

添加丙氨酰谷氨酰胺的胃肠外营养对存在营养风险的胃癌根治术患者免疫功能、营养状态及术后恢复的临床意义*

赵 岩¹ 张楚辞² 郑国良^{1,3} 张 涛¹ 张剑军¹
朱海涛¹ 刘 勇¹ 谷小虎¹ 梁冀望^{1,4} 刘 阳¹ 郑志超^{1,△}

(1 辽宁省肿瘤医院 胃外科 辽宁 沈阳 110042 ; 2 沈阳市奉天医院 营养科 辽宁 沈阳 110024 ;

3 大连医科大学 研究生院 辽宁 大连 116044 ; 4 中国医科大学 第一附属医院 肿瘤外科 辽宁 沈阳 110001)

摘要 目的 本研究旨在探讨 NRS 评分大于 5 分的胃癌根治术患者围手术期应用丙氨酰谷氨酰胺(Ala-Gln)强化的肠外营养对免疫功能、营养状况及术后恢复情况的临床价值。方法 NRS-2002 评分大于 5 分的胃癌患者 60 例,随机分为两组,每组 30 例。术前开始给予肠外营养支持,5 日后手术,手术方式为根治性胃切除,包括远端胃大部切除术和全胃切除术。术后继续给予常规肠外营养。只有实验组给予谷氨酰胺双肽每日 20 克。于入院时和手术后第 6 日测量 CD4、CD8、CD4/CD8、IgG、IgA、IgM 淋巴细胞计数等免疫指标,血清总蛋白、白蛋白、谷丙转氨酶、总胆红素、血肌酐等肝肾功能指标,观察手术恢复过程及术后并发症发生情况。结果 采用谷氨酰胺强化的试验组 CD4、CD8 等免疫指标恢复情况显著优于对照组。二者一过性肝功能损伤发生率无明显差异。但试验组白蛋白较对照组恢复迅速。试验组术后肠蠕动恢复较对照组快,术后腹泻发生率较低。两组在术后抗生素应用时间、术后感染等发病率方面未显示统计学差异。结论 对存在营养风险的胃癌患者进行围手术期静脉营养支持时添加谷氨酰胺制剂可明显改善患者的免疫状况,促进术后恢复减少手术并发症。

关键词 胃癌;营养风险;谷氨酰胺;肠外营养

中图分类号 R735.2 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)19-3693-05

Alanyl-Glutamine Supplementation in Total Parenteral Nutrition in Gastric Cancer Operation Patients of Nutritional Risk: the Clinical Significance on Immune System, Nutritional Status and Postoperative Recovery*

ZHAO Yan¹, ZHANG Chu-ci², ZHENG Guo-liang^{1,3}, ZHANG Tao¹, ZHANG Jian-jun¹,
ZHU Hai-tao¹, LIU Yong¹, GU Xiao-hu¹, LIANG Ji-wang^{1,4}, LIU Yang¹, ZHENG Zhi-chao^{1,△}

(1 The Third Surgery Department, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Liaoning Shenyang, 110042; 2 The Nutritional Department, Shenyang Fengtian Hospital, Liaoning Shenyang, 110024; 3 Graduate School, Dalian Medical University, Liaoning Dalian; 4 The Department of Oncologic Surgery, China Medical University, Liaoning, Shenyang, 110001, China)

ABSTRACT Objective: This research is to evaluate clinical significance of parenteral alanyl-glutamine bipeptide supplementation on immunological and nutritional status and postoperative recovery in stomach cancer patients of nutritional risk who received radical operation. **Methods:** Nutrition risk screening was undertaken by NRS-2002. Sixty patients of over 5 marks were enrolled in this study and were randomized into 2 groups of 30 patients. Parenteral nutritional support was given 5 days before radical gastrectomy. Parental nutrition was continued while only the experiment group was prescribed alanyl-glutamine. Immunological markers, hepatic and renal function markers were monitored by the time of in-charge and 6 days after surgery. The postoperative recovery procedure and complications were carefully recorded. **Results:** The immune markers of CD4 and CD8 were markedly enhanced in the glutamine group comparing the control groups. There was no significant difference in the incidence of transient hepatic injury. The glutamine group showed a faster albumin restoration, and intestinal peristalsis recovery was also significantly faster in the glutamine group. Diarrhea was less frequent in the glutamine group. Other clinical parameters such as the duration of antibiotic usage, the incidence of postoperative infection revealed no significant differences. **Conclusion:** For surgical patients with nutritional risk, total parenteral nutrition with glutamine supplementation in the perioperative period may enhance their immune response, promoting postoperative recovery reduce operation complications.

