论著

文章编号:1000-5404(2007)11-1120-03

丙氨酰谷氨酰胺双肽全肠外营养在胃肠道肿瘤患者术后的应用

张献菊 (重庆医科大学附属儿童医院药剂科,重庆 400014)

提 要:目的 探讨丙氨酰谷氨酰胺(Gla-Gln)双肽全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)在胃肠道肿瘤患者术后的应用。**方法** 64例胃肠道肿瘤患者术后分为常规TPN组(对照组)32例和TPN + Gla-Gln组(实验组)32例,所有患者术后第1~7天等热量(96.0 kJ·kg^{-1}·d^{-1})、等氮(0.25 g·kg^{-1}·d^{-1})的肠外营养治疗,实验组另外添加0.5 g·kg^{-1}·d^{-1}的Gla-Gln双肽。观察血清白蛋白、血清前蛋白、氮平衡变化,并检测手术前后外周血IgG、IgM、IgA、C3、C4的变化。**结果** ①两组患者血清白蛋白、前白蛋白在术后第1天均有下降,与术前相比差异非常显著($P<0.01$),术后第8天时两组均有回升,但对照组回升较慢,两组比较有显著性差异($P<0.05$)。②两组患者术后第4天IgG、IgA、IgM值均低于术前,与术前相比两组均有非常显著的差异($P<0.01$),实验组术后第8天IgG、IgA、IgM明显回升并高于术前,与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。实验组术后第8天C3、C4值与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。③实验组术后第8天氮平衡明显优于对照组($P<0.01$)。**结论** 丙氨酰谷氨酰胺双肽全肠外营养在胃肠道肿瘤手术患者中使用安全,有助于改善患者术后的营养状况,提高患者的免疫功能。

关键词:丙氨酰谷氨酰胺;全肠外营养;胃肠道肿瘤患者

中图法分类号:R459.3;R735;R977.4 **文献标识码**:A

Application of total parenteral nutrition with alanyl-glutamine dipeptide in postoperative patients of gastrointestinal neoplasms

ZHANG Xian-ju (Department of Pharmacy, The Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application of total parenteral nutrition with alanyl-glutamine dipeptide in postoperative patients of gastrointestinal neoplasms. **Methods** Sixty-four postoperative patients of gastrointestinal neoplasms were randomly divided into study group and control group. The patients in the two groups all received isocaloric (96.0 kJ·kg^{-1}·d^{-1}) and isonitrogen (0.25 g·kg^{-1}·d^{-1}) parenteral nutrition from postoperative day 1 to day 7, and the study group received additional alanyl-glutamine. The serum levels of albumin, pre-albumin, IgG, IgA, IgM, C3, C4 were measured before operation and on postoperative day 1 and 8. Nitrogen balance was calculated on postoperative day 1, 4 and 8. **Results** Compared with preoperation, the serum levels of albumin and pre-albumin were both significantly decreased in two groups ($P<0.01$). Compared with those of preoperation, IgG, IgM IgA levels were decreased significantly on preoperative day 4 in two groups ($P<0.01$), and increased in the study group on postoperative day 8 ($P<0.05$). C3 and C4 levels in the study group were increased more than those in the control group ($P<0.05$) on postoperative day 8. Nitrogen balance in the study group was better than those in the control group ($P<0.05$) on postoperative day 8. **Conclusion** Alanyl-glutamine dipeptide is beneficial to postoperative patients of gastrointestinal neoplasms, and can improve their nutritional status, enhance their immune function.

Key words: alanyl-glutamine; TPN; gastrointestinal neoplasms

全肠道外营养(total parenteral nutrition, TPN)是20世纪60年代后期迅速发展起来的一种替代胃肠道营养的补充途径,为因肠道内喂养无法达到营养支持目的或治疗需要暂时不能肠道喂养的患者提供了有效的营养补充。本研究观察了本校第二附属医院2004年3月至2005年10月期间丙氨酰谷氨酰胺双肽全肠外营养对胃肠道肿瘤患者术后营养状况及免疫功能的影响,旨在探讨丙氨酰谷氨酰胺双肽全肠外营养在胃肠道肿瘤患者术后的应用价值。

