

谷氨酰胺对内毒素血症大鼠肠道损伤的保护作用 及对血红素加氧酶-1 表达的影响

庞庆丰 徐文莉 何俊 陈华林

【摘要】 目的 探讨谷氨酰胺(Glu)对内毒素血症大鼠肠道损伤的保护作用以及对血红素加氧酶-1(HO-1)表达的影响。方法 按随机数字表法将 32 只雄性 SD 大鼠分为正常对照组、模型组、Glu 组和 Glu+锌原卟啉(ZnPP)组,每组 8 只。腹腔注射内毒素脂多糖(LPS)10 mg/kg 制备内毒素血症动物模型。Glu 组注射 LPS 前 12 h 灌胃 Glu 1 g/kg;Glu+ZnPP 组注射 LPS 前 12 h 灌胃 Glu 1 g/kg,注射 LPS 前 1 h 静脉注射 ZnPP 10 mmol/kg。术后 12 h 取回肠组织,测定髓过氧化物酶(MPO)活性及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)含量,并进行肠组织学评分;用免疫组化法检测回肠组织 HO-1 表达。结果 与正常对照组比较,模型组回肠组织学评分、MPO 活性及 TNF- α 、IL-10 含量显著升高[组织学评分(分): 3.3 ± 0.4 比 1.1 ± 0.6 ,MPO 活性(U/g): 0.40 ± 0.08 比 0.26 ± 0.07 ,TNF- α 含量(ng/g): 25.2 ± 6.9 比 6.5 ± 2.8 ,IL-10 含量(ng/g): 27.6 ± 10.2 比 5.7 ± 2.9 ,均 $P < 0.01$];HO-1 表达较低。与模型组比较,Glu 组组织学评分、MPO 活性和 TNF- α 含量明显减低[组织学评分(分): 1.6 ± 0.5 比 3.3 ± 0.4 ,MPO 活性(U/g): 0.25 ± 0.05 比 0.40 ± 0.08 ,TNF- α 含量(ng/g): 13.4 ± 3.2 比 25.2 ± 6.9 ,均 $P < 0.01$],IL-10 含量(ng/g)显著升高(47.3 ± 5.5 比 27.6 ± 10.2 , $P < 0.01$),HO-1 表达明显增加。Glu+ZnPP 组与模型组各指标比较差异无统计学意义。结论 Glu 能明显增强内毒素血症大鼠肠组织 HO-1 表达,明显减轻肠道炎症反应,从而保护肠黏膜。

【关键词】 血红素加氧酶-1; 内毒素血症; 谷氨酰胺; 肠道; 炎症反应

The protective effect of glutamine on endotoxemic intestinal injury and expression of heme oxygenase-1 in rats PANG Qing-feng*, XU Wen-li, HE Jun, CHEN Hua-lin. * Department of Pathophysiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu, China
Corresponding author: PANG Qing-feng, Email: qfpang@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of glutamine (Glu) pretreatment on intestinal injury induced by endotoxin and expression of heme oxygenase-1 (HO-1) in rats. **Methods** Thirty-two male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups ($n=8$ in each group): normal control group, model group, Glu group and Glu + zinc protoporphyrin (ZnPP) group. In model group, endotoxemia was produced by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS, 10 mg/kg). In Glu group, the rats received intragastrically 1 g/kg of Glu 12 hours before LPS intraperitoneal injection. In Glu + ZnPP group, the rats received 1 g/kg of Glu by gavage 12 hours before LPS intraperitoneal injection and ZnPP 10 mmol/kg intravenously via tail vein 1 hour before LPS injection. The distal ileum was harvested in full thickness 12 hours after LPS injection. The myeloperoxidase (MPO) activity, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) in the intestine were determined, the pathologic changes were observed and expressed in Chiu grade. The expression of HO-1 was evaluated by immunohistochemistry method. **Results** Compared with normal control group, the Chiu grade, MPO activity, the content of TNF- α and IL-10 were significantly increased in model group [Chiu grade: 3.3 ± 0.4 vs. 1.1 ± 0.6 , MPO activity (U/g): 0.40 ± 0.08 vs. 0.26 ± 0.07 , TNF- α (ng/g): 25.2 ± 6.9 vs. 6.5 ± 2.8 , IL-10 (ng/g): 27.6 ± 10.2 vs. 5.7 ± 2.9 , all $P < 0.01$], and the expression of HO-1 was decreased. Compared with model group, the Chiu grade, MPO activity, the content of TNF- α in Glu group were significantly decreased [Chiu grade: 1.6 ± 0.5 vs. 3.3 ± 0.4 , MPO activity (U/g): 0.25 ± 0.05 vs. 0.40 ± 0.08 , the content of TNF- α (ng/g): 13.4 ± 3.2 vs. 25.2 ± 6.9 , all $P < 0.01$], while the level of IL-10 (ng/g) elevated (47.3 ± 5.5 vs. 27.6 ± 10.2 , $P < 0.01$), and the expression of HO-1 was increased. There was no difference in above mentioned indexes between model group and Glu+ZnPP group. **Conclusion** Glu pretreatment significantly ameliorates the expression of HO-1 of intestinal tissue induced by LPS in rats, and intestinal mucosa is protected with alleviation of inflammatory reaction in intestinal tract.

