

丙氨酰谷氨酰胺辅助治疗脓毒症效果分析^{*}

林钦汉, 张 明, 陈 军, 周海波, 罗丹华(广东省清远市人民医院重症医学科 511500)

【摘要】 目的 研究丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症的辅助治疗效果。**方法** 以 2010 年 8 月至 2013 年 2 月清远市人民医院重症医学科(ICU)收治的 120 脓毒症患者为研究对象,将其随机分为实验组和对照组,对照组采用常规治疗,实验组在常规治疗的基础上静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺,剂量为 0.4 g/(kg×d),每日最大剂量为 20 g。比较两组患者治疗期间的胰岛素使用剂量、血糖水平、院内感染发生率、ICU 住院时间、总住院时间及 6 月生存率。**结果** 实验组与对照组胰岛素使用剂量分别为(3.8±3.1)、(4.5±3.5)IU/h,血糖水平分别为(8.9±2.0)、(10.8±3.1)mol/L,院内感染发生率分别为 1.2%及 3.0%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。但 ICU 住院时间、总住院时间、6 月生存率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于脓毒症患者,每日静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺,可能有助于控制血糖水平、改善胰岛素抵抗、降低院内感染发生风险,但对患者预后无显著改善效果。

【关键词】 丙氨酰谷氨酰胺; 脓毒症; 血糖; 院内感染

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)17-2378-02

Application of alanyl glutamine for the treatment of sepsis^{*} LIN Qin-han, ZHANG Ming, CHEN Jun, ZHOU Hai-bo, LUO Dan-hua (Intensive Care Unit, People's Hospital of Qingyuan, Qingyuan, Guangdong 511500, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of alanyl glutamine for the treatment of sepsis. **Methods** Between August 2010 and February 2013, 120 sepsis patients, treated in this hospital, were randomly divided into control group, given routine treatment, and experiment group, given intravenous injection of alanyl glutamine, with dosage of 0.4 g/(kg×d) and upper volume of 20 g/d, except routine treatment. Dosage of insulin treatment, glucose level, incidence of hospital infection, length of ICU stay, total length of hospital stay and overall survival rate in 6 month was respectively compared between the groups. **Results** In experiment group and control group, dosage of insulin treatment were (3.8±3.1) and (4.5±3.5)IU/h, glucose levels were (8.9±2.0) and (10.8±3.1)mol/L, incidence of hospital infection were 1.2% and 3.0%, all of which were with statistical difference ($P<0.05$), but length of ICU stay, total length of hospital stay and overall survival rate in 6 month were not significantly different ($P>0.05$).

Conclusion For patients with sepsis, intravenous injection of alanyl glutamine could be helpful for controlling blood glucose level, improving insulin resistance and reducing the risk of nosocomial infection. However, treatment of alanyl glutamine might be not obvious efficient to improve the prognosis.

【Key words】 alanyl glutamine; sepsis; blood glucose; hospital infection

丙氨酰谷氨酰胺是一种重要的营养物质。静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺不仅能预防和纠正营养不良,更具有特异营养素的药理作用,包括保护脏器功能、控制炎症反应、改善免疫功能、增强化疗药物作用等。本文通过随机对照研究,探讨了丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症患者体内糖代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象纳入标准:符合美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)2001 年颁布的脓毒症诊断标准,自愿参加本研究,年龄大于 18 岁,因呼吸机辅助通气、胃肠道手术等原因无法经口进食。研究对象排除标准:各种原因导致的无法配合治疗或中途放弃治疗,合并危及生命的严重并发症,合并 1 型或 2 型糖尿病。根据上述标准,在 2010 年 8 月至 2013 年 2 月选择于清远市人民医院重症医学科(ICU)住院治疗的脓毒症患者 120 例,年龄 20~83 岁,平均(53±10)岁,男 72 例、女性 48 例;原发病包括肺部感染 42 例,腹腔感染 70 例,其余部位(软组织等)感染 8 例。采用随机数字表法将 120

