

· 专家共识 ·

静脉用丙氨酰-谷氨酰胺双肽临床应用
专家共识(2021)

朱明炜¹ 杨桦² 陈伟³ 王新颖⁴ 江华⁵ 唐云⁶ 贾震易⁷ 周华⁸ 赵彬⁹
陈丽如¹⁰ 康维明¹¹

¹北京医院 普通外科 肝胆胰外科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 100730; ²陆军军医大学第二附属医院普通外科, 重庆 400037; ³中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院临床营养科, 100730; ⁴东部战区总医院普通外科, 南京 210002; ⁵电子科技大学附属医院 四川省人民医院急诊医学与灾难医学研究所, 成都 610072; ⁶解放军总医院第一医学中心普外科, 北京 100036; ⁷上海交通大学第六人民医院普外科 200233; ⁸清华大学附属长庚医院危重症医学科, 北京 102218; ⁹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院药剂科 100730; ¹⁰北京医院营养科 100730; ¹¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科 100730

通信作者: 朱明炜, E-mail: zhumiw2013@163.com; 杨桦, E-mail: hwbyang@126.com

【提要】 丙氨酰-谷氨酰胺双肽是肠外营养的重要组成部分, 进入体内可分解为丙氨酸和谷氨酰胺, 具有维护肠屏障、改善免疫、促进蛋白质合成、调控炎性介质的产生和释放等功能。大量临床证据显示, 其有较好的有效性和安全性, 合理应用可减少术后并发症、缩短住院时间、节省医疗费用。临床实践中发现, 丙氨酰-谷氨酰胺双肽在适用人群、使用剂量等多方面国内外尚存在不同意见。中华医学会肠外肠内营养学分会组织国内相关学科专家, 遵循最新指南和共识编写国际标准, 形成该专家共识, 以期达到“规范应用、患者收益”的目标。

【关键词】 谷氨酰胺; 丙氨酰-谷氨酰胺双肽; 肠屏障功能; 感染并发症

Expert consensus on clinical application of intravenous alanyl-glutamine dipeptide

Zhu Mingwei¹, Yang Hua², Chen Wei³, Wang Xinying⁴, Jiang Hua⁵, Tang Yun⁶, Jia Zhenyi⁷, Zhou Hua⁸, Zhao bin⁹, Chen Liru¹⁰, Kang Weiming¹¹

¹Department of General Surgery, Department of Hepato-bilio-pancreatic Surgery, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China; ³Department of Parenteral and Enteral Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; ⁴Department of General Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China; ⁵Institute for Emergency and Disaster Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610072, China; ⁶Department of General Surgery, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁷Department of General Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; ⁸Department of Critical Care Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China;

DOI: 10.3760/cma.j.cn 115822-20210521-00113

收稿日期 2021-05-21

引用本文: 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.cn 115822-20210521-00113.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



⁹Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China;

¹⁰Department of Nutrition, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ¹¹Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Mingwei, E-mail: zhumw2013@163.com; Yang Hua, E-mail: hwbyang@126.com

【Summary】 Alanyl-glutamine dipeptide is an important component in parenteral nutrition, which can be decomposed into alanine and L-glutamine *in vivo*. It plays multiple functions including maintaining intestinal barrier, improving immunity, promoting protein synthesis, and regulating the production and release of inflammatory mediators. Substantial clinical evidences have demonstrated its favorable effectiveness and safety. Rational application of alanyl-glutamine dipeptide can reduce postoperative complications, shorten hospital stay and save medical costs. There are still controversies at home and abroad on the applicable population and dosage of alanyl-glutamine dipeptide. Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition organized China's experts of related disciplines to compile international standards in accordance with the latest guidelines and consensus, so as to achieve the goal of standardized application and patient benefits.

