

- a novel lipid, involved in cellular proliferation [J]. J Cell Biol, 1991, 114(1):155-167
- 7 Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis; the development of fingolimod (FTY720, Gilenya) [J]. Discov Med, 2011, 12(64):213-228
 - 8 Sui M, Zhou J, Xie R, *et al.* The sphingosine-1-phosphate receptor agonist FTY720 prevents the development of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(1):389-397
 - 9 Awad AS, Rouse MD, Khutishvili K, *et al.* Chronic sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation attenuates early-stage diabetic nephropathy independent of lymphocytes[J]. Kidney Int, 2011, 79(10):1090-1098
 - 10 Pedregosa JF, Haidar AA, Hirata AE, *et al.* TLR2 and TLR4 expression after kidney ischemia and reperfusion injury in mice treated with FTY720[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(9):1311-1318
 - 11 Jo SK, Bajwa A, Ye H, *et al.* Divergent roles of sphingosine kinases in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney Int, 2009, 75(2):167-175
 - 12 Park SW, Kim M, Brown KM, *et al.* Inhibition of sphingosine 1-phosphate receptor 2 protects against renal ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(2):266-280
 - 13 Ren S, Babelova A, Moreth K, *et al.* Transforming growth factor-beta2 upregulates sphingosine kinase-1 activity, which in turn attenuates the fibrotic response to TGF-beta2 by impeding CTGF expression[J]. Kidney Int, 2009, 76(8):857-867
 - 14 Natoli TA, Husson H, Rogers KA, *et al.* Loss of GM3 synthase gene, but not sphingosine kinase 1, is protective against murine nephronophthisis-related polycystic kidney disease[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(15):3397-3407
 - 15 Snider AJ, Orr Gandy KA, Obeid LM. Sphingosine kinase: role in regulation of bioactive sphingolipid mediators in inflammation [J]. Biochimie, 2010, 92(6):707-715
 - 16 Park SW, Kim M, Kim M, *et al.* Sphingosine kinase 1 protects against renal ischemia-reperfusion injury in mice by sphingosine-1-phosphate1 receptor activation[J]. Kidney Int, 2011, 80(2):1315-1327
 - 17 El-Shewy HM, Sohn M, Wilson P, *et al.* Low-density lipoprotein induced expression of connective tissue growth factor via transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors in mesangial cells [J]. Mol Endocrinol, 2012, 26(5):833-845
 - 18 Huang K, Huang J, Chen C, *et al.* AP-1 regulates sphingosine kinase 1 expression in a positive feedback manner in glomerular mesangial cells exposed to high glucose[J]. Cell Signal, 2014, 26(3):629-638
 - 19 Lan T, Liu W, Xie X, *et al.* Sphingosine kinase-1 pathway mediates high glucose-induced fibronectin expression in glomerular mesangial cells[J]. Mol Endocrinol, 2011, 25(12):2094-2105
 - 20 Koch A, Volzke A, Wunsche C, *et al.* Thiazolidinedione-dependent activation of sphingosine kinase 1 causes an anti-fibrotic effect in renal mesangial cells[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(3):1018-1032
 - 21 Collins AJ, Foley RN, Herzog C, *et al.* US renal data system 2012 annual data report[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1):7
 - 22 Schwalm S, Pfeilschifter J, Huwiler A. Sphingosine-1-phosphate: a Janus-faced mediator of fibrotic diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(1):239-250
 - 23 Hoitsma AJ, Woodle ES, Abramowicz D, *et al.* FTY720 combined with tacrolimus in de novo renal transplantation: 1-year, multicenter, open-label randomized study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11):3802-3805

(收稿日期:2015-04-05)

(修回日期:2015-04-28)

谷氨酰胺在消化道肿瘤患者中的应用进展

谢琦 金贵成

摘要 消化道肿瘤患者常伴有不同程度的蛋白质热量缺乏和免疫功能抑制。肿瘤细胞过度摄取、手术创伤、蛋白质分解增加等原因导致体内的谷氨酰胺不能满足机体需要,可引起肠道绒毛的缩短稀疏,黏膜通透性增高,屏障功能降低,细菌异位导致肠源性感染。近年来,免疫营养在临床上广泛应用,谷氨酰胺作为最主要的免疫营养素,在消化道肿瘤患者中的应用研究有了许多进展。

