

· 论 著 ·

探讨谷氨酰胺对中晚期恶性肿瘤营养及免疫功能的影响

潘 玲¹, 毛德强^{2△}

(重庆市肿瘤研究所: 1. 内科; 2. 脑科 400300)

摘要:目的 通过静脉输注丙氨酰-谷氨酰胺(alanyl-glutamine, Aln-Gln)注射液对患者进行营养支持治疗, 探讨谷氨酰胺(glutamine, Gln)对中晚期恶性肿瘤患者营养的改善和对免疫功能的影响。方法 选择 34 例中晚期恶性肿瘤患者, 随机分为治疗组和对照组, 每组各 17 例。对照组予以热量 $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 鼻饲营养治疗, 治疗组除上述鼻饲营养治疗外, 增加静脉输注 Ala-Gln $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在治疗前 1 d 及治疗 20 d 测定患者血生化、免疫学指标及进行人体测量。结果 治疗组患者血清前蛋白(PA)、清蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb), T 淋巴细胞亚群中的总 T 淋巴细胞(CD3), T 辅助性淋巴细胞(CD4), T 辅助性淋巴细胞/抑制性淋巴细胞比值(CD4/CD8)以及免疫球蛋白 IgA、IgG 较治疗前均显著性增加($P < 0.05$); 治疗后两组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 将 Aln-Gln 应用于患者的中晚期恶性肿瘤营养支持治疗, 在改善营养的同时具有调节细胞体液免疫的功能, 提高患者的生存质量。

关键词:谷氨酰胺; 恶性肿瘤; 营养支持; 免疫功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.32.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)32-3362-03

Explore the effect of glutamine on nutrition and immune in patients with mid-advanced malignancy

Pan Lin¹, Mao Deqiang^{2△}

(1. Department of Internal Medicine; 2. Department of Neurosurgery, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400300, China)

Abstract: Objective To explore the effect of glutamine(Gln) on improvement of nutrition and immunologic function in patients with mid-advanced malignancy through nutritional support by intravenous infusion of alanyl-glutamine(Aln-Gln). **Methods** 34 patients with mid-advanced malignant were selected and randomly assigned to treatment group and control group, 17 patients in each group. Control group were treated with nasogastric nutritional therapy of calories $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. In addition to above nasogastric nutritional therapy, we increased Ala-Gln $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ by intravenous infusion. We determined blood biochemical indexes, immunology indexes and performed human survey at 1 day before treatment and 20 days after treatment. **Results** In treatment group, the serum prealbumin(PA), albumin(ALB), hemoglobin(Hb), total T lymphocyte(CD3), T helper lymphocyte(CD4), T helper lymphocyte/suppressor lymphocyte(CD4/CD8) and IgA, IgG were significantly increased than pretreatment($P < 0.05$). There was a significantly difference between two groups after treatment($P < 0.05$). **Conclusion** The application of Aln-Gln in nutritional support of patients with mid-advanced malignancy improves nutrition and regulates cellular humoral immunity function, which improve patients' quality of life.

