

谷氨酰胺与烧创伤修复

汪仕良

谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 维护烧创伤机体的结构功能, 恢复内环境平衡的效应, 已获得广泛承认^[1]。Gln 增加应激时热休克蛋白 (HSP) 的表达; 保护缺血心肌, 恢复心排出量; 增加组织抗氧化剂——还原型谷胱甘肽的浓度, 减少促炎因子生成; 增强免疫功能, 减轻炎症反应; 维护肠粘膜结构功能, 减轻肠道移位; 逆转内毒素血症肝细胞线粒体 O₂ 耗量下降, 保护呼吸链、 β -氧化酶免受氧化损伤。

1962 年, 由温度提高 5~7℃ 以致果蝇幼虫唾液腺染色体膨松 (puff) 而发现 HSP。HSP 可保护烧创伤机体对抗休克、缺血-再灌注损伤、器官损害。实验室诱导 HSP 产生的条件多为热力、缺血、缺氧、自由基、细胞呼吸毒剂等, 这难以在临床实施。静脉注射 Gln 0.15~0.75 g/kg, 可提高大鼠多种器官 (心、肺、肝、肾、结肠) HSP72、HSP25 (相当于人 HSP27) 的表达, 注射后 1 h 即发生表达, 持续 72 h, 并显著减轻内毒素引起的器官损害, 降低脓毒性休克死亡率。Gln 使果蝇 Kc 细胞 HSP 增加 10 000 倍, 使单核细胞系 U937 增加 2.5 倍。Gln 增加 HSP 表达的机制可能为: (1) 增加 HSP 启动子活性, 使用 Gln 后 RNA 印迹显示 HSPmRNA 表达增加; (2) 增加 HSPmRNA 稳定性, 使翻译增加; (3) 减少 HSP 降解; (4) Gln 受体影响 HSP 表达^[1]。以上解释需进一步验证。

常温下观察急性缺血-再灌注损害后离体大鼠心脏, 分别灌注等量 Gln、谷氨酸、天冬氨酸, 结果仅用 Gln 者可完全恢复鼠心排出量, 防止心肌 ATP/ADP 比率下降, 提高心肌还原型谷胱甘肽 (GSH) 与氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 的比率。慢性稳定型心绞

痛患者口服单剂 Gln (80 mg/kg) 并运动 422 s, 结果 Gln 血浆浓度由 419 μ mol/L 提高至 649 μ mol/L, 心电图 ST 段下降 >1.0 mm 的开始时间推迟 38 s, 因而推论 Gln 对心肌缺血-再灌注损害可能有保护作用。其机制可能是: 机体摄入 Gln 后增加三羧酸循环 α -酮戊二酸盐而保存心肌高能磷酸盐, 使 ATP/ADP 比率增加, ATP 可加速清除 GSSG, 而 Gln 可增加 GSH 合成。GSH 与 GSSG 两者协同作用, 保护心肌对抗缺血-再灌注造成的氧自由基损害。脓毒症乳鼠肝细胞线粒体耗 O₂ 量显著下降, 应用 Gln 可逆转此现象, 而用 Gln、谷胱甘肽合成抑制剂则无此作用, 提示 Gln 是通过增加 GSH 水平而发挥效应。核因子 κ B (NF- κ B) 活化有赖于细胞内氧化还原电位, GSH 与 GSSG 是氧化还原电位中最重要调节者, NF- κ B 稳定有赖于抑制性蛋白 I κ B, I κ B 移除受控于氧化还原敏感激酶, 该酶活化时 I κ B 迅速磷酸化而被 26 S 蛋白酶体完全降解, I κ B 降解则 NF- κ B 活化并促使炎症细胞因子表达增加。简言之, 应用 Gln 可提高细胞内 GSH 而降低氧化还原敏感激酶活力, 抑制 NF- κ B 与 I κ B 解脱, 减少依赖 NF- κ B 炎症细胞因子的表达^[1]。

