

丙氨酰谷氨酰胺的临床应用进展

周 健*, 司继刚*(淄博市中心医院, 山东 淄博 255036)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3739-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.45

摘要 目的: 关注丙氨酰谷氨酰胺(Ala-Gln)的临床应用进展, 为其临床合理使用提供参考。方法: 查阅近年来国内外参考文献, 对Ala-Gln的药理学特征、临床应用和使用方法等进行归纳和总结。结果与结论: Ala-Gln在体内快速转化为谷氨酰胺(Gln)而发挥作用, Gln是肠道黏膜细胞增生和分化的重要能源物质, 能有效逆转肠黏膜萎缩, 增强肠道免疫功能, 防止肠道细菌移位, 有效改善急危重症、胃肠手术后、烧伤等患者的肠屏障功能和免疫功能。Ala-Gln在溶剂选择、稀释浓度、输注方法、输注速度和使用剂量等方面还需加以规范。医院应制订Ala-Gln合理使用的标准和规范, 并加强合理用药的宣传和培训。

关键词 丙氨酰谷氨酰胺; 复方氨基酸; 临床应用

谷氨酰胺(Glutamine, Gln)化学名为2-氨基-4-氨甲酰基丁酸, 是人体的一种条件必需氨基酸, 具有维持体内酸碱平衡、保持小肠黏膜正常结构和功能、维持组织中抗氧化剂的储备和增强免疫反应等作用。Gln溶解度低, 在水溶液中不稳定, 在加热、灭菌条件下会生成有毒的焦谷氨酸和氨, 故复方氨基酸溶液中均不含Gln, Gln常与丙氨酸(Alanine, Ala)结合生成丙氨酰谷氨酰胺(Alanyl-glutamine, Ala-Gln)供临床使用。游离的Gln溶解度为35 g/L, Ala-Gln溶解度为568 g/L, 且Ala-Gln在加热、灭菌条件下不会生成焦谷氨酸和氨^[1]。Ala-Gln临床应用广泛, 其使用量在医疗机构的肠外营养药物中始终位列前位^[2]。随着Ala-Gln的广泛应用, 其使用方法的不规范影响了疗效且增加了药品不良反应发生率。笔者查阅近年来国内外相关文献, 拟对Ala-Gln的药理学、临床应用、使用注意事项及不良反应作一综述, 为其临床合理使用提供参考。

1 药动学

Ala-Gln分子式为 $C_8H_{15}N_3O_4$, 分子质量为217.22, 为白色或类白色疏松块状物, 进入机体后快速被诸多器官组织中的二肽酶分解为Ala和Gln, 半衰期约为3.8 min, 仅微量的Ala-Gln(占摄入量的1%~2%)随尿排泄。肝脏、血浆、肾脏、肠和骨骼肌等均有分解Ala-Gln的二肽酶, 但肝功能衰竭患者血浆中Ala-Gln的清除不受影响, 肾功能衰竭患者血浆中Ala-Gln的清除明显减缓, 可推断肾脏是清除血浆中Ala-Gln最重要的器官, 可使大部分Ala-Gln被分解为Ala和Gln, 供其他组织器官利用^[3]。

2 临床应用

2.1 改善危重症患者肠屏障功能及免疫功能

Gln由骨骼肌产生, 是肠道黏膜细胞增生和分化的重要能源物质。全身炎症反应、创伤、重大手术应激和危重症患者机体处于高分解代谢状态, Gln的机体合成不足但需求量却明显增加, 不及时补充可致肠道屏障功能受损, 致内毒素或细菌移位, 进而引发全身性感染甚至死亡。韩海燕^[4]将30例危重症患者随机分为3组, 各组患者均针对原发病进行基础对症治疗, A组患者静脉给予Ala-Gln 0.5 g/(kg·d), 连续7 d; B组患者鼻饲给予Ala-Gln 0.5 g/(kg·d), 连续7 d; C组患者仅给予基础对症治疗。检测3组患者治疗前和治疗后第7天血浆Gln水平、尿乳果糖/甘露醇比值(L/M)、血浆二胺氧化酶(DAO)、血浆可

