

· 综 述 ·

# 谷氨酰胺在胃肠肿瘤患者术后的应用进展

吴 边, 郭建辉 综述, 罗世成 审校  
(云南省第一人民医院普外科, 昆明 650032)

关键词: 谷氨酰胺; 胃肠肿瘤; 术后

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.14.022

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)14-1405-03

谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是血液循环和组织内游离氨基酸池中含最丰富的一种氨基酸, 既能为氨基酸、蛋白质、核酸的合成提供氮源, 又能被氧化释放能量。Gln 是一种特殊的营养物质, 是一种条件性必需氨基酸, 约占全身游离氨基酸的 60%, 它是血浆中含量最高的氨基酸, 正常血浆浓度为 0.6~0.9 mmol/L。近年来, 随着临床营养领域研究的不断深入, 单纯的营养支持已逐步转为免疫营养治疗的概念。Gln 能够提高免疫功能, 改善营养状况, 保护胃、肠道黏膜, 促进胃肠肿瘤患者术后恢复, 并可降低化疗的毒副作用, 增强肿瘤对化疗药物的敏感性。本文对 Gln 在胃肠肿瘤患者术后的应用及研究方面做一综述。

## 1 Gln 对免疫调节的影响

Gln 是巨噬细胞的重要能源底物, 巨噬细胞是高代谢活性细胞, 能源底物的提供是维持高代谢活性的基本条件。Gln 可以通过改变细胞内 ATP 含量的途径, 影响巨噬细胞的吞噬功能。肠道除了是消化和吸收的重要器官外, 目前还被认为体内最大的免疫器官。肠道的免疫系统较为复杂, 许多细胞参与了肠道的免疫功能, 如巨噬细胞、杀伤细胞、淋巴细胞等, 其中浆细胞所分泌大量的分泌型免疫球蛋白 (SIgA) 能有效地阻止细菌黏附于肠黏膜上, 其能力是其他免疫球蛋白的 7~10 倍。Gln 能促进肠道 S-IgA 的合成和分泌, 使细菌包被率上升, 减少细菌的黏附, 同时还可提高肠黏膜局部 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞的数量及维持免疫屏障功能, 减少细菌易位的发生。细菌易位的发生与肠上皮细胞 ATP 水平下降关系密切, 在 Gln 急性耗竭时, 细胞因子介导的细菌易位是一个跨细胞的过程而非通过细胞间隙, 因此认为 Gln 作为肠上皮细胞的能源底物对保护肠道免疫屏障功能、抵抗微生物至关重要<sup>[1]</sup>。消化道肿瘤患者常伴有营养不良和机体免疫功能低下, 手术创伤、术后的应激反应往往进一步降低免疫功能, 导致手术并发症增加<sup>[2-4]</sup>, 机体在创伤、应激及肿瘤等高分解状态时, 对 Gln 的消耗明显增加, 血浆中 Gln 浓度明显下降, 此状况下 Gln 是一种条件必需氨基酸, 应给予外源性补充<sup>[5]</sup>。肠道是人体最大的细菌和毒素库, Gln 可提高肠道 S-IgA 合成和分泌, 保护肠道黏膜的免疫屏障功能, 减少肠源性感染的发生, 明显提高患者 IgM、IgA、IgG、CD3<sup>+</sup>、CIN<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值, 促进胃肠肿瘤患者术后的免疫功能恢复<sup>[6]</sup>。因此, 维持血浆 Gln 的浓度有利于改善免疫细胞功能, 是调节机体免疫紊乱的重要环节<sup>[7-8]</sup>。

## 2 Gln 对肠道黏膜屏障的保护作用

肠道屏障功能包括机械、免疫、生物和化学屏障, 以前三者最为重要。Gln 在肠黏膜细胞和组织的保护作用、抗炎和免疫调节作用通过组织代谢功能的维护作用、抗氧化损伤作用以及减少诱生型 NO 合成酶表达等机制对肠道屏障起到保护作用<sup>[9]</sup>。肠道是 Gln 吸收和代谢的主要器官, 但是肠黏膜本身既

