

## · 论著 ·

## 谷氨酰胺对脓毒症大鼠血清免疫刺激性的影响

薛 瑛, 王学敏, 梁梦凡, 黄炎哲, 江 伟, 周 明

(上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

**【摘要】** 目的 观察脓毒症大鼠血清对 RAW264.7 细胞的免疫刺激作用及谷氨酰胺(Gln)的影响,并探讨其保护作用的机制。方法 SD 大鼠 18 只,随机分为假手术组(sham 组)、脓毒症组、Gln 处理组(GLN 组)。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备大鼠脓毒症模型,术后即刻从尾静脉注射 Gln 0.75 g/kg(GLN 组)或等量生理盐水(sham 和脓毒症组)。3 组均于术后 6 h 采血并取肺组织,并将血清与 RAW264.7 细胞孵育 4 h 后收集上清液。鲎试剂法定量测定血浆内毒素浓度;比色法检测血浆 D-乳酸和血清 Gln 水平;酶联免疫吸附法(ELISA)测定肺组织及血清作用于 RAW264.7 细胞后上清液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)水平。结果 3 组血清 Gln 浓度无明显差异。GLN 组血浆 D-乳酸和内毒素水平明显低于脓毒症组[D-乳酸:( $2.04 \pm 0.13$ )mg/L 比 ( $5.08 \pm 0.47$ )mg/L;内毒素:( $0.011 \pm 0.003$ )mg/L 比 ( $5.085 \pm 1.647$ )mg/L,  $P$  均  $< 0.01$ ]。脓毒症组血清刺激内毒素激活的 RAW264.7 细胞释放炎症因子明显高于 sham 组, GLN 组明显低于脓毒症组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 GLN 组与 sham 组比较差异无统计学意义。GLN 组肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$  浓度明显低于脓毒症组 [( $31.01 \pm 14.23$ ) $\mu$ g/L 比 ( $80.18 \pm 26.27$ ) $\mu$ g/L,  $P < 0.01$ ]。结论 脓毒症大鼠血清对巨噬细胞释放炎症因子有明显的促进作用,而 Gln 可抑制脓毒症血清的该作用,这可能与 Gln 改变肠道通透性有关。

**【关键词】** 谷氨酰胺; 脓毒症; 血清; 巨噬细胞; 炎症因子

中图分类号:R365;R965 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.017

**Effects of glutamine on serum immunostimulation in rats with sepsis** XUE Ying, WANG Xue-min, LIANG Meng-fan, HUANG Yan-zhe, JIANG Wei, ZHOU Ming. Department of Anesthesiology/Intensive Care Unit, Shanghai 6th Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China  
Corresponding author: ZHOU Ming, Email: zhouchou@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of serum in rats with sepsis on RAW264.7 macrophage immunostimulation, the influence of glutamine (Gln) on the serum and the protective effects of Gln on the organism. **Methods** Eighteen Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups: sham operation group (sham group), sepsis group and Gln-treatment group (GLN group). The septic model was established by cecal ligation and puncture (CLP). After operation, Gln 0.75 g/kg (GLN group) or saline (sham and CLP groups) was immediately injected into a tail vein. Serum and lung tissue were collected at 6 post-operative hours in these three groups, and the supernatant was collected after RAW264.7 macrophages were incubated in the serum for 4 hours. The concentration of endotoxin (LPS) in plasma was detected by limulus test; the levels of D-lactate in plasma and Gln in serum were detected by spectrophotometric assay. The level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in lung tissue and the supernatant collected as the method above was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** There was no difference of Gln concentration in serum in the three groups. In GLN group, the plasma concentrations of D-lactate and LPS were significantly lower than those in CLP group [D-lactate: ( $2.04 \pm 0.13$ ) mg/L vs. ( $5.08 \pm 0.47$ ) mg/L, LPS: ( $0.011 \pm 0.003$ ) mg/L vs. ( $5.085 \pm 1.647$ ) mg/L, both  $P < 0.01$ ]. The serum of CLP group stimulated the RAW264.7 macrophages activated by LPS to release higher cytokines than those in sham group, while in the GLN group, the cytokines released were remarkably lower than those in CLP group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but there was no difference between GLN group and sham group. The concentration of TNF- $\alpha$  in lung tissue homogenate of GLN group was significantly lower than that in CLP group [( $31.01 \pm 14.23$ )  $\mu$ g/L vs. ( $80.18 \pm 26.27$ )  $\mu$ g/L,  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** The serum of rats with sepsis can apparently improve the effect of macrophage to release cytokines, and Gln may inhibit this serum action. The mechanism is probably related to the change of intestinal permeability by Gln.

**【Key words】** glutamine; sepsis; serum; macrophage; cytokine

基金项目:上海市科委科研项目(054119516)

通信作者:周 明,Email:zhouchou@sjtu.edu.cn 作者简介:薛 瑛(1982-),女(汉族),甘肃省人,硕士研究生。

谷氨酰胺(Gln)为半必需氨基酸,是免疫细胞和肠道组织最重要的能源物质。脓毒症可造成血中 Gln 浓度明显下降,大量研究均证实脓毒症时补充 Gln 可降低感染等并发症的发生率和病死率,改善患者预后<sup>[1-2]</sup>。在危重病患者血中 Gln 缺乏与疾病严重程度及临床预后有关,且血 Gln 水平下降对机体免疫和脏器功能有一定影响<sup>[3]</sup>。但是关于 Gln 体内保护作用的具体机制还不清楚。脓毒症时肠道通透性升高,使得肠道释放某些毒性物质或细胞因子进入血液循环,进而影响到全身炎症反应。而 Gln 可改善肠屏障功能,降低肠道通透性。因此,我们怀疑 Gln 抑制机体炎症反应的作用可能主要与其减少肠道释放某些毒性物质或细胞因子进入血液循环有关。但 Gln 的保护机制尚未得到证实。本实验中观察脓毒症大鼠血清对 RAW264.7 细胞释放炎症因子的刺激作用及 Gln 处理后血清该种作用的改变,并探讨 Gln 抑制机体炎症反应的机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物模型制备及分组:**18 只雄性 SD 大鼠(由复旦大学实验动物科学部提供),体重 200~250 g,适应性饲养 1 周后实验。按随机数字表法分为假手术组(sham 组)、脓毒症组、Gln 处理组(GLN 组),每组 6 只。腹腔注射戊巴比妥(50 mg/kg)全身麻醉。按 Singleton 等<sup>[4]</sup>报道的方法行盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症模型,其中 sham 组仅开腹翻动盲肠,术后即刻皮下注射生理盐水(20 ml/kg),补充术中液体丢失。术后 10 min 内,经尾静脉注射 Gln 0.75 g/kg(GLN 组)或等量生理盐水(sham 和脓毒症组),谷氨酰胺-丙氨酸由无锡华瑞制药有限公司生产(批号:0610175-01)。于术后 6 h 麻醉大鼠,心脏采血,血液静置 30 min 后离心收集血清,部分血液肝素抗凝处理后离心收集血浆,-80 °C 保存。取大鼠肺组织 200 mg 加 1 ml 细胞裂解液匀浆后离心,收集上清液,-80 °C 保存。

