

Glutamine 與化學治療副作用之預防

光田綜合醫院藥劑部藥師 朱育瑩、陳西蕙

摘要

Glutamine 是人體內含量最豐富的胺基酸，但當身體出現代謝異常、創傷或手術時，glutamine 容易被消耗殆盡，因此臨床上往往需額外補充，以防止發生較差的預後。當化學治療引起的口腔黏膜炎及周邊神經病變，而造成病人不適而影響其生活品質時，可能需降低化學治療藥品的劑量，導致療程延遲或治療中斷，此時可考慮補充 glutamine 來預防或改善。

關鍵字：麩氨酸、口腔黏膜炎、周邊神經病變、glutamine、mucositis、peripheral neuropathy

壹、前言

麩氨酸 (Glutamine; GLN) 是人體內含量最豐富的非必需胺基酸之一¹，亦是腸粘膜以及T-淋巴球及巨噬細胞增殖所需的重要營養素。當發生重大疾病如癌症、創傷及手術時，glutamine 會快速地被消耗殆盡。依據美國靜脈暨腸道營養醫學會 (The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N) 及歐洲臨床營養暨代謝學會 (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, E.S.P.E.N) 建議，造血幹細胞移植的癌症患者應接受靜脈補充 glutamine，使得接受化學或放射線治療而被破壞的黏膜可獲得保護^{2,3}，以改善因治療引起的副作用。

貳、Glutamine 生理作用與臨床用途

Glutamine 是血液中含有最多的胺基酸，也是蛋白質組成中重要的非必需胺基酸，主要是在骨骼肌生合成及儲存，經由小

腸、肝臟和腎臟代謝²。Glutamine 扮演的角色為：1.體內快速分化細胞如腸胃道黏膜、腸內細胞及免疫細胞 (淋巴球、巨噬細胞) 的重要原料；2.幫助肝臟中糖質新生作用，RNA、DNA 及蛋白質的合成；3.腎臟中的主要產氨作用；4.幫助調節體內酸鹼平衡；5.體內氮的提供者及6.抗氧化物 glutathione 之合成前驅物⁴。

在一般健康人體內可自行製造足夠的 glutamine，而不需額外由食物或是其他途徑補充；但當有身體代謝異常、創傷及手術時，glutamine 會被消耗殆盡，當血漿或組織中 glutamine 的濃度較低時，可能造成較差的臨床預後，因此對於癌症、手術、燒燙傷、移植和急性胰臟炎患者，補充外源性 glutamine 是有幫助的²。一般投與 glutamine 方式可由口服、管灌及週邊靜脈輸注等，因 glutamine 在水溶液中的安定性不佳，故多以穩定態的二肽如 alanyl- glutamine 或是 glycyl-glutamine 作為製劑⁵。

參、化學治療之副作用⁶

全身性的化學治療除了殺死快速生長的細胞，體內某些正常的組織細胞也會被傷害，而影響到這些細胞生理功能，進而造成副作用的產生。最可能被影響到的細胞包括有骨髓造血細胞、消化道的表皮黏膜細胞、生殖系統的細胞、以及毛囊細胞；甚至可能傷害到心臟、腎臟、膀胱、肺及神經系統等。接受一般劑量化學治療的患者身上，大約有40%發生口腔黏膜炎 (oral mucositis) 的機率，而在惡性血液疾病的患者則有60-70%的機會發生，但是目前鮮少有討論預防及治療口腔黏膜炎的研究。化學治療藥品可能造成神經系統的毒性，導致的病症以周邊神經病變 (peripheral neuropathy) 居多，而停用致病藥物是最有效之改善方法，臨床上曾使用三環抗憂鬱劑和抗痙攣藥來緩解，但是這類藥品可能因其副作用而導致療效受到限制。

肆、Glutamine 與化學治療引起之副作用

在各種的惡性腫瘤住院的癌症患者中，有40-80%的患者發生營養失調，可能降低手術或化療藥治療的效果及生活品質，增加因化學治療引起的毒性和死亡率⁷。因 glutamine 是免疫細胞分化的重要來源，可刺激宿主的免疫系統，進而減緩腫瘤的生長，並應用於緩解化學治療引起的副作用。

