doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.027

❖临床研究❖

肠外营养中不同剂量丙氨酰谷氨酰胺对结直肠癌术后患者营养状况、炎症因子和免疫球蛋白水平的影响

李扬[1],庄佳芳[1],徐斌[2],陈战[2],欧阳山丹[1]
(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院,1.药剂科;2.普外科,福建 厦门 361001)

【摘要】**目的:** 探究肠外营养中不同剂量丙氨酰谷氨酰胺(Ala-Gln)对结直肠癌术后患者营养状况、炎症因子和免疫球蛋白水平的影响。**方法:** 选取 120 例结直肠癌患者为研究对象,按干预方式不同将患者分为低剂量组和高剂量组,每组各 60 例。两组患者均从术后第 1 天开始行肠外营养支持,1 次/d,输注 10~15 h/次,连续输注 7 d。其中,低剂量组的营养剂中 Ala-Gln 占氨基酸总量的 20%;高剂量组的营养剂中 Ala-Gln 占氨基酸总量的 30%。比较两组患者营养状况[前白蛋白(PA)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)]、炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)]、免疫球蛋白[免疫球蛋白 G(IgG)、IgA、IgM]、胃肠道症状及术后康复情况。**结果:** 治疗后,两组患者血清 PA、TP、ALB、Hb 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);高剂量组患者血清 CRP、IL-6 水平均低于低剂量组($P<0.05$);IgG、IgA、IgM 水平均高于低剂量组($P<0.05$)。两组患者胃肠道不适总发生率、术后并发症总发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。高剂量组患者术后住院时间短于低剂量组($P<0.05$)。**结论:** 高剂量和低剂量 Ala-Gln 肠外营养均可有效改善结直肠癌术后患者营养状况,但高剂量 Ala-Gln 抑制炎症和提高免疫功能的作用更佳,且促进患者术后康复。

【关键词】丙氨酰谷氨酰胺;结直肠癌;肠外营养;营养状况;炎症因子;免疫球蛋白
【中图分类号】R735.3 【文献标志码】A

Effects of different doses of alanyl glutamine in parenteral nutrition on nutritional status, inflammatory factors and immunoglobulin levels in patients with colorectal cancer after operation

LI Yang[1], ZHUANG Jia-fang[1], XU Bin[2], CHEN Zhan[2], OUYANG Shan-dan[1]
(1. *Department of Pharmacy*; 2. *Department of General Surgery, the 73rd Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xiamen* 361001, *Fujian, China*)

【**Abstract**】**Objective**: To investigate the effects of different doses of alanyl glutamine (Ala-Gln) in parenteral nutrition on nutritional status, inflammatory factors and immunoglobulin levels in patients with colorectal cancer after surgery. **Methods**: A total of 120 patients with colorectal cancer were selected, according to the different intervention methods, they were divided into low dose group and high dose group, 60 cases in each group. The two groups were given parenteral nutrition support from the first day after operation, once a day, 10~15 h/time, continuous infusion for 7 days. Among them, Ala-Gln accounted for 20% of the total amino acid in the low-dose group, and Ala-Gln accounted for 30% of the total amino acid in the high-dose group. The nutritional status [prealbumin (PA), total protein (TP), albumin (ALB), hemoglobin (Hb)], inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)], immunoglobulin [immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM], gastrointestinal symptoms and postoperative rehabilitation were compared between the two groups. **Results**: There was no significant difference in serum PA, TP, ALB and Hb levels between the two groups after treatment ($P>0.05$). After treatment, high-dose group's levels of serum CRP and IL-6 were lower than low-dose group's ($P<0.05$). The levels of IgG, IgA and IgM in the high-dose group were higher than those in the low-dose group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of gastrointestinal discomfort and incidence of postoperative complications between the groups ($P>0.05$). The postoperative hospital stay in the high-dose group was shorter than that in the low-dose group ($P<0.05$). **Conclusion**: Both high-dose and low-dose Ala-Gln parenteral nutrition can effectively improve the nutritional status of patients after colorectal cancer surgery. Among them, high-dose Ala-Gln has a better effect on inhibiting inflammation and improving immune function, and promotes postoperative rehabilitation of patients.

