



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.013
China Journal of General Surgery, 2023, 32(10):1539-1551.

· 临床研究 ·

不同浓度丙氨酰谷氨酰胺用于胃肠肿瘤术后患者肠外营养比较的随机对照临床试验

梁宏岩^{1,2}, 葛杰^{2,3}, 刘婷^{1,2}, 赵庭雨^{1,2}, 谢凯强^{1,2}, 刘合利^{2,3}, 唐密密^{1,2}

[中南大学湘雅医院 1. 药学部 3. 胃肠外科, 湖南长沙 410008; 2. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 湖南长沙 410008]

摘要

背景与目的: 合理的营养支持可为胃肠肿瘤术后患者提供营养物质、并促进患者康复。肠外营养中添加丙氨酰谷氨酰胺 (Ala-Gln) 有助于改善患者临床结局, 但关于 Ala-Gln 的占比浓度, 国内、外药品说明书及临床实际应用有明显不同。因此, 本研究探究肠外营养中不同占比浓度 Ala-Gln 对胃肠肿瘤患者术后营养、肝肾功能、炎症/免疫状态等的影响, 以期为 Ala-Gln 规范使用提供参考。

方法: 本研究为随机对照临床试验, 纳入 2021 年 6 月—2022 年 4 月入住中南大学湘雅医院胃肠外科胃肠肿瘤术后行肠外营养支持患者, 并将患者随机分为低占比组 (肠外营养中 Ala-Gln 剂量占总氨基酸 20%) 与高占比组 (肠外营养中 Ala-Gln 剂量占总氨基酸 30%), 两组患者均在术后第 1 天开始通过中心静脉给予肠外营养制剂支持 (1 次/d, 持续输注 8~12 h)。在术前、肠外营养结束后 1 d 进行营养指标、肝肾功能及炎症/免疫指标监测, 在医院病历系统收集患者术后感染/并发症、术后住院时间及住院费用等信息。

结果: 本研究纳入 77 例患者, 低占比组 39 例, 高占比组 38 例。两组患者的一般资料、术前所有营养、肝肾功能及炎症免疫指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。重复测量方差分析结果显示, 肠外营养结束后 1 d, 所有患者的前白蛋白、总蛋白 (TP)、血清白蛋白 (ALB)、血红蛋白、总胆汁酸水平, 以及 T 淋巴细胞 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 水平均较术前明显降低, 总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、尿素的术后水平, 以及炎症因子、辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞比值 (Th/Ts)、补体 C4 术后水平均较术前明显升高 (均 $P<0.05$); 除高占比组 Th/Ts 明显高于低占比组 ($P=0.026$), 其余指标两组间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); TP ($P=0.032$) 和 ALB ($P=0.008$) 存在分组与时间交互作用。多元线性回归进一步分析结果显示, 试验分组对 TP 和 ALB 结果无明显影响 (均 $P>0.05$)。两组患者术后感染/并发症发生率、术后住院时间及住院费用差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

结论: 肠外营养中添加不同占比浓度 Ala-Gln (占总氨基酸 20% vs. 占总氨基酸 30%) 对胃肠肿瘤术后患者的营养、肝肾功能指标以及术后恢复的影响无显著差异, 在免疫调节方面, 较高的 Ala-Gln 占比对 T 淋巴细胞免疫调节作用更优。临床上应该结合患者情况, 选择合适的 Ala-Gln 占比浓度。

关键词

胃肠肿瘤; 胃肠外营养; 谷氨酰胺; 临床对照试验

中图分类号: R735

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81803233); 中国博士后科学基金第 69 批面上基金资助项目 (2021M693561)。

收稿日期: 2023-02-08; **修订日期:** 2023-09-11。

作者简介: 梁宏岩, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事临床营养方面的研究 (葛杰为共同第一作者)。

通信作者: 唐密密, Email: tangmimi1989@163.com; 刘合利, Email: heliliu@csu.edu.cn

A randomized controlled clinical study comparing different concentrations of alanyl-glutamine for parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal tumor patients

LIANG Hongyan^{1,2}, GE Jie^{2,3}, LIU Ting^{1,2}, ZHAO Tingyu^{1,2}, XIE Kaiqiang^{1,2}, LIU Heli^{2,3}, TANG Mimi^{1,2}

[1. Department of Pharmacy 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), Changsha 410008, China]

Abstract

Background and Aims: Proper nutritional support can provide essential nutrients and promote the recovery of patients after gastrointestinal tumor surgery. Adding alanyl-glutamine (Ala-Gln) to parenteral nutrition has been shown to improve clinical outcomes in patients. However, there are significant differences in the recommended concentration of Ala-Gln in parenteral nutrition in domestic and international drug manuals and clinical practice. Therefore, this study aims to investigate the effects of different ratios of Ala-Gln in parenteral nutrition on postoperative nutrition, liver and kidney function, and inflammation/immune status in gastrointestinal tumor patients to guide the standardized use of Ala-Gln.

Methods: This study was a randomized controlled clinical trial conducted on gastrointestinal tumor patients receiving postoperative parenteral nutrition support from June 2021 to April 2022 in the Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University. Patients were randomly assigned to either the low ratio group (Ala-Gln dosage in enteral nutrition accounts for 20% of total amino acids) or the high ratio group (Ala-Gln dosage in enteral nutrition accounts for 30% of total amino acids). Both groups received parenteral nutrition support through central venous infusion starting the first day after surgery (once daily, lasting 8–12 h). Nutritional indicators, liver and kidney function parameters, and inflammation/immunity variables were monitored before surgery and on the first day after parenteral nutrition. Patient data on postoperative infections/complications, length of hospital stay, and in-hospital costs were collected from the hospital information system.

Results: A total of 77 patients were enrolled in this study, with 39 in the low ratio group and 38 in the high ratio group. The two groups had no statistically significant differences in baseline characteristics, preoperative nutritional indicators, liver and kidney function parameters, and inflammation/immunity variables (all $P>0.05$). Analysis of variance with repeated measurement tests showed that on the first day after enteral nutrition, all patients had a significant decrease in prealbumin, total protein, serum albumin, hemoglobin, total bile acid levels, as well as T lymphocytes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) levels compared to preoperative values; total bilirubin, direct bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and urea levels, as well as inflammatory markers, the Th/Ts ratio, and complement C4 levels, were significantly higher after surgery compared to preoperative values (all $P<0.05$); only the Th/Ts ratio in the high ratio group was significantly higher than that in the low ratio group ($P=0.026$), while the differences in other indexes between the two groups were not statistically significant (all $P>0.05$). Total protein ($P=0.032$) and serum albumin ($P=0.008$) showed a significant interaction between the group and time. Multivariate linear regression analysis further indicated that the grouping had no significant impact on total protein and serum albumin levels (both $P>0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of postoperative infections/complications, length of hospital stays, and in-hospital costs between the two groups (all $P>0.05$).

