

谷氨酰胺在腹部术后肠梗阻患者保守治疗中的意义

牛志军, 张谢夫, 赵春临, 刘涛, 翟二涛

■背景资料

肠梗阻是腹部外科手术后常见的并发症, 发病后由于较长时间禁食使机体内谷氨酰胺含量相对或绝对缺乏, 大量液体丢失致循环血量不足, 肠管扩张及肠壁水肿致肠黏膜缺血, 肠屏障功能遭到破坏, 继而引起一系列全身性病理生理改变。

牛志军, 张谢夫, 赵春临, 刘涛, 翟二涛, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

作者贡献分布: 此研究由牛志军、刘涛及张谢夫设计; 血样采集由牛志军与翟二涛操作完成; 数据整理分析及论文写作由牛志军、刘涛、赵春临及张谢夫完成。

通讯作者: 张谢夫, 教授, 450052, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院胃肠外科. zhangxiefu@medmail.com.cn

收稿日期: 2011-09-27 修回日期: 2011-11-20

接受日期: 2011-12-18 在线出版日期: 2011-12-28

Value of glutamine in conservative treatment of patients with intestinal obstruction after abdominal operation

Zhi-Jun Niu, Xie-Fu Zhang, Chun-Lin Zhao, Tao Liu, Er-Tao Zhai

Zhi-Jun Niu, Xie-Fu Zhang, Chun-Lin Zhao, Tao Liu, Er-Tao Zhai, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2011-09-27 Revised: 2011-11-20

Accepted: 2011-12-18 Published online: 2011-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of glutamine in conservative treatment of patients with intestinal obstruction after abdominal operation.

METHODS: Fifty-eight patients with intestinal obstruction after abdominal operation were randomly divided into control group and treatment group. The control group received conventional treatment, including fasting, gastrointestinal decompression, maintenance of water electrolyte and acid-base balance, use of antibiotics, somatostatin, and total parenteral nutrition, while the treatment group received glutamine on the basis of conventional treatment. All patients' bowel function was evaluated using a scoring system. Peripheral blood samples were collected to measure the levels of D-lactic acid and intestinal fatty acid-binding protein (IFABP). The time to recovery of intestinal function was recorded.

■同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院

RESULTS: A positive correlation was found between D-lactic acid levels and gut dysfunction scores, and between IFABP levels and gut dysfunction scores ($r = 0.824$, $r = 0.891$, both $P < 0.001$). In both groups, blood levels of D-lactic acid and IFABP decreased significantly with the prolongation of treatment duration, which was more significant in the treatment group than in the control group. The time to recovery of intestinal function was significantly shorter in the treatment group than in the control group (6.83 ± 1.49 d vs 8.76 ± 1.53 d, $P < 0.001$).

CONCLUSION: Glutamine plays an important role in protecting gut barrier function, reducing the intestinal mucous membrane permeability, and promoting bowel function recovery in patients with intestinal obstruction after abdominal operation.

Key Words: Glutamine; Intestinal obstruction; Gut barrier; D-lactic acid; Intestinal fatty acid-binding protein

Niu ZJ, Zhang XF, Zhao CL, Liu T, Zhai ET. Value of glutamine in conservative treatment of patients with intestinal obstruction after abdominal operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(36): 3714-3718

摘要

目的: 探讨谷氨酰胺(Glutamine, Gln)在腹部术后肠梗阻患者保守治疗中保护肠黏膜屏障的作用。

方法: 将收治的58例有腹部手术史且临床诊断为肠梗阻的患者随机分为对照组与治疗组。对照组给予常规治疗: 禁食、持续胃肠减压、维持水电解质和酸碱平衡、应用抗生素、生长抑素和全胃肠外营养(TPN)等; 治疗组在上述常规治疗的基础上, 给予Gln强化的TPN。治疗前对所有患者进行胃肠功能障碍评分, 比较两组患者治疗前、治疗4 d、治疗8 d、治疗12 d后血清D-乳酸浓度、肠脂脂肪酸结合蛋白(IFABP)水平, 记录患者肠道功能恢复时间(d), 采用Pearson相关、重复测量资料的方差分析及