* 主管药师。研究方向: 药事管理、合理用药。电话: 0533-2360208。E-mail: qinjianrui@yeah.net

通信作者: 副主任药师。研究方向: 药事管理、临床药学。电话: 0533-2360358。E-mail: sjg1019@163.com

溶性白细胞介素2受体(SIL-2R)水平和血浆白细胞介素(IL)6水平, 结果显示治疗前3组患者血浆Gln水平、L/M比值、DAO、SIL-2R和IL-6水平差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.01$), 且以上指标组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。提示Ala-Gln可提高危重症患者血浆Gln水平, 改善肠屏障功能, 提高机体细胞及体液免疫功能, 且肠外营养相对于肠内营养有更佳的疗效。

胃肠道黏膜的屏障功能可有效阻挡肠道寄生虫及其内部颗粒、内毒素等大分子物质移位。长期肠外营养常导致肠黏膜萎缩、肠黏膜渗透性增加、肠道免疫功能障碍以及肠道细菌移位等, Ala-Gln能逆转肠黏膜萎缩, 增强肠道免疫功能, 防止肠道细菌移位, 其作用机制为: 肠道的淋巴细胞、巨噬细胞含有丰富的Gln酶, Gln是免疫细胞增生的重要来源, 可刺激T淋巴细胞产生IL-2, 减轻术后患者的免疫抑制。Mazloomi E等^[5]将Gln联合环丙沙星用于铜绿假单胞菌引起的脓毒血症的治疗, 与单用环丙沙星相比, 血浆中热休克蛋白(HSP)水平和IL-10水平显著升高($P<0.01$), 肿瘤坏死因子(TNF) α 显著降低($P<0.01$), 提示Gln可有效改善重症患者的免疫功能, 在治疗铜绿假单胞菌引起的感染性休克和降低死亡率方面与环丙沙星具有协同作用。Haynes TE等^[6]的研究显示, 补充Ala-Gln可有效预防和治疗氧化剂(如脂多糖、过氧化氢等)引起的肠道炎症性损伤。

2.2 用于重症肺炎

李曙平等^[7]将56例老年重症肺炎患者分为Ala-Gln组和对照组, 对照组给予抗感染、营养支持和对症治疗, Ala-Gln组在此基础上给予Ala-Gln 10 g加入复方氨基酸250 ml, ivgtt, bid, 连用14 d, 结果显示Ala-Gln组患者肠功能评分得以明显改善, C反应蛋白(CRP)由治疗前的(47.6 \pm 10.9)mg/L降至(8.2 \pm 6.0)mg/L, 差异有统计学意义($P<0.01$); 急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE) II评分由治疗前的(29.0 \pm 9.0)分降至(11.0 \pm 3.0)分, 差异有统计学意义($P<0.01$); Ala-Gln组患者与对照组的CRP和APACHE II评分比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$); Ala-Gln组患者肺炎平均好转时间为(19.0 \pm 3.0)d, 较对照组的(26.0 \pm 4.0)d明显缩短, 差异有统计学意义($P<0.05$)。提示Ala-Gln可减少重症肺炎患者的有害或过度的炎症反应, 有利于控制肺炎进展, 提高治愈率。

2.3 治疗烧伤后抗生素相关性腹泻

大面积烧伤患者由于体液渗出明显, 全身有效循环血容量骤减, 胃肠道组织因灌注不足而引起缺血性坏死, 其引发的低蛋白血症可造成黏膜组织水肿, 致肠黏膜机械屏障和化学

屏障遭到不同程度破坏。感染一直是大面积烧伤患者的主要死亡原因,在预防和治疗大面积烧伤患者全身感染中,广谱高效抗菌药物起着重要作用,但常导致发病机制复杂的抗生素相关性腹泻。王廷丽^[8]将62例大面积烧伤后抗生素相关性腹泻的患者随机分成治疗组和对照组,对照组患者给予口服双歧三联活菌片和蒙脱石散,治疗组在对照组的基础上加用Ala-Gln,治疗3 d后,治疗组与对照组患者的显效率为65.6% vs. 46.7%,总有效率为96.7% vs. 76.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者在大便性状、次数和全身症状改善等方面均优于对照组。

