

谷氨酰胺对克雷伯杆菌引起的大鼠肺炎炎症的抑制作用

禹刚¹, 简丽萍²

(1. 四川省阿坝州人民医院重症科, 四川马尔康 624000; 2. 西南医科大学, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨谷氨酰胺对克雷伯杆菌引起的大鼠肺炎炎症的抑制作用及机制。**方法** 将 36 只 SD 大鼠随机分为 3 组, 正常组、模型组、谷氨酰胺组, 通过气管滴入克雷伯杆菌建立大鼠肺炎模型, 谷氨酰胺组在造模前 1 d 即腹腔注射 10 mL/kg 谷氨酰胺, 正常组和模型组给予等量生理盐水, 连续给药 7 d, 大鼠脱颈处死, 取肺组织及血清进行检测。称量记录右肺湿重及干重 (W/D), HE 染色检测肺组织病理形态, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测肺组织匀浆及血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 含量, RT-PCR 检测核因子- κ B (NF- κ B) p65 和 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B α) mRNA 表达, Western blot 检测 NF- κ B p6 和 I κ B α 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 谷氨酰胺组能降低 W/D 比值 [5.98 \pm 0.29 vs. 4.32 \pm 0.33 (P <0.05)], 减轻肺组织充血水肿、炎性细胞浸润, 改善肺组织形态, 抑制血清和肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的分泌 (P <0.05), 并抑制 NF- κ B p65 和 I κ B α 磷酸化水平 (P <0.05)。**结论** 谷氨酰胺能抑制克雷伯杆菌引起的大鼠肺炎炎症, 与抑制 NF- κ B 信号通路有关。

[关键词] 谷氨酰胺; 克雷伯菌, 肺炎; 肺炎; 炎症; NF- κ B 信号通路**[中图分类号]** R563.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4622-03Inhibition of glutamine on inflammation of rats with pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae*Yu Gang¹, Jian Liping²

(1. Department of ICU, People's Hospital of Aba Prefecture, Barkam, Sichuan 624000, China;

2. Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the inhibition effect of glutamine on the inflammation of rats with pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** Thirty-six SD rats were randomly divided into the normal group, model group and glutamine treatment group. The rat pneumonia model was established by intratracheal instillation of *Klebsiella Bacillus pneumoniae*. **Results** Compared with the model group, the glutamine treatment group could reduce the ratio of W/D (5.98 \pm 0.29) vs. (4.32 \pm 0.33) (P <0.05), alleviated the lung tissue edema, inflammatory cell infiltration and then improved the morphology of the lung tissue, inhibited the IL-6, IL-1 and TNF- α secretion in serum and lung homogenate (P <0.05), and inhibited the level of NF- κ B p65 and I κ B α phosphorylation. **Conclusion** Glutamine inhibits the inflammation of rats with pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae*, which might be related to NF- κ B signal pathway.

[Key words] glutamine; *Klebsiella pneumoniae*; pneumoniae; inflammation; NF- κ B signal pathway

肺炎 (pneumonia) 是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症, 可由微生物、理化因素等造成, 其中细菌性肺炎是最常见的肺炎, 也是最常见的感染性疾病之一。肺炎克雷伯杆菌是细菌性肺炎最常见的革兰阴性条件致病菌, 是新生儿和婴儿医院获得性肺炎的常见致病菌, 常危及新生儿生命^[1]。肺部感染时产生大量的炎性细胞因子, 从而加重炎症症状。且核因子- κ B (NF- κ B) p65 和 I κ B α 在呼吸道炎症中具有关键作用, 已成为治疗肺炎药物开发的潜在靶点^[2-3]。谷氨酰胺是体内含量最为丰富的氨基酸, 能在细胞信号水平抑制机体的过度炎症反应, 对细胞、器官和机体产生保护作用^[4-5]。如谷氨酰胺能改善铜绿假单胞菌引起的大鼠肺部感染^[6], 能抑制慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者外周血 NF- κ B 活性^[7], 并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平^[8], 从而达到抗炎作用。说明谷氨酰胺可能通过抑制 NF- κ B 活性来治疗肺炎。因此, 本研究通过克雷伯杆菌诱导大鼠肺炎, 探讨谷氨酰胺是否通过 NF- κ B 信号通路抑制炎症。