不能产生亦无法储存 Gln。Gln 的来源主要依靠内源性和外源性两条途径, 其中以内源性最为重要。这条途径主要来自肌肉和肺泡。在这些组织的细胞中含有丰富的 Gln 合成酶, 合成大量的 Gln 并释放入血, 为肠黏膜上皮和淋巴细胞提供内源性 Gln; 外源性 Gln 主要来自食物中的蛋白。因此, 正常情况下, 肠道不会发生 Gln 的缺乏<sup>[10-11]</sup>。但胃肠肿瘤术后的患者由于肠道本身储备有限及长时间禁食, Gln 相对缺乏, 影响肠黏膜上皮修复, 黏膜屏障功能不全, 及时补充 Gln 可改善肠黏膜萎缩, 保护黏膜屏障功能, 减少细菌易位。严重应激状态下, 抗体组织细胞对 Gln 的利用超过生成量, 没有外源性补充, 将会出现 Gln 相对缺乏, 可使肠道黏膜萎缩, 绒毛变稀变矮, 肠道黏膜屏障功能下降。添加 Gln 的肠外营养或肠内营养, 可以清除损伤细胞<sup>[12]</sup>, 增加肠绒毛高度, 降低肠黏膜通透性, 增强肠免疫功能, 从而可以防止细菌移位, 维持肠道黏膜屏障。Kozar 等<sup>[13]</sup>通过空肠结扎和缺血/再灌注模型, 发现与对照组相比, Gln 组减少肠黏膜损伤, 保持了较完整的肌动蛋白骨架、较高的纤维状肌动蛋白/球状肌动蛋白之比, 较高的肠组织 ATP 水平以及较低的肠黏膜通透性。De Sousa 和 Greene<sup>[14]</sup>的 META 分析总结了 Gln 应用于腹部手术和烧伤患者而改善肠道通透性的临床研究。Gln 具有较强的维护胃肠道黏膜抗辐射性损伤的作用, 能更好地保护肠道黏膜屏障功能和防止肠细菌易位的发生<sup>[15]</sup>。有研究还表明 Gln 能够促进应激后热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 的表达<sup>[16]</sup>, HSP-70 能够修复或剔除损伤蛋白, 保护细胞对抗氧化损伤, 从而保护肠黏膜上皮细胞的完整性。在血浆 Gln 浓度较低时, 粒细胞、单核细胞及淋巴细胞的 HSP-70 表达均受到限制。Gln 也可通过肠道诱生还原型谷胱甘肽 (GSH) 而起到抗氧自由基及过氧化物的氧化损伤作用<sup>[17]</sup>。Gln 可能通过抑制 Fas-L/ASK1 途径而起到抗肠黏膜上皮细胞凋亡的作用。Gln 缺乏可引起 Fas-介导的凋亡途径改变, 导致活性氧 (ROS) 合成增加, 损害线粒体功能, 最终导致细胞凋亡。实验室研究和临床资料分析显示, Gln 通过对肠道细胞和组织的保护作用, 保持组织代谢功能、抗氧化作用等多种途径起到了保护肠道黏膜屏障功能的作用, 从而防止或治疗肠源性多器官功能不全综合征 (MODS), 减少胃肠肿瘤术后患者的病死率, 改善预后。

## 3 Gln 在胃肠肿瘤治疗中的作用

肿瘤细胞内 Gln 含量较高, 可利用 Gln 来供能, 并与宿主竞争循环中的 Gln, 其摄取和消耗的 Gln 高于正常体内器官, 使骨骼肌细胞及血液内的 Gln 浓度显著降低<sup>[18]</sup>。在这种状态下, 人体的 Gln 储备量可缺失 50% 或更多, 对于肿瘤患者, 肌肉组织中 Gln 的损失、体质量减轻与肿瘤生长呈相关性, 将使癌症患者的 Gln 变得更为缺失。Gln 提供了氧化利用的燃料和氮源, 氮源用于合成嘧啶、嘌呤等, 有助于术后肠上皮细胞分裂复制。Gln 还能刺激胰腺和胆汁分泌, 并在小肠上皮细胞生