2.4 用于胃肠癌患者术后营养

胃肠癌患者术前常伴有不同程度的营养不良和免疫功能低下,术后分解代谢旺盛及摄入不足,故常出现负氮平衡和营养状况恶化,临床建议给予该类患者一定的营养支持。肠外营养是从静脉内供给营养作为手术前后及危重患者的营养支持,是一种替代胃肠道营养的补充途径。张维丰^[9]将84例胃肠癌患者随机分为对照组与试验组,对照组患者术后第1天起给予普通的肠外营养,试验组在对照组基础上增加Ala-Gln 0.5 g/(kg·d),所有患者均于术前3 d,术后第2、7天抽取静脉血,检测血清白蛋白(ALB)、血清前白蛋白(PA)、细胞免疫指标(CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_8^+)和体液免疫指标(血浆IgA、IgG和IgM),并测定24 h尿素氮,计算术后第2、4、7天的氮平衡。结果显示,两组患者术后ALB、PA都出现不同程度下降,且试验组患者的 CD_3^+ 、IgG以及对照组患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、IgG在术后第2天仍明显低于术前($P < 0.05$),提示患者术后早期会出现不同程度的免疫抑制和营养不良现象;术后第7天,两组患者的ALB、PA以及各项免疫指标均出现回升,基本恢复至术前水平,但试验组患者指标回升较快,且术后第7天氮平衡明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 使用方法

3.1 溶剂选择

Ala-Gln注射液规格常见为50 ml:10 g和100 ml:20 g,其药品说明书标注以复方氨基酸注射液作为稀释溶剂,但临床常使用5%葡萄糖注射液(GS)作为稀释溶剂。诸敏等^[10]研究显示,Ala-Gln在5%GS和复方氨基酸中均具有良好的稳定性。单纯从理化配伍禁忌考虑,Ala-Gln注射液可以与5%GS配伍,但Ala-Gln为单一的氨基酸成分,与其他氨基酸组合使用才能更好地发挥疗效,且可保护Gln,使其无法转化为其他氨基酸形式^[11]。临床也常将Ala-Gln注射液稀释于全合一营养液中静脉滴注,能在同一时间内均匀地将各种营养物质输入体内。施海斌等^[12]考察了含Ala-Gln的全合一营养液的配伍稳定性,结果显示其配伍24 h内的性状、pH、渗透压、Ala-Gln含量和细菌内毒素均未见明显变化,脂肪乳粒径略有增大,稳定性良好。

3.2 稀释浓度

Ala-Gln注射液为一种高渗溶液,渗透浓度为900~1 100 mOsmol/L,临床使用时不可直接静脉滴注,按照药品说明书,1体积Ala-Gln至少与5体积载体溶液(复方氨基酸注射液)混合,混合液中Ala-Gln最大浓度 $\leq 3.5\%$ 。临床常出现稀释溶剂用量不足、导致Ala-Gln浓度过高的情况,过高的浓度会因为渗透压偏高等原因引起静脉血管刺激致静脉炎^[13],甚至引起中枢神经系统不良反应。卢莎等^[14]报道的1例84岁患者未经稀释直接静脉滴注浓度为20%的Ala-Gln(约20滴/min),10 min后患者诉心慌不适,立即停止给予Ala-Gln,30 min后患者出现部分定向力障碍和认知功能障碍,6 d后患者恢复正常,未见后

遗症。

3.3 输注方法

美国静脉输液护理学会(INS)提出,持续腐蚀性药物、胃肠外营养液、 $pH < 5$ 或 $pH > 9$ 以及渗透浓度 > 600 mOsm/L的液体/药物,不适合经周围静脉输注^[15]。Ala-Gln使用复方氨基酸注射液稀释后,血浆胶体渗透压仍远高于人体血浆渗透压(约为300 mOsm/L),因此建议临床选择中心静脉输注。但是,含有Ala-Gln的全合一营养液含有脂肪乳剂,不仅能够有效降低溶液渗透压,还具有一定的保护血管内皮的作用,长时间均匀慢速输注也能减少对血管的刺激。因此,进行短期(≤ 2 周)营养支持,可经周围静脉输注;长期、全量补充时宜选择中心静脉输注。诸多需要胃肠外营养支持治疗的患者,血栓性静脉炎是限制经周围静脉输注的主要技术障碍。

3.4 输注速度

含Ala-Gln的复方氨基酸的输注速度以氨基酸 ≤ 0.1 g/(kg·h)为宜,输注速度过快,患者可出现寒战、恶心和呕吐等不良反应,应立即予以停药。郭道华等^[16]报道的2例患者因Ala-Gln输注过快导致严重呕吐,其中1例患者在减慢滴速后恶心和呕吐症状缓解,另1例患者停止输注后情况逐渐好转,病情平稳。

