (49 ± 5) d, *P* values all below 0.01]. The incidence of burn sepsis of patients in group G + U (5%) was significantly lower than that in group C (35%,  $\chi^2 = 6.234$ , *P* < 0.05). **Conclusions** Glutamine combined with ulinastatin treatment can alleviate damage to intestine after severe burn injury, lower the serum level of inflammatory cytokines, promote wound healing, and reduce the incidence of burn sepsis.

**【Key words】** Burns; Glutamine; Ulinastatin; Systemic inflammatory response syndrome

严重烧伤后肠黏膜受损、肠道功能障碍,大量细菌易位和内毒素入血,从而引发肠源性感染、肠源性高代谢、全身炎症反应综合征(SIRS)乃至脓毒症、MODS 甚至死亡<sup>[1-2]</sup>。因此,维护肠黏膜的完整性、减少肠源性感染的发生、及时削弱 SIRS、阻断 SIRS 向 MODS 发展,是降低 MODS 发生率及病死率的关键因素。谷氨酰胺通过维护肠黏膜屏障,降低肠源性感染、肠源性高代谢的发生率,提高烧伤救治水平<sup>[3]</sup>。然而,严重烧伤应用谷氨酰胺后 SIRS、脓毒症以及 MODS 的发生率并未显著降低,依然是目前主要的死亡原因。由于 SIRS 如同一个网络系统,很难从某个点阻断整个网络,所以目前仍缺乏行之有效的措施。乌司他丁是一种蛋白水解酶抑制剂,大量研究表明它可有效抑制炎症介质的释放<sup>[4]</sup>。因此,笔者联合使用谷氨酰胺和乌司他丁,期望从肠道“源头”上削弱 SIRS 发生,从“中间环节”上阻断 SIRS 向 MODS 发展,降低脓毒症及 MODS 发生率,进而减少患者病死率。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例入选标准

**1.1.1 纳入标准** (1) 年龄为 18 ~ 60 岁的烧伤住院患者,性别不限;(2) 烧伤总面积 31% ~ 50%,或 III 度面积 10% ~ 20% TBSA;(3) 烧伤后立即接受正规完整的治疗。

**1.1.2 排除标准** (1) 患有严重肝、肾、心血管及

造血系统疾病者;(2) 合并严重外伤或吸入性损伤患者;(3) 发生严重消化道出血者;(4) 妊娠期或哺乳期女性患者;(5) 有精神异常不能合作者。

**1.1.3 剔除标准** 不愿意继续试验者。

### 1.2 临床资料及分组

选择笔者单位 2010 年 1 月—2011 年 12 月收治且符合入选标准的 60 例严重烧伤患者,采用随机数字表法、按入院号顺序将其分为常规治疗组、谷氨酰胺组和联合用药组,每组 20 例。3 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义(*P* 值均大于 0.05)。见表 1。选择 10 名健康志愿者作为健康对照组,年龄 18 ~ 25 岁,其中男 6 例、女 4 例。

表 1 3 组烧伤患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	烧伤面积(% TBSA, $\bar{x} \pm s$ )	
	男	女		总面积	III 度面积
常规治疗组	12	8	33 ± 9	40 ± 6	16 ± 2
谷氨酰胺组	11	9	34 ± 10	38 ± 6	15 ± 3
联合用药组	9	11	38 ± 11	41 ± 6	14 ± 2
$\chi^2$ 值	0.938		—	—	—
<i>F</i> 值	—		1.101	0.928	1.936
<i>P</i> 值	0.626		0.339	0.401	0.154

注:3 组患者数量均为 20 例;联合用药组指联合使用谷氨酰胺以及乌司他丁;“—”表示无此统计学量值

### 1.3 治疗方案

患者入院后按照国内通用公式补液复苏,浅度创面行清创后包扎或半暴露处理,深度创面于伤后 3 ~ 4 d 实施切削痂植皮术。3 组患者伤后 2 d 起均

给予等氮、等热量营养支持,按照第三军医大学烧伤热量补充公式计算,蛋白质补充按 2.0 g/kg 估计;非蛋白质热量采用葡萄糖和脂肪双能源(比例为 3:2)提供;非蛋白质热量与氮量比为 628 kJ:1 g。患者所需营养物质以微量泵恒速自胃管内灌注,不足部分由肠外营养补充。给予谷氨酰胺组的蛋白质中,0.3 g/kg 由谷氨酰胺双肽(哈尔滨三联药业有限公司,生产批号:090517A2)提供,使用 10 d;联合用药组在给予相同剂量谷氨酰胺的 10 d 中,有 7 d 静脉注射乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,生产批号:021105021)100 kU,每隔 8 h 注射 1 次。

