

· 精氨酸与烧伤 ·

增加精氨酸摄入量对烧伤患者
血浆氨基酸谱的影响

陆树良 葛奎 谢挺 金曙雯 史济湘

【摘要】 目的 观察摄入大剂量精氨酸对烧伤患者血浆氨基酸谱的影响。方法 10 例烧伤患者随机分为烧伤试验组和烧伤对照组(各 5 例),前者给予占总热量 2% 的盐酸精氨酸静脉注射液,后者给予占总热量 2% 的 14 复合氨基酸静脉注射液。两组患者其他营养成分的摄入量均相同。营养方案自伤后第 3 天起执行,给予总量的 1/4;伤后 4、5 d 给予总量的 1/2;伤后 6~21 d 给予全量。在两组患者伤后 3 d(方案实施前)及 7、14、21、28 d 清晨取其静脉血标本,检测血浆氨基酸谱水平。以 10 名健康志愿献血者的血浆氨基酸谱水平作为正常参考值。结果 伤后 3 d,两组患者血浆瓜氨酸水平显著低于正常参考值($P < 0.05$),而鸟氨酸和精氨酸水平与正常参考值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。烧伤对照组伤后 3 d 后精氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸水平呈现下降趋势。而烧伤试验组伤后 14、21、28 d 血浆精氨酸水平分别为(280 ± 121)、(223 ± 106)、(110 ± 44) $\mu\text{mol/L}$,与同期烧伤对照组(124 ± 21)、(59 ± 15)、(50 ± 26) $\mu\text{mol/L}$ 相比明显偏高;伤后 21 d 瓜氨酸和鸟氨酸水平分别为(30 ± 5)、(162 ± 44) $\mu\text{mol/L}$,明显高于同期烧伤对照组(8 ± 7)、(66 ± 4) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$ 或 0.01)。两组患者伤后血浆其他氨基酸水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 机体烧伤后血浆瓜氨酸转化为精氨酸的过程加速。增加外源性精氨酸摄入量可显著提高血浆精氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸水平,但对其他氨基酸水平无明显影响,这一药理作用可能是通过加速鸟氨酸循环实现的。

【关键词】 烧伤; 精氨酸; 氨基酸类

Influence of L-arginine supplementation on the plasma amino acid spectrum in burn patients LU Shu-liang, GE Kui, XIE Ting, JIN Shu-wen, SHI Ji-xiang. Shanghai Burn Institute, Rui Jin Hospital Affiliated to Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, P. R. China

Corresponding author: LU Shu-liang, Email: sllu@public8.sta.net.cn, Tel: 021-64675394

【Abstract】 Objective To explore the influence of L-arginine supplementation on the plasma amino acid spectrum in burn patients. Methods Ten burn patients were randomly divided into burn control ($n = 5$, with compound 14 amino acid injection accounting for 2% of the total caloric value), and experimental ($n = 5$, with intravenous injection of L-arginine which accounted for 2% of total caloric value) groups. The intake of other nutrients for these two groups of patients was the same. The nutrient regimen was begun on the 3 PBD, with one quarter of the daily supply. On 4 and 5 PBD, one half of the daily supply was given, and from 6 to 21 PBD full supplementation was given. Venous blood samples were collected on 3, 7, 14, 21 and 28 PBD for the determination of plasma levels of amino acids. Ten normal volunteers served as normal control. Results The plasma level of citrulline in both groups was significantly lower than normal value ($P < 0.05$) on 3 PBD before L-arginine supplementation. There was no obvious difference in plasma levels of ornithine and arginine in the two groups on 3 PBD compared with normal value ($P > 0.05$). The plasma level of ornithine, citrulline and arginine in burn control group declined on 3 PBD. The plasma level of arginine in experimental group on 14, 21 and 28 PBD were $280 \pm 121 \mu\text{mol/L}$, $223 \pm 106 \mu\text{mol/L}$ and $110 \pm 44 \mu\text{mol/L}$, respectively, which were significantly higher than those in burn control group ($124 \pm 21 \mu\text{mol/L}$, $59 \pm 15 \mu\text{mol/L}$, $50 \pm 26 \mu\text{mol/L}$). The plasma level of ornithine ($30 \pm 5 \mu\text{mol/L}$) and citrulline ($162 \pm 44 \mu\text{mol/L}$) on 21 PBD in experimental group were markedly higher than those in burn control group ($8 \pm 7 \mu\text{mol/L}$, $66 \pm 4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$ or 0.01). There was no difference in the plasma levels of other amino acids at all postburn time points between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion The production process of L-arginine from citrulline was accelerated after burns. The plasma levels of L-arginine, ornithine and citrulline were increased markedly after L-arginine supplementation, while that of other amino acids was not influenced. The pharmacological effects of L-arginine may be related to the promotion of ornithine cycle.

