

# 早期肠内营养联合重组人生长激素对严重烫伤大鼠的治疗作用

郭光华 吴抽浪 李国辉 余於荣 蔡晨

**【摘要】 目的** 探讨早期肠内营养(EEN)联合重组人生长激素(rhGH)对严重烫伤大鼠的治疗作用。**方法** Wistar大鼠130只,随机分为正常组(N组,10只)、对照组(C组,40只)、EEN组(40只)、EEN+rhGH组(40只),后3组均给予背部30%TBSAⅢ度烫伤,于伤后第1、3、5、9天4个时相点称重后处死取血,检测白细胞数量及血红蛋白、总蛋白、白蛋白浓度,分离血清测定内毒素、肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ 含量,并取部分回肠肠管行形态学观察。另测定N组以上各指标,作为对照。**结果** (1)体重:与各组的伤前值比较,伤后C组体重下降最明显( $P < 0.05$ ),EEN+rhGH组回升最快。(2)血清内毒素水平:EEN组和EEN+rhGH组在各时相点显著低于C组( $P < 0.01$ );EEN+rhGH组在各时相点低于EEN组,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。(3)TNF $\alpha$ 水平:EEN组和EEN+rhGH组在各时相点显著低于C组( $P < 0.05 \sim 0.01$ );EEN+rhGH组在伤后第3、9天显著低于EEN组( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。(4)总蛋白浓度:伤后9d EEN+rhGH组显著高于EEN组( $P < 0.05$ )。(5)白蛋白、血红蛋白浓度:各组在各时相点差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。(6)C组肠黏膜坏死脱落,EEN组肠黏膜出现炎症反应,EEN+rhGH组绒毛高度明显高于其他组。**结论** 严重烫伤后施行EEN可维护肠道结构和功能,降低高代谢反应,EEN+rhGH优于单纯EEN。

**【关键词】** 烧伤; 肠内营养; 促生长激素; 重组; 内毒素类; 肿瘤坏死因子; 肠黏膜

The therapeutic effect of early enteral nutrition together with recombinant human growth hormone on severely scalded rats GUO Guang-hua, WU Chou-lang, LI Guo-hui, YU Yu-rong, Cai Chen. Department of burns The First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang, 330006 Jiangxi Province, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic effects of early enteral nutrition (EEN) together with recombinant human growth hormone (rhGH) on severely scalded rats. **Methods** One hundred and thirty Wistar rats were randomly divided into four groups, i. e. normal (group N, n = 10), control (group C, n = 40), early enteral nutrition (group EEN, n = 40) and early enteral nutrition with rhGH (group EEN + rhGH, n = 40). The rats in C, EEN and EEN + rhGH groups were subjected to 30% TBSA Ⅲ degree scald on the back. The changes in body weight, hemoglobin, white blood cell count, total protein, albumin, morphology of ileal mucosa, serum levels of endotoxin and TNF $\alpha$  were observed on 1, 3, 5, 9 postburn day (PBD).

**Results** (1) The rat body weight in C group decreased significantly ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ), while that in EEN + rhGH group recovered more rapidly than that in other groups. (2) The serum endotoxin levels in EEN and EEN + rhGH groups were lower than that in C group ( $P < 0.01$ ), while that in EEN + rhGH groups was slightly lower than that in EEN group. (3) The serum TNF $\alpha$  levels in EEN group and EEN + rhGH group were lower than that in C group ( $P < 0.01$ ), while that in EEN + rhGH group was lower than that in EEN group on 3 and 9 postburn days (PBDs) ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ). (4) The serum levels of total protein in EEN + rhGH group was higher than that in EEN group on 9 PBD ( $P < 0.05$ ). (5) The serum levels of albumin and blood hemoglobin levels exhibited no obvious differences among all the groups. (6) Intestinal mucosal injury and necrosis were only observed in C group. Inflammatory reaction was observed in EEN group, and the villous height in EEN + rhGH group was obviously higher than that in the other groups. **Conclusion** The structure and function of intestine in severely scalded rats could be maintained and the hypermetabolism reaction could be alleviated by early enteral nutrition, and EEN together with rhGH seemed to have better results than that of EEN alone.