Key words: glutamine; malignancy; nutritional support; immunologic function

近年来, 由于环境影响、不良生活方式及个体因素等原因, 恶性肿瘤呈明显的上升趋势。本院作为重庆市主城区恶性肿瘤医保特病办理的惟一单位, 每年前来办理特病的恶性肿瘤患者以 4%~5% 的比例增加。而恶性肿瘤营养不良的发生率高达 40%~80%^[1], 营养不良由于营养物质缺乏, 导致免疫功能下降, 引起恶病质、多器官功能不全, 严重影响肿瘤患者的生活质量。本研究通过静脉输注丙氨酰-谷氨酰胺(alanyl-glutamine, Aln-Gln) 进行强化营养支持, 以探讨谷氨酰胺(glutamine, Gln) 对恶性肿瘤患者的临床疗效及免疫功能的影响, 为下一步患者的抗癌治疗提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本科 2010~2011 年中晚期恶性肿瘤患者 34 例, 每例均有病理活检或影像学伴远处转移确诊。并根据营养风险筛查 2002 评分^[2]: 大于 3 分, 提示有营养支持的适应证。男 18 例, 女 16 例; 年龄 27~85 岁。其中, 肺癌 15 例, 胃癌 8 例, 肝癌 4 例, 结肠癌 7 例。随机分为治疗组、对照组。两组患者在年龄、性别、入院时营养指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 入选患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 17 例。随机数由统计专业人员利用 SAS 8.0 软件编程而产生的随机分配表。对照组采用热量 $25 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 鼻饲膳治疗。治疗组同时予静脉用丙氨酰-谷氨酰胺(Ala-Gln, 重庆莱美药业股份有限公司) $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组疗程均为 20 d。研究期间两组均不输注清蛋白, 以免干扰评估指标。在治疗前 1 d 及治疗 20 d 晨起空腹采集静脉血, 测定血生化、免疫学指标; 人体测量由经过培训的医护人员承担。体质量测量要求空腹, 统一患者服, 测三头肌皮褶厚度值(TSF), 上臂肌围(AMC)值。

1.3 统计学处理 所有数据均用 SPSS 17.0 软件进行配对 t 检验, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者的生化指标和人体质量情况 治疗前, 两组人的年龄、体质量、TSF、AMC、ALB 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 可以认为基线值平衡。治疗后两组生化指标均明显改善($P < 0.05$, 表 1、2); 治疗后两组组间比较结果显示治疗组血清生化指标增加明显, 差异有统计学意义($P <$

△ 通讯作者, Tel:13436016925; E-mail:mdq@163.com。

0.05),表3。治疗前后及治疗后组间比较,体质量、TSF、AMC 差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1~3。

2.2 治疗前后两组患者的免疫功能情况 治疗后,治疗组免疫功能测定值均较治疗前明显改善($P<0.05$),见表4;对照组治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。治疗后两组组间比较,T淋巴细胞系列及体液免疫中IgA、IgG 差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表 1 治疗组营养支持前后的人体质量、生化情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	ALB(g/L)	PA(mg/L)	HB(g/L)	体质量(kg)	TSF(mm)	AMC(cm)
治疗前	26.40±2.31	152±3.23	98.15±1.26	52.46±5.76	7.34±1.83	17.52±3.71
治疗 20 d	41.83±4.18	277±5.21	120.87±2.34	51.97±3.83	8.42±1.23	18.22±3.21
<i>t</i>	−13.32	−84.08	−35.25	0.29	−2.02	−0.59
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	0.772 1	0.051 9	0.560 5

表 2 对照组营养支持前后的人体质量、生化情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	ALB(g/L)	PA(mg/L)	HB(g/L)	体质量(kg)	TSF(mm)	AMC(cm)
治疗前	25.03±2.52	147±3.48	98.02±1.23	53.12±5.14	7.12±1.24	17.22±3.24
治疗 20 d	34.72±2.57	203±4.13	112.75±5.33	52.81±5.54	7.73±1.05	18.46±2.04
<i>t</i>	−11.10	−42.75	−11.10	−0.51	1.76	−0.26
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	0.610 6	0.088 1	0.796 4

表 3 两组营养支持治疗后的人体质量、生化情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	ALB(g/L)	PA(mg/L)	HB(g/L)	体质量(kg)	TSF(mm)	AMC(cm)
治疗组	41.83±4.18	277±5.21	120.87±2.34	51.97±3.83	8.42±1.23	18.22±3.21
对照组	34.72±2.57	203±4.13	112.75±5.33	52.81±5.54	7.73±1.05	18.46±2.04
<i>t</i>	5.97	45.89	5.75	−0.51	1.76	−0.26
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	0.610 6	0.088 1	0.796 4