Conclusion: The addition of different ratios of Ala-Gln in parenteral nutrition (20% of total amino acids vs. 30% of total amino acids) had no significant impact on the nutrition, liver and kidney function parameters, and postoperative recovery of gastrointestinal tumor patients. However, higher proportions of Ala-Gln had a better immunomodulatory effect on T lymphocytes. Clinical decisions should be based on individual patient needs to choose the appropriate ratio of Ala-Gln concentration.

Key words Gastrointestinal Neoplasms; Parenteral Nutrition; Glutamine; Controlled Clinical Trial

CLC number: R735

消化道肿瘤在恶性肿瘤中占据重要位置,胃癌(gastric carcinoma, GC)和结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)居高不下的发病率和病死率严重影响人们生活水平并威胁生命健康^[1],外科手术仍是主要的治疗方法^[2-3],术后患者需要给予必要的营养支持。肠外营养^[4]是为不能口服、重症患者提供营养支持的重要途径。肠外营养由脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、微量元素、电解质等几十种组分混合组成,此外,免疫营养素谷氨酰胺(glutamine, Gln)、精氨酸等,也在临床营养中得到广泛认可^[5]。

Gln是机体最丰富的游离氨基酸,约占血液中游离氨基酸总量的20%。Gln被认为是“免疫系统的燃料”^[6-7],是机体的条件必需氨基酸^[8]。研究^[9-11]表明,围手术期补充Gln有助于改善GC、CRC患者营养水平,提高患者术后血清白蛋白(albumin, ALB)和前白蛋白(prealbumin, PAB)浓度,提高患者术后血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平以及CD4⁺T淋巴细胞和辅助性T细胞/抑制性T细胞比值(Th/Ts),降低患者TNF- α 水平。由于Gln溶解度低且在水溶液中不稳定,多数肠外和肠内营养中所使用的氨基酸溶液中并不含有Gln^[8]。丙氨酰谷氨酰胺(alanyl glutamine, Ala-Gln)易溶于水,体内可分解为Gln和丙氨酸,这使得肠外营养补充Gln成为可能^[12]。

丙氨酰谷氨酰胺注射液是一种高浓度溶液,不可直接输注。在输注前,必须与可配伍的氨基酸溶液或含有氨基酸的载体溶液混合。我国药品说明书表明“通过丙氨酰谷氨酰胺供给的氨基酸量不应超过全部氨基酸供给量的20%^[13]”。而欧洲说明书表明,通过Dipeptiven(Ala-Gln注射液商品名)供给的氨基酸量则不应超过总氨基酸量30%。

此外,多数临床研究^[13-16]显示,Ala-Gln占全部氨基酸量超过20%,甚至达30%。临床药师在Ala-Gln肠外营养处方审核方面将Ala-Gln占全部氨基酸不超过20%作为处方审核的内容。调取某三甲医院肠外营养处方分析结果显示,Ala-Gln超说明书规定剂量(占全部氨基酸不超过20%)使用高达98.4%。因此,本研究旨在探究在肠外营养中Ala-Gln占总氨基酸比例不同,对胃肠肿瘤患者营养水平、肝肾功能、免疫指标、术后感染及并发症发生情况、术后住院时间及住院费用等的影响,为Ala-Gln规范使用提供科学依据和药学指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为随机对照研究,受试者来源于2021年6月—2022年4月中南大学湘雅医院胃肠外科,胃肠肿瘤接受手术治疗,且术后需要肠外营养的患者。入选标准:(1)胃肠肿瘤预接受手术治疗患者;(2)年龄18~82周岁;(3)存在营养风险(NRS2002评分 ≥ 3 或PG-SGA评分 ≥ 4);(4)神志清楚,生命体征平稳;(5)术后需要肠外营养支持。排除标准:(1)肝脏功能不全或疾病;(2)肾脏功能不全或疾病,艾滋、梅毒、乙肝、丙肝等检测结果呈阳性;(3)入院前4周内出现严重感染,包括但不限于需住院治疗的感染并发症、菌血症、重度肺炎等;(4)具有高血压危象或高血压脑病病史、重大心血管疾病的患者,包括:心肌梗死或不稳定型心绞痛史;(5)纽约心脏病协会(NYHA) \geq II级的充血性心力衰竭(CHF);(6)妊娠及哺乳期女性患者;(7)先天氨基酸代谢异常、有严重药物过敏史或其他过敏体质的患者;(8)其他研究者认为不适合进入该研究的情况。

本研究通过中南大学湘雅医院伦理委员会伦

理审批[伦理GCP第(科202107126)号],所有入组患者均获得知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 试验分组及给药方法 根据上述入选与排除标准纳入术后给予肠外营养支持患者,并按照随机化方案将患者随机分为低占比组(肠外营养中添加Ala-Gln按照我国说明书使用剂量占总氨基酸20%)与高占比组(肠外营养中添加Ala-Gln按照欧洲药品说明书剂量占总氨基酸30%)。本试验参考两项既往使用不同浓度Ala-Gln的临床研究^[17-18],以监测指标PAB计算^[19]得出样本量不应少于40例,即每组不少于20例。试验期间,患者术后肠外营养所用药品包括脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)

注射液、丙氨酰谷氨酰胺注射液、 ω -3鱼油脂肪乳注射液、氯化钾10%注射液、胰岛素、注射用多种维生素(12)、葡萄糖酸钙和复合磷酸氢钾等(表1)。已知脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(1440 mL)中含有氨基酸34 g,低占比组患者肠外营养中应添加Ala-Gln 8 g(Ala-Gln占总氨基酸19.0%,近似为20%)^[19],高占比组患者肠外营养中应添加Ala-Gln 15 g(Ala-Gln占总氨基酸30.6%,近似为30%)^[20]。本研究除调整Ala-Gln剂量外,两组患者肠外营养处方中其他内容均一致。两组患者均在术后第1天开始通过中心静脉给予以上肠外营养制剂支持,1次/d,持续输注8~12 h。

表1 肠外营养所用药品

Table 1 Drugs used in parenteral nutrition

药品名称	规格	厂家
脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液	1440 mL	四川科伦
丙氨酰谷氨酰胺注射液	10 g/50 mL 20 g/100 mL	莱美药业/四川科伦 华瑞制药
ω -3鱼油脂肪乳注射液	10 g/100 mL	华瑞制药
氯化钾10%注射液	10 mL	大冢制药
胰岛素	400 U/10 mL	江苏万邦
多种维生素(12)	5 mL	BAXTERS A
葡萄糖酸钙	1 g/10 mL	中宝药业
复合磷酸氢钾	2 mL	金耀药业