**【Key words】** Scald; Early enteral nutrition; Recombinant human growth hormone; Endotoxin; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Intestinal mucosa

严重烧伤后机体发生高代谢反应,肠道起了不容忽视的作用,肠道内细菌与内毒素移位进入体循

环,使肝库普弗细胞激活,导致肠源性高代谢及肠源性感染<sup>[1]</sup>。近年来,营养支持尤其是早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)作为烧伤治疗的重要手段,日益受到人们的重视,但目前尚未见 EEN 联合重组人生长激素(recombinant human growth hor-

基金项目:江西省科技厅 I 级攻关项目

作者单位:330006 南昌,江西医学院附属第一医院烧伤科(郭光华、李国辉、余於荣、蔡晨);台州医院烧伤科(吴抽浪)



rhGH) 治疗烧伤的相关报道。本研究以 30% TBSA Ⅲ度烫伤大鼠为模型, 观察 EEN 联合 rhGH 对其的治疗作用。

### 材 料 与 方 法

1. 动物模型与分组: 成年健康 Wistar 大鼠 130 只 (江西医学院实验动物中心), 雌雄不限, 体重 260 ~ 300 g, 给予单笼适应性喂养 1 周, 自由饮水。随机分为正常组 (N 组, 10 只)、对照组 (C 组, 40 只)、EEN 组 (40 只)、EEN + rhGH 组 (40 只)。C 组、EEN 组和 EEN + rhGH 组大鼠用 10 g/L 的戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔麻醉后称重, 背部脱毛, 采用本实验中心自制烫伤控制器, 设定压力为 0.03 MPa, 温度 110℃, 持续 8 s, 造成 30% TBSA Ⅲ度蒸气烫伤 (病理切片证实)。伤后立即腹腔注射乳酸钠林格液 50 ml 复苏, 分伤后第 1、3、5、9 天 4 个时相点进行观察, 每个时相点 10 只。C 组大鼠自由进食饲料, EEN 组及 EEN + rhGH 组大鼠用牛奶 (黑龙江省完达山乳业股份有限公司) 进行灌喂, 4 次/d, 热量均按 3 075.24 kJ · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 计算。EEN + rhGH 组大鼠伤后 12 h 皮下注射 rhGH (长春金赛药业有限责任公司) 0.3 U · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, EEN 组大鼠皮下注射等渗盐水 0.1 ml, 以后每隔 24 h 注射 1 次, 直至各观察时相点前 12 h。

2. 标本采集: 各组大鼠于各时相点麻醉、称重后处死取血。部分血液注入抗凝管, 立即检查血常规; 部分血液注入普通试管作蛋白检测; 部分血液注入预先经热原处理的试管中, 离心半径 13.5 cm, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清行内毒素、肿瘤坏死因子 (TNF)α 检测。每组均随机抽 5 只大鼠, 于回肠距回盲部 5 cm 处取 0.5 cm 肠管行形态学观察。

表 1 大鼠烫伤后血清总蛋白、血红蛋白、白蛋白浓度的变化 (g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab1 The changes of serum total protein level of rats before and after scalding, the changes of serum albumin level of rats before and after scalding, the changes of serum hemoglobin level of rats before and after scalding (g/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	观察指标	伤后时间 (d)			
			1	3	5	9
C 组	40	总蛋白	53.54 ± 2.68	56.42 ± 1.67	55.90 ± 3.40	54.75 ± 3.26
		白蛋白	25.40 ± 2.08	25.65 ± 2.22	26.29 ± 1.98	25.32 ± 1.34
		血红蛋白	124.6 ± 6.6	122.1 ± 10.7	127.8 ± 6.8	122.2 ± 15.2
EEN 组	40	总蛋白	52.23 ± 3.65	59.03 ± 5.59	55.25 ± 2.43	50.87 ± 4.56
		白蛋白	24.08 ± 2.46	25.45 ± 1.96	25.01 ± 0.58	23.61 ± 1.73
		血红蛋白	129.5 ± 12.4	117.3 ± 17.0	125.6 ± 6.2	116.4 ± 9.9
EEN + rhGH 组	40	总蛋白	52.91 ± 3.27	59.02 ± 4.81	58.05 ± 5.90	56.13 ± 5.21 <sup>△</sup>
		白蛋白	24.49 ± 1.76	25.01 ± 1.95	25.74 ± 1.63	23.10 ± 2.23
		血红蛋白	121.8 ± 9.0	113.8 ± 23.5	129.3 ± 11.4	118.5 ± 8.2