3.5 使用剂量

胃肠外营养每天供给氨基酸的最大剂量为2 g/kg,临床通过Ala-Gln供给氨基酸不应超过全部氨基酸供给量的20%,即每日Ala-Gln的最大剂量为0.4 g/kg(即2.0 ml/kg)。临床常存在Ala-Gln和复方氨基酸均超量的情况,会增加患者肾脏负担,加重肾损害可能^[17]。

3.6 其他

Ala-Gln的其他不规范使用方法,如将10%氯化钾注射液与Ala-Gln加至复方氨基酸注射液中,可能会影响药物的溶解度和稳定性,升高药物渗透压,增加药品不良反应的发生率。临床应严格按照药品说明书规定的疗程使用,Ala-Gln连续使用不宜超过3周。临床应用Ala-Gln时不可忽视禁忌证,肾脏是水解血浆中二肽最重要的器官,严重肾功能不全(肌酐清除率 < 25 ml/min)者禁用,严重肝功能不全者也应禁用,警惕肝性脑病的发生。另外,还须注意Ala-Gln注射液引起的过敏反应和肝脏损害反应^[18-20]。

4 结语

Ala-Gln已成为肠外营养治疗的重要药物,可有效改善急危重症、胃肠手术后、烧伤等患者的肠屏障功能和免疫功能。Ala-Gln的临床不规范、不合理使用应引起重视,尤其在溶剂选择、稀释浓度、输注方法、输注速度和使用剂量等方面还需加以规范,医院应制订Ala-Gln合理使用的标准和规范,并加强合理用药的宣传和培训。

参考文献

- [1] 白化天,杨秀峰,孙波.谷氨酰胺及其二肽的代谢和临床应用[J].内蒙古医学杂志,2009,41(S4):28.
- [2] 钱珊珊,王绍红,陈芳洲,等.南京31家医院3年肠外营养药物的利用分析[J].肠外与肠内营养,2014,21(1):39.
- [3] 桑剑锋,吴文溪.丙氨酰谷氨酰胺二肽的代谢及在肠外营养中的应用[J].肠外与肠内营养,2001,8(1):46.
- [4] 韩海燕.丙氨酰-谷氨酰胺对危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(18):1 607.
- [5] Mazloomi E, Jazani NH, Sohrabpour M, et al. Synergistic effects of glutamine and ciprofloxacin in reduction of

影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展

蔡宜朋^{1,2*}, 陈泉金¹, 谢培华¹, 宋洪涛^{1#} (1.南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3741-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.46

摘要 目的:了解影响他克莫司血药浓度的基因多态性的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就相关基因多态性对他克莫司血药浓度的影响的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:细胞色素P₄₅₀(CYP)3A是他克莫司体内代谢过程的最主要代谢酶,而CYP3A5*3基因多态性与他克莫司的血药浓度有着极强的相关性,是目前研究最成熟的他克莫司体内代谢相关基因。基于基因多态性的他克莫司个体化给药可通过计算公式、数据库系统和相关指南进行。CYP3A5*1*1和CYP3A5*1*3基因型患者他克莫司推荐给药剂量为标准剂量的1.5~2.0倍。CYP3A4*18B、CYP氧化还原酶(POR)*28、多耐药基因1等相关基因多态性也被证实与他克莫司血药浓度个体差异有关,但具体作用结果仍存在争议。有待于进一步明确除CYP3A5外其他影响他克莫司血药浓度的相关基因多态性,并以此为基础设计出更为合理的、适用于我国人群的他克莫司给药模型,以及更合理的有统计学意义的试验方法,来证实该给药模型能有效控制患者血药浓度在合理范围内。

