

# 强化精氨酸肠内营养对烧伤患者营养状况和细胞免疫的影响

郭光华 徐成 白祥军 詹剑华 张红艳 张志安 王艳霞 方方 李国辉



**【摘要】** 目的 了解强化精氨酸肠内营养(EN)对严重烧伤患者营养状况及细胞免疫功能的影响。方法 采用随机、单盲、平行、阳性对照的原则,将 30 例严重烧伤患者分为肠内免疫营养(EIN)组和 EN 组。EIN 组 16 例患者接受强化精氨酸 EN 治疗,EN 组 14 例接受标准 EN 治疗,均持续 14 d。观察 2 组患者治疗期间胃肠道反应,于其接受营养治疗前和治疗第 7、14 天清晨抽取空腹静脉血,检测血清蛋白水平、肝肾功能指标、空腹血糖值及外周血 T 淋巴细胞亚群。结果(1)EIN 组患者胃肠道不良反应发生率(25.0%)与 EN 组(21.4%)接近( $P > 0.05$ )。(2)与营养治疗前比较,2 组患者治疗后第 7、14 天血清前白蛋白和转铁蛋白水平均显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),但组间比较水平接近( $P > 0.05$ );治疗第 14 天,2 组患者血清总蛋白均显著高于治疗前,且 EIN 组水平 $[(66 \pm 7) \text{g/L}]$ 显著高于 EN 组 $[(64 \pm 11) \text{g/L}]$ , $P < 0.05$ ;EIN 组治疗第 7、14 天血清白蛋白水平 $[(29 \pm 5)、(32 \pm 5) \text{g/L}]$ 显著高于治疗前 $[(26 \pm 4) \text{g/L}]$ , $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ,EN 组治疗前后白蛋白值无明显变化。(3)2 组患者营养治疗前后大部分肝肾功能指标及空腹血糖值无明显变化( $P > 0.05$ )。(4)治疗第 14 天,EIN 组  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  细胞百分比与治疗前相近,EN 组  $\text{CD4}^+$  显著低于治疗前而  $\text{CD8}^+$  显著高于治疗前( $P < 0.05$ );EIN 组  $\text{CD4}^+$  细胞百分比 $[(56 \pm 8)\%]$ 显著高于 EN 组 $[(55 \pm 12)\%]$ , $P < 0.05$ ;2 组患者  $\text{CD3}^+$  细胞百分比均显著高于治疗前( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  均无明显变化。结论 强化精氨酸 EN 能有效改善烧伤患者营养状况及细胞免疫功能。

**【关键词】** 烧伤; 精氨酸; 肠道营养; 细胞免疫

**Effects of arginine enriched enteral nutrition on nutritional status and cellular immunity in burn patients** GUO Guang-hua, XU Cheng, BAI Xiang-jun, ZHAN Jian-hua, ZHANG Hong-yan, ZHANG Zhi-an, WANG Yan-xia, FANG Fang, LI Guo-hui. Department of Traumatic Surgery, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: BAI Xiang-jun, Email: baixiangjun@hotmail.com, Tel: 027-83663669

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of arginine enriched enteral nutrition (EN) on nutritional status and cellular immunity of severely burned patients. **Methods** Randomized, single blind, parallel and positive control investigation was employed in the study. Thirty severely burned patients were divided into enteral immune nutrition (EIN) group and EN group. Sixteen patients in EIN group received enteral nutrition enriched with arginine, while the other 14 patients in EN group received standard enteral nutrition. Nutritional support was continued for 14 days. Gastrointestinal reaction of patients in 2 groups was observed. Fasting venous blood was drawn from patients of both groups before receiving nutrition treatment and on the morning of 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> day of treatment. Level of serum protein, hepatic function parameters, renal function parameters, fasting-blood glucose, and subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood were determined. **Results** (1) Incidence of gastrointestinal side effect in EIN group (25.0%) was close to that of EN group (21.4%,  $P > 0.05$ ). (2) Compared with pre-treatment days, levels of prealbumin and transferrin in serum of patients in 2 groups on 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> post-treatment days were significantly increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between 2 groups. The level of total serum protein on 14<sup>th</sup> day of treatment of patients was significantly increased in both groups, and that of EIN group (66 ± 7 g/L) was significantly higher compared with that in EN group (64 ± 11 g/L,  $P < 0.05$ ). The level of serum albumin (29 ± 5, 32 ± 5 g/L, respectively) of patients in EIN group on 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day of treat-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2009.03.019

