

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.10.011

· 临床研究 ·

探讨丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁对胃癌切除术后机体免疫及预后的影响

李秀明, 万琼

[河南中医药大学人民医院(郑州人民医院) 肿瘤内科, 河南 郑州 450000]

摘要: **目的** 探讨丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁对胃癌切除术后感染性休克患者机体免疫、血流动力学及预后的影响。**方法** 选取2019年7月至2020年12月在郑州人民医院接受胃癌切除术后感染性休克的98例患者为对象,按随机数字表法分为实验组和对照组各49例。两组均给予常规方法治疗,对照组丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持干预,实验组联合乌司他丁注射液治疗,两组治疗4周后评估患者效果,比较两组机体免疫、血流动力学、预后及药物安全性。**结果** 治疗前,实验组、对照组辅助性T细胞(CD4⁺)、细胞毒性T细胞(CD8⁺)、辅助性T细胞/细胞毒性T细胞(CD4⁺/CD8⁺)、免疫球蛋白A(IgA)及免疫球蛋白G(IgG)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,实验组各指标水平平均高于对照组($P<0.05$);治疗前,实验组、对照组全身血管阻力指数(SVRI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)等指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,实验组各指标低于对照组($P<0.05$);实验组治疗后6个月内死亡率低于对照组($P<0.05$)。治疗前,实验组、对照组白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组各指标均有明显下降,实验组降低幅度大于对照组($P<0.05$);两组用药期间肝肾异常、腹泻便秘、瘙痒感、皮疹过敏及嗜酸粒细胞增多发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁用于胃癌切除术后感染性休克患者,有助于增强患者免疫力,改善血流动力学及预后,且药物安全性较高,值得推广应用。

关键词: 丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持;乌司他丁;胃癌切除术;感染性休克;免疫能力;血流动力学;预后
中图分类号: R644

Effect of alanine-glutamine intensive nutritional support combined with ulinastatin on body immunity and prognosis after gastric cancer resection treatment

LI Xiuming, WAN Qiong

[Department of Medical Oncology, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine
(Zhengzhou People's Hospital), Zhengzhou, Henan 450000, China]

Abstract: **[Objective]** To investigate the effects of alanine glutamine fortified nutritional support combined with ulinastatin on the immune system, hemodynamics, and prognosis of patients with septic shock after gastric cancer resection treatment. **[Methods]** Ninety-eight patients with septic shock after gastric cancer resection treatment at Zhengzhou People's Hospital from July 2019 to December 2020 were selected as the subjects. They were randomly divided into an experimental group and a control group, with 49 patients in each group. Both groups were treated with conventional methods, the control group received alanine glutamine enhanced nutritional support intervention, while the observation group received combined treatment with ulinastatin injection. After 4 weeks of treatment, the patient's efficacy was evaluated, and the immune system, hemodynamics, prognosis, and drug safety between the two groups were compared. **[Results]** Before treatment, there was no significant difference in the levels of helper T cells (CD4⁺), cytotoxic T cells (CD8⁺), helper T cells/cytotoxic T cells (CD4⁺/CD8⁺), immunoglobulin A (IgA), and immunoglobulin G (IgG) between the experimental and control groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of various indicators in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant

收稿日期: 2023-10-17

difference in the systemic vascular resistance index (SVRI), extravascular lung water index (EVLWI), and pulmonary vascular permeability index (PVPI) between the experimental group and the control group ($P>0.05$). After treatment, the experimental group had significantly lower indicators than the control group ($P<0.05$). The mortality rate within 6 months after treatment in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in IL-6, IL-8, TNF- α between the experimental and control group ($P>0.05$). After treatment, all indicators in both groups showed a significant decrease, with the experimental group showing a significant decrease compared with the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of liver and kidney abnormalities, diarrhea, constipation, itching, rash allergies, and eosinophilia between the two groups during the medication period ($P>0.05$). **【Conclusion】** The combination of alanine glutamine fortified nutritional support and ulinastatin in patients with septic shock after gastric cancer resection treatment can help enhance patient immunity, improve hemodynamics and prognosis, and the drug has high safety, which is worth promoting and applying.

