

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.007

## 谷氨酰胺对脓毒症休克患者高迁移率族蛋白 B1 的影响及临床意义

谢刚银, 陈登伟<sup>△</sup>, 李 强

(重庆市合川区人民医院普通外科 401520)

**摘要:**目的 探讨谷氨酰胺(Gln)对脓毒症休克患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的影响,以期阐明 Gln 在治疗脓毒症休克患者的作用机制。方法 选取 2009 年 5 月至 2012 年 7 月该院 ICU 病房收治的脓毒症休克患者 72 例为研究对象,随机分为对照组和实验组,所有患者均采用常规的液体复苏、抗菌药物治疗以及使用呼吸机等措施,待体征稳定后,对照组患者给予低热量肠外营养支持,实验组在给予低热量肠外营养支持的同时联合静脉注射 Gln 进行治疗。所有患者于治疗前及治疗后第 1、3、7 天 4 个不同时间点测量急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)、血清 Gln 浓度、血清 HMGB1 浓度,分析 Gln 对脓毒症休克患者的治疗效果及 HMGB1 的影响。结果 随着患者发病时间的延长,对照组患者血清 Gln 浓度从治疗第 3 天(409.63±158.74) μmol/L 开始显著下降;而实验组从治疗第 1 天(503.92±167.66) μmol/L 开始逐渐上升,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组患者治疗前、后其血清内 HMGB1 浓度未出现变化;实验组患者血清 HMGB1 浓度从治疗后 1 d(29.24±23.91) ng/mL 逐渐下降,各个时间点处与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,通过与血清中 Gln 浓度的变化对照研究发现,实验组血清 HMGB1 浓度在治疗前、后[(34.23±23.69) ng/mL, (29.24±23.91) ng/mL]的变化与 Gln 浓度[(470.05±152.40) μmol/L, (503.92±167.66) μmol/L]升高具有相关性。结论 脓毒症休克后早期 Gln 的应用有效增加血浆 Gln 浓度,同时降低了血清 HMGB1 浓度,改善脓毒症休克患者的预后情况。

**关键词:**谷氨酰胺;脓毒症休克;高迁移率族蛋白 B1;营养治疗

中图分类号:R631.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)23-2994-03

### The effect of high mobility group Box1 protein on septic shock patients with the treatment of glutamine

Xie Gangyin, Chen Dengwei<sup>△</sup>, Li Qiang

(Department of General Surgery, People's Hospital of Hechuan District, Chongqing 401520, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of high mobility group box1 protein on septic shock patients with the treatment of glutamine and to demonstrate the mechanism of the treatment of glutamine in patients with septic shock. **Methods** Seventy-two septic shock cases were selected in ICU of the hospital in May 2009 to July 2012, and then two groups were randomly divided, just named control group and experimental group. After the traditional treatment, such as fluid resuscitation, antibiotic therapy and the use of breathing machine, the control group received low-calorie parenteral nutrition and the experimental group received low-calorie parenteral nutrition combined with intravenous injection of glutamine. APACHE II score, the concentrations of serum glutamine and HMGB1 were detected at 4 different time points before treatment and the 1st, 3rd, 7th day after the treatment, to analyze the effect of the change of serum HMGB1 on septic shock patients with the treatment of glutamine. **Results** The serum glutamine and HMGB1 concentrations were detected with RP-HPLC and ELISA respectively. The result showed that with the intra-group comparison, APACHE II scores of both two groups after the treatment were lower than that before treatment, and compare with the control, the APACHE II score of the experimental group was significantly lower. With disease duration increased, the concentration of serum glutamine(409.63±158.74) μmol/L in the control group was significantly decreased from 3 days after treatment, that in the experimental group from 1 day (503.92±167.66) μmol/L were gradually increased, the HMGB1 concentration in the control group did not appear change, but that in the experimental group from 1 day (29.24±23.91) ng/mL was decreased. Meanwhile, the level of serum HMGB1[(34.23±23.69) ng/mL, (29.24±23.91) ng/mL] concentration decreased synchronized with the changes in concentration of serum glutamine[(470.05±152.40) μmol/L, (503.92±167.66) μmol/L]. **Conclusion** the application of Glutamine in treatment of septic shock existed positive significance for patients, which can effectively increased the concentration of serum glutamine and reduced the concentration of HMGB1, to improve the prognosis of patients with septic shock.

