

谷氨酰胺强化肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况及预后的影响

曾兢 赵小玉 黄琼 王恩人



【摘要】 目的 了解谷氨酰胺(Gln)强化的肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况和预后的影响。**方法** 采用随机、开放、平行对照法,将 33 例重型颅脑损伤患者分为 Gln 强化组 18 例和对照组 15 例。2 组患者在给予常规外科治疗的基础上,均采用等氮、等热量的肠内营养支持疗法,疗程 2 周;Gln 强化组在肠内营养液中额外添加 Gln $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。观察营养支持治疗前及治疗期间 2 组患者生命体征和不良反应发生情况。于治疗前及治疗 7、14 d 时,采集患者静脉血及尿液标本,测定血、尿常规及肝肾功能等指标;测量患者体质量、肱三头肌皮皱厚度(TSF)、上臂周径(AC)、上臂肌周径(AMC)及空腹血糖值,并进行格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分。统计 2 组患者住院时间。**结果** 2 组患者行营养支持治疗后,生命体征及血、尿常规和肝肾功能指标与治疗前比较,无明显改变;少数患者发生恶心、腹泻等轻微不良反应,均自行缓解。2 组患者治疗前后体质量、TSF 组内比较或组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);Gln 强化组治疗 14 d 时 AC 及 AMC 明显高于对照组($P < 0.01$)。治疗 7 d 时,Gln 强化组空腹血糖值明显低于对照组($P < 0.05$),GCS 评分显著高于对照组($P < 0.05$)。对照组患者住院时间为(33 ± 12)d;Gln 强化组为(25 ± 9)d,较对照组明显缩短($P < 0.05$)。**结论** Gln 强化肠内营养在一定程度上可控制重型颅脑损伤患者血糖值,减少瘦组织丢失,改善机体营养状况,缩短住院日,加速患者康复。

【关键词】 谷氨酰胺; 颅脑损伤; 肠道营养; 营养状况; 预后

Effects of glutamine-enriched enteral nutrition on nutritional status and prognosis of patients with severe head injury ZENG Jing, ZHAO Xiao-yu, HUANG Qiong, WANG En-ren. Nursing School of Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China

Corresponding author: ZHAO Xiao-yu, Email: zhaozhao61@yahoo.com.cn, Tel: 028-68289250

【Abstract】 Objective To investigate the effects of glutamine-enriched enteral nutrition on the nutritional status and prognosis of patients with severe head injury. **Methods** Thirty-three patients with severe head injury were randomly divided into control group (C, 15 cases) and glutamine-enriched group (Gln, 18 cases). Patients in both groups were given routine treatment and enteral nutrition with the same amount of nitrogen and calorie. Patients in Gln group were given glutamine $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ additionally added into the nutrient fluid. Vital signs and the occurrence of side effects of all patients were observed before and after nutrition support. Venous blood and urine sample of all patients were collected before and 7, 14 days after treatment to determine the parameters of blood, urine routine and hepatorenal function. At the same time points, body mass, skin fold thickness at the region of triceps brachii (TSF), upper arm circumference (AC), upper arm muscle circumference (AMC) and fasting blood glucose of all patients were detected and determined, Glasgow coma scale (GCS) scoring was performed. The length of hospital stay of all patients was recorded. **Results** Vital signs and parameters of blood, urine routine and hepatorenal function of patients in 2 groups after nutrition treatment were close to those before treatment. Side effects, such as nausea and diarrhea occurred with spontaneous remission in a few patients. There was no statistical significant difference between 2 groups, and within each group before and after treatment, in respect of body mass and TSF ($P > 0.05$). Values of AC and AMC of patients in Gln group were obviously higher than those of C group ($P < 0.01$) on post-treatment day 14. Fasting blood glucose and GCS score of all patients before treatment were close to those on post-treatment day 14 ($P > 0.05$). Fasting blood glucose and GCS score of patients was respectively lower and higher in Gln group than that in C group on post-treatment day 7 ($P < 0.05$). Length of hospital stay of patients in Gln group (25 ± 9)d was obviously shorter than that of C group ($33 \pm$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2009.05.004