1 材料与方

1.1 实验动物 (200 \pm 20)g 的 SD 雄性大鼠 36 只, 购于上海斯莱克实验动物有限责任公司, 合格证书: SCXK (沪) 2012-0002, 室内温度控制为 (23 \pm 2) $^{\circ}$ C, 大鼠自由饮食和饮水。

1.2 仪器与试剂 力肽每 100 mL 含谷氨酰胺活性成分

13.46 g (德国费森尤斯公司); BCA 法蛋白定量试剂盒、ECL 超敏发光液 (碧云天生物技术研究所); TNF- α , IL-1 β , IL-6 ELISA 检测试剂盒 (美国 RB 公司分装); 兔抗 p65, pp65, I κ B α , p-I κ B α 单克隆抗体 (Epitomics 公司); 电泳仪, 转印电泳仪, ChemiDocTM XRS 凝胶成像系统 (Bio-Rad 公司); 酶标仪 (瑞士 Tecan 公司); -80 $^{\circ}$ C 冰箱 (美国 Thermo 公司)。肺炎克雷伯杆菌 (KP03813) 购自重庆医科大学微生物学教研室, 在琼脂平皿中培养, 16~18 h 后稀释配制细菌混悬液, 并通过比浊仪调节混悬液浓度, 使其最终浓度为 1.5 \times 10⁹ cfu/mL 备用。

1.3 肺炎大鼠模型建立及分组 将 36 只 SD 大鼠随机分为 3 组, 正常组、模型组、谷氨酰胺组, 谷氨酰胺组在造模前 1 d 即腹腔注射 10 mL/kg 谷氨酰胺, 正常组和模型组给予等量生理盐水, 连续给药 7 d, 大鼠脱颈处死, 取肺组织及血清进行检测。造模过程如下: 10% 水合氯醛麻醉大鼠后, 颈部备皮消毒, 无菌操作, 切开颈部皮肤, 暴露大鼠上段气管, 用 1 mL 注射器经气管滴入 0.15 mL 菌液, 正常组滴入等量的生理盐水后立即竖立大鼠于固定台, 使大鼠保持直立位约 1 min, 以保证接种菌液因重力作用而入肺^[9]。

1.4 肺湿重/干重比值 (W/D) 取右肺中叶用 PBS 洗净, 吸水纸吸除水分, 称得湿重 (W), 在 80 $^{\circ}$ C 温箱干燥, 48 h 后再称

干重(D),求得 W/D。

1.5 HE 染色 肺组织标本经 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,抗原修复,室温冷却 30 min,PBS 冲洗 2 次,一抗室温孵育,PBS 冲洗 2 次,二抗(1:100)37℃ 孵育,PBS 洗涤 2 次,DAB 溶液显色后冲洗、复染、脱水、透明、树脂封片。以 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

1.6 ELISA 法检测 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平 取 20~50 mg 右肺中叶于 9 倍生理盐水中搅碎,使组织匀浆化,离心收集上清液待测。根据 ELISA 试剂盒说明书检测肺组织匀浆及血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。

1.7 RT-PCR 检测 总 RNA 的提取参考 trizol 试剂盒(In-vitrogen)使用说明书,引物设计见下表 1。通过一步法 RT-PCR 试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA 并进行 PCR 扩增,获取 5 μ L 扩增产物用于下一步 2% 的琼脂糖胶进行检测并拍照。引物分别加入 25 μ L PCR 反应体系中,反应条件为 94℃ 变性 45 s,59℃ 复性 45 s,72℃ 延伸 60 s,共 35 个循环。

表 1 RT-PCR 引物

基因	Primer(5'-3')
NF- κ B	For: TGCGAATGGAGCGACACG
	Rev: CACCCTGTGCTGCTCACCGAGGCC
I κ B α	For: AGGAGTGTGTGACTGAGAG
	Rev: TGGCTCTGAGTGAGGTAGGT
β -actin	For: GTCGTACCACTGGCATTGTG
	Rev: CTCTCAGCTGTGGTGGTGAA