**1.2 体外细胞培养及处理方法:**取小鼠腹腔巨噬细胞株 RAW264.7(购自中国科学院细胞研究所),用 2 mmol/L Gln、体积分数为 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)在 37 °C 的 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。取对数生长期的细胞(5×10<sup>5</sup>)接种于 24 孔板中。将细胞分为两组,一组加入含 100 μg/L 的内毒素(Sigma,美国),无 Gln、无血清培养液;另一组加入等量培养液;两组再分别加入等量各组大鼠血清,总体积 500 μl。于 4 h 后收集细胞上清液,-80 °C 保存。

**1.3 检测指标及方法:**①D-乳酸测定:按 Brandt 等<sup>[5]</sup>描述的方法检测血浆 D-乳酸水平。②内毒素测定:采用改良过氯酸法预处理血浆,偶氮显色法鲎试剂测定血浆内毒素浓度<sup>[6]</sup>。③Gln 测定:按照试剂盒(南京建成生物有限公司)说明测定血清中 Gln 含量。④细胞因子测定:严格按照酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(R&D,美国)说明书操作。

**1.4 统计学方法:**使用 SAS 8.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析和 Duncan 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血浆 D-乳酸水平(表 1):**脓毒症组血浆 D-乳酸水平明显高于 GLN 组和 sham 组( $P$  均 $<0.01$ ),GLN 组和 sham 组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 各组大鼠血中 D-乳酸、内毒素、Gln 及肺组织 TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物数	血浆 D-乳酸 (mg/L)	血浆内毒素 (mg/L)	血清 Gln (mmol/L)	肺组织 TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)
sham 组	6	2.13±0.23	0.010±0.007	0.62±0.16	18.32±5.74
脓毒症组	6	5.08±0.47 <sup>b</sup>	5.085±1.647 <sup>b</sup>	0.50±0.16	80.18±26.27 <sup>b</sup>
GLN 组	6	2.04±0.13 <sup>d</sup>	0.011±0.003 <sup>d</sup>	0.55±0.13	31.01±14.23 <sup>d</sup>

注:与 sham 组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与脓毒症组比较,<sup>d</sup> $P<0.01$

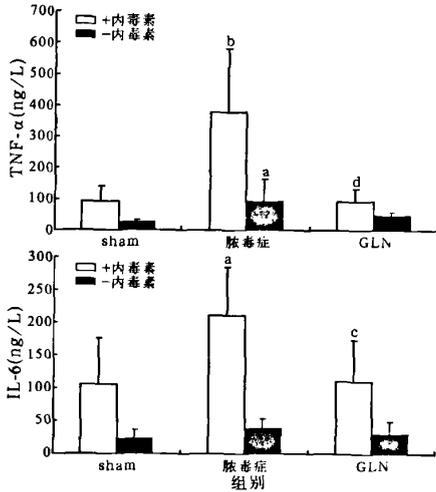
**2.2 血浆内毒素水平(表 1):**脓毒症组血浆内毒素浓度显著高于 sham 组,而 GLN 组内毒素浓度显著低于脓毒症组( $P$  均 $<0.01$ ),GLN 组与 sham 组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 血清 Gln 浓度(表 1):**sham、脓毒症和 GLN 组间 Gln 含量差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。

**2.4 肺组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )浓度(表 1):**脓毒症组肺组织 TNF- $\alpha$  浓度显著高于 sham 组,而 GLN 组显著低于脓毒症组( $P$  均 $<0.01$ ),GLN 组与 sham 组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.5 Gln 对脓毒症大鼠血清刺激 RAW264.7 细胞炎症因子分泌的影响(图 1):**在非内毒素激活的 RAW264.7 细胞加入 sham 组大鼠血清后 TNF- $\alpha$  释放处于低水平,加入脓毒症组大鼠血清后 TNF- $\alpha$  释放明显增加( $P<0.05$ ),而加入 GLN 组大鼠血清后 TNF- $\alpha$  释放较脓毒症组下降。在内毒素激活的 RAW264.7 细胞加入脓毒症组大鼠血清后 TNF- $\alpha$  释放较 sham 组显著升高,而加入 GLN 组大鼠血清后 TNF- $\alpha$  浓度较脓毒症组明显下降( $P$  均 $<0.01$ ),GLN 组与 sham 组无明显差异。在非内毒素激活的

RAW264.7 细胞加入 sham、脓毒症与 GLN 3 组大鼠血清后白细胞介素-6(IL-6)的释放均处于低水平。在内毒素激活的 RAW264.7 细胞加入脓毒症组大鼠血清后 IL-6 的释放较 sham 组显著增加,而加入 GLN 组大鼠血清后 IL-6 较脓毒症组明显下降 ( $P$  均  $< 0.05$ ),GLN 组与 sham 组无明显差异。



注:与 sham 组比较,\* $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ,与脓毒症组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

