

胰岛素治疗烧伤后肌肉蛋白高代谢研究进展

黄国锋 马兵 夏照帆

1921 年 Banting 等首次发现胰岛素并将其应用于糖尿病治疗,成为糖尿病治疗的里程碑。随后胰岛素治疗作为一项重要策略,成为各个医学领域广泛研究的热点。机体严重烧伤后普遍存在胰岛素抵抗,致使肌肉、脂肪等组织对葡萄糖的清除能力下降,引起高血糖和细胞饥饿,不但加重病程中的代谢紊乱、影响创面愈合,而且使感染和 MODS 的发生率增高^[1]。2001 年 van den Berghe 等^[2]通过临床研究证实,用胰岛素强化治疗控制外科危重患者高血糖症,可以显著降低其病死率。随后胰岛素强化治疗广泛应用于救治大面积烧伤患者,取得了良好疗效。随着对严重烧伤后肌肉蛋白代谢及胰岛素作用研究的不断深入,人们逐渐认识到胰岛素除可控制高血糖症外,还能有效促进肌肉蛋白合成。本文就此进行阐述。

1 严重烧伤后肌肉蛋白代谢障碍

1.1 肌肉蛋白代谢障碍及其对机体的影响

早期切痂、创面覆盖技术以及创面脓毒症治疗等方面的进展,降低了大面积烧伤患者的病死率,其住院时间缩短。但大面积烧伤救治仍有很多问题亟待解决,其一是烧伤后超高代谢反应^[3]。严重烧伤致使机体处于强烈的生理应激状态,这与皮肤解剖结构和生理功能受损,内分泌代谢紊乱,免疫功能改变,内毒素、IL-1、IL-6、TNF、花生四烯酸及其代谢产物、活性氧自由基等炎症介质大量释放有关。强烈的应激诱使机体处于超高代谢状态,蛋白分解丢失增加,瘦体质量下降,伴持续高血糖症^[4-7]。早期肌肉蛋白降解增加,有利于为肝脏和其他脏器组织提供糖异生和蛋白合成的原料,但长期效应是肌肉萎缩、全身营养不良、容易疲劳、下地行走较迟,反而导致烧伤患者康复缓慢^[8]。高代谢状态下肌肉蛋白分解代谢及蛋白丢失量,与患者体质量、烧伤程度、治疗时间和脓毒症发生与否有关;蛋白丢失与免疫

失调、脓毒症及 MODS 的易感性有关^[9]。临床研究统计提示,患者瘦体质量下降 10% ~ 15% 即会引起创面延迟愈合、感染率增加;下降 25% 时病死率大大增加^[10]。这种严重烧伤后高分解代谢状态持续时间长,不仅影响烧伤急性期,也影响到康复期。

1.2 肌肉蛋白代谢障碍的病理生理及防治策略

肌肉蛋白代谢主要以氨基酸的形式在肌细胞胞质中进行。氨基酸来源有 2 种:外源性摄入和胞内蛋白质降解。胞内蛋白质降解产生的氨基酸有 2 种用途:转运出肌细胞或在胞内重新合成蛋白质。有学者利用三池模型检测严重烧伤患者蛋白质合成、降解以及氨基酸转运情况,观察到肌肉蛋白质的合成和降解都增强,但分解速率超过合成速率,出现肌肉蛋白净丢失,降解产生的氨基酸直接转运出肌细胞,不能进行有效代偿合成^[11]。

烧伤后分解代谢与应激激素作用有关,同样与复杂的合成代谢调节密不可分。虽然目前循证医学支持的创面处理技术和护理水平大大提高,但早期肠内营养、早期切痂手术和封闭创面,以及包括在这些治疗基础上增加富含蛋白质的肠内或肠外营养,仍无法完全改善烧伤后高代谢状态^[12]。这种高代谢状态可持续至创面愈合后数月,若无充分有效的营养支持,将发生一系列并发症。减少肌肉蛋白丢失的措施包括:(1)增加氨基酸向肌细胞内的转运率;(2)利用蛋白质分解产生的氨基酸作为底物,刺激蛋白质合成;(3)抑制蛋白质降解。在高分解代谢状态下,即使增加外源性葡萄糖和氨基酸的摄入量,蛋白质分解速率也不会降低,分解代谢速率超过合成代谢时,减少氨基酸向外转运在生理上不具备可行性。因此除加强营养供给外,近年来研究焦点越来越多地转向探索并修饰其病理生理过程,如胰岛素、生长激素等合成激素的应用^[13-14]。

