

· 烧伤后脏器损害 ·

卡巴胆碱对烧创伤后肠道功能障碍影响的研究



曹卫红 柴家科 胡森 杨红明 孙天骏 邹晓防 盛志勇

【摘要】 目的 观察肠道内给予卡巴胆碱对兔肠部分缺血再灌注(I/R)损伤及重度烧伤患者肠道功能障碍的影响。方法 将 50 只大白兔制成肠部分 I/R 损伤模型后,随机分为肠部分 I/R 损伤组(25 只)、卡巴胆碱组[25 只,于肠系膜上动脉(SMA)阻断后 1 h 肠内注入 3 g/L 卡巴胆碱(3 μg/kg)];另取 25 只设为假手术组,仅分离 SMA,不阻断;取 5 只作为正常对照组,不致伤,处死后留取标本待测。检测兔 SMA 阻断前后及肠道内给予卡巴胆碱后肠黏膜的血流量。各致伤组均在处理后 2、4、6、8、24、48、72 h 留取静脉血测定其血浆二胺氧化酶(DAO)活性及 D-乳酸和 D-木糖含量。并行葡聚糖蓝排出实验,以检测胃肠道吸收功能。同时选择大面积烧伤[烧伤总面积(84 ± 12)% TBSA]患者 8 例,在患者肠鸣音 < 2 次/min 或腹胀明显时,口服 1 g/L 卡巴胆碱(15 μg/kg),观察给药后每分钟肠鸣音次数及腹胀情况。结果 SMA 阻断后肠部分 I/R 损伤组肠黏膜血流量为(48 ± 6)PU,较正常对照组[(102 ± 5)PU]明显减少,而肠道内注入卡巴胆碱后 1 h 血流量增至(77 ± 3)PU。肠缺血后肠部分 I/R 损伤组血浆 DAO 活性及 D-乳酸含量开始升高,处理后 24 h 达峰值[(4.63 ± 0.27)U/ml、(7.9 ± 2.4)mg/L],以后逐渐下降,但仍高于正常对照组[(0.89 ± 0.14)U/ml、(2.0 ± 1.1)mg/L, P < 0.05]。卡巴胆碱组的变化基本同肠部分 I/R 损伤组,但变化幅度较小;而假手术组则无明显变化(P > 0.05)。在给予 D-木糖后 2 h,肠部分 I/R 损伤组血浆 D-木糖含量显著降低,但处理后 6 h 肠部分 I/R 损伤组及卡巴胆碱组明显升高,以后逐渐下降;假手术组略有波动。SMA 处理后 2 h 肠部分 I/R 损伤组葡聚糖蓝未见排出,处理后 6 h 其运动距离逐渐增加,但处理后 24 h 其运动距离仍明显短于正常值(P < 0.05),48 ~ 72 h 基本恢复正常;卡巴胆碱组注入葡聚糖蓝后即可见其排出,其运动距离明显增加,处理后 6 h 达峰值(43 ± 6)cm,以后逐渐缩短接近正常(28 ± 3)cm。给药前患者肠鸣音较弱(1.6 ± 1.1)次/min,给药后 10 min 明显增强为(6.9 ± 1.7)次/min,30 min 时为(8.3 ± 2.4)次/min,给药后 1 h 患者肠鸣音仍较活跃,为(6.1 ± 1.3)次/min。给药后 2 h 患者腹胀明显减轻,其中有 6 例患者开始排便。结论 肠内给予卡巴胆碱可增加兔肠黏膜血流量,改善其肠道运动、吸收、屏障功能;大面积烧伤患者口服卡巴胆碱,可改善其肠道功能障碍。

