

谷氨酰胺颗粒对慢性重症乙型肝炎患者 肝功能和内毒素水平的影响

杨建荣, 宋怀宇, 姜春华

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(编号:重 2008010)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区江滨医院(杨建荣); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(宋怀宇); 530000 广西,南宁市第四人民医院(姜春华)

作者简介: 杨建荣(1966-),男,大学本科,医学学士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:肝胆腺体外科疾病诊治。E-mail: 1637340358@qq.com

[摘要] 目的 观察慢性重症乙型肝炎患者应用小剂量谷氨酰胺颗粒后肝功能和内毒素水平的临床变化,评价小剂量谷氨酰胺颗粒应用于慢性重症乙型肝炎患者的可行性。方法 40例诊断慢性重症乙型肝炎明确的患者随机分为对照组和治疗组。对照组给予常规护肝、抗病毒和支持治疗;治疗组在对照组治疗的基础上加用小剂量谷氨酰胺颗粒 5 g, tid, 疗程均为 14 d。观察两组慢性重症乙型肝炎患者治疗前后肝功能和内毒素水平的变化,并进行组间和组内对比分析。结果 两组患者治疗前后对比,肝功能和内毒素水平均有所改善($P < 0.01$),但加用小剂量谷氨酰胺颗粒 5 g, tid 后,治疗组与对照组相比,肝功能和内毒素水平均无明显变化($P > 0.05$)。结论 在慢性重症乙型肝炎患者治疗中加用小剂量谷氨酰胺颗粒未能起到进一步改善肝功能及内毒素血症的临床作用。

[关键词] 慢性重症乙型肝炎; 谷氨酰胺; 肝功能; 内毒素血症

[中图分类号] R 512.6*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0500-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.03

The effect of glutamin on liver function and endotoxemia in severe chronic hepatitis B patients YANG Jian-rong, SONG Huai-yu, JIANG Chun-hua. Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of low dose glutamin on liver function and endotoxemia in severe chronic hepatitis B patients. **Methods** Forty patients with severe chronic hepatitis B were randomly divided into the control group and the experiment group. The control group received the conventional treatment and the experiment group received additional glutamine treatment (5 g tid). The period of the treatment is two weeks. ALT, AST, TBIL, PT, A, CHE and endotoxin (ET) were detected before and after treatment in the two groups respectively. **Results** The liver function and serum ET were both improved significantly after two weeks' treatment, compared with those before treatment in the two groups ($P < 0.01$). Both of the two parameters had no significant difference between the two groups after the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Adding low dose glutamine (5 g tid) to the conventional treatment can not ameliorate the endotoxemia and liver function in patients with severe chronic hepatitis B.

[Key words] Severe chronic hepatitis B; Glutamine; Liver function; Endotoxemia

我们的前期研究发现,慢性重症乙型肝炎患者在常规治疗的基础上,加用谷氨酰胺颗粒治疗(30 g/d)可以改善患者的肠黏膜通透性,从而改善肝功能和内毒素血症^[1]。本研究拟进一步探讨在慢性重症乙型肝炎患者的治疗中加用小剂量谷氨酰胺颗粒(15 g/d)有无类似的临床作用,现将研究结果报告

如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2009-01 ~ 2013-10 在广西壮族自治区人民医院消化内科和南宁市第四人民医院肝病科住院治疗的慢性重症乙型肝炎患者 40 例。按入院时间顺序随机分为对照组和治疗组两组,每

组各 20 例。对照组男 13 例,女 7 例,年龄 22 ~ 63 岁,平均 38.2 岁;治疗组男 15 例,女 5 例,年龄 26 ~ 65 岁,平均 39.6 岁。两组年龄、性别、病情程度等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.1.1 入选标准 年龄 18 ~ 65 岁,参照中华医学会传染病与寄生虫分会、肝病学会 2000-09 修订的“病毒性肝炎防治方案”中慢性乙型病毒性肝炎重型的诊断标准确定入选患者,受试前签署知情同意书。发病基础:(1)慢性肝炎或肝硬化病史或慢性乙型肝炎病毒携带史;(2)虽无肝病史及无 HBsAg 携带史,但有慢性肝病体征(如肝掌,蜘蛛痣等)、影像学改变(如脾脏增厚等)及生化检测改变者(丙种球蛋白升高,白/球蛋白比值下降或倒置);(3)肝组织病理学检查支持慢性肝炎;(4)达到重型肝炎的诊断标准(凝血酶原活动度低于 40%,血清总胆红素高于正常 10 倍)。