#### 1.4 检测指标

于治疗前 1 d 和治疗后 10 d 采集患者血液样本,常规离心获得血清,分装后于 -70 °C 储存待测;留取患者该 2 个时相点的 24 h 尿液待测。同法留取健康对照组人员血清、尿液样本待检。

**1.4.1 氮平衡** 采用微量凯氏定氮法测定尿液中氮含量。氮平衡(g/d) = 摄入氮(g/d) - 伤后 24 h 尿液中尿素氮含量(g/d) + 3(g/d)。

**1.4.2 血清中 D-乳酸含量** 采用比色法检测血清中 D-乳酸含量,参照试剂盒(成都博世生物技术有限公司)说明书操作。

**1.4.3 血清中二胺氧化酶(DAO)含量** 参照 DAO ELISA 检测试剂盒(上海继锦化学科技有限公司)说明书操作。

**1.4.4 血清中 LPS 含量** 参照显色基质鲎试剂盒(上海榕柏生物技术有限公司)说明书操作,绘制标准 LPS 定量曲线后检测样品。

**1.4.5 血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量** 参照 ELISA 检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)说明书操作,绘制标准曲线计算 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量。

**1.4.6 伤后 30 d 创面愈合率及总住院日、脓毒症发生情况** 记录 3 组患者伤后 30 d 的创面愈合率及总住院日、脓毒症发生情况,其中脓毒症诊断标准参照文献[5]。

#### 1.5 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 15.0 统计软件行单因素方差分析、LSD 检验(软件自动略去该统计量值)、 $t$  检验,计数资料行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 氮平衡

治疗前 1 d,3 组患者负氮平衡组间比较差异无

统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 10 d,谷氨酰胺组和联合用药组患者的氮平衡高于常规治疗组( $P$  值均小于 0.01)。3 组患者治疗前后的氮平衡比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 治疗前后 3 组烧伤患者氮平衡的变化(g/d,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	$t$ 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	-6.70 $\pm$ 2.25	-5.40 $\pm$ 1.67	2.204	0.040
谷氨酰胺组	20	-7.15 $\pm$ 2.18	-1.35 $\pm$ 0.59 <sup>a</sup>	11.239	<0.001
联合用药组	20	-6.90 $\pm$ 2.36	-1.30 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>	9.932	<0.001
$F$ 值		0.198	96.275		
$P_1$ 值		0.821	<0.001		

注:健康对照组人员数量为 10 名,氮平衡为(0.40  $\pm$  0.08)g/d;联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁;与常规治疗组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;  $F$  值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; $t$  值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

### 2.2 血清中 D-乳酸和 DAO 含量

治疗前 1 d,3 组患者血清中的 D-乳酸和 DAO 含量均高于正常值,但组间比较差异无统计学意义( $P$  值均大于 0.05);治疗后 10 d,谷氨酰胺组和联合用药组患者血清中 D-乳酸和 DAO 含量显著低于常规治疗组( $P$  值均小于 0.01)。3 组患者治疗后 10 d 血清中 D-乳酸和 DAO 含量较治疗前 1 d 均显著下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 3,4。

表 3 治疗前后 3 组烧伤患者血清中 D-乳酸含量的变化( $\mu\text{g/mL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	$t$ 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	2.43 $\pm$ 0.30	2.23 $\pm$ 0.34	2.703	0.014
谷氨酰胺组	20	2.50 $\pm$ 0.25	1.45 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	9.621	<0.001
联合用药组	20	2.47 $\pm$ 0.32	1.38 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	10.111	<0.001
$F$ 值		0.333	46.276		
$P_1$ 值		0.718	<0.001		

注:健康对照组人员数量为 10 名,血清 D-乳酸含量为(0.70  $\pm$  0.10) $\mu\text{g/mL}$ ;联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁;与常规治疗组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;  $F$  值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; $t$  值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

表 4 治疗前后 3 组烧伤患者血清中二胺氧化酶含量的变化(U/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	$t$ 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	2.79 $\pm$ 0.63	1.39 $\pm$ 0.36	9.127	<0.001
谷氨酰胺组	20	2.87 $\pm$ 0.53	1.00 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	13.435	<0.001
联合用药组	20	2.97 $\pm$ 0.59	0.99 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	13.411	<0.001
$F$ 值		0.483	7.929		
$P_1$ 值		0.619	0.001		