长中起着重要作用。肠道的淋巴细胞、巨噬细胞含有丰富的 Gln, 这是它们维持其增生和发挥功能的能量来源<sup>[19]</sup>。因此, 胃肠肿瘤患者早期应用 Gln 是非常必要的。在胃肠肿瘤患者手术后应用 Gln, 在炎症反应因子 TNF- $\alpha$  减少、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比率增高、机体炎症反应减轻、免疫功能状态增强的同时, 伴随着 HSP-70 显著增高, 说明 Gln 可通过使 HSP-70 增高表达减轻炎症反应, 改善肿瘤手术患者的免疫功能状态<sup>[20-21]</sup>。Gln 作为一种必需营养素, 它可以改变创伤、感染后机体代谢反应, 改善免疫功能和氮平衡, 促进创口愈合、降低感染发生率, 增强肠道黏膜屏障功能<sup>[22]</sup>。大量的体内研究表明, 补充 Gln 不但不会使肿瘤生长, 而且还会通过刺激机体的免疫系统来抑制肿瘤的生长, 并可以保护机体和增加肿瘤对化疗的选择性。研究发现, 肿瘤细胞中 GSH 的浓度比非肿瘤细胞高 5~50 倍, 高浓度的 GSH 已发生化疗耐药。而在正常组织中, GSH 缺乏可导致化疗毒副反应增加。相反, 补充 Gln 能降低肿瘤细胞内 GSH 的浓度, 增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。化疗是胃肠肿瘤术后治疗的重要组成部分, 但化疗的不良反应也不少见。其中骨髓抑制和胃肠道反应是其主要的不良反应, 同时可出现血浆中 Gln 浓度降低<sup>[23]</sup>。化疗可导致胃、肠道损伤, 轻者恶心、呕吐、腹泻, 重者会出现肠黏膜坏死、脱落、便血。补充 Gln 能维护肠黏膜上皮细胞的生长和修复、改善肠道的免疫功能, 防止细菌移位及防止肠道氧化损伤, 减轻化疗导致的肠道黏膜屏障损害和通透性改变, 可减轻化疗引起的毒副反应<sup>[24]</sup>。同时, 补充 Gln 有助于恢复肌细胞中 Gln 的浓度, 减少肌肉分解, 增加正氮平衡, Gln 作为调节蛋白质合成的重要物质, 能促进机体合成代谢<sup>[25-26]</sup>。大量动物实验和临床研究显示, 补充 Gln 可促进大部分肠切除后的肠道代偿, 维持 DNA 和蛋白质含量, 有利于消化道黏膜厚度的维持, 防止肠外营养支持引起的肠道和胰腺萎缩, 改善短肠综合征的预后。由此可见, 对胃肠肿瘤患者而言, Gln 不仅起着营养及保护机体的作用, 而且在肿瘤治疗、化疗等方面发挥着重要作用<sup>[27-29]</sup>。

综上所述, 对胃肠肿瘤患者补充 Gln, 能够提高其免疫功能, 改善营养状况, 保护胃、肠道黏膜并可降低化疗引起的毒副反应, 增强化疗药物对肿瘤的敏感性。Gln 在营养学、免疫学等许多学科领域将会有长足的发展, 但 Gln 也有其局限性, 如溶解度较低, 在水中不稳定, 易分解, 故限制了其应用。

#### 参考文献:

- [1] Fuentes-Orozco C, Anaya • Prado R, Gonzalez-ojeda A, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition impmves infectious morbidity in secondary peritonitis [J]. Clin Nutr, 2004, 23(1): 13-21.
- [2] 薛平慧. 精氨酸强化的肠内营养对消化道肿瘤术后机体免疫及炎症反应的影响[J]. 临床外科杂志, 2006, 14(4): 212-214.
- [3] 蒋大春. 免疫增强型肠内营养对老年胃癌术后免疫功能的影响[J]. 临床外科杂志, 2007, 15(8): 535-537.
- [4] 李然. 肿瘤患者肠内营养的研究和应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(5): 29-33.
- [5] 夏强. 围术期谷氨酰胺强化全肠外营养对胃肠道肿瘤患者营养状况的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2006, 13(4): 219-220.
- [6] 宋德余. 含精氨酸的肠外营养对胃肠道肿瘤患者术后免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(3): 141-142.
- [7] 梁秋实, 赵滢, 王强. 谷氨酰胺强化早期肠内营养对胃癌患者术后营养及免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(40): 46-48.
- [8] 张祥梅, 陆红, 芦波, 等. 谷氨酰胺肠外营养支持对大肠癌术后患者免疫功能指标的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(9): 62-63.
- [9] Wischmeyer PE. The glutamine story. where are we now [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12(2): 142-148.
- [10] 孙敬平. 谷氨酰胺对肠黏膜细胞凋亡影响的研究进展[J]. 四川医学, 2008, 29(2): 242-244.
- [11] Mandir N, Fitzgerald AJ, Goodlad RA. Difference in the effects Of age on intestinal proliferation, crypt fission and apoptosis on the small intestine and the colon of the rat [J]. Int J Exp Pathol, 2005, 86(2): 125-130.
- [12] 张国勇. 注射用 L-丙氨酰-L-谷氨酰胺强化的肠外营养支持在外科患者的应用[J]. 医药导报, 2009, 28(3): 318-320.
- [13] Kozar RA, Schultz SG, Bick RJ, et al, Enteral glutamine but not alanine maitains small bowel barrier Function after ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Shock, 2004, 21(5): 433-437.
- [14] De Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infectically ill yationts effect of glutamine[J]. Crit Care Meol, 2005, 33(6): 1125-1135.
- [15] 赵元珍. 谷氨酰胺胃肠外营养对急性放射性肠炎大鼠肠屏障功能的影响[J]. 实用医药杂志, 2009, 26(3): 52-56.
- [16] Gaikwad A, Pblenz A, Haridas V, et al. Triterpenoid electrophiles (avicins) suppress heat shock protein-70 and x-linked inhibitor of apoptosis proteins in malignant cells by activation of ubiquitin machinery; implicatians for pro-apoptotic activity[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 1953-1962.
- [17] Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, et al. Glutamine; recent developments in research on the clinical significance of glutamine[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004, 7(1): 59-70.
- [18] 毕胜. 谷氨酰胺在肿瘤细胞中的代谢及意义[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(10): 1340-1342.
- [19] 张彬. TPN 添加丙氨酰谷氨酰胺在老龄胃癌患者术后治疗的应用[J]. 医学信息: 手术学分册, 2009, 22(1): 43-45.
- [20] 冯茂辉. 丙氨酰谷氨酰胺双肽对肿瘤术后患者热休克蛋白 70 及肿瘤坏死因子的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(12): 1589-1590.
- [21] Ozdemirler Erata G, Kanbaqli O, Durlanik O, et al. Induced oxidative stress and decreased expression of inducible heat shock protein70 (ihsp70) in patients with colorectal adenocarcinomas [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(2): 74-78.
- [22] 戴寅. 谷氨酰胺强化的肠内营养在胃癌术后中的应用[J]. 安徽医学, 2006, 27(2): 100-102.
- [23] 蔡文兰. 谷氨酰胺颗粒对化疗致肠道损伤的预防作用[J]. 当代医学, 2010, 16(7): 134-135.
- [24] 刘斌, 郝志英. 谷氨酰胺在肿瘤治疗中的应用进展[J].

