

# 運用實證探討口服麩醯胺對癌症病人接受化學治療引起的周邊神經病變之成效

孫婉娜<sup>1</sup> 蘇靖幃<sup>2</sup> 申子蘋<sup>3</sup> 許心恬<sup>4\*</sup>

## 摘要

**背景** 化學治療造成周邊神經病變 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)，嚴重時須減少或停止化療藥物劑量及療程。針對CIPN治療方式無明確指引，口服麩醯胺 (glutamine) 為方法之一，但價格高且成效及劑量不明確。

**目的** 確認口服 glutamine 在 CIPN 成效。

**方法** 依據 PICO (population-intervention-comparison-outcome) 的方式來詮釋問題，P 為接受化療癌症病人；I 為麩醯胺、左旋麩胺酸；C 為一般照護；O 為緩解、減少或改善 CIPN，於華藝、Cochrane、CINAHL、PubMed 資料庫檢索，藉實證手法評析三篇隨機分派臨床實驗及兩篇類實驗性研究設計，並進行成果測量統合分析。

**結果** 有四篇研究劑量為 30 克/天，使用時間點為化療開始時或化療後 24 小時內，時間最短為四天，最長則連續一至兩個月。glutamine 組與對照組在疼痛發生 risk ratio = 0.26 (95% CI [0.09, 0.70], Z = 2.65, p = .008)，顯示 glutamine 組較對照組少發生疼痛且達顯著差異，而 CIPN 嚴重度等級、麻木感及肌肉無力在兩組則無明顯差異。從經濟效益來看，病人使用 glutamine 一天需額外負擔五百元費用，花費高。

**結論/實務應用** 由於樣本數小，結果呈現疼痛有改善，但費用增加及風險危害未顯著降低，故不主動建議化療病人為預防或改善 CIPN 症狀而使用口服 glutamine。

**關鍵詞：** 麩醯胺、化學治療造成周邊神經病變、實證評價。

## 前言

隨醫療科技進步治療方式日新月異，現今癌症治療方式以化學治療最常見，雖延長癌症病患生命，但也為病人帶來不少副作用。化療藥物所引起的周邊神經病變，稱化學治療引起的周邊神經病變 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN；徐、呂、陳、簡，2015)。CIPN 發生的原因機轉眾說紛紜，臨床上對 CIPN 預防或治療仍無一致的具體成效。麩胺酸 (glutamine) 可幫助合成 DNA、RNA、活化淋巴及纖維細胞、神經傳導物質 (Strasser et al., 2008)。Vahdat 等人於 2001 年研究指出使用 glutamine 能減少化療

藥物造成的周邊神經病變，之後 glutamine 於化療病人的介入措施不斷被發展。但目前台灣 glutamine 價格昂貴，其成效、劑量及使用期間卻無明確指引。因此，本文透過 PICO (population-intervention-comparison-outcome) 聚焦問題並進行文獻搜尋、評讀，整合相關實證結果，以提供醫療團隊針對化療癌症病人是否建議使用口服 glutamine 來預防或減輕 CIPN 之參考。

## 臨床困境摘要

吳太太，58 歲，因右側乳房摸到硬塊至醫院進行檢查，發現右側乳房腫瘤，經改良根治性乳房切除手術後確定分期為 T3N1M0, Stage IIIA，其後開始

接受刊載：106 年 11 月 21 日

[https://doi.org/10.6224/JN.201802\\_65\(1\).09](https://doi.org/10.6224/JN.201802_65(1).09)

<sup>1</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院護理部護理師 <sup>2</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院護理部專科護理師 <sup>3</sup> 高雄醫學大學護理學系研究生

<sup>4</sup> 高雄醫學大學護理學系副教授兼高雄醫學大學附設醫院護理部副主任

\* 通訊作者地址：許心恬 80708 高雄市三民區十全一路 100 號 電話：(0) 3121101-2630；E-mail：hthsu@kmu.edu.tw

進行手術後輔助化學治療，使用paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> regimen (284 mg paclitaxel) 三週一次，共四次療程。近日聽隔壁床乳癌病友分享在第三次療程時，開始主訴手腳末梢常有麻木、刺痛感覺，排除其他藥物造成可能性，懷疑為Paclitaxel導致神經病變，她說營養師建議口服韋醯胺可以預防或改善周邊神經病變症狀，但價格昂貴480 g約台幣7,800元，於是詢問護理人員：「這麼貴的東西能夠幫助預防或減輕周邊神經病變的症狀嗎？」。本文依據實證護理(evidence based nursing) 3A (ask, acquire, appraise) 原則，提出一個臨床可以實證回答的問題(asking)，依據PICO的方式來詮釋問題，其中PICO分別含意為：P：patient or population、I：proposed intervention of interest、C：comparison及O：outcome。爾後尋找文獻證據(acquiring)及嚴格評析文獻(appraising)，針對問題依照文獻證據提出臨床照護指引之建議。

## 文獻查證

### (一) CIPN致病機轉

臨床上化學治療藥物造成的副作用之一為神經系統毒性，因中樞神經系統有血腦障壁保護，化療藥物毒性物質不易侵入，相對周邊神經卻沒有保護障壁，更容易導致周邊神經病變(郭、許，2015)。CIPN發生原因機轉不明，可能機轉包括：(1)神經毒性物質易累積在周邊神經系統之感覺神經元細胞體背根神經節，長期浸潤於毒性化合物，易造成神經細胞體損傷(郭、許，2015)；(2)末梢神經含較多神經蛋白，易累積神經毒性；(3)神經纖維束缺乏淋巴循環，無法有效排毒；(4)神經毒性藥物破壞微小管排列結構，造成微管蛋白功能異常，影響遠端軸突的養分供給(Brami, Bao, & Deng, 2016)。