注:健康对照组人员数量为 10 名,血清中二胺氧化酶含量为(0.16  $\pm$  0.10)U/mL;联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁;与常规治疗组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;  $F$  值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; $t$  值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

### 2.3 血清中 LPS 含量

治疗前 1 d, 3 组患者血清中 LPS 含量均高于正常值, 但组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。谷氨酰胺组和联合用药组 LPS 含量显著低于常规治疗组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且联合用药组 LPS 含量又显著低于谷氨酰胺组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 10 d, 常规治疗组和谷氨酰胺组患者血清中 LPS 含量仍较治疗前 1 d 显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 联合用药组则较治疗前 1 d 显著下降 ( $P < 0.01$ )。见表 5。

表 5 治疗前后 3 组烧伤患者血清中 LPS 含量的变化 (EU/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	<i>t</i> 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	0.208 ± 0.091	0.314 ± 0.082	-3.360	0.003
谷氨酰胺组	20	0.187 ± 0.093	0.240 ± 0.079 <sup>a</sup>	-2.537	0.020
联合用药组	20	0.243 ± 0.088	0.167 ± 0.064 <sup>bc</sup>	4.000	0.001
<i>F</i> 值		1.090	16.175		
$P_1$ 值		0.343	<0.001		

注: 健康对照组人员 10 名, LPS 含量为 (0.030 ± 0.017) EU/mL; 联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁; 与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与谷氨酰胺组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; *F* 值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; *t* 值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

### 2.4 血清中 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 含量

治疗前 1 d, 3 组患者的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量均高于正常值, 组间比较差异无统计学意义 ( $P$  值均大于 0.05)。治疗后 10 d, 谷氨酰胺组和联合用药组患者血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量显著低于常规治疗组 ( $P$  值均小于 0.01), 其中联合用药组患者的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量又显著低于谷氨酰胺组 ( $P$  值均小于 0.01); 常规治疗组患者治疗后 10 d 血清中 IL-6 含量较治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ ), 谷氨酰胺组和联合用药组患者治疗后 10 d 血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量较治疗前 1 d 显著下降 ( $P$  值均小于 0.01)。见表 6, 7。

表 6 治疗前后 3 组烧伤患者血清中 TNF- $\alpha$  含量的变化 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	<i>t</i> 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	68 ± 12	70 ± 13	-1.810	0.086
谷氨酰胺组	20	71 ± 13	59 ± 8 <sup>a</sup>	3.643	0.002
联合用药组	20	72 ± 14	43 ± 14 <sup>ab</sup>	7.679	<0.001
<i>F</i> 值		0.528	27.477		
$P_1$ 值		0.593	<0.001		

注: 健康对照组人员 10 名, 血清中 TNF- $\alpha$  含量为 (7 ± 4) pg/mL; 联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁; 与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与谷氨酰胺组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; *F* 值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; *t* 值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

表 7 治疗前后 3 组烧伤患者血清中 IL-6 含量的变化 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 1 d	治疗后 10 d	<i>t</i> 值	$P_2$ 值
常规治疗组	20	254 ± 28	260 ± 33	-2.192	0.041
谷氨酰胺组	20	261 ± 32	195 ± 31 <sup>a</sup>	5.508	<0.001
联合用药组	20	263 ± 32	139 ± 23 <sup>ab</sup>	14.728	<0.001
<i>F</i> 值		0.039	84.580		
$P_1$ 值		0.679	<0.001		

注: 健康对照组人员 10 名, 血清中 IL-6 含量为 (10 ± 4) pg/mL; 联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁; 与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与谷氨酰胺组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; *F* 值、 $P_1$  值为组间同一时相点比较所得; *t* 值、 $P_2$  值为组内 2 个时相点比较所得

### 2.5 患者伤后 30 d 创面愈合率、总住院日及脓毒症发生情况

伤后 30 d 谷氨酰胺组和联合用药组患者的创面愈合率和总住院日与常规治疗组比较, 差异有统计学意义 ( $P$  值均小于 0.01); 联合用药组与谷氨酰胺组间创面愈合率和总住院日比较, 差异亦有统计学意义 ( $P$  值均小于 0.01)。联合用药组患者的脓毒症发生率显著低于常规治疗组 ( $P < 0.05$ )。见表 8。