表 4 治疗组营养支持前后的免疫功能情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	IgG(g/L)	LgA(g/L)	IgM(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
治疗前	5.45±1.38	0.18±0.07	0.26±0.08	32.23±8.79	26.41±2.50	31.62±2.35	0.81±0.11
治疗 20 d	6.96±1.25	0.56±0.24	0.42±0.21	48.21±10.13	36.53±1.51	23.73±2.04	1.53±0.28
<i>t</i>	−3.34	−6.27	−2.94	−4.91	−14.29	10.45	−9.87
<i>P</i>	0.002 1	<0.01	0.006 1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 5 对照组营养支持前后的免疫功能情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	IgG(g/L)	LgA(g/L)	IgM(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
治疗前	5.59±1.27	0.16±0.18	0.25±0.04	17.29±6.74	24.82±2.74	31.66±2.39	0.80±0.13
治疗 20 d	6.15±0.56	0.29±0.21	0.31±0.29	20.77±8.35	26.29±1.42	31.01±2.36	0.88±0.09
<i>t</i>	−1.66	−1.94	−0.85	−1.34	−1.96	0.80	−2.09
<i>P</i>	0.106 0	0.061 5	0.404 4	0.190 6	0.058 3	0.430 8	0.045 0

表 6 两组营养支持前后的免疫功能情况($\bar{x}\pm s,n=17$)

组别	IgG(g/L)	LgA(g/L)	IgM(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
治疗组	6.96±1.25	0.56±0.24	0.42±0.21	48.21±10.13	36.53±1.51	23.73±2.04	1.53±0.28
对照组	6.15±0.56	0.29±0.21	0.31±0.29	20.77±8.35	26.29±1.42	31.01±2.36	0.88±0.09
<i>t</i>	2.44	3.49	1.27	8.62	20.37	−9.62	9.11
<i>P</i>	0.020 5	0.001 4	0.214 4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

恶性肿瘤患者一般处于营养不良及免疫功能低下的情况^[3],甚至发生癌性恶病质,这严重影响了患者的生存质量,也是癌症患者死亡的重要原因。恶性肿瘤患者发生营养不良的主要原因^[4]:(1)癌肿对营养物质的夺取与消耗;(2)癌肿的压迫,转移,消化道的侵犯等均影响机体对营养物质的消化、吸收以及食量明显减少;(3)肿瘤手术创伤,放、化疗的毒副反应。故恶性肿瘤患者需要营养支持治疗。

一直以来,营养支持在恶性肿瘤患者中是有顾虑的。Gln 作为人体内条件必需氨基酸,是人体组织必不可少的氮源和能量来源,在生命活动中起着重要的作用^[5],并且具有免疫刺激和胸腺刺激作用^[6-7]。恶性肿瘤患者由于高消耗、低摄入,吸收不佳常出现肌肉 Gln 耗竭和负氮平衡。因此,补充外源性 Gln 是中晚期恶性肿瘤患者营养治疗手段之一。然而 Gln 对于肿瘤细胞增殖也是必需的,并且与机体相比更具有明显的竞争优势,因此补充 Gln 是否会促进恶性肿瘤的生长是众人关心的问题。体外实验发现,Gln 与肿瘤增殖密切相关。1935 年曾有报道体外实验发现恶性肿瘤细胞株在 Gln 度为 1 mmol/L 时生长最快,不供给 Gln 则细胞停止分化甚至死亡^[8]。但迄今有许多体内实验却得出与之相反的结论。Fu 等^[9]通过实验证口服 Gln 并不会刺激雄激素依赖的前列腺肿瘤细胞的生长。Grimble^[10]报道补充外源 Gln 没有增加肿瘤组织的 DNA 合成,而是更多地为非肿瘤组织如肌肉、淋巴组织和肠黏膜所摄取。Filos 等^[11]发现补充 Gln 可有效提高总淋巴细胞计数,促进淋巴细胞释放细胞因子如 IL-2、IFN- γ 等作用。此外,近年来一些研究表明,通过添加免疫营养物质 Gln 不但可以改善肿瘤患者营养状况,还可有效改善患者的免疫抑制,提高机体的免疫水平^[12-14]。

本研究得出补充外源性 Glu 可以提高患者体内蛋白含量,增加患者的免疫力。而体质量、TSF 和 AMC 治疗前后及治疗后组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