【Key words】 Glutamine; Alanyl-glutamine dipeptide; Intestinal barrier function; Complications of infection

谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是一种 α -氨基酸, 为条件必需氨基酸, 广泛参与机体的各种生物活动, 约占总游离氨基酸的 50%, 是体内最丰富的游离氨基酸。1949 年 Ehrensvar 等^[1]首次报道 Gln 在细胞存活及增殖中具有重要作用。经过几十年的不断研究, Gln 被证实是机体内快速增长细胞的能量来源, 如肠黏膜上皮细胞和免疫细胞等, 可减少肠黏膜萎缩, 维护肠屏障功能, 继而减少肠道细菌及内毒素移位, 以及改善机体免疫抑制状态等作用^[2]。此外 Gln 也可促进蛋白质合成, 减轻氧化应激损害, 调控炎性介质的产生和释放。

目前, 大多数肠外和肠内营养中所使用的商品氨基酸溶液中并不含有 Gln, 主要是因为 Gln 在水溶液中不稳定, 在短时间内就被分解为焦谷氨酸和氨, 前者具有神经毒性。另一原因是游离 Gln 的溶解度非常低 (35 g/L, 20℃), 按这一溶解度输入人体会给机体增加过度的液体负荷, 故不可能作为氨基酸的一种常规成分。用含 Gln 的二肽替代 Gln 可避免上述弊端, 如丙氨酰-谷氨酰胺 (alanyl-glutamine, Ala-Gln) 双肽或甘氨酰-谷氨酰胺 (Gly-Gln) 双肽。二肽的水溶解度高, 是 Gln 单体的 20 倍, 不同的 pH 值下加热灭菌 (120℃, 0.5h), 无焦谷氨酸和氨产生。Ala-Gln 双肽或 Gly-Gln 双肽进入机体后, 被许多器官组织中的二肽酶分解为 Ala 和 Gln, 二肽的半衰期很短, 约为

3.8 min, 仅有微量的二肽 (摄入量的 1% ~ 2%) 从尿中排出, 说明输入的二肽能被迅速彻底的分解和有效的利用。Ala-Gln 双肽性质稳定且易溶, 能耐受高温消毒, 水溶性制剂结构稳定和容易长时间保存, 成为临床最常用的剂型。

Ala-Gln 双肽作为肠外营养的重要组分在国内上市超过 20 年, 大量临床证据显示其有较好有效性和安全性, 合理应用可缩短住院时间, 并可节省医疗费用。但临床实践中也发现, Ala-Gln 双肽在适用人群、使用剂量及占总氨基酸比例等多方面国内外存在不同意见, 多个双肽的制剂说明书与临床肠外营养指南也存在一定差异, 对临床应用产生一定影响。中华医学会肠外肠内营养学会组织国内普通外科、危重医学科、消化科、老年医学、营养科、临床药学以及循证医学等专业的专家学者, 遵循最新指南和共识编写国际标准, 形成 Ala-Gln 双肽临床应用专家共识。

检索文献时限为 2001 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日, 二级数据库: Guideline Clearing House、Cochrane Library、Sum Search; 一级数据库: Medline、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网等; 关键词为谷氨酰胺、谷氨酰胺双肽、肠外营养、营养支持治疗等。以 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 协作网的指南分级标准分为四级: 高级 (A), 非常确信估计的



效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度;中级(B),对估计的效应值确信程度中等,估计值可能接近真实的效应值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度;低级(C),对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实的效应值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度;极低级(D),对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同,对效应值的任何估计都很不确定。

推荐意见根据对关键临床问题的证据合成总结,并充分考虑卫生经济学效应后作出结论。当一项干预措施的益处超过其风险且经济上可负担时,推荐意见为“强推荐”。当获益减弱或风险增加时,推荐意见降级为“弱推荐”。反之,当风险大于益处或获益甚少而经济上负担甚大时,推荐意见为“不推荐”。所有参编人员均声明:未接受任何利益相关公司的赞助,未持有任何利益相关公司的股票,未持有任何与本共识涉及领域的专利。

与本共识相关的名词定义来源于国家名词委员会颁布的“肠外肠内营养学名词”中的释义^[3],具体如下。

肠外营养(parenteral nutrition, PN):又称静脉营养(intravenous nutrition)。通过胃肠外(静脉)途径为人体代谢需要提供基本营养素的营养支持疗法。主要适用于肠内营养不能满足人体代谢需求或不宜给予肠内营养的各类患者,也可与肠内营养联合应用。

肠内营养(enteral nutrition, EN):又称肠内喂养(enteral feeding)。通过胃肠道途径为人体提供代谢所需营养素的营养支持方法。与肠外营养比较,具有符合生理状态、维护肠屏障功能、减少代谢并发症、改善临床结局、节约医疗费用等优点,但不能替代肠外营养。

