

外科应激患者肉毒碱代谢变化的多中心临床研究 (附 120 例患者测定结果)[△]

牛玉坚 蒋朱明[#] 刘大为^{*} 朱明炜^{**} 李 洁^{***} 李春风
舒 红 韩少梅^{****} 马恩陵

(中国医学科学院 中国协和医科大学 协和医院外科, 北京 100730)

摘要 目的 调查外科患者应激时肉毒碱代谢的变化情况, 为术后应用肉毒碱提供依据。方法 采用多中心临床调查研究, 以高效液相色谱法测定血浆和尿液总肉毒碱及游离肉毒碱含量。结果 3个中心患者血浆和尿液肉毒碱变化趋势一致。外科应激患者日尿总肉毒碱 (total carnitine, TC) 和游离肉毒碱 (free carnitine, FC) 排出量及血浆 TC 和 FC 水平男性患者组高于女性患者组, 两组间差异有显著性 ($P < 0.05$); 应激患者日尿 TC 和 FC 排出量均高于同性别健康人 ($P < 0.01$), 血浆 TC 和 FC 水平均低于同性别健康人 ($P < 0.05$); 男性和女性患者日尿 TC 和 FC 排出量均与 APACHE-2 评分呈正相关 ($r > 0.761, P < 0.05$), 血浆 TC 和 FC 水平均与 APACHE-2 评分呈负相关 ($r < -0.726, P < 0.05$)。结论 外科应激患者日尿肉毒碱排出量及血浆肉毒碱水平在男性组显著高于女性, 与同性别健康人相比, 患者日尿肉毒碱排出增多、血浆肉毒碱水平降低, 日尿肉毒碱排出量及血浆肉毒碱水平与 APACHE-2 评分有关。

关键词 肉毒碱 外科应激 多中心临床研究

中图分类号 R567.2 文献标识码 A 文章编号 1008-5882(2002)04-0232-04

Multi-center Clinical Survey on the Changes of L-carnitine Metabolism in Surgically Stressed Patients (with the assayed results of 120 cases)[△]

Niu Yu-jian Jiang Zhu-ming[#] Liu Da-wei^{*} Zhu Ming-wei^{**} Li Jie^{***} Li Chun-feng
Shu Hong Han Shao-mei^{****} Ma En-ling

(Department of Surgery, Peking Union Medical College Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China)

Objective To make a survey on the changes of daily urinary excretion of total L-carnitine (TC) and free L-carnitine (FC) and the changes of the plasma level of TC and FC in surgically stressed patients so as to obtain the evidence for postoperative supplement of L-carnitine. **Methods** A multi-center survey was conducted with the basal inclusion criteria of APACHE-2 ≥ 7 . The same inclusion criteria, energy supply and the same procedure for specimen collection were taken in the three medical centers. TC and FC were assayed with high performance liquid chromatography (HPLC). The CV of the methods were in the range of 0.3% - 9.1% and the recovery in 94.4% ~ 102.2%. **Results** The same trend of carnitine changes in plasma and urine of surgically stressed patients were found in the three separate centers (40 cases for each center). The data (120 cases) showed that (1) The daily urinary TC and FC excretion and the level of TC and FC in plasma of male patients were significantly higher than those of female patients ($P < 0.05$). (2) For male patients:

The daily urinary TC and FC excretion (827.2 ± 90.8 , 524.0 ± 65.8) mmol/L, which were of significant positive correlation with APACHE-2 score ($r > 0.787$, $P < 0.05$), were significantly higher than that of healthy male (386.1 ± 22.9) mmol/L, (180.5 ± 31.8) mmol/L ($P < 0.01$). The level of TC and FC in plasma (41.3 ± 5.7) mmol/L, (29.7 ± 3.8) mmol/L, which were of significant negative correlation with APACHE-2 score ($r < -0.755$, $P < 0.05$), were significantly lower than that of healthy male (53.1 ± 8.5) mmol/L, (41.2 ± 6.1) mmol/L ($P < 0.05$). (3) For female patients: The daily urinary TC and FC excretion (508.8 ± 62.3) mmol/L, (324.9 ± 36.4) mmol/L, which were of significant positive correlation with APACHE-2 score ($r > 0.761$, $P < 0.05$), were significantly higher than that of healthy female (240.1 ± 35.6) mmol/L, (112.7 ± 22.6) mmol/L ($P < 0.01$). The level of TC and FC in plasma (32.8 ± 3.4) mmol/L, (23.4 ± 2.7) mmol/L, which were of significant negative correlation with APACHE-2 score ($r < -0.726$), ($P < 0.05$), were significantly lower than that of healthy female (45.4 ± 5.6) mmol/L, (35.2 ± 4.9) mmol/L ($P < 0.05$). **Conclusions** The daily urinary carnitine excretion was higher and the level of carnitine in plasma was lower in surgically stressed patients than that of the same gender healthy volunteers. Both the daily urinary carnitine excretion and the level of carnitine in plasma of surgically stressed patients were correlated with APACHE-2 score.

