

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00726

## 谷氨酰胺强化的肠内营养对手术应激患者肠黏膜通透性的影响

张勇胜<sup>1△</sup>, 舒晓亮<sup>2△\*</sup>, 陈胜芳<sup>2</sup>, 汪海峰<sup>2</sup>, 孙贤青<sup>2</sup>, 申颖<sup>2</sup>

1. 广西医科大学第一附属医院临床营养科, 南宁 530027

2. 同济大学附属同济医院临床营养科, 上海 200065

**[摘要]** **目的** 研究谷氨酰胺强化的肠内营养对手术患者肠黏膜通透性的影响。**方法** 216例消化道手术患者随机分为肠外营养(PN)组、肠内营养(EN)组和谷氨酰胺强化的肠内营养(GLN)组。3组患者分别于术后3~11 d给予等氮、等能量(氮 $0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 能量 $125.4\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )的营养治疗。观察术前1 d、术后7 d和术后12 d口服含乳果糖10 g、甘露醇5 g的测试液后6 h尿中乳果糖和甘露醇排泄率的比值(L/M)变化, 用高效液相色谱法测定尿中乳果糖和甘露醇的浓度。**结果** 3组术后7 d、12 d甘露醇浓度与术前比较无明显差异, 3组术前及术后7 d、12 d甘露醇浓度组间比较差异无统计学意义。术前、术后7 d和术后12 d L/M比值在GLN组分别为 $0.025\pm 0.009$ 、 $0.038\pm 0.017$ 、 $0.028\pm 0.012$ ; EN组分别为 $0.024\pm 0.011$ 、 $0.061\pm 0.019$ 、 $0.027\pm 0.014$ ; PN组分别为 $0.026\pm 0.012$ 、 $0.083\pm 0.021$ 、 $0.047\pm 0.013$ 。统计学分析表明, 术后7 d三组L/M比值较术前均升高( $P<0.05$ ), PN组高于EN组和GLN组( $P<0.05$ ), EN组高于GLN组( $P<0.05$ ); 术后12 d L/M比值PN组仍高于术前及EN组和GLN组( $P<0.05$ ), 而EN组与术前和GLN组比较差异无统计学意义。**结论** 术后早期肠黏膜通透性升高, 肠内营养有利于维护肠黏膜屏障功能, 谷氨酰胺强化的肠内营养有助于加强肠黏膜屏障功能。

**[关键词]** 谷氨酰胺; 肠内营养; 手术; 肠黏膜; 通透性**[中图分类号]** R 459.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)07-0726-04

### Influence of alanyl-glutamine-enriched enteral nutrition on intestinal permeability of patients with abdominal surgical stress response

ZHANG Yong-sheng<sup>1△</sup>, SHU Xiao-liang<sup>2△\*</sup>, CHEN Sheng-fang<sup>2</sup>, WANG Hai-feng<sup>2</sup>, SUN Xian-qing<sup>2</sup>, SHEN Ying<sup>2</sup>