**Key words:** glutamine; septic shock; high mobility group protein B1; nutrition therapy

脓毒症(sepsis)多是由严重创(烧)伤以及大型外科手术后感 染所引起的并发症。若未能及时治疗,可能会导致全身性炎症反应,同时随着炎症反应的加剧,可进一步发展为脓毒性休克(septic shock)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等症状。其发病较急且发病机制研究尚不明确。目前有研究发现脓毒症发生后及时采用液体复

苏、抗菌药物治疗、营养支持及重要器官支持等措施能够缓解患者的病情恶化,但是,脓毒症的病死率仍较高,可达 27%~59%,严重威胁着患者的生活质量和生命安全。随着科学技术的不断进步以及医学领域研究的不断深入,对于脓毒症的发生、发展、预防及治疗的认识进一步加深,多项研究发现脓毒症不断恶化的根本原因是炎症反应的级联效应,在此过程中,随

着早期、晚期多种炎性介质的不断加入,尤其是某些晚期炎性介质的参与对脓毒症后期发展产生着决定性的作用<sup>[1]</sup>。目前,高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box1 protein, HMGB1)与脓毒症的关系研究逐渐成为热点,其在细胞内的移位可能介导了内毒素引起的急性炎症,从而产生致死效应,后期研究也表明血浆内 HMGB1 浓度的变化与脓毒症的预后也具有相关性<sup>[2-3]</sup>。此外,免疫营养治疗作为一种新概念,在脓毒症中也被广泛应用,其中谷氨酰胺(Gln)作为免疫细胞特殊营养物质,能够显著改善脓毒症患者的营养状态,且可增强患者的免疫调节能力,缓解脓毒症的恶化<sup>[4]</sup>。但临床研究中对 Gln 和 HMGB1 间的关系研究较少。现选取本院收治的脓毒症休克患者 72 例,通过分组对比研究,观察 Gln 对脓毒症休克患者 HMGB1 的影响,以期阐明 Gln 在防治脓毒症中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2009 年 5 月至 2012 年 7 月本院 ICU 病房收治的脓毒症休克患者 72 例。所有患者均采用 1992 年美国胸科医师学会和危重病医学会 (ACCP/SCCM)会议制定的脓毒症休克诊断标准<sup>[5]</sup>进行评定,患者须确定或疑似发生感染,且至少满足全身炎症反应综合征的 2 项临床标准:(1)体温高于 38 ℃或低于 36 ℃;(2)心率大于 90 次/min;(3)呼吸大于 20 次/min 或者 PCO<sub>2</sub><32 mm Hg;(4)外周血白细胞计数大于 12.0×10<sup>9</sup> 个/L 或少于 4.0×10<sup>9</sup> 个/L,或幼稚白细胞数大于 10%,同时患者合并出现低血压、意识障碍等现象。对于年龄小于 18 岁,或因其他原因如肠道溃疡、手术、消化道癌症等出现肠黏膜通透性增高,或提前终止治疗以及死亡的患者予以排除。对纳入本次研究的 72 例患者分为对照组和实验组。对照组 40 例,其中,男 21 例,女 19 例;患者年龄 27~76 岁,平均(60.23±21.78)岁;肺部感染 22 例,腹腔感染 10 例,胸腔感染 8 例。实验组 32 例,其中,男 18 例,女 14 例;患者年龄 25~77 岁,平均(59.72±22.08)岁;肺部感染 17 例,腹腔感染 8 例,胸腔感染 7 例。两组患者的性别比例、年龄分布、感染部位等一般临床资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均进行常规治疗,内容包括液体复苏、抗菌药物治疗、血糖控制以及必要时采用呼吸机等器官支持措施。待患者的生命体征基本稳定后,实施营养干预治疗。对照组给予低热量肠外营养支持,即按照危重患者营养支持指导意见(2006)的推荐意见,遵循“允许性低热量”原则<sup>[6]</sup>进行;实验组除实施低热量肠外营养支持外,联合静脉注射 Gln 进行

