

## 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响

王新颖 李维勤 李宁 黎介寿

**【摘要】** 目的 探讨谷氨酰胺(Gln)缺乏对危重病患者免疫和脏器功能的影响。方法 2005年1—6月急诊进入外科重症监护室(SICU)的危重病患者40例,其急性生理学与慢性健康状况评分Ⅰ(APACHE Ⅰ)≥8分;同期健康志愿者10名作为对照。留取患者入SICU后48h内凌晨6时空腹静脉血,观察患者血Gln水平、免疫功能及各脏器指标的变化。结果 危重病患者血Gln明显低于健康对照组,并与APACHE Ⅰ评分呈明显负相关( $r = -0.572, P < 0.05$ )。免疫指标中CD4/CD8比例(T辅助淋巴细胞与T抑制淋巴细胞)与血Gln浓度呈明显正相关( $r = 0.704, P < 0.05$ ),而其他免疫指标未见明显相关性。患者单核细胞中人白细胞DR抗原(HLA-DR)表达明显低于健康对照组,血Gln浓度正常组( $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ )单核细胞HLA-DR表达也较Gln缺乏组增高,但差异无显著性。Gln正常组血浆总胆红素 $> 19 \mu\text{mol/L}$ 、氧合指数 $< 300 \text{ mm Hg}$ ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )及血肌酐 $> 110 \mu\text{mol/L}$ 的发生率均低于Gln缺乏组。死亡组血Gln浓度平均为( $333.2 \pm 95.1$ ) $\mu\text{mol/L}$ ,与存活组( $466.1 \pm 125.2$ ) $\mu\text{mol/L}$ 相比明显降低( $P < 0.05$ )。结论 危重病患者存在Gln缺乏,血Gln水平的下降对机体免疫功能、脏器功能及预后有一定影响。

**【关键词】** 谷氨酰胺; 免疫功能; 脏器功能; 危重病

Effect of glutamine depletion on immunity and other organ function in critically ill patients WANG Xin-ying, LI Wei-qin, LI Ning, LI Jie-shou. Research Institute of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the effect of glutamine depletion on immunity and other organ function in critically ill patients. **Methods** Ten healthy individuals served as control group. Forty seriously ill patients [acute pathological and chronic health evaluation Ⅰ (APACHE Ⅰ) score  $\geq 8$ ] admitted to the surgical critical care unit (SICU) were enrolled for study. Blood samples were collected at 6:00 am 48 hours after the admission for the determination of plasma glutamine (Gln), and parameters pertaining to immunity and organ functions. **Results** The Gln levels in critically ill patients were significantly lower than that of control and negatively correlated with APACHE Ⅰ score ( $r = -0.572, P < 0.05$ ). The CD4/CD8 ratio was positively correlated with the Gln level ( $r = 0.704, P < 0.05$ ), while the monocyte HLA-DR expression lowered as compared to control. In patients with normal glutamine level, the incidence of abnormal total bilirubin  $> 19 \mu\text{mol/L}$ , serum creatinine  $> 110 \mu\text{mol/L}$ , and oxygenation index  $< 300 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) was lower compared with those with low glutamine level (all  $P < 0.05$ ). In non-survivors Gln was significantly reduced to ( $333.2 \pm 95.1$ )  $\mu\text{mol/L}$  and it was significantly lower as compared to that of survivors ( $466.1 \pm 125.2$ )  $\mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In critically ill surgical patients glutamine depletion is evident, and the reduction in plasma Gln is related to immunosuppression and organ dysfunction.

**【Key words】** glutamine; immune function; organ function; critical ill patient

谷氨酰胺(Gln)是人体血及游离氨基酸池内含量最丰富的氨基酸,是免疫细胞以及肠道黏膜、肝脏、肾脏等多种组织细胞的能量来源和核酸合成的前体物质。脓毒症和创伤等应激状态时,骨骼肌大量分解合成Gln,但机体细胞内Gln仍有缺乏。已有大量研究发现:Gln缺乏与外科手术创伤、感染发病率和感染患者的病死率相关;人类单核细胞的功能依赖于机体Gln的含量,体外实验发现培养基中Gln浓度的下降可以降低巨噬细胞的抗原呈递及吞噬能

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30500404);全军医药卫生科研基金项目(012011);江苏省科技计划项目(BQ2000014)