Keywords: alanine-glutamine intensive nutritional support; ulinastatin; gastric gastrectomy; septic shock; immunocompetence; hemodynamics; prognosis

根据我国 2000 年至 2020 年胃癌流行病学统计数据,胃癌新发病例逐年增多,我国胃癌病例、死亡病例分别占 43.90%、48.60%,严重威胁居民生命健康^[1]。手术切除为当前治疗胃癌的最有效方法,然而患者机体受肿瘤及手术创伤的影响,术后处于高分解、高代谢状态,极易发生感染等并发症,若治疗不及时,甚至可引发器官功能衰竭、死亡等。乌司他丁参与炎性因子的生成、释放,同时可对单核细胞、淋巴细胞结合能力进行调控,进行免疫调节。研究已经证实,胃癌切除术后患者进食受到限制,机体营养状况较差,因此在胃癌切除治疗后给予营养支持成为临床学者讨论的新话题^[2]。氨酸-谷氨酰胺为一种免疫增强因子,能够加强免疫作用及淋巴细胞总数、T 淋巴细胞及循环中 CD4⁺/CD8⁺比率。因此,本研究选择郑州人民医院近年来在部分胃癌切除治疗后感染性休克患者为对象,探讨丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁对胃癌切除治疗后感染性休克患者机体免疫、血流动力学及预后的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月在郑州人民医院接受胃癌切除治疗后感染性休克的 98 例患者为对象,随机数字表法分为实验组和对照组。实验组 49 例,其中男 26 例,女 23 例,年龄 29~80 岁,平均 (44.89 ± 6.06) 岁;TNM 分期:Ⅰ期 22 例,Ⅱ期 27 例。对照组 49 例,男 25 例,女 24 例,年龄 30~80 岁,平均 (44.91 ± 6.02) 岁;TNM 分期:Ⅰ期 24 例,Ⅱ期 25 例。两组患者一

般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①经 CT、MRI 及病理诊断确诊,符合《胃癌临床实践指南》(2014 年版)中胃癌诊断标准^[3];②术前无远处转移;③术中探查未见腹水、腹膜种植、胃周脏器无明显受累;④预计生存期>6 个月;⑤患者及家属知晓本次研究且自愿参与。排除标准:①手术禁忌证患者;②研究药物禁忌证者;③中途退出者;④合并精神障碍或认知障碍导致无法配合治疗工作开展者;⑤妊娠期、哺乳期、生理期女性;⑥研究者认为的存在不符合进入本次研究要求的患者。

1.2 方法

两组均给予常规方法治疗,所有患者均在全麻下实施麻醉切除手术治疗,术前将鼻胃减压管、鼻空肠营养管经吻合口处送入空肠 20 cm 部位,并监测患者脏器功能,给予积极补液、支持治疗、解痉止痛等常规治疗。对照组:丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持干预。经鼻肠营养管注入经温开水溶化的丙氨酸-谷氨酰胺颗粒(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字:H19990133,规格:5 万单位)(1 g:10 mL)30 g,10 g/次,3 次/d,连续治疗 7 d。实验组:联合乌司他丁注射液治疗。每天取乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20040505,规格:1 mL:5 万单位)20 万,静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 7 d (1 个疗程),两组治疗 4 周后评估患者效果。

1.3 观察指标

①治疗前、后抽取空腹肘静脉血 4 mL,实时荧光定量 PCR (生产公司:美国 Applied

Biosystems 公司)检测辅助性 T 细胞 (CD4⁺)、细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺)、辅助性 T 细胞/细胞毒性 T 细胞 (CD4⁺/CD8⁺)、免疫球蛋白 A (IgA) 及免疫球蛋白 G (IgG) 等免疫指标。②治疗前、后以 PiCCO 监测仪 (安徽康达来医疗科技有限公司) 监测全身血管阻力指数 (SVRI)、血管外肺水指数 (EVLWI)、肺血管通透性指数 (PVPI) 等血流动力学指标变化。③随访 6 个月,记录患者死亡情况。④组间血清致炎因子水平比较。治疗前后采集所有患者空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min, 离心半径 15 cm, 离心 10 min, 取上层血清, 以自动生化分析仪 (强生有限公司)、双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (试剂盒来自上海德灵诊断产品有限公司) 测定血清致炎因子白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。⑤药物