关键词 谷氨酰胺 消化道肿瘤 免疫营养 进展

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.049

基金项目:浙江省医学会临床科研基金资助项目(2011ZYC-A28)

作者单位:310000 杭州市第一人民医院胃肠外科

通讯作者:谢琦,电子信箱:5447710@qq.com

消化道肿瘤患者多伴不同程度的蛋白质热量缺乏和免疫功能降低,营养支持不仅需要提供热量和营养物质,还需提高患者免疫功能^[1]。免疫营养(immunonutrition)是在标准营养配方基础上添加某些具有特殊作用的营养素,利用其药理学作用达到治疗和调节机体代谢与免疫功能的目的^[2]。谷氨酰胺(glutamine, Gln)作为最主要的免疫营养素,能够改善患者的营养状态,保护消化道黏膜屏障,减少细菌移位,提高免疫功能,促进术后恢复,还能降低化疗药物的毒性反应,增加化疗的耐受性和对肿瘤细胞的敏感度。本文对 Gln 在消化道肿瘤患者的应用进展做一综述。

一、Gln 基本代谢

Gln 学名 2-氨基-4-甲酰胺基丁酸,是谷氨酸的酰胺,L-Gln 是蛋白质合成中的编码氨基酸。Gln 是人体中含量最丰富的非必需氨基酸(non-essential amino acid, NEAA),参与体内多种生化反应,合成核糖核酸、蛋白质、脂类和许多生物活性物质。放射性核素标记证实,Gln 的氨酰基提供嘌呤环第 3、9 位的氮,为嘧啶的氨甲基酰磷酸提供氮的供体。

在肿瘤细胞中,血液中的 Gln 经由细胞膜上谷氨酸转移酶转运体(SLC1A5/SLC7A5)进入细胞,在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)催化下生成谷氨酸(glutamate, Glu);Glu 经由 X_e^- 转运体交换细胞外胱氨酸进入细胞提供半胱氨酸,Glu、Gly 和 Cys 三者合成谷胱甘肽(glutathione, GSH);进入线粒体内的 Gln 在 GLS1/2 作用下产生 Glu,在谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)或谷氨酸草酰乙酸转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)作用下产生 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG),回补三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)底物;Gln 代谢中产生的 NADPH 也是生物合成 GSH 所必需;Gln 经过多种转氨基作用参与核糖核酸的合成。Glu 代谢为蛋白质、脂类、核糖核酸提供原料,维持细胞内生化反应稳态环境,为细胞提供能量物质 ATP^[3]。癌基因(oncogene)与抑癌基因(anti-oncogene)参与 Gln 代谢相关酶和转运体的表达。

二、Gln 与肿瘤细胞

肿瘤细胞生长和增殖需要大量营养物质,包括蛋白质、脂肪、糖类、核糖核酸等。Warburg 效应指出肿瘤细胞大量摄取葡萄糖,即使在有氧状态下也发生糖酵解^[4]。但近来发现许多肿瘤利用 Gln 提供能量,Gln 的中间代谢为 TCA 循环提供能量,Gln 的氮源 α -

-KG 为 TCA 循环回补底物^[5]。Gln 为嘌呤和嘧啶的合成提供 γ 位氨基氮,来源于 Gln 的 Glu 可通过转氨基作用合成多种非必需氨基酸。肿瘤细胞线粒体膜具有 Gln 载体,可以直接从胞质转运 Gln 到线粒体进行代谢,对 Gln 的转运速度超过正常细胞,Gln 消耗量可达正常所需 10 余倍,且分化程度低、侵袭程度高、生长繁殖旺盛的肿瘤细胞,对 Gln 的需求更多。Gln 是肿瘤细胞生长所必需,是其生长和增殖的关键能源^[6]。肿瘤细胞摄取大量的 Gln,使血液和正常组织中的 Gln 浓度快速下降,导致消化道快速增殖细胞能源不足,生长修复及更新变慢,消化道黏膜屏障功能降低及整个免疫系统防御功能下降。免疫功能降低可增加肿瘤患者感染的风险,导致术后感染性并发症的发生和肿瘤细胞加速扩散。