### (二) 引起CIPN之藥物

周邊神經病變好發時機取決於藥物種類、治療劑量累積及時間長短。臨床常見化學治療藥物種類及發生率，如下：(1)鉑類衍生化合物：cisplatin (30–40%)、oxaliplatin (65–98%)；(2)紫杉醇類：paclitaxel (70%)、docetaxel (>50%)；(3)長春花生物鹼類：vincristin (30–40%)；(4)免疫抑制劑：thalidomide (25–75%)；(5)蛋白酶體抑制劑：bortezomib (16–64%；郭、許，2015；Brami et al., 2016)。累積治療劑量愈高、治療時間越長、且有糖尿病、後天免疫缺乏症候群、酒精中毒神經病變、以及維他命B<sub>12</sub>缺乏症等更增加周邊神經病變機率(Mayans & Mayans, 2015；Schloss et al., 2013)。

### (三) CIPN症狀

周邊神經具有感覺、運動、自主之傳導功能(郭、許，2015)，結構上可分有髓鞘的大神經纖維及無髓鞘的小神經纖維兩種(Schloss et al., 2013)。大纖維主司運動神經、觸覺、本體感覺及震動覺，小纖維則負責自主神經、痛覺及溫度，臨床上不同化學治療藥物會依破壞的神經纖維種類及功能，而出現不同症狀(徐等，2015；郭、許，2015)。

感覺神經異常症狀包含手指和腳趾麻木、疼痛、燒灼感、反射過強或消失，本體感覺、震動感、觸覺、辨識鈍及尖銳感覺減弱或消失；運動神經異常會使日常活動功能受限包括難以完成精細動作如扣釦子、寫字、行走無力、步態不穩、平衡失調；自主神經異常症有：便秘、尿儲留、性交障礙、血壓改變(Visovsky, Collins, Abbott, Aschenbrenner, & Hart, 2007)。CIPN症狀分布大多以末梢、雙側且對稱的肢體開始產生病變，會感覺手腳像穿戴一層手套及棉襪，難以分辨手上物品質地，此為手套-長襪(glove-stocking distribution)表現(郭、許，2015)。以神經長度來說，神經長度越長者容易累積化學藥物神經毒性，因下肢神經纖維較長，導致下肢末梢肢體更早出現症狀(郭、許，2015)。

### (四) glutamin功效

glutamine為正常人體非必需胺基酸，可自行合成或由食物中攝取，但在生病之下所需的glutamine遠超過平常，特別在CIPN的病人需額外補充，故臨床常用glutamine在CIPN、傷口癒合不佳、腸道發炎或不良、大面積燒燙傷、重大手術、骨髓移植、免疫不全等病人身上(Gabr, Salem, Samy, Tmam, & Ali, 2016)。glutamine主要來合成DNA和RNA，及體內興奮性及抑制性神經傳遞物質原料，於人體的免疫細胞、腸道細胞、肌肉纖維細胞中擔任重要角色，當其循環異常時，則會導致神經系統疾病(Liang, Carlson, & Coulter, 2006)。

### (五) glutamin對CIPN之相關研究

針對化療病人使用glutamine時機及劑量，Amara (2008)於1990–2008年進行系統性文獻回顧，針對化療病人使用口服glutamine是否能預防CIPN進行探討，結果發現化療前1–2週或接受化療後24小時內，可給予口服韋醯胺一天2–3次，每次10–15克持續至少7天，能在感覺異常、神經反射及傳導上達到預防效果且達統計顯著差異。Visovsky等人(2007)研究指出，針對化療引起的周邊神經病變，可服用口

服麩醯胺酸來改善神經病變之症狀，以12位乳癌婦女接受paclitaxel治療後24小時內，連續四天給予10克glutamine，結果發現僅有8%出現神經病變症狀。依上述文獻歸納，平均每天約需20–45克glutamine，才可能具有顯著療效。

藉由PICO來聚焦問題，P為「接受化療的癌症病人」，I為「口服麩醯胺」，C為「一般照護」，O為「緩解或改善CIPN」，其臨床問題為「使用口服麩醯胺是否能預防或改善癌症病人接受化學治療所引起的周邊神經病變？」。

## 方 法

藉由PICO聚焦問題後，進入實證護理(evidence based nursing)第二步驟搜尋最有用關鍵字。針對Airiti Library華藝、Cochrane Library、CINAHL、PubMed等資料庫進行檢索，運用系統性文獻搜尋方式，尋找文獻證據，所搜尋設定的年限為2012至2017年，搜尋日期為2017年4月20日–6月1日。

根據PICO問題，選擇合適的中、英文關鍵字檢索詞彙。P為癌症病人、化療，關鍵字為cancer patient、chemotherapy；I為麩醯胺、左旋麩醯胺，關鍵字為glutamine\*、L-glutamine和glutamic acid；C為一般照護，關鍵字為usual care；O為緩解、減少、或改善化療引起周邊神經病變、周邊神經毒性、周邊神經病變，關鍵字選用包含chemotherapy induced peripheral neuropathy、toxic peripheral neuropathy、peripheral neuropathy、alleviate\* CIPN、reduce\* CIPN、improve\* CIPN、prevent\* CIPN等。除了鍵入個別檢索詞彙來搜尋資料，也利用布林邏輯、切截檢索、限制檢索功能來找合適的文獻資料。

