

肝病患者肠黏膜屏障功能的变化及谷氨酰胺干预的研究进展

宋怀宇, 杨建荣

背景资料
在急性胰腺炎、严重烧伤、多脏器衰竭等危重疾病中, 肠黏膜屏障功能的变化对疾病的发生、发展有重要的影响, 这已得到公认。对各种严重急性慢性肝病患者肠黏膜屏障功能变化的研究也在不断深入。本研究对此加以概述。

宋怀宇, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530000
杨建荣, 广西壮族自治区人民医院肝胆科 广西壮族自治区南宁市 530000
广西科学基金资助项目, No. 桂科回0639013
作者贡献分布: 宋怀宇负责论文撰写; 杨建荣负责审校。
通讯作者: 杨建荣, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院肝胆科。
yangjrgx@sohu.com
电话: 0771-2186545
收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-24
接受日期: 2009-09-07 在线出版日期: 2009-09-28

Changes in intestinal mucosal barrier function in patients with liver diseases: effect of glutamine intervention

Huai-Yu Song, Jian-Rong Yang

Huai-Yu Song, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Jian-Rong Yang, Department of Hepatobiliary, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0639013
Correspondence to: Jian-Rong Yang, Department of Hepatobiliary, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yangjrgx@sohu.com
Received: 2009-07-23 Revised: 2009-08-24
Accepted: 2009-09-07 Published online: 2009-09-28

Abstract

Intestinal mucosal barrier dysfunction is involved in the development and progression of many severe diseases. The research on changes in intestinal mucosal barrier function in patients with liver diseases has attracted wide attention. Numerous studies have proved that intestinal mucosal barrier dysfunction occurs in the development of severe liver diseases, and glutamine can reverse intestinal mucosal barrier dysfunction, as it can promote the healing processes of hepatic and intestinal cells.

Key Words: Liver disease; Intestinal mucosal bar-

rier function; Glutamine

Song HY, Yang JR. Changes in intestinal mucosal barrier function in patients with liver diseases: effect of glutamine intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(27): 2798-2802

摘要

随着人们对肠黏膜功能障碍在各种危重疾病发生、发展中所起的重要病理生理作用的不断认识, 针对肝病患者肠黏膜屏障功能变化的研究及其临床干预日益受到学者的关注。绝大多数研究认为严重肝病患者存在肠黏膜屏障功能的异常, 并证实了谷氨酰胺对纠正肝病患者肠黏膜屏障异常、促进肝细胞及肠上皮细胞的恢复有一定的作用。

关键词: 肝病; 肠黏膜屏障功能; 谷氨酰胺

宋怀宇, 杨建荣. 肝病患者肠黏膜屏障功能的变化及谷氨酰胺干预的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(27): 2798-2802
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2798.asp>

0 引言

许多研究表明^[1-12], 严重急性慢性肝病及肝硬化患者常出现肠黏膜屏障功能的异常变化, 导致肠黏膜屏障异常-肠源性内毒素血症-疾病进展的恶性循环, 这一恶性循环在上述疾病的发生发展过程中有非常重要的病理生理意义。加用谷氨酰胺(GLN)进行临床干预, 有一定的肠道及肝细胞保护作用, 现将近年来相关研究的进展作一综述。

1 肝病患者肠黏膜屏障功能的变化

1.1 急慢性肝病时肠黏膜屏障功能的变化 Feld *et al*研究56例原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和69例丙型肝炎患者肠黏膜通透性的变化, 发现患者的肠黏膜通透性(L/M)与正常人相比均明显升高, 但PBC患者和丙肝患者相比, 并无明显差别^[1]。而Cariello *et al*