【Key words】 Burns; Arginine; Amino acids

基金项目:国家重点基础研究发展规划资助项目(G1999054205)

作者单位:200025 上海,第二医科大学瑞金医院烧伤科

通信(讯)作者:陆树良,Email: sllu@public8.sta.net.cn, 电话:

021-64675394

众多资料表明,精氨酸作为一种条件必需氨基酸,对改善烧(创)伤后的免疫功能低下、增加蛋白质合成量、促进创面愈合等具有积极的作用^[1,2]。机体烧伤后血浆精氨酸含量明显低下,提示只有补

充外源性精氨酸才能满足创伤修复的需要^[2-4]。有文献推荐,烧(创)伤后应每天摄入 25 g 或占总热量 2% 的精氨酸^[5]。然而,摄入如此剂量的精氨酸后其在体内的流向如何? 将会对机体氨基酸代谢以及氨基酸谱产生怎样的影响? 目前尚不清楚,为此笔者进行了下述研究。

资料与方法

一、临床资料

选择笔者单位收治的 10 例烧伤患者,按可比性原则分为烧伤试验组和烧伤对照组各 5 例,男:女均为 4:1。烧伤试验组(28 ± 11)岁,烧伤总面积(44 ± 19)%,其中Ⅲ度(15 ± 20)% TBSA;烧伤对照组(31 ± 7)岁,烧伤总面积、Ⅲ度面积各为(45 ± 12)%(13 ± 16)% TBSA。两组患者一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 营养方案:两组患者每日所需热量按 Curreri 公式^[6]并结合笔者单位的营养常规计算,营养摄入通过静脉注射和口服两条途径完成。烧伤试验组患者给予占总热量 2% 的盐酸精氨酸静脉注射液[上海第一生化药业公司第一制药厂,沪卫药准字(1995)第 001009 号],烧伤对照组给予占总热量 2% 的 14 复合氨基酸静脉注射液[上海长征制药厂,沪卫药准字(1995)第 023018 号]。两组患者其他营养成分(口服)的摄入量均相同,其中蛋白质占总热量的 20%、脂肪占 15%、碳水化合物占 63%。营养方案自伤后第 3 天起施行,给予总量的 1/4;伤后 4、5 d 均给予总量的 1/2;6 ~ 21 d 给予全量。

2. 实际营养摄入量:在具体治疗过程中,由静脉补充的营养成分量均能按计划完成,而经口服途径补充的营养成分因患者的食欲和食量等因素,有时不能完成计划量。两组患者每天的实际营养摄入量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者几种营养成分的每日实际摄入量(kJ, $\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Calories Intaken Actually of Burn Patients (kJ, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	蛋白质	脂肪	碳水化合物	总摄入量
烧伤试验组	5	3 206	2 525	8 067	13 798
		± 798	± 552	± 2 090	± 3 327
烧伤对照组	5	3 252	2 608	7 829	13 694
		± 1 179	± 372	± 3 173	± 4 314

三、血标本的采集与检测

1. 血标本采集与处理:于两组患者伤后 3、7、14、21、28 d 清晨 6:00 抽取静脉血 10 ml(伤后 3 d 晨抽血时尚未实施营养方案),注入肝素抗凝管内,

4 ℃,离心半径 18 cm,3 600 r/min 离心 15 min,获血浆。取血浆 1 ml,加磺基水杨酸充分混匀,调整 pH 值为 2.0,置 4 ℃ 2 h。4 ℃,离心半径 18 cm,3 000 r/min 离心 30 min。取上清液,-70 ℃ 保存待测。

2. 患者血浆氨基酸谱含量的测定:采用瑞典 LKB 公司 LKB4400 型氨基酸分析仪检测。

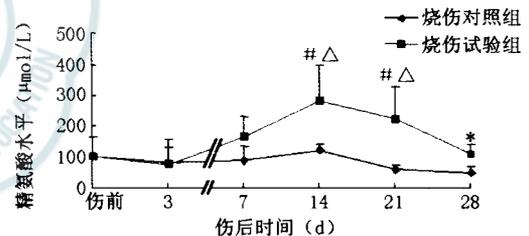
3. 血浆氨基酸谱正常参考值的测定:选 10 名健康志愿献血者,年龄(30 ± 5)岁,同上抽取静脉血并检测其血浆氨基酸谱含量,以之作为正常参考值。