基金项目:江西省教育厅资助项目

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科[郭光华(现在南昌大学第一附属医院烧伤科,330006)、白祥军];南昌大学第一附属医院烧伤科(徐成、詹剑华、张红艳、张志安、王艳霞、方方、李国辉)

通信作者:白祥军,Email:baixiangjun@hotmail.com,电话:027-83663669

ment were significantly higher than that ( $26 \pm 4 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ) in pre-treatment days, however there was no significant difference in EN group. (3) There was no significant difference in respect of hepatic function, renal function, and fasting-blood glucose between pre-treatment and post-treatment periods in both groups ( $P > 0.05$ ). (4) The ratio of  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  on 14<sup>th</sup> day of treatment in EIN group was close to that of pre-treatment level. In EN group, cell percentage of  $CD_4^+$  significantly decreased, while that of  $CD_8^+$  significantly increased ( $P < 0.05$ ), and  $CD_4^+$  was significantly higher [ $(56 \pm 8) \%$ ] in EIN group than that in EN group [ $(55 \pm 12) \%$ ,  $P < 0.05$ ]. In both groups, cell percentage of  $CD_3^+$  was significantly higher than that in pre-treatment days ( $P < 0.05$ ), while there was no obvious change in  $CD_4^+/CD_8^+$ . **Conclusions** Arginine enriched enteral nutrition can effectively improve nutritional status and cellular immune function of burn patients.

**[Key words]** Burns; Arginine; Enteral nutrition; Cell immunity

近年来,精氨酸因在临床免疫营养治疗中的作用日益凸现而备受重视。它能提高机体免疫功能、促进蛋白质合成、降低分解代谢、保护胃肠黏膜,是目前“营养药理学”重点研究对象<sup>[1]</sup>。国内对精氨酸在肠外营养中效应的研究较多,但关于其在肠内营养(EN)中作用的临床研究尚少见。为此,笔者进行了随机、单盲、平行、阳性对照的临床研究,观察强化精氨酸 EN 制剂对烧伤患者营养状况、细胞免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例入选标准

(1)需要接受营养治疗的烧伤患者;(2)年龄为 18~70 岁,性别不限;(3)烧伤总面积大于 20%,其中深 II 度面积大于 5% TBSA(用中国九分法计算烧伤面积,四度五分法判断烧伤深度)。

### 1.2 病例排除标准

(1)已知对研究药物成分过敏者;(2)糖尿病、肿瘤、艾滋病病毒阳性患者;(3)有 EN 禁忌证的严重慢性病患者;(4)筛选前 1 个月内使用过含有锌、维生素 E、精氨酸、鸟氨酸、 $\alpha$ -酮戊二酸等非外用营养补充剂;(5)肝脏功能损害:丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶大于正常值上限 3 倍;(6)肾功能异常:血清肌酐大于正常值上限 1.5 倍;(7)伴严重慢性全身性疾病,如心血管、呼吸、消化、神经、内分泌、泌尿、生殖系统疾病等;(8)已经妊娠或哺乳期女性;(9)有药物滥用史或酗酒史。

### 1.3 研究对象及分组

根据以上 2 项标准,2007 年 5 月—2008 年 8 月在南昌大学第一附属医院烧伤科收治的烧伤患者中,筛选出 30 例参与本研究(伤后 14 d 内完成筛选)。按完全随机化原则将患者分为 EN 组 14 例和肠内免疫营养(EIN)组 16 例。2 组患者一般情况见表 1。

表 1 2 组烧伤患者一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	烧伤面积(% TBSA)		
				总面积	深 II 度	III 度
EN 组	14	10/4	41 ± 11	57 ± 20	37 ± 15	20 ± 8
EIN 组	16	11/5	41 ± 9	51 ± 19	36 ± 20	11 ± 6
P 值		1.000	0.922	0.423	0.866	0.295

