

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.031

谷氨酰胺对胃大部切除患者血清胃泌素、CA72-4 及 HIF-1 α 水平的影响*

高旋 马海英 杨春宇 付爽 张莹雪

(中国医科大学附属第四医院 药学部 辽宁 沈阳 110032)

摘要 目的:探究谷氨酰胺对胃大部切除患者术后血清胃泌素、CA72-4 及 HIF-1 α 水平影响。**方法:**收集我院 56 例胃大部切除术后患者,随机分为实验组和对照组,各 28 例。对照组给予临床常规营养治疗,实验组在对照组基础上给予丙氨酰谷氨酰胺注射液 100 mL/d。治疗结束后,比较两组患者临床疗效血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平。**结果:**对照组患者治疗后临床有效率 71.43 % 低于研究组患者治疗后临床有效率 92.86 %,具有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者复发率 35.71 % 明显高于实验组 10.71 %,具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后与治疗前相比,患者血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平均降低($P < 0.05$);与对照组比较,实验组血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平较低($P < 0.05$)。**结论:**谷氨酰胺能有效提高胃大部切除患者术后的临床疗效,防止复发,推测其机制与降低血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平有关。

关键词:谷氨酰胺;胃癌;血清胃泌素;CA72-4;HIF-1 α ;VEGF-A

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-123-04

Effect of Glutamine on the Serum Levels of Gastrin, CA72-4 and HIF-1 α in Patients with Subtotal Gastrectomy*

GAO Xuan, MA Hai-ying, YANG Chun-yu, FU Shuang, ZHANG Ying-xue

(Pharmacy department, The Fourth Affiliated Hospital, China Medical University, Liaoning, Shenyang, 110032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of glutamine on the serum gastrin, CA72-4 and HIF-1 α levels in patients with subtotal gastrectomy. **Methods:** A total of 56 patients with subtotal gastrectomy from our hospital were collected and randomly divided into experimental group and control group with 28 cases in each group. The patients in the control group were treated by clinical routine nutrition therapy, and the patients in the experimental group were treated on the base of the control group with alanyl glutamine injection 100 mL/d. After treatment, the clinical curative effect, the serum level of gastrin, CA72-4, HIF-1 α and VEGF-A in the two groups was compared. **Results:** Compared with before treatment, the serum gastrin, CA72-4, HIF-1 α and VEGF-A levels were lower after treatment ($P < 0.05$); Compared with the control group, the serum gastrin, CA72-4, HIF-1 α and VEGF-A levels were lower in experimental group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Glutamine has good clinical efficacy on the prevention of recurrence of subtotal gastrectomy, and its mechanism might be related to reduction of the serum gastrin, CA72-4, HIF-1 α and VEGF-A levels.

Key words: Glutamine; Gastric cancer; Serum gastrin; CA72-4; HIF-1 α ; VEGF-A

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-123-04

前言

在我国胃癌具有较高的发病率,早期发现、早期诊断对胃癌的防治具有重要意义。流行病学调查显示,胃癌是发病率最高的恶性肿瘤之一,发病具有地域性差异,在我国南方地区发病率较低,东部沿海及西部地区较高,好发于男性,50 岁以上发病率较高,男女比例约为 2:1^[1,2]。谷氨酰胺是谷氨酸的酰胺,在体内可以由葡萄糖转变而来,是蛋白质合成中的编码氨基酸,哺乳动物非必需氨基酸^[3]。可用于治疗各种胃肠道疾病,如胃酸过多、胃炎、胃及十二指肠溃疡等,也用于改善脑功能,促进肌细胞生长,产生机体所需氮源,加快细胞分化,促使肌细胞内蛋白质合成^[4]。本实验通过观察治疗前后患者临床疗效、血清

胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平,研究胃癌术后运用谷氨酰胺的疗效及机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月~2014 年 1 月我院 56 例胃大部切除患者,随机分为对照组和实验组,各 28 例。所有患者均符合 2013 年《胃癌规范化诊疗指南》中的诊断标准,均经组织学及胃镜检查确诊为胃癌,经我院伦理委员会审核通过,排除重要脏器功能障碍患者,排除有精神疾病的患者,排除对实验中所用药物过敏的患者,排除已接受抗肿瘤药物或其他治疗患者,排除不愿接受试验措施的患者,患者或家属签订知情同意书,并进行

