DOI:10.16016/j.1000-5404.201506031

不同营养支持途径补充谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者血清蛋白水平的叠加效应

朱文艺[1],杜珊珊[1],何佳霖[2],赵海燕[2],赵泳冰[2],李春花[2],郭 红[2],杨仕明[2],王 建[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院:营养科[1],消化内科[2])

[摘要] **目的** 探讨在静脉补充常规剂量谷氨酰胺的基础上,管饲补充一定剂量的谷氨酰胺对重症胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)患者血清蛋白水平改善有无叠加效应。**方法** 将92例SAP患者按随机数字表法分成病例组和对照组,每组46例。患者均在入院48~72 h内给予营养支持,病例组静脉常规补充谷氨酰胺双肽20 g/L(谷氨酰胺13.25 g),再管饲营养液(谷氨酰胺2.5 g/125 mL);对照组仅静脉常规补充谷氨酰胺。观察2组患者营养支持前后的总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(HGB)、总淋巴细胞计数(TLC)等指标的变化情况。**结果** 与对照组相比,病例组患者血清中ALB、PA、TLC明显升高($P<0.05$),HGB降低明显减少($P<0.05$)。**结论** 在静脉常规补充谷氨酰胺的基础上,管饲一定剂量谷氨酰胺可以产生增加蛋白合成的叠加效应。

[关键词] 急性胰腺炎;谷氨酰胺;肠道营养;血清蛋白
[中图法分类号] R459.3;R576;R977.4 [文献标志码] A

Superimposed effect of glutamine supplementation by different pathways on serum albumin in severe acute pancreatitis patients

Zhu Wenyi[1], Du Shanshan[1], He Jialin[2], Zhao Haiyan[2], Zhao Yongbing[2], Li Chunhua[2], Guo Hong[2], Yang Shiming[2], Wang Jian[1] ([1]Department of Nutrition, [2]Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether there is superimposed effect of glutamine supplementation through tube feeding on the improvement of serum albumin levels in the patients with severe acute pancreatitis (SAP) besides the conventional dose of intravenous supplementation of glutamine. **Methods** Ninety-two SAP patients admitted in the gastroenterology department from March 2014 to April 2015 were prospectively recruited in this study. They were randomly divided into the treatment group ($n=46$) and control group ($n=46$). Within 48 to 72 h after admission, the patients of the former group were given with nutrient solution (containing 2.5 g/125 mL glutamine) by tube feeding after intravenous supplying of glutamine at conventional dose (13.25 g), while those of the latter group were only supplemented with conventional glutamine. Total protein (TP), albumin (ALB), pre-albumin (PA), hemoglobin (HGB), total lymphocyte count (TLC) and other indicators were observed before and after nutritional support and compared between the 2 groups of patients. **Results** Compared with the control group, serum levels of ALB, PA and TLC were significantly higher in the treatment group ($P<0.05$), while that of HGB was reduced significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Besides the intravenous supplementation of conventional dose glutamine, a certain dose of glutamine by tube feeding has a superimposed effect on the improvement of protein synthesis.

[**Key words**] severe acute pancreatitis; glutamine; tube feeding; serum albumin

Corresponding author: Wang Jian, E-mail:wangjian_1996@aliyun.com.cn

[通信作者] 王 建,E-mail:wangjian_1996@aliyun.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.004.html(2015-12-07)

急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)是消化内科的常见疾病,多数患者表现为轻型胰腺炎,经过对症治疗后可以有效缓解,但少数患者表现为重症胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP),病死率为6%~8%[1]。目前,包括肠内营养和肠外营养在内的营养治疗已成为治疗SAP的重要方法,而通过禁食让胰腺充分休息的观点已经摒弃,合理的临床营养治疗已逐渐得到医护人员的认同。谷氨酰胺是人体重要的条件必需氨基酸之一,在人体的生理代谢与应激状态下均起着重要作用。临床研究表明,谷氨酰胺可以维持胃肠黏膜屏障的完整性,促进胃肠道黏膜的修复,可为机体提供必需的氮源,促使蛋白质合成,从而促进人体氮平衡。目前研究报道往往集中在对于静脉补充谷氨酰胺改善SAP的治疗效果方面[2],而对于口服补充谷氨酰胺的治疗效果,虽也有少量报道,但其结果不一[3]。因此,本研究从此思路出发,在SAP患者静脉常规补充谷氨酰胺的基础上,再通过空肠管饲补充谷氨酰胺,观察空肠管饲谷氨酰胺是否对SAP患者蛋白合成效果进一步改善,也即是否具有叠加效应,从而验证空肠管饲谷氨酰胺对机体蛋白合成的影响,为今后临床营养治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年3月至2015年4月入住新桥医院消化内科的SAP患者100例,按照随机数字表法分为病例组和对照组,每组50例,病例组给予空肠营养+管饲谷氨酰胺,同时静脉输注谷氨酰胺;对照组给予空肠营养+静脉输注谷氨酰胺,但空肠管饲营养中不补充谷氨酰胺,2组病例其余临床治疗基本相似。