Key words carnitine ; surgical stress ; multi-center clinical survey

Chin J Clin Nutr, 2002,10(4):232~235

据国外学者报道,手术、烧伤和多发伤等外科应激患者每日尿肉毒碱排出量增加,而血浆肉毒碱水平降低^[1-3]。国内研究资料表明,伴有肝硬化的患者手术后尿肉毒碱排出减少,血浆肉毒碱水平升高^[4]。由于肉毒碱与脂肪酸的氧化供能过程关系密切,而国内外有关外科应激患者肉毒碱代谢变化的研究结果不一致,作者采用多中心临床研究,观察外科手术后患者在应激期间尿液肉毒碱排出量和血浆肉毒碱水平的变化,以明确术后患者是否应该补充肉毒碱。

体内肉毒碱分游离型和脂酰型两种,本研究测定指标包括总肉毒碱(TC)和游离肉毒碱(FC)。

资料和方法

入组标准 年龄25~70岁,普外科或胸外科大中手术后患者,APACHE-II评分 ≥ 7 ,患者自愿参加本研究,且均知情同意。

排除标准 素食者、糖尿病患者和肝、肾功能异常者。

能量供应 术后1~3d均经肠外途径提供水、电解质和能量,总能量约为84 kJ/(kg·d),脂肪供能约占30%。氮供应量约0.1 g/(kg·d)。

标本收集和保存 留取术后第2天24h尿液标本,每升尿液加10%麝香草酚丙酮溶液5ml,将24h

标本混匀后取10ml,密封后置-20℃冻存。血液标本的采集和保存:于术后第3日晨抽取静脉血2ml,EDTA抗凝,血浆密封后置-20℃冻存。血浆和尿液标本均于一个月内测定。

患者一般情况 见表1。

表1 患者一般情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The general data of patients ($\bar{x} \pm s$)

	病例数	男性例数	女性例数	年龄(岁)	APACHE-2 评分
协和医院	40	18	22	61.4 ± 11.3	14 ± 6.1
北京医院	40	22	18	59.1 ± 11.9	11 ± 3.0
同仁医院	40	27	13	62.0 ± 11.0	11 ± 3.7
三医院合并	120	67	53	61.0 ± 11.8	12 ± 4.7

检测方法 高效液相色谱法定量分析血浆及尿液TC和FC^[5]。

统计学处理 用标准统计软件SPSS 6.1(Chicago, IL. 60611.USA. 编号10665-001, 序列号111593)用iMac计算机进行数据分析。资料的正态性用K-S检验,正态计量资料用t检验或Pearson相关分析,非正态资料用Mann-Whitney U检验。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

结果

3个中心(每中心40例)患者血浆和尿液肉毒碱变化趋势一致,合并资料统一分析,日尿肉毒碱

排出量见表 2, 血浆肉毒碱水平见表 3。

表 2 日尿肉毒碱排出量

Table 2 The daily urinary carnitine excretion ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	男性		女性	
	健康人 ($n=20$) ^[5]	患者 ($n=67$)	健康人 ($n=20$)	患者 ($n=53$)
TC	386.1 ± 22.9	827.2 ± 90.8**	240.1 ± 35.6	508.8 ± 62.3** ^{△△}
FC	180.5 ± 31.8	524.0 ± 65.8**	112.7 ± 22.6	324.9 ± 36.4** [△]

** $P < 0.01$ 与健康人组比较; $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$, 与男性患者组比较

表 3 血浆肉毒碱水平

Table 3 The level of carnitine in plasma ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	男性		女性	
	健康人 ($n=20$) ^[5]	患者 ($n=67$)	健康人 ($n=20$)	患者 ($n=53$)
TC	53.1 ± 8.5	41.3 ± 5.7*	45.4 ± 5.6	32.8 ± 3.4 ^{△△}
FC	41.2 ± 6.1	29.7 ± 3.8*	35.2 ± 4.9	23.4 ± 2.7 ^{△△}

* $P < 0.05$, 与健康人组比较; $\Delta P < 0.05$, 与男性患者组比较

男性患者日尿 TC 和 FC 排出量均高于女性患者 (表 2), 男性患者血浆 TC 和 FC 水平也均高于女性患者 (表 3); 男性患者日尿 TC、FC 排出量均高于健康男性 (表 2), 血浆 TC 和 FC 水平均低于健康男性 (表 3), 日尿 TC 和 FC 排出量均与 APACHE-2 评分呈正相关 ($r = 0.787$, $P = 0.012$; $r = 0.875$, $P = 0.011$), 血浆 TC 和 FC 水平均与 APACHE-2 评分呈负相关 ($r = -0.755$, $P = 0.022$; $r = -0.780$, $P = 0.018$); 女性患者日尿 TC、FC 排出量均高于健康女性 (见表 2), 血浆 TC 和 FC 水平均低于健康女性 (表 3), 日尿 TC 和 FC 排出量均与 APACHE-2 评分呈正相关 ($r = 0.761$, $P = 0.013$; $r = 0.833$, $P = 0.011$), 血浆 TC 和 FC 水平均与 APACHE-2 评分呈负相关 ($r = -0.726$, $P = 0.025$; $r = -0.775$, $P = 0.020$)。