基金项目:成都医学院校基金(06Z2006-007)

作者单位:610083 成都医学院护理学院(曾兢、赵小玉、黄琼);成都医学院第一附属医院神经外科(王恩人)

通信作者:赵小玉,Email: zhaozhao61@yahoo.com.cn,电话:028-68289250

12)d ($P < 0.05$). **Conclusions** Glutamine-enriched enteral nutrition can control the blood glucose level, prevent the loss of lean tissue, improve nutrition status of patients, shorten hospital stay, and accelerate the recovery of patients to some extent.

[Key words] Glutamine; Craniocerebral trauma; Enteral nutrition; Nutritional status; Prognosis

重型颅脑损伤后,肠道、肝脏、肾脏及免疫系统对谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 的需求大幅增加,但合成相对不足,及时补充足量外源性 Gln 具有重要意义。以往 Gln 的应用研究主要针对烧伤、复合伤及肿瘤术后等病情危重的患者,Gln 强化肠内营养对这类患者的免疫功能和营养代谢产生了积极作用,降低了其感染率和病死率,缩短了住院时间等^[1-2]。但目前,Gln 在重型颅脑损伤领域的应用研究尚不多见,特别是对此类患者预后的研究鲜见报道。本研究采用随机、开放、平行对照试验方法,以重型颅脑损伤患者为研究对象,在普通肠内营养剂中添加较大剂量的 Gln ($0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)^[3],疗程 2 周,并对其疗效进行多方面评估,以期对重型颅脑损伤患者合理使用 Gln 提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例入选、排除和剔除标准

(1)入选标准:入院时临床表现和 CT 检查结果证实为严重颅脑损伤,格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分为 4~8 分并持续 12 h 以上,年龄 18~60 岁,性别不限,营养状况良好。(2)排除标准:伤前有明显重要脏器器质性病变者,有糖尿病及其他内分泌疾病者,弥漫性轴索损伤、多脏器损伤、休克者,妊娠期或哺乳期妇女,已使用其他含有 Gln 制剂者。(3)剔除标准:伤后 24 h 内有应激性溃疡出血者,研究过程中不愿继续进行试验者或因并发症而终止试验者,研究过程中出现严重不良反应或死亡者。

1.2 研究分组

经获得成都医学院第一附属医院医学伦理学委员会批准,采用随机、开放、平行对照的临床研究方法,选择 2007 年 2 月—2008 年 12 月在该院神经外科住院治疗的符合入选标准的颅脑损伤患者 38 例。试验过程中 3 例患者因经济原因放弃治疗、2 例死亡,最终纳入本研究共 33 例。按随机数字表法分为:对照组 15 例,其中硬膜外血肿 8 例、硬膜下血肿 7 例;Gln 强化组 18 例,其中硬膜外血肿 10 例、硬膜下血肿 8 例。33 例患者均行开颅手术。

1.3 研究方法

2 组患者在进行常规外科治疗的基础上,均采

用等氮、等热量的营养支持方法,其中蛋白质为 $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} (\pm 5\%)$,热量为 $180 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} (\pm 5\%)$,热氮比约为 150:1,糖脂供热比约为 1.5:1.0^[2]。具体方法:(1)对照组患者入院后立即插胃管接负压吸引器,24 h 后如果胃潴留量小于 150 mL,给予鼻饲匀浆膳持续治疗,直至患者好转或清醒。初始 3~4 次/d,150~250 mL/次;待患者适应后改为 4~6 次/d,250~300 mL/次,每日约 2000 mL。(2)Gln 强化组除在上述匀浆膳中添加 Gln 颗粒(安凯舒,重庆药友医药有限公司,国药准字:H20020054) $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 外,肠内营养方法及剂量与对照组一致。