1.2.2 监测指标及方法 本研究主要监测指标为PAB;次要指标包括:ALB、总蛋白(total protein, TP)、血红蛋白(hemoglobin, Hb);总胆汁酸(total bile acid, TBA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL);尿素(urea, Ure),肌酐(creatinine, Cr);C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α);IgG、IgM、IgA、CD3⁺T淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、Th/Ts、补体C3、补体C4;术后感染发生率、术后住院时间、住院费用等。在术前和肠外营养结束后1 d监测以上指标。通过HIS病历系统提取患者基本信息,及检验信息,通过入院营养风险筛查与评估获得患者体格检查信息,通过病历系统收集患者术后感染及恢复情况。

1.3 不良事件报告

丙氨酰谷氨酰胺注射液药品说明书显示,正确使用,尚未发现不良反应。当本品输注速度过快时,将出现寒战、恶心、呕吐,出现这种情况应当立即停药。药品不良反应判断依据卫健委因果判断准则评定法(1994年)进行判断并上报^[21-22]。本试验期间发生严重药物不良反应时,应当及时通知研究医生,采取停药、对症治疗等措施,最大程度减少对受试者伤害。同时,填写《不良反应事件报告表》及时报告我院药事管理委员会、报伦理备案。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。计数资料用例数(百分比)[n (%)]描述,两组构成的比较采用 χ^2 检验;对计量资料用Shapiro-Wilk法进行正态性检验($P>0.05$ 为符合正态分布),符合正态分布的资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,使用独立样本 t 检验进行组间比较,不符合正态分布

的计量资料用中位数(四分位间距)[M(IQR)]描述,使用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。采用重复测量方差分析比较两组医学检验值随时间的变化,采用多元线性回归分析差异影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究纳入77例患者,高占比组38例,男女比例21:17,平均年龄(61.42±8.58)岁,体质指数(BMI)为(22.25±2.53) kg/m²,手术类型包

括全胃切除17例,胃病损切除2例,直肠癌根治术6例,结肠癌根治术8例,小肠癌根治术5例;NRS2002评分≥3的30例,PG-SGA评分4~8的22例,≥9的10例,肠外营养中位时间为5(2~7)d。低占比组39例,男女比例24:15,平均年龄(60.64±8.75)岁,BMI为(22.56±2.10) kg/m²,手术类型包括全胃切除11例,胃病损切除6例,直肠癌根治术9例,结肠癌根治术9例,小肠癌根治术4例;NRS2002评分≥3的33例,PG-SGA评分4~8的23例,≥9的13例,肠外营养中位时间为5(3~7)d。两组的一般资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表2)。

表2 患者一般资料
Table 2 General information of patients

资料	高占比组(n=38)	低占比组(n=39)	$\chi^2/Z/t$	P
性别[n(%)]				
男	21(55.26)	24(61.54)	0.312	0.576
女	17(44.74)	15(38.46)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.42±8.58	60.64±8.75	-0.395	0.694
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.25±2.53	22.56±2.10	0.579	0.564
肠外营养时间[d,M(IQR)]	5(2~7)	5(3~7)	-1.502	0.133
手术部位 [n(%)]				
全胃切除	17(44.74)	11(28.21)	3.983	0.417
胃病损切除	2(5.26)	6(15.38)		
直肠	6(15.79)	9(23.08)		
结肠	8(21.05)	9(23.08)		
小肠	5(13.16)	4(10.26)		
NRS2002评分 [n(%)]				
≥3	30(78.95)	33(84.62)	0.416	0.519
0~2	8(21.05)	6(15.38)		
PG-SGA评分 [n(%)]				
0~3	6(15.79)	3(7.69)	1.378	0.544
4~8	22(57.89)	23(58.97)		
≥9	10(26.32)	13(33.33)		

2.2 两组术前相关指标比较

2.2.1 营养指标及肝肾功能 对两组患者术前所有营养及肝肾功能指标(PAB、TP、ALB、Hb、TBIL、DBIL、TBA、ALT、AST、Ure、Cr)进行统计学分析,结果显示,两组间所有指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表3)。

2.2.2 炎症/免疫指标 对两组患者术前炎症/免疫指标(CRP、TNF- α 、IL-6、Th/Ts、补体C4、补体C3、IgG、IgM、IgA及CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺细胞水平)进行统计学分析,结果显示,所有指标在两组间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表4)。

表3 两组患者术前营养指标及肝肾功能指标比较

Table 3 Comparison of preoperative nutritional and liver/kidney function parameters between the two groups of patients

指标	高占比组(n=38)	低占比组(n=39)	Z/t	P
PAB [mg/L, M(IQR)]	259.40(236.00~299.40)	287.00(237.00~331.10)	-1.284	0.199
TP (g/L, $\bar{x} \pm s$)	63.53±5.17	64.84±5.35	1.085	0.281
ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.73±3.19	38.60±3.07	-0.188	0.851
Hb [g/L, M(IQR)]	121.00(112.50~129.25)	120.00(108.00~132.00)	-0.117	0.907
TBIL [μ mol/L, M(IQR)]	10.80(8.80~15.55)	11.40(7.80~16.00)	-0.097	0.923
DBIL [μ mol/L, M(IQR)]	3.45(2.4~4.25)	3.40(2.20~4.80)	-0.183	0.854
TBA [μ mol/L, M(IQR)]	4.90(2.3~8.1)	3.10(1.80~5.50)	-1.361	0.174
ALT [U/L, M(IQR)]	15.20(11.65~28.45)	16.30(11.70~19.10)	-0.708	0.479
AST [U/L, M(IQR)]	23.15(17.25~27.4)	20.70(17.70~24.70)	-1.121	0.262
Ure [mmol/L, M(IQR)]	5.40(4.40~6.10)	5.66(4.37~7.20)	-0.861	0.389
Cr (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	77.94±14.05	78.80±21.02	0.211	0.833

表4 两组患者术前炎症/免疫指标比较

Table 4 Comparison of preoperative inflammation/immune indicators between the two groups of patients