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20072084)

作者简介:高旋(1985-),女,初级药师,本科,研究方向:临床药理,电话:13709887087

(收稿日期:2016-06-29 接受日期:2016-07-21)

随访。实验组患者 27 例,男 14 例,女 10 例,年龄 35~62 岁,平均(47.23± 7.12)岁;对照组患者 28 例,男 15 例,女 9 例,年龄 36~64 岁,平均(48.23± 7.34)岁。两组间基本资料具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组给予等氮等热量,持续时间为 10 天,其中氮量为 0.15-0.2g/(kg·d),热量为 125 kJ/(kg·d),糖脂比例 6:4,热氮比为 150 kal·g。同时给予多种微量元素注射液(II)(国药准字 H20057799,百正药业股份有限公司)10 mL/d,脂溶性维生素注射液(II)(国药准字 H32023138,华瑞制药有限公司)10 mL/d,乳酸钠林格注射液(国药准字 H20064929,天圣制药集团股份有限公司)500 mL/d。注射用水溶性维生素(国药准字 H20055508,山东绿叶制药有限公司)250 mL/d,实验组在对照组的基础上给予丙氨酰谷氨酰胺注射液(国药准字 H20065494,北京双鹤药业股份有限公司)100 mL/d,连续治疗 10 天。

1.3 血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 检测方法

血清胃泌素检测采用双蛋白抗体夹心法,采用免疫发光法测定 HIF-1 α 水平,试剂盒购买于北京利德曼生化股份有限公司,应用 LIAISON[®] 全自动化学发光免疫分析系统进行检测,有索灵诊断医疗设备(上海)有限公司提供设备。采用免疫吸附法测定 CA72-4,采用酶联法检测 VEGF-A,试剂盒购买于北京盛齐扬恒生物科技有限公司,应用上海昆士兰生物科技发展有限公司提供的瑞士罗氏 cobas c 311 全自动生化分析仪进行检测。严格按试剂盒说明书进行操作。

1.4 临床疗效

临床疗效依据:2013 年《胃癌规范化诊疗指南》WHO 实体瘤疗效评定标准:(1)完全缓解:肿瘤完全消失超过 1 个月;(2)部分缓解:肿瘤最大直径及最大垂直直乘积缩小 1/2 以上,并持续 1 个月以上;(3)病变稳定:病变两直径乘积缩小小于 1/2,增大不超过 1/4,并持续一个月以上;(4)病变进展:病变两直径乘积增大超过 1/4。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数+病变稳定例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理

所有统计数据均统一整理,采用 SPSS17.0 软件包进行分析,符合正态性的计量资料采用均数±标准差表示,两组患者治疗前后血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 对比予以配对样本 t 检验,两组间血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 对比予以独立样本 t 检验,临床疗效及复发率采用百分率(%)表示,予以 RxC 卡方检验, $P<0.05$ 存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清胃泌素水平比较

与治疗前相比,治疗后血清胃泌素降低($P<0.05$);与对照组相比,实验组患者血清胃泌素较低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 CA72-4 水平比较

治疗后与治疗前相比,患者血清 CA72-4 水平降低($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者血清 CA72-4 水平较低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清 HIF-1 α 水平比较

治疗后与治疗前相比,患者血清 HIF-1 α 水平降低($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者 HIF-1 α 水平较低($P<0.05$)。见表 3。

表 1 血清胃泌素水平比较情况($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the serum gastrin level between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		Gastrin(pg/mL)
Control group(n=28)	Before treatment	286.61± 41.23
	After treatment	178.82± 25.91*
Experimental group (n=28)	Before treatment	287.52± 40.68
	After treatment	131.23± 18.23**

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, ** $P<0.05$.