体质量、TSF 和 AMC 这 3 个指标是临床评价蛋白热量性营养不良最为有效的方法。但由于本研究均为中晚期恶性肿瘤患者,大多存在低蛋白水肿、多浆膜腔积液、心力衰竭等,经利尿、抽放浆膜腔积液等治疗后水肿消退,体质量短期内反而减轻;故 3 者均不能较敏感地反映中晚期恶性肿瘤患者营养状态的,因而测量这 3 个值意义可能不大。但由于水肿的消退、蛋白的增加、免疫功能的提高,患者的体质量得以增强,其中 1 例肺癌脑转移患者转去作了脑转移瘤手术,2 例胃癌和 1 例结肠癌患者转到肿瘤科作了放、化疗。

由此可见,Gln 作为免疫营养剂对于恶性肿瘤患者而言,可以改善营养、免疫及生活质量,并可延长生存时间;作为肿瘤治疗中的协同治疗作用也得到越来越多的证明,这就使临床医生在对恶性肿瘤患者使用 Gln 时减少了顾虑,为患者的下一步抗癌治疗提供了支持。

(上接第 3361 页)

患者椎基底动脉血管结构及血流动力学分析[J]. 重庆医学,2008,37(18):2022-2024.

[6] 高山,黄家星.经颅多普勒超声(TCD)的诊断技术与临床应用[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:126.

[7] 华扬.实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M].北京:科学出版社,2002:20.

[8] 王淳,陈纯,张标,等.后循环缺血患者的脑血流动力学及

参考文献:

[1] 蒋虹,郑玲.恶性肿瘤患者 260 例营养状况评价[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(10):825-826.

[2] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. ESPEN working group (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3): 321-336.

[3] Gaikwad A, Pblenz A, Haridas V, et al. Triterpenoid electrophiles (avicans) suppress heat shock protein-70 and x-linked inhibitor of apoptosis proteins in malignant cells by activation of ubiquitin machinery; implications for proapoptotic activity[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 1953-1962.

[4] Bozzetti F. Total nutrition therapy of cancer[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2007, 1(4): 281-286.

[5] Fuchs BC, Bode BP. Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator[J]. J Surg Res, 2006, 131(1): 26-40.

[6] 刘海涛. 免疫营养的临床应用进展[J]. 中国民康医学, 2012, 24(3): 338-339.

[7] 徐建军, 林才, 王婷婷. 谷氨酰胺颗粒对严重烧伤患者免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2007, 36(5): 472-473.

[8] 钮怡超, 杨勇, 全志伟. 谷氨酰胺与恶性肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(3): 176-178.

[9] Fu YM, Yu ZX, Li YQ, et al. Specific amino acid dependency regulates invasiveness and viability of androgen-independent prostate cancer cells[J]. Nutr Cancer, 2003, 45(1): 60-73.

[10] Grimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia[J]. Gut, 2003, 52(10): 1391-1392.

[11] Filos KS, Kirkilesis I, Spiliopoulou I, et al. Bacterial translocation, endotoxaemia and apoptosis following Pringle manoeuvre in rats[J]. Injury, 2004, 35(1): 35-43.

[12] 陈静, 林源, 黄之杰, 等. 谷氨酰胺对老年胃肠道肿瘤患者术后蛋白质代谢及免疫功能的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(3): 322-323.

[13] 郭人花, 刘连科, 仇金荣, 等. 谷氨酰胺在胃癌化疗中的临床应用研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2006, 26(2): 142-143.

[14] 秦锴, 聂双发. 免疫强化胃肠外营养对肝癌术后患者机体细胞免疫状态的影响[J]. 重庆医学, 2011, 40(11): 1079-1080, 1083.

(收稿日期:2012-02-11 修回日期:2012-07-11)

神经电生理变化[J]. 临床神经电生理学杂志, 2008, 17(6): 328-330.

[9] 张学军, 苏俊红, 辛学泉, 等. 经颅多普勒和脑干听觉诱发电位对椎基底动脉供血不足的诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(6): 336-338.

(收稿日期:2012-03-02 修回日期:2012-06-16)