以下將探討 glutamine 應用於化學治療引起的口腔黏膜炎和周邊神經病變。

一、口腔黏膜炎

口腔黏膜炎是密集化學治療與放射治療後常見的副作用之一，化學治療以傳統的細胞毒藥品 (bleomycin、cytarabine、doxorubicin、高劑量 etoposide、

5-fluorouracil、methotrexate) 造成的黏膜炎最為常見，除此之外，標靶藥中像是酪胺酸激酶抑制劑 sunitinib、sorafenib，及其他作用於表皮生長因子接受器的藥物 cetuximab、erlotinib，分別有30-40%及10-20%的發生率⁸。口腔黏膜炎可能產生口腔不適或疼痛，使得患者減少進食而造成營養不良，甚至發生潰爛或是口腔真菌感染而導致癌症治療延誤，延長住院時間和增加治療成本。Glutamine 是核苷酸合成的前驅物，能夠幫助上皮細胞分裂，會促進因化療或是放射線療法而受傷的粘膜炎修復，因此臨床上可用來預防化學治療引起的口腔黏膜炎⁹。

從2013年 Worthington¹⁰等人以統合分析方法 (meta-analysis) 討論預防化療患者發生口腔黏膜炎的不同方式，其中收錄10個臨床試驗 (N = 433)，比較口服 glutamine 與安慰劑預防口腔粘膜炎的效果，發現沒有證據顯示口服補充 glutamine 對於預防黏膜炎有好處 (RR = 0.78, 95% CI :0.57 to 1.08, P = 0.13)；另外分析3個總共包含93位患者的臨床試驗發現，靜脈補充 glutamine 可降低75%發生重度粘膜炎的機率 (RR = 0.25, 95% CI 0.10 to 0.62, P = 0.002)。美國國家癌症資訊網 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指出，接受高劑量之化學治療並進行造血幹細胞移植時，可服用 palifermin 以減少細胞毒性療法造成口腔黏膜傷害⁸，但是台灣目前並沒有 palifermin 可供臨床上使用，可考慮改用靜脈補充 glutamine。

二、周邊神經病變

施打化療藥品引起的周圍神經病變稱為 chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)。化療藥品紫杉烷類

taxanes (paclitaxel、docetaxel) 和長春花生物鹼類 vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine) 等藥品，會破壞微管造成神經病變；另外鉑類似物 platinum compounds (cisplatin, oxaliplatin, carboplatin) 會直接產生毒性作用破壞神經細胞¹¹。這些藥品破壞周邊神經軸突的代謝，使得感覺和運動神經元受到損害。患者感覺症狀包括麻木、刺痛、灼熱、疼痛、振動感覺喪失、皮膚感覺減退、反射減弱…等，這些症狀通常開始在腳趾和手指，產生如步態障礙、平衡障礙或精細運動技能困難執行…等等。當發生 CIPN 副作用時，可能使得化療藥品的劑量需降低甚至停藥，導致治療療程拖延或中斷，使得癌症病症無法獲得良好的控制。

雖然 glutamine 扮演神經保護劑的作用機轉仍未很明確，但可從動物試驗中發現 glutamine 能夠正調節 (up-regulate) 神經生長因子，針對發生周邊神經病變的神經，可增加其神經生長因子的濃度，進而改善臨床不適症狀¹²。另一可能的假說是 glutamine 可以改善大腦皮質對於疼痛的感受度，因 glutamine 如同 glutamate and γ -aminobutyric acid (GABA) 等興奮型神經傳導物質的前驅物，經由 glutamate synthetase 轉化為 glutamate 後，星型膠狀細胞 (astrocytes) 吸收再釋放致神經突觸，如此一來可增加神經細胞的能量所需，來減少化療藥品引起的周圍神經病變。2008年 Amara S. 探討口服 glutamine 用於改善 CIPN 的療效¹³，發現相較於對照組，因使用高劑量 palitaxol 引起的 CIPN，glutamine 可顯著改善中度至重度手指與腳趾的麻木感。86位大腸結腸癌患者利用口服 glutamine 預防 oxaliplatin 造成的 CIPN，使得因副作用需調降 oxaliplatin 治療劑量的可能性下降，而增加對化學治療