肿瘤研究与临床, 2006, 18(3): 207-209.

[25] 张献菊. 丙氨酰谷氨酰胺双肽全肠外营养在胃肠道肿瘤患者术后的应用[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(11): 1120-1122.

[26] Zheng YM, Li F, Zhang MM, et al. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(46): 7537-7541.

[27] 彭亦良. 丙氨酰谷氨酰胺双肽肠外营养在胃肠道肿瘤化

疗中应用的前瞻性研究[J]. 肿瘤, 2006, 26(07): 682-684.

[28] Marian AE. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients[J]. Eur Oncol Nurs, 2005, 9(2): 74-78.

[29] 杨元勋. 胃肠道术后谷氨酰胺强化全肠外营养疗效分析[J]. 中国药师, 2007, 10(12): 1235-1237.

(收稿日期: 2010-06-10 修回日期: 2010-11-10)

## NOTES——一种内镜手术新的选择

杨 均 综述, 陈东风 审校

(第三军医大学大坪医院消化内科, 重庆 400042)

**关键词:** 消化系统; 内窥镜; 进展; NOTES

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.14.023

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2011)14-1407-02

更小的创伤、更快的恢复一直是医学实践中医师的追求。随着医学科学的进步, 内镜医师和外科医师已经应用软式内镜开展了多种腔内治疗性内镜技术, 如内镜下十二指肠乳头括约肌切开(EST)、内镜下黏膜切除术(EMR)、内镜黏膜下剥离术(ESD)及息肉套扎术。NOTES(natural orifice transluminal endoscopic surgery)则为这一追求提供了新的选择。NOTES是指经由人体自然腔隙(不经过皮肤穿刺, 如食管、胃、阴道、直肠等)进入腹腔, 在体腔内(通常为腹腔内)使用软性内镜设备完成手术的一种技术, 在国内的标准名称尚未统一, 有“经自然管壁的内镜手术”、“穿越自然管壁的内镜外科”、“经胃腹腔内镜手术”等多种说法<sup>[1]</sup>。目前 NOTES 已从实验阶段逐步走向临床<sup>[2]</sup>。