Key words: Stomach neoplasms; Nutritional risk; Glutamine; Parenteral nutrition

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3693-05

* 基金项目 辽宁省“百千万人才工程”培养经费(2010920137) 辽宁省自然科学基金(201102110)

作者简介 赵岩(1975-)男 医学博士 副主任医师。主要研究方向:胃癌的遗传学研究、肠内肠外营养支持研究等。

△通讯作者 郑志超 E-mail gastric@126.com 电话 024-84316243 传真 024-84316246

(收稿日期 2011-11-30 接受日期 2011-12-25)

背景

住院患者营养风险问题日趋受到关注。营养风险是指与营养不良因子相关的风险,如术后并发症等,并不表示营养不良的发生情况。欧洲营养风险筛查方法(NRS-2002)^[1]被循证医学证实是客观性强、易操作的营养筛查工具,在我国也已经开始推广并应用于临床^[2]。因慢性消耗和消化不良,50-70%胃癌患者在诊断时已经存在营养风险^[3]。根治性胃切除术创伤大,营养不良患者更容易发生免疫功能受损过度炎症反应,造成手术危险性、手术后并发症及死亡率的上升^[4]。对存在营养风险的患者给予合理的围手术期营养支持可改善病人的营养状况,因而能够降低手术后并发症和死亡率^[5]。

谷氨酰胺在维护肠黏膜屏障,调节机体免疫力,抗氧化反应等方面均有重要的作用^[6,7]。正常情况下肺泡与肌肉等组织可大量合成谷氨酰胺满足机体需要,然而在慢性消耗性疾病及应激状况下,谷氨酰胺的合成速度明显下降、代谢加快,从而引起体内谷氨酰胺的缺乏^[8]。

关于胃癌手术患者围手术期营养支持问题已多有论述^[9],但在有营养风险的胃癌手术患者添加谷氨酰胺临床意义的相关研究尚无报道。本研究选择 NRS-2002 评分大于 5 分的胃癌患者,围手术期给予营养支持,旨在研究添加丙氨酰谷氨酰胺

对存在营养风险的胃癌根治性切除手术患者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本试验为前瞻性随机对照单盲试验。以知情同意为前提,选取 2010 年 7 月至 2010 年 11 月,在我科接受胃癌根治性切除术的患者 60 例,随机数字表法随机分组,依据肠外营养中是否添加用丙氨酰谷氨酰胺注射液分为二肽组和对照组。两组患者一般临床资料及术后病理情况无显著性差异(表 1)。

1.2 纳入标准

经术前胃镜病理活检确诊胃癌;术前 CT、彩超、核磁等检查排除远处转移。依照 NCCN 2010 胃癌指南分期方法,术前分期低于 IIIb 期,有可能根治性切除,且未接受术前辅助化疗者。采用 NRS-2002 进行营养风险评估,评分大于 5 分者入选。

1.3 剔除标准

1).体质量 <45 或 >75 Kg 者。2).糖尿病,甲状腺功能亢进或其他内分泌系统疾病。3).术前高三酰甘油血症 (>3.0mmol/L),高胆固醇血症(>240 mg/dl)。4).严重肝、肾功能异常 (BUN>16 mmol/L,Cre>268 μmol/L)。5).严重的心肺疾病,影响胃癌的临床治疗者。6).不能合作的病人。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Clinical characters

	对照组 n=30 Control	二肽组 n=30 Glutamine
年龄 Age	58.2± 8.9	57.6± 12.5
性别 Sex		
男 Male	18	17
女 Female	12	13
BMI (kg/m ²)	18.1± 2.3	17.9± 3.6
手术方式 Operations		
远端胃大部切除 Distal gastrectomy	17	18
全胃切除术 Total gastrectomy	13	12