两独立样本均数比较 t 检验进行统计学分析。

结果: 肠梗阻患者外周血中D-乳酸浓度、IFABP水平与肠功能障碍评分值呈正相关($r = 0.824, r = 0.891$, 均 $P < 0.001$); 随治疗时间延长, 治疗组与对照组患者血清D-乳酸、IFABP水平均呈下降趋势, 治疗组下降趋势更明显; 治疗组肠道功能恢复时间短于对照组($6.83 \text{ d} \pm 1.49 \text{ d}$ vs $8.76 \text{ d} \pm 1.53 \text{ d}$), 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

结论: 在腹部术后肠梗阻患者的常规治疗基础上应用Gln能保护肠黏膜屏障功能, 降低肠黏膜通透性, 促进肠道功能恢复。

关键词: 谷氨酰胺; 肠梗阻; 肠黏膜屏障; D-乳酸; 肠脂肪酸结合蛋白

牛志军, 张谢夫, 赵春临, 刘涛, 翟二涛. 谷氨酰胺在腹部术后肠梗阻患者保守治疗中的意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(36): 3714-3718

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3714.asp>

0 引言

谷氨酰胺在人体游离氨基酸池中含量极为丰富, 众多文献报道已证实谷氨酰胺的缺乏可使肠黏膜绒毛稀疏缩短, 肠屏障功能下降, 肠黏膜的通透性增加, 外周血中D-乳酸和肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)水平增高。肠梗阻是腹部外科手术后常见的并发症, 发病后由于较长时间禁食使体内谷氨酰胺含量相对或绝对缺乏, 大量液体丢失致循环血量不足, 肠管扩张及肠壁水肿致肠黏膜缺血, 肠屏障功能遭到破坏, 继而引起一系列全身性病理生理改变。本研究旨在探讨补充外源性谷氨酰胺对肠梗阻患者肠黏膜屏障功能的影响, 为肠梗阻治疗中应用谷氨酰胺提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 材料 以郑州大学第一附属医院胃肠外科2010-05/2011-10收治的有腹部手术史且临床诊断为肠梗阻的58例患者为研究对象, 患者年龄分布为32-75岁, 将其随机分成对照组和治疗组。对照组29例, 其中男性患者15例, 女性患者14例; 治疗组29例, 其中男性患者17例, 女性患者12例。58例肠梗阻患者中, 胃癌根治术后25例, 对照组中14例, 治疗组中11例; 结肠癌根治术后18例, 对照组中8例, 治疗组中10例; 直肠癌根治术后9例, 对照组4例, 治疗组5例; 小肠间质瘤术后3例,

表 1 肠梗阻患者肠功能评分表(分)

评分因素	评分	评分因素	评分
禁食水	2	肠鸣音消失	2
胃肠减压	1	腹痛	2
$\leq 400 \text{ ml}$	1	腹胀	2
$400 \text{ ml} - 800 \text{ ml}$	2	腹部X线平片	
$\geq 800 \text{ ml}$	3	液平面 ≤ 3 个	1
胆汁反流	2	液平面 > 3 个	2
肠鸣音减弱	1		

肠功能障碍分级: 0分为正常; 1-4分为轻度; 5-9分为中度; > 9 分为重度。

对照组中2例, 治疗组中1例; 胆囊切除术后2例, 入治疗组; 阑尾周围脓肿术后1例, 入对照组。本研究经我院道德伦理委员会批准, 所有参与者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予常规治疗, 包括禁食、持续胃肠减压、维持水电解质和酸碱平衡、应用抗生素、生长抑素和全胃肠外营养; 治疗组在常规治疗的基础上, 应用谷氨酰胺强化的全胃肠外营养。本研究采用的全胃肠外营养液制剂及配比: (1)非蛋白热量根据病情按25-30 kcal/(kg·d)供给, 由5%或10%葡萄糖和20%中长链脂肪乳(力能)提供, 糖脂供能比2:1; (2)氮量的提供按0.20-0.25 g/(kg·d)。对照组由8.5%乐凡命注射液提供; 治疗组由8.5%乐凡命+丙氨酰谷氨酰胺(力肽)提供, 其中力肽提供0.4 g/(kg·d)。