2 胰岛素与肌肉蛋白代谢调节

2.1 胰岛素有效促进烧伤后肌肉蛋白合成

胰岛素有效促进肌肉蛋白合成已被许多基础和临床研究证实^[15-16]。通常人们通过监测某些肌细胞不转化也不合成的必需氨基酸,如苯丙氨酸、异亮

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.03.028

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院全军烧伤中心

通信作者:夏照帆, Email: xiazhaoan@hotmail.com, 电话: 021-

81873470

氨酸,根据其在血液中的出现率和消失率来估计肌肉蛋白合成和降解率。Sakurai 等^[11]先后给予严重烧伤患者单纯肠内营养治疗、肠内营养联合连续 7 d 的高剂量胰岛素治疗(2 项治疗的先后顺序按随机化方法确定),然后从股动脉和股静脉抽血检测标记的左旋苯丙氨酸,并取股外侧肌肉进行组织活检,对连续性数据包括消失率和出现率进行测量。结果显示:单纯肠内营养时肌肉蛋白代谢仍处于严重负氮平衡,而联合胰岛素治疗后蛋白质合成率增加 350%,从血液中转运进入细胞的氨基酸增加 6 倍,肌肉蛋白的降解率也明显降低。申传安等^[17]利用大耳白兔制作烫伤及脓毒症模型,给予胰岛素强化治疗,通过高效液相-荧光法检测伸趾长肌和尿内三甲氨基组氨酸的含量,观察到胰岛素可以降低严重烫伤或脓毒症大耳白兔骨骼肌蛋白的高降解。由此可见,外源性胰岛素能有效改善严重烧伤后肌肉蛋白分解代谢。

2.2 不同剂量胰岛素的作用存在差异

高剂量胰岛素主要通过提高蛋白合成所需氨基酸的胞内转运率来影响蛋白合成。此时除基础需要量外,人体每天大约额外需要 20.92 kJ 能量和葡萄糖来维持血糖正常,也大大增加了低血糖的发生率。Ferrando 等^[18]将 13 例烧伤总面积大于 60% TBSA 的患者分为 2 组,实验组按照 $2.6 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量给予外源性胰岛素,对照组则不给予胰岛素,一段时间后测量 2 组患者肌肉蛋白含量。结果表明:应用这样次高剂量的胰岛素治疗,可以提高大面积烧伤患者肌肉蛋白合成量,同时能最大限度地减少能量需求,即通过充分利用细胞内分解产生的氨基酸进行合成代谢;次高剂量,即更加安全的剂量的胰岛素,在促进肌肉蛋白合成方面的作用与高剂量胰岛素基本等同。另有研究显示,严重烧伤的儿童经过相似次高剂量的胰岛素治疗后,住院时间均缩短,瘦体质量下降状态得以改善^[19]。高剂量胰岛素可提高氨基酸向细胞内的转运率,利用这部分增多的氨基酸和细胞内蛋白分解产生的氨基酸作为底物,促进蛋白合成;而次高剂量胰岛素主要通过利用细胞内降解产生的氨基酸促进蛋白合成,改善蛋白合成机制的效率。另外以家兔为对象的研究证实,给予胰岛素的同时补充外源性氨基酸,可以促进家兔肌肉和皮肤的合成代谢^[20-21]。这一结论对严重烧伤患者而言意义重大,因为其康复往往由创面愈合速度决定。

