

lactulose和glutamine对梗阻性黄疸大鼠空肠黏膜的影响

吴德全, 吕哲, 张新晨, 宿华威, 崔花子, 赵瑞波, 钟志久, 高彦辉

■背景资料

临床上梗阻性黄疸患者, 无论其原发病是恶性还是良性, 都常常很快出现营养不良及消耗状态。如何正确认识和改善这种营养不良, 对梗阻性黄疸的治疗起到至关重要的作用, 包括能够通过手术方法解除梗阻的患者的术前准备, 尤其是无法解除胆道梗阻的患者的长期营养支持。

吴德全, 张新晨, 宿华威, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

吕哲, 黑龙江省肇东市人民医院普通外科, 黑龙江省肇东市 152000

崔花子, 赵瑞波, 钟志久, 哈尔滨医科大学病理教研室, 黑龙江省哈尔滨市 150086

高彦辉, 哈尔滨医科大学地方病研究中心, 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 吴德全, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科. dqwu56@163.com

电话: 0451-86605535 传真: 0451-86684043

收稿日期: 2006-04-20 接受日期: 2006-06-05

Influence of lactulose and glutamine on the jejunum mucosa of rats with obstructive jaundice

De-Quan Wu, Zhe Lv, Xin-Chen Zhang, Hua-Wei Su, Hua-Zi Cui, Rui-Bo Zhao, Zhi-Jiu Zhong, Yan-Hui Gao

De-Quan Wu, Xin-Chen Zhang, Hua-Wei Su, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Zhe Lv, Department of General Surgery, People's Hospital of Zhaodong City, Zhaodong 152000, Heilongjiang Province, China

Hua-Zi Cui, Rui-Bo Zhao, Zhi-Jiu Zhong, Department of Pathology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Yan-Hui Gao, Research Center for Endemic Disease, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Dr De-Quan Wu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. dqwu56@163.com

Received: 2006-04-20 Accepted: 2006-06-05

Abstract

AIM: To investigate the influence of lactulose and glutamine on the changes of jejunal mucosal morphology of rats with obstructive jaundice.

METHODS: Eighty-four Wistar rats were randomly divided into 4 groups. The rats in group A served as sham operation controls, and those in group B as common bile duct ligation controls. The rats in group C and D were intragastrically treated with lactulose and glutamine, respectively, besides common bile duct ligation.

The rats were sacrificed at the 0, 5th and 10th post-treatment day. The morphology of jejunum mucosa was observed and the height of jejunal villi was measured under microscope.

RESULTS: The tela submucosa of jejunum had a few lymphocytes in group A, while that had more lymphocytes in group B, C and D under microscope. The height of jejunal villi in group A was not changed, and it was significantly higher than that in group B (5 d: $q = 4.32$, $P < 0.01$; 10 d: $q = 11.03$, $P < 0.01$). The height of jejunal villi in group B was obviously lower than that in group C or D, but it was not significantly different between group A and D (5 d: $q = 3.62$, $P > 0.05$; 10 d: $q = 3.83$, $P > 0.05$). There was also no marked difference between group C and D ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Common bile duct ligation leads to obstructive jaundice, which results in atrophy of the jejunum mucosa. Both lactulose and glutamine may prevent the atrophy of intestinal mucosa, but their effects are not significantly different.

Key Words: Obstructive jaundice; Rats; Jejunal mucosa; Lactulose; Glutamine

Wu DQ, Lv Z, Zhang XC, Su HW, Cui HZ, Zhao RB, Zhong ZJ, Gao YH. Influence of lactulose and glutamine on the jejunum mucosa of rats with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(23):2340-2343

摘要

目的: 研究梗阻性黄疸时空肠黏膜的变化及 lactulose 和 glutamine 对梗阻性黄疸大鼠空肠黏膜的影响。

方法: Wistar大鼠84只, 随机分为4组。通过手术结扎切断大鼠胆总管得到梗阻性黄疸模型。对梗阻性黄疸大鼠分别经胃灌注 lactulose 和 glutamine 药物, 比较给药前及给药后5, 10 d各组大鼠空肠黏膜绒毛高度变化, 同时与未行胆管结扎的假手术对照组进行比较。

