文章编号:1000-5404(2011)17-1779-04

论著

谷氨酰胺联合维生素C对热应激致大鼠肠源性内毒素血症的预防作用

薛世祥[1],牟 东[1],代剑华[1],王志中[2],赵海霞[1],袁 月[1],彭贵勇[1] (400038 重庆 第三军医大学西南医院:全军消化病研究所[1],中西医结合科[2])

[摘要] **目的** 观察谷氨酰胺联合维生素C对肠源性内毒血症的预防作用,并初步探讨其机制。**方法** 将160只SD雄性大鼠按随机数字表法分为谷氨酰胺联合维生素C组、谷氨酰胺组、维生素C组、高温应激组、正常对照组。用人工气候箱建立大鼠中暑内毒素血症模型,分别于1、3、7、15 d用2%的戊巴比妥钠腹腔麻醉取小肠组织并心脏采血。用试剂盒检测小肠组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及血清内毒素的含量,RT-PCR检测小肠黏膜Toll样受体2(TLR2)mRNA表达情况。**结果** 在同时间段与正常对照组比,高温应激组SOD含量明显降低,MDA、血清内毒素、TLR2 mRNA表达量明显升高($P<0.05$),3种治疗组SOD、MDA含量无统计学差异($P>0.05$),谷氨酰胺组、维生素C组血清内毒素及TLR2 mRNA表达量明显升高($P<0.05$),但谷氨酰胺组联合维生素C组血清内毒素及TLR2 mRNA表达量无统计学差异($P>0.05$)。在同时间段与高温应激组相比,3种治疗组SOD含量显著升高(除第7天谷氨酰胺组、维生素C组外);MDA、内毒素含量及TLR2 mRNA表达量明显降低(除第3天、第15天的维生素C组TLR2 mRNA表达量外)($P<0.05$)。同时间段的谷氨酰胺联合维生素C组与谷氨酰胺组、维生素C组相比,其SOD含量相近,但MDA和血清内毒素含量及TLR2 mRNA表达量均显著降低($P<0.05$)。**结论** 谷氨酰胺联合维生素C可减轻高热应激对肠黏膜的损伤,保护肠黏膜屏障功能,有效的降低肠源性内毒素血症发生,可用于高热中暑的预防。

[关键词] 谷氨酰胺;维生素C;内毒素血症;中暑;SOD;MDA;Toll2受体
[中图法分类号] R631.101; R363.123; R977.4 [文献标志码] A

Preventive effect of glutamine combined with vitamin C on intestinal endotoxemia induced by heat stress in rats

Xue Shixiang[1], Mu Dong[1], Dai Jianhua[1], Wang Zhizhong[2], Zhao Haixia[1], Yuan Yue[1], Peng Guiyong[1] ([1]Institute of Digestive Diseases, [2]Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the preventive effect of pretreatment of glutamine combined with vitamin C on intestinal endotoxemia, and to investigate the mechanism in heat stroke prevention. **Methods** One-hundred-and-sixty male SD rats were randomly divided into a glutamine and vitamin C group, a glutamine group, a vitamin C group, a heat stress group, and a normal control group. A rat model of heat stroke-induced endotoxemia was built using an artificial climate chamber. At 1, 3, 7 and 15 d after heat stroke, the small intestine tissues and heart blood of the rats were collected after intraperitoneal anesthesia with 2% sodium pentobarbital. The levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in small intestine tissues and serum endotoxin level were measured using test kits. The mRNA expression of Toll-like receptor 2 (TLR2) in small intestine mucosa was tested by RT-PCR. **Results** Compared with the normal control group, SOD level decreased, while MDA level, serum endotoxin level, and TLR2 mRNA expression increased significantly in the heat stress group ($P<0.05$). There were no statistical differences in SOD level and MDA level between the three treatment groups and the normal control group. Compared with the normal control group, serum endotoxin level and TLR2 mRNA expression increased significantly in the glutamine group and vitamin C group ($P<0.05$), but had no statistical differences in the glutamine and vitamin C group. Compared with the heat stress group, SOD level increased significantly in the three treatment groups (except for the glutamine group and vitamin C group at 7 d after heat stress), while MDA level, serum endotoxin level, and TLR2 mRNA expression decreased significantly (except for TLR2 mRNA expression in the vitamin C group at 3 d and 15 d after heat stress) ($P<0.05$). Compared with the glutamine group and vitamin C group, SOD level was similar in the glutamine and vitamin C group, but MDA level, serum endotoxin level, and TLR2 mRNA expression

[基金项目] 第三军医大学科研创新基金(2009XYY17)
[通信作者] 彭贵勇,电话:(023)68765185,E-mail:pgy63@163.com

decreased significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Glutamine combined with vitamin C can alleviate intestinal mucosa injury caused by heat stress, protect intestinal mucosa barrier function, and reduce incidence of intestinal endotoxemia effectively. Glutamine combined with vitamin C, therefore, can be used in prevention of heat stroke.