表 2 血清 CA72-4 水平比较情况($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum CA72-4 level between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		CA72-4(ng/mL)
Control group(n=28)	Before treatment	8.61± 1.18
	After treatment	3.52± 0.551*
Experimental group (n=28)	Before treatment	8.52± 1.07
	After treatment	2.93± 0.43**

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, ** $P<0.05$.

表 3 血清 HIF-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the serum HIF-1 α level between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		HIF-1 α (pg/mL)
Control group(n=28)	Before treatment	171.61± 25.68
	After treatment	158.82± 27.91*
Experimental group (n=28)	Before treatment	172.52± 26.68
	After treatment	148.23± 22.23**

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, ** $P<0.05$.

2.4 两组患者血清 VEGF-A 水平比较

治疗后与治疗前相比,患者血清 VEGF-A 水平降低($P<0.05$);与对照组比较,实验组患者血清 VEGF-A 水平较低($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 VEGF-A 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the serum VEGF-A level between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		VEGF-A(ng/mL)
Control group(n=28)	Before treatment	337.61± 45.61
	After treatment	325.82± 44.93*
Experimental group (n=28)	Before treatment	336.52± 46.63
	After treatment	318.23± 43.25**

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, ** $P<0.05$.

2.5 两组患者治疗后临床治疗效果分析

对照组患者治疗后临床有效率为 71.43%(20/28),研究组

患者治疗后临床有效率为 92.86 % (26/28), 研究组有效率高于对照组, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 随访情况

两组患者均获得随访, 实验组出现 3 例 (10.71 %) 复发患者, 对照组出现 10 例 (35.71 %) 复发患者, 对照组患者复发率明显高于实验组, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5 两组患者治疗后临床治疗效果分析 (例, %)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups

Groups	n	Total relief	Partial relief	No progress	Progression
Control group	28	9 (32.14%)	6 (21.43%)	5 (17.86%)	8 (28.57%)
Experimental group	28	11 (39.29%)	8 (28.57%)	7 (25.00%)	2 (7.14%)
χ^2					4.383
P					0.036

表 6 两组患者治疗后复发率比较 (例, %)

Table 6 Comparison of recurrence rate between the two groups

Groups	n	No recurrence	Recurrence
Control group	28	18 (64.29%)	10 (35.71%)
Experimental group	28	25 (89.29%)	3 (10.71%)
χ^2			4.909
P			0.027

3 讨论

随着生活水平的不断提高, 人们饮食的不规律, 导致越来越多的人患上胃癌, 胃癌给人类的健康带来严重的威胁^[5]。在国内胃癌患者术后 5 年存活率不尽相同, 约为 30 %~50 %, 在早期胃癌患者中术后存活率约为 90 %, 而在进展期胃癌患者中存活率约为 40 %^[6]。所以目前有效的发现并治疗早期胃癌是有益于胃癌患者的生存质量、有益于提高胃癌患者生存率的必要方法^[7]。我国目前掌握的相关领域技术较局限, 研究出具体针对性的诊断胃癌手段为提高胃癌患者生存率的决定手段之一^[8]。谷氨酰胺是谷氨酸的酰胺, 在体内可以由葡萄糖转变而来, 是蛋白质合成中的编码氨基酸, 哺乳动物非必需氨基酸, 参与合成谷胱甘肽, 胃肠道管腔细胞的基本能量来源, 可增强免疫系统的功能, 参与合成谷胱甘肽, 胃肠道管腔细胞的基本能量来源。谷氨酰胺可将机体抗氧化能力提高, 使重要器官 (肝、肺、肠道等) 的免疫功能得到保证, 具有稳定蛋白质结构和细胞膜的作用, 维持各项脏器 (肝脏、胰腺、胆囊和肾脏等) 的正常生理功能^[9-12]。