图 1 内毒素激活的 RAW264.7 细胞对各组大鼠血清中 TNF-α 及 IL-6 浓度的影响

### 3 讨论

本实验结果显示,脓毒症大鼠血清可刺激内毒素激活的 RAW264.7 细胞释放 TNF-α。Gln 可逆转血清的这种作用,同时大鼠肺组织中 TNF-α 的含量也显著减少,并伴有肠道通透性的明显降低。脓毒症时肠道不但是靶器官,而且也是推动脓毒症发展的重要因素。肠道通透性升高可能伴有大量肠源性毒性物质及肠细胞分泌的炎症因子进入血液循环,从而加剧机体的炎症反应及组织器官的损伤。而 Gln 可改善肠屏障功能,降低肠道通透性,抑制机体炎症反应。但是 Gln 改善肠屏障功能到减轻全身炎症反应的具体途径仍不清楚。脓毒症大鼠血清刺激非内毒素激活的 RAW264.7 细胞,其释放的 TNF-α 轻度升高,而 GLN 组的血清则无此种作用。该作用可能与脓毒症组大鼠血清中含有较高浓度的内毒素有关。我们进一步用各组大鼠血清去刺激内毒素激活的 RAW264.7 细胞,结果显示,脓毒症组血清可显著增加 RAW264.7 细胞的 TNF-α 分泌量,而 GLN 组血清则明显抑制 RAW264.7 细胞释放 TNF-α。

由于激活 RAW264.7 细胞所使用的内毒素浓度为 100 μg/L,远远大于血清中原有的内毒素浓度,因此 3 组培养液中内毒素浓度差异是不明显的。而 3 组 RAW264.7 细胞释放 TNF-α 差异显著,该结果提示内毒素并非是引起这种差异的主要原因,而可能是由其他肠源性毒性物质或肠上皮细胞分泌的细胞因子引起,但该物质具体是什么尚不清楚,它可能不是某一种物质而是某一类毒性物质或细胞因子。以往的实验也提示 Gln 抑制炎症介质释放与肠上皮细胞分泌某种因子有关<sup>[7]</sup>。同时脓毒症组肺组织中 TNF-α 显著升高,而 GLN 组显著降低,该结果与血清刺激 RAW264.7 细胞的结果一致。远端器官的这种变化可能与含有毒性物质的血清刺激远端器官内的免疫细胞有关。

我们关注的另外一个问题是导致不同组大鼠血清免疫刺激性差异如此大的原因是什么。因此我们测定了血清中的 Gln 水平,结果显示 3 组间 Gln 浓度差异无统计学意义,与以往实验结果<sup>[8]</sup>一致。

有实验显示高浓度的 Gln 可通过增加免疫细胞热休克蛋白 72(HSP72)表达来抑制其炎症因子释放,而本实验中 3 组血清 Gln 水平无差异,提示 Gln 浓度不是引起大鼠血清免疫刺激性差异的原因。由于我们采用的是 CLP 模型,因此也有可能是渗出的肠毒性物质直接渗透进入血液循环中。但不同组间大鼠血清内毒素含量差异很大,很难解释 Gln 可直接干扰局部毒性物质通过毛细血管进入血液循环。因此我们考虑血中内毒素浓度的巨大差异是由肠通透性不同导致的,局部毒性物质直接渗入血液并非是引起血清免疫刺激性差异的主要原因。

D-乳酸是肠道固有细菌的代谢终产物,血中的 D-乳酸主要来源于肠道,其水平变化与肠黏膜屏障功能密切相关。本实验结果显示,Gln 处理改善了肠屏障功能,降低肠道通透性,这可能是 Gln 降低脓毒症大鼠血清免疫刺激性的原因,本实验结果与田辉等<sup>[9]</sup>报道的临床结果相符合。以往的实验显示失血性休克大鼠肠屏障功能的改变可引起肠系膜淋巴液细胞毒性改变<sup>[10]</sup>,进而对全身组织细胞产生毒性作用,本实验还发现 Gln 可通过改善肠屏障功能而降低肠系膜淋巴液的细胞毒性作用(数据未显示)。因此我们想知道血清中的毒性物质是直接来源于肠道,还是间接通过淋巴液进入血液循环中,还正在实验中。

以往实验显示失血性休克大鼠的肠淋巴液细胞毒性有显著改变,但其血清对内皮细胞的毒性作用

无显著变化。而本实验显示脓毒症大鼠血清的免疫刺激性显著增加,造成该差异的主要原因是所采用的动物模型不同。失血性休克模型的全身炎症反应轻微,可能不足以引起血清免疫刺激性改变。而 CLP 模型腹腔炎症反应剧烈,可见到大鼠肠壁发生严重的充血水肿。因此肠屏障功能的降低可能更为明显,肠上皮细胞释放更多毒性物质或细胞因子进入血液循环,造成血清免疫刺激性的改变。

在我们以往的研究中发现,体外条件下 Gln 虽然可诱导巨噬细胞表达 HSP72,却不足以抑制其释放炎症因子<sup>[11]</sup>。该研究显示 Gln 在体内抑制炎症反应还存在 HSP72 诱导以外的其他机制。而本实验证实了 Gln 可通过降低肠道通透性,抑制脓毒症时血清的免疫刺激性,并可能借助该机制进一步抑制全身炎症反应,该发现也合理解释了 Gln 改善肠屏障功能与其抑制全身炎症反应的关系和具体途径。

综上所述,脓毒症时肠道通透性的改变可引起血清免疫刺激性改变,可能激活免疫细胞释放大量炎症因子。而静脉注射 Gln 可降低肠道通透性,减少肠源性毒性物质进入血液中,从而减轻血清的免疫刺激作用。该发现为我们深入理解脓毒症的发病机制以及 Gln 对脓毒症全身炎症反应的抑制作用和组织、器官的保护作用提供了一条有益的思路。

参考文献

[1] De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients; effect of glutamine[J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1125-1135.

[2] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(8): 1079-1086.

[3] 王新颢,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[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3): 143-145.

[4] Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, et al. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis; role of enhanced heat shock protein expression[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1206-1213.

[5] Brandt RB, Siegel SA, Waters MG, et al. Spectrophotometric assay for D-(-)-lactate in plasma[J]. Anal Biochem, 1980, 102(1): 39-46.

[6] 姚咏明,田惠民,王亚平,等. 过氧酸新法预处理血浆定量检测微量内毒素的酶试验方法及其应用[J]. 上海医学检验杂志, 1993, 8(1): 31-33.

[7] Aosasa S, Wells-Byrum D, Alexander JW, et al. Influence of glutamine-supplemented Caco-2 cells on cytokine production of mononuclear cells[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003, 27(5): 333-339.

[8] Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, et al. Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat[J]. J Appl Physiol, 2001, 90(6): 2403-2410.

[9] 田辉,王可富,吴铁军. 全胃肠外营养加谷氨酰胺对多器官功能障碍综合征患者血浆二胺氧化酶及 D-乳酸的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 616-618.