表 8 3 组烧伤患者伤后 30 d 创面愈合率、总住院日及脓毒症发生情况比较

组别	例数	创面愈合率 (%, $\bar{x} \pm s$ )	总住院日 (d, $\bar{x} \pm s$ )	脓毒症发生情况 [例(率, %)]
常规治疗组	20	80 ± 6	60 ± 7	7(35)
谷氨酰胺组	20	88 ± 7 <sup>a</sup>	49 ± 5 <sup>a</sup>	3(15)
联合用药组	20	96 ± 4 <sup>ab</sup>	41 ± 4 <sup>ab</sup>	1(5) <sup>c</sup>
$\chi^2$ 值		—	—	6.234
<i>F</i> 值		44.039	58.542	—
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.044

注: 联合用药组指联合使用谷氨酰胺与乌司他丁; “—”表示无此统计学量值; 与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与谷氨酰胺组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

目前普遍认为 SIRS 与 MODS 存在密切联系, 当机体受到各种严重感染、烧(创)伤、休克、胰腺炎及再灌注损伤等感染或非感染性因素刺激时, 巨噬细胞、T 淋巴细胞、血管内皮细胞、中性粒细胞被激活, 通过细胞信号传导多条级联通路, 共同活化多种转录因子, 启动 TNF- $\alpha$ 、IL 类 (IL-1、IL-2、IL-6、IL-10) 等基因的表达。由于释放大量的炎症介质, 促使免疫功能紊乱引起 SIRS, 最终可导致脓毒症、MODS 甚至死亡<sup>[6-7]</sup>。肠道是人体最大的细菌和毒素库, 临床上约 1/3 因脓毒症和 MODS 死亡的患者找不到明确的感染灶, 但早期血培养却可见存在与肠道常驻菌相

似的细菌。严重烧伤后肠道结构受损、功能障碍,是引发肠源性感染、肠源性高代谢、SIRS 以及 MODS 的重要原因。因此,肠道已被视为“创伤应激的中心器官”和 MODS 的“启动器官”<sup>[8]</sup>。

如何保护胃肠黏膜屏障、减少细菌易位和内毒素入血,从源头削弱 SIRS 及 MODS 的发生,成为严重烧伤救治的重要问题。彭曦和汪仕良<sup>[9]</sup>给严重烧伤患者使用谷氨酰胺,获得了满意的效果。谷氨酰胺是 L-谷氨酸的  $\gamma$ -羧基酰胺化合物,作为人体内含量最丰富的自由氨基酸之一,它是许多生物分子合成的重要前体,在维持人体正常生理代谢方面起着重要作用。发生烧(创)伤等严重消耗性疾病和遇大手术时,机体对谷氨酰胺的需求增加,肠道、肾及免疫细胞等对谷氨酰胺的代谢亦明显增强,若不能获得及时、足量的补充,将会造成机体缺乏,从而引起组织细胞结构和功能受损,免疫功能低下及蛋白质代谢紊乱等一系列变化。本研究使用谷氨酰胺后烧伤患者的营养状况、肠黏膜损伤情况较常规治疗组显著改善。氮平衡是临床上用来评价机体蛋白质需要量和营养状况的常用指标<sup>[10]</sup>,本研究结果提示,烧伤后患者出现严重的负氮平衡,营养支持 10 d 后,3 组患者氮平衡均明显提高,且谷氨酰胺组、联合用药组较常规治疗组显著提高,但 2 组之间差异不明显。结果表明积极的营养支持治疗能显著改善烧伤患者的营养状况,添加谷氨酰胺可进一步提高蛋白质利用率、改善负氮平衡。D-乳酸和 DAO 是反映肠黏膜损害情况的理想指标<sup>[11]</sup>,本研究结果提示,谷氨酰胺对肠黏膜具有明确的保护作用,与已报道的大量临床研究一致。

如前所述,肠道被看做严重烧伤后诱发 SIRS 及 MODS 的始动因素,然而 SIRS 及 MODS 如同一个网络,保护肠黏膜固然有效,但希望通过肠道一个点控制 SIRS 整个面显然是不合适、也是不可能的。这也是目前 MODS 成为严重烧伤主要致死因素的重要原因。对此,国内外学者进行了大量动物及临床研究,寻找阻断过度炎症反应的物质,包括抗 LPS 抗体、抗 TNF- $\alpha$  抗体、抗 TNF- $\alpha$  受体抗体、重组可溶性 TNF- $\alpha$  受体、IL-1 受体拮抗剂等,在动物实验中均有一定疗效<sup>[12]</sup>,但临床试验结果并不满意。