指标	高占比组(n=38)	低占比组(n=39)	Z/t	P
CRP [mg/L, M(IQR)]	2.34(1.58~4.62)	3.06(1.55~9.22)	-0.790	0.430
TNF- α [pg/mL, M(IQR)]	8.17(5.93~9.053)	8.58(5.26~12.3)	-0.637	0.524
IL-6 [pg/mL, M(IQR)]	5.96(1.712~15.76)	7.56(2.7~20.83)	-0.897	0.370
Th/Ts [M(IQR)]	1.94(1.62~2.67)	1.84(1.23~2.39)	-1.411	0.158
C4 [mg/L, M(IQR)]	226.00(193.00~253.00)	224.00(196.00~257.00)	-0.464	0.643
C3 [mg/L, M(IQR)]	858.00(705.00~943.00)	855.00(756.00~922.00)	-0.352	0.725
IgG [g/L, M(IQR)]	11.60(9.20~12.80)	11.30(9.80~13.50)	-0.8	0.424
IgM [mg/L, M(IQR)]	1 008.00(748.50~1 667.50)	1 030.00(741.00~1 380.00)	-0.413	0.680
IgA (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2 183.51±871.44	2 113.64±904.71	-0.345	0.731
CD3 ⁺ (个/ μ L, $\bar{x} \pm s$)	1 014.46±391.94	1 007.83±418.62	-0.072	0.943
CD8 ⁺ (个/ μ L, $\bar{x} \pm s$)	334.97±195.60	353.09±219.84	0.382	0.704
CD4 ⁺ (个/ μ L, $\bar{x} \pm s$)	662.91±240.95	621.41±264.62	-0.719	0.474

2.3 两组患者肠外营养结束后营养及肝肾功能指标、免疫水平的变化

2.3.1 营养及肝肾功能指标 采用重复测量方差分析比较两组患者肠外营养后的营养及肝肾功能指标。组内比较结果显示, 所有患者的PAB、TP、ALB、Hb、TBA术后水平均明显低于术前水平, TBIL、DBIL、ALT、AST、Ure术后水平均明显高于术前水平(均 $P<0.05$); 组间比较结果显示, 肠外营养结束后, 主要监测指标PAB及其他所有指标的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 仅有TP($P=0.032$)和ALB($P=0.008$)存在分组与时间交互作用(均 $P<0.05$)(表5)。

2.3.2 炎症/免疫指标 采用重复测量方差分析比较两组患者术前和肠外营养后免疫指标。组内比较结果显示, 所有患者的CRP、Th/Ts、补体C4术

后水平均明显高于术前水平, CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、IgG、IgA、IgM术后水平均明显低于术前水平(均 $P<0.05$); 组间比较结果显示, 肠外营养结束后, 仅Th/Ts的差异有统计学意义($P<0.05$), 其他指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 所有监测的炎症/免疫指标均无分组与时间交互作用(均 $P>0.05$)(表6)。

2.4 肠外营养期间其他药物使用情况

对两组患者在肠外营养期间可能影响营养、肝肾功能及免疫水平等指标, 以及可能对患者术后产生影响的主要药品使用情况进行分析, 结果显示, 低占比组使用人血白蛋白针(20%)人数多于高占比组($P=0.025$); 使用鹅胆子油($P=0.620$)和生长抑素($P=0.818$)情况两组差异无统计学意义(表7)。

表 5 两组患者肠外营养结束后的营养及肝肾功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in nutritional and liver/kidney function indexes after parenteral nutrition support between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

因素	高占比组(n=38)		低占比组(n=39)		P		
	术前	肠外营养后	术前	肠外营养后	组内	组间	交互
PAB(mg/L)	269.54±42.63	174.31±47.23	290.88±73.70	188.13±58.60	0.000	0.101	0.618
TP(g/L)	63.53±5.17	57.78±5.87	64.84±5.35	59.20±7.28	0.000	0.923	0.032
ALB(g/L)	38.73±3.19	34.28±3.30	38.6±3.07	35.49±4.21	0.000	0.606	0.008
Hb(g/L)	117.68±17.39	113.03±13.14	118.54±17.54	105.74±19.29	0.001	0.094	0.078
TBIL(μmol/L)	12.57±5.71	15.37±12.34	12.47±5.75	12.42±4.68	0.002	0.198	0.234
DBIL(μmol/L)	3.73±1.92	5.45±5.27	3.55±1.78	4.24±1.90	0.000	0.210	0.352
TBA(μmol/L)	5.99±5.04	3.54±4.97	5.99±11.40	2.80±4.66	0.000	0.544	0.796
ALT(U/L)	20.53±12.71	32.43±38.06	16.9±9.12	25.63±38.39	0.000	0.512	0.867
AST(U/L)	23.93±8.51	28.6±17.03	23.51±16.43	27.61±24.68	0.001	0.992	0.911
Ure(mmol/L)	5.33±1.05	6.46±1.42	5.65±1.46	6.01±4.19	0.000	0.860	0.438
Cr(μmol/L)	77.94±14.05	66.71±13.92	78.8±21.02	73.66±25.56	0.000	0.227	0.342

表 6 两组患者肠外营养后炎症/免疫指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes in inflammation/immune indicators after parenteral nutrition support between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

因素	高占比组(n=38)		低占比组(n=39)		P		
	术前	肠外营养后	术前	肠外营养后	组内	组间	交互
CRP(mg/L)	3.61±8.97	50.66±39.7	7.72±15.55	57.21±49.21	0.000	0.334	0.812
TNF-α(pg/mL)	10.29±9.8	16.28±20.9	12.88±16.86	19.39±79.05	0.367	0.674	0.970
IL-6(pg/mL)	20.69±49.61	24.74±21.77	52.66±130.56	21.01±16.94	0.243	0.217	0.132
CD3 ⁺ (个/μL)	1 014.46±391.94	678.29±282.94	1 007.83±418.62	707.89±296.46	0.000	0.867	0.669
CD4 ⁺ (个/μL)	662.91±240.95	450.87±191.7	621.41±264.62	431.86±206.14	0.000	0.492	0.688
CD8 ⁺ (个/μL)	334.97±195.6	215.66±123.49	353.09±219.84	260.25±132.98	0.000	0.364	0.496
Th/Ts	2.20±0.91	2.57±1.19	1.89±0.85	2.01±1	0.046	0.026	0.304
IgG(g/L)	10.94±2.56	8.78±2.09	12.09±3.54	9.38±2.99	0.000	0.108	0.454
IgA(mg/L)	2 183.51±871.44	2 033.47±844.14	2 113.64±904.71	1 635.66±735.64	0.002	0.163	0.091
IgM(mg/L)	1 254.61±629.84	813.65±312.37	1 160.66±552.87	946.03±484.32	0.000	0.836	0.108
C3(mg/L)	834.39±155.72	906.84±193.32	879.25±196.13	886.97±158.09	0.086	0.707	0.165
C4(mg/L)	230.80±66.27	276.18±69.84	236.88±62.91	273.91±85.69	0.000	0.874	0.708

表 7 两组患者肠外营养期间其他药物使用情况 [n (%)]

Table 7 Usage of other medications during parenteral nutrition in the two groups of patients [n (%)]