结果: 无论胆总管结扎与否, 给药前各组空肠

黏膜的绒毛高度无明显差异. 胆总管结扎后大鼠空肠黏膜高度减低(5 d: $q = 4.32, P < 0.01$; 10 d: $q = 11.03, P < 0.01$); 应用生理盐水组大鼠的空肠黏膜绒毛高度明显低于应用lactulose和glutamine组大鼠的空肠黏膜绒毛高度, 且应用glutamine组与胆总管未结扎组相近(5 d: $q = 3.62, P > 0.05$; 10 d: $q = 3.83, P > 0.05$); 而应用lactulose和glutamine的2组大鼠空肠黏膜绒毛高度无明显差异($P > 0.05$).

结论: 结扎大鼠胆总管可导致其空肠黏膜萎缩. 经胃肠道应用lactulose或glutamine对胆道梗阻所致的大鼠空肠黏膜萎缩均具有保护作用, 且二者对肠黏膜的保护作用无明显差异.

关键词: 梗阻性黄疸; 大鼠; 空肠黏膜; 乳糖; 谷氨酰胺

吴德全, 吕哲, 张新晨, 宿华威, 崔花子, 赵瑞波, 钟志久, 高彦辉. lactulose和glutamine对梗阻性黄疸大鼠空肠黏膜的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(23):2340-2343
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2340.asp>

0 引言

梗阻性黄疸导致患者营养状况下降的诸多因素中, 空肠黏膜改变是其重要原因之一. 因此, 如何保护空肠黏膜对改善梗阻性黄疸患者的营养状况非常重要. 以往研究中发现, 乳糖(lactulose, Lact)和谷氨酰胺(glutamine, Gln)对感染和创伤过程中的空肠黏膜损害都有一定的保护作用. 那么, 这种保护作用对梗阻性黄疸时的空肠黏膜是否也同样存在呢? 我们对此进行了实验研究.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♀Wistar大鼠84只, 体质量190-210 g (黑龙江中医药大学动物实验中心提供), 实验前适应性饲养1 wk. 随机分为4组, 即假手术对照组、胆总管结扎对照组、胆总管结扎Lact实验组、胆总管结扎Gln实验组. 每组21只, 分笼饲养. 大鼠术前12 h禁食, 正常饮水. 氯胺酮麻醉, 22 mg/kg, im. 取仰卧位, 四肢及头部固定. 鼠尾静脉穿刺建立输液通道. 术区碘伏消毒. 取上腹正中切口, 将结肠、胃、网膜、十二指肠及小肠拉开, 显露胆总管并加以游离, 将游离的胆总管两端结扎后于中间剪断, 断端以碘伏消毒. 关腹. 假手术对照组的手术过程前半部分与之相同, 但仅做胆总管的显露而不做游离、结扎与切断.

1.2 方法 梗阻性黄疸大鼠模型建立后, 经口腔插管灌胃给药, 每日2次, 容量均为每次5 mL/kg. 根据给药时间各组再分为给药前、给药5 d、给药10 d, 每组大鼠7只. 胆总管结扎Lact实验组用Lact灌胃(5 mL/kg), 胆总管结扎Gln实验组用Gln灌胃(0.5 g/kg稀释成5 mL/kg), 胆总管结扎对照组和假手术对照组均以生理盐水5 mL/kg灌胃. 对各组大鼠分别于预定时间即给药前、给药5 d、给药10 d断头处死. 立即开腹, 距屈氏韧带远端1 cm处开始切取空肠约2 cm, 制成1.5 cm×1.5 cm的组织块, 置于40 g/L甲醛中固定. 对甲醛固定的空肠组织经乙醇脱水、石蜡包埋后切片, 厚度约3-4 μm, 干燥后HE染色进行光学显微镜观察和空肠绒毛高度的图像分析. 空肠绒毛高度图像分析利用北航真彩图像分析系统完成. 每张切片标本按相同方位测定5个视野, 取其平均值为该切片的绒毛高度.