作者简介: 李扬(1989-),男,主管药师。E-mail:815888961@qq.com
通讯作者: 欧阳山丹。E-mail:ouysdxm@163.com

【Key words】 Alanyl glutamine;Colorectal cancer;Parenteral nutrition;Nutritional status;Inflammatory factors;Immunoglobulin

结直肠癌是全球范围内第三位常见恶性肿瘤，近年来，该病在我国的发生率、死亡率均呈上升趋势，疾病负担较大，临床非常重视[1]。外科手术是临床治疗本病的主要方式。由于本病患者一则可能因病灶影响营养摄入吸收，二则术后需短期禁食，因此，术后予以肠外营养支持是必要的[2]。肠外营养通常由葡萄糖、脂肪乳、氨基酸、电解质、维生素等混合制成，营养全面，可提供短时营养补充，临床应用广泛[3]。近年研究[3]发现，谷氨酰胺(glutamine，Gln)可为免疫细胞、肠粘膜上皮细胞等的快速增长提供能量来源，具有减少细菌移位、改善免疫抑制等作用。已有研究[4]证实，围术期补充 Gln 对患者营养状态改善有利，并可调控炎症因子、缓解氧化应激。但目前多数复方氨基酸制剂中不含 Gln。丙氨酰谷氨酰胺(alanyl glutamine，Ala-Gln)是含有 Gln 的高浓度制剂，具有易溶、性质稳定的优点[5]。合理应用 Ala-Gln 可减少患者住院时间，促进其康复。但国内外对 Ala-Gln 的使用剂量、占比等存在分歧，说明书与应用指南的意见亦不同，在一定程度上影响了临床应用[6-8]。因此，本研究旨在探究肠外营养中不同剂量 Ala-Gln 对结直肠癌术后患者营养状况、炎症因子和免疫球蛋白水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 1 月至 2023 年 12 月中国人民解放军陆军第七十三集团军医院收治的 120 例结直肠癌患者为研究对象。本研究已通过医院伦理委员会审批。纳入标准：(1)确诊为结直肠癌，且拟行手术；(2)年龄 18～75 岁；(3)意识清醒，无其他急危重症；(4)术后需行肠外营养支持；(5)知情，自愿参与研究。排除标准：(1)合并严重肝肾疾病、心脑血管疾病、传染性/感染性疾病；(2)对本研究药物过敏；(3)先天性氨基酸代谢异常；(4)妊娠、哺乳期女性；(5)术后病情危重，不宜进入研究。患者按干预方式的不同分为低剂量组($n=60$)和高剂量组($n=60$)。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$，n(%)]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m²)	手术部位		NRS2002 评分(分)	
	男	女			结肠	直肠	0～2	≥3
低剂量组($n=60$)	34(56.67)	26(43.33)	59.83±9.02	22.37±2.44	26(43.33)	34(56.67)	13(21.67)	47(78.33)
高剂量组($n=60$)	37(61.67)	23(38.33)	60.77±9.26	22.29±2.50	30(50.00)	30(50.00)	10(16.67)	50(83.33)
t/χ^2 值	0.310		0.563	0.177	0.536		0.484	
P 值	0.577		0.574	0.860	0.464		0.487	