药物	高占比组(n=38)	低占比组(n=39)	χ ²	P
人血白蛋白针				
使用	33(86.84)	39(100.00)	5.488	0.025
未使用	5(13.16)	0(0.00)		
鹅胆子油				
使用	26(68.42)	29(74.36)	0.333	0.620
未使用	12(31.58)	10(25.64)		
生长抑素				
使用	22(57.89)	24(61.54)	0.106	0.818
未使用	16(42.11)	15(38.46)		

2.5 术后感染/并发症发生率、术后住院时间及住院费用

高占比组有2例患者出现术后感染，低占比组有1例出现术后并发症，两组在感染/并发症发生率方面差异无统计学意义 ($P=0.615$)。高占比组术后平均住院时间为 (7.32 ± 1.58) d，中位数时间为7 (5~11) d；低占比组术后平均住院时间为

(8.31 ± 2.79) d，中位时间为8 (5~22) d，低占比组术后住院时间长于高占比组，差异有统计学意义 ($P=0.045$)。剔除异常值 (术后住院22 d患者) 后，低占比组平均住院时间为 (7.95 ± 1.68) d，中位数为8 (5~13) d，两组术后住院时间的差异无统计学意义 ($P=0.065$)。两组住院费用的差异无统计学意义 ($P=0.876$) (表8)。

表8 两组患者术后感染/并发症发生率、术后住院时间和住院费用比较

Table 8 Comparison of postoperative infection/complication rates, length of hospital stays, and in-hospital costs between the two groups of patients

项目	高占比组(n=38)	低占比组(n=39)	χ^2/ut	P
术后感染/并发症[n(%)]	2(5.26)	1(2.56)	0.374	0.615
术后住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)				
剔除异常值前	7.32±1.58	8.31±2.79	548.00	0.045
剔除异常值后	7.32±1.58	7.95±1.68 ¹⁾	548.00	0.065
住院费用(元, $\bar{x} \pm s$)	70 585.22±20 526.51	67 589.14±21 727.10	-0.622	0.876

注:1):剔除1例异常值

Note: 1): Excluding one case of outlier

2.6 多元线性回归分析

两组患者的TP值和ALB值间存在分组与时间的交互作用，故采用多元线性回归进一步分析，因变量为TP和ALB，自变量为试验分组、患者疾病/手术亚组、BMI、性别、年龄、术后感染发生率、使用人血白蛋白针以及术前营养风险评分

(NRS2002、PG-SGA)。TP的多元线性回归结果显示， $R^2=0.167$ ，德宾-沃森(dw)=1.859，年龄负向影响TP水平 ($B=-0.239$, $P=0.013$)；ALB结果显示， $R^2=0.180$ ，dw=2.040，患者亚组正向影响ALB水平 ($B=0.632$, $P=0.039$)，年龄负向影响TP水平 ($B=-0.143$, $P=0.009$) (表9)。

表9 两组肠外营养后TP、ALB的多元线性回归分析

Table 9 Multivariate linear regression analysis of total protein and serum albumin after parenteral nutrition in two groups

因变量	自变量	B	SE	β	t	P	R ²	dw
TP	试验分组	-0.091	0.224	-0.049	-0.407	0.686	0.167	1.859
	亚组	0.646	0.521	0.143	1.238	0.220		
	性别	0.461	1.565	0.035	0.295	0.769		
	年龄	-0.239	0.093	-0.312	-2.566	0.013		
	BMI	0.295	0.341	0.103	0.865	0.390		
	术后感染	-4.25	4.279	-0.125	-0.993	0.324		
	人血白蛋白针	-2.813	3.203	-0.106	-0.878	0.383		
	NRS2002评分	-1.768	2.054	-0.104	-0.861	0.393		
ALB	PG-SGA评分	1.227	1.287	0.116	0.954	0.344	0.180	2.040
	试验分组	-0.100	0.127	-0.093	-0.785	0.435		
	亚组	0.623	0.296	0.241	2.108	0.039		
	性别	-0.717	0.887	-0.094	-0.808	0.422		
	年龄	-0.143	0.053	-0.326	-2.704	0.009		
	BMI	-0.011	0.193	-0.007	-0.057	0.955		
	术后感染	0.099	2.426	0.005	0.041	0.967		
	人血白蛋白针	0.434	1.816	-0.029	-0.239	0.812		
NRS2002评分	-0.669	1.165	-0.069	-0.574	0.568			
PG-SGA评分	0.297	0.729	0.049	0.407	0.685			

3 讨论

本研究是在临床实际应用的基础上,依据国内、外药品说明书规定Ala-Gln占全部氨基酸比例不同,比较Ala-Gln占比全部氨基酸20%和30%的肠外营养对胃肠肿瘤患者术后营养指标及肝肾功能、免疫水平、术后感染及并发症、术后住院时间及住院费用等方面的影响。本研究纳入的患者为胃肠肿瘤手术患者,所有患者均为同一组主治医生,手术技能和用药习惯基本一致。

Ala-Gln是常见的免疫营养药物,在体内分解为丙氨酸和Gln。Gln是机体最丰富的游离氨基酸,具有促进蛋白质合成作用,是免疫细胞的燃料,补充Ala-Gln旨在改善患者营养和免疫水平。本研究试验结果显示,不同浓度Ala-Gln的肠外营养对主要监测指标PAB无显著影响。本研究的主要监测指标PAB,半衰期仅有2 d,代谢迅速,对营养状况变化敏感,是评价患者营养状况、评判患者病情及预后的重要指标^[23-25]。有研究^[26]表明,PAB能够及时清除机体中感染的有毒物质,而在清除的过程中,导致其“被消耗”,当患者疾病处于急性发作期,PAB水平与体内发生的炎性表现负相关。另有研究^[27]表明,0.4 g/(kg·d) Gln的肠外营养液(约占总氨基酸25%)可改善创伤患者PAB水平。而本研究证实,Ala-Gln占比全部氨基酸20%和30%对胃肠肿瘤患者PAB水平无显著影响。

在手术等应激条件刺激下,机体易发生炎症反应导致ALB渗漏至血管外组织间隙,同时术中失血也会造成ALB的进一步降低^[28]。Norberg等^[29]也证实大手术后ALB水平会急剧下降33%,后缓慢上升。由于本研究时间限制,截至停止肠外营养时,本研究的受试者ALB水平仍未恢复至术前水平。尤其是老年肿瘤患者,其肝脏质量、肝脏血流量以及酶活性以及代偿能力均比青年患者有所下降,手术创伤及营养摄入不足等情况都会导致肝脏合成ALB能力下降。胃肠肿瘤患者营养补充需要长期进行,应避免术后营养不良^[30],合理的营养干预十分重要。

Heyland等^[31]研究表明,重症患者入住ICU后早期应用Gln未改善患者临床结局,反而增加了病死率,该研究的一个实际情况是大量患者能量摄入不足,而Gln超安全范围使用。部分重症患者肝肾功能受损、内环境紊乱,导致代谢Gln能力下