同行评议者
谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

研究83例进展期肝病患者的肠黏膜通透性, 发现与正常健康人群相比, 进展期肝病患者肠黏膜通透性异常升高, 且这种升高与门脉高压, 糖尿病等因素有关。而肠黏膜通透性升高的患者, 其血清炎症因子也明显升高, 提示肠源性内毒素血症对机体的炎症反应有明显的促进作用^[2]。动物实验也发现大鼠急性肝衰竭时肠黏膜通透性增加, 肠黏膜出现淤血、水肿、糜烂、肠肥大细胞脱颗粒等多种病理变化。同时肠道超微结构出现肠微绒毛倒伏、脱落、细胞间紧密连接破坏等变化^[3]。有研究发现^[4], 重度慢性乙型肝炎患者肠黏膜通透性增高, 并且主要表现为肠细胞间紧密连接的异常, 其可能的机制有: (1)肠黏膜的缺血、缺氧及缺血-再灌注损伤; (2)低白蛋白血症和肠黏膜局部谷氨酰胺缺乏; (3)炎症介质及细胞因子的直接损伤; (4)NO的作用; (5)肠道运动障碍的影响; (6)肠上皮细胞的凋亡。

1.2 肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化 De Palma *et al*通过胶囊内镜检查发现肝硬化门脉高压患者小肠段黏膜可出现水肿, 红斑, 血管性病变等多种病变^[5]。而Kalaitzakis *et al*^[6]及Lee *et al*^[7]采用不同的检测方法测定肝硬化患者肠道通透性的变化, 均发现肝硬化患者存在肠道通透性的异常。研究发现肝硬化患者肠化生和肠道萎缩的发生频率较正常人明显升高^[8]。而动物实验发现^[9], 肝硬化鼠肠黏膜和肠平滑肌的细菌动力学较正常组明显增高, 提示在肝硬化时, 受损的肠黏膜屏障可以加速肠黏膜细菌移位。并且肝硬化时, 由于氧化应激反应的异常, 肠道的糖基化作用发生变化并伴有黏膜管腔细菌疏水性的增加, 导致细菌更容易黏附在肠黏膜细胞上, 促进肠细菌移位的发生^[10]。赵灏探讨病毒性肝炎后肝硬化与肠道通透性的关系, 发现患者Child-Pugh分级各组中二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)的活性和L/M与正常组间差异有显著性, 并自发细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)组与非SBP组间差异有显著性, 认为病毒性肝炎后肝硬化患者肠道黏膜受损是导致SBP的主要原因之一, 而测定血清中DAO活性及L/M比值可以探知肠黏膜结构及其功能有无损害^[11]。黄宏春的研究同样发现肝硬化SBP患者存在肠黏膜通透性异常, 且肠黏膜通透性改变与内毒素血症成正相关^[12]。

肠黏膜屏障的异常变化在危重疾病患者病情发展过程中起着“枢纽”的作用。肝病患者

同样如此。肠道屏障功能的异常改变导致大量内毒素通过肠道途径进入血液循环或肠道细菌移位到腹腔内, 加重炎症反应, 大量释放的炎症介质、内毒素、细胞因子的共同作用导致对肝脏的“二次打击”从而恶化病情, 同时反过来加重对肠黏膜屏障功能的损伤, 甚至导致肠道功能衰竭。这种肠黏膜屏障功能损伤-肠道细菌移位和/或肠源性内毒素血症-病情进展之间的恶性循环是肝病患者病情加重的一个重要病理生理机制。因此, 如何早期发现肝病患者肠黏膜屏障功能的损伤并及时的施以临床干预, 从而打断这一恶性循环的病理生理过程, 是亟待研究解决的重要临床问题。

2 GLN对肝病患者肝细胞和肠细胞的保护

近年来研究表明, GLN对肠道黏膜屏障功能损伤有较明确的保护作用。因此针对肝病患者的肠黏膜屏障功能损伤, 许多学者尝试应用GLN进行干预治疗, 试图修复肠黏膜损伤, 打断肠黏膜屏障功能损伤-肠源性内毒素血症-病情进展的恶性循环, 改善肝病患者的预后。大量研究表明, GLN可以从以下几个方面发挥保护肝细胞及肠道上皮细胞的作用。