【关键词】 烧伤; 肠; 卡巴胆碱; 功能障碍

Influence of carbachol on intestinal dysfunction after traumatic or burn injury CAO Wei-hong, CHAI Jia-ke, HU Sen, YANG Hong-ming, SUN Tian-jun, ZOU Xiao-fang, SHENG Zhi-yong. Burn institute, 1st Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Beijing 100037, P. R. China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of enteral administration of carbachol on the intestinal dysfunction of both severely burn patients and rabbits with partial intestinal ischemia/reperfusion (I/R) injury. Methods Seventy-five white rabbits were inflicted with I/R injury and randomized into intestinal I/R(I, n = 25), carbachol [C, n = 25, with 3g/L carbachol (3mg/kg) injection into duodenum 1 h after SMA occlusion] and sham operation(SO, n = 25, with SMA isolation but no occlusion) groups, and 5 other as normal controls. The blood flow of intestinal mucosa was detected before and after SMA occlusion or admission of carbachol. Changes in diamine oxidase(DAO), D-lactate, xylopyranose absorption, blue dextran discharging time were measured at 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 h after SMA occlusion. In addition, eight severe burn patients with TBSA of 84 ± 12% were enrolled in the study, and carbachol (15 μg/kg) was administered to patients when abdominal distension or bowel sound was lower than 2 times/min, then the number of abdominal distension and bowel sounds per minute were observed. Results The blood flow in intestinal mucosa of rabbits without SMA occlusion was (102 ± 5)PU, reduced to (48 ± 6)PU after SMA occlusion, and increased to (77 ± 3)PU after injection of carbachol. The plasma DAO activity and D-lactic acid content in I group began to increase 4 hours after SMA occlusion, and they reached the peak 24 hours after SMA occlusion (4.63 ± 0.27U/ml, 7.9 ± 2.4mg/L), after that they decreased gradually, but still higher than

作者单位: 100037 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

the normal value ($0.89 \pm 0.14 \text{ U/ml}$, $2.0 \pm 1.1 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$). In carbachol group, data showed the same trends as that in intestine I/R group with lower values, while no obvious changes were in sham operation group ($P > 0.05$). The content of D-lactic decreased dramatically 2 hours after D-lactic administration in both I and C groups, increased 6 hours after SMA occlusion, then decreased gradually, but it in C group was always higher than normal values, and little fluctuation was in sham operation group. There was no blue dextran discharge 2 hours after SMA occlusion. The discharging distance increased 6 hours later, but it was obviously shorter than the normal value 24 hrs after operation ($P < 0.05$), then it returned to normal 48 to 72 hrs after operation. In the C group, blue dextran discharge was found immediately after its injection, with obvious increase in the discharging distance to peak value ($43 \pm 6 \text{ cm}$) 6 hours after injury, and returning to normal ($28 \pm 3 \text{ cm}$) gradually. In severe burned patients, the bowel sounds was (1.6 ± 1.1) per minutes before carbachol administration, then increased dramatically to (6.9 ± 1.7) per minutes 10 mins after administration, reached to a higher level 30 minutes after administration (8.3 ± 2.4) times/min, and it maintained to (6.1 ± 1.3) times/min 1 hour after administration. Abdominal distension was ameliorated 2 hours after carbachol administration, six patients were able to defecate. **Conclusion** Enteral administration of Carbachol can increase the blood flow of intestine mucosa, help to improve the movement, absorption and barrier functions of intestine, and ameliorate intestinal dysfunction in patients with severe burns.

【Key words】 Burns; Intestines; Carbachol; Dysfunction

严重烧(创)伤后所致的肠道功能障碍是临床常见的并发症,其发生机制与机体血容量减少及由此造成的缺血再灌注(ischemia and reperfusion, I/R)损伤有关^[1,2]。因此,伤后早期改善肠道血供和运动、吸收、屏障等功能是防治肠道 I/R 损伤的关键。卡巴胆碱是一种胆碱能受体激动剂,能同时兴奋 M 和 N 受体,可促进肠道蠕动、扩张血管、减轻肠道炎症反应,对 I/R 损伤下的肠道有明显保护作用^[3]。为此,笔者采用肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)不完全阻断的方法,在成功复制出符合临床实际情况的损伤模型基础上,采用卡巴胆碱对肠道 I/R 损伤行肠内给药,观察其对肠道 I/R 损伤及重度烧伤后肠道功能障碍的影响。

资料与方法

1. 动物来源及分组:雄性大白兔(北京大学医学部)80 只,体重(2.0 ± 0.3)kg。随机分为肠部分 I/R 损伤组(25 只)、卡巴胆碱组(25 只)、假手术组(25 只)、正常对照组(5 只)。肠部分 I/R 损伤模型^[4]:将大白兔用戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉、备皮、消毒后,开腹游离 SMA,用自制血流阻断器阻断 SMA 血流 50% (维持 4 h),复苏后关腹。卡巴胆碱组、假手术组模型制作同前,卡巴胆碱组在 SMA 阻断 1 h 后肠内注入 3 g/L 卡巴胆碱($3 \mu\text{g/kg}$)。假手术组仅分离 SMA,不阻断。各致伤组均在处理后 2、4、6、8、24、48、72 h 无菌开腹留取兔门静脉血待测。正常对照组不致伤,处死后留取标本待测。