【Key words】 Heme oxygenase-1; Endotoxemia; Glutamine; Intestinal tract; Inflammation

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.02.010

基金项目:江苏省研究生培养创新工程项目(CX09S-035Z);江苏省徐州医学院院长人才专项基金(09KJZ07)

作者单位:221002 江苏,徐州医学院病理生理学教研室(庞庆丰);徐州医学院江苏省麻醉学研究所(徐文莉、何俊、陈华林)

通信作者:庞庆丰,Email:qfpang@yahoo.com.cn

近年来学术界认为肠道是“外科应激条件下的中心器官”，全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)患者的病原体均来自胃肠道^[1-3]。肠黏膜屏障障碍的发病机制主要与内毒素血症和肠屏障功能密切相关。谷氨酰胺(Glu)能有效减轻烧伤、失血性休克等导致的肠损伤，对肠道具有保护作用^[4-5]，但确切机制目前尚未清楚。血红素加氧酶-1(HO-1)是分解血红素的限速酶。HO-1 及其代谢产物一氧化碳(CO)、胆绿素具有较强的抗炎和抗凋亡作用，对肠道损伤具有重要保护作用^[6-7]。本实验中拟观察 Glu 是否通过调节 HO-1 表达对内毒素血症大鼠的肠道损伤发挥保护作用，以阐明 Glu 保护肠道组织结构、维护肠道功能的机制，为内毒素血症肠道损伤后肠内营养支持提供科学依据。

1 材料与方

1.1 药品和试剂:脂多糖(LPS, E. coli, O111; B4)和 HO-1 阻断剂锌原卟啉(ZnPP, 美国 Sigma 公司); Glu(美国 Amersco 公司); HO-1 二抗试剂盒(武汉博士德生物试剂有限公司); HO-1 免疫组化及蛋白质免疫印迹法(Western blotting)抗体(美国 Chemicon 公司); 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-10(IL-10)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海晶美生物有限公司); 髓过氧化物酶(MPO)活性试剂盒(南京建成生物试剂公司)。

1.2 动物分组及处理:清洁级雄性 SD 大鼠 32 只, 体重 280~320 g, 由江苏省徐州医学院实验动物中心提供(动物合格证号: SYXK2001-0050)。按随机数字表法将大鼠分为正常对照组、模型组、Glu 组和 Glu+ZnPP 组, 每组 8 只。腹腔注射 LPS 10 mg/kg 制备内毒素血症动物模型, 正常对照组不做任何处理。Glu 组腹腔注射 LPS 前 12 h 灌胃 Glu 1 g/kg; Glu+ZnPP 组注射 LPS 前 12 h 灌胃 Glu 1 g/kg, 注射 LPS 前 1 h 静脉注射 ZnPP 10 mmol/kg。本研究中动物处置方式符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 组织标本的收集:术后 12 h 腹腔注射戊巴比妥麻醉大鼠, 开腹后距回肠末端取一段 8 cm 的小肠, 其中 0.5 cm 用 10% 甲醛水溶液浸泡, 余下的回肠立即置于 -80 °C 冰箱内保存待测。