2 组患者其他治疗措施相同,疗程为 2 周。开始行肠内营养后 1 周内均使用胃肠动力药物(甲氧氯普胺、多潘立酮等),另应用胰岛素控制血糖。

1.4 观察指标

(1)营养支持治疗前及治疗期间,每日观察记录 2 组患者体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征;于 2 组患者治疗前及治疗 7、14 d 时,采集静脉血及尿液标本,按常规方法进行血、尿常规及肝肾功能指标的测定。观察治疗期间患者不良反应发生情况,计算不良反应发生率。(2)于治疗前及治疗 7、14 d 时,测量患者体质量、肱三头肌皮皱厚度 (TSF)、上臂周径 (AC)、上臂肌周径 (AMC) 及空腹血糖值,并进行 GCS 评分。(3)统计 2 组患者住院时间。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,对计量资料进行重复测量资料方差分析及 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 可比性分析

Gln 强化组和对照组患者行肠内营养治疗前一般情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。即 2 组患者均衡性较好,具有可比性。

表 1 2 组重型颅脑损伤患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	男:女	GCS 评分 (分)
对照组	15	41 ± 11	11:4	6.0 ± 1.4
Gln 强化组	18	44 ± 14	17:1	6.7 ± 1.5

注:Gln 为谷氨酰胺,GCS 为格拉斯哥昏迷量表

2.2 一般生理指标及不良反应发生情况

2 组患者行营养支持治疗期间,体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征及血、尿常规和肝肾功能指标与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,数据略)。对照组患者中发生恶心 1 例占 6.67%、腹泻 2 例占 13.33%、便秘 1 例占 6.67%;Gln 强化组发生恶心 3 例占 16.67%、腹泻 3 例占 16.67%。上述不良反应未经处理均自行缓解,其发生率组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 体质量、TSF、AC 及 AMC 的变化

2 组患者体质量和 TSF 治疗前后组内比较或组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Gln 强化组在治疗前和治疗 7 d 时,AC 及 AMC 与对照组接近($P > 0.05$),治疗 14 d 时明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组重型颅脑损伤患者营养支持治疗前后营养状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	15			
体质量(kg)		64 ± 6	64 ± 6	64 ± 9
TSF(mm)		6.8 ± 2.7	6.8 ± 2.4	6.6 ± 2.2
AC(cm)		28.9 ± 2.1	28.7 ± 2.0	27.6 ± 2.1
AMC(cm)		26.8 ± 2.3	26.5 ± 2.2	25.6 ± 2.1
谷氨酰胺强化组	18			
体质量(kg)		64 ± 5	64 ± 5	64 ± 5
TSF(mm)		7.7 ± 2.1	7.5 ± 2.2	7.7 ± 2.3
AC(cm)		29.0 ± 0.8	28.5 ± 0.9	30.1 ± 1.7*
AMC(cm)		26.6 ± 1.1	26.1 ± 1.2	27.7 ± 1.4*

注:TSF 为肱三头肌皮皱厚度,AC 为上臂周径,AMC 为上臂肌周径;与对照组比较,* $P < 0.01$

2.4 空腹血糖值及 GCS 评分的变化

对照组和 Gln 强化组的空腹血糖值、GCS 评分在治疗前和治疗 14 d 时组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 时组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组重型颅脑损伤患者营养支持治疗前后空腹血糖值和 GCS 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	15			
空腹血糖(mmol/L)		8.7 ± 2.5	7.5 ± 1.1	6.2 ± 1.2
GCS 评分(分)		6.0 ± 1.4	9.1 ± 1.8	13.3 ± 1.3
谷氨酰胺强化组	18			
空腹血糖(mmol/L)		8.3 ± 2.8	6.4 ± 1.4*	6.0 ± 1.0
GCS 评分(分)		6.7 ± 1.5	10.9 ± 2.3*	14.0 ± 1.7