注:EN 为肠内营养;EIN 为肠内免疫营养

### 1.4 研究方案

采用随机、单盲、平行、阳性对照的原则设计试验。患者入院后在接受常规治疗的同时,EN 组给予标准 EN 液能全力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,批号 2006L01234],EIN 组患者给予强化精氨酸 EN 液 Cubison(荷兰纽迪希亚公司,批号 2006L01234,含精氨酸 8.5 g/L)。按第三军医大学烧伤热量供应公式估算患者所需热量:每日热量(kJ/d) = 4184 × 体表面积( $m^2$ ) + 104.6 × 烧伤总面积(% TBSA)。2 组患者在入选后 48 h 内摄入热量为 4184 kJ 的营养液,剩余热量通过摄入食物予以补充;此后至入选后 72 h 内所需热量逐渐过渡到全部由营养液提供,至第 14 天研究结束。给药方式均为口服或经鼻胃管泵入,研究期间停止其他营养治疗。

### 1.5 观察指标

**1.5.1 生命体征及胃肠道反应** 密切观察营养治疗期间患者生命体征变化及胃肠道反应(腹胀、腹泻、恶心、呕吐等)。

### 1.5.2 血清蛋白水平、肝功能指标及空腹血糖值

于 2 组患者营养治疗前和治疗第 7、14 天清晨,抽取空腹静脉血 3 mL,用日本日立公司 7600 型全自动生化分析仪测定总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血尿素氮以及空腹血糖值。

**1.5.3 外周血 T 淋巴细胞亚群** 于 2 组患者营养治疗前和治疗第 14 天清晨抽取空腹静脉血 3 mL,用 FACS Calibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司)检测  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$  细胞百分比和  $CD_4^+/CD_8^+$

比值。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料用构成比表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 生命体征及胃肠道反应

2 组患者营养治疗过程中生命体征均无明显变化。EIN 组患者中共 4 例 (25.0%) 发生不良反应, 其中 2 例 (12.5%) 出现腹胀, 后自行缓解; 2 例 (12.5%) 发生腹泻, 服用双歧杆菌活性胶囊 (丽珠肠乐, 丽珠集团丽珠制药厂) 后好转。EN 组共 3 例 (21.4%) 发生不良反应, 其中 2 例 (14.3%) 出现腹胀, 后自行缓解; 1 例 (7.1%) 出现腹泻, 服用丽珠肠乐后好转。上述 2 组没有因严重胃肠道并发症而改行肠外营养者。2 组患者不良反应总发生率及腹泻发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P = 1.00$ )。

### 2.2 血清蛋白水平

(1) 前白蛋白和转铁蛋白: 与营养治疗前比较, 2 组患者治疗第 7、14 天时均显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 但此 2 个时相点组间比较水平接近 ( $P > 0.05$ )。 (2) 总蛋白: 与营养治疗前比较, EN 组治疗第 7 天时略有升高, EIN 组显著升高 ( $P < 0.01$ ); 第 14 天时 2 组均显著升高 ( $P < 0.01$ ), 且此时 EIN 组水平高于 EN 组。 (3) 白蛋白: EN 组营养治疗第 7、14 天时与治疗前比较无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 而 EIN 组显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 各组烧伤患者营养治疗前后 4 种血清蛋白水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	前白蛋白 (mg/L)	转铁蛋白 (g/L)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)
肠内营养组	14				
治疗前		78 ± 38	1.7 ± 0.3	53 ± 8	27 ± 4
治疗第 7 天		143 ± 89 <sup>b</sup>	2.2 ± 0.7 <sup>b</sup>	59 ± 15	30 ± 7
治疗第 14 天		210 ± 141 <sup>c</sup>	2.4 ± 0.9 <sup>c</sup>	64 ± 11 <sup>c</sup>	30 ± 7
肠内免疫营养组	16				
治疗前		80 ± 31	1.7 ± 0.4	51 ± 8	26 ± 4
治疗第 7 天		192 ± 116 <sup>c</sup>	2.3 ± 0.8 <sup>c</sup>	62 ± 11 <sup>c</sup>	29 ± 5 <sup>b</sup>
治疗第 14 天		265 ± 112 <sup>c</sup>	2.8 ± 0.9 <sup>c</sup>	66 ± 7 <sup>ac</sup>	32 ± 5 <sup>c</sup>

注: 与肠内营养组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与组内治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$