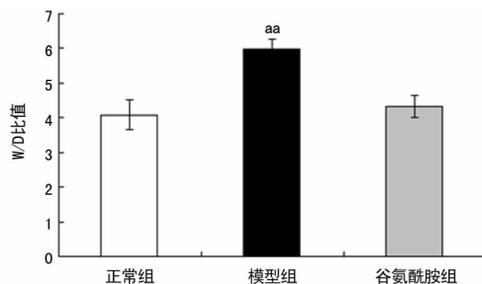
1.8 Western blot 各组取适量肺组织,按比例加入 RIPA(10 μ g/mL)裂解液和蛋白酶抑制剂,超声破碎制成组织匀浆,将破碎后的组织匀浆放置于冰中 30 min,使组织彻底裂解,每隔 10

min 置于涡旋仪中震荡 30 s,40 min 后,4℃ 10 000 r/min 离心 10 min,小心吸取上清液,即可获得总蛋白。根据 BCA 试剂盒对蛋白浓度进行测定。蛋白上样,跑 SDS 凝胶电泳,湿法转膜。一抗孵育,4℃ 过夜;漂洗后二抗室温孵育 1~2 h。漂洗,滴加 ECL 曝光液,在凝胶成像系统中曝光。用 Quantity one 软件对各抗体条带灰度值进行统计。

1.9 统计学处理 数据均用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

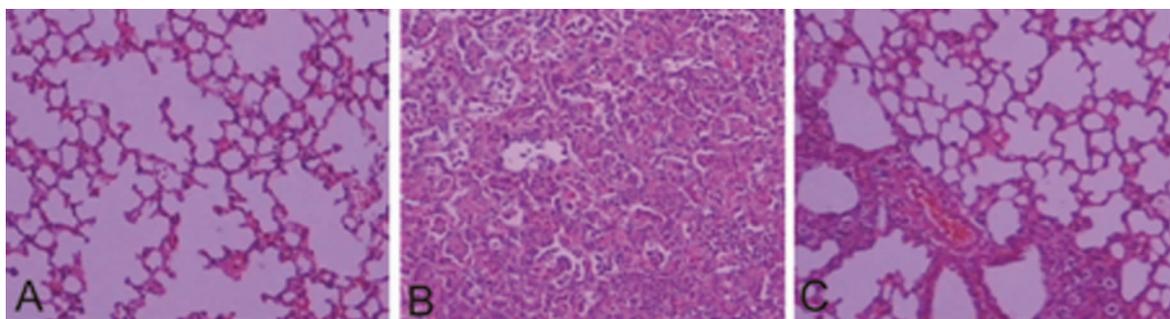
2.1 各组肺湿重/干重比值(W/D) 正常组、模型组和谷氨酰胺组 W/D 比值分别为 4.08 ± 0.43 、 5.98 ± 0.29 和 4.32 ± 0.33 ,模型组与其他两组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 1。



aa: $P < 0.01$,与正常组和谷氨酰胺组比较。

图 1 各组肺湿重/干重比值(W/D)

2.2 各组肺组织病理形态 正常组中肺泡腔充气良好,无红细胞渗出;模型组中肺组织充血水肿,炎性细胞因子浸润,肺泡腔有红细胞;谷氨酰胺组中肺组织轻度水肿,炎性细胞浸润程度较轻,见图 2。



A: 正常组, B: 模型组, C: 谷氨酰胺组。

图 2 各组肺组织病理形态

2.3 各组大鼠肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量 与正常组比较,模型组中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量显著提高($P < 0.01$)。与模型组比较,谷氨酰胺组中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量显著下降($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)
正常组	12.54 ± 3.19	7.65 ± 1.32	15.76 ± 1.29
模型组	40.87 ± 1.25*	18.28 ± 1.45*	39.25 ± 3.68*
谷氨酰胺组	17.72 ± 0.20	9.67 ± 1.32	19.78 ± 2.74

*: $P < 0.01$,与正常组和谷氨酰胺组比较。

2.4 各组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量 模型组中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量显著高于正常组($P < 0.01$)。谷氨酰胺组与模型组相比 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量显著下降($P < 0.05$),见表 3。

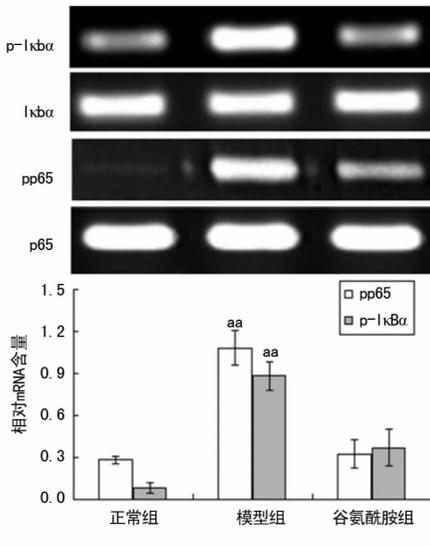
表 3 各组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)
正常组	1.43 ± 0.16	1.37 ± 0.28	155.3 ± 18.97
模型组	3.82 ± 1.09*	5.29 ± 1.02*	400.2 ± 20.45*
谷氨酰胺组	1.79 ± 0.53	1.69 ± 0.48	200.7 ± 19.78