营养风险(nutritional risk):因营养有关因素对患者临床结局(如感染相关并发症、理想和实际住院日、质量调整生命年、生存期等)发生不利影响的风险。

营养不良(malnutrition):又称营养不足(undernutrition)。由于摄入不足或利用障碍引起能量或营养素缺乏的状态,进而导致人体组成改变,生理和精神功能下降,有可能导致不良临床结局。经由营养不良评定可以确定,目前缺乏国

际统一的诊断标准。

必需氨基酸(essential amino acid):人体内不能合成或合成不足,必须由食物供给的氨基酸。包括亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸,婴儿的必需氨基酸还包括组氨酸。

条件必需氨基酸(conditional essential amino acid):又称半必需氨基酸(semiessential amino acid)。正常人可以自身合成,但特殊生理或病理状态下就发生相对缺乏,需要外源性补充的氨基酸。如胱氨酸、酪氨酸、精氨酸、丝氨酸、甘氨酸,主要指半胱氨酸和酪氨酸,如组氨酸、谷氨酰胺。

Ala-Gln 双肽:肠外营养配方的一个组成部分。可在体内分解为谷氨酰胺和丙氨酸的双肽,入血后分解释放出谷氨酰胺和丙氨酸作为营养底物满足人体的代谢需要。适用于肠外途径需要补充谷氨酰胺患者。

氮平衡(nitrogen balance):人体从食物或肠外营养液中摄入氮与排泄氮之间的动态平衡状态。正常成人食入的蛋白质等含氮物质应等于产生的含氮排泄物。氮平衡是蛋白质摄入与排出的一个指标。

渗透压(osmotic pressure):血浆中小分子物质(主要是氯化钠,其次是碳酸氢钠、葡萄糖、尿素、氨基酸等)形成的渗透压。对维持细胞内、外水分的正常交换和分布,保持红细胞的正常形态有重要作用。

危重症(critical illness):病情严重、多变且有威胁生命的危急情况存在的临床征象。多伴有一个或多个脏器功能不全或衰竭。

药理营养素(pharmakonutrient):在应激状态下,具有调节免疫功能、调理炎症反应状态、维护肠黏膜屏障与影响内分泌功能等特殊作用的营养素。如谷氨酰胺、谷氨酰胺双肽和 ω -3脂肪酸等。

肠屏障(intestinal barrier):肠道能防止肠腔内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和。包括两部分:(1)肠黏膜外防止细菌移位的支持系统,包括肠道正常菌群构成的生物屏障,健全的免疫系统构成的免疫屏障和合适的营养摄入;(2)肠黏膜本身(包括肠黏膜上皮细胞、基底膜和下面的淋巴管壁和静脉管壁)各种物理、化学因



素形成的物理屏障和化学屏障。

临床结局(clinical outcome):评价患者是否从某种治疗方法中受益的指标。包括感染性并发症发生率、死亡率、住院时间、质量调整生命年等。国内近年有少量已经发表的高质量证据显示,对有营养风险的患者给予合理的营养支持,可能降低感染性并发症发生率,可能减少住院时间,改善患者的临床结局,使患者得到益处。

问题:什么疾病状态的患者需要补充丙氨酰-谷氨酰胺双肽(或谷氨酰胺)?

共识 1:当机体处于全身炎症反应、创伤及大手术等危重状态时,Gln 参与多种应激反应过程,自身合成的 Gln 无法满足机体所需,需额外补充(证据级别 B,强推荐)。

共识 2:在特定疾病状态的患者中,如严重烧伤导致的分解代谢、肿瘤放化疗和炎症肠病导致的肠功能损伤、艾滋病导致的免疫缺陷等,补充 Ala-Gln 双肽可以改善氮平衡,维护肠屏障和免疫功能,继而改善患者的临床结局(证据级别 A,强推荐)。