1. Department of Nutrition, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530027, Guangxi, China

2. Department of Nutrition, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the influence of alanyl-glutamine-enriched enteral nutrition on the intestinal permeability in patients with abdominal surgical stress response. **Methods** A total of 216 patients undergoing abdominal surgery were randomly divided into three groups, namely, the conventional alanyl-glutamine-enriched enteral nutrition (GLN group), enteral nutrition (EN group) and parenteral nutrition (PN group). The three groups were given isonitrogenic ( $0.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) and isocaloric ( $125.4\text{ kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) support during 3-11 days after operation. The urinary lactulose/mannitol (L/M) ratios were observed 6 h after the patients were given 10 g lactulose and 5 g mannitol on one day before and the 7<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> day after operation. High pressure liquid chromatography was used to determine the urinary levels of lactulose and mannitol. **Results** The mannitol levels had no significant change before and 7, 12 days after operation in the 3 groups, and there were also no significant difference between the 3 groups before and 7, 12 days after operation. The L/M values before and 7, 12 days after operation were  $0.025\pm 0.009$ ,  $0.038\pm 0.017$ , and  $0.028\pm 0.012$  in GLN group,  $0.024\pm 0.011$ ,  $0.061\pm 0.019$ , and  $0.027\pm 0.014$  in EN group, and  $0.026\pm 0.012$ ,  $0.083\pm 0.021$ , and  $0.047\pm 0.013$  in PN group, respectively. Statistical analysis showed that the L/M ratios in the 3 groups were all significantly increased 7 days after operation compared with those before operation ( $P<0.05$ ), and that of PN group was significantly higher than those of EN group and GLN group ( $P<0.05$ ), and that of EN group was significantly higher than that of GLN group ( $P<0.05$ ). Twelve days after operation, the L/M ratios in PN group was still significantly higher than that before operation and those in the EN and GLN groups ( $P<0.05$ ), and that in EN group was similar to that before operation and that in GLN group. **Conclusion** The intestinal permeability is greatly

**[收稿日期]** 2011-01-05**[接受日期]** 2011-06-27**[作者简介]** 张勇胜, 主治医师. E-mail: zhangysshn@sina.com; 舒晓亮, 博士, 副主任医师.

△共同第一作者(Co-first authors).

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-6611108, E-mail: shuxiaoliang@vip.sina.com

increased during the early period after operation. Enteral nutrition is favorable for maintaining the function of intestinal mucosal barrier. Alanyl-glutamine-enriched enteral nutrition can improve the function of intestinal mucosal barrier.

[Key words] glutamine; enteral nutrition; operation; intestinal mucosa; permeability

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7): 726-729]

肠黏膜通透性增高是机体遭受创伤后肠屏障功能障碍的重要表现<sup>[1]</sup>。手术应激可导致肠道黏膜屏障功能受损,肠道内的细菌及其毒素将易位,甚至出现肠功能障碍及全身炎性反应综合征。因此,如何维护手术应激条件下肠黏膜屏障功能,有着重要的临床意义。对于消化道手术患者,长期肠外营养(PN)将导致肠道屏障功能受损,易发生内源性感染,肠内营养有利于维护肠黏膜结构和功能。而谷氨酰胺对维护手术患者肠黏膜屏障功能,减轻患者肠道损伤程度,促进黏膜修复有重要作用。本研究给予消化道手术患者谷氨酰胺强化的肠内营养治疗,测定尿中乳果糖和甘露醇排泄率的比值(L/M)变化,旨在探讨谷氨酰胺强化的肠内营养对手术早期肠黏膜通透性的影响。

## 1 材料和方法

1.1 病例选择 收集2007~2009年216例住院患者纳入本研究,所有患者符合下述标准:经胃镜或纤维结肠镜活检病理证实为结肠癌患者;无明显肠梗阻症状,无严重的心、肺、肾等疾病;有手术指征,能行手术切除术,同意进入试验,能配合试验者,签署知情同意书。本研究方案经广西医科大学第一附属医院伦理委员会审核通过。研究对象根据动态随机方法分为肠外营养(PN组)、肠内营养(EN组)和谷氨酰胺强化的肠内营养(GLN组)。3组患者在性别、年龄、体质量、手术方式、麻醉方式、术中失血量等方面差异均无统计学意义(表1)。

表1 患者一般资料

Tab 1 General data of operative patients

(N=72)

Item	GLN group	PN group	EN group
Sex(male/female)	35/37	36/36	37/35
Age(year)	52.3±11.6	50.5±12.1	47.7±10.5
Body mass m/kg	53.6±12.4	55.7±12.1	57.5±11.7
Postcibal cancer(n)	72	72	72
Radical operation(n)	67	69	67
Non-radical operation(n)	5	3	5
General anesthesia(n)	36	36	34
General and peridural anesthesia (n)	36	36	38
Bleeding V/ml	210.6±22.4	197.5±28.6	207.1±23.1