作者单位:210002 南京军区南京总医院全军普通外科研究所

作者简介:王新颖(1978-),女(汉族),安徽人,医学博士,主治医师(Email:wxinying@263.net)。

力,并有剂量依赖<sup>[1,2]</sup>。临床观察发现,术后48h内使用Gln强化的肠外营养治疗,可以部分减轻手术后患者免疫功能的抑制<sup>[3,4]</sup>。本研究拟观察危重病患者血Gln浓度的变化,以及血Gln下降对危重病患者免疫和脏器功能的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 临床患者选择:**选择2005年1—6月急诊入本院外科重症监护室(SICU)危重病患者40例,急性生理学与慢性健康状况评分Ⅰ(APACHE Ⅰ)≥8分;排除择期手术后及需短期接受SICU治疗患者;其他治疗按重症监护常规进行。同期10名健康志愿者为对照组。研究计划经本院伦理委员会通过,患者或家属均签署知情同意书。

**1.2 研究设计:**所有患者均在入 SICU 后 48 h 内于凌晨 6 时留取空腹静脉血标本进行检测;健康志愿者也于 6 时空腹抽血检测。

**1.3 观测指标及方法**

**1.3.1 免疫功能:**用流式细胞仪测定外周血 CD3 (总 T 细胞)淋巴细胞比例、CD4(T 辅助诱导细胞)细胞比例、CD8(T 抑制杀伤细胞)细胞比例和单核细胞中人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达(单克隆抗体及细胞溶解剂均为美国 BD 公司产品),同时检测外周血淋巴细胞计数及血清免疫球蛋白水平。

**1.3.2 血 Gln 水平检测:**取外周静脉血 2 ml,置于冰预冷的肝素抗凝管中,离心后超滤,用高效液相色谱法(HPLC)检测<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 脏器功能指标检测:**①肝功能检测血浆总胆红素(TBIL)水平(日立 7600 全自动生化分析仪);②肺功能检测行动脉血气分析,并计算氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ , ABL77 型血气分析仪);③肾功能检测血肌酐(SCr)水平(日立 7600 全自动生化分析仪)。

**1.4 统计学分析:**所有检测数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。组间两两比较用 *t* 检验,两变量间的相关性用 Person 相关性分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 病例一般情况:**入选的 40 例患者中,男 28 例,女 12 例;年龄 37~79 岁,平均(52.6±15.4)岁;体重为 40~79 kg,平均(61.5±7.6)kg,体重指数(BMI)平均为 21.6±4.9;重症急性胰腺炎 22 例,严重腹腔感染 8 例,胰十二指肠术后 3 例,腹主动脉瘤切除人工血管置换术后 2 例,结肠癌术后合并急性肾功能衰竭(肾衰)1 例,肝硬化门奇静脉断流术后 2 例,合并急性弥漫性腹膜炎肠穿孔和十二指肠溃疡穿孔各 1 例;APACHE I 评分 8~43 分,平均(17.3±10.1)分。健康志愿者性别、年龄、体重和 BMI 与患者组相比差异无显著性,有可比性。

**2.2 血 Gln 浓度下降与 APACHE I 评分的关系(图 1):**与健康对照组(586.7±125.2)μmol/L 相比,患者组血 Gln 水平[(383.2±107.2)μmol/L]明显下降,差异有显著性( $P=0.004$ );且患者组血 Gln 下降程度与患者 APACHE I 评分升高呈明显负相关( $r=-0.572, P < 0.05$ )。

**2.3 血 Gln 浓度下降与免疫功能的变化:**对患者的免疫指标与血 Gln 浓度进行相关性分析发现,淋巴细胞亚群 CD4/CD8 比例与血 Gln 浓度呈明显正相关( $r=0.704, P < 0.05$ ),即患者血 Gln 浓度下降

越多,CD4/CD8 比例降低则越明显(图 2)。而外周血淋巴细胞计数及其他免疫指标与血 Gln 浓度间未见明显相关性。患者单核细胞 HLA-DR 百分比平均为(33.9±11.2)%,HLA-DR 荧光强度平均为 36.2±13.0。血 Gln 浓度正常组( $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ )HLA-DR 百分比与 Gln 缺乏组相比也有增高,但差异无显著性[(40.3±10.2)%比(27.8±12.2)%, $P=0.13$ ];血 Gln 浓度正常与缺乏两组患者之间 HLA-DR 荧光强度相比也有增高趋势[(44.5±14.2)%比(27.9±11.8)%, $P=0.19$ ]。

