

谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

朱宏波, 章华萍, 潘田君, 台州市中心医院重症医学科
浙江省台州市 318000

朱宏波, 主治医师, 主要从事重症医学方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作由朱宏波完成; 试剂提供与资料搜集由章华萍与潘田君完成.

通讯作者: 朱宏波, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区东海大道999号, 台州市中心医院重症医学科. tercy138@163.com
电话: 0576-88526165

收稿日期: 2016-08-03

修回日期: 2016-08-30

接受日期: 2016-09-05

在线出版日期: 2016-11-08

Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bo Zhu, Attending Physician, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, 999 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. tercy138@163.com

Received: 2016-08-03

Revised: 2016-08-30

Accepted: 2016-09-05

Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation (BT) and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

Seventy patients with acute severe pancreatitis were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given esomeprazole alone, and the observation group was treated with glutamine combined with esomeprazole. Amino acid metabolism, BT and inflammatory reaction were compared between the two groups.

RESULTS

With regard to amino acid metabolism, serum tryptophan, histidine, lysine, arginine, phenylalanine, valine, and isoleucine in the control group were all significantly lower than those of the observation group ($P < 0.05$). For intestinal BT, the numbers of Lactobacilli and Bifidobacteria in the control group were significantly lower than those of the observation group, and the numbers of Staphylococci, Escherichia, and Candida were significantly higher than those of the observation group ($P < 0.05$). With regard to inflammatory response, serum levels of interleukin-6, hypersensitive C-reactive protein, and tumor necrosis factor- α in the control group were significantly higher than

背景资料

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床常见急腹症, 病情发展迅速, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高. 一般患病初期, 没有坏死和感染的情况下不用手术治疗, 而以非手术治疗为主.

同行评议者

陈光, 教授, 林大学第一医院消化器官外科; 陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

■ 研究前沿

在SAP的患病初期, 临床提倡以液体复苏、营养支持等手段的非手术治疗为主, 其中以营养补给和消炎被认为目前治疗的有效方法, 因此选择满足上述方法的合适的治疗手段俨然成为该领域的研究热点和重点。

those of the observation group.

CONCLUSION

Glutamine combined with esomeprazole therapy is helpful to improve amino acid metabolism, prevent BT, and reduce inflammatory reaction in patients with SAP.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glutamine; Esomeprazole; Severe acute pancreatitis; Amino acid metabolism; Bacterial translocation; Inflammatory reaction

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4299-4303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299>

摘要 目的

研究谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响。

方法

根据治疗方法的不同, 将70例SAP患者随机分为两组, 即只接受埃索美拉唑治疗的对照组和接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑治疗的观察组, 比较两组患者的氨基酸代谢、肠道BT以及炎症反应。随机方法是通过计算机产生随机数来实现的。

结果

在氨基酸代谢方面, 对照组的血清色氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量均低于观察组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); 在肠道BT方面, 对照组患者粪便的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 金黄葡萄球菌、大肠杆菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在炎症反应方面: 对照组血清的白介素-6、超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 的含量均高于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗有助于改

善体内氨基酸代谢、预防肠道BT、缓解炎症反应, 对SAP的治疗有重要的现实意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 谷氨酰胺; 埃索美拉唑; 重症急性胰腺炎; 氨基酸代谢; 细菌移位; 炎症反应

核心提要: 本文通过观察重症急性胰腺炎患者的多个指标, 共同证实谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗效果均优于埃索美拉唑的单一治疗, 且结果具有统计学意义。增强实验结论的可信度, 具有较好的学术价值。

朱宏波, 章华萍, 潘田君. 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4299-4303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见急腹症, 是一组急危重症, 病情发展迅速, 除具备急性胰腺炎的临床表现和生物化学表现, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高, 如后期合并感染则病死率更高^[1]。临床强调以非手术为主的综合治疗, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是SAP综合治疗中重要的措施之一, 埃索美拉唑是目前公认的具有最强抑制泌酸作用的PPI, 其可以显著减少胃酸对胰液分泌的刺激^[2]。而谷氨酰胺作为改善早期肠内营养的有效物质对免疫调节及改善肠道菌群失调发挥了重要作用, 利用肠道内有益菌群的生物拮抗作用减少致病菌的过度生长, 保护肠黏膜屏障, 减轻全身炎症反应, 最终达到减少多脏器功能衰竭发生的目的^[3]。将谷氨酰胺与埃索美拉唑联合应用治疗SAP并研究其作用机制在国内尚少报道, 本课题以二者联合应用于SAP患者, 与单纯的埃索美拉唑治疗对比, 通过观察氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响来判断其对SAP的疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 选择浙江省台州市中心医院消化内科、ICU于2013-02/2015-07收治的70例SAP患者为研究对象, 其中男38例, 女32例。平均年龄

