

论著·临床研究

丙氨酰-谷氨酰胺强化营养支持治疗 腹型过敏性紫癜患儿的临床研究

熊励晶 商丽红 欧小琴 李杨 谢晓丽

(成都市妇女儿童中心医院儿童消化科, 四川 成都 610091)

[摘要] **目的** 了解丙氨酰-谷氨酰胺强化营养支持对于腹型过敏性紫癜患儿的临床有效性。**方法** 将需要营养支持的腹型过敏性紫癜患儿依据年龄、性别、病情进行分层, 随机分为对照组($n=118$)和强化营养组($n=107$)。对照组未使用丙氨酰-谷氨酰胺, 强化营养组使用丙氨酰-谷氨酰胺, 根据病情给予静脉激素, 其余治疗相同。比较两组患儿住院总时间、静脉激素使用率和时间、住院期间症状有无反复、全静脉营养使用率、体重降低发生率、禁食 >5 d比例; 并在出院后随访3个月, 了解症状有无复发。**结果** 两组住院总时间、全静脉营养使用率、禁食 >5 d比例比较差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组静脉激素的使用比例和时间、症状反复、体重下降比例均高于强化营养组($P<0.05$)。出院后随访3个月, 所有患儿均恢复了正常饮食, 两组消化道症状复发率均小于20%, 主要以腹痛为主要表现(83.33%, 30/36), 其次为呕吐和腹胀, 无消化道出血表现, 予以对症治疗可缓解, 两组间消化道症状复发率比较差异无统计学意义($P=0.693$)。**结论** 丙氨酰-谷氨酰胺强化营养支持治疗腹型过敏性紫癜患儿能够减少静脉激素的使用, 降低体重的下降, 但是对住院总时间和出院后复发无影响。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 168-171]

[关键词] 腹型过敏性紫癜; 丙氨酰-谷氨酰胺; 儿童

Clinical effect of alanyl-glutamine-enriched nutritional support in the treatment of children with abdominal Henoch-Schönlein purpura

XIONG Li-Jing, SHANG Li-Hong, OU Xiao-Qin, LI Yang, XIE Xiao-Li. Department of Pediatric Gastroenterology, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China (Xie X-L, Email: xxlilye@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect of alanyl-glutamine-enriched nutritional support in the treatment of children with abdominal Henoch-Schönlein purpura. **Methods** Children with abdominal Henoch-Schönlein purpura who needed nutritional support were enrolled and stratified according to age, sex and the severity of disease, and were randomly divided into a control group ($n=118$) and an enriched nutritional support group ($n=107$). The control group was given nutritional support without using alanyl-glutamine, while the enriched nutritional support group was given alanyl-glutamine-enriched nutritional support. Intravenous steroids were used according to the severity of disease in both groups. Other therapies were the same in the two groups. The two groups were compared in terms of the length of hospital stay, the rate and duration of use of intravenous steroids, the recurrence rate of symptoms during hospitalization, the rate of total parenteral nutrition (TPN), the rate of weight loss and the rate of fasting for more than 5 days. All patients were followed up for 3 months after discharge to monitor the recurrence of symptoms. **Results** There were no significant differences in the length of hospital stay, the rate of TPN and the rate of fasting for more than 5 days between the two groups ($P>0.05$). Compared with the enriched nutritional support group, the control group showed significant increases in the rate and duration of use of intravenous steroids, the recurrence rate of symptoms and the rate of weight loss ($P<0.05$). After the 3-month follow-up, all the children resumed normal diet, and the recurrence rate of digestive symptoms was less than 20% in each group. Abdominal pain was the most common symptom (83.33%, 30/36), followed by vomiting and abdominal distention. No digestive hemorrhage was observed. All the symptoms were relieved after symptomatic treatment. No significant difference was found between the two groups in the recurrence rate of digestive