四、统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SAS 统计软件作 t 检验。

结果

1. 血浆精氨酸水平的动态变化:与正常参考值比较,两组患者伤后 3 d 血浆精氨酸水平均下降,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。此后烧伤试验组患者血浆精氨酸水平逐渐上升,伤后 14 d 达峰值,随后有所下降,但仍高于烧伤对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。见图 1。

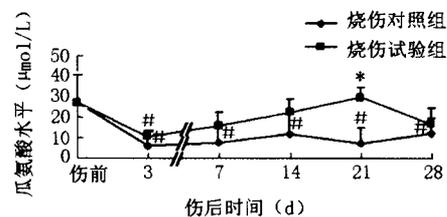


注:与烧伤对照组比较,* $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与伤前(正常参考值)比较,△ $P < 0.05$

图 1 两组烧伤患者血浆精氨酸水平的动态变化

Fig 1 Dynamic changes in plasma level of arginine in both groups

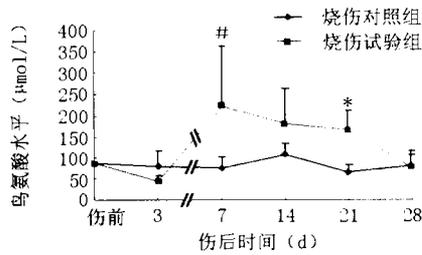
2. 血浆鸟氨酸、瓜氨酸水平的动态变化:与正常参考值比较,烧伤对照组患者伤后各时相点血浆瓜氨酸水平迅速下降($P < 0.05$);其鸟氨酸水平却无明显变化($P > 0.05$)。烧伤试验组伤后 3 d 后瓜氨酸、鸟氨酸水平逐渐上升,伤后 21 d 明显高于烧伤对照组($P < 0.05$ 或 0.01),伤后 28 d 又降至接近烧伤对照组的水平($P > 0.05$)。见图 2、3。



注:与烧伤对照组比较,* $P < 0.01$;与伤前(正常参考值)比较,# $P < 0.05$

图 2 两组烧伤患者血浆瓜氨酸水平的动态变化

Fig 2 Dynamic changes in plasma level of citrulline in both groups



注:与烧伤对照组比较, * $P < 0.05$; 与伤前(正常参考值)比较, # $P < 0.05$

图 3 两组烧伤患者血浆鸟氨酸水平的动态变化

Fig 3 Dynamic changes in plasma level of ornithine in both groups

3. 血浆其他氨基酸水平的动态变化: 伤后 3 ~ 28 d, 烧伤试验组与烧伤对照组患者血浆中的其他氨基酸水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

人体内的精氨酸主要来源于食物及由机体自身合成。由于从小肠吸收的瓜氨酸不能被肝脏吸收利用, 而是被肝外组织用于合成精氨酸, 因此瓜氨酸也是精氨酸的一个重要来源^[7]。近年研究显示, 精氨酸的分解通路有多条, 其一为精氨酸酶途径, 可合成尿素、鸟氨酸、脯氨酸、多胺、谷氨酸和谷氨酸盐等^[1]; 另一条通路由精氨酸/氨基乙酸转氨酶催化, 形成肌酸和鸟氨酸, 后者也可形成瓜氨酸^[1]; 其三, 一氧化氮合酶可促进精氨酸生成一氧化氮和瓜氨酸^[8]; 此外, 精氨酸脱羧酶能促进精氨酸合成胍丁胺等^[8]。