安全性。统计两组用药期间肝肾异常、腹泻便秘、瘙痒感、皮疹过敏及嗜酸粒细胞增多发生率。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组免疫指标比较

治疗前, 实验组、对照组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA 及 IgG 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组各指标明显增加, 实验组增加幅度大于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组免疫指标比较 ($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA/(g/L)	IgG/(g/L)
实验组					
治疗前	26.88 $\pm$ 3.38	20.07 $\pm$ 2.29	1.40 $\pm$ 0.20	1.84 $\pm$ 0.39	7.56 $\pm$ 1.55
治疗后	44.82 $\pm$ 4.00	26.77 $\pm$ 2.77	1.83 $\pm$ 0.25	3.05 $\pm$ 0.40	11.59 $\pm$ 1.30
对照组					
治疗前	26.79 $\pm$ 3.35	20.00 $\pm$ 2.32	1.39 $\pm$ 0.21	1.86 $\pm$ 0.40	7.49 $\pm$ 1.57
治疗后	38.10 $\pm$ 3.29	23.91 $\pm$ 2.60	1.64 $\pm$ 0.20	2.22 $\pm$ 0.44	9.30 $\pm$ 1.41
t_1	0.132	0.150	0.241	0.251	0.222
P_1	0.447	0.440	0.405	0.401	0.412
t_2	9.082	5.270	4.154	9.771	8.358
P_2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: t_1 、 P_1 为治疗前两组比较; t_2 、 P_2 为治疗后两组比较。

2.2 两组血流动力学指标比较

治疗前, 实验组、对照组 SVRI、EVLWI、PVPI 等指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组各指标显著下降, 实验组下降幅度大于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组 6 个月死亡率比较

实验组治疗后 6 个月死亡率为 4.08% (2/49), 低于对照组 20.41% (10/49), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.077, P=0.013$)。

2.4 两组治疗前后血清致炎因子水平比较

治疗前, 实验组、对照组 IL-6、IL-8、TNF- α 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组各指标均有明显下降, 实验组降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组血流动力学指标比较 ($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	SVRI/[mmHg·min/(L·m ²)]	EVLWI/(mL/kg)	PVPI
实验组			
治疗前	2 180.66 $\pm$ 154.40	7.20 $\pm$ 1.77	3.74 $\pm$ 0.97
治疗后	1 850.34 $\pm$ 140.44	4.61 $\pm$ 1.45	1.92 $\pm$ 0.74
对照组			
治疗前	2 176.88 $\pm$ 156.16	7.22 $\pm$ 1.80	3.69 $\pm$ 0.89
治疗后	1 991.11 $\pm$ 147.73	5.38 $\pm$ 1.60	2.45 $\pm$ 0.72
t_1	0.120	0.055	0.266
P_1	0.452	0.478	0.395
t_2	4.834	2.496	3.593
P_2	<0.001	0.007	<0.001

注: 1 mmHg=0.133 kPa。 t_1 、 P_1 为治疗前两组比较; t_2 、 P_2 为治疗后两组比较。

2.5 两组药物安全性比较

两组用药期间肝肾异常、腹泻便秘、瘙痒感、皮疹过敏及嗜酸粒细胞增多发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.883, P=0.329$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后血清致炎因子水平比较
($n=49, \bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6	IL-8	TNF- α
实验组			
治疗前	322.65 $\pm$ 40.52	146.99 $\pm$ 20.63	60.85 $\pm$ 8.93
治疗后	162.71 $\pm$ 35.64	95.01 $\pm$ 20.31	22.87 $\pm$ 5.03
对照组			
治疗前	323.02 $\pm$ 40.22	146.78 $\pm$ 20.46	61.02 $\pm$ 9.02
治疗后	189.82 $\pm$ 36.97	115.72 $\pm$ 23.37	36.55 $\pm$ 5.41
t_1	0.524	0.336	0.119
P_1	0.369	0.415	0.814
t_2	4.935	5.885	6.814
P_2	<0.001	<0.001	<0.001