病例纳入标准:①上腹疼痛、血清淀粉酶水平升高3倍以上;②CT或磁共振(MRI)有急性胰腺炎的变化,同时有胰周广泛渗出和(或)胰腺坏死、和(或)胰腺脓肿等改变;③存在器官功能衰竭。满足其中2项者可纳入研究。

病例排除标准:肝肾功能严重障碍者、严重低蛋白血症者、因胃肠道原因不能采取空肠营养支持者以及不同意参加本研究者。

本研究经医院伦理委员会研究同意后,对所有病例建立新桥医院个人基本情况、蛋白水平跟踪随访表,签署营养支持同意书,并告知研究基本情况和基本内容,最终病例组和对照组各有4例患者在营养支持3 d内因不耐受鼻空肠管而自行拔出,空肠营养支持停止而排除,即病例组和对照组各有46例患者作为本研究的最终研究对象,其中病例组男性36例,女性10例,年龄(44.7±3.9)岁;对照组男性34例,女性12例,年龄(42.8±4.4)岁,两组性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

患者均行内镜引导下的空肠营养管置入术,术后空肠管固定且通畅,2组患者均在入院后48~72 h内给予营养支持。病例组静脉常规补充谷氨酰胺双肽20 g/d(谷氨酰胺13.25 g),空肠营养管留置好后,开始用温水试餐,如无不良反应,给予要素型肠内营养125 mL/次(粉剂25 g),1次/d,第2天为125 mL/次,3次/d,第3天为250 mL/次(粉剂50 g),3次/d,4 d后常规给予250 mL/次,4次/d,病例组中每125毫升肠内营养液中均补充谷氨酰胺颗粒1包(2.5 g/包),至第4天后谷氨酰胺颗粒可达20 g/d。对照组静脉补充谷氨酰胺剂量及空肠营养喂养要素型肠内营养剂量与病例组相同,但空肠营养中不补充谷氨酰胺颗粒。2组患者空肠营养支持均在拔出空肠营养管后终止,干预研究也随即终止(时间一般持续5~7 d)。

1.3 观察指标

收集入院时、营养干预终止后总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、血红蛋白(HGB)、总淋巴细胞计数(TLC)等生化指标数据。

1.4 仪器与工具

肝功能检测使用Olympus AU-2700全自动生化分析仪;血常规检查使用Sysmix XE-2100血细胞分析仪。

1.5 统计学分析

所有数据在Excel 2003中录入,运用SPSS 18.0统计软件,各组计量数据近似正态分布,以$\bar{x}\pm s$表示,两组比较采用两组独立的t检验。

2 结果

2.1 静脉补充谷氨酰胺对SAP患者蛋白合成的影响

与治疗前相比,对照组治疗后各蛋白水平均有所下降,但TP、ALB、PA下降幅度不大($P>0.05$),HGB下降幅度较大($P<0.05$),虽然淋巴细胞计数总体上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 静脉+管饲补充谷氨酰胺对SAP患者蛋白合成的影响

与治疗前相比,病例组治疗后TP、ALB、PA均有所上升,除TP上升无统计学意义($P>0.05$)外,ALB、PA上升均有统计学意义($P<0.05$),HGB下降幅度明显缩小,差异无统计学意义($P>0.05$),淋巴细胞计数总体明显上升($P<0.05$),见表1。

2.3 2组SAP患者治疗前后血清蛋白水平差值比较

与对照组相比,病例组治疗前后ALB、PA、HGB、TLC变化幅度差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 2组SAP患者治疗前后血清蛋白水平的变化($n=46$, $\bar{x}\pm s$)

组别	TP(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)	HGB(g/L)	TLC($\times10^9$/L)
对照组					
治疗前	64.77±8.80	36.50±6.83	159.37±88.19	121.61±33.22	1.38±0.72
治疗后	63.42±9.45	35.08±7.07	152.63±69.37	104.72±24.61[a]	1.43±0.59
治疗后-治疗前	-1.35±6.32	-1.42±7.11	-6.74±72.77	-16.89±31.23	0.05±0.61
病例组					
治疗前	61.77±8.80	34.77±6.83	162.37±77.14	119.71±31.23	1.42±0.69
治疗后	63.73±9.45	38.78±7.16[a]	177.61±68.28[a]	118.66±27.92	1.91±0.55[a]
治疗后-治疗前	1.96±5.37	4.01±6.11[b]	15.24±70.31[b]	-1.05±25.68[b]	0.49±0.64[b]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