例患者随机分为实验组及对照组,每组患者 60 例。两组患者性别、年龄、原发病分布、急性病理生理和慢性健康 II (A-PACHE II)评分、重症脓毒症比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者中,可接受肠内营养者,均经胃管注入瑞素(华瑞制药有限公司),无条件开放肠内营养者,采用三升袋经中心静脉提供营养支持。能量总供给为 25~30 kcal/(kg×d),除丙氨酰谷氨酰胺以外,其他种类氨基酸供给量为 1~1.5 g/(kg×d)。实验组在此基础上,另给予丙氨酰谷氨酰胺注射液(辰欣药业股份有限公司)静脉滴注,剂量为 0.4 g/(kg×d),每日最大剂量为 20 g。其他治疗方法两组均一致。治疗期间,间隔 2 小时检测患者末梢血糖水平。两组患者均采用胰岛素强化治疗,对血糖超过 10 mol/L 的患者,静脉缓慢滴注胰岛素 4~10 IU/h,必要时采用连续微泵泵入给药,同时监测血糖,直至末梢血糖水平达到 4~10 mol/L。治疗开始后第 4 天

^{*} 基金项目:广东省清远市科技局科技研究项目(00116561320527018)。

作者简介:汉,男,副主任医师,本科,主要从事重症医学研究。

为研究起点,以第 7 天或转出 ICU 之日为研究终点。记录并比较两组患者生命体征、血糖水平、胰岛素使用剂量、院内感染发生情况、ICU 住院时间、总住院时间、6 月生存率(生存率计算采用生命表法)。

1.3 统计学处理 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 Kaplan-Meier 方法中的 log-rank 检验。*P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胰岛素使用剂量、血糖水平、院内感染发生情况比较 将患者血糖水平控制在 4~10 mmol/L 时,实验组和对照组胰岛素平均使用剂量分别为(3.8±3.1)、(4.5±3.5)IU/h,组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。实验组及对照组均间隔 2 h 检测末梢血糖 1 次,两组患者血糖水平分别为(8.9±2.0)、(10.8±3.1)mol/L,组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。实验组及对照组研究期间发生的院内感染主要包括呼吸机相关肺炎、坠积性肺炎、尿管相关性尿路感染,两组患者院内感染发生率分别为 1.2‰及 3.0‰,组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 ICU 住院时间、总住院时间、6 月生存率比较 实验组和对照组患者 ICU 住院时间分别为(125.5±42.5)、(138.3±43.2)h,总住院时间分别为(21.8±10.3)和(25.4±9.5)d,6 月生存率分别为 73.0%和 79.2%,各指标组间比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 胰岛素使用剂量、血糖水平、院内感染发生率组间比较

组别	胰岛素使用剂量 ($\bar{x} \pm s$, IU/h)	血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mol/L)	院内感染发生率 (‰)
实验组	3.8±3.1	8.9±2.0	1.2
对照组	4.5±3.5	10.8±3.1	3.0
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 ICU 住院时间、总住院时间、6 月生存率组间比较

组别	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	总住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	6 月生存率(%)
实验组	125.5±42.5	21.8±10.3	73.0
对照组	138.3±43.2	25.4±9.5	79.2
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

谷氨酰胺是人体所需的重要营养物质,但在水溶液、热消毒及长期储存时化学稳定性不足,可产生有毒的焦谷氨酸和氨。以合成的丙氨酰谷氨酰胺作为谷氨酰胺的供体,弥补了危重症患者体内谷氨酰胺水平的不足,特别适用于高分解代谢患者^[1]。丙氨酰谷氨酰胺临床应用范围较广,可应用于包括脓毒症、胃肠道术后、老年病、肿瘤等多种疾病患者。多项研究证实,丙氨酰谷氨酰胺具有广泛的药理学作用,包括改善患者的营养状况,提高蛋白质的合成^[2];保护脏器功能,降低肠道通透性^[3];降低炎症因子水平,控制炎症反应^[4];稳定化疗药物作用^[5]。