作者简介:张献菊(1964-),女,重庆市人,主管药师,主要从事临床药学方面的研究。电话:(023)63632756-3473

收稿日期:2006-06-01;修回日期:2006-11-21

1　资料与方法

1.1　临床资料

选择首次接受胃肠道肿瘤手术的患者 64 例，所有患者术前均无贫血、免疫功能低下、肝肾功能障碍及代谢性疾病。分为 TPN 组（对照组）、TPN + Gla-Gln 组（实验组），每组 32 例。2 组间一般临床资料无显著性差异（$P>0.05$）（表 1）。

表 1　手术患者的一般资料（$n=32$）

组别	年龄（岁）	性别（男/女）	体质量（kg）	手术种类（例）		
				胃癌根治术	结肠癌根治术	直肠癌根治术
实验组	76.6 ± 4.2	25/7	61.44 ± 4.38	22	5	5
对照组	74.7 ± 3.8	23/9	62.85 ± 4.13	18	6	8

1.2　营养液的配制和输注

所有患者于术后第 1 ~ 7 天接受等氮、等热量的 TPN 支持治疗。热卡为 96.0 kJ · kg^{-1} · d^{-1}（40% 来自脂肪，60% 来自碳水化合物），氮入量为 0.25 g · kg^{-1} · d^{-1}，电解质按需要提供。实验组另外添加欣坤畅（丙氨酰-谷氨酰胺冻干粉，海南灵康公司生产）0.5 g · kg^{-1} · d^{-1}，可以提供谷氨酰胺 0.33 g · kg^{-1} · d^{-1}。

1.3　检测指标

两组患者分别于术前第 3 天、术后第 1、8 天清晨采集患者外周静脉血，检测血、尿常规，血清白蛋白、前白蛋白，血清 IgG、IgA、IgM、C3、C4，并测定 24 h 尿素氮，计算术后第 1、4、8 天氮平衡。氮平衡 = 摄入氮量（g/d）-［24 h 尿素氮（g/d）+3］。同时观察患者术后并发症、胃肠道功能及营养支持治疗的不良反应。

1.4　统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，所有数据用 SPSS 10.0 统计软件进行 t 检验。

2　结果

2.1　两组患者手术前后血清蛋白水平的变化

两组术前血清白蛋白、前白蛋白水平相似，在术后第 1 天均有下降，与术前相比差异非常显著（$P<0.01$），术后第 8 天时两组均有回升，但对照组回升较慢（表 2），两组比较有显著性差异（$P<0.05$）。

表 2　手术前后蛋白质指标的变化（g/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	白蛋白	前白蛋白
实验组		
术前 3 d	39.22 ± 3.18	238.60 ± 40.38
术后 1 d	33.59 ± 2.44[b]	176.31 ± 45.49[b]
术后 8 d	37.92 ± 1.78	233.42 ± 43.06
对照组		
术前 3 d	38.85 ± 4.08	240.55 ± 39.81
术后 1 d	32.45 ± 2.37	169.34 ± 44.12
术后 8 d	35.13 ± 3.24[a]	215.52 ± 41.95[a]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与术前 3 d 比较

2.2　两组术后感染及住院时间比较

实验组中有 1 例发生切口感染，对照组有 6 例发生感染（1 例肺部感染，1 例尿路感染，4 例切口感染）。实验组术后住院时间为（11.56 ± 2.91）d，对照组为（15.24 ± 3.18）d，两组比较有显著性差异（$P<0.05$）。

2.3　两组免疫学指标比较

术后第 4 天两组患者 IgG、IgA、IgM 值均低于术前（$P<0.01$），术后第 8 天实验组 IgG、IgA、IgM 明显回升并高于术前（$P<0.05$），与对照组比较有显著性差异（$P<0.05$）。术后第 4、8 天实验组 C3、C4 值升高（表 3），其中术后第 8 天与对照组比较有显著性差异（$P<0.05$）。