### 2.3 肝肾功能指标及空腹血糖值

2 组患者血清丙氨酸转氨酶在营养治疗第 14

表 3 各组烧伤患者营养治疗前后肝肾功能指标及空腹血糖值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	丙氨酸转氨酶 (U/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	血尿素氮 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)
肠内营养组	14					
治疗前		22 ± 18	39 ± 21	71 ± 12	4.1 ± 2.0	7.0 ± 2.0
治疗第 14 天		35 ± 16 <sup>a</sup>	29 ± 7 <sup>a</sup>	74 ± 39	5.3 ± 3.6	7.2 ± 4.0
肠内免疫营养组	16					
治疗前		21 ± 15	42 ± 32	83 ± 34	6.0 ± 5.1	9.1 ± 6.9
治疗第 14 天		46 ± 30 <sup>a</sup>	33 ± 12	70 ± 25	5.9 ± 4.1	7.7 ± 4.4

注: 与组内治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

天时均明显高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 血肌酐、血尿素氮、空腹血糖值与治疗前相近 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 外周血 T 淋巴细胞亚群的变化

CD3<sup>+</sup>: 2 组患者营养治疗 14 d 时均显著高于治疗前 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 组间比较水平接近 ( $P > 0.05$ )。CD4<sup>+</sup>: 与营养治疗前比较, EN 组治疗 14 d 时 CD4<sup>+</sup> 显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 而 EIN 组无明显变化。CD8<sup>+</sup>: 与营养治疗前比较, EN 组营养治疗 14 d 时显著高于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 而 EIN 组无明显变化。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>: 2 组患者营养治疗 14 d 时与治疗前比较均无明显变化。见表 4。

表 4 各组烧伤患者营养治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>
肠内营养组	14				
治疗前		45 ± 14	62 ± 14	32 ± 12	2.0 ± 0.8
治疗第 14 天		60 ± 9 <sup>c</sup>	55 ± 12 <sup>b</sup>	38 ± 12 <sup>b</sup>	1.6 ± 0.7
肠内免疫营养组	16				
治疗前		49 ± 16	56 ± 8	35 ± 9	1.7 ± 0.7
治疗第 14 天		59 ± 13 <sup>b</sup>	56 ± 8 <sup>a</sup>	38 ± 6	1.5 ± 0.4

注: 与肠内营养组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与组内治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$

## 3 讨论

精氨酸是应激状态下体内不可缺少的氨基酸, 影响应激后的蛋白质代谢, 参与蛋白质合成。精氨酸虽为非必需氨基酸, 但在诸如创 (烧) 伤、手术、癌症、脓毒症等代谢应激时, 则成为必需氨基酸, 它是在病理状态下必须补充的重要免疫营养素<sup>[2]</sup>。

现已认识到, 危重病患者治疗中的众多干预措施均具有正、负两方面作用。例如大量输液、机械通气和应用免疫营养制剂等, 都有一定不良反应, 其解决途径是要更深入地了解危重病急性期和后期激素、代谢、炎症反应及免疫变化的时间和反应顺序, 以使这些干预措施针对不同患者均能满足个体化适

应的原则<sup>[3]</sup>。有关严重应激状态下重症患者的多项临床研究显示,添加精氨酸的 EN 并不能降低重症患者病死率,也不能降低感染的发生率。

烧伤、感染等危重患者常合并严重低蛋白血症,肝脏合成白蛋白受抑制是其原因之一。单纯依赖肠道营养支持并不能完全改善肝脏白蛋白的合成功能;在早期 EN 的基础上补充外源性精氨酸,可减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-6R 的基因表达,进一步改善肝脏白蛋白合成,是一种有效的代谢调理手段<sup>[4]</sup>。据报道,精氨酸能促进正氮平衡、减少术后体内氮的大量丢失,有加强营养支持的作用<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,与营养治疗前比较,2 组患者治疗后血清前白蛋白和转铁蛋白均显著升高;EN 组治疗第 7 天总蛋白略有升高,EIN 组则显著升高,第 14 天 2 组患者总蛋白均显著升高,以 EIN 组尤为明显;EIN 组血清白蛋白治疗后明显升高,EN 组却无明显变化。结果说明,强化精氨酸 EN 能显著改善严重烧伤患者的营养状况,且比标准 EN 见效快。