一项大规模的随机对照研究表明,采用强化胰岛素治疗以

控制血糖,可降低心脏外科 ICU 患者的病死率^[6];也有 Meta 分析显示,对外科 ICU 患者进行强化胰岛素治疗尤其有利^[7]。因此,2012 年颁布的脓毒症治疗指南推荐将脓毒症患者血糖水平控制在 10 mol/L 以下。另有研究提出,胰岛素强化治疗有可能导致严重的低血糖^[8-9],甚至提高 ICU 患者的死亡风险^[10],而完善的营养支持治疗可能是控制血糖水平、改善患者预后的关键^[11]。

本研究结果显示,在给予脓毒症患者营养支持及抗感染等基础治疗的同时,另给予丙氨酰谷氨酰胺静脉滴注,可明显降低患者的血糖水平,而且血糖控制所需的强化胰岛素治疗使用剂量更少。由此可见,丙氨酰谷氨酰胺静脉滴注可能有助于改善脓毒症患者的营养代谢平衡,降低应激反应导致的高血糖水平,减少胰岛素抵抗。在本研究中,实验组患者各种类型院内感染的总体发生率较对照组明显降低(*P* < 0.05),说明糖代谢紊乱也可能与院内感染的发生有一定的相关性,合理的营养支持治疗可能有利于降低或避免院内感染的发生^[12]。但是,本研究中两个研究组的 6 月生存率、ICU 住院时间及总住院时间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),考虑可能与影响脓毒症患者预后的因素极为复杂有关。

综上所述,对于脓毒症患者,每日静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺可能有助于控制血糖、改善胰岛素抵抗、降低院内感染的发生风险,但对患者预后无显著改善效果。

参考文献

[1] 刘颖,周海霞,汪晓东. 丙氨酰-谷氨酰胺二肽临床研究进展[J]. 华西医学,2010,25(6):1382-1384.

[2] 揭志刚,李伟,李正荣. 丙氨酰谷氨酰胺对胃肠道肿瘤患者术后营养及免疫功能的影响[J]. 中华普通外科学文献:电子版,2010,4(2):128-131.

[3] Leite RD, Lima NL, Leite CA, et al. Improvement of intestinal permeability with alanyl-glutamine in HIV patients; a randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. Arq Gastroenterol, 2013, 50(1):56-63.

[4] 何彩霞. 丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症患者营养免疫调节和抗炎反应的作用[J]. 中外医学研究, 2013, 9(7):1-2.

[5] 吴贤毅,周东,刘胜. 静滴丙氨酰谷氨酰胺对奥沙利铂引起的神经毒性的预防作用[J]. 海峡医学, 2011, 10(1): 100-101.

[6] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19):1359-1367.

[7] Griesdale DEG, de Souza RJ, van dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. CMAJ, 2009, 180(8):821-827.

[8] COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(4):341-348.

[9] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in(下转第 2381 页)

显高于抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体阳性率($P<0.05$)。

2.2 抗体检测诊断效能评价 AnuA 对 SLE 的诊断灵敏度及阴性预测值高于抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体($P<0.05$)。3 种抗体联合检测的诊断灵敏度、阴性预测值最高,均为 96.7%。AnuA 诊断特异度高于其他 2 种抗体,但不同抗体的诊断特异度、阳性预测值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同抗体检测对 SLE 的诊断效能比较(%)				
抗体	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
AnuA	93.3	96.7	96.6	93.5
抗 Sm 抗体	33.3	98.3	95.2	59.6
抗 dsDNA 抗体	46.7	98.3	96.7	64.8
联合检测	96.7	96.7	96.7	96.7

