

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.001

谷氨酰胺对慢性阻塞性肺疾病患者 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 的影响*

吴 伟, 黄美健[△]

(安徽医科大学杭州临床学院/杭州市第三人民医院呼吸内科, 杭州 310009)

[摘要] **目的** 探讨谷氨酰胺(Gln)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血单个核细胞(PBMC)中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)活性和白细胞介素-8(IL-8)表达的影响。**方法** 选择 32 例 COPD 急性加重期(AECOPD)患者为研究对象, 设为 AECOPD 组, 将治疗后转为 COPD 稳定期(SCOPD)的上述患者设为 SCOPD 组, 收集各组 PBMC, 分别以 Gln 进行干预, 另选择同期 16 例健康者为健康对照组。实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测 5 组 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 的表达水平。**结果** (1) AECOPD 和 SCOPD 的空白对照组中 p38MAPK、IL-8 的表达均高于健康对照组(分别 $P < 0.01$, $P < 0.05$), 且急性期高于稳定期($P < 0.05$)。(2) AECOPD Gln 组 p38MAPK、IL-8 的表达低于 AECOPD 空白对照组($P < 0.01$); SCOPD Gln 组 p38MAPK、IL-8 的表达低于 SCOPD 空白对照组($P < 0.05$)。**结论** Gln 可抑制 COPD 患者炎性细胞中 p38MAPK 通路的活化, 并下调 IL-8 的表达。

[关键词] 肺疾病, 慢性阻塞性; 谷氨酰胺; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 白细胞介素-8

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)19-2593-03

Effect of glutamine on p38MAPK and IL-8 expression in PBMC of patients with chronic obstructive pulmonary disease*

Wu Wei, Huang Meijian[△]

(Department of Respiration, Hangzhou Clinical College of Anhui Medical University/Hangzhou Municipal Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of glutamine (Gln) on the p38MAPK activity and IL-8 expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Thirty-two patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) were chosen as the research subjects (AECOPD group). Then the patients converting to the stable stage of COPD after treatment were set as the SCOPD group. PBMC of each group were extracted and conducted the Gln intervention. At the same time 16 healthy people were selected as the healthy control group. The real-time PCR (RT-PCR) was used to detect the levels of p38MAPK and IL-8 expression in PBMC among the five groups. **Results** (1) The expressions of p38MAPK and IL-8 in the AECOPD blank control group and the SCOPD blank control group were both higher than those in the healthy control group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), while the expression levels of p38MAPK and IL-8 in patients with AECOPD was higher than those of patients with SCOPD, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) The expression levels of p38MAPK and IL-8 in the AECOPD Gln group were lower than those in the AECOPD blank control group ($P < 0.01$); the expression levels of p38MAPK and IL-8 in the SCOPD Gln group were lower than those in the SCOPD blank control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gln could inhibit the p38MAPK pathway activation in inflammatory cells of COPD patients and reduce the expression level of IL-8.

[Key words] pulmonary disease, chronic obstructive; glutamine; p38 mitogen-activated protein kinase; interleukin-8

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续气流受限为特征的肺部疾病, 在全球范围内发病率和病死率都很高, 据世界卫生组织公布, 2020 年 COPD 将位居全球死亡原因的第三位^[1]。COPD 急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 和并发症严重影响患者整体疾病的严重程度, 给患者带来沉重的经济和精神负担。越来越多的研究表明, 肺部炎性反应的发生、发展过程与炎性细胞活性密切相关^[2], 因此有效抑制或阻断炎性细胞及促炎因子的活化环节以防治 COPD, 是国内外学者研究的热点。谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是人体应激状态下的一种条件必需氨基酸, 既往大多研究集中在其对营养不良患者的营养免疫调节及抗氧化作用, 关于其对 COPD

患者抗炎作用的研究很少, 特别是其能否通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 通路的活化, 降低白细胞介素 (interleukin, IL)-8 水平, 笔者尚未见相关报道。本研究通过应用 Gln 干预 AECOPD 和 COPD 稳定期 (stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD) 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC), 观察其对 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 基因表达水平的影响, 探讨 Gln 在 COPD 治疗中的抗炎作用机制, 为临床应用 Gln 治疗 COPD 提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2015 年 4 月本院呼吸内科确诊为 AECOPD 的住院患者 32 例, 其中男 17 例, 女 15 例; 年龄