关键词 他克莫司;基因多态性;CYP3A5;个体化给药模型

他克莫司(Tacrolimus, FK506)属于钙调磷酸酶抑制剂(Calcineurin inhibitor, CNI),作为肾移植经典三联免疫抑制方案(环孢素/他克莫司+吗替麦考酚酯/麦考酚钠+糖皮质激素)的基础药物之一,是器官移植术后预防和治疗急性排斥反应的一线药物。他克莫司临床疗效显著,其免疫抑制的药效强度是环孢素A的10~100倍^[1],且他克莫司可更有效地保护移植器官,减少发生心血管事件的风险,提高移植器官的长期存活率,逐渐成为器官移植术后首选CNI药物^[2-3]。他克莫司治疗窗窄,口服生物利用度的个体差异大,相同剂量下部分患者的血药浓度低于预期水平,导致免疫抑制效率低,易发生排斥反应;部分患者血药浓度过高,易产生感染,以及难以与排斥反应区分的肾毒性,严重影响患者器官移植后的生存率。基因多态性是导致他克莫司药动学个体差异大的最主要原因。笔者查阅近

年来国内外相关文献,就基因多态性对他克莫司血药浓度影响的研究进展进行归纳和分析,为进一步完善个体化给药模型,保障他克莫司的安全用药提供依据。

1 他克莫司的药动学

他克莫司脂溶性强,难溶于水,口服后主要在胃肠道上部吸收,吸收迅速却不完全,存在较大的个体差异。他克莫司平均口服生物利用度仅25%,在肝、肾和心脏移植患者中为4%~89%^[4]。他克莫司吸收后分布广泛,可与红细胞和血浆蛋白结合,其蛋白结合率高达99%^[5]。他克莫司主要由肝脏及肠道中细胞色素P₄₅₀(CYP)3A酶系(CYP3A4和CYP3A5)代谢,在肝脏中主要经去甲基化、羟化和结合反应等产生近15种代谢产物。他克莫司受到多耐药基因1(MDR1/ABCB1)编码的P糖蛋白(P-gp)转运调节,P-gp主要分布于肝、肾和小肠,能

pseudomonas aeruginosa-induced septic shock severity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12):214.

[6] Haynes TE, Li P, Li X, et al. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant-or endotoxin-induced death of neonatal enterocytes[J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1):131.

[7] 李曙平, 杜伟华, 李娟. 丙氨酰谷氨酰胺治疗高龄患者重症肺炎[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(5):245.

[8] 王廷丽. 丙氨酰-谷氨酰胺治疗烧伤后抗生素相关性腹泻的疗效分析[J]. *黑龙江医学*, 2013, 37(1):27.

[9] 张维丰. 联合加用丙氨酰谷氨酰胺的肠外营养对胃肠癌患者术后营养及免疫功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(12):947.

[10] 诸敏, 王根宝, 沈汶华. 氨基酸分析仪法测定丙氨酰-谷氨酰胺的含量及输液配伍的稳定性[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(5):376.

[11] 陈璐瑛, 覃防, 王琳, 等. 丙氨酰-谷氨酰胺的临床配制探讨[J]. *药品评价*, 2011, 8(14):31.

[12] 施海斌, 张军东, 廉云飞, 等. 含丙氨酰谷氨酰胺全合一营养液的配伍稳定性考察[J]. *上海医药*, 2014, 35(13):73.

[13] 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.

[14] 卢莎, 刘丽萍. 静滴丙氨酰谷氨酰胺致定向力障碍1例[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(19):2798.

[15] Infusion Nurses Society. Infusion nursing standards of practice[J]. *J Infus Nurs*, 2011, 34(Suppl 1):S37.

[16] 郭道华, 胡永全, 邢蓉, 等. 临床药师干预丙氨酰谷氨酰胺注射液致严重呕吐2例[J]. *中国现代药物应用杂志*, 2013, 7(19):172.

[17] 陈慧, 赵瑞, 王华光, 等. 药学服务对丙氨酰-谷氨酰胺合理使用的干预效果[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(2):74.

[18] 鄢秀英. 静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺致过敏反应1例[J]. *华西药学*, 2012, 27(8):1280.

[19] 陈集志, 万平. 丙氨酰谷氨酰胺注射液致肝损害伴药疹1例[J]. *中国药师*, 2014, 17(8):1375.

[20] 陈集志, 徐兰, 汪启炉. 临床药师持续性干预对我院丙氨酰谷氨酰胺使用的效果分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(4):231.

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0591-22859853。E-mail:454853177@qq.com

通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:药理学、临床药理学、药理学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

(收稿日期:2015-10-04 修回日期:2016-02-01)
(编辑:陶婷婷)