治疗。

1.3 观察指标 所有患者于治疗前及治疗后第 1、3、7 天对各项指标进行检查,内容包括:检测并记录检测当天的最高心率、呼吸频率、动脉压、尿量及格拉斯哥昏迷评分,并行常规血液检查,综合评定各患者的急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)<sup>[7]</sup>;采用反相高效液相色谱法测定不同时间点血清 Gln 的浓度;收集不同时间点患者的血液样本,采用人 HMGB1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(日本 ShinoTest 公司)检测血清中 HMGB1 的浓度,具体操作要求依照产品说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。其中,对于计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用方差分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后两组患者 APACHE II 评分的比较 通过对治疗前和治疗后第 1、3、7 天不同时间点处的各项指标测量,两组内与治疗前比较,经过 7 d 治疗后,两组患者的 APACHE II 评分分值均显著降低(P<0.05),表明脓毒症休克早期实施营养支持对于患者的治疗效果具有积极意义。同时,与对照组比较,实验组 APACHE II 评分显著降低(P<0.05)。表明 Gln 的应用能够改善脓毒症休克患者的病情恶化,且较单纯实施营养支持具有更好的效果,见表 1。

表 1 治疗前、后两组患者 APACHE II 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	P
对照组	16.58±4.88	16.07±4.42	14.09±4.28	12.42±4.09	0.017*
实验组	16.26±3.57	14.06±3.32	11.02±3.16	8.86±3.04	0.000*
P	0.821#	0.042#	0.037#	0.030#	

\*:与治疗前比较;#:组间比较。

2.2 治疗前、后两组患者血清 Gln 浓度的比较 收集治疗前及治疗后第 1、3、7 天患者血液样本,采用反相高效液相色谱法对各样本中 Gln 浓度进行测定发现,随着患者发病时间的延长,对照组患者的血清 Gln 浓度从治疗第 3 天开始显著下降(P<0.05),表明单纯的低热量场外营养支持无法为免疫器官和组织提供充足的 Gln;而实验组在接受治疗后,随着治疗时间的增加,血浆 Gln 浓度逐渐上升,且与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 治疗前、后两组患者血清 Gln 浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	473.27±156.84	443.19±142.63	409.63±158.74*	392.40±177.53*
实验组	470.05±152.40	503.92±167.66*#	561.27±172.34*#	663.25±187.43*#

\*:P<0.05,与同组治疗前比较;#:P<0.05,与对照组比较。

2.3 治疗前、后两组患者血清 HMGB1 浓度的比较 采用人 HMGB1 ELISA 对血清中 HMGB1 的浓度进行检测。结果发现,对照组患者在治疗前、后其血清内 HMGB1 浓度未出现变化(P>0.05);实验组患者血清 HMGB1 浓度逐渐下降,各个时间点处与对照组相比均显著下降(P<0.05)。实验组血清 HMGB1 浓度在治疗前、后的变化与 Gln 浓度的升高具有同步性,表明 Gln 对于缓解脓毒症休克患者恶化,可能与降低了血清中 HMGB1 的浓度有关,见表 3。

表 3 治疗前、后两组患者血清 HMGB1 浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	33.52±23.85	33.52±23.85	34.15±24.36	34.61±21.71
实验组	34.23±23.69	29.24±23.91*#	26.15±14.36*#	21.25±13.71*#

\*:P<0.05,与同组治疗前比较;#:P<0.05,与对照组比较。

3 讨论

目前,营养支持治疗成为危重患者救治中的新疗法,并取

得了良好的临床疗效<sup>[8]</sup>。对于脓毒症患者而言,早期营养支持对保护患者肠黏膜屏障和免疫功能起着重要作用。Gln 作为人体的必需氨基酸,常用于保证肠道黏膜的完整性,从而建立起良好的细菌屏障,防止严重感染的发生。脓毒症患者由于存在全身性炎症反应,因此,免疫器官及组织等对 Gln 的消耗增加,造成血浆 Gln 浓度的下降,从而降低了肠道的正常功能,导致病情恶化<sup>[9]</sup>。刘欢<sup>[10]</sup>采用黄芪联合 Gln 对脓毒症休克患者的治疗研究发现,Gln 的使用显著降低了一氧化氮(NO)水平和二胺氧化酶(DAO)活性,从而有效保护肠黏膜损伤。王玉等<sup>[11]</sup>通过对脓毒症患者实施静脉 Gln 双肽强化的肠内营养,探究 Gln 对于脓毒症患者临床指标的影响,结果显示通过静脉 Gln 双肽能改善患者的预后。本研究通过静脉注射 Gln 并联合低热量肠外营养支持治疗发现,治疗前及治疗后第 1、3、7 天不同时间,两组患者与治疗前比较,APACHE II 评分均显著降低( $P < 0.05$ ),表明脓毒症休克早期实施营养支持对于患者的治疗效果具有积极意义;同时,对实验组的 APACHE II 评分较对照组显著降低( $P < 0.05$ ),表明 Gln 的应用在一定程度上增强了单纯营养支持对于脓毒性休克患者的治疗效果,与其他研究结果一致。