2.1 提供细胞代谢能源, 促进肠黏膜上皮细胞的修复 GLN是肠黏膜上皮细胞的主要能源物质, 提供DNA复制和细胞分裂所需的能量和核苷酸碱基, 在严重肝病时, 大量内毒素和炎症因子的释放可以抑制肠上皮细胞对GLN的摄取和氧化, 导致GLN的缺乏, 使得肠黏膜细胞凋亡增加和增殖减少, 导致肠黏膜萎缩。同时GLN缺乏使得其调节肠上皮细胞紧密连接的能力减弱, 肠黏膜通透性出现异常^[13]。而外源性补充GLN则可以促进肠上皮细胞表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的表达, 减轻炎症介质对肠上皮细胞紧密连接的破坏, 修复肠上皮细胞旁细胞途径的损伤, 加速肠黏膜通透性的修复^[14-15]。方和平及汤照峰的研究发现门静脉高压患者术后加用谷氨酰胺和生长激素(GLN+rhGH), 其L/M的变化, 十二指肠黏膜绒毛高度、陷窝深度及肠黏膜增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)指数的变化均优于对照组。提示联用GLN和rhGH对门静脉高压患者有较好的修复肠黏膜屏障损伤和改善营养状态的作用^[16-17]。另有研究发现, GLN+rhGH组治疗后肝硬化患者小肠黏膜通透性有显著降低, 十二指肠黏膜绒毛高度和隐窝

研究前沿
在各种急性慢性肝病患者中肠黏膜屏障功能有何变化? 他对肝病患者的病情进展有何影响? 如何积极地进行临床干预? 其病理生理如何? 是本研究关注的焦点。

创新盘点
对各种急慢性肝病患者肠黏膜屏障功能的变化及其病理生理意义,谷氨酰胺干预的影响及其机制,目前国内外也有一些研究,但对这些研究进行概括总结的综述性文章目前国内仍较少。本文就近年来相关研究进展作一综述,以期对该领域的研究方向起到引导作用。

深度有显著性的增高,认为GLN与rhGH联合应用能减低肠道黏膜的通透性并维持其形态学的完整^[18]。而动物实验表明,肝硬化鼠经GLN治疗后空肠黏膜谷胱甘肽含量及空、回肠黏膜厚度、绒毛高度显著增加^[19]。GLN干预治疗后非酒精性脂肪肝炎大鼠门静脉血清中内毒素、腹主动脉血浆中D-木糖、小肠组织匀浆中丙二醛(MDA)含量与模型组相比明显降低,肠黏液中可溶性IgA(sIgA)的水平和小肠组织匀浆中超氧化物歧化酶(superoxidase dismutase, SOD)与模型组相比明显升高。证实GLN有抗氧化及保护肠黏膜的作用^[20]。

2.2 改善营养状态,纠正低蛋白血症 GLN是蛋白质,核酸等生化代谢的中间体,机体蛋白质的合成速率与GLN的血浆浓度成正相关,因此补充GLN能够增强蛋白质的合成。郭银燕发现,肝硬化低蛋白血症的患者,在静滴含谷氨酰胺的营养液10 d后,血清白蛋白较治疗前明显增加,提示GLN可增加白蛋白的合成,改善肝硬化患者的营养状况^[21]。此外采用GLN和GH强化的肠外营养支持的方法能增强肝细胞的合成功能,明显提高血清白蛋白水平,并且能改善肝功能^[22]。动物实验发现, GLN能促进肝脏蛋白质合成,而GLN的这种促肝蛋白质合成作用可被肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)所抑制^[23]。

2.3 防止肠黏膜上皮细胞,肝细胞的过度凋亡 有研究表明,严重肝病时,在缺血、缺氧/再灌注损伤以及诸多炎症介质的影响下,常发生肝细胞和肠上皮细胞的过度凋亡^[24-25],从而加速肝脏损伤及肠黏膜旁细胞通路通透性的异常。研究发现GLN治疗能够使肝组织中MDA含量下降,而还原型谷胱甘肽(GSH)水平增高,血清ALT、AST、LDH含量均明显降低, Bcl-2 mRNA表达显著增强。提示GLN能够减轻肝组织损伤,上调肝脏Bcl-2 mRNA的表达,抑制肝细胞凋亡的发生^[26]。程雷 *et al* 同样证实GLN能够降低阻塞性黄疸肝细胞凋亡,增加Bcl-2蛋白表达,降低Bax蛋白表达^[27]。同样GLN对肠道上皮的过度凋亡也有防治作用^[28-29]。