表 3　手术前后免疫指标的变化（g/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	IgG	IgA	IgM	C3	C4
实验组					
术前 3 d	13.40 ± 4.29	0.97 ± 3.48	2.02 ± 5.14	0.89 ± 3.26	0.18 ± 1.65
术后 4 d	6.94 ± 2.47[b]	0.71 ± 1.42[b]	1.53 ± 2.71[b]	1.04 ± 2.98	0.22 ± 2.41
术后 8 d	10.32 ± 4.58[ac]	1.65 ± 3.02[ac]	2.45 ± 3.34[ac]	1.47 ± 3.71[c]	0.29 ± 2.86[c]
对照组					
术前 3 d	12.53 ± 2.68	1.06 ± 3.16	1.87 ± 2.94	0.93 ± 3.15	0.19 ± 2.03
术后 4 d	6.61 ± 3.43[b]	0.84 ± 2.12[b]	1.48 ± 3.22[b]	1.10 ± 3.04	0.23 ± 2.51
术后 8 d	8.17 ± 3.84	1.42 ± 3.75	2.38 ± 4.23	1.25 ± 2.77	0.26 ± 3.38

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与术前 3 d 比较；c：$P<0.05$，与对照组比较

2.4　两组氮平衡测定

术后第 1 天 2 组患者均存在负氮平衡，组间无显著性差异［实验组（-5.62 ± 2.18）g/d、对照组（-5.85 ± 4.08）g/d，$P>0.05$］；术后第 4 天 2 组患者已存在的负氮平衡开始改善［实验组（-4.36 ± 2.54）g/d、对照组（-4.95 ± 2.27）g/d］；术后第 8 天负氮平衡继续改善［实验组（-2.92 ± 1.58）g/d、对照组（-4.17 ± 3.44）g/d］，对照组术后 8 d 与术后 1 d 比较，差异显著（$P<0.01$），实验组氮平衡明显优于对照组（$P<0.01$）。

3　讨论

谷氨酰胺（Gln）是一种条件非必需氨基酸，也是血浆和细胞内含量最丰富的游离氨基酸。近年来的研究表明，Gln 是快速增殖细胞（如肠细胞和淋巴细胞）较好的呼吸燃料，可增加蛋白质的合成，防止或减少肌肉蛋白的分解，同时又是肝脏合成谷胱甘肽的原料，也是肾脏氨合成最重要的底物，因此 Gln 的生理功能及其在代谢中的作用受到人们的重视[1-3]。

由于 Gln 水溶解度低，在溶液中不稳定，在加热灭菌时可生成有毒的谷氨酸和氨，所以商品氨基酸中都不含 Gln，气在肠外营养中的应用大受限制。Gla-Gln 则克服了以上 Gln 在应用中的缺点，进入体内后可很快被二肽酶分解成 Gln（半衰期约 3.8 min）而发挥 Gln 的生理功能[4-7]。

本研究表明，两组患者血清白蛋白、前白蛋白在术后第 8 天时均有回升，但实验组回升较快，两组比较有显著性差异（$P<0.05$），同时实验组术后第 8 天氮平

衡明显优于对照组($P<0.01$),表明 Gla-Gln 全肠外营养能有效改善腹部手术患者术后早期的营养状态,明显减轻术后患者的负氮平衡。在研究中还观察到,实验组术后第 8 天 IgG、IgA、IgM 与对照组比较有显著性差异($P<0.05$),同一时相点 C3、C4 值与对照组比较也有显著性差异($P<0.05$),提示 Gla-Gln 全肠外营养有助于增强患者术后的免疫功能。

在应用欣坤畅(丙氨酰-谷氨酰胺冻干粉)的过程中,仅有个别患者在输液速度较快时有恶心症状,减慢输液速度后症状很快消失,未发现其他不良反应,表明欣坤畅用于全肠外营养是安全有效的,可作为人体条件性必需氨基酸——谷氨酰胺的有效补充。欣坤畅的另一个优点是使用方便,可将其直接加入葡萄糖液中使用,而不必与三升袋或其他氨基酸混合使用,可在一定程度上节省患者的医疗费用。

参考文献:

[1] Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A, *et al*. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis[J]. Clin Nutr, 2004, 23(1): 13-21.

[2] Rogero M M, Tirapegui J, Pedrosa R G, *et al*. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats[J]. Nutr Res, 2004, 24(4): 261-270.

[3] Lin M T, Kung S P, Yeh S L, *et al*. The effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on nitrogen economy depends on severity of diseases in surgical patients[J]. Clin Nutr, 2002, 21(3): 213-218.

[4] Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, *et al*. Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes[J]. Clin Nutr, 2001, 20(1): 37-42.