1.2.2 指标检测: 入院时对所有患者肠功能障碍进行评分(表1), 并进行肠功能障碍分级: 0分为正常; 1-4分为轻度; 5-9分为中度; > 9 分为重度。所有患者治疗前肠功能障碍评分值 8.57 ± 3.39 分。每天早晨07:00-07:30采集患者外周血标本, 分别于治疗前、治疗4 d、治疗8 d、治疗12 d检测患者外周血中D-乳酸(平均 $58.01 \text{ mg/L} \pm 12.40 \text{ mg/L}$)和IFABP水平(平均 $162.43 \text{ } \mu\text{g/L} \pm 14.21 \text{ } \mu\text{g/L}$), 血清中D-乳酸水平采用UV-2102C型紫外可见分光光度计检测, 血清中IFABP水平采用美国ADL公司的ELISA试剂盒测定; 记录两组患者肠功能恢复时间(d)。本研究中同时满足以下条件视为肠功能恢复: (1)听诊肠鸣音3-4次/分; (2)腹壁柔软, 腹胀、腹痛症状消失; (3)腹部立位平片证实液平消失; (4)24 h胃肠减压持续引流量 $\leq 200 \text{ mL}$, 胃液清亮, 不含胆汁。

统计学处理 应用SPSS15.0软件进行统计学分析, 数据采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 应用Pearson相

■ 研发前沿

血清D-乳酸、IFABP水平是反映肠缺血和肠道屏障功能较为敏感的指标, 近年来对D-乳酸、IFABP水平与肠功能障碍相关性研究越来越多, 但其特异性有待进一步研究。

■创新盘点

之前发表的文章多为单独研究D-乳酸或者IFABP, 本研究将2个指标同时检测, 比较2种指标与肠功能障碍的相关性大小, 且在统计方法上利用作图趋势分析, 结果比较直观, 一目了然。

表 2 两组患者血清中肠黏膜通透性指标的比较 (mean \pm SD)

血清学测量指标		治疗前	治疗4 d	治疗8 d	治疗12 d
D-乳酸(mg/L)	治疗组	55.67 \pm 12.24	47.42 \pm 11.28	38.04 \pm 9.71	25.05 \pm 6.46
	对照组	60.35 \pm 12.32	56.76 \pm 11.35	51.85 \pm 9.49	46.09 \pm 7.72
IFABP(μ g/L)	治疗组	156.63 \pm 13.27	137.68 \pm 14.34	112.91 \pm 12.11	85.31 \pm 10.09
	对照组	168.23 \pm 12.86	163.78 \pm 13.37	156.96 \pm 11.91	149.96 \pm 10.60

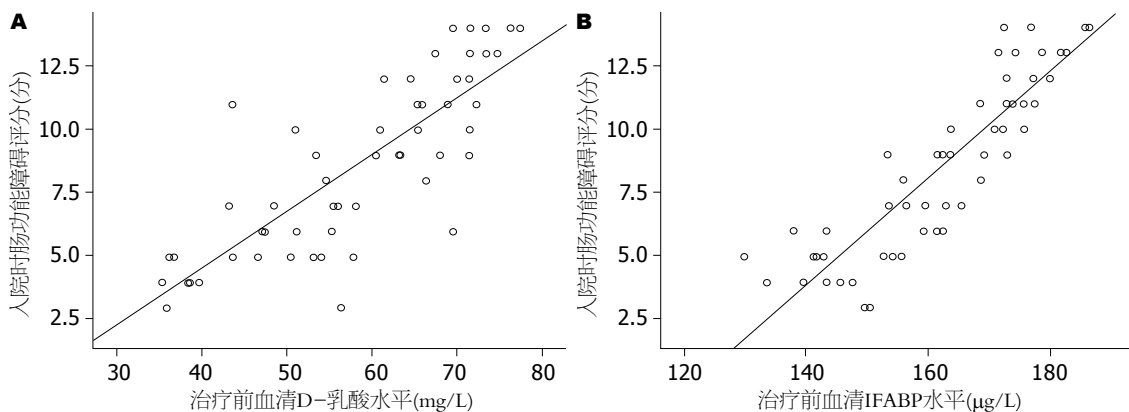


图 1 治疗前血清D-乳酸水平及IFABP水平与入院时肠功能障碍评分相关曲线. A: 血清D-乳酸水平; B: 血清IFABP水平.