1.1.2 排除标准 诊断为肝癌或肝硬化失代偿期;合并 HAV、HEV、HCV、HDV、HIV 感染;合并消化道出血、肝肾综合征、DIC 等严重危及生命的并发症;对试验用药过敏者;妊娠及哺乳妇女;合并活动性结核、肿瘤等其他疾病;最近 1 个月内合并其他急慢性肠道疾病;不符合上述纳入标准的其他情况者。

1.2 试验方法 将入选的 40 例慢性重症乙型肝炎患者随机分为对照组和治疗组,每组各 20 例。治疗方案:对照组给予常规抗病毒、护肝、输血浆和白蛋

白等支持治疗。治疗组在上述常规治疗的基础上加用谷氨酰胺颗粒(商品名:安凯舒,重庆药友制药公司)5 g, tid, 疗程均为 2 周。

1.3 观察指标和检测方法 在治疗前后观察两组患者肝功能指标以及内毒素水平的变化。(1)肝功能指标(用日立-7600 自动生化分析仪测定分析):ALT、AST、TBIL、白蛋白(A)、凝血酶原时间(PT)、胆碱酯酶(CHE)。(2)内毒素(ET)水平:采用显色基质法实验法,试剂盒购自上海伊华医学科技有限公司,实验步骤依试剂盒说明逐步进行。(3)安全性及不良反应:试验期间通过患者主诉和临床表现及有关检查检测观察安全性及不良反应。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较均采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能和内毒素水平的变化情况比较 两组治疗前肝功能和内毒素水平差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗后肝功能中 ALT、AST、TBIL、PT 低于治疗前($P < 0.05$),A、CHE 高于治疗前($P < 0.05$),内毒素水平低于治疗前($P < 0.05$),两组治疗后肝功能和内毒素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后肝功能和内毒素水平的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U)		t	P	AST(U)		t	P	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	20	498.69 ± 264.27	231.67 ± 138.49	8.439	0.000	378.38 ± 260.75	153.43 ± 87.53	6.490	0.000	341.94 ± 133.32	278.78 ± 103.65	11.470	0.000
对照组	20	507.78 ± 221.16	268.51 ± 150.50	10.268	0.000	354.15 ± 217.88	157.31 ± 72.20	7.269	0.000	337.75 ± 136.27	307.53 ± 141.39	11.084	0.000
t	-	0.118	0.806			0.319	0.153			0.098	0.730		
P	-	0.967	0.426			0.712	0.879			0.922	0.470		

组别	例数	A(g/L)		t	P	CHE(U)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	20	27.90 ± 3.46	29.72 ± 3.67	36.050	0.000	3507.04 ± 725.15	3876.45 ± 998.57	46.630	0.000
对照组	20	26.68 ± 3.28	28.71 ± 4.40	36.368	0.000	3473.72 ± 842.00	3937.19 ± 1127.31	50.760	0.000
t	-	1.144	0.788			0.134	0.180		
P	-	0.260	0.435			0.894	0.858		

组别	例数	PT(s)		t	P	ET(Eu/ml)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	20	29.83 ± 2.86	26.71 ± 2.12	21.620	0.000	0.203 ± 0.053	0.177 ± 0.043	16.990	0.000
对照组	20	29.89 ± 2.63	27.25 ± 7.24	18.450	0.000	0.214 ± 0.055	0.177 ± 0.038	17.280	0.000
t	-	0.069	0.320			0.644	0.171		
P	-	0.945	0.751			0.523	0.851		

2.2 试验药物的安全性及不良反应 治疗组 20 例加用谷氨酰胺颗粒后,除有 2 例出现轻度腹部不适,2 例出现轻度恶心外(无需处理,均能完成观察),其余患者均未见有不良反应,相关检查检测未见有明显影响。