胃泌素是一种胃肠激素, 由 G 细胞分泌, 主要具有促进胃蛋白酶形成, 促进胃肠蠕动, 刺激胃底腺的壁细胞和主细胞分泌胃液^[13]。此外, 还有促进食道下段括约肌收缩及抑制盐和水在小肠内的吸收。临床上胃部手术与胃癌关系的报道较少, 本实验通过对使用谷氨酰胺对胃癌术后血清胃泌素水平的观察, 探讨胃癌与血清胃泌素的关系^[14,15]。本实验结果显示, 与对照组比较, 实验组患者血清胃泌素水平较低 ($P < 0.05$)。说明谷氨酰胺通过降低血清胃泌素水平, 促进胃液分泌、胃肠蠕动以及胃蛋白酶的合成, 提高胃部恢复能力, 防止新病灶发生。

CA72-4 是一种肿瘤相关糖蛋白抗原, 1981 年由美国埃尔蒙顿研究所 Christopher 等研究人员用乳腺癌的肝转移细胞膜中某种成分成功使小鼠获得免疫后获得抗体 B72.3 识别^[16], 最常

用于作为卵巢癌症与肠胃癌症等腺细胞丰厚组织的肿瘤标志物^[17]。研究结果显示, 在所检测的腺癌患者中 80 % 以上的腺癌细胞膜上含有 CA72-4, 但无法从良性肿瘤与非上皮性恶性肿瘤中检测其存在。由此, CA72-4 抗原比在正常细胞中具有阳性表达的糖类抗原 (CA125, CA19-9 等) 更具特异性。CA72-4 的检测与 CEA (血清癌胚抗原) 在对肿瘤检测方面的作用互为补充^[18]; 本实验结果显示, 与对照组比较, 实验组患者 CA72-4 水平较低 ($P < 0.05$)。说明谷氨酰胺通过降低 CA72-4 水平, 使胃癌的复发率降低, 对胃癌诊断有指导意义。

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是一种促进肿瘤血管生成的因子, 参与核转录, 其活性在缺氧状态得到发挥, HIF-1 对基因的表达起到关键作用, 人体处于低氧时是其产生条件, 目前对其的发现及研究日益增加, HIF-1 是一种异源二聚体, 由 α 亚基和 β 亚基组成, 氧调节亚单位为 α 亚基, HIF-1 的活性由氧调节亚单位控制^[19]。VEGF 是为 HIF-1 α 靶基因之一, 有研究显示^[20], 肿瘤细胞的能量代谢、肿瘤转移和肿瘤血管生成与其靶基因有关。本实验结果显示, 实验组患者 HIF-1 α 水平与对照组相比较低 ($P < 0.05$)。说明谷氨酰胺通过降低 HIF-1 α 水平, 增强身体代谢功能, 降低肿瘤血管生成率, 预防局部肿瘤生长和转移。

本次研究发现对照组治疗有效率 71.43 %, 低于实验组治疗有效率 92.86 %, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明谷氨酰胺对胃大部切除术后患者疗效显著, 且具有无毒副作用的优点。对照组治疗复发率为 35.71 %, 高于实验组复发率 10.71 %, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明谷氨酰胺能有效降低胃大部切除术患者的疾病复发率。

综上所述, 本实验通过对胃大部切除患者血清胃泌素、CA72-4、HIF-1 α 及 VEGF-A 水平的观察, 证实了谷氨酰胺能有效提高胃大部切除术后临床疗效, 防止复发, 对临床有指导意义。

参 考 文 献(References)