2.4 防止肠道细菌移位,降低内毒素水平 针对急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)大鼠的研究显示,造模前提前GLN干预组无论是肠系膜淋巴结细菌移位、平均组织含菌量、回肠绒毛高度和隐窝深度均明显优于对照组,同时肝脏病理评分明显降低,提示GLN可改善急性肝衰

竭大鼠的肠道黏膜屏障功能,减少AHF大鼠肠道细菌移位的发生^[30]。而梗阻性黄疸大鼠加用GLN后,肠壁蛋白质和DNA含量明显高于对照组。黏膜厚度、绒毛高度及绒毛表面积等指标也明显优于对照组,且肠道细菌易位率及门静脉内毒素水平明显低于对照组^[31]。而荆科 *et al* 研究提示GLN通过抑制TLR2、4 mRNA的表达,可以减轻内毒素引起的肠组织损伤^[32]。

2.5 抗炎,抗氧化及防止肠道,肝脏的缺血再灌注损伤 GSH能够对抗氧自由基诱导的细胞凋亡。但肠黏膜细胞不能直接摄取谷氨酸合成GSH,只能依赖外源性GLN在细胞内转化成谷氨酸作为合成原料。严重肝病时肠黏膜细胞不能摄取足够的GLN并合成GSH,结果导致机体抗氧化能力持续降低。而输注GLN可以提升细胞总GSH、还原型GSH含量,使其充分发挥抗氧化作用,保护肠上皮细胞和肝细胞^[33-35]。研究发现GLN能够使肝门阻断大鼠肝组织与肠道中MDA含量下降,而GSH及SOD水平增高;血清TNF- α 及内毒素水平明显降低。提示GLN具有保护肝细胞和肠道屏障,减少内毒素及细菌易位、减轻炎症因子释放的作用。同时GLN可以增加热休克蛋白70(heat shock factor-70, HSP70)的表达,促进抗炎因子的分泌^[36-39]。但崔凯 *et al* 研究术前术中持续输注GLN预防大鼠肝脏缺血再灌注损伤后发现GLN组ET, ALT水平显著高于对照组、肝组织ICAM-1表达较对照组明显增强。认为加用GLN预防大鼠肝脏缺血再灌注损伤可能是有害的,其作用不宜夸大^[40]。因为目前这一方面的研究多局限于动物实验,所采用的动物模型及评判方法不尽相同,因此结论也有所差异。但绝大多数的研究认为GLN对抗炎,抗氧化及减轻缺血再灌注损伤有积极的作用。

2.6 调节全身及肠道局部免疫的作用 细胞因子(TNF- α , IL-10)等是免疫反应的主要调节因子,来源于被激活的巨噬细胞,而GLN可以调节细胞因子的合成,促进淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞的增生和分化,具有一定的调节免疫反应的功能。同时GLN可以促进肠黏膜淋巴组织分泌sIGA,降低细菌附着力,减少细菌移位至肠壁及肠系膜淋巴结^[41]。邓宇 *et al* 发现GLN+rhGH治疗后,肝硬化患者的淋巴细胞计数以及淋巴细胞百分比都有显著意义的升高^[42]。动物实验也证明阻塞性黄疸大鼠应用GLN后免疫功能得到改善^[43]。同时GLN的缺乏可以导致机体能量代谢障碍,肝脏库普弗细胞的吞噬功能受阻,导致内毒素

不能被库普弗细胞及时清除. 而补充GLN则可以增强肝脏库普弗细胞的吞噬功能, 加速肝脏对细菌及内毒素的清除^[44].