Gln 在 GLS 作用下转变为 Glu、Glu、Cys 和 Gly 三者合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)。GSH 是细胞内主要的抗氧化剂,能够对抗细胞快速代谢、DNA 损伤,保护机体细胞免受氧化损伤,肿瘤细胞内 GSH 水平较周围组织高,使其具有极高的增殖率并且对抗化疗药物^[7]。所以维持 GSH 的供应对肿瘤细胞生存和生长至关重要。补充大量外源性 Gln,可升高机体血液和正常组织 GSH 水平,肿瘤细胞内 GSH 水平则相对下降。机体增多的 GSH 能够清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应,抗氧化活性的提高可抑制肿瘤细胞的生长信号转导,阻抑自由基介导的癌细胞增殖^[8]。

Gln 不仅是肿瘤细胞生存和增殖的重要原料,也参与肿瘤细胞蛋白翻译过程调节。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR1)复合物信号通路的活化参与了包括消化道肿瘤在内的多种肿瘤的发生过程^[9]。Nicklin 等^[10]发现 Gln 的摄取和输出对 mTORC1 通路的活化是必需的,而 mTORC1 信号通路激活则增强 Gln 代谢^[11]。靶向 mTORC1 信号通路参与的细胞能量代谢为肿瘤的治疗提供了新的方向。

肿瘤细胞能通过激活癌基因、失活抑癌基因,依赖 Gln 自主调控细胞内代谢。目前认为激活的主要调节癌基因是 MYC 和 KRAS 基因,失活的抑癌基因为 p53。ASCT2 是 Gln 进入细胞的主要载体,是 MYC 的直接靶点。在肿瘤细胞中,MYC 能上调 ASCT2 水平,上调 GLS 活性,促进肿瘤细胞对 Gln 的摄取和利用^[12]。癌基因 RAS 参与多种消化道肿瘤的发生、发展,能促进肿瘤细胞的糖酵解和自噬,调节能量代谢^[13]。胰腺癌中 KRAS 基因第 12 密码子点突变高, KRAS^{G12D}被认为是预测和诊断胰腺癌的标志物。Son

等^[14]发现 KRAS^{G12D}胰腺癌细胞株 PDAC 摄取葡萄糖后经由己糖胺和磷酸戊糖非氧化途径为快速增殖的肿瘤细胞提供所需的核糖核酸、脂类和蛋白质,同时首次发现含有 KRAS^{G12D}的 PDAC 细胞对 Gln 的需求也增加。KRAS 基因通过转录调节天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, GOT)催化 Gln 的转氨基作用,维持稳定的氧化还原环境,为多种生化反应提供原料,特别是提供 TCA 的中间代谢物。该发现为今后对含有 KRAS^{G12D}胰腺癌靶向 Gln 代谢、联合化疗和放疗提供了理论基础。p53 是重要的抑癌基因,其调控的能量代谢和氧化还原稳态是抑制肿瘤进展的环节。p53 通过则是对 GLS 的调控参与 Gln 的代谢。p53 能结合人 GLS 基因启动子,降低细胞内 ROS 水平;Gln 代谢增加细胞内 GSH 和 NADH,抵抗 ROS 引起的损伤^[15,16]。大多数肿瘤细胞存在 p53 基因的突变,使 p53 丧失对 GLS2 调控,氧化应激水平增高参与了肿瘤细胞的发生。

三、Gln 与消化道屏障

Gln 是很多细胞生长所必需,在肝、肾、脑、消化道和骨骼肌代谢中起重要作用,是所有快速增殖细胞如淋巴细胞、小肠黏膜细胞等生长修复特需的能源物质。正常的消化道黏膜具有屏障功能,在吸收各种营养物质的同时,通过机械、免疫、化学和生物四大屏障阻挡肠道菌群、内毒素移位,减少和避免肠源性感染发生。消化道黏膜上皮细胞紧密连接构成机械屏障;胃酸性环境,黏膜层分泌黏液、消化酶等构成化学屏障;肠道正常菌群构成生物屏障;肠相关淋巴组织、弥散的免疫细胞和特殊因子(IgA 抗体)等构成免疫屏障。而维持消化道黏膜上皮的正常生长及完整性的是消化道黏膜屏障功能的基础。