[**Key words**] glutamine; vitamin C; endotoxemia; heat stroke; SOD; MDA; Toll-like receptor 2

Supported by the Foundation of the Innovative Scientific Research of Third Military Medical University (2009XYY17). Corresponding author: Peng Guiyong, Tel:86-23-68765185, E-mail:pgy63@163.com

中暑(heat illness)是在高温环境中发生的一组急性疾病。夏天阳光照射强烈、气温高,长时间置身该环境下容易诱发中暑。肠源性内毒素血症在中暑过程中的作用及预后的影响正逐渐引起医学界的重视[1]。目前研究认为氧化应激反应及内毒素血症是中暑和其并发症发生的重要病理生理学基础[2]。中暑的病因复杂,决定了其预防及治疗方法应针对不同机制,单一用药往往难以取得较好的效果,联合用药、多环用药疗效确切。我们前期人体研究显示,谷氨酰胺联合维生素C既能有效降低肠源性内毒素血症的发生率,又可降低氧化应激反应,从而对中暑产生有效预防作用[3]。本研究通过动物实验建立热应激中暑的模型,进一步探索谷氨酰胺联合维生素C对中暑的预防及对肠道的作用,研究其预防中暑的效果及机制,为临床药物预防中暑提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验样品 复方谷氨酰胺肠溶胶囊由地奥集团成都药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字H51023598。内容物为浅黄色或黄褐色粉末;味微甜。维生素C由湖北华中药业有限公司生产,批准文号:国药准字H42020614。生理盐水由重庆天圣制药有限公司生产,批准文号:国药准字H20033146。实验用具经严格消毒灭菌处理,所有操作均采取防内毒素污染措施。所用药物剂量均按文献[4]报道,用精密电子天平称取,灭菌用生理盐水稀释。

1.1.2 实验动物及分组 健康雄性Sprague-Dawley(S-D)大鼠160只,12~14周龄。体质量(205±25)g,清洁级,购于第三军医大学实验动物中心,饲养于西南医院全军烧伤研究所动物实验室。按随机数字表法分为5组:谷氨酰胺联合维生素C组、谷氨酰胺组、维生素C组、高温应激组、正常对照组,每组32只,分别于1、3、7、15 d取小肠组织并心脏采血进行实验。实验前可自由进食、饮水,实验过程中禁食、禁水,实验后继续自由进食、进水。取样本前24 h禁食,4 h禁水。

1.1.3 实验器材 人工气候箱(重庆市永生实验仪器厂;型号:SHH-250GS)、电子天平、一次性无菌注射器及动物实验器材。

1.2 方法

1.2.1 中暑内毒素血症模型的建立 SD大鼠灌胃给药剂量按文献[4]报道,谷氨酰胺肠溶胶囊216 mg/kg,维生素C 135 mg/kg。同批次均于每日实验前60 min给药,用生理盐水5 ml稀释后行大鼠灌胃。将谷氨酰胺联合维生素C组、谷氨酰胺组、维生素C组、高温应激组同时放入人工气候箱,模拟高温中暑环境,2 h后取出;正常对照组存放于室温。人工气候箱内温度为:(38±1)℃、相对湿度为:(65±10)%。

1.2.2 小肠组织及血清标本的采集 取标本前24 h禁食,4 h禁水,分别在第1、3、7、15天热应激结束后,将SD大鼠从人工气候箱取出后,按4 mg/kg的2%戊巴比妥钠腹腔麻醉取小肠组织,立即存放于液氮罐中,并立即心脏采血2 ml注入专用的无热源试管内,4 000 r/min离心10 min,取上层血清样本待测。

1.2.3 小肠组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的检测 SOD(试剂购买于南京建成生物工程研究所)活力测定采用黄嘌呤氧化酶法,严格按试剂盒使用说明书进行操作,分别对1、3、7、15 d的小肠组织进行测定。