讨 论

外科应激时肉毒碱的代谢变化 肉毒碱是一种氨基酸衍生物, 在中、长链脂肪酸氧化过程中起重要的载体作用。生理情况下, 人体可由动物性食品直接摄入, 也可利用前体物质 (如蛋氨酸、赖氨酸和铁离子等) 自身合成。但某些病理情况下, 如禁食、前体物质供应不足、自身合成能力降低或丢失增加等可发生肉毒碱缺乏, 以至影响脂肪代谢。

关于外科应激患者肉毒碱代谢的变化情况, 国外学者报道烧伤后第 3 天, 患者血浆 TC 和 FC 分别

较对照组降低 35% 和 36.5%^[2]; 多发性创伤后第 2 天, 尿总肉毒碱排出量为正常的 3~4 倍, 且这一增加主要是由 FC 所致, 这种尿液中肉毒碱排出增加的状态, 到伤后第 8 天, 仍为正常的 2 倍^[1]; 手术后患者尿肉毒碱排出量迅速升高, 此后随应激反应的减轻, 排出量逐渐减少, 一旦并发感染, 则排出量再次升高^[3]。国内学者研究发现, 伴有肝硬化的手术后患者, 尿肉毒碱排出量较术前显著降低, 而血浆肉毒碱水平较术前显著升高^[4]。

鉴于外科应激患者肉毒碱代谢变化情况的国内外研究结果不一致, 作者进行了多中心临床调查研究。因为健康对照组日尿肉毒碱排出量和血浆肉毒碱水平在性别间有差异^[5], 所以也将患者资料按性别分别进行处理。本研究结果显示, 与同性别健康人测定结果相比, 外科应激患者日尿肉毒碱排出量增加, 血肉毒碱水平降低。此外, 日尿肉毒碱排出量和血浆肉毒碱水平均与 APACHE-2 评分有关。病情越重, 日尿肉毒碱排出量越多, 血浆肉毒碱水平越低, 从而越容易发生肉毒碱缺乏。有关外科应激时, 机体肉毒碱的代谢改变的机制目前尚不清楚, 有人认为可能与体内激素变化有关, 也可能与肾小管对肉毒碱重吸收能力的改变有关, 也还可能与体重大小有关^[5]。

肉毒碱与脂肪代谢 在外科临床实践中, 人们发现肠外营养的一种常见并发症是肝脏脂肪变性。有人指出, 其主要原因之一是肉毒碱的绝对或相对缺乏^[3]。外科应激时若只补充外源性脂肪, 不补充肉毒

碱, 则就容易发生肉毒碱缺乏和高游离脂肪酸(FFA)血症^[6]。肉毒碱缺乏, 一方面使 FFA 氧化供能减少, 另一方面 FFA 在组织器官(如肝脏和骨骼肌等)酯化过程增强, 发生脂肪沉积。这些变化, 还可能与术后疲乏综合征有关。有研究表明, 肉毒碱能显著降低肠外营养期间肝脏的脂肪含量^[7]。Tessari^[8]提出有必要进行前瞻性临床研究, 观察补充外源性左旋肉毒碱能否给外科应激患者带来益处。

参 考 文 献

- [1] Cederblad G, Schildt B, Larsson J, *et al.* Urinary excretion of carnitine in multiply injured patients on different regimens of total parenteral nutrition [J]. *Metabolism*, 1983, 32:383-389
- [2] Cederblad G, Larsson J, Nordstrom H, *et al.* Urinary excretion of carnitine in burned patients [J]. *Burns*, 1981,

8:102-109

- [3] Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, *et al.* Effect of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates [J]. *J Pediatr*, 1995, 126:287-292
- [4] 秦环龙, 吴肇汉. 不同碳链脂肪乳剂对肝脏外科患者术后的影响 [J]. *中国临床营养杂志*, 1999, 7:129-132
- [5] 牛玉坚, 蒋朱明, 舒红, 等. 健康成年人血浆肉毒碱水平和日尿肉毒碱排出量测定 [J]. *中国医学科学院学报*, 2002, 24:185-187
- [6] Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, *et al.* Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis [J]. *Ann Surg*, 1980, 191:40-46
- [7] 郑进方, 梁力建. 肉毒碱对全胃肠外营养大鼠肝损害的作用 [J]. *中国临床药学杂志*, 2001, 10:31-34
- [8] Tessari EP, Soeters PB, Pittoni G, *et al.* Amino acid and protein metabolism in health and disease [M]. Great Britain: Smith-Gordon, 1997. 251-258

(2002-05-29 收稿)