本研究结果显示, 伤后 3 d 清晨营养方案执行前, 两组患者血浆中各种氨基酸水平差异均无统计

表 2 两组烧伤患者血浆其他氨基酸水平的比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the plasma level of other amino acid in the two groups ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	正常参考值	伤后时间(d)				
			3	7	14	21	28
烧伤对照组							
	5						
天冬氨酸 + 天冬酰胺		103 ± 41	116 ± 31	81 ± 45	96 ± 16	105 ± 39	86 ± 50
苏氨酸		85 ± 40	98 ± 31	92 ± 36	98 ± 30	83 ± 26	55 ± 29
丝氨酸		102 ± 40	91 ± 37	92 ± 28	104 ± 19	94 ± 23	83 ± 26
谷氨酸 + 谷氨酰胺		314 ± 133	271 ± 65	320 ± 37	360 ± 44	304 ± 86	314 ± 92
脯氨酸		135 ± 55	136 ± 101	163 ± 85	211 ± 60	105 ± 42	106 ± 52
甘氨酸		168 ± 59	187 ± 103	185 ± 106	254 ± 86	170 ± 70	218 ± 100
丙氨酸		220 ± 73	315 ± 58	266 ± 62	344 ± 49	286 ± 124	245 ± 90
缬氨酸		180 ± 74	203 ± 54	229 ± 76	265 ± 29	219 ± 72	198 ± 57
半胱氨酸		37 ± 20	29 ± 11	34 ± 8	33 ± 9	40 ± 12	37 ± 12
蛋氨酸		20 ± 6	45 ± 30	39 ± 21	42 ± 10	25 ± 9	17 ± 7
异亮氨酸		58 ± 25	62 ± 42	85 ± 46	111 ± 38	84 ± 32	66 ± 30
亮氨酸		98 ± 40	141 ± 43	152 ± 65	162 ± 40	159 ± 49	114 ± 23
酪氨酸		45 ± 15	61 ± 24	65 ± 9	63 ± 16	61 ± 8	58 ± 20
苯丙氨酸		48 ± 18	88 ± 22	97 ± 28	96 ± 24	80 ± 20	69 ± 23
赖氨酸		194 ± 105	136 ± 90	181 ± 74	221 ± 34	143 ± 35	151 ± 26
组氨酸		78 ± 34	54 ± 17	41 ± 13	53 ± 12	42 ± 12	45 ± 13
烧伤试验组							
	5						
天冬氨酸 + 天冬酰胺		103 ± 41	108 ± 52	115 ± 51	92 ± 39	101 ± 63	75 ± 32
苏氨酸		85 ± 40	98 ± 50	98 ± 32	107 ± 25	96 ± 26	99 ± 44
丝氨酸		102 ± 40	81 ± 34	93 ± 34	116 ± 31	103 ± 24	110 ± 39
谷氨酸 + 谷氨酰胺		314 ± 133	275 ± 38	248 ± 125	344 ± 52	338 ± 24	334 ± 87
脯氨酸		135 ± 55	79 ± 25	137 ± 58	193 ± 81	165 ± 61	113 ± 40
甘氨酸		168 ± 59	146 ± 47	166 ± 44	237 ± 67	201 ± 38	207 ± 52
丙氨酸		220 ± 73	285 ± 123	271 ± 85	314 ± 60	290 ± 48	237 ± 102
缬氨酸		180 ± 74	144 ± 26	252 ± 24	255 ± 72	265 ± 45	214 ± 56
半胱氨酸		37 ± 20	36 ± 10	33 ± 12	34 ± 11	32 ± 11	43 ± 19
蛋氨酸		20 ± 6	26 ± 24	39 ± 22	44 ± 22	42 ± 11	28 ± 15
异亮氨酸		58 ± 25	33 ± 12	72 ± 16	90 ± 58	84 ± 18	74 ± 27
亮氨酸		98 ± 40	97 ± 19	157 ± 23	158 ± 15	149 ± 42	127 ± 48
酪氨酸		45 ± 15	63 ± 31	72 ± 30	75 ± 8	69 ± 25	68 ± 30
苯丙氨酸		48 ± 18	99 ± 14	105 ± 26	103 ± 31	94 ± 27	72 ± 13
赖氨酸		194 ± 105	142 ± 57	177 ± 15	236 ± 60	204 ± 48	197 ± 34
组氨酸		78 ± 34	70 ± 13	64 ± 15	58 ± 18	56 ± 23	59 ± 32

学意义 ($P > 0.05$), 说明两组患者的试验条件相似, 具有可比性。自营养方案执行后, 烧伤试验组患者血浆精氨酸水平立即呈上升趋势, 在伤后 14、21 d 明显高于烧伤对照组 ($P < 0.01$); 伤后 28 d 由于营养方案已终止, 尽管与烧伤对照组比较精氨酸水平仍偏高 ($P < 0.05$), 但较前期有较大幅度下降。这表明摄入外源性精氨酸确实可提高机体精氨酸水平, 而且需要持续摄入才能维持这一水平。