*: $P < 0.01$,与正常组和谷氨酰胺组比较。

2.5 各组大鼠血清中 NF- κ B 信号通路 mRNA 的表达 与正

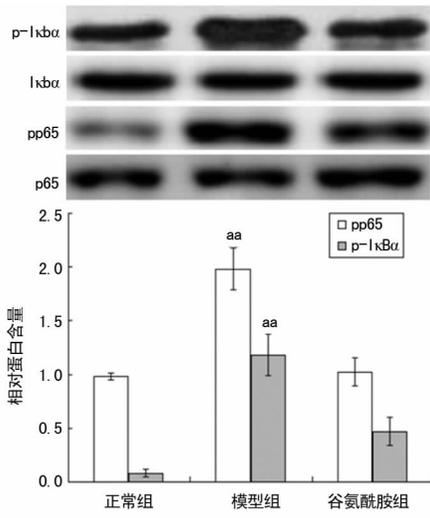
常组比较,模型组中 pp65 及 p-I κ B α mRNA 表达量上升($P < 0.01$);与模型组比较,谷氨酰胺组中 pp65 及 p-I κ B α mRNA 表达量降低($P < 0.01$),见图 3。



^{aa}: $P < 0.01$, 与正常组和谷氨酰胺组比较。

图 3 各组大鼠血清中 NF- κ B 信号通路 mRNA 的表达

2.6 各组大鼠血清中 NF- κ B 信号通路蛋白的表达 与正常组比较,模型组中 pp65 及 p-I κ B α 蛋白表达量上升($P < 0.01$);与模型组比较,谷氨酰胺组中 pp65 及 p-I κ B α mRNA 表达量降低($P < 0.01$),见图 4。



^{aa}: $P < 0.01$, 与正常组和谷氨酰胺组比较。

图 4 各组大鼠血清中 NF- κ B 信号通路蛋白的表达

3 讨论

克雷伯杆菌是最常见的革兰阴性条件致病菌。当克雷伯杆菌等细菌抵达下呼吸道,会引起肺泡毛细血管充血,水肿,肺泡内红细胞渗出及炎性细胞浸润等症状,因此本研究通过气道滴入克雷伯杆菌构建大鼠肺炎模型,经病理学检测结果与上述观点一致,证实模型构建成功。谷氨酰胺可以减轻内毒素血症小鼠炎症^[10],本研究也证实谷氨酰胺的干预能一定程度上缓解肺水肿、充血及炎症浸润。

谷氨酰胺是人体血液中含有最多的氨基酸,但在创伤、感染等情况下,机体内谷氨酰胺水平迅速下降,同时大量研究证

实补充谷氨酰胺可能有助于抗炎作用。谷氨酰胺能抑制慢性阻塞性肺病患者外周血 NF- κ B 活性^[7],并降低 TNF- α 含量^[8],从而达到抗炎作用。谷氨酰胺能抑制内毒素血症 Wistar 幼鼠肠组织中 NF- κ B 蛋白和 mRNA 的表达,并降低 TNF- α 含量^[11-12]。从而提示了谷氨酰胺能够通过抑制 NF- κ B 信号通路改善各种肺炎症状及其他疾病。而 NF- κ B p65 和 I κ B α 在呼吸道炎症中具有关键作用,已成为治疗肺炎药物开发的潜在靶点^[2-3]。同时本实验结果也表明谷氨酰胺治疗组能抑制 pp65、p-I κ B α 蛋白及 mRNA 的表达,从而证实了谷氨酰胺可作为 NF- κ B 信号通路的抑制剂从而抑制肺炎炎症。而且谷氨酰胺能抑制败血症小鼠 NF- κ B 的激活及细胞因子的表达,能显著降低肺中 TNF- α 和 IL-6 的表达^[13]。谷氨酰胺能抑制缺血再灌注 Wistar 大鼠 NF- κ B 及 IL-6 阳性表达,从而抑制黏膜损伤,促进肠、肺恢复^[14]。说明谷氨酰胺能够通过影响 NF- κ B 信号通路活性从而调节其下游相关基因表达,因此本研究进一步探讨谷氨酰胺对于大鼠肺炎 NF- κ B 下游炎症因子的影响。