[5] Mertes N, Schulzki C, Goeters C, *et al*. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study[J]. Clin Nutr, 2000, 19(6): 395-401.

[6] Arii K, Kai T, Kokuba Y. Degradation kinetics of L-alanyl-L-glutamine and its derivatives in aqueous solution[J]. Eur J Pharm Sci, 1999, 7(2): 107-112.

[7] Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? [J]. J Nutr, 2001, 131(Suppl 9): S2515-S2522.

(编辑 薛国文)

(上接 1119 页)

外伤性脑脊液漏的诊断并不困难,当脑外伤患者出现外耳道或鼻腔流出清亮水样液体,收集液体做糖定量分析,如漏液中糖含量大于 1.7 mmol/L 即可确诊为脑脊液漏。脑脊液漏的定位诊断有时较困难,X 线颅骨平片对于脑脊液漏的定位意义不大。应用头颅薄层 CT 扫描,颅底重建以及 CT 脑池造影等技术,对于颅底骨折和合并脑脊液漏的定位诊断具有很高的价值[1]。

脑脊液漏的治疗以保守治疗为主,主要是让患者取半卧位或半卧位,全身使用抗生素预防感染,降低颅内压;清洁鼻腔或耳道,避免咳嗽、用力排便等可能导致颅内压力增高的活动[1]。我们发现脑脊液耳漏基本可以通过保守治疗治愈。本组中有 31 例采用保守疗法治愈,其中 26 例在 2 周内脑脊液漏自行停止。对于上述治疗未愈者可采用腰穿置管蛛网膜下腔持续引流,该方法能使脑脊液外漏的方向转移,降低颅内压,维持脑脊液压力及量处于较低水平,同时又能保持漏口干燥,加速漏口处肉芽组织形成,使漏口在较短时间内愈合。但应避免引流过量而引起颅内出血、低颅压及气颅等,以每日引流量在 250-400 ml 为宜[2]。操作中注意无菌技术。本组有 5 例经腰穿置管蛛网膜下腔持续引流治愈,无相关并发症发生。

如脑脊液漏患者在经过保守治疗 4 周后仍未愈者,则需要采取手术治疗的方法[3]。手术采用经颞硬脑膜外或者硬脑膜内入路修补漏口及骨缺损,修补成功与否决定于术前漏口位置的确定和术中漏口的寻找[4]。急性期硬脑膜缺口大,漏口较易暴露。而慢性迁延不愈者,由于骨折、错位以及感染等因素造成寻找漏口困难。此时,手术前定位的准确与否是手术成功的关键。手术中根据术前各项检查所提示的漏口部位仔细寻找,注意避免遗漏,使用显微镜有助于辨别,分离漏口颞肌、筋膜、脂肪组织及大于硬脑膜等均可用作修补材料。本组有 6 例采用带蒂颞肌及筋膜修补,5 例采用大于硬脑膜修补。但手术中必须将骨场部坏死组织完全清除干净。否则,会妨碍创口愈合,引起颅内感染。对颅底骨缺损者,在手术修补时应用筋膜分隔鼻腔侧鼻板或鼓室盖缺损部位,以免感染形成死骨造成颅内继发感染。本组 1 例因入院前已有颅内感染未后反复感染,家属放弃治疗死亡。另 11 例治愈且无并发症发生。

关键词:外伤性脑脊液漏;治疗

中图法分类号:R651.105 文献标识码:B

参考文献:

[1] 王忠诚.神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,1998:358-360.

[2] Moaza K T, Bogod DG. Cerebrospinal fluid-cutaneous fistula and pseudomonas meningitis complicating thoracic epidural analgesia[J]. Br J Anaesth, 2004, 92(3): 429-431.

[3] 朱 明,张 波.外伤性脑脊液漏的诊断和治疗进展[J].神经损伤与功能重建,2005,5(4):70-72.

[4] 曾 健,王 峰,赵亚洁,等.创伤性面颅窝底脑脊液漏的诊断与治疗[J].中华神经外科杂志,2002,18(5):335-338.

[5] 李跃明,苏启芳.腰大池持续引流治疗外伤性脑脊液漏[J].中华神经外科杂志,2001,17(3):161.

[6] 杨国源.实用神经外科手术技巧[M].天津:天津科学技术出版社,2002:435-438.

(编辑 张大春)