目前临床上对于胰岛素应用方法仍存有争议。

研究显示,强化胰岛素治疗并不能提高危重患者总体生存率,反而增加低血糖的发生率;然而强化胰岛素治疗能有效减少各种并发症的发生^[22-23]。这对危重烧伤患者意义重大,由于其全身炎症反应和免疫功能低下,容易诱发各系统并发症,所以应在有效治疗原发病基础上进行强化胰岛素治疗,尽可能将血糖值控制在正常范围,并减小血糖值波动幅度,同时加强血糖监测以减少低血糖症发生。

2.3 胰岛素调控肌肉蛋白代谢的机制

胰岛素与细胞核内多种 DNA 转录启动子结合,调节数百种基因的转录与表达,包括抑制细胞内泛素-蛋白酶体激活途径^[24]。目前普遍认为,胰岛素通过使蛋白激酶 B 磷酸化,增加 mRNA 翻译,刺激蛋白质合成,这种效应是通过增强 mRNA 的表达率来实现的,并不改变 RNA 信息。而对 mRNA 的表达即蛋白质翻译的影响,是通过磷脂酰肌醇 3 激酶由 2 条不同途径激活的,其中哺乳动物西罗莫司(雷帕霉素)靶蛋白途径是胰岛素激活 4E-BP-1 磷酸化的主要途径。胰岛素引起真核起始因子 4E 水解,形成 mRNA 的帽状结构,后者正是蛋白质合成所必需的^[25]。胰岛素同样通过糖原合成酶 3 调节真核起始因子 2B 活化,从而允许真核起始因子 2 将鸟苷三磷酸和蛋氨酸 tRNA 连接到 40 S 核糖体亚单位,后者为每个蛋白质翻译所必需。胰岛素调节特定 mRNA 表达的机制仍未完全阐明,目前比较公认的是通过激活特定的 mRNA 连接蛋白,可能是激活分裂素激活蛋白通道,从而调节基因转录的开始^[26]。这些蛋白与染色体 DNA 上的胰岛素效应分子连接,激活目的基因的转录。

胰岛素抵抗是严重烧伤后高血糖症和蛋白高代谢的重要原因,与胰岛素的分泌功能障碍以及胰岛素受体敏感性降低相关,是胰岛素受体前、受体本身以及受体后信号转导多环节障碍的综合作用。有关胰岛素抵抗机制和防治策略的研究,缪玉兰等^[27]已做过系统阐述。

3 研究现状与展望

严重烧伤患者住院期间,应用某些合成代谢激素,包括胰岛素、生长激素、胰岛素样生长因子 I、雄激素和睾酮等,可有效减轻肌肉蛋白分解代谢^[14,28]。胰岛素价格低、不良反应少,且因严重烧(创)伤患者广泛存在高血糖症,胰岛素是较好的选择^[29-30]。相关研究已取得诸多进展,不足之处在于:(1)以基础研究为多,主要针对烧伤后早期效

应,缺少远期效果观察,而临床研究多为回顾性总结,缺乏前瞻性研究。(2)苯丙氨酸、亮氨酸等是检测蛋白代谢的良好指标,但不能直接反映肌肉蛋白代谢。消失率反映来源于血清氨基酸的蛋白质合成情况,出现率代表血清中蛋白质降解率。总蛋白质合成量,应该是消失率加上胞内降解产生的氨基酸直接合成蛋白量;总蛋白分解量,应该是出现率加上分解产生后直接用于蛋白质合成而未出现在血清中的氨基酸量,而细胞内的氨基酸循环利用往往难以检测^[26]。(3)胰岛素影响蛋白质代谢的分子水平作用机制以及胰岛素抵抗机制,有待进一步研究探讨。为保证胰岛素安全有效地应用于临床,仍需进行一系列基础和临床研究,尤其是大规模前瞻性临床研究,但首先需要解决临床观察指标有限、血糖水平多变性、缺乏无创血糖监测方法等难题。

参考文献

[1] 夏照帆. 严重烧伤后胰岛素抵抗及其防治的机制. 第二军医大学学报, 2004, 25(10): 1045-1048.

[2] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.

[3] Noordenbos J, Hansbrough JF, Gutmacher H, et al. Enteral nutritional support and wound excision and closure do not prevent postburn hypermetabolism as measured by continuous metabolic monitoring. J Trauma, 2001, 49(4): 667-671; discussion 671-672.

