

谷氨酰胺对肝脏肿瘤切除术患者 IL-1、TNF- α 水平及急性肺损伤的影响

彭明, 刘荣, 肖金辉

中国人民解放军第一八四医院麻醉科, 江西 鹰潭 335000

摘要: **目的** 探讨谷氨酰胺对肝脏肿瘤切除术患者细胞因子血清白细胞介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平及急性肺损伤(ALI)的影响。**方法** 选择 2014 年 11 月至 2016 年 5 月收治的 90 例肝癌患者,均行肝脏肿瘤切除术,按就诊编号分为两组,观察组($n=45$,静脉给予 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 谷氨酰胺治疗)及对照组($n=45$,给予等量的生理盐水作为安慰剂)。于治疗前、治疗 7 d 后,对比两组 IL-1、TNF- α 水平及急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、Murray 肺损伤评分(MLIS)情况,并观察手术前后两组患者肝功能指标[门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]变化。**结果** 治疗 7 d 后两组 IL-1、TNF- α 水平及 MLIS 及 APACHE II 评分均较本组治疗前明显降低,且观察组优于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);治疗后两组 ALT、AST 水平均较本组治疗前升高,且观察组优于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 给予行肝脏肿瘤切除术的肝癌患者谷氨酰胺治疗有利于降低血清细胞因子水平,抑制炎症反应,改善肝功能指标,减轻肺损伤程度。

关键词: 谷氨酰胺; 肝脏肿瘤切除术; 肝癌; 细胞因子; 急性肺损伤

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1104-03

肝癌是我国高发的、危害性极大的恶性肿瘤之一,常见于胆道、结直肠、乳腺、胰腺等器官恶性肿瘤的肝转移^[1]。目前,临床针对其确切发病机制尚未清晰,但流行病学研究发现,酒精、微量元素、乙型肝炎病毒(HBV)等因素与其发病有关^[2]。临床常通过肝脏肿瘤切除术进行治疗,由于术中常需阻断肝门,易诱发缺血-再灌注损伤,甚至导致急性肺损伤^[3]。而氧化应激反应及炎症反应在缺血-再灌注损伤中具有重要意义,谷氨酰胺属于一种人体细胞及血浆内含量最丰富的氨基酸,具有较强的抗氧化、肺保护作用,对于其在急性肺损伤中的影响已有较多动物实验证实,但临床试验研究鲜有报道^[4]。本研究为提高该类患者治疗效果,对谷氨酰胺对细胞因子及急性肺损伤的影响进一步分析。具体信息如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为 2014 年 11 月至 2016 年 5 月本院以及南昌大学第二附属医院收治的 90 例肝癌患者,其中男 56 例,女 34 例;年龄 48~76 岁,肿瘤直径 3~13 cm。按就诊编号分为两组,单、双号分别纳入观察组、对照组,均 45 例。两组患者一般资料对比差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料对比 ($n=45$)

组别	男/女(例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	肿瘤直径 (cm, $\bar{x}\pm s$)	肝切除范围(例)		
				2段	3段	半肝
对照组	29/16	65.68 \pm 6.45	6.92 \pm 2.13	21	19	5
观察组	27/18	63.34 \pm 5.24	6.67 \pm 2.94	20	22	3
t/χ^2 值	0.189	1.889	0.462	0.744		
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

1.2 入选标准 (1)纳入标准:符合中国抗癌协会肝癌专业委员会等编制的《原发性肝癌规范化病理诊断方案专家共识》^[5-6]中肝癌诊断标准;术前肝功能评估为 ChildA 或 B 级者;术前 1 周无感染征象,白细胞计数正常者;自愿签署知情同意书者;本研究经我院伦理委员会审核通过。(2)排除标准:存在严重心、肾等重要器官功能不全者;合并其他恶性肿瘤者;存在糖尿病等代谢性或内分泌疾病者;门静脉栓塞者;临床治疗依从性较差者;存在精神障碍或精神疾病史者^[7]。

1.3 方法 所有患者均行肝脏肿瘤切除术,并给予机械通气、营养支持、液体管理等常规治疗。观察组经中心静脉给予患者 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 谷氨酰胺(武汉大安制药有限公司,国药准字 H20103031)治疗,7 d 为 1 个疗程。对照组实施等量的生理盐水作为安慰剂。两组患者均治疗 7 d。

1.4 观察指标 (1)细胞因子。选自由武汉博士德生物公司提供的试剂,利用酶联免疫吸附法(ELISA)对白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平