56~78 岁,平均(73.2±6.7)岁;所有 COPD 患者平均病程(28±8)年。上述 32 例患者经常规治疗 10~20 d,病情稳定进入缓解期后设为 SCOPD 组。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 修订版)》^[3]的诊断标准;(2)近半月内未接受过糖皮质激素治疗(包括口服、静脉或吸入剂等);(3)未高流量吸氧(吸氧浓度≤35%)及未行机械通气;(4)不吸烟或已戒烟 5 年以上。排除标准:(1)患有严重心脑血管系统疾病、消化系统疾病、肾脏疾病、内分泌血液系统疾病、恶性肿瘤或经历重大手术等;(2)合并可导致咳嗽、咳痰、气短等症状的其他疾病,如肺结核、支气管扩张、弥漫性泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎等。另选本院同期体检健康者 16 例为健康对照组,其中男 9 例,女 7 例;年龄 53~77 岁,平均(67.4±7.3)岁。入选的 COPD 患者和健康对照组比较,性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,纳入的所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Gln(美国 Gibco 公司,批号:1353655);人淋巴细胞分离液(美国 Sigma 公司,批号:108K2031);反转录试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司,批号:D2640A-CK101D];定量试剂盒 Power SYBR[®] Green PCR Master Mix (Applied Biosystems,美国应用生物系统中国公司,批号:4367659);CFX384 多重实时荧光定量 PCR 仪、电泳系统 Mini-Proten Tetra System、凝胶成像仪 ChemiDoc XRS+ System(美国 Bio-RAD 公司);Du-640 紫外分光光度仪(美国 Beckman 公司)。

1.3 方法

1.3.1 PBMC 的提取及分组 所有研究对象取清晨空腹肘静脉血 5 mL,置于肝素抗凝管中,加入 5 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)将静脉血充分稀释。然后将稀释后的 10 mL 静脉血缓慢地加入装有 4 mL 淋巴细胞分离液的 15 mL 离心管中,2 000 r/min 离心 20 min,离心后管内液体分为 4 层,缓慢地吸取位于第 2 层的 PBMC,转移至 10 mL 离心管,加入 5 倍体积 PBS 液洗涤、1 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,重复洗涤 1 次,底层沉淀为 PBMC,0.4% 台盼蓝染色,排除无活性的细胞,活细胞所占百分比大于 90% 可采用。用培养液将上述提取的 PBMC 浓度调节至 2.0×10^6 /mL,并接种于 24 孔培养板内,每孔加入细胞混匀液 1 mL,其中 AECOPD 组患者平均分成两组:(1)Gln 组:PBMC 中加入终浓度为 8 mmol/L 的 Gln;(2)空白对照组:仅用无 Gln RPMI-1640 培养液培养。SCOPD 组患者也平均分成两组:(1)Gln 组:PBMC 中加入终浓度为 8

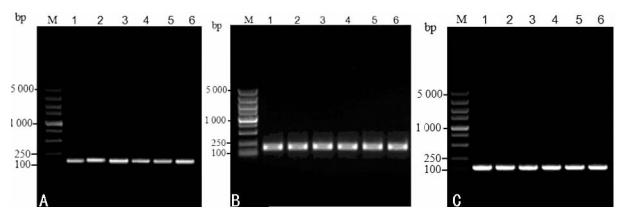
mmol/L 的 Gln;(2)空白对照组:仅用无 Gln RPMI-1640 培养液。健康对照组仅用无 Gln RPMI-1640 培养液培养。所有细胞均在 37 °C 25% CO₂ 温箱里培养 24 h。

1.3.2 p38MAPK 及 IL-8 基因表达的检测 采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测。用 Trizol 法提取上述培养后细胞的总 RNA,并测定 RNA 的浓度和纯度。用反转录试剂盒合成 cDNA。PCR 引物由上海生物工程有限公司按照引物设计原则采用 Primer 5.0 和 Beacon designer 7.8 设计软件设计合成。其中 IL-8 引物序列:上游 5'-CCA AAC CTT TCC ACC CCA AAT-3',下游 5'-CAC AAC CCT CTG CAC CCA GTT-3',扩增长度 146 bp;p38MAPK 引物序列:上游 5'-GAC TTG CTG GAG AAG ATG CTT GT-3',下游 5'-GTC CCT GCT TTC AAA GGA CTG AT-3',扩增长度 147 bp;18sRNA 内参序列:上游 5'-GAC TCA ACA CGG GAA ACC TCA C-3',下游 5'-CCA GAC AAA TCG CTC CAC CAA C-3',扩增长度 122 bp。PCR 反应条件:95 °C,1 min;40 个循环:95 °C,15 s;63 °C,25 s;熔点曲线分析 55~95 °C。反应体系(20 μL)如下:上游和下游引物各 0.5 μL,cDNA 模板 1.0 μL,Power SYBR[®] Green Master Mix 10.0 μL,双蒸水 8.0 μL。试验样品经定量 PCR 得到各反应孔循环阈值(Ct 值)后运用相对表达量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行相对定量分析。其中 ΔCt =目的基因 Ct 值-内参 Ct 值, $\Delta\Delta Ct$ 值越大说明表达越低。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