1.2.4 小肠组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量的测定 MDA(试剂购买于南京建成生物工程研究所)采用硫代巴比妥酸法测定,严格按试剂盒使用说明书进行操作,分别对1、3、7、15 d的小肠组织进行测定。

1.2.5 血清内毒素含量的测定 内毒素(试剂购买于厦门市鲎试剂实验厂有限公司)采用终点显色法,检测内毒素所用物品均经去热源处理,严格按试剂盒说明书进行操作,分别对1、3、7、15 d的血清样本进行测定。

1.2.6 RT-PCR检测小肠黏膜Toll样受体2(TLR2)mRNA表达 将采集的小肠组织立即存放于液氮罐中。按Trizol试剂盒说明书的步骤依次加入Trizol、氯仿、异丙醇,提取小肠组织总RNA,2%琼脂糖电泳鉴定其完整性,RT-PCR试剂盒检测TRL2 mRNA的表达。二步法RT-PCR:即在25 μl逆转录体系中PCR扩增为cDNA,25 μl PCR反应体系进行扩增。TLR2引物设计:上游引物序列为5′-GAAAGATGCGCTTCCTGAAC-3′,下游引物序列为5′-CGCCTAAGAGCAGGATCAAC-3′[5],预计扩增长度为513 bp,PCR反应条件为,94 ℃ 预变性3 min,94 ℃ 30 s、55 ℃ 30 s、72 ℃ 1 min,30个循环,72 ℃ 5 min。内参β-actin引物序列,上游为5′-CACGATGGAGGGGCCGGACTCATC-3′,下游为5′-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3′,预计扩增长度为240 bp。引物设计由生工生物工程(上海)有限公司合成。2%琼脂糖电泳检测PCR扩增产物,凝胶成像系统拍照,Quantity one软件分析测定灰度值。将目的条带与β-actin RT-PCR产物的灰度比值作为TLR2 mRNA的相对表达量(%)。

1.3 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件。SOD、MDA、血清内毒素的含量均值及TLR2 mRNA灰度值经S-W检验均符合正态分布。两样本正态分布资料采用t检验。多样本正态或数据转换符合正态分布的计量资料采用单因素方差分析,方差齐采用LSD检验,不齐采用Dunnett T3检验。

2 结果

2.1 SOD在小肠组织中含量的变化

与同时间段的正常对照组比,高温应激组SOD含量明显

降低($P<0.05$),3 种药物组 SOD 含量无统计学差异($P>0.05$);与同时间段的高温应激组比,谷氨酰胺联合维生素 C 组、谷氨酰胺组、维生素 C 组的 SOD 含量均高于高温应激组,其中 1、3、15 d 差异显著($P<0.05$),但第 7 天谷氨酰胺组、维生素 C 组比较无统计学差异($P>0.05$);同时间段谷氨酰胺联合维生素 C 组与谷氨酰胺组、维生素 C 组比 SOD 含量无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1　超氧化物歧化酶在小肠组织中含量的变化(U/mg, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 15 天
正常对照组	8	325.9 ± 35.7^{b}	324.5 ± 27.7^{b}	323.8 ± 28.9^{b}	318.6 ± 32.7^{b}
高温应激组	8	271.2 ± 50.2	270.6 ± 39.5	271.2 ± 34.3	267.4 ± 30.7
维生素 C 组	8	326.9 ± 48.8^{b}	325.0 ± 49.2^{b}	303.0 ± 29.8	299.9 ± 30.6^{b}
谷氨酰胺组	8	330.8 ± 53.4^{b}	327.8 ± 53.0^{b}	305.5 ± 41.4	300.4 ± 31.9^{b}
谷氨酰胺联合维生素 C 组	8	372.5 ± 42.3^{a}	341.4 ± 40.6^{a}	335.2 ± 34.1^{a}	323.8 ± 33.8^{a}