注:GCS 为格拉斯哥昏迷量表;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.5 住院时间比较

对照组患者住院时间为(33 ± 12)d;Gln 强化组患者住院时间为(25 ± 9)d,与对照组比较明显缩短

($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示,Gln 强化组和对照组患者的体质量及 TSF 在营养支持治疗前后几乎无变化且组间水平接近,但 Gln 强化组的 AC 及 AMC 在治疗 14 d 时明显增高。由于 TSF 未变,AC 及 AMC 的改变主要缘于骨骼肌的变化。Gln 强化组这 2 项指标的显著增高,提示使用 Gln 14 d 已能初步扭转重型颅脑损伤后肌肉蛋白分解大于合成的状况,抑制了机体瘦组织的丢失。瘦组织含量是反映机体分解代谢和免疫功能的重要指标,瘦组织丢失将直接导致免疫力低下,感染发生率增高。有学者甚至提出瘦组织是免疫系统的重要组成部分,对于重症患者,应将肌肉组织含量作为一项免疫指标予以重点关注^[4]。

重型颅脑损伤后由于交感-肾上腺轴调节受损,儿茶酚胺类激素大量释放,使胰岛素分泌相对不足^[5]。因此,高血糖成为重型颅脑损伤患者最常见的代谢紊乱表现,不仅可以加重脑缺血,也是应激后感染的重要因素之一。有文献报道,颅脑损伤患者血糖升高的水平与颅脑损伤严重程度成正相关^[6]。本研究中,Gln 强化组和对照组患者行营养支持治疗后空腹血糖值呈下降趋势,且治疗 7 d 时 Gln 强化组明显低于对照组。说明 Gln 能较好控制重型颅脑损伤患者血糖水平,分析原因可能与以下因素有关:一方面,Gln 为胰腺细胞提供能源物质,对改善与维护胰腺细胞的正常分泌起到积极的促进作用;另一方面,Gln 可维护肠黏膜屏障功能,减少细菌、内毒素移位,减轻内毒素对免疫细胞的刺激,减少细胞因子和炎性介质的释放,进而降低机体应激程度^[7]。

给予危重患者包括 Gln 在内的肠内营养支持,可缩短全身炎症反应综合征病程,降低 MODS 的发生率,同时也缩短了呼吸机使用时间和住院时间^[8-9]。但也有研究显示,这些参数的比较结果并没有差别^[10]。对于重型颅脑损伤患者,GCS 评分是评价预后的最重要因子,能反映病情严重程度、预测预后^[11]。本研究显示,Gln 强化组患者 GCS 评分治疗 7 d 时明显高于对照组,且住院时间短于对照组。可见 Gln 对重型颅脑损伤患者的病情危重程度起到一定改善作用,但怎样应用才能达到最佳效果,还需要不断进行临床研究和实践。

Gln 的剂量是影响疗效的重要因素之一。对一般创伤和手术患者而言,Gln 需要量为 0.2 ~ 0.3 g · kg⁻¹ · d⁻¹;随着损伤应激程度增加,Gln 的剂量也需

相应增加,重症患者给予 $0.4 \sim 0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 才有效^[12]。由于 Gln 应用于重型颅脑损伤的报道较少,Gln 安全有效剂量尚处在探索阶段。本试验参考国内外相关动物实验^[13]并结合患者的实际情况综合考虑,选择 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结果显示,Gln 强化组患者生命体征及血、尿常规和肝肾功能指标用药前后无明显改变,不良反应较轻,无一例因不良反应退出试验。可见 Gln 应用于重型颅脑损伤患者安全性较高。另外 Gln 应用疗程是影响疗效的又一重要因素,不同疾病应用疗程各不相同。一般手术患者使用 7 d 左右即可,中度烧伤患者可使用 7 ~ 10 d,重症患者最好能连续使用 14 ~ 21 d^[14]。本研究中,Gln 用至第 7 天才出现明显效果,与笔者在动物实验中观察到的结果^[15]吻合。因此,临床使用 Gln 的时间应根据病情灵活掌握,重型颅脑损伤患者可持续使用 7 ~ 14 d。