注： t_1 、 P_1 为治疗前两组比较； t_2 、 P_2 为治疗后两组比较。

表 4 两组药物安全性比较 [$n=49, n(\%)$]

组别	肝肾异常	腹泻便秘	瘙痒感	皮疹过敏	嗜酸粒细胞增多	总发生
实验组	0(0.00)	1(2.04)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.04)	2(4.08)
对照组	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)

3 讨论

胃癌根治术为胃癌治疗的主要手段，在抑制肿瘤进展、挽救患者生命方面发挥了巨大的作用。胃癌根治术后感染性休克及其相关伴随的多脏器功能障碍综合征是患者术后死亡的主要原因，亦是当前临床医学面临的主要焦点与难点。

乌司他丁又叫尿胰蛋白酶抑制剂，生物活性广泛，药物能够对炎症介质、氧自由基的过度释放形成抑制，进而减少炎症反应对机体的损伤；此外刘文悦等^[4]在研究中发现，乌司他丁在稳定细胞膜、减少激肽生成、抑制心肌抑制因子生成及改善组织灌注、微循环方面有显著效果，可以有效保护器官功能，改善患者的病情。

实际上人体内本身就能够产生乌司他丁，但是当患者出现严重的炎症反应，体内的乌司他丁会被迅速消耗，在这种情况下，通过有效的补充外源性的乌司他丁，能够有效改善患者的临床症状。且临床中多项研究显示，乌司他丁能够有效降低重症脓毒症患者的细胞因子表达水平，有利于缓解炎症反应的作用。乌司他丁属于临床中常用的广谱蛋白酶抑制剂，其主要是抑制多种水解酶的活性稳定人体细胞的细胞膜状态。然而胃癌作为消化道严重疾病、慢性消耗性疾病，患者普遍存在不同程度的营养缺乏、免疫功能低下等，研究发现，30%~100%的进展期恶性肿瘤患者机

体处于负氮平衡状态，加之手术刺激，治疗后长期进食、治疗后高分解代谢状态等，会导致患者营养状况、免疫功能进一步下降^[5]。临床试验已经证明，患者治疗后免疫机能与治疗后感感染、伤口愈合慢等并发症有密切关系^[6]，因此单独采用乌司他丁治疗效果并不理想，近年来在胃癌根治术后抗感染等治疗中，加强机体营养支持成为临床学者的新主张。丙氨酸-谷氨酰胺为肠癌营养的重要组成部分，适用于分解代谢、高代谢的患者加强感染性休克患者全身机体消耗巨大，随着病情进展患者免疫能力进一步下降，出现能量利用障碍，甚至引起心功能障碍，而本次研究中，两组患者治疗前 SVRI、EVLWI、PVPI 等血流动力学指标异常证明了这一点，因此加强外源性能量储备十分必要。本次研究中，实验组治疗后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA 及 IgG 等免疫指标优于对照组 ($P<0.05$)，由此可见，谷氨酰胺在许多免疫细胞中具有高利用率，通过增加肌肉、血液内谷氨酰胺的浓度，可以改善应激状态下机体的免疫功能抑制。实验组治疗后 SVRI、EVLWI、PVPI 等血流动力学指标优于对照组 ($P<0.05$)，分析认为血流动力学紊乱为感染性休克患者最突出的表现，改善血流动力学状态，对于改善器官灌注、逆转器官进一步的功能损伤、降低患者死亡率有积极意义，实验组 6 个月死亡率低于对照组 ($P<0.05$)，证明了丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁，改善血流动力学对预后的改善有积极意义。