1.4 肠外营养的计算和使用

热量 20-25 kcal/Kg·d,葡萄糖每日 150 g,氮量 0.2g/(Kg·d)(复方氨基酸,华瑞公司);脂肪乳 30% 中长链脂肪乳(华瑞公司);胰岛素按 1 U : 8 g 葡萄糖溶液加入;全合一方式混合于 3L 营养袋中,营养液中添加水溶性维生素、脂溶性维生素、微量元素(华瑞公司),避光。二肽组按每天 20 g 的剂量加用丙氨酰谷氨酰胺注射液(力肽,华瑞公司)。

由 PICC 持续 16~24 小时匀速滴入。营养支持时程:除手术当日,术前 5 天、术后 5 天,合计 10 天。

1.5 手术方案及术后处理

根治性远端胃大部切除或根治性全胃切除。根据肿瘤部位和大小,大部切除采用毕罗 I 式,结肠前毕罗 II 式重建;全胃切

除采用 Roux-en-Y 式或改良肠袢间置术式重建消化道。

术后处理:手术后入术后室 24 小时监护生命体征及引流情况。手术次日起给予全静脉营养,直至肠蠕动恢复后拔除胃肠减压,开始试进水并逐步过渡至全流食及半流食,逐步停用 PN 支持。预防性应用抗生素,根据体温及白细胞计数情况确定停用抗生素时间。

1.6 观察指标

两组患者分别于营养支持前 1 天及术后第 6 天清晨采集外周静脉血,检查血常规,淋巴细胞亚群包括 T 淋巴细胞(CD3⁺),T 辅助细胞(CD3⁺、CD4⁺),T 抑制细胞(CD4⁺/CD8⁺)检测血清抗体 IgG、IgA、IgM,以及生化指标和血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶、总胆红素、血肌酐。

术后感染及恢复情况对比,观察有无肺部感染、切口感染、尿路感染的征象。感染诊断标准:临床表现及血常规提示有感染征象,收集患者可疑分泌物、引流液等标本进行病原菌培养,出现2次或2处以上阳性并为相同菌株者诊断为术后感染。并以此为依据确定抗生素应用种类和应用时间。

观察患者术后排气时间,进食后腹泻、及切口愈合情况。

1.7 出院标准

生命体征平稳,一般状态良好,进半流质食物无明显不适,食欲佳,体重稳定,二便正常。切口愈合良好已拆线,引流口已愈合或将愈者予出院。

1.8 统计方法

根据数据类型,采用方差分析、Fisher 检验,成对 t 检验。JMP 7.0 版 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 完成统计学分

析。所有 P 值均为双侧, $P < 0.05$ 为统计学有显著性差异。

2 结果

2.1 手术及丙氨酰谷氨酰胺双肽对免疫指标的影响

通过检测免疫学指标检测肠外营养支持下胃癌根治手术对患者免疫力的影响,见表2。对照组患者手术后 CD3 下降有统计学意义,CD4、IgM、IgA 也见下降趋势,而总淋巴细胞计数有显著增高。这提示常规全量营养支持下,手术后体液免疫水平有所下降;与此相对在二肽组, IgM、IgA 及总淋巴细胞计数均较术前有显著提高。对照组与二肽组的组间比较可见,治疗前后 CD3、IgM、IgA 的变化有显著性差异。提示谷氨酰胺对细胞免疫和体液免疫都有增强作用,而体液免疫的增强更为显著。