近年来,乌司他丁——尿胰蛋白酶抑制剂逐渐受到人们的关注。有文献报道,乌司他丁能有效抑制严重烧伤后引发的一系列酶以及炎症介质的释放,起到保护机体重要器官的作用,目前主要用于急性复发性胰腺炎和创伤休克、严重感染引起的急

性循环衰竭的辅助抢救以及烧伤“休克心”的治疗<sup>[13-14]</sup>。

LPS 是革兰阴性菌细胞壁的成分,也是其主要毒性成分,在细菌繁殖和裂解过程中不断释放,游离 LPS 的毒性是附着在菌体上的数十倍。LPS 除自身毒性外,还是一种强烈的刺激因子,诱导多种细胞、补体产生系列的炎症介质,这些炎症介质相互介导形成级联反应。TNF- $\alpha$  和 IL-6 是体内最重要的促炎性细胞因子,在细胞因子网络中起着关键作用,在全身性炎症的发生发展中起着主导作用,它们不仅可以引起其他细胞因子的释放,而且可以促进中性粒细胞和内皮细胞之间的黏附以及中性粒细胞的移行,炎症介质释放增加,从而进一步加重组织脏器的损伤<sup>[15]</sup>。本研究使用结果证明,谷氨酰胺可以显著降低 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量,而添加乌司他丁后上述 3 项指标的含量进一步降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。其机制可能为谷氨酰胺通过保护胃肠黏膜屏障,从“源头”上减少细菌易位和内毒素入血,从而降低 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量;而添加乌司他丁后可以抑制一系列酶及炎症介质的释放,不但从“源头”也从“中间环节”减少了 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的释放。

从患者整体情况看,谷氨酰胺组的创面愈合率、总住院日较常规治疗组显著下降,联合用药组各指标则进一步降低。谷氨酰胺组患者的脓毒症发生率较常规治疗组略有下降,而联合用药组患者的脓毒症发生率较常规治疗组显著下降。本研究提示,谷氨酰胺对患者营养状况、肠黏膜损伤具有显著的改善作用,添加乌司他丁虽然不能加强上述作用但具有明显的协同作用,在保护肠黏膜屏障的基础上能显著下调炎症介质,阻断 SIRS 向 MODS 的发展,降低烧伤脓毒症的发生率,进一步提高烧伤救治的整体水平。

## 参考文献

- [1] Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5:119-144.
- [2] 王凤君. 重视烧伤后肠道紧密连接屏障功能障碍的研究. *中华烧伤杂志*, 2010, 26(5):331-333.
- [3] Soeters PB, Grecu I. Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60(1):17-26.
- [4] Fang Y, Xu P, Gu C, et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response. *J Trauma*, 2011, 71(5):1297-1304.
- [5] 姚咏明,柴家科,盛志勇. 烧伤脓毒症的诊断标准与防治. *中华烧伤杂志*, 2003, 19(2):65-66.
- [6] 杨宗城. 烧伤治疗学. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- [7] 周华,涂家金,黄毅,等. 重度烧伤患者血清白细胞介素 6、10

- 含量变化与脓毒症发生及预后的相关性研究. 中华烧伤杂志, 2012, 28(2): 111-115.
- [8] Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery*, 1988, 104(5): 917-923.
- [9] 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.
- [10] 吴祖煌, 宋斌, 黄永新, 等. 添加重组人生长激素的营养支持对烧伤脓毒症危重病人营养状况的影响. 肠外与肠内营养, 2011, 18(4): 207-214.
- [11] 刘国辉, 康新, 陈功, 等. 肠内营养对放射性肠炎患者肠屏障功能及机体免疫反应的影响. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32(6): 612-615.
- [12] 李生, 吕娟, 胡格, 等. 大肠杆菌内毒素多克隆抗体的制备与纯化. 中国农学通报, 2007, 23(11): 16-19.
- [13] Gao C, Li R, Wang S. Ulinastatin protects pulmonary tissues from lipopolysaccharide-induced injury as an immunomodulator. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(1): 169-176.
- [14] Cao YZ, Tu YY, Chen X, et al. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(6): 543-547.
- [15] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*, 2012, 78(1): 1-8.