■ 相关报道

贾建国等发现早期实施全肠内营养安全有效, 实施肠内营养最佳时机为肠功能恢复期, 实施肠内营养时多数选用整蛋白型肠内制剂。杨国祥等发现谷氨酰胺联合早期肠内营养可显著改善SAP患者全身炎症状态。

表 1 两组7种氨基酸的含量 (mean ± SD, μmol/L)

分组	色氨酸	组氨酸	赖氨酸	精氨酸	苯丙氨酸	缬氨酸	异亮氨酸
对照组	1.45 ± 0.18	1.43 ± 0.15	3.32 ± 0.37	6.89 ± 0.79	2.01 ± 0.28	3.12 ± 0.32	0.95 ± 0.11
观察组	2.13 ± 0.22	2.68 ± 0.28	6.23 ± 0.54	10.87 ± 1.26	4.11 ± 0.45	6.11 ± 0.59	1.82 ± 0.19

为45岁。对照组: 只接受埃索美拉唑的治疗, 其中男性20例, 女性15例, 平均年龄44岁; 观察组: 接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗, 其中男性18例, 女性17例, 平均年龄46岁; 两组资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。标准符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》诊断标准^[4]。包括: 临床症状、实验室检查和影像学检查等。不符合研究的标准为: 有既往胰腺炎病史者; 存在肠道功能障碍、机械性肠梗阻等肠道疾病的患者; 发病至入院超过48 h者; 癌症患者; 妊娠期妇女^[5]。本研究经本院伦理委员会批准并取得患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 给药剂量: 两组SAP患者均给予心电监护、吸氧、补液、抑酶、抗感染等对症支持治疗。对照组给予埃索美拉唑钠注射液40 mg + 0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注, 1次/12 h; 观察组在对照组的基础上添加谷氨酰胺, 剂量为0.4 g/kg^[6]。

1.2.2 检测体内氨基酸代谢情况: 治疗7 d后, 收集SAP患者的外周血, 1500 g离心5 min后取血清进行检测, 用型号为L-8900氨基酸谱自动检测仪分析测定赖氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、精氨酸、异亮氨酸、组氨酸、缬氨酸7种人体所需氨基酸的含量。

1.2.3 检测体内肠道菌群数目: 治疗前和治疗后7 d时, 收集两组患者的新鲜大便标本1 g, 稀释后接种在双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌的选择性培养基上, 37 °C培养箱培养36 h后, 分析各菌群所占的比例。

1.2.4 检测炎症因子的表达情况: 治疗前和治疗后7 d时, 收集SAP患者的外周血10 mL, 1500 g离心5 min后取血清, 用酶联免疫试剂盒分别检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的含量。

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进

行处理, 计量资料以mean ± SD表示, 计数资料采用t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体内7种氨基酸的代谢情况 治疗后, 对照组患者血清中的甲硫氨酸、亮氨酸、赖氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量低于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 体内肠道菌群的数目 治疗前, 两组肠道5种菌群的数目比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2); 治疗后, 2组的肠道菌群相比较治疗前均有改善, 乳酸杆菌、双歧杆菌数目升高, 大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、酵母菌数目下降, 且对照组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组的血清炎症因子含量 比较治疗前的两组血清炎症因子含量, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3); 治疗后, 对照组血清的IL-6、hs-CRP、TNF- α 含量低于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