[10] Davidson MT, Deitch EA, Lu Q, et al. A study of the biologic activity of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph over time and the relative role of cytokines[J]. Surgery 2004, 136(1): 32-41.

[11] 王学敏,梁孟凡,袁媛,等. 谷氨酰胺在体内/外对巨噬细胞炎症因子分泌的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(8): 456-460.

(收稿日期:2008-10-30 修回日期:2008-11-16)  
(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2009 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会主办的中华医学会系列杂志,是我国危重病急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2009 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:9.8 元/期,全年 117.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、“万方数据网络系统(China Info)”、“中国学术期刊文摘”和“em120.com 危重病急救在线”等。投本刊论作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和投稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有述评、论著、研究报告、经验交流、病例报告、综述、CCCM 论坛、临床病例讨论、科研新闻速递、启事等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。杂志每年刊登 1 次稿约,投稿时请严格按照稿约的要求,同时交付文稿 2 份,单位介绍信或文稿加盖公章、软盘或光盘(Word 和纯文本形式排版)、审稿费(每篇 100 元)、课题批件复印件以及联系电话、电子邮件,以利稿件审稿过程,提高稿件刊出速度。

本刊对所有来稿均采用同行审稿的方式进行公平、公正地审定。

2009 年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订购:022-23042150。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

# 谷氨酰胺对脓毒症大鼠血清免疫刺激性的影响

作者: 薛瑛, 王学敏, 梁梦凡, 黄炎哲, 江伟, 周明, XUE Ying, WANG Xue-min, LIANG Meng-fan, HUANG Yan-zhe, JIANG Wei, ZHOU Ming  
 作者单位: 上海交通大学附属第六人民医院, 上海, 200233  
 刊名: 中国中西医结合急救杂志 **ISTIC | PKU**  
 英文刊名: CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE IN INTENSIVE AND CRITICAL CARE  
 年, 卷(期): 2009, 16(1)  
 被引用次数: 1次

## 参考文献(11条)

1. 田辉;王可富;吴铁军 全胃肠外营养加谷氨酰胺对多器官功能障碍综合征患者血浆二胺氧化酶及D-乳酸的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2006(10)
2. Wischmeyer PE;Kahana M;Wolfson R [Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat](#) 2001(06)
3. Aosasa S;Wells-Byrum D;Alexander JW [Influence of glutamine-supplemented Caco-2 cells on cytokine production of mononuclear cells](#) 2003(05)
4. 姚咏明;田惠民;王亚平 [过氧酸新法预处理血浆定量检测微量内毒素的鲎试验方法及其应用](#) 1993(01)
5. Brandt RB;Siegel SA;Waters MG [Spectrophotometric assay for D-\(-\)-lactate in plasma](#) 1980(01)
6. Singleton KD;Serkova N;Beckey VE [Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis:role of enhanced heat shock protein expression](#) 2005(06)
7. 王新颖;李维勤;李宁 [谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响](#)[期刊论文]-中国危重病急救医学 2006(03)
8. Ziegler TR;Ogden LG;Singleton KD [Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients](#) 2005(08)
9. De-Souza DA;Greene LJ [Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients:effect of glutamine](#) 2005(05)
10. Davidson MT;Deitch EA;Lu Q [A study of the biologic activity of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph over time and the relative role of cytokines](#) 2004(01)
11. 王学敏;梁孟凡;袁媛 [谷氨酰胺在体内/外对巨噬细胞炎症因子分泌的影响](#)[期刊论文]-中国危重病急救医学 2008(08)

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 刘敬臣,王海棠,王维,LIU Jing-ehen,WANG Hai-tang,WANG Wei 丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用-中南大学学报(医学版) 2008, 33(12)

目的:探讨丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用及其机制. 方法:静脉注射内毒素(LPS)3 mL(6 mg/kg)复制大鼠脓毒症急性肺损伤模型,40只健康wistar大鼠,分为4组,即对照组(静脉注射等量生理盐水28 mL/kg)、内毒素组[先后静脉注射生理盐水25 mL/kg和内毒素3 mL/kg(6 mg/kg)]、丙氨酰谷氨酰胺治疗组[先后静脉注射4.5%力太(丙氨酰谷氨酰胺注射液)25 mL/kg和内毒素3 mL/kg(6 mg/kg)]、谷氨酰胺治疗组[先后静脉注射3%谷氨酰胺25 mL/kg和内毒素3 mL/kg(6 mg/kg)].在静脉注射前(T0),注射后6 h(T1),各抽血1 mL.注射6 h后,处死大鼠,用ELISA法测定各时点血清TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8的浓度,测定肺组织湿/干重比、支气管肺泡灌洗液的总蛋白浓度,光学显微镜下观察肺组织病理改变,原位TUNEL技术进行肺组织细胞凋亡检测分析.结果:与LPS组比较,丙氨酰谷氨酰胺治疗组、谷氨酰胺治疗组的肺组织湿/干重比、支气管肺泡灌洗液的总蛋白浓度,血清TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8浓度明显降低(P<0.05);丙氨酰谷氨酰胺治疗组、谷氨酰胺治疗组的肺组织损伤程度明显减轻而且凋亡指数也较LPS组显著降低(P<0.05).结论:静脉给予丙氨酰谷氨酰胺对脓毒症大鼠急性肺损伤有保护作用.

2. 学位论文 邹子俊 脓毒症大鼠肺血管内皮细胞的变化及谷氨酰胺对其保护作用的研究 2009

研究目的:

本研究通过建立脓毒症大鼠模型,测定各组大鼠肺组织含水量、肺血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)凋亡的变化、肺VEC细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和E-选择素蛋白表达的变化,以及肺组织ICAM-1和E-选择素mRNA表达的变化,观察肺VEC病理

形态学的变化; 探讨谷氨酰胺对脓毒症大鼠肺VEC的保护作用及其可能的机制。

材料与与方法:

#### 1、实验分组

SD大鼠56只, 随机分成3组: 对照组(18只)、脓毒症组(18只)和治疗组(18只)。用静脉注射给药方法, 脓毒症组注射脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)4mg/kg; 治疗组注射LPS4mg/kg+谷氨酰胺0.3g/kg; 对照组注射生理盐水。各组动物按照观察时间点平均分为造模后6h、12h和24h各3个亚组。