本研究評估與彙整研究文獻之納入標準：(一)語言以英文及中文為主；(二)研究對象為年滿18歲以上之癌症患者接受過化學治療；(三)文獻型態以統合分析(meta-analysis)、系統性文獻(systematic review)、隨機分派臨床實驗(randomized controlled trial, RCT)、類實驗性研究(quasi-experimental design)；(四)介入措施為glutamine；(五)主要成效指標包含CIPN嚴重性等級、麻木感、肌肉無力、疼痛。排除條件：(一)無全文；(二)非針對glutamine討論，如：複合配方、中藥等；(三)族群不符合者，如：基因學、賀爾蒙等；(四)針劑glutamine。文獻搜尋過程依Preferred Reporting Items for Systematic Reviews

and Meta-Analyses (PRISMA)建議步驟進行檢索及呈現(Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & The PRISMA Group, 2009)，詳見圖一。

本小組成員進行初步評析，符合條件之文獻共計五篇，進行評析文獻(appraising)，運用Oxford Centre (n.d.)發展出Critical Appraisal Skills Programs (CASP)文獻品質等級依據進行嚴格評讀，並根據2011年Oxford Centre發展出Centre for Evidence-Based Medicine based (CEBM)證據等級標準，訂定指引內容的建議證據程度(OCEBM Levels of Evidence Working Group, n.d.)。五篇文獻精要詳見表一。

## 結 果

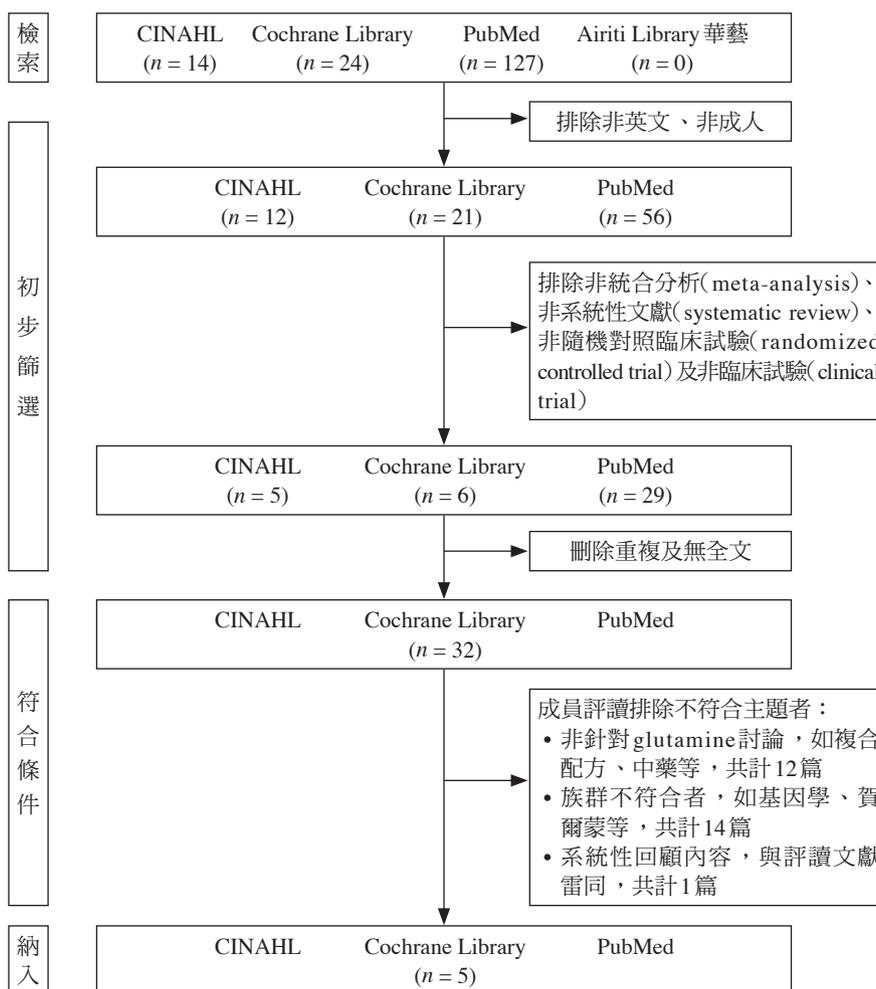
本小組成員以臨床有效性／可靠度(validity/reliability)、重要性／影響(importance/impact)、實踐性／應用性(practice/applicability)三項做為整體分析。

### 一、有效性／可靠度 (validity/reliability)

五篇文獻當中，有三篇RCT研究，兩篇類實驗性研究。此三篇RCT研究中，Loven等人(2009)及Strasser等人(2008)這兩篇採雙盲及安慰劑研究設計，實證等級為Level II，文中說明流失率及流失原因，並詳述實驗組服用glutamine時間、劑量及療程；但僅有Loven等學者(2009)之研究有說明化療藥物之劑量。另一篇Wang等人(2007)雖為RCT研究，實證等級為Level II，在研究設計無盲化及安慰劑使用；文中詳述實驗組服用glutamine時間、劑量及療程，但無說明兩組化療藥物劑量及療程是否相同；此研究並考量其他因素，表示在接受化療期間不可額外補充鈣、鎂離子，以間接改善CIPN症狀。在Vahdat等人(2001)及Stubblefield等人(2005)兩篇類實驗性研究，實證等級為Level III，對於化療劑量、療程、服用glutamine時間、劑量有清楚說明，但無隨機分配及盲化，且實驗對照兩組個案數落差過大，加上兩組非同時收案，可能增加研究干擾情形。