### 1 NOTES 的起源和发展

1979年, Enander 和 Gustavsson<sup>[3]</sup>报道了结肠镜下阑尾切除术。1985年, Buess 等<sup>[4]</sup>提出使用内镜穿破肠壁进行手术。1994年, Wilk<sup>[5]</sup>正式提出 NOTES 的概念。1998年, 美国 5 所大学成立 Apollo 小组对 NOTES 进行前瞻性研究。1999年, 该小组在 Johns Hopkins Hospital 进行动物实验, 并于 2000 年在美国消化疾病周(DDW)和美国消化内镜学会(ASGE)进行了报道。2002年, 印度的学者通过 NOTES 成功对猪实施经胃阑尾切除术。2003年, Tsin 等<sup>[6]</sup>使用内镜成功进行了经阴道胆囊切除术。2005年, 美国胃肠内镜外科医师学会(Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons, SAGES)和美国消化内镜学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)联合组成经自然腔道手术评估与研究委员会(Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research, NOSCART)。2005年, 日本成立了 NOTES 小组。2006年, 美国 NOSCART 成功地举行了第 1 次会议并发表了白皮书。2007年, 法国 Marescaux 等<sup>[7]</sup>领导的小组完成了经阴道内镜胆囊无瘢痕切除术, 被认为世界首例临床 NOTES 手术。此后, 随着 NOTES 器械的逐渐丰富, 如鹰爪<sup>[8]</sup>、II 型鹰爪<sup>[9]</sup>、内镜下装订机<sup>[10]</sup>、采用多夹子系统缝合器<sup>[11]</sup>, 甚至用于 NOTES 的腹腔镜机器人<sup>[12]</sup>的出现, NOTES 陆续在世界各地开展。截至 2009 年 11 月, 全世界报道的 NOTES 术已经超过 1 200 例<sup>[13]</sup>。2008 年 9 月, 山东大学齐鲁医院在国内第 1 次完

成 NOTES 动物试验<sup>[14]</sup>。国内于 2008 年 12 月 12~14 日在杭州举行了第 1 次国内 NOTES 高峰论坛, 并成立了中国 NOTES 俱乐部。2009 年 6 月 9 日, 卫生部公布 NOTES 经自然腔道内镜专家委员会名单暨第 1 批考评医师名单, 包括 15 个临床专科内镜专业, 对中国的 NOTES 进行了指导和规范。2009 年 11 月, 山东大学齐鲁医院的牛军等<sup>[15]</sup>报道了 31 例经阴道下胆囊切除术, 选用的器械是胃镜和 NOTES 器械, 所有手术均顺利完成, 术后没有出现出血、胆瘘等严重并发症。同时, 已经开展经气管内镜甲状腺切除术动物实验研究<sup>[16]</sup>。另外, 经膀胱 NOTES 行双侧隐睾探查的也有报道<sup>[17]</sup>。

### 2 NOTES 存在的问题和解决方案

作为一种新兴的技术, 目前 NOTES 还存在很多的问题, 最引人注目的问题包括以下方面。

**2.1 空腔脏器从脏面全层切开后窗口关闭的问题** NOTES 入路有口、胃、结肠、直肠、膀胱、阴道等, 所有这些入路都存在着人为造成的切口需要关闭的问题。目前已经提出众多关闭方式, 包括采用锚定缝合方法<sup>[18]</sup>、缝针与钳子组合的缝合系统<sup>[19]</sup>、内镜下吻合器<sup>[20]</sup>、连发闭合夹<sup>[21]</sup>、内镜止血、生物胶粘合等, 但术后仍有部分患者出现空腔脏器切口出血、漏, 引起腹腔感染, 甚至导致败血症等。如何稳妥、安全、有效关闭空腔脏器切口, 是目前存在的主要问题。目前, 常用的创口关闭器有日本 Olympus 的 TriPort, 美国 Surgi Quest 的 AirSeal, Covidien 的 SLS Port 等, 其中, TriPort 和 12 mm 的 AirSeal 已经通过美国 FDA 的批准, 能满足关闭上述空腔脏器切口的需要。

**2.2 腹腔感染** NOTES 多选择经胃、阴道或者直肠作为入口, 上述入路均可能引起腹腔感染。如经直肠手术, 手术器械可能在进入腹腔之前已经在直肠壁沾染细菌, 若进入腹腔, 可能将细菌带入无菌的腹腔, 引起腹腔内感染。早期动物实验中曾有腹腔内脓肿形成的报道<sup>[22]</sup>, 目前已经采取在手术器械上套管或者使用抗生素反复冲洗手术区域等办法进行预防, 已基本上克服了该风险。

**2.3 空间定位困难** 前腹腔镜医师习惯在较大视野下, 使用多个器械、多个穿刺孔, 从不同的方向进行手术操作, 而内镜下视野局限、使用与光源几乎同轴的器械操作, 且正位图像难以控制, 可导致空间定位困难, 出现强烈的空间不适感<sup>[23]</sup>。故加