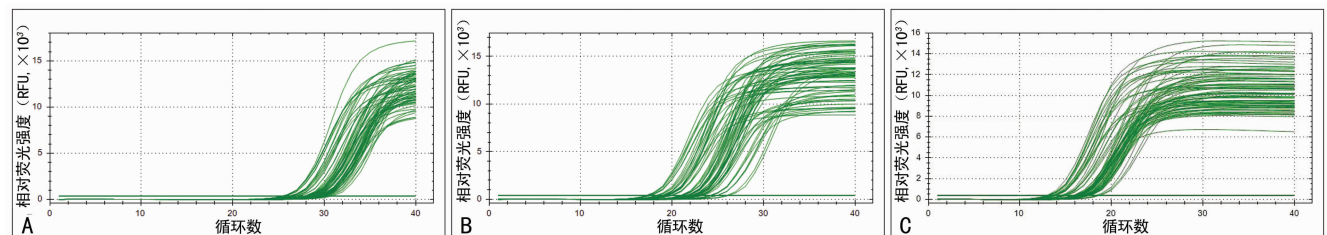
2 结 果

2.1 目的基因及内参电泳图 试验发现电泳条带和设计的扩增条带长度全部符合,扩增条带为目的条带,表明扩增的特异性较高,见图 1;具有单一主峰的各个引物扩增产物熔点曲线图表明引物 RT-PCR 扩增是特异性的扩增,见图 2。



A:p38MAPK;B:IL-8;C:18s rRNA;M:内标;1~6:各目的基因扩增条带。

图 1 目的基因及内参电泳图



A:p38MAPK;B:IL-8;C:18s rRNA。

图 2 目的基因及内参扩增曲线图

2.2 各组 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 的 ΔCt 值变化 (1)

AECOPD 和 SCOPD 的空白对照组中 p38MAPK、IL-8 的表达

均高于健康对照组(分别 $P < 0.01$, $P < 0.05$),且急性期高于稳定期($P < 0.05$)。(2)AECOPD Gln 组 p38MAPK、IL-8 的表达低于 AECOPD 空白对照组($P < 0.01$);SCOPD Gln 组 p38MAPK、IL-8 的表达低于 SCOPD 空白对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 的 Δ Ct 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p38MAPK	IL-8
AECOPD Gln 组	32	12.95 ± 0.91	4.90 ± 0.58
AECOPD 空白对照组	32	11.35 ± 0.76* Δ	4.12 ± 0.61* Δ
SCOPD Gln 组	32	14.23 ± 0.92	5.43 ± 0.56
SCOPD 空白对照组	32	12.87 ± 0.61# \blacktriangle	4.71 ± 0.55# \blacktriangle
健康对照组	16	15.17 ± 0.52	7.07 ± 0.94

*: $P < 0.01$,与健康对照组比较;#: $P < 0.05$,与健康对照组比较; Δ : $P < 0.01$,与 AECOPD Gln 组比较; \blacktriangle : $P < 0.05$,与 SCOPD Gln 组比较。

3 讨论

在 COPD 的整个病程中,炎症一直被认为是其发病的中心环节^[3]。p38MAPK 作为一种 MAPK 家族中的重要成员,是启动炎症细胞释放大细胞因子,触发炎症反应的关键,前者可被多种应激刺激、炎症因子等激活,从而影响细胞的转录、蛋白合成和细胞表面受体表达等,与细胞凋亡、免疫调节和炎症反应的调控密切相关^[4]。Marumo 等^[5]报道香烟暴露小鼠肺气肿的形成与 p38MAPK 通路的激活有密切关系。Gaffey 等^[6]研究发现,COPD 患者的肺巨噬细胞及上皮细胞中 p38MAPK 的表达明显高于健康者,同时应用其抑制剂可以明显降低 IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎性介质的释放。IL-8 作为趋化因子的一种,参与了中性粒细胞和淋巴细胞的聚集与活化,并且诱导气道上皮细胞 IL-8 基因的表达,进而导致 IL-8 的进一步释放,由此形成气道内的炎症循环。Liu 等^[7]的研究表明,AECOPD 患者血清和呼出气冷凝液中 IL-8 表达明显增加。王彦霞等^[8]发现,AECOPD 患者 PBMC 中的 IL-8 和 TNF- α 水平高于治疗后和对照组,且与第 1 秒最大呼气量占预计值百分比(FEV1/Pre%)呈明显负相关。有学者发现在香烟诱导的 COPD 小鼠的 PBMC 中,IL-6 和 IL-8 的表达是明显增加的,并且抑制 p38MAPK 通路可以减少二者的表达^[9]。也有研究表明,COPD 患者诱导痰中 p38MAPK 和 IL-8 表达明显,p38MAPK 的活化与 IL-8 和中性粒细胞的水平,以及患者肺功能的降低有明显相关性^[10]。由此可见,p38MAPK 在 COPD 发生和发展过程中扮演了重要角色。因此,以 p38MAPK 通路为靶点,降低促炎因子的表达,是临床治疗 COPD 的新途径。