SAP患者由于大量的炎症介质释放(细胞因子、血小板活化因子等),使肠道的微循环产生障碍,加重肠道黏膜的损伤。而谷氨酰胺可以为肠道黏膜细胞大量的利用,促进肠道黏膜的修复,保护肠道微循环内皮细胞免受氧自由基的损伤[4-6]。研究发现,静脉内输注谷氨酰胺可以快速为机体利用,不仅可以提高患者血浆蛋白水平,而且能使血浆内内毒素水平明显下降[7]。一项对于外科术后谷氨酰胺的系统评价结果显示,谷氨酰胺用于静脉营养中是安全的,能够降低感染风险,缩短住院时间,但要求谷氨酰胺剂量达到0.35 g/(kg·d)才对临床结局显示出统计学意义[8]。这提示静脉营养支持补充谷氨酰胺是有益的,但目前常规的静脉营养支持中补充谷氨酰胺双肽20 g(其中含有谷氨酰胺13.25 g)可能尚未达到明显的改善效果。

彭曦等[9]研究表明,口服谷氨酰胺能显著提高血浆谷氨酰胺浓度,明显减轻烧伤后肠黏膜受损程度,并能促进机体蛋白合成,降低蛋白分解,提高机体免疫功能,且临床无明显的副反应。朱明炜等[10]对谷氨酰胺的药物动力学研究表明,口服谷氨酰胺的毒性很低,吸收较快,代谢也较快,生物利用度高。以上研究提示口服谷氨酰胺和静脉补充一样,也能改善机体蛋白水平,维持胃肠道屏障功能完整性。

本研究中,对照组在营养治疗后TP、ALB、PA、HGB均有下降趋势,而且HGB下降趋势明显。这可能与给予患者谷氨酰胺的剂量有关。目前临床常规的静脉营养支持中补充谷氨酰胺双肽20 g(谷氨酰胺13.25 g)可能尚未达到患者需要的剂量,与周业平等[8]的研究结果类似。因此,改善TP、ALB、PA的效果并不明显,仅能起到维持蛋白水平的作用。HGB下降趋势明显,可能原因在于SAP患者胰蛋白酶活力的明显升高,加速了血红蛋白的分解,而补充的谷氨酰胺改善血红蛋白水平不足以抵消因疾病分解的血红蛋白水平。TLC总体上升,虽差异没有统计学意义,但说明谷氨酰胺除了改善蛋白合成水平外,还可能与机体的免疫力有关。这也与目前众多报道基本一致。病例组在营养治疗后TP、ALB、PA均有上升趋势,而且ALB、PA差异有统计学意义,说明只要给予足够的谷氨酰胺,不管是静脉途径,还是管饲途径,均能改善SAP患者蛋白的合成水平,但具体何种途径对改善患者蛋白水平效果更为理想,则有待下一步的研究探讨。HGB基本与治疗前持平,说明至少需要给予30~40 g/d的谷氨酰胺,方可维持SAP患者HGB水平,而TLC总体上升,且有统计学意义。这进一步说明足够剂量谷氨酰胺的确可能改善机体免疫水平。与对照组比较,病例组治疗前后ALB、PA、HGB、TLC变化幅度差异均有统计学意义。这说明只要给予足够谷氨酰胺,不管什么途径补充,均能改善患者蛋白合成水平,也说明不同途径补充谷氨酰胺对SAP患者蛋白合成具有叠加效应,也能进一步改善机体免疫力。

迄今为止,尽管大部分的研究均表明谷氨酰胺的应用令住院患者获益,但是最近几年的研究结果显示谷氨酰胺对于危重症患者弊大于利,由此引发了广泛争议,然而,目前较为一致的意见认为,补充谷氨酰胺的肠外营养能令中、重度烧伤患者,SAP患者,造血干细胞移植患者等获益[11-13]。因此,SAP患者必须提供外源性谷氨酰胺才能满足机体的需求。通过本研究可知,口服一定剂量的谷氨酰胺同样有利于SAP患者的蛋白水平改善,且与静脉补充谷氨酰胺有叠加作用。肠道是一个整体,肠道空置试验早已证明,即便只有部分肠段同食物接触,整个肠道的结构和功能都将得到改善。因此,针对SAP患者静脉常规补充谷氨酰胺的