2.7 保护肝细胞的作用 临床和动物实验研究表明, GLN对急慢性肝脏损伤有一定的保护作用. 研究发现^[45], 重度慢性病毒性乙型肝炎患者在常规治疗的基础上加用谷氨酰胺颗粒后, 无论是肠黏膜通透性, 内毒素血症还是肝功能指标均较对照组有较好的改善. 动物实验也证实GLN能够降低血清ALT、AST水平, 抑制肝组织核因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)及TNF- α 的表达, 改善肝组织损伤, 对急性肝损伤有明确的保护作用^[46-47]. 同时联合应用谷氨酰胺与地塞米松可以对抗内毒素造成的肝损伤, 减轻脓毒症幼年大鼠的肝脏损伤和重塑^[48].

3 结论

随着人们对肠道屏障功能障碍在肝病患者发生, 发展过程中病理生理意义的日益重视, 对各种急慢性肝病患者肠道屏障功能损伤及其预防的研究也逐步深入. 虽然研究结论不尽一致, 但绝大多数研究均认为在严重肝病及肝硬化患者存在肠道屏障功能的异常损伤, 肠黏膜屏障功能损伤-肠道细菌移位和/或肠源性内毒素血症-病情进展之间的恶性循环是肝病患者病情加重的一个重要病理生理机制. 而GLN干预治疗则对急慢性肝病患者的肠道屏障功能和肝脏功能有一定的保护作用. 但目前这一领域的研究也存在不少的问题, 主要有: (1)评价肠黏膜屏障功能的方法不统一, 并且所采用的方法不能反映肠黏膜的完整功能. 目前临床比较常用的反映肠黏膜屏障功能的指标(L/M, DAO等), 侧重对肠黏膜物理屏障的反映, 而针对肠道黏液屏障、免疫屏障、细菌屏障的检测则极为繁琐, 没有适合临床常规开展的检测项目. 特别是针对肠黏膜屏障早期损伤的评价, 尚缺乏规范、定量的测定手段. (2)目前的研究无论是肝病患者肠黏膜屏障功能变化的研究还是GLN干预治疗的研究均以动物实验居多, 临床研究偏少, 并且临床观察例数偏少, 结论也不尽一致. (3)采用GLN干预治疗, 目前的研究在给药途径(口服、静脉或肠内营养), GLN的给药剂量, 是否合并用药等方面均不能协调一致, 以探索性研究为主, 以致所得结果可比性较差. 今后需大力加强大样本, 多中心联合, 随机对照的临床试验研究, 以期获得更多符合循证医学的支持证据.

4 参考文献

- 1 Feld JJ, Meddings J, Heathcote EJ. Abnormal intestinal permeability in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1607-1613
- 2 Cariello R, Federico A, Sapone A, Tuccillo C, Scialdone VR, Tiso A, Miranda A, Portincasa P, Carbonara V, Palasciano G, Martorelli L, Esposito P, Carteni M, Del Vecchio Blanco C, Loguercio C. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: It's relationship with the aetiology and the entity of liver damage. *Dig Liver Dis* 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]
- 3 段美丽, 王彦军, 韩德五. 急性肝功能衰竭时肠黏膜屏障损伤的研究. *中国病理生理杂志* 1999; 15: 906-908
- 4 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄云花, 梁列新. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3561-3565
- 5 De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, Matantuono L, Persico G. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 529-534
- 6 Kalaitzakis E, Johansson JE, Bjarnason I, Björnsson E. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 326-330
- 7 Lee S, Son SC, Han MJ, Kim WJ, Kim SH, Kim HR, Jeon WK, Park KH, Shin MG. Increased intestinal macromolecular permeability and urine nitrite excretion associated with liver cirrhosis with ascites. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3884-3890
- 8 İbrişim D, Cevikbaş U, Akyüz F, Poturoğlu S, Ahishali E, Güllüoğlu M, Demir K, Beşişik F, Boztaş G, Özdiş S, Cakaloğlu Y, Mungan Z, Okten A, Kaymakoglu S. Intestinal metaplasia in portal hypertensive gastropathy: a frequent pathology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 874-880
- 9 Palma P, Mihaljevic N, Hasenberg T, Keese M, Koepfel TA. Intestinal barrier dysfunction in developing liver cirrhosis: An in vivo analysis of bacterial translocation. *Hepatol Res* 2007; 37: 6-12
- 10 Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S, Basivireddy J, Kang G, Ramachandran A, Pulimood AB, Balasubramanian KA. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology* 2006; 43: 837-846
- 11 赵灏, 李晓欧, 王佩, 姜国强, 陈伟平, 屠士行, 赵国根. 病毒性肝炎后肝硬化患者肠道的通透性. *中华传染病杂志* 2002; 20: 105-107
- 12 黄宏春, 王秀敏, 王永亮, 李继昌. 肠黏膜通透性改变对肝硬化自发性细菌性腹膜炎的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 852-853
- 13 Li N, Lewis P, Samuelson D, Liboni K, Neu J. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G726-G733
- 14 Seth A, Basuroy S, Sheth P, Rao RK. L-Glutamine ameliorates acetaldehyde-induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G510-G517
- 15 张媛莉, 何惠娟, 姚华国. 谷氨酰胺对慢性酗酒大鼠肠道上皮细胞间连接蛋白表达的影响. *广东医学院学报* 2008; 26: 370-376
- 16 方和平, 邓美海, 汤照峰, 林楠, 许瑞云. 谷氨酰胺和生长激素对门静脉高压术后营养状态和肠黏膜屏障