1.2 营养治疗方法 EN组于术后第3~11天给予

肠内营养治疗;GLN组于术后第3~11天给予谷氨酰胺强化的肠内营养治疗;PN组于术后第3~11天给予肠外营养治疗;三组患者给予等氮(0.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、等能量(125.4 kJ·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)营养治疗,热氮比为(100~150):1,术后第3天予全量的1/4,第4天予全量的1/2,第5~11天予全量。整蛋白型肠内营养混悬液(能全力,荷兰纽迪希亚制药公司提供)用肠内营养泵(Foleare-800)经鼻胃管或胃造口24 h均匀输入;肠外营养(葡萄糖、氨基酸、脂肪乳剂、维生素和微量元素)加入到3 L静脉营养袋中经中心静脉24 h持续滴注;GLN组患者接受EN液加谷氨酰-谷氨酰胺双肽(力肽,华瑞制药公司提供)0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。

1.3 标本收集 测试前12 h禁食,测试时排空膀胱后,口服50 ml测试液(含10.0 g乳果糖和5.0 g甘露醇),0.5 h后可自由进水,2 h后可进食。收集口服测试液后6 h内的全部尿液,记录尿液总量。混匀后取其中10 ml加2%硫柳汞2~4滴防腐处理后置-20℃保存待测。

1.4 检测方法 高效液相色谱法采用美国Waters公司高效液相色谱仪完成。对甘露醇及乳果糖的色谱图形进行积分处理,测得峰面积,并根据标准品的峰面积建立甘露醇和乳果糖的标准曲线计算公式,根据标准曲线计算出标本中甘露醇及乳果糖浓度,计算乳果糖和甘露醇的排出率及比值(L/M),以L/M代表肠黏膜通透性。

1.5 统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件进行分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用方差分析。

## 2 结果

2.1 一般资料 所有患者在研究期间生命体征平稳,肝、肾功能正常,无死亡、感染及过敏等不良反应,试验者无中途退出,PN组中有3例患者发生切口愈合不良,EN组中有1例患者发生切口愈合不良,GLN组中有1例患者发生切口愈合不良。

2.2 尿甘露醇浓度的变化 3组术后7 d、12 d甘露醇浓度与术前比较无明显差异,3组术前、术后7 d、12 d甘露醇浓度组间比较差异无统计学意义,具体结果见表2。

2.3 肠黏膜通透性 3组术后7 d L/M比值较术

前均升高( $P < 0.05$ ),且PN组高于EN组和GLN组( $P < 0.05$ ),EN组高于GLN组( $P < 0.05$ )。3组L/M比值术后12d均低于术后7d( $P < 0.05$ ),而术后12d L/M比值PN组仍高于术前、EN组和GLN组( $P < 0.05$ ),GLN组和EN组与术前比较差异无统计学意义,具体数据见表3。结合尿甘露醇的浓度无明显变化,说明术后早期肠黏膜通透性升高,给予肠内营养与肠外营养相比有利于维护肠黏膜屏障功能,而谷氨酰胺强化的肠内营养有加强肠黏膜屏障功能的作用。

表2 手术前后3组患者尿甘露醇浓度的变化

Tab 2 Changes of urinary mannitol before and after operation in three groups

( $n=72, \bar{x} \pm s, \rho_B / [mg \cdot ml^{-1}]$ )

Group	Before operation	7 d post-operation	12 d post-operation
GLN	4.25±0.51	4.13±0.55	4.00±0.52
EN	4.06±0.48	4.16±0.47	3.92±0.44
PN	3.97±0.60	4.28±0.50	4.07±0.43

GLN: Glutamine-enriched enteral nutrition; EN: Enteral nutrition; PN: Parenteral nutrition