[收稿日期] 2018-08-22; [接受日期] 2019-01-07

[基金项目] 成都市卫计委科研课题(2016009); 四川省卫计委重点普及推广项目(17PJ278)。

[作者简介] 熊励晶, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 谢晓丽, 女, 主任医师。Email: xxlilye@qq.com。

symptoms ($P=0.693$). **Conclusions** Alanyl-glutamine-enriched nutritional support in the treatment of children with abdominal Henoch-Schönlein purpura can reduce the use of intravenous steroids and weight loss, but without impact on the length of hospital stay and post-discharge recurrence. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 168-171]

Key words: Abdominal Henoch-Schönlein purpura; Alanyl-glutamine; Child

在疾病状态下, 儿童的生长发育受到威胁, 通过适合的方式, 保证儿童在疾病时营养的需求是临床营养支持治疗的关键。过敏性紫癜是儿童常见病, 是机体免疫紊乱导致的毛细血管炎症, 可引起多器官的损伤。腹型过敏性紫癜以消化道症状为突出表现, 急性期治疗中为缓解消化道症状及减轻肠道负担, 常要求患儿禁食、禁饮, 因此腹型过敏性紫癜患儿属于营养高风险。研究证明肠道屏障的损伤, 肠黏膜通透性的增加是腹型过敏性紫癜的重要特征和疾病发展的重要因素^[1]。谷氨酰胺是一种免疫营养素, 是肠道黏膜细胞的主要能量来源, 是肠上皮细胞生长, 保持肠黏膜屏障完整的重要物质^[2-3]。但谷氨酰胺水溶性差, 在水溶液、热消毒及长期储存时期化学稳定性不足, 在加热灭菌条件下会生成有毒的焦谷氨酸和氮。近年来将丙氨酰和谷氨酰胺合成二肽作为谷氨酰胺的供体, 弥补了以上的不足, 其在静脉营养液体中的稳定性得到了保证^[4], 从而扩大了其在临床上的应用范围。现将丙氨酰-谷氨酰胺强化营养支持治疗儿童腹型过敏性紫癜进行前瞻性临床对照研究, 以了解谷氨酰胺对患儿营养状况的改善、缩短病程、减少症状反复的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2016年12月于成都市妇女儿童中心医院儿童消化科住院治疗的过敏性紫癜患儿为研究对象。纳入标准: (1) 确诊过敏性紫癜^[5]; (2) 腹部症状表现突出; (3) 肝功能正常; (4) 无静脉营养禁忌症; (5) 无激素使用禁忌症; (6) 无氨基酸代谢障碍性疾病; (7) 生命体征平稳, 无危及生命的并发症; (8) 患儿家长知情同意。排除标准: (1) 无消化道表现的过敏性紫癜; (2) 未获得家长知情同意; (3) 具有静脉营养、静脉激素使用禁忌症; (4) 生命体征不平稳或有危及生命的并发症, 如消化道大出血等。

1.2 方法

本研究采用随机对照研究。每例患儿入院时行前白蛋白水平检测(正常范围150~200 g/L), 若前白蛋白水平<100 g/L, 且存在因腹痛导致饮食减少或禁食的患儿给予营养支持。将纳入的需要营养支持的腹型过敏性紫癜的患儿依据年龄、性别、病情进行分层, 随机分为对照组和强化营养组。对照组使用无丙氨酰-谷氨酰胺强化的营养支持, 强化营养组使用丙氨酰-谷氨酰胺(多蒙特, 四川科伦制药股份有限公司)强化营养支持, 每日剂量为1.5 mL/kg。根据病情给予静脉激素, 其余治疗相同。比较两组患儿住院总时间、静脉激素使用率和时间、住院期间症状有无反复、全静脉营养使用率、体重降低发生率、禁食>5 d比例; 并在出院后随访3个月, 了解症状有无复发。该研究获得医院医学伦理委员会的批准[伦审2016(11)号]。本研究已取得患儿家长知情同意。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料用构成比或率(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

225例需要营养支持的腹型过敏性紫癜患儿纳入本研究, 其中男140例, 女85例, 平均年龄 6.8 ± 2.8 岁。对照组患儿未使用丙氨酰-谷氨酰胺, 共计118例, 强化营养组患儿使用丙氨酰-谷氨酰胺, 共计107例。两组患儿性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患儿前蛋白水平(153 ± 57 g/L)高于强化营养组患儿(136 ± 59 g/L) ($t=2.248$, $P=0.029$)。