1.2 治疗方法

两组患者均由同一组医师行腹腔镜结直肠癌根治术，术后均行肠外营养支持，药品包括葡萄糖注射液(100 mL∶50 g，费森尤斯卡比华瑞制药有限公司)、中/长链脂肪乳注射液(C8－24Ve)(250 mL∶50 g，贝朗医疗(苏州)有限公司)、ω-3 鱼油脂肪乳注射液(100 mL∶10 g 精制鱼油与 1.2 g 卵磷脂，fresenius kabi austria GmbH)、复方氨基酸注射液(14AA-SF)(250 mL∶21.2 g，湖北一半天制药有限公司)、丙氨酰谷氨酰胺注射液(100 mL∶20 g，费森尤斯卡比华瑞制药有限公司)、浓氯化钠注射液(10 mL∶1 g，湖北兴华制药有限公司)、氯化钾注射液(10 mL∶1 g，扬州中宝药业股份有限公司)、复合磷酸氢钾注射液(2 mL∶磷酸二氢钾 0.435 4 g 与磷酸氢二钾0.639 g，海南合瑞制药股份有限公司)、葡萄糖酸钙注射液(10 mL∶1 g，上海浦津林州制药有限公司)、注射用脂溶性维生素(Ⅱ)(5.688 mg，成都天台山制药有限公司)、注射用水溶性维生素(复方，华瑞制药有限公司)、胰岛素(10 mL∶400 U，江苏万邦生化医药股份有限公司)。其中，总能量按 25 Kcal·kg^{-1}·d^{-1}，氨基酸按 1.2 g·kg^{-1}·d^{-1}。低剂量组患者在肠外营养剂中添加 Ala-Gln 占氨基酸总量的 20%；高剂量组患者的 Ala-Gln 占氨基酸总量的 30%。术后第 1 天即经中央静脉给予肠外营养支持，1 次/d，输注 10～15 h/次，连续输注 7 d。

1.3 观察指标

于治疗前(术后第 1 天，营养支持前)、治疗后(肠外营养支持第 7 天后)检测两组患者营养状况[前白蛋白(PA)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)]、炎症因子[血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、免疫球蛋白[免疫球蛋白 G(IgG)、IgA、IgM]水平，观察并记录术后胃肠道症状(腹泻、腹胀、胃潴留)、术后并发症(感染等)发生情况及术后住院时间。

1.4　统计学分析

用 SPSS 25.0 软件进行数据处理与分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料用[n(%)]描述,组间比较用独立样本χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者营养状况比较

治疗前,两组患者血清 PA、TP、ALB 及 Hb 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 PA、TP、ALB 及 Hb 水平均较治疗前提高($P<0.05$);但组间均无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.2　两组患者炎症因子比较

治疗前,两组患者炎症因子比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 CRP、IL-6 水平均降低($P<0.05$),且高剂量组低于低剂量组($P<0.05$)。见表 3。

表 2　两组患者营养状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PA (mg/L)		TP (g/L)		ALB (g/L)		Hb (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组($n=60$)	190.54±48.93	270.14±41.67*	60.56±6.95	64.79±6.84*	35.22±4.16	38.96±3.27*	112.76±10.54	118.60±17.39*
高剂量组($n=60$)	188.32±43.09	272.86±45.28*	59.51±5.20	65.72±6.33*	34.61±3.58	39.25±3.84*	111.28±12.38	119.25±18.31*
t 值	0.264	0.342	0.937	0.773	0.861	0.445	0.705	0.199
P 值	0.792	0.733	0.351	0.441	0.391	0.657	0.482	0.842

*$P<0.05$,与同组治疗前相比。

表 3　两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组($n=60$)	55.20±10.79	11.53±2.17*	25.92±4.30	19.03±4.21*
高剂量组($n=60$)	56.87±12.54	6.76±2.33*	26.26±3.95	15.84±4.52*
t 值	0.782	11.604	0.451	4.000
P 值	0.436	<0.001	0.653	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前相比。

2.3　两组患者免疫球蛋白水平比较

治疗前,两组患者免疫球蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均提高($P<0.05$),且高剂量组高于低剂量组($P<0.05$)。见表 4。

表 4　两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	IgG		IgA		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组($n=60$)	8.63±2.15	10.04±2.37*	1.95±0.63	2.17±0.67*	0.92±0.22	1.21±0.34*
高剂量组($n=60$)	8.44±2.02	12.98±2.58*	1.87±0.59	2.89±0.66*	0.88±0.24	1.46±0.38*
t 值	0.499	6.500	0.718	5.930	0.952	3.798
P 值	0.619	<0.001	0.474	<0.001	0.343	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前相比。