Gln 是消化道黏膜上皮细胞生长、修复和代谢的必需营养物质,缺乏可破坏小肠黏膜上皮细胞间紧密连接、小肠绒毛变矮变稀、黏膜萎缩、菌群失调等导致消化道屏障功能下降^[17]。Gln 代谢可生成鸟氨酸(ornithine, Orn)、脯氨酸(proline, Pro)及精氨酸(arginine, Arg),参与合成核糖核酸和蛋白质。Gln 可促进蛋白质的合成,加快消化道黏膜上皮的生长修复,保持紧密连接的完整性,防止肠道正常菌群易位和多种毒性物质进入血液循环,增强消化道黏膜屏障和全身免疫功能^[18]。Gln 可活化肠相关淋巴组织、弥散的免疫细胞,增加肠道特殊因子 s-IgA 的合成和分泌,保护肠道黏膜的免疫屏障功能,减少肠源性感染的发生。有研究显示, Gln 可明显提高消化道肿瘤患者

IgM、IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺ 比值,促进免疫功能恢复^[19]。淋巴细胞和吞噬细胞参与调节机体免疫应答是通过合成或分泌多种细胞因子,细胞因子间的相互诱导、调节、拮抗或协同可放大或阻断炎症反应,对炎症反应的发生、发展和转归起着重要的作用, Gln 能改善机体创伤或感染应激时的免疫抑制状态,减轻氧化应激损害,调控细胞因子、炎症介质的产生和释放,从而改善患者的临床结局。曹婧然等^[20]荟萃分析了 7 项研究共 475 例病例,发现谷氨酰胺强化组的白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、IgG、CD4⁺T% 含量、负氮平衡纠正均优于普通营养支持组,提出谷氨酰胺强化营养支持可以明显改善肿瘤患者营养不良状况,其效果优于普通营养支持。

四、Gln 对消化道肿瘤患者的影响

由于恶性肿瘤的代谢较正常组织旺盛,肿瘤患者体内核糖核酸、蛋白质、酶系统、糖代谢等均有较大程度改变。肿瘤组织核糖核酸合成增加,分解降低,糖异生增加,蛋白质合成超过分解,甚至夺取正常组织的蛋白质分解产物,结果可使机体处于负氮平衡及免疫抑制,甚至严重的恶病质(cachexia)。而根治性手术、术中广泛的淋巴结清扫、术后消化道功能长时间抑制进一步加重了消化道肿瘤患者营养不良和免疫抑制。

Gln 可促进消化道肿瘤患者消化道黏膜上皮蛋白和核糖核酸的合成,加快肠黏膜上皮生长,增强修复能力,并能促进肠黏液素合成,增强肠黏膜上皮细胞间的紧密连接,减少上皮细胞凋亡,保持肠黏膜完整,防止正常菌群易位和肠道毒素进入血循环,增强肠道黏膜屏障和全身免疫功能,减少肠源性感染的发生^[21]。补充 Gln 可以减少消化道肿瘤患者术后应激带来的消化道黏膜上皮损伤,促进其生长修复,减轻细菌移位,从而减少消化道术后感染性并发症发生,并能有效促进消化功能恢复。Gln 强化的免疫营养可调理患者的免疫功能,逆转免疫抑制,增强肿瘤患者的免疫功能,激活宿主产生肿瘤的免疫应答,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^[22]。Kang 等^[23]荟萃分析了 13 个随机对照试验共 1034 例消化道肿瘤患者认为,富含 Gln 的营养支持能显著提高消化道肿瘤患者的免疫功能,降低感染性并发症的发生,缩短住院时间,促进消化道肿瘤患者的术后恢复。

消化道肿瘤患者术后多需要化疗,是其治疗的延续。随着化疗药物的不断发展和保护措施规范,化

疗的毒性不良反应较以往大大降低,但仍常致消化道黏膜损伤,表现为恶心、呕吐,甚至腹痛、腹泻和便血,严重则可致肠黏膜坏死脱落,完整性丧失。肿瘤细胞中 GSH 的浓度可达是正常细胞数 10 倍,高浓度的 GSH 可降低肿瘤细胞敏感度,产生耐药。正常组织中 GSH 缺乏又可致化疗毒性不良反应增多,降低消化道肿瘤患者对化疗的耐受性。研究认为补充 Gln 能降低肿瘤细胞内 GSH 的浓度,增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感度,维护肠黏膜上皮细胞的生长和修复、改善肠道的免疫功能,防止细菌移位及防止肠道氧化损伤,减轻化疗导致的肠道黏膜屏障损害和通透性改变,减轻化疗引起的毒性不良反应^[24]。由此可见 Gln 贯穿消化道肿瘤患者的整个治疗过程,不仅提供热量和营养物质、参与调节免疫功能、减轻机体术中损伤及促进术后恢复。在减轻化疗毒性不良反应,增加化疗药物敏感度等综合治疗方面亦发挥不可或缺的作用。