注: N 组鼠数为 10 只, 其总蛋白、白蛋白、血红蛋白浓度分别为 (63.45 ± 4.48)、(27.77 ± 2.35)、(113.60 ± 1.88) g/L; EEN + rhGH 组与 EEN 组比较,  $\Delta P < 0.05$

3. 观察指标: 观察 C、EEN、EEN + rhGH 组伤后各时相点下述指标的变化, 并以 N 组作为正常对照。(1) 体重: 采用架盘药物天平 (上海医疗器械八厂) 测量。(2) 血红蛋白浓度、白细胞数量: 采用 cell-DYN1700 (美国雅培公司) 检测。(3) 血清总蛋白、白蛋白浓度: 采用日本日立公司 7150 型自动分析仪检测。(4) 内毒素浓度: 用鲎试剂盒 (上海伊华医学科技有限公司) 检测。(5) TNFα 浓度: 用 Rat 酶联免疫吸附 (ELISA) 检测试剂盒 (深圳晶美生物工程有限公司) 检测。(6) 肠形态学观察: 常规石蜡包埋回肠组织标本, HE 染色, 置于日本 Olympus 公司 BX40 型光学显微镜下观察。

4. 统计学处理: 全部计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 进行 *t* 检验及 ANOVA,  $P < 0.05$  为差异有显著性意义,  $P < 0.01$  为差异有非常显著性意义。

### 结 果

1. 总蛋白、白蛋白、血红蛋白浓度的变化: (1) 总蛋白浓度: 各组各时相点值均较 N 组低, 但差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ ); 伤后第 9 天 EEN + rhGH 组显著高于 EEN 组 ( $P < 0.05$ ); (2) 白蛋白浓度: 各组各时相点值均较 N 组低, 但差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ ), 组间比较无明显变化 ( $P > 0.05$ ); (3) 血红蛋白的浓度: 各组各时相点值均较 N 组升高, 但差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ ), 组间比较均无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

2. 体重的变化: 与各组的伤前值比较, 伤后第 1 天, C 组较伤前明显下降 ( $P < 0.05$ ), EEN 组和 EEN + rhGH 组均无显著变化 ( $P > 0.05$ ); 伤后第 3、5 天, 各组均较伤前显著下降 ( $P < 0.01$ ); 伤后第 9 天, C、EEN 组仍明显低于 ( $P < 0.01$ ) 伤前, 但较



表 2 大鼠烫伤后体重的变化(g,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab2 The changes of weight of rats before and after scalding (g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	伤前值	伤后时间(d)			
			1	3	5	9
C 组	40	281.1 ± 9.4	271.9 ± 8.8*	264.7 ± 12.0**	245.1 ± 15.0**	262.8 ± 11.3**
EEN 组	40	283.2 ± 8.0	275.6 ± 9.1	265.4 ± 9.3**	253.7 ± 17.8**	265.7 ± 8.1**
EEN + rhGH 组	40	281.7 ± 12.4	278.4 ± 12.9	269.6 ± 10.7*	260.2 ± 16.7**	276.3 ± 12.1