表3 手术前后3组患者L/M比值的变化

Tab 3 Changes of L/M ratios before and after operation in three groups

( $n=72, \bar{x} \pm s$ )

Group	Before operation	7 d post-operation	12 d post-operation
GLN	0.025±0.009	0.038±0.017* $\blacktriangle$	0.028±0.012 $\triangle$
EN	0.024±0.011	0.061±0.019* $\triangle$	0.027±0.014 $\triangle$ $\square$
PN	0.026±0.012	0.083±0.021*	0.047±0.013* $\square$

GLN: Glutamine-enriched enteral nutrition; EN: Enteral nutrition; PN: Parenteral nutrition. \*  $P < 0.05$  vs before operation;  $\triangle P < 0.05$  vs PN group;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs EN group;  $\square P < 0.05$  vs 7 d post-operation

### 3 讨论

肠黏膜通透性可以反映肠黏膜屏障功能,肠黏膜通透性增高是肠屏障功能障碍的重要表现。目前用于评价肠黏膜通透性较灵敏的指标是L/M。乳果糖相对分子质量为342(0.95 nm),主要通过细胞间隙被吸收,甘露醇相对分子质量为182(0.67 nm),主要通过上皮细胞细胞膜上的水溶性微孔被吸收,当肠黏膜屏障功能障碍时,肠黏膜细胞间紧密联接受损、细胞间隙增大,乳果糖的吸收增加,而经细胞途径吸收的甘露醇吸收变化不大,故两者排泄率的比值(L/M)变大。本研究证实,在术后第7天3组

L/M比值变大,提示创伤应激患者早期肠黏膜通透性明显增高。

本研究发现,PN组在术后第7天、第12天肠黏膜通透性较术前肠黏膜通透性明显增高,提示长期肠外营养治疗不利于手术患者肠黏膜屏障功能的恢复。肠黏膜通透性增高,肠道细菌易位,从而肠源性感染机会增加<sup>[2]</sup>。肠黏膜通透性增高的机制目前仍在探讨中,肠道缺血和其后的缺血-再灌注损伤在其中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>,而手术后机体全身免疫功能受损,肠道内有免疫保护作用的分泌性免疫球蛋白A(sIgA)分泌下降,肝脏吞噬细胞功能下降,增加了肠道细菌和内毒素与黏膜上皮细胞作用的机会,也会促进肠黏膜通透性增加<sup>[4]</sup>。

本研究显示,在术后第7天GLN组和EN组肠道通透性明显低于PN组,表明应激患者给予合理的整蛋白型肠内营养治疗,有利于肠黏膜结构和功能的恢复与维持。其机制是整蛋白型肠内营养更符合消化道生理,营养素全面,且含有谷氨酰胺<sup>[5]</sup>。谷氨酰胺是肠黏膜及淋巴细胞等快速增殖细胞的重要燃料,是组织间氮的载体,是嘌呤、嘧啶、核酸、蛋白质合成的重要前体,对促进肠黏膜蛋白质的合成、维持应激状态下肠黏膜细胞间紧密连接结构的完整性和保护肠黏膜屏障功能有重要作用<sup>[6-7]</sup>。

谷氨酰胺的药理作用已被证实,大多数学者认为静脉和肠道补充都是有效的,在维持肠屏障功能方面,经肠道补充谷氨酰胺的效果更明显<sup>[8]</sup>。但谷氨酰胺强化的肠内营养和整蛋白型肠内营养在影响肠屏障功能的效果比较,仍缺乏有力证据。有研究报告,每日提供14~20 g( $0.2 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )谷氨酰胺能满足无应激代谢患者对谷氨酰胺的需要,而在手术创伤、感染时,提供同样剂量的谷氨酰胺并不能明显改善机体代谢,中等手术患者需每日提供20 g谷氨酰胺才能满足需要<sup>[9]</sup>。研究表明,整蛋白型肠内营养剂谷氨酰胺含量约5.2~8.1 g/16 g(即每天摄入100 g蛋白质只能获得5.2~8.1 g谷氨酰胺),因此不能满足应激状态下患者对谷氨酰胺的需要量<sup>[10]</sup>,因此在整蛋白型肠内营养强化谷氨酰胺是必要的。本研究表明,给予胃肠手术患者整蛋白型肠内营养强化谷氨酰胺 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,术后第7天GLN组L/M比值低于EN组和PN组,提示在防止手术应激早期肠黏膜通透性升高方面,谷氨酰胺强化的肠内营养比整蛋白型肠内营养效果显著,这是因为肠内营养再强化谷氨酰胺,大幅度增加