的反應性；但口服 glutamine 無論在高劑量 palitaxol 或 oxaliplatin 所引起的 CIPN，於改善神經傳導上都無顯著效果。

伍、Glutamine 的安全性

一般認為補充 Glutamine 是安全的，但於2013年於新英格蘭醫學雜誌 (NEJM) 發表的隨機分派試驗研究指出¹⁴，於加拿大、美國和歐洲等地的加護病房中，1223位多重器官衰竭並使用呼吸器的重症病人，於進入加護病房的24小時內，隨機分配投與 glutamine、抗氧化劑或安慰劑，發現接受 glutamine 的患者相較於未接受者，有增加28天死亡率的趨勢 (RR: 1.28, 95% CI: 1.00 to 1.64, $P = 0.05$)，但未達統計學上顯著 ($p < 0.044$)；接受 glutamine 的患者相較於未接受者，則有顯著增加住院死亡率和六個月死亡率。

患者若有嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率小於每分鐘25毫升)、嚴重肝功能不全、嚴重代謝性酸血症時，則不建議給予補充 glutamine，以免產生毒性，特別是由周邊靜脈輸注補充，可能會增加氨由腎臟釋放到全身血液循環中，於腦部氨濃度增加會惡化肝腦病變；另外 glutamine 有可能會增加發生癲癇的危險性，因為它在體內會分解成 glutamate，造成神經細胞的興奮¹⁵。

陸、結論

雖然 A.S.P.E.N 和 E.S.P.E.N 等歐美學會推薦補充 glutamine 於重症患者，做為造血幹細胞移植的癌症患者，保護因化學治療或是放射線治療被破壞的黏膜。文獻指出補充 glutamine 可減緩因化學治療引起的口腔黏膜炎和周邊神經病變，所帶給病人口腔黏膜破損、疼痛感，及手腳感覺麻木、灼熱、刺痛

感等副作用，若能改善化學治療引起的副作用，應可減少療程拖延或治療中斷的發生，以增加病人治療順從性，繼而提昇病人的生活品質。但對於癌症患者補充 glutamine 安全性，仍需要更多研究來證實。

參考資料：

1. Wernerman J: Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutrition*. 2008; 138: 2040S-2044S
2. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M: A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract*. 2011 Aug; 26(4):479-94.
3. F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009, Volume 28, Issue 4, Pages 445-454.
4. Paul R. Schloerb: Immune-Enhancing Diets: Products, Components, and Their rationales. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2001,25(2), s3-s7.
5. Roth E: Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr*. 2008; 138(10) 2025S-2031S.
6. David S. Fischer, M. Tish, Menry J, et al: The cancer chemotherapy handbook, 6th ed, 2003:479-511.
7. Aminah Jatoi, Charles L Loprinzi: The role of parenteral and enteral/oral nutritional support in patients with cancer. *UPTODATE*; Mar 2013.
8. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al: Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 66:62.
9. Robert S, Jean-Francois B, Joseph A: Oral toxicity associated with chemotherapy. *UPTODATE*; Mar 2013.
10. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al.: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment; *The Cochrane Library* 2013, Issue 2.
11. Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G: Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med*. 2012 Jan;70(1):18-25.
12. Visovsky C, Collins M, Abbott L, et al: Putting evidence into practice:evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs*.2007 Dec;11(6):901-13.
13. Amara S: Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2008 Oct; 42(10):1481-5.
14. Daren Heyland, John Muscedere, Paul E. Wischmeyer, et al: A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
15. Holecek M: Side Effects of Long-term Glutamine Supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2012 Sep 18.

Glutamine Prevent the Side Effects Associated with Chemotherapy

Yu-ying Chu, Hsi-hui Chen

Department of Pharmacy, Kuang-Tien General Hospital

Abstract

Glutamine is the most abundant amino acid in the human body. Supplementation with glutamine is used during certain catabolic states, including critical illness or major surgery. The side effects associated with chemotherapy may cause discomfort of the patients and reduce the quality of life. Due to the clinically side effects would reduce the therapeutic dose, extend or interrupt the treatment time. Glutamine may prevent or improve the side effects of chemotherapy-induced mucositis and peripheral neuropathy and then enhance the compliance of patients receiving chemotherapy.