表2 营养支持前后免疫指标比较

Table 2 Immunity factors before and after nutritional support

	对照组 n=30		二肽组 n=30		P Value
	Control		Glutamine		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
CD3 (%)	53.36± 5.98	50.32± 6.15	52.54± 7.36	52.57± 5.67	0.076
CD4 (%)	36.72± 7.45	34.35± 7.56	36.12± 7.16	36.63± 6.93	0.102
CD8 (%)	27.06± 6.08	28.63± 5.93	26.54± 5.32	26.70± 4.03	0.241
CD4/CD8	1.03± 0.21	1.01± 0.30	1.02± 0.40	1.04± 0.38	0.024
IgG	11.98± 4.93	11.01± 6.09	11.47± 4.75	12.30± 4.36	0.047
IgM	1.06± 0.51	0.95± 0.61	1.12± 0.46	1.17± 0.43	0.011
IgA	2.21± 0.90	1.99± 0.67	2.19± 0.87	2.46± 0.82	0.006
总淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	1.62± 0.59	1.88± 0.37	1.67± 0.47	2.15± 0.34	0.032
Total Lymph Cell Count					

2.2 谷氨酰胺对营养支持及手术前后肝、肾功能的影响

两组数据显示手术应激状态下血浆蛋白有所降低,在对照组 TP 和 ALB 都显著低于术前水平,而在二肽组手术前后差异无统计学意义。二肽组在肠外营养支持结束阶段,白蛋白已基本恢复治疗前水平,这与对照组相比有显著性差异。

对照组谷丙转氨酶异常例数4例,其中1例术前即有转氨酶异常;二肽组2例出现转氨酶轻度升高。两组差异无显著性意义。本组数据总胆红素及血肌酐情况未见组间差异。

2.3 谷氨酰胺加强的肠外营养对术后恢复的影响

两组60例患者术后恢复情况见表4。肠蠕动恢复时间在对照组与二肽组见差异具有统计学意义。对照组6例(20%)出现术后腹泻,而在二肽组腹泻仅有1例(3%),差异有显著性意义。对照组6例腹泻中4例及二肽组的1例经便常规检查证实为球杆比失衡;另外两例便常规镜检未提示明显异常,考虑为消化不良性腹泻。与对照组相比,二肽组肺内感染及其他部位感染发生例数较低,抗生素应用时间也有所降低,但差异无统计学意义。其他部位感染具体情况如下:对照组2例分别在尿液及引流口分泌物查出大肠埃希氏杆菌感染,二肽组的1例感染为引流口葡萄球菌感染。经抗生素调整、充分引流、局部换药

等处理后感染均得到有效控制。两组患者均未出现出血、吻合口瘘、切口裂开等严重并发症。

两组患者术后住院天数平均为13.3天与11.2天,二肽组略低,但无统计学差异。

3 讨论

3.1 肠外营养对存在营养风险胃癌患者的意义

随着营养支持的广泛应用,胃癌手术的安全性得到显著提高。对具有营养风险的胃癌手术患者给予必要的营养支持不仅能有效地预防肿瘤本身及手术创伤所致的机体蛋白质丢失,而且能改善患者的免疫功能。本研究60例患者术前均存在营养风险,在围手术期营养支持下,所有患者均耐受手术,这体现了营养风险胃癌患者进行充分营养支持的必要性和可行性。

由于肿瘤细胞的代谢特点,肿瘤患者体内能量、碳水化合物、脂肪及蛋白质代谢均有很大程度的改变,导致糖异生增加,蛋白质分解加速,血清氨基酸谱异常、负氮平衡。肿瘤细胞进行性生长能抑制病人的免疫功能,而根治性手术广泛淋巴清扫造成的创伤及术后肠道蠕动恢复延迟进一步加重了营养不良。对存在营养风险的胃癌患者有必要在围手术期进行充分的营

表3 营养支持前后血浆蛋白及肝肾功能指标

Table 3 Plasma protein liver and renal function before and after nutritional support

	对照组 n=30		二肽组 n=30		P Value
	Control		Glutamine		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
血浆蛋白					
Plasma protein					
TP(g/L)	66.39± 6.93	59.31± 5.63	69.98± 7.20	62.92± 6.74	0.665
ALB(g/L)	36.76± 3.47	34.21± 3.96	37.90± 4.52	35.82± 3.68	0.126
谷丙转氨酶					
Alanine transaminase	28.6± 15.9	32.6± 16.3	21.3± 9.2	28.6± 11.4	0.763
异常例数					
Abnormal Case(s)	1	4	0	2	0.641
总胆红素(mg/L)					
Total bilirubin	29.9± 9.3	32.5± 18.2	30.5± 7.6	31.7± 6.3	0.537
异常例数					
Abnormal Case(s)	1	3	1	0	0.554
肌酐(mg/L)					
Creatinine	88.5± 17.4	84.3± 22.0	86.7± 18.7	87.2± 16.0	0.721
异常例数					
Abnormal Case(s)	0	1	0	0	0.313