注:与伤前值比较,\* P < 0.05, \*\* P < 0.01

表 3 大鼠烫伤后白细胞数量、内毒素、TNF $\alpha$  浓度的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Tab3 The changes of WBC and serum endotoxin level and serum TNF $\alpha$  level of rats before and after scalding( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	观察指标	伤后时间(d)			
			1	3	5	9
C 组	40	白细胞( $\times 10^9/L$ )	5.17 ± 1.92*	5.38 ± 1.35	5.18 ± 1.93	6.42 ± 1.51
		内毒素(EU/ml)	0.662 ± 0.126**	0.987 ± 0.132**	0.997 ± 0.138**	0.997 ± 0.108**
		TNF $\alpha$ (pg/ml)	32.32 ± 5.58**	28.44 ± 4.71**	47.84 ± 10.88**	28.66 ± 2.07**
EEN 组	40	白细胞( $\times 10^9/L$ )	5.33 ± 2.15*	4.34 ± 1.33	5.69 ± 1.72	5.10 ± 1.42
		内毒素(EU/ml)	0.332 ± 0.100***	0.387 ± 0.078***	0.468 ± 0.092***	0.429 ± 0.100***
		TNF $\alpha$ (pg/ml)	26.74 ± 2.12***	25.24 ± 4.98**	32.65 ± 3.62***	26.64 ± 2.69***
EEN + rhGH 组	40	白细胞( $\times 10^9/L$ )	3.68 ± 2.06	2.38 ± 0.60** $\Delta\Delta$	4.15 ± 0.71	5.98 ± 1.29
		内毒素(EU/ml)	0.248 ± 0.070***	0.337 ± 0.081***	0.380 ± 0.084***	0.365 ± 0.078***
		TNF $\alpha$ (pg/ml)	23.54 ± 2.54***	20.21 ± 2.73** $\Delta\Delta$	29.62 ± 1.87***	20.13 ± 2.79** $\Delta\Delta$

注:N 组鼠数 10 只,伤前白细胞数量、内毒素、TNF $\alpha$  浓度分别为:(3.74 ± 1.20)  $\times 10^9/L$ 、(0.100 ± 0.019) EU/ml、(16.35 ± 2.33) pg/ml;与 C 组比较,\* P < 0.05, \*\* P < 0.01;EEN + rhGH 组与 EEN 组比较, $\Delta$  P < 0.05,  $\Delta\Delta$  P < 0.01;与 N 组比较,# P < 0.05, ## P < 0.01

第 5 天有所回升,EEN + rhGH 组差异无显著性意义(P > 0.05),见表 2。

3. 白细胞数量及内毒素、TNF $\alpha$  浓度的变化:  
 (1) 白细胞数量:伤后第 1 天,C 组和 EEN 组较 N 组显著上升(P < 0.05),EEN + rhGH 组则无明显变化(P > 0.05);伤后第 3 天,EEN + rhGH 组明显低于 C 组和 EEN 组(P < 0.01);伤后第 5、9 天各组间比较,差异无显著性意义(P > 0.05)。(2) 内毒素浓度的变化:伤后各组均较 N 组明显上升(P < 0.01),在各时相点,EEN 组及 EEN + rhGH 组显著低于 C 组(P < 0.01),EEN + rhGH 组比 EEN 组降低,但差异无显著性意义(P > 0.05)。(3) TNF $\alpha$  浓度的变化:伤后各组均较 N 组明显上升(P < 0.01),EEN 组在伤后第 1、5、9 天显著低于 C 组(P < 0.05 ~ 0.01);EEN + rhGH 组在伤后各时相点显著低于 C 组(P < 0.01),在伤后第 3、9 天显著低于 EEN 组(P < 0.05 ~ 0.01),见表 3。

4. 肠黏膜形态学观察:伤后第 1、3 天,C 组肠黏膜明显萎缩,绒毛融合,上皮细胞坏死、脱落(图 1);EEN 组肠黏膜充血,有炎症反应,肠腺减少(图 2);EEN + rhGH 组仅出现炎性细胞浸润而无坏死(图 3)。伤后第 5 天,各组肠黏膜均完整,但 C 组肠黏膜薄,未见肠腺体。伤后第 9 天,各组肠黏膜完整,C 组和 EEN 组仍有炎性细胞浸润,绒毛生长;EEN