2.4　两组患者胃肠道症状比较

高剂量组患者胃肠道不适总发生率为 6.67%,与低剂量组胃肠道不适总发生率(10.00%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.436$,$P=0.509$)。见表 5。

表 5　两组患者胃肠道不适比较[n(%)]

组别	胃潴留	腹胀	腹泻	合计
低剂量组($n=60$)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	6(10.00)
高剂量组($n=60$)	0(0.00)	3(0.50)	1(1.67)	4(6.67)

2.5　两组患者术后康复情况

高剂量组患者术后住院时间(7.19±2.04)d,短于低剂量组患者的(8.05±2.57)d($P<0.05$)。高剂量组患者术后并发症发生率为 1.67%,与低剂量组术后并发症发生率(5.00%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3　讨论

结直肠癌患者一方面需限期接受手术,术前可行营养支持的时间较短,另一方面普遍存在免疫功能下降,术后感染相关并发症的发生风险较高,有必要行免疫营养支持[9]。因此,临床对本病患者术后肠外营养支持更为重视。

Ala-Gln 用于肠外营养的安全性、有效性已得大量临床证实[10]。既往研究[11-12]显示,在胰腺癌患者术后全肠外营养中添加 Ala-Gln、在结肠癌术后患者肠内营养中添加 Gln,均可有效改善患者的消化功能,保护肠黏膜屏障,减少相关并发症的发生,有利于术后康复。PA、TP、ALB 及 Hb 是临床常用的营养状态评价指标,其中,PA 的半衰期短,代谢快,对营养不良的反应更为敏感。有学者[13]发现,对创伤患者使用 Gln 在总氨基酸中占比约 25% 的肠外营养液可提高其 PA 水平。本研究中,两组患者治

疗后 PA、TP、ALB 及 Hb 水平比较无统计学差异,提示肠外营养中添加不同剂量的 Ala-Gln(占比 20%、30%)对患者术后的营养指标影响相似。

由于手术创伤、禁食、麻醉等因素影响,患者术后机体常处于高分解代谢、微炎症、免疫抑制状态[14]。CRP 与配体结合后,可激活单核吞噬细胞、补体系统,其水平在机体受感染、创伤时快速上升;IL-6 则具有诱导、催化并放大炎症反应的作用;二者均为临床常测炎症指标。手术创伤可导致患者术后炎症因子水平明显上升。既往研究[15]指出,在炎症反应中,Gln 可能通过抑制 IL-6 等促炎因子的生成来发挥肠黏膜保护作用。陈志国等[16]发现,Gln 可通过抑制 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路活性发挥抑制炎症反应、氧化应激损伤的作用。本研究中,高剂量组患者治疗后血清 CRP、IL-6 水平低于低剂量组,提示肠外营养中添加高剂量 Ala-Gln 有助于缓解术后炎症状态。与韩维嘉等[8]研究一致。

IgG、IgA、IgM 属于免疫指标。本研究中,治疗后,高剂量组患者 IgG、IgA、IgM 水平均高于低剂量组,提示在肠外营养中应用高剂量 Ala-Gln 可在一定程度上减轻结直肠癌术后患者的免疫抑制状态,改善其免疫功能,其效果较低剂量更显著。分析其可能原因:Gln 是免疫细胞等增殖的能源物质,也是谷胱甘肽合成中谷氨酸前体物质,外源性补充 Gln 可维持肠黏膜、肝脏中储存的谷胱甘肽储存量,应对应激状态下谷胱甘肽储存量降低,对抗炎症并缓解过度炎症反应引起的细胞受损,改善免疫功能[17-19]。

另外,本研究中,两组患者的胃肠道不适、术后并发症发生率比较,差异均无统计学意义,这可能是样本量较小导致差异未显现;高剂量组患者术后住院时间短于低剂量组,也间接提示高剂量 Gln 肠外营养较低剂量可更好的促进患者术后康复。

综上,结直肠癌术后患者的营养状况在接受高剂量(占比 30%)和低剂量(占比 20%)Ala-Gln 肠外营养后均得改善,其中,高剂量 Ala-Gln 抑制炎症和提高免疫功能的作用更佳,可促进术后康复。

参考文献

[1] 张玥,石菊芳,黄慧瑶,等. 中国人群结直肠癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(7):709-714.