值得注意的是, 烧伤对照组患者伤后各时相点血浆精氨酸水平虽然呈下降趋势, 但与正常参考值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而瓜氨酸水平呈现大幅度下降 ($P < 0.05$)。表明机体烧伤后瓜氨酸合成精氨酸的途径被激活, 瓜氨酸分解加速, 精氨酸合成量增加, 从而部分代偿了精氨酸的分解。烧伤试验组患者伤后 7~28 d 瓜氨酸水平与正常参考值比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而与烧伤对照组相比伤后 21 d 时明显偏高 ($P < 0.01$)。表明增加外源性精氨酸摄入量后, 可减缓瓜氨酸的转化利用, 从而迅速提高血浆瓜氨酸水平。因此进一步推测增加外源性瓜氨酸摄入量也可有效提高血浆精氨酸水平, 事实是否如此有待研究证实。

本研究还表明, 增加外源性精氨酸摄入量可迅速提升血浆鸟氨酸水平。在整个研究过程中, 两组患者的血浆氨基酸谱除了上述 3 种氨基酸外, 其他氨基酸水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 由此推测增加精氨酸摄入量所带来的各种有益作用可能是通过鸟氨酸途径实现的。研究表明: 鸟氨酸不仅参与肝脏尿素合成, 而且是腐胺等多胺类物质合成的直接前体^[1]。多胺是多阳离子化合物, 可通过与 RNA、DNA、蛋白质、阴离子结合, 调节基因表达、信号转导、离子通道功能、DNA 和蛋白质合成、细胞凋亡等^[8], 对细胞增殖和分化以及功能维持具有重要

意义; 作为抗氧化剂, 多胺还可保护细胞免受氧化损伤^[9]。

总之, 机体烧伤后, 通过激活瓜氨酸向精氨酸转化以维持血浆精氨酸水平; 增加外源性精氨酸摄入量可减缓瓜氨酸的分解转化, 提高血浆瓜氨酸水平, 改善烧伤患者精氨酸不足的状况。而精氨酸/鸟氨酸途径是烧伤情况下体内精氨酸的主要流出通道, 增加外源性精氨酸摄入量可显著提高血浆鸟氨酸水平, 而对除鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸以外的血浆其他氨基酸水平无显著影响。由此推测, 增加精氨酸摄入量的药理作用主要是通过加速鸟氨酸循环这一途径实现的, 摄入大剂量精氨酸对血浆氨基酸谱的影响不大。

参 考 文 献

- 1 Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE, et al. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacoth*, 2002, 56:427-438.
- 2 Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*, 1998, 336:1-17.
- 3 Ochoa JB, Bernard AC, Mistry SK, et al. Trauma increases extrahepatic arginase activity. *Surgery*, 2000, 127:419-426.
- 4 Yu YM, Ryan CM, Castillo L, et al. Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: increased rate of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280:509-517.
- 5 陆树良, 金曙雯, 张剑, 等. 烫伤后胃肠道营养支持中强化特殊营养素的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2003, 19:197-201.
- 6 Curreri PW, Richmond D, Marvin J, et al. Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc*, 1994, 65:415-417.
- 7 Castillo L, Beaumier L, Ajami AM, et al. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from [15N] arginine-to-[15N] citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:11460-11465.
- 8 Morris SM. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22:87-105.
- 9 Igarashi K, Kashiwagi K. Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271:559-564.

(收稿日期: 2005-04-05)

(本文编辑: 罗 勤)

· 消息 ·

2006 年第四届全国烧伤救治专题研讨会征文通知

中华医学会烧伤外科学分会、中华烧伤杂志编辑委员会拟定于 2006 年 6 月上旬, 在江苏省昆山市召开“烧伤救治新进展”专题研讨会, 探讨烧伤救治领域的相关问题。内容包括新理念(研究)、新措施、新技术。

征文要求: (1) 未曾公开发表的论文全文 1 份及 300 字左右的中文摘要 2 份。(2) 撰写顺序: 文题、作者单位、邮编、姓名、摘要、正文。(3) 稿件用 A4 纸打印, 加盖单位公章并附寄 Word 格式软盘, 或采用 Email 投稿。请在稿件首页左上角及信封的左下角(或在 Email“主题”一栏中)注明“会议征文”字样。

截稿日期: 2006 年 3 月 15 日。来稿请寄: 重庆市沙坪坝区西南医院中华烧伤杂志编辑部, 邮编: 400038。电话: 023-68754670、65460398。Email: cmashz@mail.tmmu.com.cn, 联系人: 付佑梅。