Gln 是体内含量最多的条件必需氨基酸之一,作为免疫系统的主要能源,具有促进体内蛋白质合成、保护胃肠黏膜、参与免疫细胞的能量代谢等作用。正常情况下人体中 Gln 含量较丰富,但在高代谢条件下机体对其需要量远大于自身合成能力,导致蛋白质合成减少,对机体的免疫功能产生不利影响。研究发现,Gln 对 COPD 合并营养不良患者免疫功能有显著改善作用^[11]。研究人员发现,Gln 能抑制败血症小鼠 p38MAPK 通路、核因子 κ B(NF- κ B)通路的激活,且实验发现经过 Gln 的

治疗能明显降低 TNF- α 和 IL-18 等炎性因子的表达水平^[12]。Lee 等^[13]发现小鼠模型气道内中性粒细胞的聚集与 p38MAPK 及其下游通路丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)通路介导的细胞质磷脂酶 A2(CPA2)的活化有关,Gln 可通过阻断该通路来减少炎症细胞的聚集。基于既往研究笔者发现,大多数有关 Gln 的研究仅局限于 Gln 的抗氧化功能及免疫系统调节功能,且 Gln 与 p38MAPK 通路的激活及细胞因子表达的抗炎机制研究也仅限于动物实验。因此,笔者前期研究通过应用 Gln 干预 COPD 患者的 PBMC,观察其对 NF- κ B 通路和 TNF- α 的影响,结果表明 Gln 可抑制 NF- κ B 通路的活化,降低 TNF- α 的表达^[14]。那么 Gln 是否同样可抑制 COPD 患者 p38MAPK 通路并降低 IL-8 的表达,进一步起到对 COPD 的抗炎作用,需要进一步探讨。目前,国内外尚未见关于 Gln 对 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 表达影响的研究报道。因此,笔者在前期研究的基础上做了进一步研究,探讨 Gln 对 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 表达的影响。

本研究以 AECOPD 患者 PBMC 为研究靶点,运用 Gln 干预其治疗前后的 PBMC,检测 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 的表达变化,结果显示,p38MAPK、IL-8 在 COPD 患者炎症细胞中表达。AECOPD 治疗前、后空白对照组较健康对照组表达水平高,且急性加重期高于稳定期,这也揭示了 p38MAPK、IL-8 在 COPD 整个病程中长期持续地存在,表明了 p38MAPK、IL-8 与 COPD 的发生、发展有着极为密切的关系。试验结果还发现经 Gln 干预后的 AECOPD 组和 SCOPD 组其 p38MAPK、IL-8 表达明显低于未予 Gln 干预的空白对照组。提示了 Gln 可抑制 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 通路的活化,抑制炎性介质 IL-8 的表达,证实了 Gln 对 COPD 有一定的抗炎作用。

综上所述,本研究结果表明 COPD 患者 PBMC 中的 p38MAPK、IL-8 与 COPD 炎性反应的发生、发展明显相关;Gln 能抑制 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 通路的活化并降低炎性介质 IL-8 的表达,从而起到对 COPD 患者的抗炎作用,为今后临床应用 Gln 治疗 COPD 提供新的试验和理论依据。然而,由于本试验样本量的局限,且仅限于离体细胞水平,在一定程度上影响了研究结果及其精确性。因此,有关 Gln 抗炎作用更深入的分子机制仍有待今后更大规模的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Gold executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.
- [2] 黄冬妹,何志义.慢性阻塞性肺疾病抗炎治疗研究新进展[J].重庆医学,2015,44(14):1982-1985.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):67-80.
- [4] Chung KF. p38 mitogen-activated protein kinase pathways in asthma and COPD[J]. Chest, 2011, 139(6): 1470-1479.
- [5] Marumo S, Hoshino Y, Kiyokawa H, et al. p38 mitogen-activated protein kinase determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in(下转第 2605 页)