2. 检测指标及方法:(1)用瑞典 Primed AB 公司 Periflux 4001 型多普勒血流探测仪检测各组兔肠黏膜的血流量。(2)用分光光度法^[5]检测兔二胺氧化

酶(DAO)活性。(3)Brandt 法^[6]检测 D-乳酸含量。(4)Eberts 法^[7]检测血浆 D-木糖含量。于取门静脉血前 2 h,将 50 g/L 木糖(0.5 g/kg)在距幽门 3~4 cm 处注入胃内,2 h 后收集血浆。(5)取门静脉血前 30 min,将 2 g/L 葡聚糖蓝(15 mg/kg)在距幽门上方 3 cm 处注入胃内,然后取兔贲门至回盲部肠组织,平铺后测量肠内葡聚糖蓝移动距离,以检测其吸收功能。

3. 临床观察:患者 8 例,其中男 6 例、女 2 例,年龄(25 ± 8)岁。烧伤总面积(84 ± 12)%,其中深 II 度(36 ± 8)%、III 度(49 ± 12)% TBSA。在患者肠鸣音 < 2 次/min、腹胀明显时,口服 1 g/L 卡巴胆碱溶液($15 \mu\text{g/kg}$)。测定给药后患者每分钟肠鸣音次数,持续 5 min,取均值。同时观察患者腹胀情况。

4. 统计学处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 STATA 4.0 统计软件行 *t* 检验和方差分析。

结 果

1. 肠黏膜血流量的变化:SMA 阻断后,肠部分 I/R 损伤组肠黏膜血流量为(48 ± 6)PU,较正常对照组(102 ± 5)PU 明显减少,而卡巴胆碱组注入卡巴胆碱后 1 h 血流量增加为(77 ± 3)PU。

2. 血浆 DAO 活性及 D-乳酸含量:肠缺血后肠部分 I/R 损伤组兔血浆 DAO 活性及 D-乳酸含量开始升高,处理后 24 h 达峰值 [$(4.63 \pm 0.27) \text{ U/ml}$ 、(7.9 ± 2.4)mg/L],以后逐渐下降,但仍高于正常对照组 [$(0.89 \pm 0.14) \text{ U/ml}$ 、(2.0 ± 1.1)mg/L, $P < 0.05$]。卡巴胆碱组的变化基本同肠部分 I/R 损伤组,但其变化幅度较小,而假手术组则无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组兔血浆 DAO 活性及 D-乳酸、D-木糖含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	正常值	处理后时间(h)						
		2	4	6	8	24	48	72
肠部分 I/R 损伤组								
DAO(U/ml)	0.89 ± 0.14	0.90 ± 0.16	1.38 ± 0.25	2.54 ± 0.81*	4.26 ± 0.91*#	4.63 ± 0.27**	3.43 ± 0.83**	2.09 ± 0.91**
D-乳酸(mg/L)	2.0 ± 1.1	2.4 ± 1.0	2.7 ± 1.3	4.8 ± 1.6*	5.6 ± 2.3**	7.9 ± 2.4**	5.9 ± 2.2**	4.0 ± 1.3*
D-木糖(mg/L)	43 ± 9	34 ± 13**	—	77 ± 27**	—	51 ± 13**	33 ± 8**	24 ± 6**
卡巴胆碱组								
DAO(U/ml)	0.89 ± 0.14	1.12 ± 0.56	1.46 ± 0.63	2.24 ± 0.85	2.54 ± 1.02	1.88 ± 0.47	1.81 ± 0.79	1.52 ± 0.45
D-乳酸(mg/L)	2.0 ± 1.1	2.4 ± 1.0	2.7 ± 1.4	4.6 ± 3.0	4.9 ± 1.8	5.6 ± 2.5	5.1 ± 2.2	3.4 ± 2.8
D-木糖(mg/L)	43 ± 9	48 ± 20	—	61 ± 8	—	54 ± 9	48 ± 13	47 ± 11
假手术组								
DAO(U/ml)	0.89 ± 0.14	0.94 ± 0.17	1.09 ± 0.32	0.96 ± 0.46	1.22 ± 0.44	1.44 ± 0.57	1.19 ± 0.65	1.03 ± 0.71
D-乳酸(mg/L)	2.0 ± 1.1	2.1 ± 1.2	2.2 ± 0.8	2.3 ± 1.9	2.1 ± 1.3	2.3 ± 1.5	2.5 ± 3.6	2.5 ± 0.9
D-木糖(mg/L)	43 ± 9	40 ± 10	—	41 ± 11	—	40 ± 11	43 ± 12	43 ± 11