(收稿日期: 2013-03-25)

(本文编辑: 莫愚)

## · 科技快讯 ·

## 烧伤高代谢早期葡萄糖代谢异常

烧伤患者常伴有胰岛素抵抗和高糖血症, 严重的糖代谢紊乱无疑增加了烧伤临床救治难度, 患者并发症增多, 预后不良。本研究应用高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术、正电子成像术 (PET) 和稳定核素 [ $6, 6\text{-}^2\text{H}_2$ ] 葡萄糖等手段, 观察烧伤兔胰岛素抵抗情况、后肢肌肉氧和葡萄糖利用率以及肝脏糖异生情况。结果显示: 烧伤组兔空腹血糖水平明显高于对照组。与对照组 [ $22.2 \pm 2.6$  mg/min] 比较, 烧伤组兔仅需要较少的外源性葡萄糖 [ $13.3 \pm 2.9$  mg/min], 就足以维持在高胰岛素条件下的正常血糖水平 ( $P < 0.05$ ), 提示烧伤组兔存在明显的胰岛素抵抗。PET 显示 2 组兔后肢肌肉氧、葡萄糖利用率无明显差别, 而核素标记显示烧伤组兔的肝脏糖异生明显增加。该研究表明, 烧伤后高代谢 (涨潮) 早期机体存在明显的胰岛素抵抗和高糖血症, 产生高糖血症的主要原因是肝脏糖异生大幅增加, 而骨骼肌对糖的利用并未出现明显障碍。

张勇, 编译自《J Surg Res》, 2013, 179(1): e83-90; 彭曦, 审校

## 烧伤后内质网应激在胰岛素抵抗中的作用

炎症和应激是严重烧伤后的主要病理特征。在 2 型糖尿病中已证实, 内质网应激/非折叠蛋白反应与胰岛素抵抗高度相关。为进一步明确烧伤后高糖血症和胰岛素抵抗的发生, 是否与内质网应激/非折叠蛋白激活后所致胰岛素受体信号通路受损有关, 该研究对入院 466 d 内的重症烧伤患儿及对照组进行比较, 采用临床生物标志物测定、蛋白及基因芯片分析方法, 观察外周血白细胞、脂肪及肌肉组织中内质网应激/非折叠蛋白及胰岛素抵抗相关信号通路在转录水平的变化。基因组学及蛋白质组学分析均显示, 烧伤后胰岛素抵抗相关信号通路改变, 与内质网应激、炎症及细胞生长/凋亡均相关, 这一信号通路涉及胰岛素抵抗、内质网应激、炎症以及细胞生长/凋亡。研究表明在烧伤后较长时间内, 烧伤所诱导的胰岛素抵抗与持续的内质网应激/非折叠蛋白及继发的胰岛素受体信号通路受抑制密切相关。

王超, 编译自《Ann Surg》, 2012, 255(2): 370-378; 彭曦, 审校

## 欧洲肠外肠内营养学会推荐的重度烧伤营养治疗意见

营养治疗贯穿重症烧伤救治的整个过程, 是烧伤综合治疗措施的关键环节之一。患者烧伤后内分泌、炎症、代谢和免疫系统均发生明显变化, 其营养治疗具有一定特殊性, 需要进行专项营养干预。本研究通过等级评定分级法对 1979—2011 年发表的烧伤临床试验进行评估, 并根据证据强度将推荐力度分为强烈推荐、一般推荐和建议 3 个层次, 据此提出以下强烈推荐意见: (1) 实施早期肠内喂养; (2) 提高蛋白质供给量 (成人  $1.5 \sim 2$  g/kg, 儿童  $3$  g/kg); (3) 葡萄糖供能上限为总能量的 55%, 并依靠连续输注葡萄糖 ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) 将血糖控制在  $8 \text{ mmol/L}$ ; (4) 早期联合给予微量元素和维生素; (5) 伤后第 1 周内通过使用药物 (普萘洛尔、氧雄龙) 和物理手段 (早期手术和恒温室) 等非营养策略减轻高代谢。建议在无代谢车的情况下, 应用 Toronto 公式 (儿童使用 Schofield 公式) 估算能量需求, 并保持脂肪供能占总能量的比例不超过 30%。

张勇, 编译自《Clin Nutr》, 2013, 32(4): 497-502; 彭曦, 审校