#### 2、模型制作

用0.1%的戊巴比妥钠4ml/kg作腹腔内注射麻醉后, 将大鼠于仰卧位固定。于右侧大腿作纵切口找到股静脉。用静脉注射给药方法, 注射LPS4mg/kg, 制备脓毒症动物模型。

#### 3、检测指标和方法

在造模后6h、12h和24h时点处死相应实验组的大鼠, 快速分离左肺组织, 测定其肺组织含水量。快速分离右肺下叶经4%多聚甲醛固定12~16h, 制成石蜡切片, H. E染色, 光学显微镜下观察标本形态学变化; 进行免疫组织化学染色检测肺VEC ICAM-1和E-选择素蛋白的表达; 进行Hoechst33258染色法观察肺VEC的凋亡。分离右肺中叶, 应用RT-PCR方法检测ICAM-1和E-选择素mRNA的表达。分离右肺上叶, 组织切块(约1mm×1mm×2mm)投入2.5%戊二醛固定液固定后, 电镜观察。

#### 4、统计学处理

本研究的数据采取SPSS13.0软件包进行统计学处理, 实验资料均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; 多组间比较用方差分析; 对于不同处理组的两两比较, 主要利用了LSD-t法检验。以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果:

#### 1、肺组织含水量

在6h和12h时点各组肺组织含水量无显著差异( $p > 0.05$ ); 在24h时点各组肺组织含水量, 脓毒症组>治疗组>对照组, 各组肺组织含水量有显著差异( $p < 0.01$ )。

#### 2、肺VEC凋亡的变化

在6h、12h和24h时点上, 脓毒症组大鼠肺VEC凋亡多于治疗组( $p < 0.05$ )和对照组( $p < 0.01$ ); 治疗组大鼠VEC凋亡多于对照组( $p < 0.01$ )。脓毒症组和治疗组随着建模时间的延长, VEC凋亡逐渐增加; 各时点之间比较, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ )。

#### 3、肺VEC ICAM-1蛋白表达的变化

在6h、12h和24h时点上, 脓毒症组大鼠肺VEC ICAM-1蛋白的表达高于治疗组( $p < 0.01$ )和对照组( $p < 0.01$ ); 治疗组大鼠肺VEC ICAM-1蛋白的表达高于对照组( $p < 0.05$ )。脓毒症组和治疗组随着建模时间的延长, ICAM-1蛋白的表达逐渐增高, 24h达到高峰; 各时点之间比较, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ )。

#### 4、肺VEC E-选择素蛋白表达的变化

在6h和12h时点上, 脓毒症组大鼠肺VEC E-选择素蛋白的表达高于治疗组( $p < 0.01$ )和对照组( $p < 0.01$ ); 治疗组大鼠肺VEC E-选择素蛋白的表达高于对照组( $p < 0.05$ )。在24h时点各组之间E-选择素蛋白的表达差异无统计学意义( $p > 0.05$ )。脓毒症组和治疗组E-选择素蛋白的表达6h达到高峰, 12h回落, 24h基本与对照组在同一水平; 各时点之间比较, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ )。

#### 5、肺组织ICAM-1 mRNA表达的变化

在6h、12h和24h时点上, 脓毒症组大鼠肺组织ICAM-1 mRNA的表达高于治疗组( $p < 0.01$ )和对照组( $p < 0.01$ ), 治疗组大鼠肺组织ICAM-1 mRNA的表达高于对照组( $p < 0.05$ )。脓毒症组和治疗组随着建模时间的延长, ICAM-1 mRNA的表达逐渐增高, 24h达到高峰; 各时点之间比较, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ )。

#### 6、肺组织E-选择素mRNA表达的变化

在6h和12h时点上, 脓毒症组大鼠肺组织E-选择素mRNA的表达明显高于治疗组( $p < 0.01$ )和对照组( $p < 0.01$ ), 治疗组大鼠肺组织E-选择素mRNA的表达明显高于对照组( $p < 0.05$ )。在24h时点各组之间E-选择素mRNA的表达差异无统计学意义( $p > 0.05$ )。脓毒症组和治疗组E-选择素mRNA的表达6h达到高峰, 12h回落, 24h基本与对照组在同一水平; 6h、12h和24h各时点之间比较, 差异有统计学意义( $p < 0.01$ )。

#### 7、肺组织镜下的变化

对照组肺部组织结构正常。脓毒症组肺泡壁增厚及中性粒细胞浸润, 毛细血管扩张, 肺间质水肿, 肺泡腔及小血管内红细胞聚集。随着建模时间的延长, 可见肺泡间隔增宽断裂, 肺泡腔内可见大量的红细胞及中性粒细胞浸润。治疗组与脓毒症组相比, 肺水肿及细胞浸润现象有明显的改善。

#### 8、肺组织电子显微镜下的变化

对照组肺部组织结构正常, 肺VEC形态正常。脓毒症组肺VEC内出现空泡、细胞器肿胀、细胞器溶解等坏死表现, 以及核染色质边集、核碎裂、核膜破裂等凋亡表现; 同时可见肺微血管基底膜增厚, 细胞间隙水肿, 肺泡壁增厚及毛细血管扩张, 肺间质水肿, 红细胞及中性粒细胞浸润等表现。随着建模时间的延长, 上述表现逐渐加重, 肺泡间隔增宽断裂, 肺泡腔内大量的红细胞及中性粒细胞浸润。治疗组与脓毒症组相比, 肺VEC坏死和凋亡比例相对较少, 肺水肿及细胞浸润现象相对较轻。

结论:

1. 脓毒症组大鼠肺VEC的凋亡明显增加, 肺VEC ICAM-1和E-选择素的表达明显增加, 肺水肿和细胞浸润现象明显。

2. 谷氨酰胺治疗组较脓毒症组大鼠肺VEC的凋亡、肺VEC ICAM-1和E-选择素的表达明显减少, 肺水肿和细胞浸润现象相对较轻。

3. 谷氨酰胺下调肺VEC ICAM-1和E-选择素的表达, 可能是谷氨酰胺对脓毒症大鼠肺VEC具有保护作用的机制之一。

### 3. 期刊论文 [何志捷, 邹子俊, HE Zhi-jie, ZOU Zi-jun 谷氨酰胺对脓毒症大鼠肺血管内皮细胞的作用 -中华急诊医学杂志2009, 18\(9\)](#)

目的 观察脓毒症大鼠肺血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和E-选择素的变化特点并探讨谷氨酰胺对其的作用。方法 将Sprague-Dawley(SD)大鼠56只随机分成对照组、脓毒症组和治疗组。实验地点在中山大学北校区动物实验中心。脓毒症组注射脂多糖4mg/kg制备大鼠脓毒症模型, 治疗组注射脂多糖4mg/kg和谷氨酰胺0.3g/kg, 对照组不注射脂多糖。造模成功后, 在6, 12, 24 h时间点分离大鼠肺标本, 采用逆转录聚合酶链反应和免疫组织化学方法研究肺ICAM-1和E-选择素的表达; 用Hoechst染色评价肺VEC凋亡; 用电子显微镜观察肺VEC。采取SPSS 13.0软件包进行统计学处理, 统计分析方法采用方差分析。结果 脓毒症组大鼠肺ICAM-1和E-选择素的表达与治疗组和对照组比较明显增高( $p < 0.01$ ), 治疗组ICAM-1蛋白和E-选择素的表达明显高于对照组( $p < 0.05$ )。脓毒症组和治疗组ICAM-1的达24 h达到高峰, E-选择素的表达6 h达到高峰。脓毒症组大鼠肺VEC凋亡明显多于治疗组( $p < 0.05$ )和对照组( $p < 0.01$ ); 治疗组大鼠VEC凋亡明显多于对照组( $p < 0.01$ )。电子显微镜观察也得到证实。结论 脓毒症大鼠肺ICAM-1和E-选择素的表达明显增加, 导致肺VEC的坏死和凋亡以及急性肺损伤的发生。谷氨酰胺对其有保护作用。

### 4. 学位论文 [梁梦凡 谷氨酰胺在脓毒症中保护作用的机制研究 2009](#)

目的: ①探讨不同浓度谷氨酰胺(Gln)给予不同预处理后对小鼠腹腔巨噬细胞株RAW264.7热休克蛋白(HSP)72表达和细胞因子释放功能的影响。②观察静脉注射Gln后, 脓毒症大鼠肠淋巴液对RAW264.7细胞细胞因子释放功能和人脐静脉内皮细胞株HUVEC细胞活力的影响。③观察大鼠肠淋巴管结扎(LDL)后, 脓毒症大鼠血清对RAW264.7细胞细胞因子释放功能和HUVEC细胞活力的影响, 探讨脓毒症大鼠血清对细胞的影响是否通过肠淋巴管途径。

方法: (1)共同培养2 h45 min后, 加入lipopolysaccharide(LPS)刺激, 于0、1、4、12和24 h收集细胞及上清液; 同时行热应激预处理45 min, 37℃孵育2 h后加入LPS刺激4 h, 收集细胞及上清液; 同时行DON预处理, 2 h45 min后加入LPS刺激4 h, 收集细胞及上清液。ELISA法检测细胞上清液细胞因子的浓度, Western blotting检测细胞HSP72蛋白表达。(2)采用盲肠结扎穿孔法制备大鼠脓毒症模型, 将SD大鼠随机分为假手术组(Sham)、脓毒症组(CLP)、谷氨酰胺组(GLN)和引流肠系膜淋巴液, 术后即刻尾静脉注射Gln0.75 g/kg(GLN组)或等量生理盐水(Sham和ICLP组)。收集术后5 h和6 h淋巴液, 将不同处理组淋巴液分别与LPS激活或未激活的RAW264.7细胞共同孵育4 h, 测定肠淋巴液、细胞上清液中TNF- $\alpha$ 和IL-6的浓度, 检测肠淋巴液Gln水平。将不同处理组淋巴液分别与HUVEC细胞共同孵育8 h, CCK-8法检测细胞活力, PI/Hoechst双染色观察细胞形态。(3)采用盲肠结扎穿孔法制备大鼠脓毒症模型, 将SD大鼠随机分为假手术组(Sham)、脓毒症组(CLP)、肠淋巴管结扎组(CLP+LDL)。收集术后第6 h血清, 将不同处理组血清分别与LPS激活或未激活的RAW264.7细胞共同孵育4 h, 测定细胞上清液中TNF- $\alpha$ 的浓度。将不同处理组血清分别与HUVEC细胞共同孵育8 h, CCK-8法检测细胞活力。

结果: ①LPS刺激后4 h, RAW264.7细胞均有HSP72表达, 经8 mM Gln培养者较经0和0.5 mM Gln培养者HSP72表达显著增加( $P < 0.01$ ), 而24 h时三者HSP72表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); Gln促进TNF- $\alpha$ 释放, 与Gln呈时间和浓度依赖关系: 0.5 mM和8 mM组IL-6释放量在4h、12h较0 mM组显著增加( $P < 0.01$ ), 而两组间IL-6释放量无统计学差异( $P > 0.05$ ); 8 mM组IL-10释放量在12h、24h时较0 mM组显著增加( $P < 0.01$ )。②CLP组与GLN组肠淋巴TNF- $\alpha$ 和IL-6含量均明显高于Sham组( $P < 0.05$ ); 在无LPS刺激下, 三组间RAW264.7细胞释放TNF- $\alpha$ 和IL-6的差异不明显; LPS刺激的RAW264.7细胞, CLP组淋巴液可显著抑制其释放TNF- $\alpha$ 和IL-6( $P < 0.05$ ), GLN组淋巴液可部分恢复RAW264.7细胞TNF- $\alpha$ 的释放功能( $P < 0.05$ )。三组肠淋巴液中Gln浓度没有差异。CLP组肠淋巴液可明显抑制HUVEC细胞活力( $P < 0.05$ ), GLN组肠淋巴液可部分改善其活力抑制( $P < 0.05$ )。③CLP组或CLP+LDL组血清可显著促进LPS激活或未被LPS激活的RAW264.7细胞释放TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ )。CLP组或CLP+LDL组血清均可明显抑制HUVEC细胞活力( $P < 0.05$ )。

结论: (1)Gln可诱导RAW264.7细胞表达HSP72, 但并不足以抑制其TNF- $\alpha$ 释放。除诱导HSP72表达外, Gln在脓毒症时调节机体炎症反应还可能还存在其他机制。(2)脓毒症大鼠肠淋巴液对LPS激活的RAW264.7细胞释放细胞因子功能及HUVEC细胞活力有明显抑制作用, Gln能部分减轻该抑制作用。(3)脓毒症大鼠血清能促进RAW264.7细胞释放细胞因子并显著抑制HUVEC活力, 而肠淋巴管结扎后并不影响脓毒症大鼠血清该作用, 即脓毒症大鼠血清刺激RAW264.7细胞释放细胞因子及抑制HUVEC细胞活力的作用是通过肠淋巴管以外的途径。