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与同时间段高温应激组比较

2.2　MDA 在小肠组织中含量的变化

与同时间段的正常对照组比,高温应激组 MDA 含量明显升高($P<0.01$),3 种药物组 MDA 含量无统计学差异($P>0.05$);与同时间段的高温应激组比 3 种药物组的 MDA 含量均值均显著降低($P<0.05$),其中谷氨酰胺联合维生素 C 组的 MDA 含量明显低于谷氨酰胺组及维生素 C 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　丙二醛在小肠组织中含量的变化(nmol/mg, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 15 天
正常对照组	8	4.42 ± 0.35^{a}	4.50 ± 0.36^{a}	4.50 ± 0.25^{a}	4.46 ± 0.23^{a}
高温应激组	8	5.11 ± 0.47	5.14 ± 0.21	5.17 ± 0.46	5.20 ± 0.34
维生素 C 组	8	4.64 ± 0.27^{bc}	4.75 ± 0.24^{bc}	4.78 ± 0.31^{bc}	4.79 ± 0.45^{bc}
谷氨酰胺组	8	4.68 ± 0.26^{bc}	4.78 ± 0.33^{bc}	4.80 ± 0.38^{bc}	4.81 ± 0.34^{bc}
谷氨酰胺联合维生素 C 组	8	4.15 ± 0.32^{a}	4.26 ± 0.32^{a}	4.28 ± 0.33^{a}	4.29 ± 0.42^{a}

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与同时间段高温应激组比较; c:$P<0.05$,与同时间段谷氨酰胺联合维生素 C 组比较

2.3　内毒素在血清中含量的变化

与同时间段的正常对照组比,高温应激组、谷氨酰胺组及维生素 C 组血清内毒素含量明显升高($P<0.05$),但谷氨酰胺组联合维生素 C 组血清内毒素含量无统计学差异($P>0.05$);与同时间段的高温应激组比 3 种药物组的血清内毒素含量均显著降低($P<0.05$);在同时间段谷氨酰胺联合维生素 C 组的血清内毒素含量均显著低于谷氨酰胺组及维生素 C 组($P<0.01$)。见表 3。

表 3　内毒素在血清中含量的变化(EU/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 15 天
正常对照组	8	0.57 ± 0.19^{ad}	0.61 ± 0.19^{ad}	0.59 ± 0.16^{ad}	0.57 ± 0.15^{ad}
高温应激组	8	1.88 ± 0.33	1.81 ± 0.23	1.76 ± 0.22	1.74 ± 0.20
维生素 C 组	8	1.58 ± 0.25^{bc}	1.55 ± 0.18^{bc}	1.53 ± 0.18^{bc}	1.49 ± 0.14^{bc}
谷氨酰胺组	8	1.52 ± 0.32^{bc}	1.50 ± 0.33^{bc}	1.49 ± 0.23^{bc}	1.47 ± 0.28^{bc}
谷氨酰胺联合维生素 C 组	8	0.80 ± 0.16^{a}	0.76 ± 0.18^{a}	0.71 ± 0.19^{a}	0.69 ± 0.18^{a}

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与同时间段的高温应激组比较; c:$P<0.01$,与同时间段的谷氨酰胺联合维生素 C 组比较; d:$P<0.05$,与同时间段的谷氨酰胺组、维生素 C 组比较

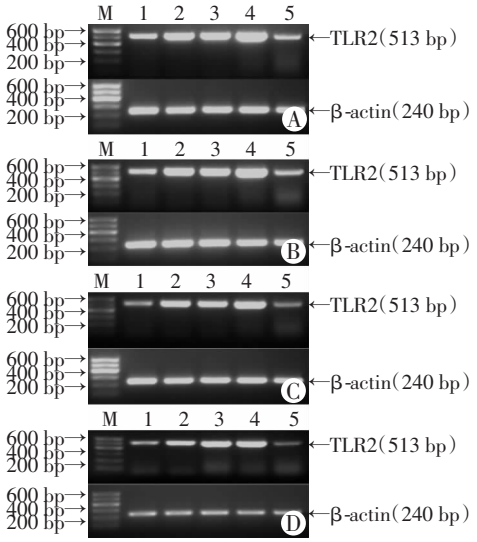
2.4　TLR2 mRNA 在小肠组织中的表达

与同时间段的正常对照组比,高温应激组、谷氨酰胺组及维生素 C 组的 TLR2 mRNA 表达量明显升高($P<0.05$),但谷氨酰胺联合维生素 C 组的 TLR2 mRNA 表达量无统计学差异($P>0.05$);与同时间段的高温应激组比 3 个用药组的 TLR2 mRNA 表达量均降低,除第 3、15 天的维生素 C 组外,均有明显差异($P<0.05$)。在同时间段谷氨酰胺联合维生素 C 组的 TLR2 mRNA 表达量均显著低于谷氨酰胺组及维生素 C 组($P<0.05$)。具体见表 4。各组 TLR2 mRNA 的表达见图 1。