五、Gln 在消化道肿瘤中的研究展望

从前文可知,在荷瘤机体中,Gln 是机体和肿瘤细胞生长所共同必须的,如何阻止肿瘤细胞摄取 Gln,同时保证机体正常细胞利用是当前研究的一个研究方向。寻找到能抑制肿瘤细胞消耗 Gln 而不影响机体正常细胞利用 Gln 的关键环节成为研究的关键问题。目前已有靶向 Gln 代谢酶而研发的竞争性拮抗剂如 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON)、Acivicin 和 Azaserine,能阻断 Gln 代谢多个环节,从而发挥对 Gln 依赖的肿瘤治疗作用。研究肿瘤细胞 Gln 代谢重塑中与正常细胞差异性表达的关键分子有望为今后的药物开发带来契机^[25]。

免疫营养另一研究方向为不平衡氨基酸,由于 Gln 等氨基酸在消化道肿瘤患者中有着重要作用,研究者去除促进肿瘤细胞生长的氨基酸或限制其含量,增加能够促进机体合成代谢,增强机体免疫功能的氨基酸,使其处于对机体有利,对肿瘤细胞不利的不平衡状态。通过维持 Gln 等氨基酸的不平衡状态,抑制机体内肿瘤细胞、保护正常组织细胞、增强免疫系统功能等作用达到抗肿瘤作用。目前正在研究适合消化道肿瘤患者比例适宜、成分理想、使用方便的不平衡氨基酸。最终对不同分化、不同类型和不同进展期的消化道肿瘤患者制成个性化的不平衡氨基酸,在改善机体营养状况和免疫功能同时,抑制肿瘤细胞生长。为肿瘤患者提供综合性治疗、改善肿瘤患者生存

质量等方面带来新的希望^[26]。

综上所述,对消化道肿瘤患者补充 Gln,能够改善患者营养状况,调理免疫功能,维护消化道黏膜屏障,降低术后感染性并发症的发生,并可减少化疗引起的毒性不良反应,增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感度。随着研究的不断深入,笔者相信 Gln 在营养学、免疫学等许多学科领域将会有长足的发展,在消化道肿瘤的营养支持治疗中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- Mondello S, Galuppo M, Mazzon E, *et al.* Glutamine treatment attenuates the development of ischemia reperfusion injury of the gut[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 642(2-3): 304-315
- 吴国豪. 免疫营养在胃肠道肿瘤患者中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(11): 1021-1023
- Daye D, Wellen KE. Metabolic reprogramming in cancer: unraveling the role of glutamine in tumorigenesis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(4): 362-369
- Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337
- Hensley CT, Wasti AT, Deberardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology physiology, and clinical opportunities[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3678-3684
- Guo AP. Progress in immunonutrition and tumour therapy[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2006, 11(4): 314-317
- Hyeyoung K. Glutamine as an immunonutrient yansei[J]. *Med J*, 2011, 52(3): 892-897
- Huang F, Zhang Q, Ma H, *et al.* Expression of glutaminase is upregulated in colorectal cancer and of clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3): 1093-1100
- Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signaling up stream of mTOR [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(3): 133-139
- Nicklin P, Bergman P, Zhang B, *et al.* Bidirectional transport of amino-acids regulates mTOR and autophagy[J]. *Cell*, 2009, 136(3): 521-534
- Csibi A, Fendt SM, Li C, *et al.* The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 840-854
- Qu W, Oya S, Lieberman BP, *et al.* Preparation and characterization of L-[5-11C]-glutamine for metabolic imaging of tumor[J]. *J Nucl med*, 2012, 53(1): 98-105
- Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 761-774
- Son J, Lyssiotis CA, Ying H, *et al.* Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway[J]. *Nature*, 2013, 496(7443): 101-105
- Hu W, Zhang C, Wu R, *et al.* Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function[J]. *Proc Natl*