+ rhGH 组绒毛高度明显高于其他组。

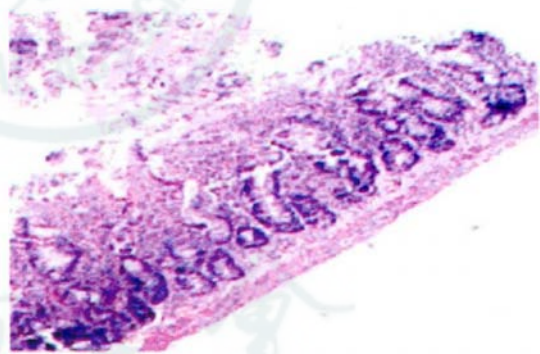


图 1 伤后第 3 天,C 组大鼠肠黏膜萎缩,绒毛脱落,杯状细胞减少 HE  $\times 40$

Fig 1 There exhibited intestinal mucosal atrophy, villosity exfoliate an decreased caliciform cells in C group at 3 PBD HE  $\times 40$

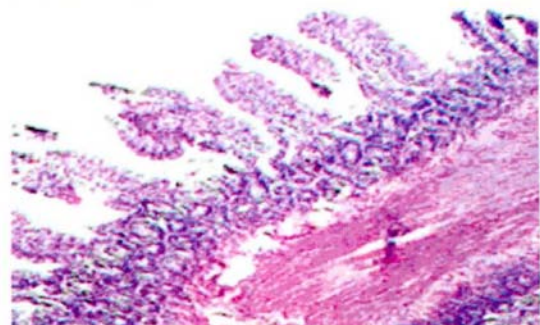


图 2 伤后第 3 天,EEN 组大鼠杯状细胞减少,但未见绒毛脱落 HE  $\times 40$

Fig 2 There exhibited decrease but no villosity exfoliation in EEN group at 3 PBD HE  $\times 40$



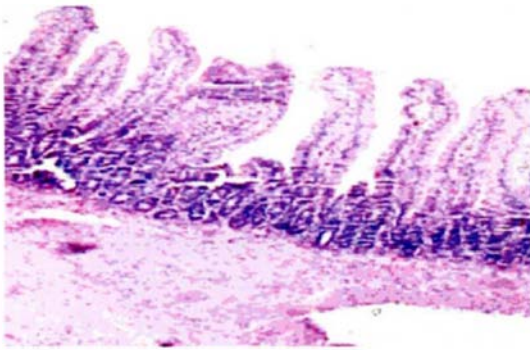


图 3 伤后第 3 天, EEN + rhGH 组大鼠肠黏膜完整, 绒毛生长良好 HE × 40

Fig 3 There exhibited integral intestinal mucosal structure and well developed villosity in EEN + rhGH group at 3 PBD HE × 40

### 讨 论

肠道屏障功能包括解剖、生理、生物、免疫屏障。肠黏膜屏障功能在整个肠道中占有重要的地位。肠道不仅是消化和吸收的场所,也是人体最大的“储菌库”和“内毒素库”。严重烧伤后,肠黏膜细胞坏死脱落,腺体分泌减少或停止,肠道的屏障功能受损,肠道内细菌、内毒素通过受损肠黏膜屏障后,移位至肠淋巴结、门静脉和腹腔,进一步与体内巨噬细胞作用,促使后者释放大量炎症介质,如白细胞介素(IL)-1、IL-6、TNF及花生四烯酸的产物,使代谢率增高,出现肠源性高代谢乃至肠源性感染<sup>[1,2]</sup>。肠内营养可以增加内脏血流量,促进肠道分泌和运动功能,减轻缺血-再灌注损伤,降低肠道通透性,减少内毒素入血和炎症介质的释放,维护肠黏膜屏障功能及肝脏等其他内脏的功能,从而降低烧伤后高代谢反应<sup>[3,4]</sup>。本研究结果表明,烧伤后第 1、3 天, C 组肠黏膜明显萎缩,绒毛融合,上皮细胞坏死、脱落, EEN 组和 EEN + rhGH 组肠黏膜有炎症反应,各组血清内毒素水平、TNF $\alpha$  水平较伤前明显升高,但在各时相点 EEN 组和 EEN + rhGH 组显著低于 C 组,提示血清内毒素、TNF $\alpha$  水平与肠道受损程度密切相关,即肠黏膜损伤越重,血清内毒素、TNF $\alpha$  水平越高。伤后第 5 天,尽管肠黏膜开始修复,但创面开始溶痂,血清内毒素、TNF $\alpha$  水平反而比第 3 天高。伤后第 9 天,肠黏膜完整,但创面痂皮液化且分离,此时创面已成为细菌和毒素的主要来源,故血清内毒素、TNF $\alpha$  水平仍高于 N 组。烧伤后积极的 EEN 可能通过保护肠道的结构和功能,减少肠道细菌和内毒素移位,从而减轻对巨噬细胞的刺激,减少 IL-1、IL-6、TNF $\alpha$  等炎症介质的释放。