表 4　TLR2 mRNA 在小肠组织中灰度值含量的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 15 天
正常对照组	8	0.58 ± 0.06^{ad}	0.55 ± 0.05^{ad}	0.52 ± 0.04^{ad}	0.48 ± 0.06^{ad}
高温应激组	8	0.92 ± 0.09	0.87 ± 0.08	0.87 ± 0.08	0.76 ± 0.06
维生素 C 组	8	0.80 ± 0.07^{bc}	0.82 ± 0.07^{c}	0.76 ± 0.08^{bc}	0.72 ± 0.03^{c}
谷氨酰胺组	8	0.72 ± 0.08^{bc}	0.74 ± 0.07^{bc}	0.73 ± 0.07^{bc}	0.69 ± 0.03^{bc}
谷氨酰胺联合维生素 C 组	8	0.60 ± 0.07^{a}	0.58 ± 0.08^{a}	0.56 ± 0.06^{a}	0.51 ± 0.03^{a}

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与同时间段的高温应激组比较; c:$P<0.05$,与同时间段的谷氨酰胺联合维生素 C 组比较; d:$P<0.05$,与同时间段的谷氨酰胺组、维生素 C 组比较



M:标准;1:谷氨酰胺联合维生素 C 组;2:谷氨酰胺组;3:维生素 C 组;4:高温应激组;5:正常对照组

A:第 1 天;B:第 3 天;C:第 7 天;D:第 15 天

图 1　RT-PCR 检测各组小肠黏膜 TLR2 mRNA 表达的变化

3　讨论

中暑时,当体温升高到一定程度,可致肠黏膜上皮细胞的阻力减少及旁路开放增加,肠黏膜的通透性增强,造成肠道屏障损害,引起肠道内毒素大量进入血液循环,导致中暑内毒素血症[6-7]。内毒素(endotoxin, ET)能使脂质过氧化反应加剧,组织和血流内的氧自由基含量增加[6]。由于热应激损伤肠道的黏膜屏障功能,致使肠道内潜在的内毒素大量移位入血,因而形成肠源性内毒素血症。有研究提示内毒素及其所介导的炎性介质可诱导全身炎症反应,参与远隔器官的损

伤及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生和发展,既是造成中暑症状的重要原因,又严重影响中暑的预后[3,8]。革兰阴性细菌内毒素又是革兰阴性细菌细胞壁的重要组成成分,机体在受到外界的高温应激导致肠道黏膜屏障损伤,引起革兰阴性细菌感染时,革兰阴性菌内毒素作用于细胞膜受体,通过细胞膜内信号传递级联使基因表达发生变化[9]。Toll 样受体(TLRs)是一类Ⅰ型跨膜蛋白,最初是在果蝇胚胎的背腹部发现,TLR 家庭成员的主要作用是细胞间相互作用和信号传输,并连接特定的基因表达细胞外信号。TLR2 作为一个重要的 Toll 样受体,在全身性内毒素血症的发病机制方面起着重要的作用[10],被认为是炎症反应的启动闸门之一,参与机体的抗感染免疫[11]。SOD 和 MDA 是氧化应激中最重要的两种酶。SOD 可清除组织细胞中过剩的自由基,有效阻止自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸及预防脂质过氧化的发生,在机体的氧化和抗氧化平衡中起着重要作用;MDA 的含量可间接反映机体细胞受自由基攻击的严重程度和组织细胞的脂质过氧化水平。

谷氨酰胺是一种抗氧化剂,其抗氧化作用来自其代谢产物谷胱甘肽,而后者还可以脱离酶作用单独发挥二硫化作用而清除自由基。谷氨酰胺还可直接作用于肠黏膜细胞使其活力增强,有效改善肠黏膜上皮细胞的代谢,有助于肠黏膜上皮细胞的分化、增殖、修复、再生,提高肠道免疫力,减少肠道内细菌及毒素入血,从而有效保护肠黏膜结构和屏障功能[12-14]。大量研究显示,添加谷氨酰胺可提高实验动物存活率,显著减少内毒素所致毒血症后的死亡率和有效减轻心、肺、肝、肾等终末器官的损伤现象[15-16]。维生素 C 亦是一种较好的抗氧化剂,对氧自由基有较强的清除作用。维生素 C 可以提高机体免疫功能,减轻组织损伤和促进机体组织修复,改善呼吸功能,增强肠道黏膜屏障防御功能,有效的降低肠源性感染的发生[3]。谷氨酰胺联合维生素 C 在预防肠源性内毒素血症的发生用药效果强于单一用药,取得较好效果。