### 二、重要性／影響 (importance/impact)

五篇文獻中，Strasser等人(2008)及Loven等人(2009)兩篇Level II採雙盲及安慰劑設計之結果發現，於神經毒性病變發生率兩組無顯著差異，但G組(glutamine)在疼痛發生率則較P(placebo)組低，具顯著差異( $p = .011$ ; Loven et al., 2009)。Strasser等



圖一 Glutamine 於 CIPN (chemotherapy-induced peripheral neuropathy) 成效之文獻檢索流程圖

人(2008)研究發現，G組較P組發展至第三級神經毒性不良事件( $p = .048$ )、第二級功能狀態退化( $p = .052$ )、第二級感覺神經病變( $p = .048$ )及第二級噁心感( $p = .045$ )高，顯示G組無法減低CIPN症狀；而Loven等人(2009)研究中發現感覺神經症狀中，G組於針刺感、麻木、疼痛、肌肉無力發生率較低，但無顯著差異。另一篇Wang等人(2007)之Level II研究在無盲化下比較glutamine組與對照組在第二、四、六化療療程測量CIPN嚴重性等級，在第四個化療療程，G組發生神經病變雖然低於對照組但無顯著差異( $p = .05$ )，但第二( $p = .04$ )及第六個( $p = .04$ )化療療程，則G組發生神經病變比例較對照組明顯低；而G組在急性短暫(冷)周邊神經的過度興奮有明顯較對照組降低( $p = .03$ )，但在電學檢查結果兩組並無統計上差異( $p = .68$ )。

兩篇Level III研究當中施打高劑量paclitaxel，故較其他接受化學治療病人易產生CIPN症狀，研究結果發現G組在手指( $p = .06$ )及腳趾麻木( $p = .004$ )發生率較對照組少(Stubblefield et al., 2005)；反觀Vahdat等人(2001)研究結果發現，G組在手腳感覺遲鈍( $p = .04$ )、麻木( $p = .016$ )、腳趾反射( $p = .04$ )及活動無力( $p = .04$ )等發生率較對照組低，具顯著差異(Vahdat et al., 2001)。相對Stubblefield等人(2005)研究顯示G組於肌肉無力( $p = .02$ )及震動感( $p = .04$ )發生率較對照組低；但在下肢反射當中兩篇研究結果均發現兩組無顯著差異( $p = .28$ ; Stubblefield et al., 2005; Vahdat et al., 2001)。

將成果測量結果分類成CIPN嚴重性等級、麻木感、肌肉無力及疼痛四大項，並以Review Manager 5.3軟體(The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)