3 讨论

3.1 严重疾病患者其黏膜屏障功能可发生异常,而导致大量细菌及内毒素经由肠道途径进入血循环,形成肠黏膜屏障异常-肠源性内毒素血症加速病情的进展。我们的前期研究也表明,慢性重度乙型肝炎患者在常规护肝、抗病毒等治疗的基础上加用谷氨酰胺颗粒后,可以更快地纠正肠道屏障功能的异常,并同时减轻内毒素血症及炎症反应,加快肝功能恢复^[1]。谷氨酰胺能够减轻慢性乙型病毒性肝炎患者内毒素血症和保护肝细胞的机制可能与以下方面有关:(1)提供细胞代谢能源,促进肠黏膜上皮细胞的修复。谷氨酰胺是肠黏膜的主要能源物质,能提供 DNA 复制和细胞分裂所需的能量和核苷酸碱基。严重肝病时,内毒素和炎症因子可以抑制肠上皮细胞对谷氨酰胺的摄取和氧化,导致谷氨酰胺缺乏,使得肠黏膜细胞凋亡增加和增殖减少,促使肠黏膜萎缩。同时谷氨酰胺调节肠上皮细胞紧密连接的能力减弱,肠黏膜通透性出现异常^[2]。而外源性补充谷氨酰胺可以促进肠上皮细胞表皮生长因子(EGF)的表达,减轻炎症介质对肠上皮细胞紧密连接的破坏,修复肠上皮细胞旁细胞途径的损伤,加速肠黏膜通透性的修复^[3,4],从而起到防治肠道细菌移位,降低肠源性内毒素血症的作用^[5-7]。(2)防止肠黏膜上皮细胞、肝细胞的过度凋亡。有研究表明,严重肝病时,在缺血、缺氧/再灌注,以及诸多炎症介质的影响下,常发生肝细胞和肠上皮细胞的过度凋亡^[4,8],过度凋亡导致了肠黏膜旁细胞通路通透性的增加。而谷氨酰胺可以通过多重机制强力阻止细胞因子引起的肝细胞和肠上皮细胞的过度凋亡^[9-12]。(3)抗氧自由基损伤,对肝细胞和肠道缺血/再灌注损伤的保护作用。还原型谷胱甘肽(GSH)能够对抗氧自由基诱导的细胞损伤和凋亡。严重肝病时肠黏膜细胞不能摄取足够的谷氨酰胺合成 GSH,结果导致机体抗氧化能力持续降低。而外源性补充谷氨酰胺则可以提升细胞总 GSH、还原型 GSH 含量,使其充分发挥抗氧化作用,保护肠上皮细胞和肝细胞的作用^[13-17]。(4)抑制炎症因子的过度释放,促进热休克蛋白的释放。严重肝病时,机体释放的多种炎症因子及其导致的二次损伤,是引

起肝病重症化的重要机制。而多项研究表明,补充谷氨酰胺能够抑制多种炎症细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- α 等)的释放,增加抗炎因子热休克蛋白(HSP)、IL-10 的表达而对抗炎症损伤,从而发挥减轻肝脏及肠道炎症损伤的作用^[18-22]。(5)降低血浆及肠上皮细胞的内毒素水平。内毒素可以直接损伤肝细胞和肠黏膜细胞,并可通过刺激炎症因子的产生引起二次损伤。而加用谷氨酰胺可以降低内毒素水平,改善内毒素血症所致的肝细胞和肠道损伤^[23-25]。

3.2 慢性重症乙肝治疗效果和预后较差,病死率较高。我们本次研究的重点是观察加用小剂量谷氨酰胺颗粒能否对慢性重症乙型肝炎患者的肝功能和内毒素水平产生影响。初步研究表明,慢性重症乙型肝炎患者加用小剂量谷氨酰胺颗粒未能对促进患者肝功能恢复和减轻内毒素水平产生有益的影响。初步分析有以下几个原因:(1)谷氨酰胺颗粒应用的剂量较小。谷氨酰胺颗粒的推荐剂量是 10~20 g, tid,在这个剂量下,谷氨酰胺颗粒有一定的改善肠道屏障功能方面的作用。但对于慢性重症乙型肝炎患者,因其肝功能严重损害,对摄入谷氨酰胺颗粒的代谢和清除都有影响,我们试验方案采用的谷氨酰胺颗粒剂量偏小,可能是本次研究结果不理想的一个原因。(2)慢性重症乙型肝炎是在肝脏慢性病变基础上出现的急性或亚急性大块肝坏死,发病较急,随之而来的炎症及其级联反应可通过机体内多种病理生理途径引起肝功能的损害甚至衰竭,单纯着眼于对肠黏膜屏障异常及肠源性内毒素血症这一病理途径的干预临床治疗作用可能较为局限。

本研究的初步结果提示在慢性重症乙肝患者,应用小剂量谷氨酰胺颗粒未能对促进患者肝功能恢复和减轻内毒素水平产生有益的影响。因此,对慢性重症乙肝患者肠道屏障功能损害的防治仍是临床上需要深入研究的课题。

参考文献

- 1 宋怀宇,姜春华,杨建荣,等.谷氨酰胺颗粒对重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠道通透性、内毒素血症与肝功能的影响[J].世界华人消化杂志,2009,17(12):1247-1252.
- 2 Seth A, Basuroy S, Sheth P, et al. L-Glutamine ameliorates acetaldehyde-induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(3): G510-G517.
- 3 张媛莉,何惠娟,姚华国.谷氨酰胺对慢性酗酒大鼠肠道上皮细胞间连接蛋白表达的影响[J].广东医学院学报,2008,26(4):370-372,376.