进行检测。(2)肝功能指标。采用 Olympus AU2700 型全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。(3)Murray 肺损伤评分(MLIS)及急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分。参照 MLIS 量表评估患者肺损伤程度,0~5 分,分数越高肺损伤程度越高^[8];采用 APACHE II 量表评估患者健康情况,分数低健康情况越好。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理,其中计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子 观察组患者治疗前 IL-1、TNF- α 水

表 2 两组患者治疗前后细胞因子 IL-1、TNF- α 水平对比 ($n = 45, \mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1				TNF- α			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	38.78 \pm 7.36	25.87 \pm 7.42	8.287	<0.05	43.53 \pm 7.42	39.85 \pm 9.12	2.100	<0.05
观察组	37.68 \pm 8.35	18.12 \pm 8.03	11.326	<0.05	42.54 \pm 7.38	28.13 \pm 8.95	8.886	<0.05
t 值	0.663	4.755			0.635	6.153		
P 值	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 3 两组患者手术前后 ALT、AST 水平对比 ($n = 45, \text{U/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT				AST			
	术前	术后	t 值	P 值	术前	术后	t 值	P 值
对照组	55.62 \pm 12.73	96.45 \pm 14.76	14.052	<0.05	77.82 \pm 20.63	126.32 \pm 23.76	10.340	<0.05
观察组	57.12 \pm 11.68	64.82 \pm 13.78	3.290	<0.05	75.82 \pm 19.82	88.86 \pm 14.69	2.924	<0.05
t 值	0.582	10.508			0.469	8.996		
P 值	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 4 两组患者治疗前后 MLIS 及 APACHE II 评分对比 ($n = 45, \text{分}, \bar{x} \pm s$)

组别	MLIS				APACHE II 评分			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	2.09 \pm 0.53	1.58 \pm 0.86	3.387	<0.05	16.47 \pm 2.69	12.75 \pm 2.76	6.475	<0.05
观察组	2.07 \pm 0.55	0.95 \pm 0.48	10.292	<0.05	15.94 \pm 3.08	8.39 \pm 2.18	13.422	<0.05
t 值	0.176	4.291			0.870	8.316		
P 值	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

3 讨论

肝脏肿瘤切除术是治疗肝癌的首选方式,虽可有效延长患者生存时间,但会导致患者存在不同程度的肝缺血-再灌注损伤^[9]。而在此病理过程中,肠道菌群及肠黏膜屏障功能将发生变化,并通过内毒素、细菌移位、局部炎症反应而造成细胞因子释放,进而对患者肝、肺功能产生一定不利影响^[10]。王振宁等^[11]在相关研究中报道,谷氨酰胺可通过不同机制协助发挥保护肝功能、减轻炎症因子、降低肺损伤程度的作用。

谷氨酰胺是谷胱甘肽(GSH)、嘧啶、嘌呤、氨基

平与对照组相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后两组 IL-1、TNF- α 水平均较本组治疗前明显降低,且观察组下降趋势更明显,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.2 肝功能指标 术前观察组 ALT、AST 水平与对照组相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后两组 ALT、AST 水平均较本组治疗前升高,且观察组上升趋势较小,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 MLIS 及 APACHE II 评分 治疗前观察组 MLIS 及 APACHE II 评分与对照组相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后两组 MLIS 及 APACHE II 评分均较本组治疗前明显降低,且观察评分均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

酸等的前体物质,也是为免疫细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、肠黏膜细胞等代谢旺盛细胞提供能量的主要来源,其在产生 ATP 供能同时可为合成蛋白质及核酸提供原料^[12-13]。有学者认为,谷氨酰胺可发挥双向免疫调节作用,既可对炎症因子表达起到抑制作用,又可提高机体免疫功能,且其在不同的组织器官受损中起到的保护作用存在差异性^[14]。目前,谷氨酰胺的药理作用主要体现在以下几点:(1)有利于促使蛋白质合成,避免肌肉组织分解过度,预防发生多器官功能不全;(2)其可转化为谷氨酸,进一步促进肝脏合成 GSH,而 GSH 是体内最重要的抗氧化剂,从而提高机体抗氧化能力^[15];(3)谷氨酰胺参与免疫细胞

的能量及物质代谢中,利于减少感染率;(4)可减轻肠道受损,起到防止内毒素及菌群移行、保护黏膜屏障、降低肠源性感染风险的作用;(5)有利于降低应激时蛋白质分解,减少并发症,改善全身状况^[16]。