2 结果

2.1 大体观察 假手术对照组肝脏无淤胆及肿胀, 胆总管与周围无黏连, 表面光滑, 管径无扩张. 胆总管结扎对照组、胆总管结扎Lact实验组、胆总管结扎Gln实验组之肝脏均呈明显淤胆肿胀, 胆总管结扎离断部位与周围组织黏连, 结扎近端胆总管明显扩张, 呈囊状, 远端胆总管空虚回缩. 各组空肠表面外观均无明显异常.

2.2 光镜观察 假手术对照组大鼠的空肠黏膜上皮完整, 黏膜腺体及绒毛排列整齐, 黏膜、黏膜下层及肌层等各层次清晰, 黏膜下层有少许淋巴细胞浸润. 胆总管结扎对照组大鼠空肠黏膜水肿, 腺体排列紊乱, 黏膜内杯状细胞增多, 黏膜下层有较多的淋巴细胞浸润. 胆总管结扎Lact实验组及Gln实验组大鼠空肠黏膜的改变与胆总管结扎对照组相近, 但程度较轻.

2.3 空肠绒毛高度(表1) 经单因素方差分析显示, 给药前4组大鼠空肠黏膜的绒毛高度无显著性差异 [$F = 0.19 < F_{0.05}(3.24) = 3.01, P > 0.05$]. 随着胆管结扎导致其梗阻时间的延长, 大鼠空肠黏膜的绒毛高度逐渐发生了显著性的差异, 即给药5 d时, $F = 4.35 > F_{0.05}(3.24) = 3.01, P < 0.05$; 给药10 d时, $F = 21.9 > F_{0.01}(3.24) = 4.72, P < 0.01$. 假手术对照组与胆总管结扎对照组相比, 均以生理盐水灌胃, 5 d时 $q = 4.32 > q_{0.01}(2.20) = 4.02, P < 0.01$; 10 d时, $q = 11.03 > q_{0.01}(2.20) = 4.02, P < 0.01$. 假手术对照组与胆总管结扎Lact实验组相比, 即用Lact灌胃, 5 d时, $q = 3.61 > q_{0.05}(3.20) = 3.58$,

■创新盘点

通过结扎大鼠胆总管制作胆道梗阻模型, 从而观察梗阻性黄疸时空肠黏膜的变化及lactulose和glutamine对梗阻性黄疸时空肠黏膜的保护作用.

■应用要点

lactulose 和 glutamine 对梗阻性黄疸大鼠空肠黏膜的这种保护作用如果能在临床患者中得到证实和应用,必将对改善梗阻性黄疸患者的营养状态发挥积极的作用,具有重要的实际应用价值。

表 1 各组大鼠空肠黏膜绒毛高度对比 (mean ± SD, μm)

分组	给药前	给药5 d	给药10 d
假手术对照	525.1 ± 31.6	530.3 ± 29.3	523.1 ± 17.5
胆总管结扎对照	511.8 ± 17.2	435.5 ± 15.1	397.2 ± 15.5
胆总管结扎Lact实验	516.7 ± 21.1	483.9 ± 22.6	465.9 ± 20.1
胆总管结扎Gln实验	514.3 ± 18.7	498.1 ± 28.3	491.6 ± 29.4