Gln 是条件必需氨基酸,也是人体内最丰富的游离氨基酸,主要存在于骨骼肌中。Gln 占细胞外液中游离氨基酸的 25%,占细胞内液中游离氨基酸的 60%,占血浆游离氨基酸总量 20%。Gln 既可为氨基酸、蛋白质和核酸的合成提供来源,又能氧化释放能量。肠道是 Gln 最主要的消耗器官,Gln 还可作为其他快速增殖细胞(如免疫细胞)的燃料而被利用。由于一个 Gln 分子上有两个氨基,是组织间氮的高效运载体和蛋白质、核酸合成的重要前体,也是体内快速生长和分化细胞如肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞及成纤维细胞等的重要能源物质。研究表明^[4],小肠黏膜细胞的首选和结肠黏膜细胞的第二重要燃料均为 Gln;Gln 的重要代谢功能还包括机体蛋白质合成的必需氨基酸、核苷酸合成的必需前体、肾脏氨形成的底物、肝脏尿素生成和糖异生的底物、蛋白质合成的刺激物/蛋白质分解的抑制物、糖原合成的刺激物、迅速恢复细胞(如肠道和免疫细胞)的代谢燃料等。还能帮助肝脏和肾脏清除体内废物、促进胰腺生长、增加蛋白质合成、减少肌肉分解、促进伤口愈合、维持和支持谷胱甘肽的功能以及提高机体免疫功能等^[4-8]。Gln 是合成谷胱甘肽中谷氨酸的前体,在代谢性动物模

型中,补充谷氨酰氨可以保护肝和肠黏膜中谷胱甘肽的储量,Gln 还有助于补充应激状态下的谷胱甘肽储量下降和对抗炎症反应以及后者过激诱导的细胞损伤。

朱明炜等^[9]研究显示,健康人空腹时 Gln 浓度为 $(592 \pm 86) \mu\text{mol/L}$,口服 Gln 0.25 g/kg 后,45 ~ 75 min 出现峰值,药物的峰浓度为 $(1\ 521 \pm 312) \mu\text{mol/L}$,150 min 后平稳降至正常范围,药物半衰期为 $(67 \pm 13) \text{ min}$ 。手术、创伤等应激状态下,肌肉和肺内的 Gln 加速外流,为肠、免疫细胞和肾脏提供底物,从而造成游离 Gln 浓度显著下降。研究表明,中等手术后 3 天外周血 Gln 浓度可减少 20%,而危重症患者肌肉中 Gln 可下降至正常水平的 25% ~ 40%,血清 Gln 可下降至正常水平的 54%^[10-12]。过多的 Gln 耗竭势必影响危重症患者的器官功能,尤其是免疫功能和肠黏膜屏障功能。

已有的部分临床证据显示,补充 Gln 具有保护肠道黏膜,产生免疫调理作用,改善住院患者的预后。于婷婷等^[10]的系统评价证实,补充 Gln 可改善腹部手术后患者肠黏膜通透性,减少血浆二胺氧化酶和 D-乳酸水平。Jiang 等^[11]针对腹部外科手术患者的多中心、盲法、随机对照试验研究,发现添加 Ala-Gln 双肽的肠外营养可以改善患者的氮平衡和维持肠黏膜通透性,对临床预后也有较好的影响。朱明炜等^[12]对 60 岁以上择期腹部中等手术老年患者随机对照试验研究,证实术后添加 Ala-Gln 双肽能减轻创伤后肠黏膜屏障损害和内毒素血症,减少并发症。桑剑锋^[13]对消化道肿瘤术后化疗的老年患者 PN 中添加 Ala-Gln,减轻分解代谢,维持淋巴细胞数量,提高了抗肿瘤治疗的耐受性。罗斌等^[14]关于 PN 中添加 Ala-Gln 双肽的 Meta 分析纳入 25 个研究,结果表明 Ala-Gln 组死亡率较低[相对危险度(RR)=0.79,95%CI:0.59 ~ 1.04, $P=0.09$];其感染风险低于对照组($RR=0.60$,95%CI:0.48 ~ 0.76, $P<0.00001$);住院时间的加权均数差(WMD)在 Gln 组为 4.21 (95%CI: -5.76 ~ -2.67, $P<0.00001$);Ala-Gln 组乳果糖/甘露糖比值(L/M)的 WMD 为 0.0299 (95%CI: -0.0367 ~ -0.0231, $P<0.00001$);Ala-Gln 组住院费用较低。近年关于手术后患者 PN 中添加 Ala-Gln 双肽的两个系统评价得到了类似结果^[15-16]。