注:各组样本数均为 35;“正常值”为正常对照组检测值;“—”表示未检测;与正常值比较,* P < 0.05;与卡巴胆碱组比较,# P < 0.05

3. 吸收功能:给予 D-木糖后 2 h,肠部分 I/R 损伤组兔血浆 D-木糖含量显著降低,处理后 6 h 该组及卡巴胆碱组明显升高,以后逐渐下降,但卡巴胆碱组始终高于正常对照组。假手术组略有波动。见表 1。

4. 运动功能:处理后 2 h 肠部分 I/R 损伤组兔未见葡聚糖蓝排出,处理后 6 h 其运动距离逐渐增加,但处理后 24 h 明显短于正常对照组 (P < 0.05),48 ~ 72 h 基本恢复正常。卡巴胆碱组注入葡聚糖蓝后即见其排出,其运动距离明显增加,处理后 6 h 达峰值 (43 ± 6) cm,以后逐渐缩短接近正常对照组。假手术组处理后 2 ~ 6 h 葡聚糖蓝排出距离略有缩短,24 ~ 72 h 接近正常对照组。见表 2。

表 2 各致伤组兔胃肠道葡聚糖蓝的运动距离 (cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	正常值	处理后时间(h)				
		2	6	24	48	72
肠部分 I/R 损伤组	28 ± 3	0*	33 ± 6**	3 ± 5**	28 ± 10	30 ± 5
卡巴胆碱组	28 ± 3	42 ± 8*	43 ± 6*	33 ± 4	28 ± 6	25 ± 8
假手术组	28 ± 3	17 ± 8*	14 ± 6*	27 ± 11	26 ± 7	28 ± 4

注:各组兔数均为 25 只;“正常值”为正常对照组检测值;与正常值比较,* P < 0.05;与卡巴胆碱组比较,# P < 0.05

5. 临床疗效:给药前患者肠鸣音较弱 [(1.6 ± 1.1)次/min],给药后 10 min 明显增强为 (6.9 ± 1.7)次/min,30 min 时达 (8.3 ± 2.4)次/min,给药后 1 h 患者肠鸣音仍较活跃,为 (6.1 ± 1.3)次/min。给药后 2 h 患者腹胀明显减轻,其中有 6 例患者开始排便。

讨 论

本研究观察到,在兔肠 I/R 损伤过程中,存在于小肠黏膜上皮细胞内高活性的结构酶 DAO 活性异

常升高,反映了肠黏膜上皮细胞的损伤及肠屏障结构被破坏,而血浆 D-乳酸含量的增加则间接反映了肠屏障及肠通透性受损。肠道 D-木糖吸收功能在肠缺血期及 SMA 阻断后 48 ~ 72 h 处于明显受损状态。肠运动功能在缺血期和阻断后 24 h 也明显受到抑制。以上结果说明肠部分 I/R 损伤不仅可导致肠道局部损伤,还可导致肠道运动、吸收、屏障等功能障碍。因此,早期改善肠道血液循环状态、改善肠道功能是防治肠 I/R 继发性损伤的关键。尽管,改善肠道血液供应的药物已在临床应用多年,但这些药物的不良反应(如腹胀)却限制了其应用的时间及范围。因此,选择既能改善肠道血液供应、又能有效减轻炎性反应,促进胃肠蠕动的药物应该是治疗肠道部分 I/R 损伤及其并发症的理想药物。卡巴胆碱是一种胆碱能受体激动剂,能同时兴奋 M 和 N 受体,且 N 样作用强于 M 样效果,有促进胃肠蠕动、扩张血管等作用,临床上以往用于治疗术后肠胀气、尿潴留。但近年的研究观察到,卡巴胆碱能显著降低肠 I/R 损伤后肿瘤坏死因子 α 和血浆髓过氧化物酶的升高,减轻肠组织炎性反应,对 I/R 损伤下的肠道有明显的保护作用^[3]。笔者在实验中观察到,兔肠部分 I/R 损伤后肠内给予卡巴胆碱可使肠黏膜血流量增加,肠道运动明显增强,肠吸收、屏障功能亦有所改善。由于卡巴胆碱具有扩张血管、促进胃肠运动和抑制肠组织炎性介质释放等多种作用,因此卡巴胆碱可多靶点地针对肠 I/R 损伤的基本发病环节进行治疗。

总之,肠内给予一定剂量的拟胆碱药——卡巴胆碱,可发挥其促进胃肠蠕动、扩张血管、改善血液供应和减轻炎性反应的优点,成为防治肠道 I/R 损