同时肠道给予谷氨酰胺值得临床推广和应用。

谷氨酰胺作为一种外源性制剂,由于在溶液中较易分解,目前静脉补充谷氨酰胺均采用双肽稳定形式来提供,如丙氨酰-谷氨酰胺、甘氨酰-谷氨酰胺等,由于其渗透压较高,静脉单独补充时必须稀释后方可输注,而在"全合一"静脉营养中,也需计算其对渗透压的影响后采取不同静脉途径输注;而经肠道给予的谷氨酰胺,由于是纯度较高的结晶性物质,不宜用热水溶解,而且加入肠内营养后输注时间也不宜过长,以免造成其分解。另外,肿瘤细胞生长主要利用葡萄糖作为底物,其次利用谷氨酰胺,因此,虽然谷氨酰胺可以改善肿瘤患者免疫功能,但是由于对其可能促进肿瘤细胞生长的担忧,肿瘤患者应用谷氨酰胺应慎重,不过由于谷氨酰胺对正常细胞和肿瘤细胞具有双向调节作用,合理剂量的谷氨酰胺对肿瘤患者的作用仍是利大于弊[14]。另外,患者肝肾功损害时也应限制谷氨酰胺的摄入,尤其当有肾功能衰竭时或总胆红素水平大于 170 μmol/L 时应禁用谷氨酰胺。目前关于谷氨酰胺的剂量使用报道不一,但倾向于谷氨酰胺剂量需达到 0.35 g/(kg·d),最大剂量甚至可达到 0.57 g/(kg·d)[15]。从本研究来看,每天摄入 30~40 g 谷氨酰胺双肽对 SAP 患者也是有益的。

本研究也有一定的局限性:①样本量相对偏少,总的样本量不足;②采用的检验指标相对较少,由于条件和时间限制没有将氮平衡、血浆谷氨酰胺水平等指标纳入;③本研究证实了静脉补充谷氨酰胺和管饲补充谷氨酰胺具有促进蛋白合成的叠加效应,但没有比较哪种方式能够更好地促进蛋白质的合成水平。当然,本研究后续将扩大样本量,对于哪种方式更为有效促进蛋白质合成,我们准备增加一组单纯从管饲中补充谷氨酰胺病例组,对于氮平衡和血浆谷氨酰胺水平等指标收集,在后续研究中也会考虑纳入。

参考文献:

[1] Bollen T L, van-Santvoort H C, Besselink M G, *et al*. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited[J]. Br J Surg, 2008, 95(1): 6-21. DOI: 10.1002/bjs.6010

[2] 钟欣, 梁翠平, 龚姝. 肠外应用谷氨酰胺治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析[J]. 华西医学, 2014, 29(3): 483-487.

[3] Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, *et al*. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study[J]. Clin Nutr, 2011, 30(5): 567-570. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.003

[4] Al-Omran M, Albalawi Z H, Tashkandi M F, *et al*. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): CD002837.

[5] Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews[J]. Proc Nutr Soc, 2006, 65(3): 236-241. DOI: 10.1079/PNS2006498

[6] Hajdu N, Belagyi T, Issekutz A, *et al*. Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis—a prospective randomized clinical study[J]. Magy Seb, 2012, 65(2): 44-51. DOI: 10.1556/MaSeb.65.2012.2.2

[7] 胡俊, 黄强, 林先盛, 等. 肠外免疫营养在急性胰腺炎治疗中作用的随机对照试验荟萃分析[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(30): 4647-4653.

[8] 周业平, 蒋朱明, 孙永华, 等. 谷氨酰胺双肽改善烧伤患者切痂术后肠粘膜通透性、内毒素血症和预后的研究[J]. 中国临床营养杂志, 2003, 11(1): 14-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2003.01.004

[9] 彭曦, 尤忠义, 黄显凯, 等. 口服谷氨酰胺颗粒对烧创伤患者的疗效及安全性分析[J]. 中华烧伤杂志, 2004, 20(4): 206-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2004.04.005

[10] 朱明炜, 肖路延, 刘蕾, 等. 谷氨酰胺颗粒剂在健康人体的药代动力学研究[J]. 中国临床营养杂志, 2003, 11(2): 88-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2003.02.004

[11] Andrews P J, Avenell A, Noble D W, *et al*. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients[J]. BMJ, 2011, 342: d1542. DOI: 10.1136/bmj.d1542

[12] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer P E, *et al*. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1489-1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722

[13] 胡秀英, 许春芳, 王超, 等. 含谷氨酰胺的肠外营养对急性胰腺炎患者预后影响的 Meta 分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(22): 4302-4304, 4317.

[14] 康凯, 舒晓亮, 姬舒荣, 等. 谷氨酰胺强化的营养支持对围手术期肿瘤患者预后影响的 Meta 分析[J]. 同济大学学报: 医学版, 2013, 34(6): 12-16.

[15] 王秀荣, 唐云, 江华, 等. 肠外营养素应用指南——氨基酸[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(1): 16-17.

(**收稿**:2015-06-07;**修回**:2015-06-28)

(编辑 吴培红)