1.3.2 组织形态学观察:光镜(×100)下观察肠黏膜形态, 采用 Chiu 6 级评分法评价肠黏膜损伤程度^[8]; 0 分为正常; 1 分为绒毛顶端上皮下间隙增大; 2 分为上皮层和固有层中度分离; 3 分为绒毛两侧有大量分离并伴有部分绒毛顶端破损; 4 分为绒毛破

损伴有固有层毛细血管大量暴露; 5 分为固有层破坏、出血及溃疡。

1.3.3 肠组织 HO-1 表达测定:组织匀浆中 HO-1 表达测定采用免疫组化链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶法(SABC 法), 按常规方法进行。

1.3.4 肠组织 TNF-α、IL-10 含量测定:组织匀浆中 TNF-α、IL-10 含量采用 ELISA 法测定, 具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3.5 肠组织 MPO 活性测定:采用比色法测定, 具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织形态学观察(表 1):3 个实验组中, 回肠组织学评分在 Glu+ZnPP 组最高, Glu 组最低。Glu 组与模型组和 Glu+ZnPP 组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。说明 Glu 组在维持肠黏膜形态方面较好, 肠黏膜屏障受损明显减轻。

表 1 各组大鼠回肠组织学评分、MPO 活性及 TNF-α、IL-10 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	组织学评分(分)	MPO (U/g)	TNF-α (ng/g)	IL-10 (ng/g)
正常对照组	8	1.1±0.6	0.26±0.07	6.5±2.8	5.7±2.9
模型组	8	3.3±0.4 ^a	0.40±0.08 ^a	25.2±6.9 ^a	27.6±10.2 ^a
Glu 组	8	1.6±0.5 ^b	0.25±0.05 ^b	13.4±3.2 ^{ab}	47.3±5.5 ^{ab}
Glu+ZnPP 组	8	4.1±0.8 ^{ac}	1.03±0.13 ^{ac}	37.0±7.4 ^{ac}	12.0±4.1 ^{ac}

注: MPO: 髓过氧化物酶, TNF-α: 肿瘤坏死因子-α, IL-10: 白细胞介素-10, Glu: 谷氨酰胺, ZnPP: 锌原卟啉, 与正常对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$; 与 Glu 组比较, ^c $P < 0.01$

2.2 肠组织 MPO 活性(表 1):MPO 主要存在于中性粒细胞中, 而在单核/巨噬细胞中分布较少。MPO 活性大小与中性粒细胞数量相关, 可以反映组织内中性粒细胞的数量。模型组 MPO 活性较正常对照组显著升高($P < 0.01$); Glu 组 MPO 活性较模型组明显降低($P < 0.01$); Glu+ZnPP 组 MPO 活性与模型组比较无差异。说明用 Glu 可以减少肠组织中中性粒细胞的浸润, 降低内毒素血症导致的中性粒细胞应激反应。

2.3 肠组织 TNF-α 和 IL-10 含量(表 1):与正常对照组比较, 模型组 TNF-α、IL-10 含量显著升高(均 $P < 0.01$); 与模型组比较, Glu 组 TNF-α 含量明显减低, IL-10 含量显著升高(均 $P < 0.01$); 而 Glu+ZnPP 组 TNF-α、IL-10 含量与模型组比较无差异。

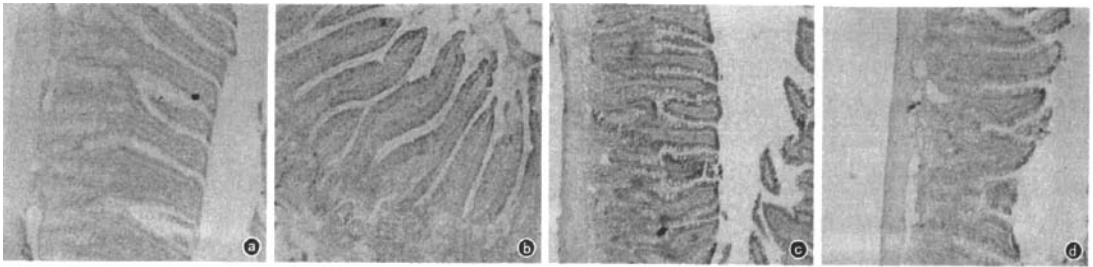


图 1 光镜下观察谷氨酰胺(Glu)对内毒素血症大鼠回肠组织血红素加氧酶-1(HO-1)表达的影响 正常对照组(a)回肠组织中无胞质着色 HO-1 阳性肠上皮细胞;模型组(b)有少量胞质着色 HO-1 阳性肠上皮细胞;Glu 组(c)和 Glu+锌原卟啉(ZnPP)组(d)有大量胞质着色 HO-1 阳性肠上皮细胞 免疫组化 $\times 200$