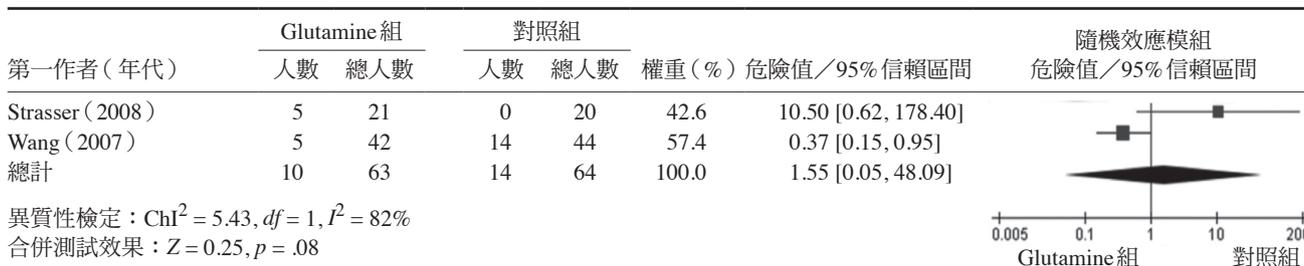
表一  
五篇 glutamine 於 CIPN 成效之文獻摘要

第一作者 (年代)	國家	研究目的	研究對象	研究設計/方法	工具	介入方法	研究結果	研究等級
Loven (2009)	以色列	透過徵象及症狀、電生理診斷資料蒐集,探討 glutamine 是否能保護 paclitaxel 所造成的周邊神經病變。	原 67 人, 流失率: 35%, 共計 43 位卵巢癌病人進入分析(實驗組: 23 人; 安慰劑組: 20 人)。	1. RCT、前瞻性實驗設計。 2. 採隨機分配、雙盲、對照組為安慰劑組。	1. Daniec Keypoint or Nicolet Voyager electromyograph (EMG)。 2. 問卷調查: 針刺感、麻木、疼痛、肌肉無力等。 3. 串聯電反應診斷。	1. glutamine 500mg tid/AC/PC (total 1.5 g/day)。2. 維持六個週期化療, 直到結束三週後。	1. EMG 測試, 結果顯示兩組產生神經毒性病變比率無顯著差異。2. 在神經毒性的發生率只有疼痛感上 G 組較 P 組不疼痛, 達顯著差異 ( $p = .011$ )。3. 在神經症狀分布及嚴重程度結果顯示 G 組發生針刺感、麻木、疼痛、肌肉無力人數均低於 P 組, 但無顯著差異。	Level II
Strasser (2008)	瑞士	探討接受 paclitaxel 治療之癌症病人使用口服 glutamine 是否能預防化療引起的相關味覺改變。	原 52 人, 流失率: 21%, 共計 41 位第一次化療之門診及住院病人(實驗組: 21 人; 安慰劑組: 20 人)。	1. RCT、前瞻性實驗設計。 2. 採隨機分配、雙盲、對照組為安慰劑組。	1. 味覺檢測 (visual analogue scale, VAS)。 2. 各體味覺認知。 3. 身體檢查、口腔檢查、神經病變篩檢、體重檢測。 4. 不良事件報告 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)。	1. 接受 paclitaxel 化療第一天開始, 使用 glutamine 或麥芽糖糊精作為安慰劑。2. glutamine bid-tid 共 30 g/day, 持續至少兩個月上 (total 30 g/day)。	1. 神經毒性不良事件 G 組發展至第三級 ( $p = .048$ )。2. 在日常體能狀態 G 組有 11 人發展至第二級 ( $p = .052$ )。3. 感覺神經病變 G 組有 5 人發展至第二級 ( $p = .048$ )、噁心感 G 組有 7 人發展至第二級 ( $p = .045$ )。以上顯示 G 組無法改善 CIPN 症狀。4. 雖無顯著差異但肌肉疼痛在 G 組有 1 人產生, P 組則有 4 人產生。	Level II
Wang (2007)	台灣	探討針對使用 oxaliplatin 的結腸癌病人使用口服 glutamine 是否能預防化療引起的周邊神經病變。	共計 86 位結腸癌病人(實驗組: 42 人; 對照組: 44 人)。	1. RCT、實驗性研究。 2. 在單一機構採隨機分配、無盲化, 無安慰劑組。	1. CTCAE。 2. 神經學檢查。 3. 電學檢查包含。 4. Activities of Daily Living (ADL)。	注射 oxaliplatin 當天起, 每兩週開始 glutamine 15g bid (total 30 g/day) 連續七天。	1. 在第二個療程中, 病人在第 1、2 級感覺神經病變 G 組明顯比對照組來的低 ( $p = .04$ )。2. 第四個療程後, 第 3、4 級的感覺神經病變 G 組低於對照組 ( $p = .05$ )。3. 第六個療程後, 第 3、4 級的感覺神經病變 G 組低於對照組 ( $p = .04$ )。4. G 組相較於對照組對於急性短暫(冷)周邊神經的過度興奮有明顯的降低 ( $p = .03$ )。5. 電學檢查結果兩組並無統計上差異 ( $p = .68$ )。6. 日常生活活動障礙方面, G 組顯著少於對照組 ( $p = .02$ )。	Level II
Stubblefield (2005)	美國	探討在使用高劑量 paclitaxel 病人給予 glutamine 是否可作為預防周邊神經病變。	共計 46 位乳癌第四期病人(實驗組: 29 人; 對照組: 17 人)。	1. 類實驗性研究。 2. 非隨機分配、無盲化, 無安慰劑組。	1. 症狀評估。 2. 徵候評估。 3. 神經肌肉電位	在 paclitaxel 結束後 24 小時開始給 glutamine 口服 10g tid 連續四天 (total 30 g/day)	1. 症狀評估: G 組相較於對照組在手指麻木皆較少發生 ( $p = .06$ ); 腳趾麻木較少發生 ( $p = .004$ )。2. 徵候評估: G 組相較於對照組明顯較少出現肌肉無力徵候 ( $p = .02$ ); 震動感在 G 組也顯著減少 ( $p = .04$ ); 下肢的反射 G 組和對照組兩者反射皆一致 ( $p = .28$ )	Level III
Vahdat (2001)	美國	探討 glutamine 對於高劑量 paclitaxel 治療後周邊神經病變減少的可能性。	共計 45 位乳癌第四期病人(實驗組: 12 人; 對照組: 33 人)。	1. 類實驗性研究。 2. 非隨機分配、無盲化, 無安慰劑組。	1. 神經電氣神經活動。 2. 神經學檢查。 3. 相關病史。 4. 活動功能。 5. 四肢反射、振動感、針刺感、本體感覺。 6. 步態、運動無力及 ADL。	在給予 paclitaxel 結束後 24 小時內, 開始給予 glutamine 10g tid 連續四天 (total 30 g/day)。	1. G 組在手腳感覺遲鈍 ( $p = .04$ )、麻木 ( $p = .016$ )、腳趾反射 ( $p = .04$ ) 及 ADL ( $p = .04$ ) 較對照組好, 達顯著差異。2. 兩組在皮膚感覺異常及腳趾反射上無顯著差異。	Level III