表4 丙氨酰谷氨酰胺双肽对术后恢复的影响

Table 4 Comparison of operation recovery between two groups

	对照组 n=30	二肽组 n=30	P Value
	Control	Glutamine	
肠蠕动恢复时间(小时) Time to bowel movement (Hour)	84± 26	78± 14	0.041
术后腹泻例数 Diarrhea (cases)	6	1	0.044
抗生素应用天数 Days of antibiotics usage	7.2± 3.0	5.0± 2.4	0.063
肺内感染例数 Lung infection	5	2	0.228
切口感染 Lesion infection	1	0	0.313
术后平均住院天数 Hospital days	13.3± 4.3	11.2± 3.5	0.112

养支持^[10]。

3.2 谷氨酰胺对术后免疫的增强作用

谷氨酰胺是一种条件必需氨基酸,它不但是蛋白、核酸等合成的重要前体,为细胞快速生长(如肠黏膜细胞、肾小管细胞)的主要能源,而且是快速增殖细胞(如淋巴细胞)的主要营养物质^[11,12]。本研究发现,谷氨酰胺上调了术后患者细胞免疫和体液免疫,与既往研究证实的应激状态下谷氨酰胺对营养不良条件下细胞代谢和免疫功能的上调作用一致^[13,14]。谷氨酰胺在许多免疫细胞中的高利用率与免疫细胞的功能活性有关,如细胞增殖、抗原提呈、细胞因子的合成分泌、NO和过氧化物的产生、吞噬作用等,这些功能都间接或直接依赖于还原型辅酶

的贮备^[15]。本研究发现谷氨酰胺对体液免疫的调节特别是IgA、IgM的提高更为明显,这个发现的机理目前仍然缺乏直接的研究证据,有待进一步的证明和探索。

本组数据中应用谷氨酰胺强化肠外营养的患者术后腹泻发生率明显低于对照组,这可能与谷氨酰胺促进小肠黏膜细胞生长的作用有关。长期进食不足和患者由于消化道黏膜吸收能力差,术后给予肠内营养往往出现不能耐受的情况。因此,在这类患者尤其有必要加强谷氨酰胺的补充。另一方面,肠黏膜屏障的强化降低了由于细菌移位而造成的内源性感染和菌群失调^[16],这对减少感染性腹泻可能起到关键性作用^[17]。结果表明,对于肠道局部的免疫力,强化谷氨酰胺的肠外营养也可以起到

良好的作用。

3.3 谷氨酰胺对术后恢复的影响

本组数据表明,围手术期应用强化谷氨酰胺的肠外营养使患者总蛋白、白蛋白的恢复更为迅速。此外,谷氨酰胺组肠道蠕动恢复时间显著快于对照组。Thomas 等研究发现,补充谷氨酰胺可以减轻胃肠手术后产生的氧化应激带来的肠损伤,从而减少胃肠手术后的并发症,促进胃肠功能的恢复^[18]。该理论与本组观察一致。

既往研究表明,谷氨酰胺可以帮助维持肝脏内还原型谷胱甘肽的浓度,减少药物对肝脏的损伤,同时又能预防 TPN 引起的脂肪肝。本研究中谷丙转氨酶作为一过性肝损害指标,在实验组和对照组的治療前后均未出现显著性差异,这可能与全合一的支持方式减少了肝脏负担有关。而肝脏合成白蛋白能力的提升可能部分获益于外源性谷氨酰胺的补充。本组资料提示了谷氨酰胺强化的肠外营养更有益于存在营养风险的胃癌患者术后恢复,同时不增加静脉营养的风险。

3.4 谷氨酰胺研究和应用面临的课题

本研究结果提示谷氨酰胺对体液免疫的上调更为显著,这个发现的分子机制和临床意义有待未来研究的进一步深化。关于谷氨酰胺的合理临床给药途径、最佳剂量、副作用等方面进行研究仍在进一步展开。