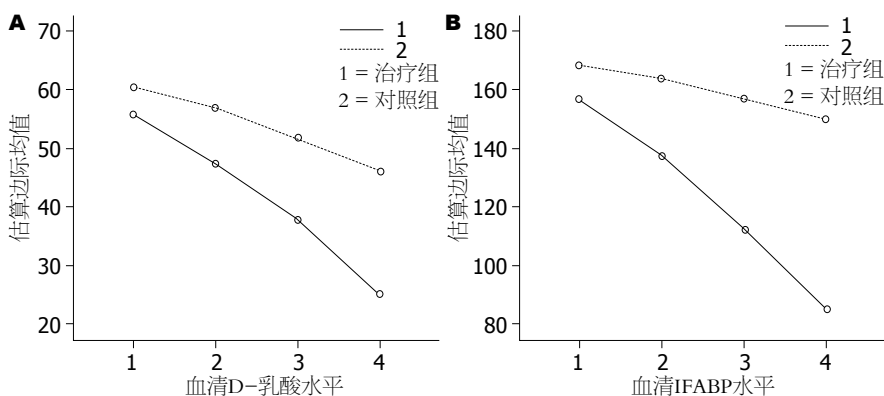


图 2 治疗组与对照组患者血清D-乳酸水平和IFABP水平的变化趋势图. A: 血清D-乳酸水平; B: 血清IFABP水平.

关、重复测量资料的方差分析及两独立样本均数比较 t 检验方法进行分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 D-乳酸水平、IFABP水平与肠功能评分值的相关性 将治疗前所有患者血清中D-乳酸水平、IFABP水平与肠功能障碍评分值作相关性分析, 血清D-乳酸水平与肠功能障碍评分值呈正相关($r = 0.824$, $P < 0.001$, 图1A); 血清IFABP水平与肠功能障碍评分值亦呈正相关($r = 0.891$, $P < 0.001$, 图1B).

2.2 两组患者外周血中肠黏膜通透性指标的比较 该资料不满足重复测量资料方差分析的球形

检验, 且处理效应与时间效应存在交互作用, 本研究通过绘图作趋势分析进行统计推断(表2).

2.2.1 两组患者外周血中D-乳酸水平的比较: 治疗组与对照组患者外周血中D-乳酸水平随治疗时间的延长而下降($F = 275.35$, $P < 0.001$), 治疗组患者外周血中D-乳酸下降水平较同期对照组患者显著, 差异有统计学意义($F = 35.74$, $P < 0.001$, 图2A).

2.2.2 两组患者外周血中IFABP水平的比较: 治疗组与对照组患者外周血中IFABP水平随治疗时间的延长而下降($F = 614.52$, $P < 0.001$), 治疗组患者外周血中IFABP水平较同期对照组患者下降显著, 差异有统计学意义($F = 213.42$, $P < 0.001$, 图2B).

2.3 两组患者肠功能恢复时间的比较 治疗组患者肠功能恢复平均时间为 6.83 ± 1.49 d, 对照组患者肠功能恢复平均时间为 8.76 ± 1.53 d. 治疗组患者肠功能恢复平均时间短于对照组, 差异有统计学意义($t = 4.87, g = 56, P < 0.001$).

3 讨论

Gln在人体游离氨基酸池中含量丰富, 约占血浆游离氨基酸总量的50%, 供应肠道所需能量的70%以上, 而葡萄糖所供能量则不足20%. 众多文献报道证实Gln是肠黏膜上皮细胞代谢、更新的必须营养物质, 能改善各种病理状态下肠黏膜的生长修复, 保护和维持肠黏膜屏障功能, 降低肠黏膜通透性^[1,2], 促进肠功能恢复. Wischmeyer等^[3]通过双盲对照研究发现, 给予烧伤患者补充Gln后, 可明显减轻烧伤引起的肠通透性增加, 并减少革兰阴性杆菌菌血症的发生率. Gln减轻肠黏膜损伤的机制可能是: (1)Gln参与葡萄糖三羧酸循环氧化生成ATP功能, 并参与黏膜细胞核酸及蛋白质合成代谢, 促进肠黏膜细胞的更新和再生, 保持其超微结构的完整性; (2)可能刺激机体产生高血糖素, 增加萎缩肠黏膜中谷氨酰胺酶活性, 以改善自身组织结构^[4,5].