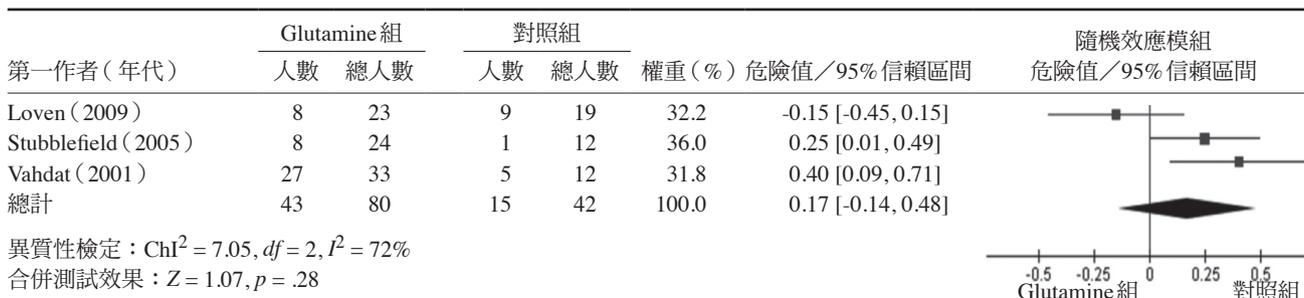
註: CIPN = chemotherapy-induced peripheral neuropathy; RCT = randomized controlled trial; G 組 = glutamine; P 組 = placebo 安慰劑組。

將五篇文獻進行統合分析(圖二)。兩篇有關CIPN的嚴重性等級,分析結果顯示G組與對照組risk ratio = 1.55, 95% CI [0.05, 48.09], Z = 0.25, p = .08(圖二-1); 三篇有關麻木感,分析結果顯示G組與對照組在麻木感risk ratio = 0.17, 95% CI [-0.14, 0.48], Z = 1.07, p = .28(圖二-2); 兩篇關於肌肉無力,分析結果顯示G組與對照組risk ratio = 0.56, 95% CI [0.14, 2.27], Z =

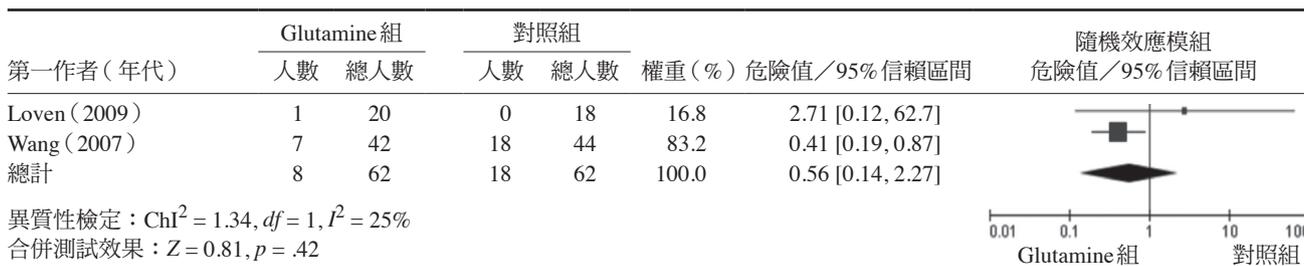
0.81, p = .42(圖二-3); 兩篇關於疼痛,分析結果顯示G組與對照組risk ratio = 0.26, 95% CI [0.09, 0.70], Z = 2.65, p = .008(圖二-4)。以上結果顯示glutamine較對照組明顯少疼痛情形發生(p = .008)但無法有效降低CIPN嚴重度等級(p = .82)、麻木感(p = .33)及肌肉無力發生情形(p = .93),三項均未達統計學上的顯著差。



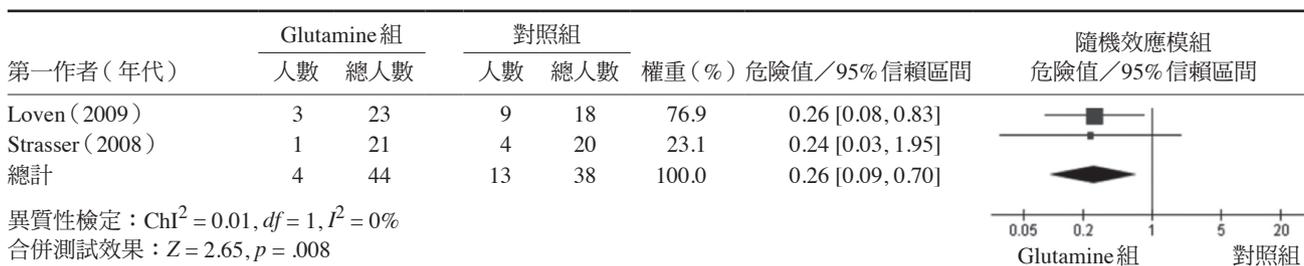
圖二-1 CIPN的嚴重度分級發生率統合分析圖



圖二-2 麻木感統合分析圖



圖二-3 肌肉無力統合分析圖



圖二-4 疼痛統合分析圖

■: 標準平均差; —: 信賴區間; ◆: 統合分析綜合效果量

圖二 Glutamine於CIPN(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)成效之分析

### 三、實踐性／應用性 (practice/applicability)

五篇文獻當中，僅有一篇 glutamine 劑量為 1.5 克／天 (Loven et al., 2009)，其餘四篇皆採一天 30 克的 glutamine (Stubblefield et al., 2005; Vahdat et al., 2001; Wang et al., 2007)，服用時間點為開始化療時或者化療後 24 小時開始服用，時間最短為四天，共六個化療週期使用 (Stubblefield et al., 2005; Vahdat et al., 2001)，最長則為連續服用一至兩個月 (Strasser et al., 2008)，有兩篇文獻僅提到一次使用天數未提到持續使用時間 (Loven et al., 2009)。