$P < 0.05$, 灌胃10 d时, $q = 4.59 > q_{0.05}(3.20) = 3.58$, $P < 0.05$. 说明胆总管梗阻后应用Lact灌胃, 大鼠空肠黏膜的绒毛高度与非手术对照组的胆总管未结扎相比, 在5 d及10 d时均有所降低, 且有显著性, 但好于胆总管结扎生理盐水灌注组(后者 $P < 0.01$). 假手术对照组与胆总管结扎Gln实验组相比, 即用Gln灌胃5 d时, $q = 3.62 < q_{0.05}(4.30) = 3.85$, $P > 0.05$; 灌胃10 d时, $q = 3.83 < q_{0.05}(4.30) = 3.85$, $P > 0.05$. 说明胆总管梗阻后应用Gln灌胃, 5 d及10 d时大鼠空肠黏膜的绒毛高度与非手术对照组相比均无明显降低. 胆总管结扎对照组与Lact实验组相比, 在用Lact灌胃5 d时, $q = 2.96 > q_{0.05}(2.20) = 2.95$, $P < 0.05$; 灌胃10 d时, $q = 4.01 > q_{0.05}(2.20) = 2.95$, $P < 0.05$. 说明胆总管梗阻后应用Lact灌胃5 d及10 d时均比应用生理盐水灌胃的大鼠空肠黏膜绒毛明显增高. 胆总管结扎对照组与Gln实验组相比, 在用Gln灌胃5 d时, $q = 3.90 > q_{0.05}(3.20) = 3.58$, $P < 0.05$; 灌胃10 d时, $q = 5.75 > q_{0.01}(3.20) = 4.64$, $P < 0.01$. 说明胆总管梗阻后应用Gln灌胃5 d时比应用生理盐水灌胃的大鼠空肠黏膜绒毛明显增高, 灌胃10 d时增高更加明显. 胆总管结扎LACT实验组与Gln实验组相比, 即分别用Lact和Gln灌胃5 d时, $q = 1.54 < q_{0.05}(2.30) = 2.89$, $P > 0.05$; 灌胃10 d时, $q = 2.83 < q_{0.05}(2.30) = 2.89$, $P > 0.05$. 说明胆总管梗阻后应用Lact和Gln灌胃5 d及10 d时, 二者对大鼠空肠黏膜的绒毛高度的影响无明显差异.

3 讨论

胆道梗阻后患者营养状态下降的主要原因之一是空肠黏膜萎缩^[1]. 这种空肠黏膜的改变可能是由于梗阻性黄疸时, 肠道内胆酸、胆盐、S-IgA等减少或缺乏, 以及包括肝脏网状内皮系统在内的全身免疫系统受抑制, 导致肠道内细菌过渡繁殖, 产生的内毒素增多, 吸收入血, 形成内毒素血症, 致使胃肠黏膜淤血和消化吸收功能障碍, 蛋白质和能量代谢障碍, 从而造成肠黏膜结构和功能异常^[2]. 本实验中也清楚的看到, 结

扎大鼠胆总管后, 其空肠黏膜的绒毛高度明显低于假手术的胆总管未结扎组, 进一步证明胆道梗阻后确实能引起空肠黏膜萎缩. 有鉴于此, 如果能够采取适当对策有效阻止或减轻胆道梗阻后的空肠黏膜改变, 势必会有益于改善梗阻性黄疸患者的营养状态. Lact和Gln已被证实在疾病、感染和创伤等应激过程中对空肠黏膜具有保护作用^[3-4]. Lact是一种人工合成的双糖, 口服后很少吸收, 起到肠道微生态调节剂作用. 能够促进肠道内嗜酸性乳酸杆菌的大量生长和抑制嗜碱性革兰阴性杆菌的繁殖, 从而减少肠道内毒素的生成, 降低肠道内的酸度, 并通过其非吸收性的渗透负荷作用减少内毒素在肠腔蓄积及吸收入血, 达到保护肠黏膜结构和功能的作用^[4-5]. Gln是一种条件必需氨基酸, 是肠道黏膜等快速增殖细胞较好的呼吸燃料, 有效地为肠黏膜细胞提供氧化底物, 为其蛋白质更新提供氮源, 增加肠黏膜表面糖蛋白的合成^[6]; 其生糖作用有助于黏膜固有层淋巴细胞分泌SIgA, 以防止肠腔内细菌或毒素的易位, 提高肠黏膜的屏障功能^[7-8]; Gln还能增加胃肠道黏膜细胞的谷胱甘肽合成, 增强肠黏膜细胞抗氧化能力而延长其寿命^[9-10]; 作为蛋白质代谢的重要调节因子, 在应激状态下调节细胞代谢和免疫细胞的功能, 包括调节肠道局部和全身的免疫功能而保护肠黏膜屏障^[11-12]. 从实验结果中我们看到, Lact和Gln对胆管梗阻时的小肠黏膜同样具有保护作用. 因为对大鼠胆总管结扎后, 给予生理盐水的大鼠小肠黏膜绒毛高度明显低于胆总管未结扎的假手术对照组, 而胆总管结扎后给予Lact和Gln, 其空肠黏膜的绒毛高度明显高于给予生理盐水的大鼠, 尤其是给予Gln组空肠绒毛高度与未行胆管结扎的假手术对照组相当. 虽然给予Lact组的空肠黏膜绒毛高度与假手术对照组相比有所降低, 但仍好于应用生理盐水组, 并且给予Lact和Gln两组之间相比大鼠空肠黏膜的绒毛高度无明显差异, 说明二者具有相近的肠黏膜保护作用. 由于Lact用于治疗肝昏迷和做为缓泄