近年来的研究表明, rhGH 可以促进肠黏膜细胞

的增殖,维持肠黏膜结构完整,恢复其功能<sup>[5]</sup>;可以影响 TNF $\alpha$  等细胞因子的变化,降低烧伤后全身性反应,调节机体的免疫反应<sup>[6,7]</sup>,并降低肌肉蛋白分解,促进机体蛋白合成<sup>[8-10]</sup>,但目前尚未见 EEN 联合 rhGH 治疗烧伤的相关报道。本研究结果表明, EEN + rhGH 组与伤前值比较,体重明显下降,但伤后恢复快;创面缩小明显;伤后肠黏膜变薄,但未见坏死脱落,且绒毛明显增高;血清内毒素水平及 TNF $\alpha$  水平显著降低,伤后第 3 天白细胞数量显著降低。结果提示: rhGH + EEN 优于单纯 EEN,可降低肌肉蛋白分解,促进创面愈合,并保护肠黏膜完整性,促进肠绒毛生长,降低肠道通透性,从而使严重烧伤后血清内毒素水平及 TNF $\alpha$  水平降低,减轻炎症反应及高代谢反应。有报道称, rhGH 可以升高血红蛋白、血清总蛋白及白蛋白水平<sup>[10]</sup>,本研究未见类似结果。亦有报道称,以不同时间、不同剂量应用 rhGH 有抑制或加重炎症反应的作用<sup>[11]</sup>,本研究中伤后第 3 天 EEN + rhGH 组白细胞数量显著降低,是否为 rhGH 所致尚不能确定。另外,关于 rhGH 使用的剂量、时间仍有待于进一步探讨。

### 参 考 文 献

- 汪仕良,黎黎. 烧伤后肠源性高代谢. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 200-201.
- 陈军,张雅萍,肖光夏,等. 严重烧伤后大鼠肠道生物屏障损害的初步研究. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 216-219.
- 王少龙,汪仕良,汪仕良,等. 早期肠道营养对烧伤后肠道功能的维护. 中华整形外科杂志, 1997, 13: 267-270.
- 朱立,杨宗城,黎黎. 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. 第三军医大学学报, 1999, 21: 543-546.
- 宋国栋,王德昌,贾军,等. 重组人生长激素对烧伤大鼠肠黏膜结构及细胞凋亡的影响. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 207-209.
- 张勤,廖镇江,刘健,等. 烧伤早期应用重组人生长激素后大鼠血清 TNF $\alpha$  变化. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 146-148.
- 邓诗琳,曹丽萍. 重组人生长激素在烧伤营养支持中的作用及前景. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 197-199.
- Shimoda N, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on protein metabolism, gut morphology, and cell-mediated immunity in burned rats. Nutrition, 1997, 13: 540-546.
- Akcay MN, Akcay G, Solak S, et al. The effect of growth hormone on 24 h urinary creatinine levels in burned patients. Burns, 2001, 17: 42-45.
- 曹丽萍,邓诗琳,高志刚,等. 严重烧伤患者应用重组人生长激素对糖和蛋白质代谢的影响. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 204-206.
- 梁志刚,刘锡麟,李江,等. 重组人生长激素对重度烧伤后细胞因子的影响. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 49-51.

(收稿日期: 2002-12-05)  
(本文编辑: 罗勤 莫愚)