[2] Tong Y, Sun J, Xin W, *et al*. Pharmacist-led standardization of total parenteral nutrition improves postoperative nutritional status in colorectal cancer patients[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(6): 339.

[3] Ma Q, Wischmeyer PE. Effects of glutamine and n-3 polyunsaturated fatty acid mixed lipid emulsion supplementation of parenteral nutrition on sepsis score and bacterial clearance in early experimental sepsis[J]. Clinical Nutrition ESPEN, 2023, 54: 406-411.

[4] Da Prat V, Aretano L, Moschini M, *et al*. Effectiveness of preoperative immunonutrition in improving surgical outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: study protocol for a multicentre, open-label, randomised trial (INu-RC)[J]. Healthcare, 2024, 12(6): 696.

[5] 梁海,杨淼,吴炜,等. 丙氨酰谷氨酰胺合理性评价标准的建立及应用[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(10):630-634.

[6] 朱明炜,杨桦,陈伟,等. 静脉用丙氨酰-谷氨酰胺双肽临床应用专家共识(2021)[J]. 中华临床营养杂志,2021,29(4):193-200.

[7] 莱美药业. 丙氨酰谷氨酰胺注射液说明书[Z]. 重庆:重庆莱美药业股份有限公司,2020.

[8] 韩维嘉,孙建琴,韩瑞平,等. 含不同剂量谷氨酰胺肠内营养在老年危重患者营养支持中的应用[J]. 中华临床营养杂志,2014,22(3):149-153.

[9] Liu H, Chen J, Shao W, *et al*. Efficacy and safety of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in adjuvant treatments for colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1004465.

[10] Su X, Li Y, Zhang Y, *et al*. Efficacy of alanyl glutamine in nutritional support therapy for patients with sepsis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(11): e24861.

[11] 原苑,史英,卢宪云,等. 丙氨酰谷氨酰胺强化全胃肠外营养在胰腺癌部分切除术后患者中应用的回顾性病例研究[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(12):1234-1238.

[12] 刘桂伟,任维聃,姜国胜. 谷氨酰胺强化肠内营养对结肠癌患者左半结肠切除术后肠通透性及感染并发症的作用[J]. 中国全科医学,2018,21(5):526-530.

[13] 贾静. 谷氨酰胺联合肠外营养对严重多发伤患者的疗效分析[J]. 河南医学研究,2018,27(17):3212-3213.

[14] 丁海涛,帕尔哈提·阿布都热衣木,韩智君,等. 结直肠癌 NOSE 术对患者氧化应激、免疫功能及机体微炎症的影响[J]. 中国现代手术学杂志,2017,21(1):9-13.

[15] Moore SR, Quinn LA, Maier EA, *et al*. Intervention and mechanisms of alanyl-glutamine for inflammation, nutrition, and enteropathy: a randomized controlled trial[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2020, 71(3): 393-400.

[16] 陈志国,魏海梁,闫曙光,等. 谷氨酰胺通过 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路抑制炎症反应治疗溃疡性结肠炎[J]. 营养学报,2022,44(6):577-585.

[17] 于婷婷,舒晓亮,张勇胜,等. 谷氨酰胺对腹部手术后病人肠黏膜通透性影响的系统评价[J]. 肠外与肠内营养,2014,21(6):324-328,332.

[18] Lu TL, Zheng AC, Suzuki K, *et al*. Supplementation of L-glutamine enhanced mucosal immunity and improved hormonal status of combat-sport athletes[J]. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2024, 21(1): 2300259.

[19] Kudsk KA, Wu Y, Fukatsu K, *et al*. Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels[J]. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2000, 24(5): 270-274; discussion 274-275.

(收稿日期:2024-04-03 修回日期:2024-05-05)