肠道是应激反应的中心器官,烧伤后由于肠道功能受损,细菌和 LPS 入血激活巨噬细胞,致 IL-6、TNF- $\alpha$  等大量释放,引发高代谢和免疫功能降低。有研究表明,全胃肠外营养添加精氨酸配方后,肝癌患者的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值以及自然杀伤细胞增多<sup>[6]</sup>。说明该营养支持治疗方式能在一定程度上缓解患者术后细胞免疫抑制状态,恢复细胞免疫功能。小鼠烧伤后经肠道补充精氨酸,可有效提高伤后免疫功能、降低死亡率、减轻过氧化反应<sup>[7]</sup>。郭光华等<sup>[8]</sup>报道,EIN 制剂通过保护烫伤小鼠肠黏膜屏障,减少 LPS 入血量,从而减少肝组织 CD14 mRNA、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,减轻炎性介质合成和释放,改善机体免疫功能。彭曦等<sup>[9]</sup>研究经肠道补充精氨酸对烧伤家兔免疫功能的影响,观察到该方法能有效提高伤后免疫功能。本研究结果显示,应用强化精

氨酸 EN 14 d 时,CD3<sup>+</sup> 细胞百分比营养治疗前明显升高;应用标准 EN 14 d 时 CD4<sup>+</sup> 细胞百分比明显降低,而应用强化精氨酸 EN 14 d 时 CD4<sup>+</sup> 细胞百分比接近治疗前水平。说明强化精氨酸 EN 较标准 EN 能更好地改善严重烧伤患者细胞免疫抑制状态。

本研究中我们采用营养泵定时定量、循序增加剂量进行 EN 治疗,患者肠道功能逐渐恢复,耐受力加强,严重胃肠道并发症发生率较低。综上所述,强化精氨酸 EN 不失为一种值得推广应用的 EN 方式。

参考文献

- [1] Efron D, Barbul A. Role of arginine in immunonutrition. *J Gastroenterol*, 2000, 35 Suppl 12;S20-23.
- [2] Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr*, 2002,87 Suppl 1:S121-132.
- [3] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*,2004,364(9433):545-548.
- [4] 任建安,汪仕良,黎介寿,等.早期肠内营养与精氨酸改善烧伤后肝脏白蛋白合成的实验研究. *中华烧伤杂志*,2000,16(4):206-209.
- [5] Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg*,1988,208(4):512-523.
- [6] 周忠信,张沈娟,黄晓卉,等.胃肠外营养添加精氨酸对肝癌术后患者细胞免疫功能的影响. *南方医科大学学报*,2007,27(7):1094-1096.
- [7] Shang HF, Tsai HJ, Chiu WC, et al. Effects of dietary arginine supplementation on antibody production and antioxidant enzyme activity in burned mice. *Burns*,2003,29(1):43-48.
- [8] 郭光华,蔡晨,李国辉.肠内免疫营养对烫伤大鼠血清内毒素/脂多糖肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及其 mRNA 和肝脏 CD14 mRNA 表达的影响. *中华烧伤杂志*,2005,21(4):295-296.
- [9] 彭曦,汪仕良,尤忠义,等.醋酸精氨酸对严重烧伤家兔免疫功能的影响及其量效关系. *中国危重病急救医学*,2002,14(7):404-406.

(收稿日期:2008-09-17)

(本文编辑:罗勤)

· 消息 ·

《中华烧伤杂志》已被波兰《哥白尼索引》收录

波兰《哥白尼索引》(<http://scintists.indexcopernicus.com/index.php>)是由 Medical Science International(国际医学)创办的医药学、生物学国际检索系统,是一个新的通向科学信息的世界性门户;有益地补充了美国国立医学图书馆《医学索引(IM)》(又称《Medline 数据库》)和美国科学信息研究所(ISI)的内容。

《中华烧伤杂志》2009 年首次被波兰《哥白尼索引》收录,加上原有的美国国立医学图书馆《医学索引(IM)》(又称《Medline 数据库》)、美国化学文摘社《化学文摘(CA)》及《化学文摘:光盘版》(CA on CD)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)、《日本科学技术社科学技术数据库》(JST)、美国《乌利希国际期刊指南》,迄今共被 7 种国际著名检索系统收录,反映了杂志的学术水平和一定的国际影响力。相信在大家的共同关心与支持下,《中华烧伤杂志》将继续为打造精品期刊不懈努力,为我国烧伤医学再创辉煌贡献力量。

本刊编辑部