SAP主要表现为早期肠道肠黏膜萎缩及通透性增加, 可以导致细菌易位、肠道黏膜屏障受损、全身炎症反应综合征等问题, 甚至可以导致多脏器功能衰竭, 临床病死率很高^[7]。现阶段, 临床上尽量避免手术治疗带来的极大风险, 多以非手术的综合治疗为主, 可以在传统肠内营养基础上添加埃索美拉唑、谷氨酰胺等物质, 可以调节免疫功能, 改善肠道菌群失调, 减轻全身炎症反应, 保护肠黏膜屏障, 尽可能多地减少多脏器功能衰竭的发生^[8]。

埃索美拉唑在治疗炎症相关性疾病的领域受到了越来越多的重视。它具有高效持久的抑酸效果、独特的代谢途径、不良反应少等优势, 尤其在治疗酸过多相关疾病中发挥极大

■ 创新亮点

谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者的联合治疗, 达到二者相辅相成, 相互促进的作用; 对氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)和炎症反应3项指标的检测, 为结论打下重组的数据基础, 保证结论的可靠性。

■ 应用要点

谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义。

■ 名词解释

重症急性胰腺炎(SAP): 胰腺因胰蛋白酶自身消化作用而引起的疾病, 程度较重; 细菌移位(BT): 肠道细菌及其产物从肠腔移位至肠系膜或其他肠外器官的过程。

表 2 治疗前、后两组的体内肠道菌群数 (mean ± SD, %)

分组	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	念珠菌
对照组					
治疗前	9.05 ± 0.76	7.45 ± 0.88	7.87 ± 0.67	4.01 ± 0.39	5.32 ± 0.51
治疗后	10.05 ± 1.06	9.04 ± 0.87	5.98 ± 0.76	3.56 ± 0.31	4.45 ± 0.76
观察组					
治疗前	8.98 ± 0.95	7.32 ± 0.76	7.45 ± 0.81	3.98 ± 0.45	5.19 ± 0.45
治疗后	13.67 ± 1.45	11.87 ± 1.32	4.12 ± 0.43	2.76 ± 0.28	3.22 ± 0.30

表 3 治疗前、后两组血清的炎症因子浓度

分组	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
对照组			
治疗前	86.32 ± 28.24	165.43 ± 29.45	86.34 ± 12.34
治疗后	72.28 ± 21.34	125.23 ± 31.06	64.32 ± 18.34
观察组			
治疗前	83.24 ± 18.32	176.32 ± 25.34	83.12 ± 15.45
治疗后	56.24 ± 23.22	89.23 ± 21.34	58.32 ± 17.23

IL-6: 白介素-6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

的作用^[9]。相关研究^[10]发现埃索美拉唑可以使中性粒细胞与内皮细胞的黏附反应降低、细胞内外活性氧化物的产生受到抑制、通过清除自由基提高机体对外界的抗氧化能力, 还可以使巨噬细胞的活性收到抑制、使炎症信号的转导不畅通、进而使促炎因子表达受到抑制。

SAP患者, 由于在治疗过程中需要处于饥饿和化疗状态, 小肠黏膜会受到损伤, 因此机体就会缺乏一些必须从外界所摄取的营养物质。如: 必需氨基酸。谷氨酰胺的出现与使用可以极大地改善机体的营养需求, 可以有效地被肠黏膜和其他迅速增殖的细胞所利用。除了能够为肠细胞提供能量以外, 谷氨酰胺还可以为含氮碱基的生物合成提供氮源, 有助于DNA的修复, 以促进黏膜细胞的增殖, 使受损的黏膜得以恢复, 早期合理的应用能够起到屏障的作用, 保护肠道^[11]。本次研究中, 通过对7中人体内必需氨基酸的检测, 来对比衡量联合治疗观察组与埃索美拉唑对照组对治疗SAP的营养方面的效果, 结果可以看出, 治疗后, 联合用药治疗组的氨基酸浓度都显著高于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑在治疗SAP中能够更多地提供疾病恢复所需的必需营养物质, 可以为SAP的治疗打下坚实的物质基础。