Gln 作为嘌呤、嘧啶前体, 缺乏时细胞周期停滞在 G₀ 至 G₁ 期。Gln 可刺激细胞合成代谢, 使细胞体积增加 10%~15%; 分解代谢可使细胞皱缩, 降低细胞内水含量, Gln 调节细胞容量的机制可能系激活细胞外信号调节激酶及 Jun 细胞核激酶 (JNK, 催化 c-Jun 的氨基末端激活结构域的磷酸化)。Gln 在肠道可分解为瓜氨酸, 瓜氨酸为精氨酸前体, 精氨酸为一氧化氮 (NO) 前体, NO 在调节应激时肝、肾、肠、心等血流量起重要作用。实验证实, 给与 Gln 6~7 d, 精氨酸水平可随 Gln 提高^[1]。

淋巴结、脾脏、胸腺、巨噬细胞、集合淋巴结等 Gln 酶活性高, 细胞对 Gln 的高分解是由于需要随时应付免疫攻击。T 细胞增殖、细胞表面活化标志 CD25、CD71、CD45RO 表达以及刺激 γ 干扰素分泌、活化淋巴因子激活性杀伤细胞 (LAK cell)、增加脾脏的天然杀伤细胞 (NK cell) 也需要 Gln。与快速增殖的淋巴细胞相比, 巨噬细胞是丧失分裂能力的终



金磊® 赛增®
JINTROPIN

本栏目由长春金赛药业
有限责任公司协办

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学西南医院全军烧伤研究所

末细胞,单核细胞的主要功能是吞噬、抗原提呈及生成细胞因子。Gln 可增加单核细胞分泌 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、TNF α ,刺激吞噬受调理的大肠杆菌,刺激抗原提呈,增加表面抗原表达^[1]。

Gln 可维护肠道完整性,加强细胞间紧密连接,可降低肠道通透性,减少血培养中肠粪球菌、革兰阴性菌阳性率,但葡萄球菌阳性率无甚变化。Gln 可增强肠道相关淋巴组织功能,促使伤后肠组织淋巴细胞计数及 S-IgA 恢复正常。Gln 酶主要存在于肝脏,Gln 合成酶主要存在于骨骼肌,并以骨骼肌为主释放 Gln,部分由肺组织释放进入肠道、血细胞、肝脏、肾脏。肝脏对 Gln 的代谢控制几乎全部通过改变 Gln 酶活力进行,低蛋白饮食、胰岛素可使 Gln 酶、Gln 合成酶活力下降,高蛋白饮食可增加 Gln 酶活力,但对 Gln 合成酶则无影响,糖皮质激素可增加上述两种酶的活力。用¹H 及³¹P 磁共振波谱检测,早期内毒素血症乳鼠的肝脏 Gln、葡萄糖、 β -羟丁酸水平明显降低,谷氨酸、丙氨酸、乳酸盐、ATP、ADP 无显著变化。在内毒素血症时,由于 Gln 酶活力增加而使肝脏 Gln 降低;乳鼠脓毒症肝脏酮体生成受抑,或由酮体衍化为乙酰辅酶 A 而进入三羧酸循环氧化,致使 β -羟丁酸降低;由于糖酵解增加以合成 ATP 导致肝脏葡萄糖下降。虽然内毒素血症乳鼠肝细胞线粒体的 O₂ 耗量下降,但与正常乳鼠比较, [¹⁴C] 软脂酸氧化释放¹⁴CO₂ 的结果两组间无明显差异。Gln 可逆转内毒素血症对线粒体 O₂ 耗量的抑制,使肝细胞线粒体 GSH 增加,进而保护呼吸链及 β -氧化的酶免受氧化损伤,促使 β -氧化,进一步增加软脂酸氧化^[1]。