2.2 强化丙氨酰-谷氨酰胺营养支持的临床效果

对照组和强化营养组住院时间、全静脉营养使用率、禁食>5 d比例比较差异无统计学意义

($P>0.05$)；强化营养组静脉激素的使用率、症状反复发生率和体重下降比例均低于对照组，静脉激素使用时间短于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 强化丙氨酰-谷氨酰胺营养在腹型过敏性紫癜患儿中的临床效果

组别	例数	性别 [例 (%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	静脉激素 使用 [例 (%)]	静脉激素 使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	症状反复 [例 (%)]	全静脉营 养使用 [例 (%)]	体重下降 [例 (%)]	禁食 >5 d [例 (%)]
		男	女								
对照组	118	75(63.5)	43(36.4)	7.0 $\pm$ 2.6	10.5 $\pm$ 3.2	116(98.3)	6.8 $\pm$ 3.1	44(37.3)	13(11.0)	59(50.0)	21(17.8)
强化营养组	107	65(60.7)	42(39.3)	6.6 $\pm$ 2.9	10.3 $\pm$ 3.1	87(81.3)	5.5 $\pm$ 3.2	26(24.3)	21(19.6)	15(14.0)	26(24.3)
$\chi^2(t)$ 值		0.189		(1.010)	(0.530)	18.376	(3.070)	4.417	3.242	32.915	1.436
P 值		0.664		0.310	0.600	<0.001	0.020	0.036	0.072	<0.001	0.230

2.3 出院后随访

入组患儿于专科门诊随访至出院后 3 个月，所有患儿均恢复了正常饮食，无肠内营养及口服激素使用情况。两组消化道症状复发率均 <20%，以腹痛为主要表现 (83%，30/36)，其次为呕吐和腹胀，症状程度不剧烈，无消化道出血表现，予对症治可缓解，其中对照组消化道症状复发率为 17% (20/118)，强化营养组为 15% (16/107)，两组消化道症状复发率比较差异无统计学意义 ($t=0.166$, $P=0.693$)。

3 讨论

在谷氨酰胺的作用被发现以及被基础研究证实后，开始走向临床应用。近年来，谷氨酰胺首先被应用于危重症疾病^[6-8]。随后，丙氨酰-谷氨酰胺应用于一些消化道疾病，也取得了一定临床效果。在此方面国内临床研究较多，如防治早产儿及低出生体重儿喂养不耐受，维持正常胃肠黏膜从而促进营养物质吸收^[9]；预防及治疗新生儿坏死性小肠结肠炎^[10-11]；胃肠手术后保护作用^[12]；炎症性肠病的免疫营养治疗^[13]等。

来自于动物模型的基础研究结果提示^[14-15]，谷氨酰胺对于肠道疾病，一方面调节肠道免疫反应，一方面改善肠道通透性，同时保护及促进肠黏膜修复。腹型过敏性紫癜患儿肠道黏膜损伤显著，且腹痛、便血等原因造成患儿饮食摄入的限制和减少，因此本课题组推测若能将丙氨酰-谷氨酰胺强化的营养支持用于腹型过敏性紫癜患儿，对其疾病的治愈和康复具有意义。对此，本课题组进行了前瞻性的随机对照研究。本研究结果提

示，丙氨酰-谷氨酰胺的使用对患儿的总体住院时间并没有明显影响。但是，强化营养组患儿的静脉激素的使用比例和天数得到了减少，住院治疗期间的消化道症状反复比例也减少。这可能与丙氨酰-谷氨酰胺调节免疫和促进黏膜修复有关。尽管强化营养组中禁食大于 5 d 的患儿多于对照组，但强化营养组患儿体重下降明显减少。这可能与谷氨酰胺改善负氮平衡有关，但是具体机制还需要进一步的基础研究加以证实。而出院后随访数据提示，两组患儿在临床治愈后的症状复发率比较差异无统计学意义。这可能与机体处于不同的疾病状态时，氨基酸水平动态变化有关。当患儿临床缓解，内环境恢复平衡后，急性期的补充并没有长期的效益。由此可见，丙氨酰-谷氨酰胺强化的营养支持仅能够使腹型过敏性紫癜患儿在急性期临床获益。