NF- κ B 能特异性结合于多种基因启动子或增强子 κ B 位点,并促进其转录。在细胞中最常见的作用形式为 p65 及 p50 组成的二聚体,在生理条件下或未受刺激时与 I κ B 结合,在病理条件或受到刺激时,I κ B 被降解,磷酸化,释放 NF- κ B p65,使其从细胞质转移到细胞核内,调节炎症相关基因的表达。NF- κ B 与 TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子可形成复杂的调控网络,在肺炎过程中起着重要作用。TNF- α 主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生,可促进炎症部位白细胞的聚集和活化,加重炎症。IL-1 β 在传递信息,激活免疫细胞,介导 T、B 细胞活化,增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。IL-6 也主要由活化的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞及内皮细胞等分泌的细胞因子,是介导机体炎性反应的重要细胞因子,是炎症免疫反应的重要递质。在香烟诱导的肺炎肺组织中 NF- κ B 活性升高的同时,伴有 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子含量升高^[15]。而通过谷氨酰胺的干预,本实验也发现伴随着 p65 及 I κ B α 磷酸化水平的降低,谷氨酰胺治疗组能显著降低肺组织匀浆及血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的含量,与 Singleton 等^[13]、Zabot 等^[14]的研究结果类似,进而说明谷氨酰胺能使 NF- κ B 信号通路丧失活性,从而抑制其下游炎症因子的表达,使得大鼠肺炎炎症得以减轻。

综上所述,谷氨酰胺组能降低 W/D 比值,减轻肺组织充血水肿、炎性细胞浸润,改善肺组织形态,抑制血清和肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的分泌,并抑制 NF- κ B p65 和 I κ B α 磷酸化水平。

参考文献

- [1] 王霞,熊彬鉴,黄小翠,等. 成都地区新生儿细菌性肺炎感染特点及其耐药性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(1): 84-86.
- [2] Xia YF, Zhang JH, Xu ZF, et al. Pycnogenol, a compound isolated from the bark of pinus maritime mill, attenuates ventilator-induced lung injury through inhibiting NF- κ B mediated inflammatory response[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1824-1833.
- [3] Shi XB, Sun HZ, Zhou D, et al. Arctigenin attenuates Lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. Inflammation, 2015, 38(2): 623-631.
- [4] Peng CK, Huang KL, Wu CP, et al. Glutamine protects ischemia-reperfusion induced acute lung (下转第 4628 页)

子蛋白表达水平,减轻肾小球和肾间质炎性反应,从而改善 UUO 大鼠肾纤维化。本研究中三七及引经药介导的三七均下调了 CKD 大鼠肾组织 TGF- β 的表达,改善了肾功能,减少了胶原的沉积,降低了肾组织 α -SMA、FN、LN 表达,改善了 CKD 大鼠的肾间质纤维化。

引经、归经理论是中医理论体系的重要组成部分。引经药指药物对机体某部分的选择性作用,即某些药对某些脏腑、经络有特殊的亲和作用,因而对这些部位的病变起着主要或者特殊的治疗作用^[7]。从现代医学观点来看中医的引经理论与西医的载体学说有着相似之处。引经药作为药物的定向载体,把药物送到或介导至作用点或靶器官,既充分发挥了对作用点或靶器官的治疗作用,又避免了对其他器官的毒副作用。目前已有研究^[8-9]从中医引经和引经理论出发,利用现代医学验证了三七和引经药物介导的三七复方对 UUO 所致的大鼠肾间质纤维化的抑制作用。本研究中 RNC 组的疗效优于 RN 组及 RNC 组,也从一定程度上揭示了引经药物的靶向治疗作用。

因此,三七及引经药介导的三七可能同样通过调控 TGF- β 信号通路起到改善肾脏纤维化作用,本实验结果证实了这一猜想。相关研究^[10]及本研究发现,在使用三七及引经药介导的三七干预之后,能明显降低 CKD 大鼠肌酐和尿素氮,且减轻大鼠肾脏纤维化水平以及病理损伤。同时,对 TGF- β 的测定发现,药物干预后 CKD 大鼠肾脏组织内 TGF- β 的蛋白表达水平均有下降,这说明三七及引经药介导的三七对 CKD 的肾纤维化产生保护作用,这种保护作用与其对 TGF- β 抑制所致的纤维化水平降低存在密切联系。