3 讨 论

SLE 是一种累及全身多个系统的自身免疫性疾病,临床表现多样,且早期症状不明显,极难实现早期诊断。近年来,ELISA、免疫印迹法、酶联免疫斑点法等检测技术的应用提高了自身抗体检测的灵敏度和特异度,为 SLE 的诊断提供了重要的参考依据^[4]。AnuA、抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体均为常用 SLE 诊断指标,但各种抗体单独检测对 SLE 的诊断灵敏度和特异度无法满足临床需要,因此多采用抗体联合检测^[5]。本研究结果显示,抗体单独检测时,AnuA 对 SLE 的诊断灵敏度高于抗 Sm 抗体和抗 dsDNA 抗体($P<0.05$),虽然诊断特异度低于抗 Sm 抗体和抗 ds-DNA 抗体,但比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明 AnuA 对 SLE 的诊断效能优于抗 Sm 抗体和抗 ds-DNA 抗体。特异度反映的是检测指标能否正确鉴别疾病的能力。对于在多种疾病中均可能具有较高检测阳性率的检测指标而言,分析其对不同疾病的鉴别诊断效能更为重要^[6-8]。抗 Sm 抗体是 SLE 的标志性抗体,但单独检测阳性率偏低。本研究中,抗 Sm 抗体对 SLE 的诊断灵敏度仅 33.3%,但诊断特异度较高,几乎达到 100.0%。此外,血清抗 Sm 抗体水平与 SLE 的活动性及临床表现常无明显相关性,适用于早期、不典型 SLE 或治疗缓解后的 SLE 回顾性诊断。抗 dsDNA 抗体也是 SLE 的标志性抗体,除用于疾病诊断外,也可用于病程判断和疗效监测^[9-10]。抗 dsDNA 抗体诊断特异度较高(98.3%),但诊断灵敏度较低(46.7%),提示抗 dsDNA 阴性也不能排除 SLE 的诊断。本研究对 3 种自身抗体单独和联合检测的诊断灵敏度和特异度的比较结果显示,3 种抗体联合检测的诊断灵敏度和阴性预测值最高,均达到 96.7%,说明自身抗

体联合检测可明显提高抗体检测对 SLE 的诊断效能,与施新萍等^[10]的研究结果相符。

综上所述,AnuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体联合检测有助于避免 SLE 的漏诊,从而达到早期诊断、治疗的目的。

参考文献

[1] 董晓微,胡朝军,张道强,等.抗核抗体与特异性自身抗体检测结果不一致的临床意义分析[J].检验医学,2011,26(9):606-609.

[2] 刘利,陈莉,朱川,等.374 例系统性红斑狼疮患者自身抗体检测及结果分析[J].医学综述,2013,19(20):3817-3818.

[3] 张海莹,李永哲,栾海霞,等.自身抗体联合检测对系统性红斑狼疮诊断的意义[J].标记免疫分析与临床,2008,15(5):279-280.

[4] 董晓薇,杜宗孝,朴文花.自身抗体联合检测诊断系统性红斑狼疮的价值[J].宁夏医科大学学报,2011,33(9):831-832.

[5] 张忠源,叶桂云,胡望平,等.四种抗体在系统性红斑狼疮中的应用探讨[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1394-1395.

[6] 李玉刚,李兴达,李磊.四种自身抗体联检对 SLE 诊断的临床价值[J].放射免疫学杂志,2010,23(5):571-573.

[7] Saigal R, Goyal LK, Agrawal A, et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker and its comparison with anti-dsDNA antibody [J]. J Assoc Physicians India, 2013, 61(6):372-377.

[8] 叶国强,曾东良,程美玲.四种抗体联合检测对系统性红斑狼疮诊断的意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(15):1949-1950.

[9] 梁淑慧,朱海龙,李翠,等.4 种自身抗体在系统性红斑狼疮诊断及评价活动性中的意义[J].临床和实验医学杂志,2010,9(4):248-249.

[10] 施新萍,陈益明,娄域峰.系统性红斑狼疮相关自身抗体检测及临床意义[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(6):381-382.

(收稿日期:2014-04-10 修回日期:2014-06-16)

(上接第 2379 页)

adult intensive care units; the Glucontrol study[J]. Intensive Care, 2009, 35(10):1738-1748.

[10] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13):1283-1297.

[11] Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al. Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient[J]. JPEN J Parenter Enteral

Nutr, 2011, 35(6):686-694.

[12] Estivariz CF, Griffith DP, Luo M, et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008, 32(4):389-402.

(收稿日期:2014-01-10 修回日期:2014-03-26)