D-乳酸是L(+)乳酸的立体异构式, 他是肠道内多种细菌的酵解产物, 人体内不产生且缺乏其代谢酶, 肾脏对其清除率也很低, 故D-乳酸可以在机体内积聚. 当肠黏膜屏障遭到破坏, 其通透性增加, D-乳酸易于通过受损肠黏膜进入循环系统, 并在血液中蓄积, 通过检测外周血中D-乳酸水平可以间接评估肠黏膜损伤情况^[6,7], 我们观察了58例腹部术后肠梗阻的患者, 并检测了其外周血中D-乳酸水平变化, 发现患者外周血中D-乳酸水平随常规治疗时间延长而逐渐降低, 这在应用了谷氨酰胺的治疗组患者中表现更为明显, 我们还发现患者治疗前外周血中D-乳酸水平与入院时肠功能障碍评分值呈良好正相关性($r_{D-乳酸} = 0.824$), 与Sun等^[8]的研究结果相符合.

IFABP是一组低分子量(约15 kDa)胞液蛋白, 主要位于小肠黏膜微绒毛尖端, 由于肠绒毛处血流为逆流交换机制, 在肠缺血早期时, 顶端的氧分压明显下降, 导致肠绒毛顶端细胞的通透性增加, 胞内的IFABP外释经门静脉和乳糜管入血, 导致血液中IFABP水平明显增高, 故IFABP可以更直接反映肠黏膜的损伤情

况. 本研究中58例腹部术后肠梗阻患者的外周血中IFABP水平同样随常规治疗时间延长而逐渐降低, 应用谷氨酰胺的治疗组患者外周血IFABP水平下降更明显. 另外, 患者治疗前外周血IFABP水平与入院时肠功能障碍评分亦呈明显正相关($r_{IFABP} = 0.891$), 且 $r_{IFABP} > r_{D-乳酸}$, 这可能与IFABP更能直接反映肠黏膜细胞损伤有关^[7,9,10]. 另外也与D-乳酸容易受肠道感染、手术、应激等其他因素影响有关^[11]. 对照组患者外周血D-乳酸浓度和IFABP水平也有下降趋势可能是肠梗阻患者经常规治疗后肠黏膜血供改善, 肠屏障功能恢复, 肠黏膜通透性下降所致^[12].

我们还分别记录了治疗组与对照组患者肠功能恢复时间, 经统计发现治疗组患者的肠功能恢复平均时间明显短于对照组患者. 因此我们认为在腹部术后肠梗阻患者的保守治疗中, 补充外源性谷氨酰胺能够保护和维持肠黏膜屏障功能, 降低其通透性, 促进肠功能恢复.

4 参考文献

- 1 dos Santos RG, Viana ML, Generoso SV, Arantes RE, Davisson Correia MI, Cardoso VN. Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 408-413
- 2 Wu GH, Wang H, Zhang YW, Wu ZH, Wu ZG. Glutamine supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2592-2594
- 3 Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, Kahana M. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001; 29: 2075-2080
- 4 Zhang WB, Jiang HP. [Intestinal mucosal barrier dysfunction after abdominal operation and its clinical significance]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 246-249
- 5 沈通一, 秦环龙. 谷氨酰胺对肠屏障功能保护作用的研究进展. *肠外与肠内营养* 2003; 10: 177-180
- 6 Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009; 33: 1374-1383
- 7 Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 242-248
- 8 Sun XQ, Fu XB, Zhang R, Lu Y, Deng Q, Jiang XG, Sheng ZY. Relationship between plasma D(-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 555-558
- 9 潘利雅, 王新颖, 李宁, 黎介寿. 肠脂肪酸结合蛋白在重症急性胰腺炎诊断中的应用. *肠外与肠内营养* 2010; 17: 134-137

■同行评价

该文章总体设计合理, 实验方法可靠, 统计方法应用正确, 实验结果可信, 有一定的实用性.

- 10 胡凯强, 李健, 崔彦北, 石正峰, 席红卫. 肠脂肪酸结合蛋白在小儿肠缺血疾病中的临床意义. 山西医药杂志 2010; 39: 418-419
- 11 柳勤龙, 田晓峰, 张雪梅. D-乳酸在急性肠缺血早期诊断中的价值. 中华实验外科杂志 2004; 21: 497
- 12 彭明生, 黄显凯, 聂海, 朱渝军. 严重多发伤患者血浆肠脂肪酸结合蛋白水平变化及其与胃肠功能障碍的关系. 中国急救医学 2007; 27: 878-880

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

本刊讯 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)