本实验证实,谷氨酰胺联合维生素 C 能够升高肠源性内毒素血症大鼠的 SOD 含量,降低其 MDA 及血清内毒素的含量,降低小肠组织 TLR2 mRNA 表达。证明其抗氧化、清除自由基,促进肠黏膜上皮细胞的分化、增值、修复、再生,保护肠道黏膜的屏障功能,下调内毒素信号转导通路中 TLR2 mRNA 的表达,是其抗中暑内毒素血症的机制之一。因为中暑是一个短期的热应激过程,我们对应激模型大鼠进行了 1、3、7、15 d 的动态相关指标检测及药物组干预研究。本研究发现随着应激时间的推移,用药组的 SOD、MDA 及血清内毒素含量与正常对照组逐渐接近,说明随着应激时间的推移大鼠可能出现热习服[17],抗热能力增强,提示药物干预应该在热应激的初始阶段进行。

综上所述,谷氨酰胺联合维生素 C 可预防高热应激内毒素血症,从而可用于高热中暑的预防。

参考文献:

[1] 杨光, 罗炳德, 李文, 等. 热毒平抗中暑内毒素血症机制研究[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(12): 1416-1417.

[2] Lambert G P. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2004, 32(4): 185-190.

[3] 牟东, 薛世祥, 代剑华, 等. 谷氨酰胺联合维生素 C 对军事训练中暑及内毒素血症的预防作用及机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(23): 2503-2506.

[4] 张培, 罗炳德, 谭庆, 等. 青蒿琥酯对中暑内毒素血症小鼠腹腔巨噬细胞内游离钙浓度的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18(2): 96-98.

[5] Fan H, Li L, Zhang X, *et al*. Oxymatrine downregulates TLR4, TLR2, MyD88, and NF-kappaB and protects rat brains against focal ischemia[J]. Mediators Inflamm, 2009, 2009: 704-706.

[6] Went P T, Lugli A, Meier S, *et al*. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas[J]. Hum Pathol, 2004, 35(1): 122- 128.

[7] 郭进强, 李莉, 万为人, 等. 青蒿琥酯抗中暑内毒素血症的机制探讨[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(7): 1290-1291.

[8] Wang J L, Ke D S, Lin M T. Heat shock pretreatment may protect against heatstroke-induced circulatory shock and cerebral ischemia by reducing oxidative stress and energy depletion[J]. Shock, 2005, 23(2): 161-167.

[9] Diks S H, Richel D J, Peppelenbosch M P. LPS signal transduction: the picture is becoming more complex[J]. Curr Top Med Chem, 2004, 4(11): 1115-1126.

[10] 张杰, 万献尧. 全身性感染与 Toll 样受体 2、4 相关性研究进展[J]. 医学与哲学, 2009, 30(11B): 50-53.

[11] 张丽梅, 张育才, 黄绮薇, 等. 内毒素休克大鼠肾组织 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 的表达[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(10): 1169-1173.

[12] 张贵堂, 刘宁青, 冯运章, 等. 谷氨酰胺对 5-FU 致大鼠肠黏膜结构与功能损伤的保护作用[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(2): 97-100.

[13] 孟惠改, 刘文英, 薛芳, 等. 肠炎Ⅰ号方与Ⅲ号方灌肠配合复方谷氨酰胺治疗 UC 活动期 30 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(1): 23-24.

[14] 崔巍, 闻颖, 董亚珞, 等. 谷氨酰胺对体外培养肠上皮细胞屏障通透性的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(33): 3729-3733.

[15] Jing L, Wu Q, Wang F. Glutamine induces heat-shock protein and protects against *Escherichia coli* lipopolysaccharide-induced vascular hyporeactivity in rats [J]. Crit Care, 2007, 11(2): R34.

[16] 赵亚娟, 李哲, 赵俊华, 等. 谷氨酰胺对幼年内毒素血症大鼠脑组织细胞凋亡超微结构的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(23): 12-13.

[17] 惠华强, 姜文亭, 雷权, 等. 热习服干预对沙漠军训官兵胃肠激素和细胞免疫状况的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(4): 281-282, 288.

(**收稿**:2011-03-30;**修回**:2011-04-28)

(编辑 王 红)