降^[32]。Ala-Gln占比全部氨基酸超过其说明书规定,是否会增加肝脏、肾脏负担也是本次研究是重要研究目的。本研究结果显示,与低占比组相比,高占比组并未增加胃肠肿瘤术后患者肝肾功能负担。

Gln是快速代谢细胞的燃料,因其免疫调节作用被临床利用。T淋巴细胞亚群分类较多,依据不同亚群功能差异可分为Th和Ts两类。CD4⁺为重要的Th细胞,主要作用为辅助产生抗体和活化巨噬细胞;而CD8⁺属Ts类细胞,具有抑制免疫反应作用。CD4⁺/CD8⁺比值能反映Th/Ts二者之间的平衡,从而在一定程度上可反映机体免疫系统的稳定情况。当Th/Ts升高时,体现机体免疫功能较强,反之则可能出现免疫抑制^[33],Th/Ts被认为是恶性肿瘤患者免疫抑制程度的重要指标^[34]。有研究^[35-37]表明,肠内或肠外营养中添加Gln可提升患者Th/Ts水平,促进患者免疫调节。本研究发现,在肠外营养结束后,高占比组和低占比组的Th/Ts水平较术前均有所升高,高占比组升高更明显,且显著高于低占比组,表明高剂量Ala-Gln在T细胞免疫调节作用优于低占比组。

一些研究^[38-39]表明,Gln在炎症反应过程可能通过减少促炎因子TNF- α 、IL-6的产生,起到保护肠黏膜作用。其他免疫指标如CRP等也是反映术后感染的重要指标。TNF- α 是由单核细胞/巨噬细胞活化生成的一种细胞因子,在感染患者中水平显著升高,较高水平TNF- α 与手术后感染发生密切相关^[40],研究表明GC术后感染患者TNF- α 明显高于未感染患者^[41]。IL-6由巨噬细胞和辅助T细胞分泌,是参与机体应激与免疫调节重要的因子,其水平可于2~3 h内快速升高至峰值,参与和促进机体炎症反应^[42]。手术创伤导致患者体内IL-6升高,而且与手术创伤的程度具有明显的关联。本研究结果显示,高/低剂量Ala-Gln对以上免疫指标无显著影响。

GC根治术后并发症发生率为8.0%~35.7^[43],主要并发症包括肠梗阻、腹腔出血、吻合口瘘、十二指肠残端瘘等^[44];CRC术后并发症主要有伤口感染、吻合口瘘、造口并发症等^[45],并发症不仅导致住院时间延长,医疗费用增加,甚至直接影响患者生活质量及长期疗效。Ala-Gln作为免疫药理营养素,可以降低患者术后并发症发生率^[8,46-47]。但本研究发现Ala-Gln占全部氨基酸比例不同对术

后感染发生率、术后住院时间及住院费用无显著影响。

本研究立足于临床实践,从临床药师视角,以发现问题、解决问题的思路,从Ala-Gln国内、外药品说明书规定剂量矛盾、药品使用说明书规定剂量与实际应用矛盾等方面入手,开展临床研究,旨在解决Ala-Gln临床应用实际问题,为规范用药指导提供科学依据。并且在试验设计上,严格遵照临床诊疗规范,最大限度地保障了患者利益。

综上所述,本研究发现,Ala-Gln占全部氨基酸比例不同对主要营养指标、肝肾功能以及对术后感染/并发症发生率、住院期间费的影响均无显著差异,高占比组Th/Ts高于低占比组,提示30%占比Ala-Gln的T细胞免疫调节作用优于20%占比Ala-Gln。临床上应该多结合患者情况,选择合适的氨基酸制剂。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:梁宏岩、葛杰负责研究设计、实施、数据分析、文章撰写;刘婷、赵庭雨负责数据采集、文章撰写、文章审阅;谢凯强负责文章审阅、校正;刘合利、唐密密负责研究设计、实施、文章审阅、研究指导。

参考文献

- [1] 周家琛,郑荣寿,王少明,等. 2020年中国和世界部分国家主要消化道肿瘤负担比较[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2):26-32. doi:10.12151/JMCM.2021.02-04.
Zhou JC, Zheng ES, Wang SM, et al. Comparison between the burden of major digestive tract cancers in China and 19 countries in the world in 2020 [J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management: Electronic Version, 2021, 7(2):26-32. doi:10.12151/JMCM.2021.02-04.
- [2] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中华医学会外科学分会营养支持学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会. 结直肠癌围手术期营养治疗中国专家共识(2019版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(6):533-537. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.06.03.
Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese Society of Nutrition Support, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Colorectal Surgeon Committee, Branch Surgeon, Chinese Medical Doctor Association, China expert consensus on perioperative nutritional therapy for colorectal cancer (2019 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2019, 39(6):533-537. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.06.03.
- [3] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会. 胃肠外科患者围手术期全程营养管理中国专家共识(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(10):1111-1125. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.10.05.
Chinese Society of Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Upper Gastrointestinal Surgeons Committee, Branch Surgeon, Chinese Medical Doctor Association. China expert consensus on the whole perioperative nutrition management of gastrointestinal surgery patients (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2021, 41(10):1111-1125. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.10.05.
- [4] 广东药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303. doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2017.05.001.
Pharmaceutical Guangdong. Society. Clinical pharmacy consensus of parenteral nutrition (second edition)[J]. Pharmacy Today, 2017, 27(5):289-303. doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2017.05.001.
- [5] Sánchez-Guillén L, Arroyo A. Immunonutrition in patients with colon cancer[J]. Immunotherapy, 2020, 12(1): 5-8. doi: 10.2217/imt-2019-0179.
- [6] Xu J, Sun X, Xin QQ, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(3):273-283. doi: 10.1007/s00384-017-2958-6.
- [7] Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(5):607-616. doi: 10.1177/0148607112460682.
- [8] 朱明炜,杨桦,陈伟,等. 静脉用丙氨酰-谷氨酰胺双肽临床应用专家共识(2021)[J]. 中华临床营养杂志, 2021, 29(4):193-200. doi: 10.3760/cma.j.cn115822-20210521-00113.
Zhu MW, Yang H, Chen W, et al. Expert consensus on clinical application of intravenous alanyl-glutamine dipeptide[J]. Chinese Journal of Clinical Nutrition, 2021, 29(4):193-200. doi: 10.3760/cma.j.cn115822-20210521-00113.
- [9] 金鑫,胡仁崇,田梦醒,等. 谷氨酰胺对结直肠癌术后并发症、免疫功能及营养状况影响的Meta分析[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6: (2)246-255. doi: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2019.02.018.
Jin X, Hu RC, Tian MX, et al. Meta-analysis of the effects of glutamine on postoperative complications immune function and