说明在内毒素血症时 Glu 能明显降低肠道炎症介质 TNF- α 的分泌,促进 IL-10 的分泌,从而抑制肠道的炎症反应,发挥抗炎效应。

2.4 肠组织 HO-1 表达(图 1):正常对照组回肠组织中无 HO-1 表达;模型组表达较低;而在 Glu 组和 Glu+ZnPP 组肠黏膜中 HO-1 表达明显增加。说明 Glu 可以有效诱导 HO-1 的表达;ZnPP 不能阻断 HO-1 表达,但作为 HO-1 活性抑制剂可以阻断 HO-1 生物活性发挥作用。

3 讨论

肠道作为一个免疫器官,起着阻隔细菌和内毒素的屏障作用,而 Glu 对维持肠黏膜上皮功能是必不可少的,其对肠黏膜上皮的生长和修复、免疫功能的改善及抗氧化损伤的作用具有理论意义和临床价值。近年来,多项研究表明,在病理状态下肠屏障功能损伤与机体处于低 Glu 水平状态有关。诸多动物实验和临床研究表明,适量 Glu 可以增加肠绒毛高度,降低肠黏膜通透性和增强肠免疫功能,可防止细菌移位,维持肠黏膜屏障功能^[9]。所以,Glu 在肠屏障中所起的作用正日益受到重视,但其肠保护机制目前尚未完全阐明。

有研究发现,Glu 改善肠免疫屏障功能的作用可能是通过减少肠道黏膜或免疫细胞释放 TNF- α 、IL-1、IL-6 等前炎症因子以及减少中性粒细胞的活性和聚集有关^[10]。本研究发现,肠免疫屏障保护作用可能与 Glu 能够增加 HO-1 的含量有关,表现在:①Glu 组有较低的组织学评分,这可能与 HO-1 的大量分泌、维持肠黏膜形态的完整有关。②Glu 组肠组织 TNF- α 含量和 MPO 活性最低,说明内毒素血症诱发的肠道炎症反应在各实验组间 Glu 组最低。在促进抗炎物质释放方面,Glu 组 IL-10 含量较其他 3 组高,有利于发挥局部抗炎作用和减少肠源性炎症介质的释放。③Glu 的保护作用可以被 HO-1

生物活性阻断剂 ZnPP 取消,说明 Glu 的保护作用是 HO-1 特异性的。

HO 有 3 种不同亚型,它们在基本结构、表达调节和组织分布中有很大的差异,包括可诱导型 HO-1、非诱导型(结构型)HO-2 和催化活性极低的 HO-3。生理情况下,消化道中的 HO 同工酶主要是 HO-2,它主要表达于神经组织、平滑肌和血管内皮。HO-1 是一种热应激蛋白,是催化血红素分解的关键酶,正常情况下消化道中不表达 HO-1,但可在各种氧化应激情况下,如热休克、缺血、缺氧、重金属、内毒素、细胞因子(IL、TNF- α 等)、生长因子[血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)]、一氧化氮(NO)等诱导下产生。近年来研究发现,HO-1 在肠缺血/再灌注损伤、放射性肠炎、内毒素性肠损伤等各种诱因引起的肠道损伤中发挥着重要的保护作用,而这种作用机制主要与 HO-1 及其代谢产物 CO、胆绿素具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用有关。Glu 诱导 HO-1 表达的分子机制目前还不清楚,可能与 Glu 能够激活热休克因子 1,从而激活 HO-1 启动子上的热休克反应元件有关^[11-12]。