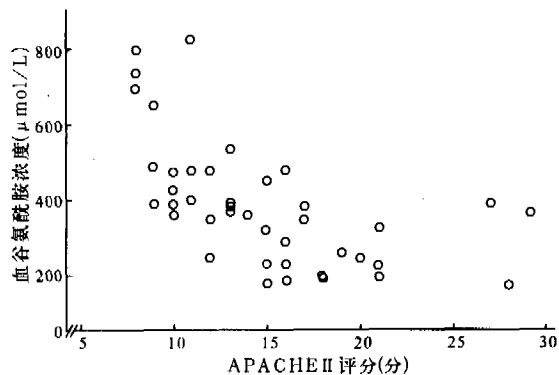


图 1 危重病患者血浆 Gln 浓度与 APACHE I 评分的关系  
Figure 1 Correlation between the plasma glutamine concentration and APACHE I score in critical ill patients

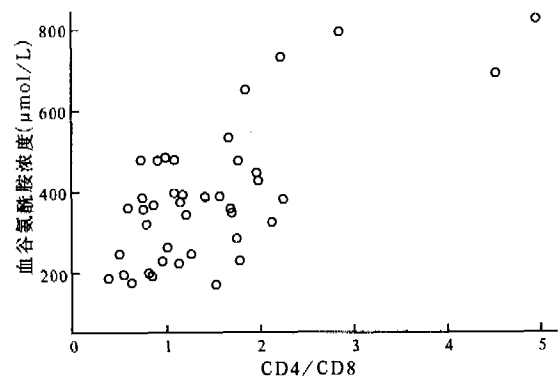


图 2 危重病患者血浆 Gln 浓度与 CD4/CD8 比例的关系  
Figure 2 Correlation between the plasma glutamine concentration and CD4/CD8 ratio in critical ill patients

**2.4 脏器功能及预后与 Gln 的关系(表 1):**Gln 缺乏组患者血浆 TBIL 水平  $> 19 \mu\text{mol/L}$  发生率为 55%,正常组为 40%( $P=0.12$ )。Gln 缺乏组 SCr 水平  $> 110 \mu\text{mol/L}$  发生率为 67%,正常组为 40%( $P=0.09$ )。Gln 缺乏组  $PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mm Hg}$  (1 mm Hg=0.133 kPa)发生率为 66%,正常组为 47%( $P=0.13$ )。死亡组血 Gln 浓度平均(333.2±95.1)μmol/L,与存活组(466.1±125.2)μmol/L 相比差异有显著性( $P=0.04$ )。

表 1 各脏器功能指标正常与否与血 Gln 的关系( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Correlation of organic function and plasma glutamine concentration in different groups( $\bar{x} \pm s$ )

指标	Gln( $\mu\text{mol/L}$ )	指标	Gln( $\mu\text{mol/L}$ )
TBIL 正常	401.0 $\pm$ 159.8	SCr 正常	458.4 $\pm$ 152.4
异常	371.6 $\pm$ 99.8	异常	345.8 $\pm$ 93.9
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 正常	445.9 $\pm$ 148.0	预后 存活	466.1 $\pm$ 125.2*
异常	336.1 $\pm$ 93.2	死亡	333.2 $\pm$ 95.1

注:与死亡者比较;\* $P < 0.05$ 

### 3 讨论

Gln 是人体内最丰富的游离氨基酸,生理状态下其合成和利用处于动态平衡状态。本研究中选择危重病患者 APACHE I 评分均大于 8 分,机体处于高代谢状态,肌肉和肺组织大量分解产生 Gln,但免疫细胞和肠道黏膜细胞增殖、分化及维持活性的需要远远大于产生,从而导致体内 Gln 的稳态失衡,血中 Gln 浓度明显下降。体外实验发现,Gln 水平高低与淋巴细胞增殖和巨噬细胞吞噬能力密切相关<sup>[1,2]</sup>。剖腹探查患者在血 Gln 低水平时回肠对 Gln 摄取明显下降<sup>[6]</sup>。急性胰腺炎、烧伤、脓毒症、应激、营养不良和多脏器功能障碍患者血 Gln 下降普遍存在,并与高龄、休克及住院病死率升高相关<sup>[7-10]</sup>。