的谷氨酰胺更能满足因手术应激对谷氨酰胺消耗的剧增,可有效防止手术早期肠黏膜通透性升高。但术后第12天GLN组L/M比值与EN组比较差异无统计学意义,可能是因为随着肠内营养的持续供给,GLN组与EN组患者谷氨酰胺缺乏状况都得到改善,患者肠黏膜通透性因而呈渐进性下降,直至肠黏膜通透性恢复到术前水平。因此为防止肠黏膜通透性升高和肠源性感染,手术早期的肠内营养应强化谷氨酰胺。

本研究显示,手术应激下早期肠黏膜通透性有明显升高,肠内营养在防止肠黏膜通透性升高、维护肠黏膜屏障功能方面优于肠外营养,谷氨酰胺强化的肠内营养有加强手术早期肠黏膜屏障功能的作用。

### [参考文献]

[1] Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44 (Suppl 19): 23-29.

[2] Sakamoto K, Hirose H, Ezaki T, Kawamura Y, Onizuka A, Hayashi M, et al. Translocation of *Salmonella typhimurium* in rats; effect of enteral and parenteral nutrition [J]. *Eur J Surg*,

2000, 166: 814-817.

[3] Rocoure D V, Mehta V B, Besner G E. Heparin-binding EGF-like growth factor decreases inflammatory cytokine expression after intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2007, 15, 139: 269-273.

[4] Li Y S, Li J S, Jiang J W, Liu F N, Li N, Qin W S, et al. Glycyl-glutamine-enriched long-term total parenteral nutrition attenuates bacterial translocation following small bowel transplantation in the pig [J]. *J Surg Res*, 1999, 82: 106-111.

[5] Fürst P, Kuhn K S. Amino-acid substrates in new bottles: implications for clinical nutrition in the 21st century [J]. *Nutrition*, 2000, 16: 603-606.

[6] Fürst P. A thirty-year odyssey in nitrogen metabolism: from ammonium to dipeptides [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2000, 24: 197-209.

[7] Köhler H, Hartig-Knecht H, Rüggeberg J, Adam R, Schrotten H. Lymphocyte proliferation is possible with low concentrations of glycyl-glutamine [J]. *Enr J Nutr*, 2000, 39: 103-105.

[8] Reeds P J, Burrin D G, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism [J]. *J Nutr*, 2000, 130(4S Suppl): 978S-982S.

[9] Fürst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition [J]. *Nutrition*, 1997, 13: 731-737.

[10] Fürst P, 顾良军. 上市的整蛋白型和短肽型肠内营养制剂中的谷氨酰胺含量 [J]. *中华临床营养杂志*, 2005, 13: 67-69.

[本文编辑] 孙岩

### • 书 讯 •

## 《世界新药动态与分析》已出版

本书由邹栩、任文霞主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0130-7,16开,定价:150.00元。

国家公布了“重大新药创制”科技重大专项和“十二五”实施计划,加大新药研制的步伐,为了配合我国新药研发及自主创新新药决策参考,追踪世界新药研究的前沿动态,分析全球上市的新药信息,本课题组出版了《世界新药动态与分析》一书,全面反映国际制药界新药研究的方向,期望能为我国医药行业在新品开发及产品的技术创新与结构调整方面提供重要的参考资料。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>