肠道BT情况是衡量SAP进展的一个重要指标, 是由于SAP导致了肠道的屏障保护功能受到破坏, 肠道内的细菌可以毫无阻拦地离开肠道, 移动到其他组织、器官, 例如: 肝、肺、肾、脾等, 进而引起全身的炎症反应, 使免疫功能下降, 增加了SAP继发感染的风险^[12]。因此, 通过对细菌位移的发生情况的研究, 可以间接了解SAP的治疗效果和治理进展, 有助于采取合理有效的预防和治疗措施, 提高患者的生存率。本项研究通过检测肠道内2种常见益生菌群和3种非益生菌群的数量变化来说明2组治疗后的恢复效果。结果证明, 2种方法治疗后, 肠道菌群的比例均有所改善, 但是联合用药组的有益菌数量显著高于对照组, 且有害菌的数量也显著低于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑对改善肠道菌群具有良好的促进作用。

SAP的炎症反应是研究治疗SAP的热门领域。不仅可以引发全身炎症反应综合征, 还能导致多器官功能衰竭。主要的炎症因子有IL-6、TNF-α、hs-CRP、核因子κB等。IL-6是典型的广谱炎症因子, 可以刺激C反应蛋白等急性期蛋白的合成, 增加免疫球蛋白合成, 还可促进B细胞和T细胞的分化增生, 促进急性期反应, 导致组织损伤^[13]。IL-6的体内含量与SAP的治疗

进展密切相关. TNF- α 具有多种生物学活性, 也与急性胰腺炎的病变程度密切相关, 主要由被激活的巨噬细胞产生. 急性胰腺炎发生不久后即便可以检测到血清中TNF- α 浓度上升, 如果对其升高加以抑制, 可有效减轻SAP病情的严重程度^[14]. hs-CRP是一种急性期超敏炎症反应蛋白, 由于其基础值低, 当机体受到疾病影响, 发生炎症、创伤时会迅速急剧升高. 在SAP病程早期, 单核巨噬细胞系统在胰酶刺激下异常激活, hs-CRP快速升高, 升高程度与SAP的严重程度呈正相关^[15]. 本次研究, 通过对IL-6、TNF- α 、hs-CRP三种衡量炎症活动度的敏感指标的变化, 说明了观察组和对照组从治疗前的无统计学差异到治疗后, 2组的炎症因子浓度均有所降低, 即对SAP的治疗有一定的促进作用, 但是治疗后, 联合用药观察组的三种因子的含量显著低于对照组, 进一步说明了谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP的炎症治疗效果更有效.

总之, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者氨基酸代谢、BT和炎症反应的影响均有所改善, 且改善效果均显著高于对照组, 因此, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义.

4 参考文献

- 1 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425
- 2 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- 3 Wargo KA, Baty SR, Knowles G. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 1716-1718; author reply 1716-1718 [PMID: 15846858 DOI: 10.1056/NEJMoa042087]
- 4 吴璟奕, 费健, 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 急性胰腺炎994例病因与治疗分析. 中华胰腺病杂志 2010; 10: 231-234
- 5 高晓燕. 空肠内营养与全胃肠外营养对重症急性胰腺炎患者临床疗效及免疫功能的影响. 中国全科医学 2013; 16: 3486-3487
- 6 李云, 杜艳, 段丽平. 急性重症胰腺炎并发感染的诊断新进展. 医学综述 2010; 16: 2959-2961
- 7 脱红芳, 足亦见裕. 日本急性胰腺炎发病及诊疗现状. 胰腺病学 2004; 4: 254-256
- 8 张肇达, 严律南, 刘续宝. 急性胰腺炎. 北京: 人民卫生出版, 2004: 122-183
- 9 赵刚, 吴泽宇, 万进. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎治疗的影响. 实用医学杂志 2008; 24: 1130-1132
- 10 Li Q, Wang C, Zhang Q, Tang C, Li N, Li J. The role of sphingosine kinase 1 in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 255: 954-962 [PMID: 22470075 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824d2ca4]
- 11 Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 990-994 [PMID: 16001614]
- 12 Giakoustidis A, Mudan SS, Giakoustidis D. Dissecting the stress activating signaling pathways in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 653-656 [PMID: 20698244]
- 13 Lindner K, Borchardt C, Schöpp M, Bürgers A, Stock C, Hussey DJ, Haier J, Hummel R. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 73 [PMID: 25175076 DOI: 10.1186/s13046-014-0073-x]
- 14 Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280: 5052-5064 [PMID: 23937530 DOI: 10.1111/febs.12478]
- 15 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]

■同行评价
本文有一定科学意义和临床实用价值, 学术价值较好.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