## 討 論

經上述發現，五篇文獻於研究設計及過程中，各有不同偏誤，其中兩篇實證等級為 Level II 研究設計較為完整，但流失率未納入結果統計分析；另一篇實證等級雖同為 Level II，但無隨機分配及盲化，降低研究嚴謹度。另兩篇類實驗性研究，實證等級為 Level III，雖研究結果顯示 glutamine 在 CIPN 族群有效，但考量兩組研究個案數有較大差異及收案時間不同時段等，可能導致結果偏差。因此臨床若需要使用 glutamine 預防或減低 CIPN 症狀，化療劑量、療程、服用 glutamine 時間、劑量及期間需陳述清楚、完整 RCT 研究設計、三盲、大樣本數及同時收案等，以確認其有效性及可靠性。

於成果效益評估，glutamine 僅在疼痛感上較對照組改善且達顯著差異。反之，感覺神經、麻木感及肌肉無力在兩組則無明顯差異。雖然兩篇實證等級 Level III 研究中，雖感覺神經症狀發生率 G 組較對照組減低且達顯著差異 (Stubblefield et al., 2005; Vahdat et al., 2001)，但經由文獻查證可了解化學治療造成的周邊神經病變，取決於藥物種類、治療劑量累積及時間長短 (郭、許，2015; Brami et al., 2016)，故推論兩篇研究因使用高劑量 paclitaxel 容易引起 CIPN 症狀，因此對於 glutamine 使用反應較為顯著。

從經濟效益來看，有四篇使用 glutamine 劑量為 30 克／天，時機在接受化療當天，持續使用約四日至一個月。假設病人接受化療期間搭配 glutamine 使用，一天需額外負擔五百元費用，整體花費相當高。

有關 glutamine 不良反應分析，其中分析一研究中特別提到使用 glutamine 組比較容易增加噁心、功能狀態改變及感覺神經異常機率 (Strasser et al., 2008)。過去文獻也提出注意事項，如 Amara (2008)

文中提到 glutamine 含有氨及谷氨酸可能會增加癲癇風險及減少抗癲癇藥物療效，影響乳果糖代謝能力使血中氨值增加，造成肝性腦病變機率提高。由五篇研究結果，推論口服 glutamine 在成果效益上與無使用者沒有太大差異，但花費高且風險危害卻可能增加，故不建議主動鼓勵化療病人為預防或改善 CIPN 症狀而使用 glutamine。本文也建議針對癲癇、肝腎功能不佳、味精 (麩胺酸鈉) 過敏、痛風或是高尿酸血症患者的病人避免使用 glutamine (Beutheu et al., 2014; Holecek, 2013)。本研究限制為文獻篇數偏少，族群則以乳癌、卵巢癌、大腸癌為主，故研究結果僅限推論於使用紫杉醇及 oxaliplatin 之 CIPN 病人；而針對各篇文獻統合之結果發現，信賴區間較大，樣本數小，數值變異數大；異質性高，指研究資料來源有異質性，建議未來需要大樣本同質性研究來進行分析比較精準。因 CIPN 為複雜性綜合的症狀在臨床上不易確診，多採症狀治療為主，較少專注於預防及有效治療議題上，建議未來針對國人 CIPN 評估、預防及治療策略等進行研究。

## 參考文獻

- \* 為納入統合分析之文章
- 徐書儀、呂長賢、陳淑真、簡淑慧 (2015)。淺談化學治療引起周邊神經性病變之護理照護。《護理雜誌》，62(2)，84-88。[Hsu, S. Y., Lu, C. H., Chen, S. Z., & Jane, S. W. (2015). Nursing care of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *The Journal of Nursing*, 62(2), 84-88.] <https://doi.org/10.6224/JN.62.2.84>
- 郭孟慈、許心恬 (2015)。化學治療引起的周邊神經病變之簡介。《腫瘤護理雜誌》，15(2)，69-82。[Kuo, M. T., & Hsu, H. T. (2015). An introduction of chemotherapy-Induced peripheral neuropathy. *The Journal of Oncology Nursing*, 15(2), 69-82.] <https://doi.org/10.3966/168395442015121502006>
- Amara, S. (2008). Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-Induced peripheral neuropathy. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(10), 1481-1485. <https://doi.org/10.1345/aph.1L179>
- Beutheu, S., Ouelaa, W., Guérin, C., Belmonte, L., Aziz, M., Tennoune, N., ... Coëffier, M. (2014). Glutamine supplementation, but not combined glutamine and arginine supplementation, improves gut barrier function