名词解释

肠黏膜屏障功能: 肠黏膜屏障功能由肠黏膜上皮的物理屏障、黏液屏障、免疫屏障、细菌屏障等多个屏障组成, 是肠黏膜上皮抵御肠道细菌和毒素入侵的门户. 在临床实践中, 较为可行的, 能够反映肠黏膜屏障功能变化的指标多肠黏膜通透性(L/M), 二胺氧化酶(DAO)等间接反映.

同行评价

本文有先进性, 文字通顺, 表达良好, 整体评价良好, 综述全面, 特别是谷氨酰胺干预的作用和机制的综述和评价全面, 对临床有指导意义。

- 的影响. 中华实验外科杂志 2008; 25: 792-794
- 17 汤照峰, 凌云彪, 郝峥, 林楠, 许瑞云. 谷氨酰胺和重组人生长激素对门静脉高压症患者术后肠黏膜屏障功能的影响. 中国临床营养杂志 2006; 14: 296-299
- 18 刘波, 邓宇, 许瑞云. 谷氨酰胺与重组人生长激素对肝硬化患者肠黏膜屏障的影响. 医学临床研究 2006; 23: 1598-1600
- 19 赵平, 董蕾, 罗金燕. 谷氨酰胺对肝硬化大鼠肠黏膜的保护作用. 西安医科大学学报 1999; 20: 332-334
- 20 李生, 吴万春, 何池义, 韩真, 金道友. 谷氨酰胺对非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜屏障的保护作用. 临床消化病杂志 2008; 20: 241-244
- 21 郭银燕. 谷氨酰胺对肝硬化患者低蛋白血症的临床研究. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 417-418
- 22 刘敦贵, 刘新明, 邱国光, 邹声泉. 谷氨酰胺和重组生长激素强化的肠外营养对低蛋白血症的影响. 临床内科杂志 2005; 22: 79-81
- 23 周济宏, 李幼生, 曹亚澄, 朱明芳, 韩勇, 黎介寿. 肿瘤坏死因子对谷氨酰胺调控大鼠肝蛋白质合成的影响. 肠外与肠内营养 2006; 13: 197-199
- 24 宋红丽, 吕飒, 刘沛. 暴发性肝衰竭小鼠肠黏膜上皮细胞凋亡的研究. 中国医科大学学报 2005; 34: 223-224
- 25 周英, 陈奕慧, 李文胜. 肝组织FasL表达与病程演变关系的研究. 海南医学 2006; 17: 115-116
- 26 刘国平, 朱闻溪, 杨广顺, 周文平, 程广明. 谷氨酰胺对大鼠肝门阻断后肝脏Bcl-2 mRNA表达的影响及其保护作用. 中国现代普通外科进展 2008; 11: 297-300
- 27 程雷, 谭广, 王举, 石爱平, 谭毓铨, 王忠裕. 谷氨酰胺对阻塞性黄疸大鼠肝细胞凋亡和相关基因Bcl-2及Bax表达的影响. 吉林大学学报·医学版 2005; 31: 675-677
- 28 Evans ME, Jones DP, Ziegler TR. Glutamine inhibits cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells via the pyrimidine pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G388-G396
- 29 孙敬平, 马洪升. 谷氨酰胺对冷束缚应激状态下大鼠小肠黏膜细胞凋亡和增殖的影响. 临床消化病杂志 2008; 20: 29-32
- 30 刘寿荣, 娄国强, 黄文豹. 谷氨酰胺防治急性肝衰竭大鼠肠道细菌移位实验研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2007; 21: 126-128
- 31 姜旭生, 李少芬. 谷氨酰胺治疗梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障损伤的实验观察. 山东医科大学学报 1999; 37: 18-20
- 32 荆科, 孙梅. 谷氨酰胺对内毒素血症肠组织TLR2、4表达的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3122-3126