由于临床试验中患者的依从性和经济条件等因素限制,本研究未检测患者的免疫指标,希望今后能补充这方面的工作。

参考文献

[1] Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut*, 2001, 48(1):28-33.
 [2] 彭曦, 尤忠义, 黄显凯, 等. 谷氨酰胺颗粒对创伤患者免疫功能影响的多中心、随机、双盲对照研究. *中华外科杂志*, 2005, 43(17):1123-1126.

[3] 彭曦, 尤忠义, 汪仕良. 新型创伤修复促进剂——谷氨酰胺颗粒. *中国药理学杂志*, 2002, 37(9):714-715.
 [4] Nielsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(3):346-351.
 [5] 杭春华. 创伤性脑损伤后的代谢变化和营养支持. *肠外与肠内营养*, 2003, 10(4):232-235.
 [6] 王凯杰, 洪军, 崔建忠. 应激性血糖升高对重型颅脑损伤患者预后的影响. *中国综合临床*, 2005, 21(10):900-902.
 [7] 李宁. 临床营养的新概念: 免疫营养. *中国实用外科杂志*, 2001, 21(1):7-9.
 [8] Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. *Br J Nutr*, 2002, 87 Suppl 1:S133-134.
 [9] Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al. Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai*, 2003, 86(6):552-561.
 [10] Houdijk AP, van Leeuwen PA. Glutamine-enriched enteral nutrition in multiple trauma patients. *Nutrition*, 2000, 16(1):70-71.
 [11] 王建莉, 金国良, 郭京. 639 例重型颅脑损伤患者生存的预测分析. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(2):95-97.
 [12] 彭曦, 尤忠义, 王裴, 等. 谷氨酰胺对大鼠烧伤后代谢率变化及相关激素分泌的影响. *中国医师杂志*, 2003, 5(12):1603-1604.
 [13] Ersin S, Tuncyurek P, Esassolak M. The prophylactic and therapeutic effects of glutamine- and arginine-enriched diets on radiation-induced enteritis in rats. *J Surg Res*, 2000, 89(2):121-125.
 [14] 丁连安. 谷氨酰胺在肠内营养中的作用. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(2):79-81.
 [15] 曾兢, 朱京慈, 沈世琴. 强化肠内营养对重度颅脑损伤大鼠免疫功能 and 蛋白代谢的影响. *护理研究*, 2006, 20(4A):866-869.

(收稿日期:2009-05-14)

(本文编辑:罗勤)

读者 · 作者 · 编者

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

本刊对大家较熟悉的以下常用词汇,允许直接使用英文缩写,即在文中首次出现时可不标注中文。

脱细胞真皮基质 (ADM)	白细胞介素 (IL)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)
腺苷三磷酸 (ATP)	角质形成细胞 (KC)	动脉血氧分压 (PaO ₂)
碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)	半数致死烧伤面积 (LA50)	磷酸盐缓冲液 (PBS)
集落形成单位 (CFU)	内毒素/脂多糖 (LPS)	血小板计数 (PLT)
每分钟放射性荧光闪烁计数值 (cpm)	丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)	红细胞计数 (RBC)
细胞外基质 (ECM)	最低抑菌浓度 (MIC)	反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)
表皮生长因子 (EGF)	多器官功能障碍综合征 (MODS)	超氧化物歧化酶 (SOD)
成纤维细胞 (Fb)	多器官功能衰竭 (MOF)	血氧饱和度 (SO ₂)
胎牛血清 (FBS)	一氧化氮 (NO)	转化生长因子 (TGF)
血红蛋白 (Hb)	一氧化氮合酶 (NOS)	肿瘤坏死因子 (TNF)

注:缩写按英文首字母排序

本刊编辑部