示神经系统调节血管修复细胞的功能提供了理论依据。

参考文献

- [1] Katayama Y, Battista M, Kao WM, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow[J]. *Cell*, 2006, 124(2): 407-421.
- [2] Penn A, Mohr A, Shah S, et al. Dose-response relationship between norepinephrine and erythropoiesis: evidence for a critical threshold[J]. *J Surg Res*, 2010, 163(2): 85-90.
- [3] Tang Y, Vater C, Jacobi A, et al. Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-derived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signalling pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2440-2456.
- [4] Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression[J]. *J Oncol*, 2010(2010): 539706.
- [5] Udo H, Hamasu K, Furuse M, et al. VEGF-induced antidepressant effects involve modulation of norepinephrine and serotonin systems[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 275(9): 107-113.
- [6] Spiegel A, Shvritiel S, Kalinkovich A, et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human CD34⁺ cells through Wnt signaling[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(10): 1123-1131.
- [7] Herrmann M, Verrier S, Alini M. Strategies to Stimulate Mobilization and Homing of Endogenous Stem and Progenitor Cells for Bone Tissue Repair[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2015(3): 79.
- [8] Koiwaya H, Sasaki K, Ueno T, et al. Augmented neovascularization with magnetized endothelial progenitor cells in rats with hind-limb ischemia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(1): 33-40.
- [9] Gaffey AC, Chen MH, Venkataraman CM, et al. Injectable shear-thinning hydrogels used to deliver endothelial progenitor cells, enhance cell engraftment, and improve ischemic myocardium[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(5): 1268-1277.
- [10] Umemura T, Soga J, Hidaka T, et al. Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(11): 1203-1209.
- [11] Henrich D, Hahn P, Wahl M, et al. Serum derived from multiple trauma patients promotes the differentiation of endothelial progenitor cells in vitro: possible role of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor165[J]. *Shock*, 2004, 21(1): 13-16.
- [12] Récalde A, Richart A, Guérin C, et al. Sympathetic nervous system regulates bone marrow-derived cell egress through endothelial nitric oxide synthase activation: role in postischemic tissue remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 643-653.
- [13] Di Stefano R, Barsotti M, Felice F, et al. Smoking and endothelial progenitor cells: a revision of literature[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(23): 2559-2566.
- [14] Cheng J, Cui R, Chen C, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates p53-dependent activation of proapoptotic Bax leading to apoptosis of differentiated endothelial progenitor cells[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5): 2085-2094.
- [15] Chakroborty D, Sarkar C, Basu B, et al. Catecholamines regulate tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 3727-3730.
- (收稿日期: 2015-12-28 修回日期: 2016-02-26)
- (上接第 2595 页)
- mice[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14(79): 79.
- [6] Gaffey K, Reynolds S, Plumb J, et al. Increased phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase in COPD lungs[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1): 28-41.
- [7] Liu HC, Lu MC, Lin YC, et al. Differences in IL-8 in serum and exhaled breath condensate from patients with exacerbated COPD or asthma attacks[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(12): 908-914.
- [8] 王彦霞, 陈莹, 李庆威, 等. COPD 患者外周血单个核细胞中 TNF- α 、IL-8 和 IL-10 的测定及意义[J]. *河北医药*, 2012, 34(3): 335-337.
- [9] Wu H, Yang S, Wu X, et al. Interleukin-33/ST2 signaling promotes production of interleukin-6 and interleukin-8 in systemic inflammation in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 110-116.
- [10] Huang C, Xie M, He X, et al. Activity of sputum p38 MAPK is correlated with airway inflammation and reduced FEV1 in COPD patients[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19(21): 1229-1235.
- [11] 闫莉, 刘春霞, 魏欣, 等. 谷氨酰胺对慢性阻塞性肺病患者营养免疫调节和抗氧化治疗的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(16): 2277-2279.
- [12] Singleton KD, Wischmeyer PE. Glutamine attenuates inflammation and NF-kappa B activation via Cullin-1 deneddylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 445-449.
- [13] Lee CH, Kim HK, Kim JM, et al. Glutamine suppresses airway neutrophilia by blocking cytosolic phospholipase A(2) via an induction of MAPK phosphatase-1[J]. *J Immunol*, 2012, 189(11): 5139-5146.
- [14] 周凌燕, 黄美健, 汤晓燕, 等. 谷氨酰胺对慢性阻塞性肺病患者外周血单个核细胞中核因子 κ B 及肿瘤坏死因子 α 表达的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(11): 918-920.
- (收稿日期: 2016-01-14 修回日期: 2016-03-27)