但是本研究并没有对强化营养进行成本-效益的卫生经济学分析，因此也不能说明该治疗方案能够成为必要的临床常规用于腹型过敏性紫癜患儿的治疗。同时，尽管动物模型的研究提示了谷氨酰胺的作用以及其影响的细胞通路，但是来自临床研究对于谷氨酰胺在某些消化系统疾病，如短肠综合征、炎症性肠病中的作用仍然存在一定争议^[16]。而且血浆中的谷氨酰胺浓度并不能真实反映病变组织中的浓度。所以，不同疾病是否需要补充，要想更真实评价谷氨酰胺的临床作用，应该事先评价机体是否处在谷氨酰胺缺乏的状态^[17]。目前，已经有研究谷氨酰胺动力学的相关手段^[18]，为精确评估谷氨酰胺在不同疾病中的应用提供了前提。此外，使用的途径、补充的时间均会影响谷氨酰胺的临床作用。

综上,本研究提示丙氨酰-谷氨酰胺通过静脉的方式补充能够使腹型过敏性紫癜患儿在急性期获益。如果要精准评价丙氨酰-谷氨酰胺对于腹型过敏性紫癜患儿肠黏膜修复和改善营养状态等方面的作用,还需要大样本量、比较治疗前后谷氨酰胺水平的临床研究进一步明确。

[参 考 文 献]

- [1] 谢志玉,邱光钰. 肠黏膜屏障功能与儿童过敏性紫癜的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(8): 1396-1397.
- [2] Chen S, Xia Y, Zhu G, et al. Glutamine supplementation improves intestinal cell proliferation and stem cell differentiation in weanling mice[J]. Food Nutr Res, 2018, 62: 1439.
- [3] He F, Wu C, Li P, et al. Functions and signaling pathways of amino acids in intestinal inflammation[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9171905.
- [4] 唐双意, 邹小琴, 杨玉芳, 等. 丙氨酰-谷氨酰胺在全合一肠外营养液中的稳定性[J]. 中国临床营养杂志, 2006, 14(3): 163-166.
- [5] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.
- [6] Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, et al. Assessment of micronutrient status in critically ill children: challenges and opportunities[J]. Nutrients, 2017, 9(11): E1185.
- [7] Oldani M, Sandini M, Nespoli L, et al. Glutamine supplementation in intensive care patients: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31): e1319.
- [8] van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2015, 19: 294.
- [9] 袁贵龙, 周守方, 覃桂锋, 等. 谷氨酰胺防治早产儿喂养不耐受的临床应用[J]. 中国医药科学, 2016, 6(2): 63-65.
- [10] 孟阳, 朱玲玲. 谷氨酰胺治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(1): 163-166.
- [11] 肖建佳, 王明峰, 林连宗, 等. 谷氨酰胺预防早产儿坏死性小肠结肠炎的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(1): 51-52.
- [12] 董洁青, 陈波, 雷尚通, 等. 加用丙氨酰-谷氨酰胺静脉营养对小儿术后早期炎性肠梗阻的疗效评价[J]. 广东医学, 2011, 32(17): 2322-2323.
- [13] 周倩兰, 闻德亮. 免疫营养在儿童炎症性肠病临床应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(9): 708-710.
- [14] Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, et al. Glutamine improves innate immunity and prevents bacterial enteroinvasion during parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(6): 688-697.
- [15] Jiang Q, Chen J, Liu S, et al. L-Glutamine attenuates apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress by activating the IRE1 α -XBP1 axis in IPEC-J2: a novel mechanism of L-glutamine in promoting intestinal health[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): E2617.
- [16] 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): E1051.
- [17] Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? [J]. Gastroenterology, 2006, 130(2 Suppl 1): S106-S116.
- [18] Mori M, Smedberg M, Klaude M, et al. A tracer bolus method for investigating glutamine kinetics in humans[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96601.

(本文编辑: 万静)