在特定疾病的 PN 中添加 Ala-Gln 双肽也能发挥重要作用。Cui 等^[17]的随机对照试验研究结果



显示,Ala-Gln 双肽可降低胃肠道肿瘤患者术后 24 h 的血糖峰值,下调炎症因子肿瘤坏死因子- α 的水平。获得更多的 Gln 及饮食中的蛋白质将有利于减少肿瘤患者并发症和提高生存率^[18]。克罗恩病患者血浆和细胞 Gln 浓度降低,对于克隆恩病、短肠综合征、肠易激综合征等炎症肠病给予补充 Gln 可以改善其临床结局^[19-21]。重度烧伤患者普遍存在血浆 Gln 浓度下降,补充外源性 Gln 能有效提升血浆 Gln 的浓度,有利于减缓分解代谢,维持肠道屏障或肠道免疫功能,减少肠源性感染,能降低患者感染并发症^[22-23]。对于重症胰腺炎患者使用 Gln,尽管感染坏死和住院死亡率没有改善,但 Gln 补充可以改善肠道通透性,减少氧化应激反应,以及改善器官功能^[24]。艾滋病病毒携带者或艾滋病患者补充 Gln 可以降低患者发生感染的风险,同时在抗病毒治疗过程中提高患者免疫功能及治疗效果,减少并发症^[25-26]。

问题:Gln 通过肠外还是肠内途径补充?

共识 3:当患者需要外源性补充 Gln 时,可以通过肠外或肠内途径补充(证据级别 B,强推荐)。

共识 4:对于接受 PN 或者 EN 治疗的患者,如病情需要,均可通过静脉补充 Ala-Gln。

一项探讨 Gln 强化营养对重症监护室(intensive care unit, ICU)老年脓毒症患者的免疫调节作用的临床研究中,研究组中全胃肠外营养占 10.9%,PN+EN 占 89.1%;对照组分别是 12.7%和 87.3%,均看到临床受益的效果^[27]。江华等^[28]研究发现,肝脏移植患者静脉 Ala-Gln 增强的肠内营养与标准肠外营养比较,能减少住院时间,降低术后住院费用,有降低术后感染的倾向。肠内或静脉给予 Gln 同样可以达到提高全身循环中的 Gln 水平的作用^[29]。韩维嘉等^[30]对老年危重患者采用 EN 联合 Gln 补充,改善了肠屏障功能,促进蛋白质合成。因此,在机体需要外源性静脉补充 Gln 时,不应限制患者获取营养摄入的方式,如 PN、EN、PN+EN 联合营养等。

问题:何为适宜的 Ala-Gln 双肽临床使用剂量及占总氨基酸比例?

共识 5:Ala-Gln 双肽的药理剂量宜为 0.3 ~ 0.5 g/(kg·d),特别是处于全身炎症反应、创伤及大手术等应激状态下的患者(证据级别 A,强推荐)。

共识 6:Ala-Gln 双肽注射液是高渗透压溶液,临床应用时需与全合一肠外营养液、氨基酸或葡萄糖溶液等混合使用(证据级别 C,强推荐)。

共识 7:Ala-Gln 双肽临床应用中占 PN 中氨基酸的比例,应根据疾病代谢情况,保持在 20% ~ 30%(证据级别 B,强推荐)。

多个系统评价^[13-15]结果显示,对于重症特别是外科大手术后患者给 Ala-Gln 的剂量在 0.3 ~ 0.5 g/(kg·d),可减少感染并发症,减少 ICU 的住院时间和机械通气天数,降低住院死亡率。外科术后患者给予剂量达到 0.5 g/(kg·d) Ala-Gln 被证实能带来临床获益^[31]。

国内文献报 PN 中添加 Ala-Gln 的剂量范围多数在 0.3 ~ 0.5 g/(kg·d),其中使用 0.5 g/(kg·d) 的文献在近几年文献报道中居多。研究证实,重症颅脑损伤患者 PN 中按 0.3 ~ 0.4 g/(kg·d) 添加 Ala-Gln 双肽可以有效改善其营养状况,神经系统功能恢复效果显著^[32]。对接受 EN 治疗的脓毒症患者,静脉强化 Ala-Gln 双肽[0.5 g/(kg·d)]可提高其血浆谷胱甘肽浓度,降低 C 反应蛋白浓度,减少多器官功能障碍综合征的发生率^[33]。非小细胞肺癌患者术后给予 Ala-Gln 双肽[0.5 g/(kg·d)]可改善术后的免疫功能,有利于患者康复^[34]。结肠癌患者术前开始应用添加 Ala-Gln[0.5 g/(kg·d)]的 PN,提高了术后淋巴细胞亚群的水平,改善患者营养及免疫功能,减轻手术应激^[35]。胃癌化疗患者接受 EN,同时补充 Gln 30 g/d,发现能有效改善患者营养状况,提高治疗耐受性和机体免疫力,改善生存质量^[36]。