西南医院全军烧伤研究所曾以 30% TBSA III 度烧伤的小型香猪为模型,对比观察供给 Gln (0.64 g · kg⁻¹ · d⁻¹) 与不给 Gln 的效应,结果证实补充 Gln 能明显改善肠道血流量,减轻肠道缺血-再灌注损害,维护肠道粘膜的结构功能,减少蛋白质分解,增强免疫功能^[2]。

以上大多系动物实验、细胞培养的观察结果,而临床观察的结果则颇不一致。严重烧创伤后一般均认为需要补充 Gln,不单是“补充”,而是“补缺”。补

充量也不一致,为 0.2 ~ 0.6 g · kg⁻¹ · d⁻¹,通常成人补充 Gln 量为 20 ~ 30 g/d,持续 2 周左右(至少 5 ~ 7 d),不论肠内或肠外补充均无毒副作用。有作者认为,肠外输注丙氨酰 Gln、甘氨酰 Gln 较肠内应用更有效,但也有学者指出肠内补充对伤后肠道修复更为有利,大多数人认为肠内、外补充均有一定疗效。伤后应用 Gln 是否能降低感染并发症、死亡率及缩短住院时间,由于伤病种类、严重程度不一,观察病例数量不多,观察时相、时间不同,难以得出一致结论,但有报道认为,Gln 可明显降低患者伤后 6 个月的死亡率。应用 Gln 后是否能改善患者肠道通透性(乳果糖/尿甘露醇比值)、肠道移位,意见也不一致;但 Gln 能加强患者免疫功能,这点看法几乎是一致的。

彭曦等^[3]曾对成人烧伤面积 30% ~ 60% TBSA (III 度 10% ~ 40%) 进行随机对照的 双盲研究,将 39 例患者分为对照组 (19 例)、Gln 组 (20 例,服用 Gln 颗粒剂 30 g/d × 7 d)。结果 Gln 组患者的血浆 Gln 由 401.34 μ mol/L 升高至 578.58 μ mol/L (P < 0.01),血浆内毒素由 0.27 EU/ml 降至 0.21 EU/ml (P < 0.01),尿乳果糖/甘露醇的比值也从 0.232 ± 0.132 下降至 0.116 ± 0.073 (P < 0.01)。

综上所述,Gln 的疗效应该肯定,但其疗效有一定局限性。有学者提倡 Gln 与亚麻酸(ω_3)、精氨酸、核苷酸联合应用,还有人认为单独使用 Gln 并不能改善蛋白质合成,只有 Gln 与生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-I(IGF-I)联合应用才能增加蛋白质合成,且不加剧严重伤后 Gln 的耗竭。这些均有待进一步临床验证。

参 考 文 献

- 1 Hardy G. Fouth Oxford Glutamine Workshop. Nutrition, 2002, 18: 1 - 724.
- 2 余斌,汪仕良,黎鳌,等. 谷氨酰胺在烧伤早期肠道营养中作用机制及其效果研究. 第三军医大学学报, 1994, 16: 22.
- 3 彭曦,尤忠义,王凤君,等. 谷氨酰胺颗粒剂对严重烧伤患者的疗效及安全性分析. 中国药房, 2001, 12: 358 - 359.

(收稿日期:2003-07-02)

(本文编辑:王旭)

· 消息 ·

《中华现代中西医杂志》《中华现代临床医学杂志》征稿通知

《中华现代中西医杂志》、《中华现代临床医学杂志》是综合性、国际性医学学术期刊。具有 ISSN/CN 标准刊号,被收入国内多种学术期刊光盘版。面向医、药、护、管、卫等专业的科研、教学、临床工作者。本系列刊物发表周期短。在本系列杂志上刊登论文者可获得继续再教育学分。栏目设有:专家论坛、论著、综述、临床医学、中西医结合、中医中药、药物研究、特检、护理、预防医学、医院管理等。来稿免收审稿费。地址:北京 100039-40 信箱杂志编辑部收,电话:010-88285910,邮编:100039,电子信箱:YXZZ@sohu.com。