- [1] Xie L, Su X, Zhang L, et al. FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547[J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19(9): 2572-2583
- [2] Zhang L, Wang X, Chen P. MiR-204 down regulates SIRT1 and reverts SIRT1-induced epithelial-mesenchymal transition, anoikis resistance and invasion in gastric cancer cells [J]. BMC cancer, 2013, 13 (1): 290
- [3] Cao W, Fan R, Wang L, et al. Expression and regulatory function of miRNA-34a in targeting survivin in gastric cancer cells[J]. Tumor Biology, 2013, 34(2): 963-971
- [4] Jeong S M, Xiao C, Finley L W S, et al. SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism [J]. Cancer cell, 2013, 23(4): 450-463
- [5] Eberlin L S, Tibshirani R J, Zhang J, et al. Molecular assessment of surgical-resection margins of gastric cancer by mass-spectrometric imaging [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(7): 2736-2741
- [6] Cao W, Yang W, Fan R, et al. miR-34a regulates cisplatin-induce gastric cancer cell death by modulating PI3K/AKT/survivin pathway[J]. Tumor Biology, 2014, 35(2): 1287-1295
- [7] Csibi A, Fendt S M, Li C, et al. The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4 [J]. Cell, 2013, 153(4): 840-854
- [8] Wang M, Gu H, Qian H, et al. miR-17-5p/20a are important markers for gastric cancer and murine double minute 2 participates in their functional regulation [J]. European Journal of Cancer, 2013, 49(8): 2010-2021
- [9] Liu Y P, Ling Y, Qi Q F, et al. The effects of ERCC1 expression levels on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents and survival in gastric cancer patients treated with oxaliplatin based adjuvant chemotherapy[J]. Oncology letters, 2013, 5(3): 935-942
- [10] Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, et al. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer[J]. Journal of surgical oncology, 2013, 107(5): 517-522
- [11] Marano L, Porfidia R, Pezzella M, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study [J]. Annals of surgical oncology, 2013, 20(12): 3912-3918
- [12] Yang Q, Wang B, Gao W, et al. SIRT1 is downregulated in gastric cancer and leads to G1-phase arrest via NF- κ B/Cyclin D1 signaling [J]. Molecular cancer research, 2013, 11(12): 1497-1507
- [13] Yoon C, Park D J, Schmidt B, et al. CD44 expression denotes a sub-population of gastric cancer cells in which Hedgehog signaling promotes chemotherapy resistance [J]. Clinical Cancer Research, 2014, 20(15): 3974-3988
- [14] Abbassi-Ghadi N, Kumar S, Huang J, et al. Metabolomic profiling of oesophago-gastric cancer: a systematic review[J]. European journal of cancer, 2013, 49(17): 3625-3637
- [15] Gavine P R, Ren Y, Han L, et al. Volitinib, a potent and highly selective c-Met inhibitor, effectively blocks c-Met signaling and growth in c-MET amplified gastric cancer patient-derived tumor xenograft models[J]. Molecular oncology, 2015, 9(1): 323-333
- [16] Wang L, Zhou B B, Yu K, et al. Novel antitumor agent, trilaunary Keggin-type tungstobismuthate, inhibits proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Inorganic chemistry, 2013, 52(9): 5119-5127
- [17] Zhang L L, Liu J, Lei S, et al. PTEN inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression [J]. Cellular signalling, 2014, 26(5): 1011-1020
- [18] Wang L, Li P F, Geng M, et al. Correlation between chemosensitivity to anticancer drugs and telomerase reverse transcriptase mRNA expression in gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1): 33-39
- [19] Li J, Davies B R, Han S, et al. The AKT inhibitor AZD5363 is selectively active in PI3KCA mutant gastric cancer, and sensitizes a patient-derived gastric cancer xenograft model with PTEN loss to Taxotere[J]. J Transl Med, 2013, 11(1): 271
- [20] Tang X, Li J, Yu B, et al. Osteopontin splice variants differentially exert clinicopathological features and biological functions in gastric cancer[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(1): 55-66

(上接第 161 页)

- [14] Khatri P, Yeatts S D, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(6): 567-574
- [15] Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein R A. Acute stroke intervention: a systematic review[J]. Jama, 2015, 313(14): 1451-1462
- [16] Chu H X, Kim H A, Lee S, et al. Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2014, 34(3): 450-459
- [17] Ko J K, Cha S H, Choi C H. Sphenoid ridge meningioma presenting as acute cerebral infarction[J]. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2014, 55(2): 99-102
- [18] Okazaki T, Yamamoto Y, Yoda K, et al. The ratio of D-dimer to brain natriuretic peptide may help to differentiate between cerebral infarction with and without acute aortic dissection [J]. Journal of the neurological sciences, 2014, 340(1): 133-138
- [19] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of re-canalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis [J]. International Journal of Neuroscience, 2014, 124(3): 199-203
- [20] Wijdicks E F M, Sheth K N, Carter B S, et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45 (4): 1222-1238