在健康人的血浆中,Gln 的浓度约为 0.5 ~ 0.8 mmol/L,约占血浆中总氨基酸的 20% ~ 40%。国内药品说明书指出,由于 Ala-Gln 双肽的渗透压摩尔浓度为 900 ~ 1180 mOsmol/kg,无法直接外周静脉输注,应加入普通氨基酸溶液或 PN 混合液中使用,建议占全部氨基酸比例为 20%。回顾国内外文献,Ala-Gln 双肽使用多在 20 ~ 30 g/d,占全部氨基酸比例均超过 20%,部分为 33.3%。中华医学会肠外肠内营养学分会发布的中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020)^[37]推荐氨基酸或蛋白质的供给量为 1.0 ~ 1.5 g/(kg·d),Ala-Gln 双肽为 ≤ 0.5 g/(kg·d),按此原则计算,Ala-Gln 双肽占全部氨基酸的比例应为 20% ~ 30%,此剂量范围与更新后的欧盟 Ala-Gln 双肽说明书一致。2016 年由中国营养学会临床营养

分会发布的《谷氨酰胺在危重症患者中临床应用的专家推荐意见》^[38]中提出,当机体处于全身炎症反应、创伤及大手术等危重状态时,Gln参与多种应激反应过程,消耗量大,而自身合成的Gln却无法满机体所需,需要外源性补充;推荐用量是0.3~0.5 g/(kg·d)。中国肿瘤营养治疗指南2020^[39]中认为,腹部大手术的肿瘤患者,如需肠外营养,给予Ala-Gln可能获益,剂量为0.2~0.5 g/(kg·d)。

问题:Ala-Gln双肽临床应用的安全性如何?

共识8:给予Ala-Gln双肽0.5 g/(kg·d)的安全性已经证实,但不建议继续增加剂量(证据级别A,强推荐)。

共识9:Ala-Gln双肽慎用于严重肝肾功能损伤的患者(证据级别B,强推荐)。

共识10:脓毒症等原因导致的休克或合并多器官功能衰竭的危重患者,不建议使用Ala-Gln双肽(证据级别B,强推荐)。

国内外关于Ala-Gln的使用剂量为0.5 g/(kg·d)的研究,未发现严重不良事件的报道,临床应用是较为安全的。但针对更大剂量Gln的摄入,有一些质疑性的研究。有研究发现,对于ICU患者给予大剂量Gln[0.70~0.78 g/(kg·d)]有增加死亡率^[40]的趋势,该研究中试验组患者病情危重(APACHE II平均26.3),感染性休克患者超过60%,且多合并多器官功能衰竭,因此盲目增加Ala-Gln的使用剂量是错误的。Heyland和Dhaliwal^[41]认为,休克和多器官功能衰竭的患者不宜通过PN或EN途径补充Gln;同时血浆中过高浓度的Gln可能增加病死率。

2019年欧洲肠外肠内营养学会发表的ICU的临床营养指南^[42]中认为,危重创伤患者在启动EN的前5天可额外补充Gln[0.2~0.3 g/(kg·d)],约合Ala-Gln双肽为0.3~0.5 g/(kg·d)];创面愈合情况复杂的患者可补充更长的时间(10~15 d);ICU的非烧伤或创伤患者不建议经肠内补充Gln;肝肾功能衰竭的ICU患者,不应使用肠外的Ala-Gln双肽。

关于Ala-Gln双肽的安全性已经得到了广泛的认可,大量临床研究报告显示,全胃肠外营养中添加Ala-Gln双肽可维护肠屏障功能和免疫功能,改善临床结局^[43-44]。规范使用Ala-Gln[0.3~0.5 g/(kg·d)],不会引起中枢神经系统及血液系

统的变化^[45],安全性较为可靠。

执笔专家:杨桦,朱明炜,陈伟,王新颖,江华,唐云,贾震易,周华,赵彬,陈丽如,康维明

审阅专家(以姓氏笔画排序):

于健春(北京协和医院基本外科)

韦军民(北京医院普外科)

丛明华(中国医学科学院肿瘤医院综合内科)

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科)

田伟军(天津医科大学总医院普外科)

田宇彬(青岛大学附属医院消化科)