- Acad Sci USA, 2010, 107(16):7455-7460
- 16 Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, *et al.* Phosphate activated glutaminase (GLS2), a p53 inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(16):7461-7466
 - 17 Hyeyoung K. Glutamine as an immunonutrient yansei [J]. Med J, 2011, 52(3):892-897
 - 18 Michael J, Kristin F, Richard A, *et al.* Therapeutic strategies impacting cancer cell glutamine metabolism [J]. Future Med Chem, 2013, 5(14):1685-1700
 - 19 Hyeyoung K. Glutamine as an Immunonutrient [J]. Yonsei Med J, 2011, 52(6):892-897
 - 20 曹婧然, 谢颖, 田粟, 等. 谷氨酰胺强化的营养支持对肿瘤患者营养状况影响的 Meta 分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 8(1):233-237
 - 21 Wang H, Zhang C, Wu G, *et al.* Glutamine enhances tight junction protein expression and modulates corticotropin-releasing factor signaling in the jejunum of weanling piglets [J]. J Nutr, 2015, 145(1):25-31
 - 22 Szpetnar M, Matras P, Boguszewska-Czubar A, *et al.* Is additional enrichment of diet in branched-chain amino acids or glutamine beneficial for patients receiving total parenteral nutrition after gastrointestinal cancer surgery? [J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23(3):423-431
 - 23 Kang K, Shu XL, Zhang YS, *et al.* Effect of glutamine enriched nutrition support on surgical patients with gastrointestinal tumor: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Chin Med J: Engl, 2015, 128(2):245-251
 - 24 Wang B, Wu G, Zhou Z, *et al.* Glutamine and intestinal barrier function [J]. Amino Acids, 2014, 26(6):24-28
 - 25 Dang CV. Links between metabolism and cancer [J]. Genes Dev, 2012, 26(9):877-890
 - 26 Huang W, Choi W, Chen Y, *et al.* A proposed role for glutamine in cancer cell growth through acid resistance [J]. Cell Res, 2013, 23(5):724-727 (收稿日期:2015-05-11)
(修回日期:2015-05-19)

细胞因子在慢性肾缺血与肾小管-间质纤维化过程中的作用

李立强 张 建 王 蓉 谷涌泉 李建新

摘 要 肾脏慢性缺血随着病情的进展会发展为肾小管间质纤维化。目前研究发现, 血管紧张素-Ⅱ(Ang Ⅱ)、低氧诱导因子-1(HIF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、内皮素(ET-1)、血小板衍生生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)在肾纤维化中发挥了重要作用, 阻断各细胞因子导致肾小管-间质纤维化的过程是当前的研究热点。

关键词 缺血性肾病 肾小管-间质纤维化 细胞因子

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.050

缺血性肾病(ischemic nephropathy, IN)是指由于单侧或双侧肾动脉狭窄、肾内小动脉硬化、胆固醇结晶微栓塞导致的肾小球滤过率下降以及继发性肾脏损伤。慢性肾脏缺血作为独立因素可以导致肾小管-间质纤维化的病理改变, 主要病理特征为肾间质成纤维细胞增生和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度积聚^[1]。肾纤维化之前, 肾内/肾间质缺氧导致肾小管上皮细胞生化紊乱、代谢异常、结构功能受损, 并诱导炎症反应, 产生自由基, 引起或加重慢性缺氧性损伤。因此, 缺血、缺氧在肾纤维化的过程中起着十分重要的作用, 并导致肾功能持续恶化, 进

入终末期肾脏疾病。本文对缺血缺氧导致肾纤维化进程中发挥作用的几种重要的细胞因子及其作用机制进行综述。

一、血管紧张素Ⅱ

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节水电解质平衡以及血容量、血压和血管张力方面具有重要意义。肾素主要由肾近球细胞合成分泌, 可水解血管紧张素原使其成为无生理活性的血管紧张素Ⅰ(Ang Ⅰ)。血管紧张素Ⅰ在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的作用下, 转化成8肽的血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)。Ang Ⅱ是强力升压物质, 收缩小动脉平滑肌, 通过脑和自主神经系统间接升压, 并促进肾上腺球状带分泌醛固酮, 发挥潴