TNF- α 是诱导 SIRS 和 MODS 发生的中心介质和早期介质,是引起 SIRS 和 MODS 发生的始动因素。在内毒素血症期,活化的中性粒细胞发挥重要的免疫防御功能,但同时大量活化的中性粒细胞也是引起过度应激反应的物质,活化的中性粒细胞通过激发肠道内的炎症因子释放(如 TNF- α),在随之导致的 SIRS 和 MODS 病理变化过程中起重要作用^[13]。因此,通过测量肠道内 MPO 活性和 TNF- α 、IL-10 含量以及 HO-1 表达情况,可以准确反映肠道内炎症介质的释放情况以及炎症反应的程度。

本研究和其他研究均证实 HO-1 及其代谢产物 CO 对炎症因子的释放有重要调节作用。有研究证实,HO-1 可以通过丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)

信号通路增加 IL-10 含量,抑制 TNF- α 表达,减轻局部和远隔器官的炎症反应;其抗炎作用是通过 HO-1 和 CO 互相诱导,共同参与抗炎反应的“正反馈”过程^[14-15]。本研究发现, Glu 能明显增强内毒素血症大鼠肠组织的 HO-1 表达,减轻肠道中炎症反应,较好地保护肠黏膜。

本研究提示, Glu 对肠道损伤的部分保护作用是通过诱导 HO-1 来实现的, HO-1 基因位于人类第 22 号染色体上。不同患者之间 HO-1 启动子含有的 GT 重复数量变化在 15~40 之间,短启动子结构比长启动子序列 HO-1 基础转录水平高 2.5 倍,且在各种刺激因子作用下,只有具有短 GT 重复序列启动子的患者容易诱导 HO-1 表达; GT 重复序列 > 30 的患者对各种应激原刺激不敏感, HO-1 的诱导表达数量少,使机体的抗氧化能力减弱^[16-17]。这个结果一方面可以解释 Glu 在临床上治疗部分肠道损伤患者疗效欠佳的原因;另一方面提示对于 Glu 疗效欠佳的患者不宜一味增加 Glu 剂量,应该通过各种方法增加 HO-1 含量才能更好提高治疗效果。

参考文献

[1] Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*, 1996, 20: 411-417.
 [2] Kinross J, von Roon AC, Penney N, et al. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care. *Curr Pharm Des*, 2009, 15: 1537-1545.
 [3] Suliburk J, Helmer K, Moore F, et al. The gut in systemic inflammatory response syndrome and sepsis, enzyme systems fighting multiple organ failure. *Eur Surg Res*, 2008, 40: 184-189.
 [4] 吕尚军, 彭曦, 张勇, 等. 不同营养支持途径给予谷氨酰胺对烧伤大鼠肠黏膜屏障功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 619-622.
 [5] 彭曦, 陈春春, 王斐, 等. 谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 93-96.

[6] Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from metabolism to molecular therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41: 251-260.
 [7] Idriss NK, Blann AD, Lip GY. Hemoxygenase-1 in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 971-978.
 [8] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states: a morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 1970, 101: 478-483.
 [9] Sobhian B, Jafarmadar M, Redl H, et al. Hemorrhage- and resuscitation-related alterations in gastrointestinal circulation: effect of a low dose of L-NMMA. *Shock*, 2005, 23: 243-247.
 [10] 王新颖, 李维勤, 李宁, 等. 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 143-145.
 [11] Morrison AL, Dinges M, Singleton KD, et al. Glutamine's protection against cellular injury is dependent on heat shock factor-1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290: C1625-1632.
 [12] Shibahara S, Muller RM, Taguchi H. Transcriptional control of rat heme oxygenase by heat shock. *J Biol Chem*, 1987, 262: 12889-12892.
 [13] Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7: 79-87.
 [14] Philippidis P, Mason JC, Evans BJ, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis; antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ Res*, 2004, 94: 119-126.
 [15] Lee TS, Chau LY. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. *Nat Med*, 2002, 8: 240-246.
 [16] Sheu CC, Zhai R, Wang Z, et al. Heme oxygenase-1 microsatellite polymorphism and haplotypes are associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 1343-1351.
 [17] Ozaki KS, Marques GM, Nogueira E, et al. Improved renal function after kidney transplantation is associated with heme oxygenase-1 polymorphism. *Clin Transplant*, 2008, 22: 609-616.