叶文锋(中山大学附属肿瘤医院营养科)

许红霞(陆军军医大学附属大坪医院营养科)

陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)

吴咏冬(首都医科大学附属北京友谊医院消化科)

武晓汀(四川大学华西医院普外科)

周建平(中国医科大学附属第一医院胃肠外科)

高纯(华中科技大学同济医院胃肠外科)

秦环龙(上海交通大学附属第十人民医院普外科)

徐鹏远(昆明医科大学第二附属医院普外科)

常志刚(北京医院危重症医学科)

崔红元(北京医院肝胆胰外科)

龚剑锋(东部战区总医院普外科)

蔡常洁(中山大学第一附属医院危重症医学科)

参 考 文 献

- [1] Ehrensverd G, Fischer A, Stjernholm R. Protein metabolism of tissue cells in vitro; the chemical nature of some obligate factors of tissue cell nutrition [J]. Acta Physiol Scand, 1949, 18(2-3): 218-30. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1949.tb00614.x.
- [2] 林燕. 谷氨酰胺保护肠屏障功能的机制与临床应用研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(6): 385-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.06.005.
- [3] 医学名词审定委员会肠外肠内营养学名词审定分委员会. 肠外肠内营养学名词[M]. 科学出版社, 北京, 第一版, 2019.
- [4] Cruzat V F, Pantaleão L C, Donato J, Jr, et al. Oral supplementations with free and dipeptide forms of L-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins [J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(3): 345-52. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.11.009.
- [5] Karinch A M, Pan M, Lin C M, et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection [J]. J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2535S-8S; discussion 50S-1S. DOI: 10.1093/jn/131.9.2535S.
- [6] Flåring U B, Rooyackers O E, Wernerman J, et al.



- Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104(3): 275-82. DOI: 10.1042/cs20020198.
- [7] Kao C, Hsu J, Bandi V, et al. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(12): E1359-64. DOI: 10.1152/ajpendo.00628.2012.
- [8] Rodas P C, Rooyackers O, Hebert C, et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(12): 591-7. DOI: 10.1042/cs20110520.
- [9] 朱明炜, 肖路延, 刘蕾, 等. 谷氨酰胺颗粒剂在健康人体的药代动力学研究 [J]. *中国临床营养杂志*, 2003, 11(2): 82-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2003.02.004.
- [10] 于婷婷, 舒晓亮等. 谷氨酰胺对腹部手术后病人肠黏膜通透性影响的系统评价 [J]. *肠外肠内营养杂志*, 2014, 21(6): 324-327.
- [11] Jiang ZM, Cao JD, Zhu XG, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: A randomized, double-blind, controlled study of 120 patients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999, 23(5 Suppl): 62-66. DOI: 10.1177/014860719902300516.
- [12] 朱明炜, 唐大年, 韦军民, 等. 谷氨酰胺双肽对老年腹部手术后患者内毒素血症及预后和卫生经济学的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(8): 585-588. DOI: 10.3760/j.issn:0254-9026.2005.08.010.
- [13] 桑剑锋. 添加丙氨酰谷氨酰胺全胃肠外营养对消化道肿瘤术后化疗老年患者的作用 [J]. *实用老年医学*, 2008, 22(4): 275-279.
- [14] 罗斌, 江华, 杨镓宁, 等. 谷氨酰胺与谷氨酰胺双肽用于外科营养支持的证据: 中英文文献随机对照研究的系统评价 [J]. *中国临床营养杂志*, 2003, 11(4): 252-258.
- [15] Yue C, Tian W, Wang W, et al. The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Am Surg*, 2013, 79(5): 506-513.
- [16] Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, et al. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *JPEN*, 2010, 34(5): 521-529. DOI: 10.1177/0148607110362587.
- [17] Cui Y, Hu L, Liu YJ, et al. Intravenous Alanyl-L-glutamine balances glucose-insulin homeostasis and facilitates recovery in patients undergoing colonic resection: a randomised controlled trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(4): 212-218. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328360c6b9.
- [18] Shachar SS, Williams GR, Muss HB, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 57, 58-67. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
- [19] Sido B, Seel C, Hochlehnert A, et al. Low intestinal glutamine level and low glutaminase activity in Crohn's disease: A rationale for glutamine supplementation? [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(12): 2170-2179. DOI: 10.1007/s10620-006-9473-x.
- [20] Najate Achamrah, Pierre Déchelotte, Moïse Coëffier. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(1): 86-91. DOI: 10.1097/mco.0000000000000339.
- [21] Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1051. DOI: 10.3390/ijms18051051.
- [22] Paul E Wischmeyer. Glutamine in Burn Injury [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(5): 681-687. DOI: 10.1002/ncp.10362.
- [23] Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(4): 497-502. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.012.
- [24] Arutla M, Raghunath M, Deepika G, et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis, A randomized controlled trial [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2019, 38(4): 338-347. DOI: 10.1007/s12664-019-00962-7. 2019, 38(4): 338-347. DOI: 10.1007/s12664-019-00962-7.
- [25] Krupek T, Ferrari BJW, Silva MARCPD, et al. Effervescent glutamine formulation improves the beneficial effects of antiretroviral therapies on immune function in HIV/AIDS carrier patients [J]. *J Med Food*, 2020, 23(5): 485-490. DOI: 10.1089/jmf.2019.0129. Epub 2019 Oct 21. DOI: 10.1089/jmf.2019.0129.
- [26] 陈爱民, 袁双凤, 陈丹. 谷氨酰胺肠内营养对艾滋病患儿营养状况及免疫功能影响的研究 [J]. *护士进修杂志*, 2014, 29(3): 200-202.
- [27] Cai G, Yan J, Zhang Z, et al. Immunomodulatory effects of glutamine-enriched nutritional support in elderly patients with severe sepsis: a prospective, randomized, controlled study [J]. *J Organ Dysfunct*, 2008, 4(1): 31-37. DOI: 10.1080/17471060701682260.
- [28] 江华, 李波, 严律南, 等. 静脉谷氨酰胺双肽强化的肠内营养对肝脏移植术后患者临床结局的影响: 前瞻性、随机对照临床研究 [J]. *中华临床营养杂志*, 2007, 15(1): 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2007.01.009.
- [29] Alpers DH. Is glutamine a unique fuel for small intestinal cells [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2000, 16(2): 155. DOI: 10.1097/00001574-200003000-00010.
- [30] 韩维嘉, 孙建琴, 韩瑞平, 等. 含不同剂量谷氨酰胺肠内营养在老年危重患者营养支持中的应用 [J]. *中华临床营养杂志*, 2014, 22(3): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.