综上所述,笔者认为三七及引经药介导的三七能通过抑制 TGF- β 的活化,有效地减轻 CKD 的肾纤维化,减轻肾脏病理损伤,延缓肾功能损伤进展。TGF- β 在肾小管间质纤维化发生发展中具有重要的作用,抑制 TGF- β 的活化有望成为延缓肾脏纤维化的一条良好途径,且为中医药延缓 CKD 提供较好的理论基础。

参考文献

[1] Ding Z, Chen Z, Chen X. Adenovirus-mediated anti-sense

(上接第 4624 页)

- injury in isolated rat lungs[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011,24(1):153-161.
- [5] Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, et al. Glutamine attenuates acute lung injury by inhibition of high mobility group box protein-1 expression during sepsis[J]. *British J Nutrit*, 2010,103(6):890-898.
- [6] 万献尧,毕丽岩,张永利. 谷氨酰胺对铜绿假单胞菌所致肺部感染大鼠的防护作用[J]. *中华内科杂志*, 2006,45(12):1004-1007.
- [7] 黄美健,汤晓燕,周凌燕,等. 谷氨酰胺对 COPD 外周血 NF- κ B 及 HSP70 表达的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2013,30(2):122-125.
- [8] 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.
- [9] 卢伟波,赵子文,钟维农,等. 肺炎克雷伯杆菌致大鼠重症肺炎模型的改良与评估[J]. *中国病理生理杂志*, 2013,29(3):571-576.
- [10] Cruzat VF, Bittencourt A, Scorzazon SP, et al. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenu-

ate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia[J]. *Nutrition*, 2014,30(5):602-611.

- [2] Lin L, Zhang H, Zhang HT, et al. Role of integrin-linked kinase in renal tubular epithelial-mesenchymal transition [J]. *Chinese J Clin*, 2009(29):909-913.
- [3] 艾娜,谢席胜,王宝福,等. 黄芪三七复方对 CKD3 期患者肾功能及其生活质量的影响[J]. *西部医学*, 2014,26(11):1445-1447.
- [4] Boon AC, Lam AK, Gopalan V, et al. Endogenously elevated bilirubin modulates kidney function and protects from circulating oxidative stress in a rat model of adenine-induced kidney failure[J]. *Sci Rep*, 2015(5):15482.
- [5] Mizuguchi Y, Miyajima A, Kosaka T, et al. Atorvastatin ameliorates renal tissue damage in unilateral ureteral obstruction[J]. *J Urol*, 2004,172(6 Pt 1):2456-2459.
- [6] Lan HY. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003,12(1):25-29.
- [7] 贲长恩,郭顺根. 中药归经理论研究述评[J]. *北京中医药大学学报*, 1999,22(2):2-6.
- [8] 谢席胜,左川,张紫媛,等. 引经药物介导三七抗肾间质纤维化及肾靶向作用研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012,43(1):28-33.
- [9] 谢席胜,冯胜刚,左川,等. 黄芪三七合剂对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用研究[J]. *西部医学*, 2011,23(10):1854-1858.
- [10] 胡溪,吴金玉. 三七注射液对慢性肾衰竭大鼠肾间质纤维化的防治作用研究[J]. *广西中医药*, 2014,37(5):74-77.

(收稿日期:2016-03-26 修回日期:2016-05-10)

ate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia[J]. *Nutrition*, 2014,30(5):602-611.

- [11] 荆科,孙梅. 谷氨酰胺对肠组织 NF- κ B 及 TNF- α 的调节与肠损伤保护作用的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011,13(8):661-664.
- [12] 荆科,孙梅. 谷氨酰胺对肠组织 TLR2,4 及 NF- κ B 的调节与内毒素致肠损伤保护作用的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2011,19(21):2220-2225.
- [13] 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.
- [14] Zabet GP, Carvalhal GF, Marroni NP, et al. Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(32):11406-11414.
- [15] Zhang DF, Zhang J, Li R. Salvianolic acid B attenuates lung inflammation induced by cigarette smoke in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015,761(2):174-179.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-07-13)