(收稿日期: 2010-07-22)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

心肌梗死患者早期置入复律除颤器与延迟置入相比在治疗方面并未显示出卓越性

对于发生急性心肌梗死(AMI)后病情较稳定的患者,如延迟置入植入型复律除颤器(ICDs)可降低其病死率,但在随机临床试验中与晚期置入 ICDs 相比,早期置入 ICDs 并未显示出更高的生存率。最近加拿大大学者对此进行了研究,研究人员选取左心室功能障碍(射血分数 < 0.35)且近期(1 周至 1 个月内)发生 AMI 患者作为研究对象,并随机分为早期 ICD 组(311 例)和延迟 ICD 组(342 例)。结果发现,与延迟 ICD 组相比,早期 ICD 组患者心律失常致死风险减少[相对风险比值(OR)为 0.33, 95%可信区间(95%CI)0.15~0.71],但非心律失常致死风险增加(OR 为 1.70, 95%CI 1.00~2.80);接受早期 ICD 治疗的患者由于非心律失常原因年致死率为 15.1%,而延迟 ICD 治疗患者为 5.2%;早期 ICD 患者猝死率减少完全被非心律失常致死死亡增加而抵消。研究者得出结论:AMI 早期应用 ICD 与延迟置入 ICD 的患者相比,虽降低了心肌梗死患者的早期猝死率,但其非后期心律失常致死风险增加,从而抵消了早期应用 ICD 的优点。

刘先奇, 方涛, 编译自《Circulation》, 2010-12-06(电子版); 胡森, 审校

谷氨酰胺对内毒素血症大鼠肠道损伤的保护作用及对血红素加氧酶-1表达的影响

作者: [庞庆丰](#), [徐文莉](#), [何俊](#), [陈华林](#), [PANG Qing-feng](#), [XU Wen-li](#), [HE Jun](#), [CHEN Hua-lin](#)
作者单位: [庞庆丰, PANG Qing-feng\(徐州医学院病理生理学教研室, 江苏, 221002\)](#), [徐文莉, 何俊, 陈华林, XU Wen-li, HE Jun, CHEN Hua-lin\(徐州医学院江苏省麻醉学研究所\)](#)
刊名: [中国危重病急救医学](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)
年, 卷(期): 2011, 23(2)

参考文献(17条)

1. [Swank GM, Deitch EA](#) Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes 1996
2. [Kinross J, von Roon AC, Penney N](#) The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care 2009
3. [Suliburk J, Helmer K, Moore F](#) The gut in systemic inflammatory response syndrome and sepsis, enzyme systems fighting multiple organ failure 2008
4. [吕尚军, 彭曦, 张勇, 孙勇, 尤忠义](#) 不同营养支持途径给予谷氨酰胺对烧伤大鼠肠黏膜屏障功能的影响 2006(10)
5. [彭曦, 陈蓉春, 王裴, 尤忠义, 汪仕良](#) 谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响 2004(2)
6. [Ryter SW, Choi AM](#) Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from metabolism to molecular therapy 2009
7. [Idriss NK, Blann AD, Lip GY](#) Hemoxygenase-1 in cardiovascular disease 2008
8. [Chiu CJ, McArdle AH, Brown R](#) Intestinal mucosal lesion in low-flow states: a morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal 1970
9. [Sobhian B, Jafarmadar M, Redl H](#) Hemorrhage- and resuscitation-related alterations in gastrointestinal circulation: effect of a low dose of L-NMMA 2005
10. [王新颖, 李维勤, 李宁, 黎介寿](#) 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响 2006(3)
11. [Morrison AL, Dinges M, Singleton KD](#) Glutamine' s protection against cellular injury is dependent on heat shock factor-1 2006
12. [Shibahara S, Müller RM, Taguchi H](#) Transcriptional control of rat heme oxygenase by heat shock 1987
13. [Burrin DG, Davis TA](#) Proteins and amino acids in enteral nutrition 2004
14. [Philippidis P, Mason JC, Evans BJ](#) Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo and after cardiopulmonary bypass surgery 2004
15. [Lee TS, Chau LY](#) Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice 2002
16. [Sheu CC, Zhai R, Wang Z](#) Heme oxygenase-1 microsatellite polymorphism and haplotypes are associated with the development of acute respiratory distress syndrome 2009
17. [Ozaki KS, Marques GM, Nogueira E](#) Improved renal function after kidney transplantation is associated with heme oxygenase-1 polymorphism 2008

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201102011.aspx