本研究发现,两组肝脏肿瘤切除术患者术后各项肝功能指标(AST、ALT)较术前明显升高,提示肝脏切除术会在不同程度上影响患者机体的肝功能及全身性情况,但经谷氨酰胺治疗后可明显减轻肝脏受损程度。IL-1、TNF- α 是由内皮细胞、淋巴细胞等免疫活性细胞产生的细胞因子,也是一系列病理生理过程及机体炎症反应的重要介质^[11]。其中TNF- α 可促进相应氧自由基及炎性因子释放,如诱导巨噬细胞及内皮细胞释放IL-1,而IL-1又可刺激其他细胞因子合成。异常升高的细胞因子水平会加重肝脏损伤程度,同时提示肝癌患者免疫功能发生障碍。在本次研究中,观察组治疗后IL-1、TNF- α 水平较对照组降低,表明谷氨酰胺有利于抑制IL-1、TNF- α 的过度产生,改善机体免疫机制异常,减轻炎症反应。急性肺损伤的病理特征为诸多损伤因素对肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞造成直接或间接损伤,增高肺毛细血管通透性,促使大量嗜中性粒细胞浸润,导致炎症介质释放失控^[17]。本研究结果显示,观察组MLIS及APACHE II评分均较对照组降低,表明谷氨酰胺有助于减轻肝脏肿瘤切除术患者的急性肺损伤程度,保护肺组织功能。

综上所述,给予行肝脏肿瘤切除术的肝癌患者谷氨酰胺治疗有利于降低血清细胞因子水平,抑制炎症反应,改善肝功能指标,减轻肺损伤程度。

参考文献

- [1] 周章,阮云丹,宋俊. 肝脏肿瘤手术患者麻醉中应用乌司他丁对肝功能以及细胞因子的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(7):659-662.
- [2] Fahrner R, Trochsler M, Corazza N, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on NK cells protects from hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplantation*, 2014, 97(11):1102-1109.
- [3] 唐彩华,唐刚华,高思远,等. N-(2-18F-氟丙酰基)-L-谷氨酰胺的合成及生物学分布[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2016,36(2):112-115.
- [4] Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection [J]. *J Surg Res*, 1990, 48(4):383-391.
- [5] 袁林,沈世强. 炎症标志物 TNF- α 、hs-CRP 在肝癌患者预后评估中的作用 [J]. 肝胆胰外科杂志,2016,28(5):393-396.
- [6] Zou XP, Chen M, Wei W, et al. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis [J]. *JPEN*, 2010, 34(5):554-566.
- [7] 余伟,黄长山,王谦,等. 抗病毒治疗对肝癌患者围手术期胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 现代肿瘤医学,2016,24(24):3971-3973.
- [8] 曹婧然,骆彬,王海燕,等. 谷氨酰胺对脓毒症小鼠氧化应激损伤的保护作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):374-377.
- [9] Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity [J]. *Circulation*, 2002, 106(20):2601-2607.
- [10] Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, et al. Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia [J]. *Shock*, 2001, 16(5):398-402.
- [11] 王振宇,卢晓敏. 谷氨酰胺治疗急性重症胰腺炎患者的疗效及对炎性细胞因子与肝功能的影响 [J]. 医学综述,2016,22(12):2434-2437.
- [12] 王刚,程雪,张祥林,等. shRNA-CXCR7 联合 TRAIL 对人肝癌 SMMC-7721 细胞裸鼠皮下移植瘤生长的影响 [J]. 中国生化药物杂志,2016,37(1):28-31.
- [13] Peng ZY, Hamiel CR, Banerjee A, et al. Glutamine attenuation of cell death and inducible nitric oxide synthase expression following inflammatory cytokine-induced injury is dependent on heat shock factor-1 expression [J]. *JPEN*, 2006, 30(5):400-406.
- [14] 戴晓刚,李树钧,王建宏,等. 血必净联合丙氨酰谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者 IL-10、IL-15、IL-18、内毒素及 TNF- α 的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志,2013,16(10):1581-1584.
- [15] Von Bültzingslöwen I, Adlerberth I, Wold AE, et al. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2003, 18(5):278-284.
- [16] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,等. 原发性肝癌规范化病理诊断方案专家共识 [J]. 中华医学杂志,2011,91(12):802-804.
- [17] Singleton KD, Serkova N, Banerjee A, et al. Glutamine attenuates endotoxin-induced lung metabolic dysfunction: potential role of enhanced heat shock protein 70 [J]. *Nutrition*, 2005, 21(2):214-223.

收稿日期:2017-03-11 编辑:周永彬