1996 年 Bone 首先提出代偿性抗炎反应综合征(CARS)的概念,人们逐渐认识到,患者免疫功能在遭受创伤、烧伤等严重打击后发生紊乱,促炎介质及抗炎介质大量释放,出现过度炎症反应的同时也出现过度抗炎反应,后者可使机体免疫功能处于低下或免疫麻痹状态,这是感染发生的重要机制之一,其中单核细胞功能低下、抗原呈递功能障碍是免疫功能低下和感染率增加较为关键的因素。HLA-DR 是人类主要组织相容性(抗原)复合物 II(MHC II)类复合物的基因产物,在将细胞内抗原呈递给淋巴细胞过程中有重要作用。单核细胞表面 HLA-DR 表达较高,危重病患者免疫功能低下与单核细胞 HLA-DR 分子表达下降有关,动态监测有助于预测危重病患者感染的发生、发展及预后。目前对 Gln 影响免疫功能的报道不一,术后静脉给予 Gln 强化的肠外营养可部分减轻术后免疫抑制;也有研究表明术前补充 Gln 对 HLA-DR 作用不明显<sup>[3,11]</sup>。

本研究发现,危重病患者血 Gln 水平明显下降,显著低于健康人空腹血浓度(500~700  $\mu\text{mol/L}$ ),并且与疾病严重程度相关,提示危重病患者普遍存在 Gln 缺乏;而且死亡患者血 Gln 水平明显低于存活者,表明 Gln 缺乏与患者临床预后相关。对免疫功能的影响表现为 CD4/CD8 比例与血 Gln 浓度呈明

显正相关,即患者血 Gln 浓度越低,CD4/CD8 比例下降则越明显;HLA-DR 表达在血 Gln 正常组也有增高,但差异无显著性,分析原因可能与病例数少、其他干扰因素多有关。目前发现,Gln 是通过作用于免疫细胞引起胞内 ATP 含量增加、热休克蛋白产生等来调节细胞免疫功能的<sup>[12,13]</sup>。肝、肾和肺功能异常患者血 Gln 水平普遍偏低,与 Gln 作为肝脏、肾脏等多种组织代谢底物紧密相关。

综上所述:危重病患者存在 Gln 缺乏并与疾病严重程度及临床预后相关,血 Gln 水平下降对机体免疫和脏器功能有一定影响。Gln 强化营养支持对危重病患者免疫及脏器功能作用有待进一步研究。

### 参考文献:

- Splittler A, Winkler S, Gotzinger P, et al. Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes[J]. Blood, 1995, 86: 1564-1569.
- Oehler R, Pusch E, Dungal P, et al. Glutamine depletion impairs cellular stress response in human leucocytes[J]. Br J Nutr, 2002, 87: S1-6.
- Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, et al. Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery decrease in HLA-DR expression on monocytes[J]. Clin Nutr, 2001, 20: 37-42.
- 王涛,黎洁良,陆连荣,等.丙氨酸谷氨酰胺对创伤后肠黏膜屏障的修复作用研究[J].中国危重病急救医学,1998,10:170-173.
- 刘放南,盛学勤,陈永明.高效液相色谱法测定超滤后血浆中的谷氨酰胺[J].生物化学与生物物理进展,1996,23:475-477.
- Hulst R R W J, van der Meyenfeldt M F, von Deutz N E P, et al. Glutamine extraction by the gut is reduced in depleted patients with gastrointestinal cancer[J]. Ann Surg, 1997, 225: 112-121.
- Umpleby A M, Carroll P V, Russell-Jones D L, et al. Glutamine supplementation and GH/IGF-1 treatment in critically ill patients: effects on glutamine metabolism and protein balance[J]. Nutrition, 2002, 18: 127-129.
- 彭曦,陈善春,王裴,等.谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响[J].中国危重病急救医学,2004,16:93-96.
- Oudemans-van Straaten H M, Bosman R J, Treskes M, et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions[J]. Intensive Care Med, 2001, 27: 84-90.
- Griffiths R D, Jones C, Allan Palmer T E, et al. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition[J]. Nutrition, 1997, 13: 295-302.
- Exner R, Tamandl D, Goetzinger P, et al. Perioperative GLY-GLN infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression[J]. Ann Surg, 2002, 237: 110-115.
- Wischmeyer P E, Singleton J R K D, Ren H Y, et al. Glutamine attenuates tumor necrosis-release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Nutrition, 2003, 19: 1-6.
- 余彦,吕恩,唐朝晖.肠内营养支持对 ICU 患者细胞免疫的影响[J].中国危重病急救医学,2000,12:113-115.

(收稿日期:2005-07-17 修回日期:2006-02-15)

(本文编辑:李银平)