- 4 Clark EC, Patel SD, Chadwick PR, et al. Glutamine deprivation facilitates tumour necrosis factor induced bacterial translocation in Caco-2 cells by depletion of enterocyte fuel substrate [J]. *Gut*, 2003, 52 (2): 224 - 230.
- 5 Aldemir M, Geyik MF, Kökoğlu OF, et al. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73 (9): 722 - 726.
- 6 Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9 (6): 1327 - 1332.
- 7 Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, et al. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22 (3): 277 - 281.
- 8 周英, 陈奕慧, 李文胜. 肝组织 FasL 表达与病程演变关系的研究 [J]. *海南医学*, 2006, 17 (12): 115 - 116, 146.
- 9 Evans ME, Jones DP, Ziegler TR. Glutamine inhibits cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells via the pyrimidine pathway [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289 (5): G388 - G396.
- 10 吴秀清, 舒林华, 孙梅, 等. 谷氨酰胺对内毒素血症幼年大鼠小肠上皮细胞凋亡的作用及其机制探讨 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8 (6): 496 - 498, 501.
- 11 孙敬平, 马洪升. 谷氨酰胺对冷束缚应激状态下大鼠小肠黏膜细胞凋亡和增殖的影响 [J]. *临床消化病杂志*, 2008, 20 (1): 29 - 32.
- 12 程雷, 谭广, 王举, 等. 谷氨酰胺对阻塞性黄疸大鼠肝细胞凋亡和相关基因 Bcl-2 及 Bax 表达的影响 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2005, 31 (5): 675 - 677.
- 13 Brito GA, Carneiro-Filho B, Oriá RB, et al. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50 (7): 1271 - 1278.
- 14 Wu GH, Wang H, Zhang YW, et al. Glutamine supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (17): 2592 - 2594.
- 15 刘铁民, 张永忠. 谷氨酰胺对过度训练状态下大鼠肠粘膜超微结构、MDA、SOD、GSH、Gln 及 IgA 变化的干预作用 [J]. *中国体育科技*, 2007, 43 (1): 128 - 132.
- 16 杨艳萍, 许瑞龄, 尹镭. 谷氨酰胺对半乳糖胺/脂多糖诱导急性肝损伤发生的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2005, 36 (4): 414 - 416.
- 17 郑善军, 蒋宝泉, 唐蓉, 等. 谷氨酰胺对放射损伤大鼠肠黏膜屏障功能和抗氧化能力的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2003, 25 (11): 968 - 970.
- 18 Coëffier M, Marion R, Ducrotté P, et al. Modulating effect of glutamine on IL-1beta-induced cytokine production by human gut [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22 (4): 407 - 413.
- 19 Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevent sacration of NF-κB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory Cytokine release and prevents acute respiratory distress syndrom (ARDS) following sepsis [J]. *Shock*, 2005, 24 (6): 583 - 589.
- 20 杨四清, 徐建国, 李立涛, 等. 谷氨酰胺对重症胰腺炎患者血清 IL-8 和 TNF-α 水平的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28 (1): 129 - 131.
- 21 胡马洪, 张庚, 许秀娟. 大黄和谷氨酰胺对重症患者血清细胞因子的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2007, 31 (2): 166 - 167.
- 22 Jang HJ, Kwak JH, Cho EY, et al. Glutamine induces heat-shock protein-70 and glutathione expression and attenuates ischemic damage in rat islets [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40 (8): 2581 - 2584.
- 23 Singleton KD, Wischmeyer PE. Oral glutamine enhances heat shock Protein expression and improves survival following hyperthermia [J]. *Shock*, 2006, 25 (3): 295 - 299.
- 24 田辉, 王可富, 吴铁军. 谷氨酰胺对多器官功能障碍综合征患者血浆内毒素水平的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28 (5): 371 - 373.
- 25 钱苏荣. 谷氨酰胺增强的胃肠外营养对重症颅脑外伤患者血浆内毒素水平和肠黏膜通透性的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2006, 9 (5): 419 - 421.

[收稿日期 2015-03-10][本文编辑 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件, 务请补充以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目, 作者(汉拼), 英文单位名称, 英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送) A4 纸打印稿一份, 并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·