- nutritional status of colorectal cancer[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2019, 6(2): 246-255. doi: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2019.02.018.
- [10] 杨屹立. 谷氨酰胺强化肠内营养对胃癌术后免疫功能影响的Meta分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
Yang YL. Meta-analysis of the effect of glutamine fortified enteral nutrition on immune function after gastric cancer surgery[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2015.
- [11] 张万红, 苏长春. 国内谷氨酰胺强化的肠外营养对胃癌患者免疫功能影响的Meta分析[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2011, 5(4):343-346. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2011.04.020.
Zhang WH, Su CC. Meta-analysis of the effect of glutamine on immune function in patients with gastric cancer in China[J]. *Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition*, 2011, 5(4):343-346. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2011.04.020.
- [12] 周健, 司继刚. 丙氨酰谷氨酰胺的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3739-3741. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.45.
Zhou J, Si JG. Progress in clinical application of alanyl glutamine[J]. *China Pharmacy*, 2016, 27(26): 3739-3741. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.45.
- [13] 郭瑶尝, 张净娴, 张敏, 等. 肠外营养医嘱处方审核的药学实践[J]. *中华临床营养杂志*, 2021, 29(5):289-294. doi: 10.3760/cma.j.cn115822-20210512-00103.
Guo YC, Zhang CX, Zhang M, et al. Pharmacy practice of medical order review in parenteral nutrition[J]. *Chinese Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 29(5): 289-294. doi: 10.3760/cma.j.cn115822-20210512-00103.
- [14] 张敏娟, 徐贞. 关于丙氨酰谷氨酰胺注射液的不合理用药分析[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(4):476-477.
Zhang MJ, Xu Z. Analysis of irrational drug use of alanyl glutamine injection[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2014, 17(4):476-477.
- [15] 史金平, 李薇, 梁昕. 基于处方前置审核系统的肠外营养审核与点评实践[J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(2): 114-117. doi: 10.11655/zgywylc2022.02.004.
Shi JP, Li W, Liang X. Parenteral nutrition prescriptions audit and review based on a front-end audit system[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2022, 22(2):114-117. doi: 10.11655/zgywylc2022.02.004.
- [16] 粮文旺. 某院静脉用药配置中心的不合理用药医嘱分析[J]. *中国处方药*, 2021, 19(5):6-10. doi:10.3969/j.issn.1671-945X.2021.05.004.
Lang WW. Analysis of unreasonable medical advices in pharmacy intravenous admixture service[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2021, 19(5): 6-10. doi: 10.3969/j.issn.1671-945X.2021.05.004.
- [17] 余小冬, 金晓燕. 谷氨酰胺营养支持对胃肠道恶性肿瘤恶液质患者血清细胞因子水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(4):364-366. doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.04.12.
Yu XD, Jin XY. The clinical effect of Glutamine on the treatment of cytokines in patients of gastrointestinal malignant tumor with cachexia[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2018, 26(4): 364-366. doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.04.12.
- [18] 张婷, 别玉坤, 王国辉, 等. 丙氨酰谷氨酰胺注射液对胃癌患者术后免疫功能的影响[J]. *中国药业*, 2015, 24(20):42-43.
Zhang T, Bie YK, Wang GH, et al. Effect of Alanine Glutamine Injection on Postoperative Immune Function of Gastric Cancer Patients[J]. *China Pharmaceuticals*, 2015, 24(20):42-43.
- [19] 莱美药业. 丙氨酰谷氨酰胺注射液说明书[Z]. 重庆: 重庆莱美药业股份有限公司, 2020. <http://www.cqlummy.com/product/fsycp/sjph/2021-06-27/44.html>.
Laimei Pharmaceutical. Instructions of Alanyl glutamine injection[Z]. Chongqing: Chongqing Laimei Pharmaceutical Co., LTD, 2020. <http://www.cqlummy.com/product/fsycp/sjph/2021-06-27/44.html>.
- [20] Fresenius Kabi. DIPEPTIVEN® Information for Health Professionals[Z]. Fresenius Kabi New Zealand Limited, 2012. https://www.fresenius-kabi.com/nz/documents/Dipeptiven_Datasheet.pdf.
- [21] 魏戌, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(18):2744-2747. doi: 10.4268/cjcm20121819.
Wei X, Xie YM. Principle of adverse drug reaction causality judgement and interpretation of causality assessment method both in China and abroad[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2012, 37(18):2744-2747. doi: 10.4268/cjcm20121819.
- [22] 戴欣, 段金菊, 王清江. 严重药品不良反应一例分析[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(6):836-838. doi: 10.11655/zgywylc2014.06.067.
Dai X, Duan JJ, Wang QJ. Analysis of a case of serious adverse drug reaction[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2014, 14(6): 836-838. doi: 10.11655/zgywylc2014.06.067.
- [23] 杨文利, 王焕民, 秦红, 等. 儿童胰腺肿瘤术后早期肠内营养支持治疗分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(6):299-303. doi: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.06.007.
Yang WL, Wang HM, Qin H, et al. Analysis of early enteral nutrition support in pediatric patients with pancreatic tumor[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2019, 24(6):299-303. doi: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.06.007.
- [24] Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(12):2281-2285. doi:

- 10.1373/clinchem.2006.080366.
- [25] 陆高峰. 血清前白蛋白水平在危重症患者预后中的临床价值[J]. 中国社区医师, 2022, 38(6): 100-102. doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2022.33.005.
- Lu GF. Clinical value of serum prealbumin level in prognosis of critically ill patients[J]. Chinese Community Doctors, 2022, 38(6): 100-102. doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2022.33.005.
- [26] 范泉, 张泓. 脓毒症患者预后危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1479-1481.
- Fan Q, Zhang H. Logistic regression analysis of the prognostic factors of patients with sepsis[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2014(10): 1479-1481.
- [27] 贾静. 谷氨酰胺联合肠外营养对严重多发伤患者的疗效分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(17): 3212-3213. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.17.082.
- Jia J. Effect of glutamine combined with parenteral nutrition on patients with severe multiple injuries[J]. Henan Medical Research, 2018, 27(17): 3212-3213. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.17.082.
- [28] 李秋萍, 韩斌如, 陈曦. 外科大手术老年患者发生术后低蛋白血症影响因素的队列研究[J]. 护理学报, 2020, 27(11): 66-70. doi: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.11.066.
- Li QP, Han BR, Chen X. Cohort study on influencing factors of postoperative hypoproteinemia in elderly patients undergoing major surgical operations[J]. Journal of Nursing, 2020, 27(11): 66-70. doi: 10.16460/j.issn1008-9969.2020.11.066.
- [29] Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, et al. Albumin kinetics in patients undergoing major abdominal surgery[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136371. doi: 10.1371/journal.pone.0136371.
- [30] 肖海燕, 刘婷, 李岱, 等. 胃癌合并肌少症的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8): 1121-1128. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015.
- Xiao HY, Liu T, Li D, et al. Research progress of gastric cancer with concomitant sarcopenia[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(8): 1121-1128. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015.
- [31] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1489-1497. doi: 10.1056/NEJMoa1212722.
- [32] 王新颖. 免疫营养制剂临床应用争议与共识[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 261-266. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.06.
- Wang XY. Consensus and argument on the clinical application of immunonutrition[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2018, 38(3): 261-266. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.03.06.
- [33] 许赞兴, 陈佳. SLE 患者外周血 25(OH)D 水平对免疫细胞 Th/Ts 平衡及 TNF- α 的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12): 2043-2047. doi: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.12.015.
- Xu YX, Chen J. The effect of peripheral blood 25 (OH) D level on Th/Ts balance and TNF- α in immune cells of SLE patients[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(12): 2043-2047. doi: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.12.015.
- [34] 陆怡, 濮丽英, 周利群, 等. 免疫营养在恶性肿瘤治疗中的研究现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22): 3722-3726. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.044.
- Lu Y, Pu LY, Zhou LQ, et al. Present status and progress of immunonutrition in the treatment of malignant tumor[J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(22): 3722-3726. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.044.
- [35] 田莉, 武凤芝. 谷氨酰胺对妇科恶性肿瘤术后免疫功能的影响[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(13): 260-261. doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2011.13.266.
- Tian L, Wu F. Effect of glutamine on postoperative immune function in gynecological malignant tumors[J]. Chinese Community Doctors, 2011, 13(13): 260-261. doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2011.13.266.
- [36] 杨奕, 李青, 王宏志, 等. 恶性肿瘤术后危重患者早期肠内应用谷氨酰胺的作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(3): 244-246.
- Yang Y, Li Q, Wang HZ, et al. Effects of postoperative early glutamine supplemented enteral nutrition on the treatment of critically ill patients after the digestive tract cancer radical operation[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2008, 24(3): 244-246.
- [37] Yang T, Yan XH, Cao YB, et al. Meta-analysis of glutamine on immune function and postoperative complications of patients with colorectal cancer[J]. Front Nutr, 2021, 8: 765809. doi: 10.3389/fnut.2021.765809.
- [38] Coëffier M, Marion R, Leplingard A, et al. Glutamine decreases interleukin-8 and interleukin-6 but not nitric oxide and prostaglandins e2 production by human gut in-vitro[J]. Cytokine, 2002, 18(2): 92-97. doi: 10.1006/cyto.2002.1027.
- [39] 孟阳. 谷氨酰胺预防新生鼠坏死性小肠结肠炎的作用研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2016.
- Meng Y. Effect of glutamine on preventing necrotizing enterocolitis in neonatal rats[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2016.
- [40] Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(12): 939-956. doi: 10.1080/14787210.2018.1544490.
- [41] 徐大洲, 孙运良, 靳卫权, 等. 早期胃癌术后感染患者 TNF- α 和 DAO 及 IFABP 与胃肠功能恢复的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(3): 434-438. doi: 10.11816/cn.ni.2022-210475.
- Xu DZ, Sun YL, Jin WQ, et al. Correlation of serum TNF- α , DAO

- and IFABP levels with recovery of gastrointestinal function in patients with postoperative infection of early gastric cancer[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(3): 434-438. doi: 10.11816/cn.ni.2022-210475.
- [42] 钱雪梅, 钱东星, 朱际阳. CD4⁺/CD8⁺CRP IL-6 水平与胃癌患者术后医院感染的相关性分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(1): 128-132. doi: 10.3969/j.issn.1672-187X.2022.01.027.
- Qian XM, Qian DX, Zhu JY. Correlation analysis of CD4⁺/CD8⁺, CRP and IL-6 levels and postoperative nos-ocomial infection in patients with gastric cancer[J]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 2022, 28(1): 128-132. doi: 10.3969/j. issn. 1672-187X.2022.01.027.
- [43] 陈建新, 林铭, 金文海. 腹腔镜辅助胃癌根治术后并发症的 Clavien-Dindo 分级及影响因素分析[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(2):171-174. doi: 10.3969/j.issn.1005-6483.2022.02.022.
- Chen JX, Lin M, Jin WH. Analysis of Clavien-Dindo classification of complications and impact factors after laparoscopic-assisted radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Journal of Clinical Surgery, 2022, 30(2): 171-174. doi: 10.3969/j. issn. 1005-6483.2022.02.022.
- [44] 刘福全, 常莹, 张狄康, 等. 胃癌术后并发症发生情况及危险因素分析[J]. 中国当代医药, 2021, 28(34): 191-195. doi: 10.3969/j. issn.1674-4721.2021.34.052.
- Liu FQ, Chang Y, Zhang DK, et al. Research of postoperative complications and the risk factors for gastric cancer[J]. China Modern Medicine, 2021, 28(34): 191-195. doi: 10.3969/j. issn.1674-4721.2021.34.052.
- [45] 龙兴敬, 邓泽虎, 蒋玉春. 直肠癌术后并发症预防与治疗[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(2):306-307. doi: 10.3969/j. issn. 1674-2257.2012.02.055.
- Long XJ, Deng ZH, Jiang YC. Prevention and treatment of postoperative complication of colorectal cancer[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2012, 7(2): 306-307. doi: 10.3969/j. issn.1674-2257.2012.02.055.
- [46] 赵理想. 丙氨酰谷氨酰胺对胃肠道肿瘤患者术后营养状态及免疫功能的影响[J]. 北方药学, 2017, 14(7):182-183. doi:10.3969/j. issn.1672-8351.2017.07.154.
- Zhao L. Impact of alanyl-glutamine on postoperative nutritional status and immune function in gastrointestinal cancer patients[J]. Journal of North Pharmacy, 2017, 14(7): 182-183. doi: 10.3969/j. issn.1672-8351.2017.07.154.
- [47] 叶清林. 丙氨酰谷氨酰胺注射液对围手术期胃癌患者的作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- Ye QL. Effect of alanyl glutamine injection on perioperative patients with gastric cancer[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2015.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:梁宏岩, 葛杰, 刘婷, 等. 不同浓度丙氨酰谷氨酰胺用于胃肠肿瘤术后患者肠外营养比较的随机对照临床试验[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(10): 1539-1551. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.10.013

Cite this article as: Liang HY, Ge J, Liu T, et al. A randomized controlled clinical study comparing different concentrations of alanyl-glutamine for parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal tumor patients[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(10): 1539-1551. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.013