HMGB1 作为脓毒症晚期的炎性介质,在人体细胞内广泛存在。多项研究结果显示,在脓毒症晚期,尽管患者病情持续加重甚至死亡,但是早期的炎性介质如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-7 等的水平多维持在正常范围内,然而此时 HMGB1 的含量上升,表明其与脓毒症的发生、恶化及其预后有着密切联系<sup>[12]</sup>。此外, HMGB1 在体内具有剂量依赖性,其浓度适宜时 HMGB1 能够通过募集相关炎性介质或者免疫细胞,从而对维持人体内环境的稳定,但其浓度过高时会导致炎症反应失控,产生组织性损伤,甚至引发全身性的炎症反应,从而使脓毒症恶化为脓毒性休克甚至 MODS。本研究结果显示,实验组患者在接受治疗后,血浆 Gln 浓度逐渐上升,且与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );同时,实验组 HMGB1 浓度也在治疗后出现下降,与 Gln 浓度的升高同步化。表明 Gln 的应用能够降低血浆 HMGB1 浓度,阻止组织损伤的进一步恶化,从而有效缓解脓毒症休克患者的病情。

综上所述,早期营养治疗联合 Gln 在治疗脓毒症休克中有一定的临床疗效,静脉注射 Gln 能够有效地增加血浆 Gln 浓度,从而保护胃肠黏膜屏障,减少感染发生;同时,能降低血浆 HMGB1 浓度,阻止组织损伤的发生,改善脓毒症休克患者的预后。

#### 参考文献:

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis

(上接第 2993 页)

2002,60(3):497-501.

[13] Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, et al. The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination[J]. Fertil Steril, 1994,62(1):150-154.

[14] Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination

campaign; international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013,39(2):165-228.

[2] 王文江,郭春良. 脓毒症时高迁移率族蛋白 B1 干预策略的研究进展[J]. 医学综述, 2012,18(21):3544-3547.

[3] Mantell LL, Parrish WR, Ulloa L. HMGB-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders [J]. Shock, 2006,25(1):4-11.

[4] 李小悦,陈娟,吴荣耀,等. 谷氨酰胺联合  $\omega$ -3 不饱和脂肪酸对脓毒症患者炎症反应和免疫功能的调节作用[J]. 广东医学, 2011,32(17):2315-2317.

[5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992 [J]. Chest, 2009, 136(5 Suppl):e28.

[6] 中华医学会重症医学分会. 危重患者营养支持指导意见(2006) [J]. 中国实用外科杂志, 2006,10(26):721-736.

[7] 向迅捷. 肠内外营养对危重患者脏器功能影响的对比研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006,18(10):613-615.

[8] 杨先芬, 姜卫东, 许戈良, 等. 添加丙氨酰原谷氨酰胺肠外营养对肝硬化门静脉高压患者术后的应用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2009,16(4):638-639.

[9] Grau T, Bonet A, Minambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2011, 39(6):1263-1268.

[10] 刘欢. 黄芪联合谷氨酰胺对脓毒症休克患者血浆一氧化氮二胺氧化酶的影响及意义[J]. 中国急救医学, 2009,29(11):986-989.

[11] 王玉,张泓. 静脉谷氨酰胺双肽强化的肠内营养对脓毒症患者临床指标的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012,47(11):1333-1335.

[12] 康华,姜虹. 高迁移率族蛋白 B1 与脓毒症关系的研究进展[J]. 医学综述, 2009,15(16):2410-2413.

(收稿日期:2014-03-19 修回日期:2014-05-16)

ination[J]. Fertil Steril, 2009,91(3):777-781.

[15] Merviel P, Heraud MH, Grenier N, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1 038 cycles and a review of the literature [J]. Fertil Steril, 2010,93(1):79-88.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-06-14)