- issn.1674-635X.2014.03.005.
- [31] Paul E Wischmeyer. The glutamine debate in surgery and critical care[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(4): 322-328. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000633.
- [32] 尹康, 许庆林, 朱宏泉. 添加谷氨酰胺的肠外营养支持在 ICU 重症颅脑损伤患者术后恢复中的临床效果[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(9): 138-140. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.09.039.
- [33] 严洁, 王秋卉, 许红阳, 等. 强化谷氨酰胺对脓毒血症患者血浆谷胱甘肽浓度的影响[J]. *广东医学*, 2013, 34(18): 111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.18.040.
- [34] 白悦, 孙大强. 丙氨酰谷氨酰胺对非小细胞肺癌患者术后免疫功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(12): 1345-1348. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.04.084.
- [35] 陈文定, 张惠明, 王飞跃. 术前应用丙氨酰-谷氨酰胺肠外营养支持对结肠癌手术应激和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(11): 1821-1824. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2019.11.026.
- [36] 孙明, 刘莹, 吕红梅, 等. 肠内营养治疗联合早期谷氨酰胺强化对胃癌化疗后生长激素释放肽及免疫功能的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 922-926. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2018.1095.
- [37] 中华医学会肠外肠内营养学会老年营养支持学组. 中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020)[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(2): 119-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.02.002.
- [38] 薛长勇, 江华, 陈伟, 等. 谷氨酰胺在危重症患者中临床应用的专家推荐意见(节录)[J]. *营养学报*, 2016, 38(5): 421-426.
- [39] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学会. 中国肿瘤营养治疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [40] 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.
- [41] Heyland DK, Dhaliwal R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOX study[J]. *JPEN*.2013;37(4): 442-443. DOI: 10.1177/0148607113488421.
- [42] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [43] Newsholme P, Lima MM, Procopio J, et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(2): 153-163. DOI: 10.1590/s0100-879x.2003000200002.
- [44] Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al. L-Alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis[J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(1): 13-21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00055-4.
- [45] Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5232. DOI: 10.3390/ijms20205232.

中华医学会