- 33 Wu GH, Wang H, Zhang YW, Wu ZH, Wu ZG. Glutamine supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2592-2594
- 34 杨艳萍, 许瑞龄, 尹镭. 谷氨酰胺对半乳糖胺/脂多糖诱导急性肝损伤发生的影响. 山西医科大学学报 2005; 36: 414-416
- 35 贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆. 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和细胞凋亡相关基因Bcl-2、Bax蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2297-2301
- 36 刘国平, 朱闻溪, 杨广顺, 周文平, 程广明. 谷氨酰胺对肝门阻断后肝脏损伤影响的实验研究. 中国误诊学杂志 2007; 7: 2943-2945
- 37 刘国平, 朱闻溪, 杨广顺, 周文平, 程广明. 谷氨酰胺对肝门阻断后肠道损伤的影响及其意义. 中国现代普通外科进展 2007; 10: 131-134
- 38 徐峰, 戴朝六, 张旭, 贾昌俊, 崔凯, 许永庆, 黄勇, 王明辉. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤中谷胱甘肽对HSP70表达的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2481-2483
- 39 许永庆, 戴朝六, 崔凯, 贾昌俊, 徐锋. 谷氨酰胺在肝脏缺血再灌注损伤中对肠道黏膜保护作用. 第三军医大学学报 2007; 29: 1050-1052
- 40 崔凯, 戴朝六, 许永庆, 彭松林, 黄勇, 赵阳. 术前术中持续输注谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响. 中国临床营养杂志 2005; 13: 250-253
- 41 Lai YN, Yeh SL, Lin MT, Shang HF, Yeh CL, Chen WJ. Glutamine supplementation enhances mucosal immunity in rats with Gut-Derived sepsis. *Nutrition* 2004; 20: 286-291
- 42 邓宇, 王钟兴, 邢帮荣, 叶志强, 孔庆磊, 陈郁鲜. 谷氨酰胺与重组人生长激素对肝硬化患者外周血淋巴细胞及白细胞的影响. 实用医学杂志 2006; 22: 2602-2603
- 43 程雷, 谭广, 王忠裕, 谭毓铨. 谷氨酰胺对阻塞性黄疸大鼠免疫功能的影响. 中国普外基础与临床杂志 2006; 13: 71-73
- 44 杨艳萍, 许瑞龄. 谷氨酰胺对库普弗细胞吞噬功能的影响. 山西医药杂志 2005; 34: 827-828
- 45 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄钧, 梁列新. 谷氨酰胺颗粒对重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠道通透性、内毒素血症与肝功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1247-1252
- 46 王伟强, 任成山. 谷氨酰胺对急性肝损伤的保护作用及临床意义. 第三军医大学学报 2006; 28: 1184-1187
- 47 刘寿荣, 黄文豹. 谷氨酰胺对急性肝功能不全大鼠的防治作用. 中国现代应用药学 2005; 22: 508-510
- 48 王虹, 孙梅, 周卓. 谷氨酰胺和地塞米松对脓毒症幼年大鼠肝脏肿瘤坏死因子- α 与基质金属蛋白酶3的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2382-2386

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