剂、Gln用于重症营养支持在临床已应用多年。所以,为改善梗阻性黄疸患者由于肠黏膜改变对营养状态的影响,根据这两种药物的肠黏膜保护作用,有理由考虑对梗阻性黄疸患者围手术期或不适于手术的梗阻性黄疸患者适当应用Lact和Gln,可能对其营养状态的改善有一定作用。

另外,根据光学显微镜观察到假手术对照组大鼠空肠黏膜下层仅有少量淋巴细胞存在,而胆总管结扎Lact实验组、Gln实验组与胆总管结扎对照组一样,其黏膜下层都有较多的淋巴细胞浸润,提示Lact与Gln均未能完全阻止胆道梗阻时空肠黏膜的损害,只是具有一定程度的保护作用。

4 参考文献

- 1 王跃生,李永山,胡闻,陈柯. 梗阻性黄疸患者空肠黏膜超微结构改变对吸收功能的影响. 临床消化病杂志 1999; 11: 55-56
- 2 Iliffe GD, Owen DA. An association between primary biliary cirrhosis and jejunal villous atrophy resembling celiac disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 802-806
- 3 于健春. 谷氨酰胺制剂的研究进展. 腹部外科 2000; 13: 203-205
- 4 刘仁宽,温朗聪,王崇霞. 乳糖研究进展. 中国微生物学杂志 1997; 9: 62-64
- 5 Pain JA, Cahill CJ, Gibert JM, Johnson CD, Trapnell JE, Bailey ME. Experimental and clinical study of Lactulose in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1986; 73: 775-778
- 6 Chen K, Okuma T, Okamura K, Torigoe Y, Miyauchi Y. Glutamine-supplemented parenteral nutrition improves gut mucosa integrity and function in endotoxemic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 167-171
- 7 Noguchi Y, James JH, Fischer JE, Hasselgren PO. Increased glutamine consumption in small intestine epithelial cells during sepsis in rats. *Am J Surg* 1997; 173: 199-205
- 8 刘冬妍,刘沛. 肠道分泌型IgA的成分及功能. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2845-2848
- 9 Khan J, Iiboshi Y, Cui L, Wasa M, Sando K, Takagi Y, Okada A. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 24-31
- 10 邹健,王康宁. 谷氨酰胺对动物肠道结构和免疫功能的影响. 饲料工业 2006; 3: 125-127
- 11 柳汉荣,花天放. 谷氨酰胺和肠道免疫. 肠外与肠内营养 1999; 6: 168-172
- 12 Bai MX, Jiang ZM, Liu YW, Wang WT, Li DM, Wilmore DW. Effects of alanyl-glutamine on gut barrier function. *Nutrition* 1996; 12: 793-796

■名词解释

梗阻性黄疸:胆管由于各种原因导致其管腔狭窄或闭塞,胆汁排出受阻而回流入血,表现为血清胆红素升高,组织黄染,尿色深黄,粪便白色。病变可来自胆管的管壁、管腔内和管腔外。原因可以是肿瘤、炎症、结石、外伤、寄生虫等等。治疗需根据病因、病程、局部及全身状态采用手术、介入及保守疗法。

电编 张焕兰 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

全国消化系疾病的诊疗进展学习班通知

本刊讯 由福建医科大学附属协和医院承办的国家级继续医学教育项目《消化系疾病的诊疗进展》将于2006-10-14/18在福建省武夷山市举行,学习班授予I类继续教育学分11分,欢迎全国消化系病专业中高级医务人员报名参加。

联系人: 陈运新, xinxinge75@sohu.com, 0591-83357896转8482。

地址: 福建省福州市新权路29号福建医科大学附属协和医院, 邮编: 350001。