## 5. 期刊论文 [刘欢, LIU Huan 黄芪联合谷氨酰胺对脓毒症休克患者血浆一氧化氮二胺氧化酶的影响及意义 - 中国急救医学2009, 29\(11\)](#)

目的 探讨黄芪与谷氨酰胺联合在脓毒症休克所致肠黏膜缺血/再灌注损伤时的保护作用。方法 选择2005-12~2008-10期间重症监护病房(ICU)符合诊断标准的脓毒症休克患者69例, 全部患者按2004年脓毒症诊治指南的规范集束治疗, 包括早期目标液体复苏、抗生素治疗、呼吸机治疗、激素治疗、血糖控制等。采用随机对照方法分为三组, 各组均实施低热量肠外营养(TPN)治疗, A组为低热量常规TPN对照组, C组为黄芪联合谷氨酰胺组, 分别于治疗前及治疗后第1、3、5、7天测定血浆一氧化氮(NO)水平、二胺氧化酶(DAO)活性, 并记录急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II), 终末观察指标为多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、ICU住院时间、28 d病死率。结果 三组治疗前各指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与A组比较, C组治疗后NO水平进一步下降, 第1、3、5天下降明显( $P < 0.01$ ); 与B组比较, C组NO水平亦下降( $P < 0.05$ ), 第7天比B组稍偏高, 但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与A组比较, C组治疗后DAO活性逐渐下降, 第3、5、7天下降明显( $P < 0.01$ ); C组DAO活性与B组比较差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )。与A组、B组比较, C组治疗后APACHE II评分、MODS发生率、28 d病死率均下降( $P < 0.05$ )。与A组比较, B组、C组ICU住院时间稍有缩短, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 黄芪联合谷氨酰胺加强免疫营养治疗可保护脓毒症休克所致的肠黏膜损伤, 并改善患者预后, 这与抑制NO的大量产生有关。

## 6. 期刊论文 [尹海燕, 王吉文, 黄子通, YIN Hai-yan, WANG Ji-wen, HUANG Zi-tong 谷氨酰胺对脓毒症大鼠基质金属蛋白酶及血栓调节蛋白基因表达的影响 - 中国急救医学2009, 29\(6\)](#)

目的 观察脓毒症大鼠血浆基质金属蛋白酶(MMP-9)、血栓调节蛋白(TM)浓度和TM基因表达的变化及研究谷氨酰胺(Gln)对其影响, 以明确Gln对脓毒症大鼠内皮细胞的保护作用。方法 采用内毒素(LPS)腹腔注射法制作脓毒症大鼠模型, 大鼠随机分为对照组、LPS组及LPS+Gln组, 每组再分为0、6、12、24 h亚组( $n=6$ ), 检测各时点血浆MMP-9及TM的浓度及心肌细胞TM mRNA的表达, 对结果进行方差分析。结果 本研究显示, 与对照组比较, 在脓毒症后LPS组、LPS+Gln组血浆MMP-9、TM的浓度逐渐升高, 至12 h达到峰值, 24 h有所下降( $P < 0.05$ ), 但LPS+Gln组升高幅度较LPS组明显下降( $P < 0.05$ )。LPS组、LPS+Gln组在术后TM mRNA表达水平均不同程度高于对照组, 12 h达到高峰( $P < 0.05$ ), 然后下降; LPS+Gln组升高幅度较LPS组明显下降( $P < 0.05$ )。结论 脓毒症增加大鼠血浆MMP-9及TM含量及上调TM mRNA基因的表达; 脓毒症大鼠应用Gln进行干预治疗能够降低MMP-9及TM含量及抑制脓毒症早期组织的TM mRNA表达; Gln对脓毒症血管内皮细胞具有保护作用。

## 7. 学位论文 [王侠 谷氨酰胺对老年脓毒症患者的临床疗效 2009](#)

目的: 通过静脉对老年脓毒症患者应用丙氨酸-谷氨酰胺(Alanine-glutamine, Aln-Gln)进行辅助营养支持, 观察治疗后血生化、免疫学指标、人体测量指标及相关预后指标, 以探讨谷氨酰胺(glutamine, Gln)对老年脓毒症患者的临床疗效。

方法: 选择老年脓毒症患者共30例, 随机分为谷氨酰胺治疗组(Gln group)和对照组(Control group), 每组各15例。两组患者均予脓毒症的常规治疗及一般的营养支持[25—30kcal/(kg·d)], 在此基础上谷氨酰胺治疗组患者给予Aln-Gln100ml静滴, 一天一次, 连续7d。在营养治疗前及治疗后第8天测定血生化、免疫学指标及人体测量指标。通过采用SPSS11.5软件对实验组与对照组, 实验组内进行比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两个独立样本t检验, 组内比较, 采用配对t检验。

结果: 患者在营养支持治疗7d后, Gln治疗组ALB、PALB指标较治疗前均有升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 对照组治疗前后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Gln治疗组患者经过营养支持治疗7d后, 体液免疫功能指标及细胞免疫功能指标均较治疗前明显改善, IgG、IgA、IgM、淋巴细胞总数、总T淋巴细胞CD3、T辅助淋巴细胞CD4、T辅助淋巴细胞CD4/抑制性淋巴细胞比值(CD4/CD8)指标较治疗前均有明显升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后比较仅有淋巴细胞总数较治疗前升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其余各指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组CRP、APACHE II评分均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 但Gln治疗组较对照组下降更为显著( $P < 0.05$ )。

结论: 将Aln-Gln应用于老年脓毒症患者的营养支持治疗, 不仅能提供能量和促进蛋白质合成, 同时具有调节细胞、体液免疫功能, 提高临床疗效, 对老年脓毒症的预后起到积极作用。

## 8. 期刊论文 [刘敏丰, 高志光, 秦环龙, LIU Min-feng, GAO Zhi-guang, QIN Huan-long 生长激素和谷氨酰胺对脓毒症大鼠细胞因子和氨基酸代谢的影响 - 中国普外基础与临床杂志2006, 13\(5\)](#)