- during chemotherapy-Induced intestinal mucositis in rats. *Clinical Nutrition*, 33(4), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.003>
- Brami, C., Bao, T., & Deng, G. (2016). Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 98, 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.014>
- Gabr, A., Salem, A. A. S., Samy, H. A., Tmam, S., & Ali, A. M. (2016). N(2)-L-alanyl-L-glutamine dipeptide preventing oxaliplatin-induced neurotoxicity in colorectal cancer patients. *Journal of Cancer Therapy*, 7(9), 609–621. <https://doi.org/10.4236/jct.2016.79064>
- Holecek, M. (2013). Side effects of long-term glutamine supplementation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(5), 607–616. <https://doi.org/10.1177/0148607112460682>
- Liang, S. L., Carlson, G. C., & Coulter, D. A. (2006). Dynamic regulation of synaptic GABA release by the glutamate-glutamine cycle in hippocampal area CA1. *The Journal of Neuroscience*, 26(33), 8537–8548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0329-06.2006>
- \*Loven, D., Levavi, H., Sabach, G., Zart, R., Andras, M., Fishman, A., ... Gadoth, N. (2009). Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *European Journal of Cancer Care*, 18(1), 78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00996.x>
- Mayans, L., & Mayans, D. (2015). Causes of peripheral neuropathy: Diabetes and beyond. *The Journal of Family Practice*, 64(12), 774–783.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>
- Oxford Centre. (n.d.). *Critical appraisal skills programme (CASP)*. Retrieved from <http://www.casp-uk.net/>
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. (n.d.). *The Oxford 2011 levels of evidence*. Retrieved from <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Schloss, J. M., Colosimo, M., Airey, C., Masci, P. P., Linnane, A. W., & Vitetta, L. (2013). Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): A systematic review. *Clinical Nutrition*, 32(6), 888–893. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.007>
- \*Strasser, F., Demmer, R., Böhme, C., Schmitz, S. F., Thuerlimann, B., Cerny, T., & Gillesen, S. (2008). Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *The Oncologist*, 13(3), 337–346. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0217>
- \*Stubblefield, M. D., Vahdat, L. T., Balmaceda, C. M., Troxel, A. B., Hesdorffer, C. S., & Gooch, C. L. (2005). Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A clinical and electrophysiologic study. *Clinical Oncology*, 17(4), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.11.014>
- \*Vahdat, L., Papadopoulos, K., Lange, D., Leuin, S., Kaufman, E., Donovan, D., ... Balmaceda, C. (2001). Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clinical Cancer Research*, 7(5), 1192–1197.
- Visovsky, C., Collins, M., Abbott, L., Aschenbrenner, J., & Hart, C. (2007). Putting evidence into practice®: Evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(6), 901–913. <https://doi.org/10.1188/07.CJON.901-913>
- \*Wang, W. S., Lin, J. K., Lin, T. C., Chen, W. S., Jiang, J. K., Wang, H. S., ... Chen, P. M. (2007). Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist*, 12(3), 312–319. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-312>

引用格式 孫婉娜、蘇靖幃、申子蘋、許心恬(2018)·運用實證探討口服麩醯胺對癌症病人接受化學治療引起的周邊神經病變之成效·*護理雜誌*，65(1)，61–69。[Sun, W. N., Su, J. W., Shen, Z. P., & Hsu, H. T. (2018). Effect of oral glutamine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: An evidence-based appraisal. *The Journal of Nursing*, 65(1), 61–69.] [https://doi.org/10.6224/JN.201802\\_65\(1\).09](https://doi.org/10.6224/JN.201802_65(1).09)

# Effect of Oral Glutamine on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: An Evidence-Based Appraisal

Wan-Na Sun<sup>1</sup> • Jing-Wei Su<sup>2</sup> • Zih-Ping Shen<sup>3</sup> • Hsin-Tien Hsu<sup>4\*</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Chemotherapy may induce peripheral neuropathy, which often results in the chemotherapy dose being reduced or the chemotherapy regimen being stopped. At present, there are no treatment guidelines for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Glutamine is one of the treatment strategies currently applied in practice. This strategy is expensive and lacks clear evidence as to its efficacy.

**Purpose:** To evaluate the effect of oral glutamine on CIPN in cancer patients.

**Methods:** PICO (population- intervention- comparison- outcome) was used to focus the problem: P: cancer patient; I: glutamine, L-glutamine; C: usual care; O: alleviate, reduce, improve, and prevent. Databases searched included Airiti Library, Cochrane Library, CINAHL, and PubMed. Three randomized clinical trials and two quasi-experimental designs were evaluated using evidence-based appraisal.

**Results:** Four studies used 30 g/day of glutamine either at the beginning of chemotherapy or at 24 hours after the beginning of chemotherapy. The shortest duration for taking glutamine was four days and longest duration was two months. The incidences of CIPN-induced pain were significantly different (risk ratio = 0.26; 95% CI [0.09, 0.70],  $Z = 2.65$ ,  $p = .008$ ) between the intervention and control groups. The incidences of CIPN grading, numbness, and muscle weakness were not significantly different between the intervention and control groups. From an economic point of view, the clinical efficacy of taking glutamine does not justify the additional daily cost to the patient of NT\$500 (about US\$17).

**Conclusions/Implications for Practice:** Because of the small sample size, minimal effects of glutamine, and no significant decrease in risk, we do not suggest routinely using oral glutamine to prevent or reduce CIPN symptoms in cancer patients.

**Key Words:** glutamine, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, evidence-based appraisal.

---

Accepted for publication: November 21, 2017

<sup>1</sup>BSN, RN, Department of Nursing, National Cheng Kung University Hospital; <sup>2</sup>BSN, RN, Nurse Practitioner, Department of Nursing, National Cheng Kung University Hospital; <sup>3</sup>BSN, RN, Graduate Student, School of Nursing, Kaohsiung Medical University; <sup>4</sup>PhD, RN, Associate Professor, School of Nursing, Kaohsiung Medical University, and Deputy Director, Department of Nursing, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University.

\*Address correspondence to: Hsin-Tien Hsu, No. 100, Shihchuan 1st Rd., Sanmin District, Kaohsiung City 80708, Taiwan, ROC.

Tel: +886 (7) 312-1101 ext. 2630; E-mail: hthsu@kmu.edu.tw