[4] Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. Crit Care Med, 2006, 34 Suppl 9: S239-244.

[5] Masters B, Wood F. Nutrition support in burns--is there consistency in practice? J Burn Care Res, 2008, 29(4): 561-571.

[6] Nguyen TT, Gilpin DA, Meyer NA, et al. Current treatment of severely burned patients. Ann Surg, 1996, 223(1): 14-25.

[7] Hart DW, Wolf SE, Mleak R, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. Surgery, 2000, 128(2): 312-319.

[8] Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, et al. Determinants of skeletal muscle catabolism after severe burn. Ann Surg, 2000, 232(4): 455-465.

[9] Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, et al. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(7): 3378-3384.

[10] Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr, 2008, 27(1): 5-15.

[11] Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. Ann Surg, 1995, 222(3): 283-294, 294-297.

[12] Holm C, Hörbrand F, Mayr M, et al. Acute hyperglycaemia fol-

lowing thermal injury: friend or foe? Resuscitation, 2004, 60(1): 71-77.

[13] Sheridan RL, Tompkins RG. What's new in burns and metabolism. J Am Coll Surg, 2004, 198(2): 243-263.

[14] Atiyeh BS, Gunn SW, Dibo SA. Metabolic implications of severe burn injuries and their management: a systematic review of the literature. World J Surg, 2008, 32(8): 1857-1869.

[15] 申传安, 柴家科, 姚咏明, 等. 胰岛素治疗对烫伤脓毒症骨髓肌蛋白高降解的影响. 中华创伤杂志, 2007, 23(1): 66-69.

[16] Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. Semin Perinatol, 2001, 25(6): 436-446.

[17] 申传安, 柴家科, 姚咏明, 等. 胰岛素强化治疗对烫伤脓毒症兔骨髓肌蛋白高降解的调节及其机制. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3): 139-142.

[18] Ferrando AA, Chinkes DL, Woly SE, et al. A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. Ann Surg, 1999, 229(1): 11-18.

[19] Thomas SJ, Morimoto K, Herndon DN, et al. The effect of prolonged euglycemic hyperinsulinemia on lean body mass after severe burn. Surgery, 2002, 132(2): 341-347.

[20] Zhang XJ, Chinkes DL, Wolf SE, et al. Insulin but not growth hormone stimulates protein anabolism in skin wound and muscle. Am J Physiol, 1999, 276(4 Pt 1): E712-720.

[21] Zhang XJ, Chinkes DL, Irtun O, et al. Anabolic action of insulin on skin wound protein is augmented by exogenous amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282(6): E1308-1315.

[22] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, 2008, 358(2): 125-139.

[23] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med, 2006, 354(5): 449-461.

[24] Rome S, Clément K, Rabasa-Lhoret R, et al. Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp. J Biol Chem, 2003, 278(20): 18063-18068.

[25] Tesseraud S, Métayer S, Duchêne S, et al. Regulation of protein metabolism by insulin: value of different approaches and animal models. Domest Anim Endocrinol, 2007, 33(2): 123-142.

[26] Pidcoke HF, Wade CE, Wolf SE. Insulin and the burned patient. Crit Care Med, 2007, 35 Suppl 9: S524-530.

[27] 缪玉兰, 夏照帆, 付晋凤. 严重烧伤后胰岛素抵抗的发生及防治进展. 中华烧伤杂志, 2008, 24(3): 234-238.

[28] Wolf SE. Nutrition and metabolism in burns: state of the science, 2007. J Burn Care Res, 2007, 28(4): 572-576.

[29] 谢晓繁, 贾赤宇. 胰岛素在烧伤创面愈合中的作用. 中华创伤杂志, 2006, 22(6): 475-477.

[30] 王朝霞, 王德昌, 霍然. 胰岛素在严重烧伤治疗中的应用进展. 中华烧伤杂志, 2008, 24(3): 239-240.

(收稿日期: 2009-12-04)

(本文编辑: 罗勤)

欢迎浏览《中华烧伤杂志》网站

http://www.zhsszz.org