目的 探讨谷氨酰胺(Gln)联合生长激素(GH)对脓毒症大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1(IL-1)、IL-6、皮质醇及三甲基组氨酸(3-MH)浓度和氨基酸代谢的影响。方法 79只SD大鼠, 随机取其中10只设为对照组, 另69只用盲肠结扎穿孔法建立腹腔感染、颈静脉置管肠外营养(PN)模型后, 将其其中存活超过6 d的大鼠30只均分为3组: 脓毒症组、Gln组和Gln+GH组。第6 d处死动物, 取门静脉血, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6和皮质醇浓度; 氨基酸自动分析仪检测血清氨基酸浓度; 取大鼠趾长伸肌组织, 采用高效液相色谱法检测骨骼肌组织中3-MH浓度。结果 血清TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及皮质醇浓度对照组均低于脓毒症组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), Gln+GH组及Gln组均低于脓毒症组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), Gln+GH组亦低于Gln组。与对照组相比, 脓毒症组血清总氨基酸浓度升高( $P < 0.05$ ), 尤以谷氨酸和支链氨基酸明显( $P < 0.05$ ), Gln浓度明显降低( $P < 0.05$ ); Gln组和Gln+GH组与脓毒症组相比, 血清总氨基酸浓度降低( $P < 0.05$ ), 尤以Gln+GH组降低明显( $P < 0.05$ ), Gln浓度明显升高( $P < 0.05$ )。骨骼肌组织中3-MH浓度以脓毒症组为最高, Gln组又高于Gln+GH组( $P < 0.01$ )。结论 添加GH和Gln的PN, 能降低细胞因子水平, 改善氨基酸代谢。

## 9. 期刊论文 [袁媛, 王学敏, 薛璞, 江伟, YUAN Yuan, WANG Xuemin, XUE Ying, JIANG Wei 谷氨酰胺对脓毒症小鼠的保护作用 - 上海医学2009, 32\(1\)](#)

目的 探讨谷氨酰胺对脓毒症小鼠炎症反应及生存率的影响。方法 昆明小鼠45只, 随机分为假手术组(CON)、手术组(CLP)、谷氨酰胺组(GLN), 每组15只。采用盲肠结扎穿孔法(CLP)制备脓毒症模型, 术后即刻尾静脉注射谷氨酰胺0.75 g/kg(GLN组)或等体积0.9%氯化钠溶液(CON和CLP组)。6 h后每组各取5只, 收集血清, 腹腔灌洗分离巨噬细胞, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清和巨噬细胞中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素素(IL-6、IL-10水平; 另外每组各取10只观察术后5 d生存率。结果 CLP和GLN组血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平均显著高于CON组( $P$ 值分别 $< 0.05$ 、 $0.01$ ); GLN组血清TNF- $\alpha$ 水平显著低于CLP组( $P < 0.05$ ), 两组间血清IL-6、IL-10的差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。GLN组巨噬细胞中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平均显著低于CLP组( $P$ 值分别 $< 0.01$ 、 $0.05$ ), 3组间IL-10水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。GLN组小鼠的存活时间显著长于CLP组( $P < 0.05$ )。结论 谷氨酰胺可以抑制脓毒症小鼠的炎症反应, 降低其病死率。

## 10. 学位论文 [尹海燕 谷氨酰胺对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡保护作用的研究 2009](#)

目的: 研究脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的变化及其与Bcl-2、Bax及Caspase-3基因及蛋白表达的关系; 同时探讨谷氨酰胺(Gln)在脓毒症心肌损伤治疗中的保护作用及机理。

方法: 采用内毒素(LPS)腹腔注射法制作脓毒症大鼠模型, 大鼠随机分为对照组、LPS组及LPS+Gln组, 再分为0h、6h、12h、24h亚组( $n=6$ ), 以电镜和光镜观察其心肌细胞凋亡变化, 检测各时点心肌细胞凋亡率(Tunel法)和Bcl-2、Bax及Caspase-3蛋白的含量, 同时检测心肌Bcl-2、Bax及

Caspase—3 mRNA表达。对结果进行方差分析和相关性统计分析。

结果：LPS组大鼠心肌细胞凋亡率均明显高于对照组( $P<0.05$ )；心肌细胞Bax蛋白表达术后6h降低( $P<0.05$ )，之后高于对照组，而Bcl—2蛋白表达均低于对照组( $P<0.05$ )；Bax/Bcl—2蛋白表达比明显高于对照组( $P<0.05$ )；Caspase—3蛋白表达水平显著高于对照组( $P<0.05$ )；Bax mRNA、Bcl—2 mRNA和Caspase—3 mRNA较对照组均明显上调( $P<0.05$ )。LPS+Gln组与LPS组比较，心肌细胞凋亡率明显低于LPS组( $P<0.05$ )；Bax蛋白表达下降( $P<0.05$ )，而Bcl—2蛋白却升高( $P<0.05$ )；Bax/ Bcl—2蛋白表达比降低( $P<0.05$ )；Caspase—3蛋白表达水平显著低于LPS组( $P<0.05$ )；Bax mRNA、Bcl—2 mRNA和Caspase—3 mRNA较LPS组均明显下调( $P<0.05$ )。LPS组Bax/Bcl—2蛋白表达量与心肌细胞凋亡指数存在明显的直线正相关性( $r=0.8751$ ,  $p<0.001$ ,  $y=474.64x-110.59$ )。

结论：

1. 心肌细胞凋亡可能是脓毒症心肌损伤的机制之一。
2. Bcl—2抗凋亡基因及Bax、Caspase—3促凋亡基因及其蛋白的表达在脓毒症心肌细胞损害的发生发展中起极其重要的作用。
3. Gln通过影响凋亡相关基因及蛋白表达而干预脓毒症心肌细胞的凋亡，可利用它对脓毒症进行早期干预，以改善脓毒症的预后。

## 引证文献(1条)

1. 梁绍诚 特殊营养素在外科危重患者营养支持中的应用近况[期刊论文]-医学综述 2010(15)

本文链接：[http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgzxyjhjzz200901011.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzxyjhjzz200901011.aspx)

授权使用：qkzgz16(qkzgz16)，授权号：dd1c30ef-b2d4-4962-a4d7-9eec010aef64

下载时间：2011年5月23日