在肿瘤患者,谷氨酰胺强化的营养支持改善了病人的免疫抑制^[19],增强肿瘤病人的免疫功能,激活宿主产生抗肿瘤免疫应答,并能有效地清除机体内残存的肿瘤细胞,防止肿瘤的复发和转移^[20]。而另一方面,恶性肿瘤也是快速生长的细胞,也需要谷氨酰胺提供蛋白质和 DNA 的能量,并作为“氮原子穿梭机”传输氨基酸^[12]。外源性谷氨酰胺的应用对体内肿瘤细胞的生长是否有促进作用尚存在争议^[8]。该问题的进一步阐明尚需要大规模的临床数据支持,也必将为谷氨酰胺的规范化应用带来新的证据。

参考文献(References)

- [1] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003,22(3):321-336
- [2] 庞冬, 郑凡凡, 周玉洁, 等. 普通外科住院病人术前营养风险、营养支持和医师相关知识的调查分析 [J]. 肠外与肠内营养, 2010,(02): 65-68
Pang D, Zheng FF, Zhou YJ et al. Survey on and analysis of pre-operative nutritional risks and nutritional supports among patients and related knowledge among surgeons in general surgical wards [J]. Parenteral and Enteral Nutrition, 2010,(02):65-68
- [3] Gallardo-Valverde JM, Calanas-Continente A, Baena-Delgado E, et al. Obstruction in patients with colorectal cancer increases morbidity and mortality in association with altered nutritional status[J]. Nutr Cancer, 2005,53(2):169-176
- [4] 3rd CEM. Historical perspective on nutritional support of cancer patients[J]. CA Cancer J Clin, 1998,48(2):67-68
- [5] Fan YP, Yu JC, Kang WM, Zhang Q. Effects of glutamine supplementation on patients undergoing abdominal surgery[J]. Chin Med Sci J, 2009,24(1):55-59
- [6] Coeffier M, Dechelotte P. Combined infusion of glutamine and arginine: does it make sense [J]? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010,13(1):70-74
- [7] Andrews PJ. Selenium and glutamine supplements: Where are we heading? A critical care perspective[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010,13(2):192-197
- [8] Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence[J]. Eur J Nutr, 2010,49(4):197-210
- [9] Ding GP, Chen P, Yi ZB, et al. Roles of nutrition risk screening and preventive enteral nutritional support before radical resection of gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009,12(2): 141-144
- [10] Fukatsu K. Nutritional support for patients with gastrointestinal tract diseases[J]. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2009,106(5):623-630
- [11] Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2008,24(2):190-197
- [12] Souba WW. Glutamine and cancer[J]. Ann Surg, 1993,218(6):715-728
- [13] Cunha WD, Friedler G, Vaisberg M, et al. Immunosuppression in undernourished rats: the effect of glutamine supplementation[J]. Clin Nutr, 2003,22(5):453-457
- [14] Da GTHO, Vilela EG, Da CAS, et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study[J]. Bone Marrow Transplant, 2008,41(12):1021-1027
- [15] Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis [J]. Clin Nutr, 2004,23(1): 13-21
- [16] Melis GC, ter WN, Boelens PG, et al. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004,7(1):59-70
- [17] Der Hulst RR v, van KBK, von MMF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity[J]. Lancet, 1993. 341(8857): 1363-1365
- [18] Thomas S, Prabhu R, Balasubramanian KA. Surgical manipulation of the intestine and distant organ damage-protection by oral glutamine supplementation[J]. Surgery, 2005,137(1):48-55
- [19] Nose K, Yang H, Sun X, et al. Glutamine prevents total parenteral nutrition-associated changes to intraepithelial lymphocyte phenotype and function: a potential mechanism for the preservation of epithelial barrier function[J]. J Interferon Cytokine Res, 2010,30(2):67-80
- [20] Liu SL, Shi DY, Shen ZH, Wu YD. Effects of glutamine on tumor growth and apoptosis of hepatoma cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(7):668-672