在本次研究中，治疗前，实验组、对照组 IL-6、IL-8、TNF- α 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后，实验组 IL-6 [(162.71 $\pm$ 35.64) ng/L]、IL-8 [(95.01 $\pm$ 20.31) ng/L]、TNF- α [(22.87 $\pm$ 5.03) ng/L] 明显低于对照组 IL-6 [(189.82 $\pm$ 36.97) ng/L]、IL-8 [(115.72 $\pm$ 23.37) ng/L]、TNF- α [(36.55 $\pm$ 5.41) ng/L] ($P<0.05$)。临床已有研究^[7]，显示感染性休克患者会出现明显的血流动力学异常，这与诱发的心肌功能损伤有着紧密的关联。另外感染性休克患者的血管加压素，血管紧张素以及内皮素的缩血管作用也会大大的降低，进而导致血管出现麻痹，进一步加剧血流动力学的异常波动，这就要求针对这类患者在治疗期间完善血流动力学监测，观察相关指标非常重要^[8]。同时由于组织灌注不足和病原微生物等刺激导致多种炎症因子会呈现出瀑布式生成和释放并迅速浸润扩散。本次研究以 IL-6、IL-8、TNF- α 作为参观察指标，IL-6 不仅具

有毒性作用，其能够直接激活炎性细胞和血管内皮细胞对机体炎性反应有催化和放大作用，TNF- α 作为常见的单核促炎性因子当其水平升高，提示患者的血管通透性增加与炎性细胞被活化^[9]。而感染性休克患者体内的内分泌系统、免疫系统也直接参与到免疫应答。通过本次研究获取到的数据，结果可以发现与单纯采用乌司他丁治疗相比，丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁能够更加有效地促使感染性休克患者的血流动力学稳定，有效缓解机体全身炎症反应。乌司他丁作为一种从人尿液中提取的糖蛋白，能够对中性粒细胞弹性蛋白酶基态释放酶，胰蛋白酶等起到抑制作用，还能够有效阻断炎性细胞的激活及其抑制炎性因子之间的相互作用，在一定程度上能够减轻机体炎症的程度。通过在乌司他丁的基础上联合丙氨酸谷氨酸，可进一步保护感染性休克患者的血管内皮功能，有效调节免疫功能改善患者微循环，抑制体内多种炎性介质的释放^[10]。本研究中，两组用药期间肝肾异常、腹泻便秘、瘙痒感、皮疹过敏及嗜酸粒细胞增多发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），从该结果看出，对比两组患者的预后，可见实验组患者并没有出现应接受联合治疗带来的严重不良反应，提示有着良好的安全性，对于改善患者预后有着重要作用。

综上所述，丙氨酸-谷氨酰胺强化营养支持联合乌司他丁用于胃癌切除治疗后感染性休克患者

中，有助于增强患者免疫力，改善血流动力学及预后，且药物安全性较高，值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [2] 梁丽芹, 陈娟, 胡雪梅, 等. 胃癌患者胃大部分切除术后感染与营养状态的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(1): 88-90, 94.
- [3] 邱海波, 周志伟. NCCN 胃癌临床实践指南 2017 年第五版更新要点解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 160-164.
- [4] 刘文悦, 魏晓华, 杨丽丽, 等. 乌司他丁联合参麦注射液治疗脓毒症心肌抑制作用及其抗氧化机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(12): 1453-1456.
- [5] 陈春梦, 李林. 肿瘤患者放疗后骨髓功能评价方法研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(4): 614-617.
- [6] 周典伟, 余刚. 术后早期肠内和肠外营养联合支持治疗对胃癌根治术患者早期预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 33-36.
- [7] 许铎, 尹微, 王元元, 等. 乌司他丁联合血液净化对感染性休克患者炎性因子、心肌损伤、免疫指标的影响[J]. 药物生物技术, 2021, 28(2): 164-168.
- [8] 卢斐, 任义, 陆芳洁, 等. 不同剂量乌司他丁对感染性休克治疗效果比较及对患者血清 ALT、AST、Lac 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 133-137.
- [9] 张林浩. 乌司他丁治疗脓毒症休克患者的临床效果及对其预后的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(4): 612-614.
- [10] 刘伟娜, 李娟, 汪鸿, 等. 乌司他丁与右美托咪定联用对老年糖尿病患者胸腔镜肺叶切除围术期血糖及免疫炎性因子的作用[J]. 河北医药, 2021, 43(11): 1672-1674, 1678.

(龚仪 编辑)