·综 述·

谷氨酰胺在脓毒症治疗中作用机制的研究进展

郑梁宇坤[1](综述),许光兰[2],王光耀[2*](审校)
(1.广西中医药大学研究生学院,广西 南宁 530001;2.广西中医药大学第一附属医院呼吸内科,广西 南宁 530001)

[摘要] 脓毒症是全球范围内威胁着人类的生命健康的主要疾病之一,但由于该病的相关机制较为繁杂,至今仍未完全阐明,其临床多以对症支持治疗为主。研究显示在脓毒症发生发展过程中机体内谷氨酰胺(glutamine,Gln)代谢发生显著变化,针对Gln靶向治疗在脓毒症中具有重要的临床意义。本文系统检索中国知网和PubMed数据库,通过Gln治疗脓毒症的细胞和动物实验相关研究性文献,归纳总结Gln调节组织糖代谢、调节脂代谢、保护肠屏障、减少炎症反应及调节免疫而减少对宿主的损害的多靶点的作用机制,以期为脓毒症的治疗和预后提供新思路。

[关键词] 脓毒症;谷氨酰胺;免疫炎性反应 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.017
[中图分类号] R631 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)02-0231-06

脓毒症是由人机体对感染反应失调所导致的危及生命的多器官功能障碍综合征,2021年脓毒症定义及治疗指南最后一次修订发布以来,世界范围内脓毒症发生率与病死率仍居高不下[1-2]。由于该病发病机制尚未明确,现阶段治疗脓毒症主要依赖于液体复苏、抗感染治疗及免疫治疗,但临床疗效欠佳[3]。近年来研究显示营养支持治疗能增加脓毒症患者存活率以及增加无机械通气时间,尤其是调节谷氨酰胺(glutamine,Gln)代谢方面,Gln作为人体内最丰富的游离氨基酸,在严重感染导致机体应激状态下,Gln在体内代谢发生显著改变,人体对Gln的需求量明显增加,Gln强化营养支持治疗可改善患者的临床结局,减少炎症反应,增强免疫功能[4]。Gln成为脓毒症的治疗中的一项热点。因此,本文将对Gln在脓毒症治疗中作用机制的研究进展作一综述。

1 Gln概述

Gln是构成人体最丰富蛋白质所必需的20种游离氨基酸之一,在细胞代谢中起着至关重要的作用[5]。Gln脱氨基,然后将氨基传递给α-酮戊二酸(α-ketoglutaric acid,αKG)生成谷氨酸,继续与氨结合,在谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase,GS)作用下经过一定能量和辅酶的参与生成Gln。Gln分解是其进入细胞内后在谷氨酰胺酶(glutaminase,GLS)催化下转化为谷氨酸,谷氨酸在谷氨酸脱氢酶或转氨酶催化下产生αKG然后参与到三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA cycle)中转化为TCA循环代谢物,应激条件下半胱氨酸可转运到细胞质与谷氨酸、甘氨酸在相关酶的催化下合成能够增强机体免疫及抗氧化作用的谷胱甘肽[5-6]。

骨骼肌是机体合成Gln的主要器官[7],在感染期间骨骼肌中GS活性增加,Gln释放量增加2倍,但血液中Gln水平下降,一定程度表明其他器官的吸收水平进一步升高。有研究[8]显示,啮齿动物发生全身感染时肝脏对Gln的净摄取量较前增加8~10倍,可以推测脓毒症病程中肝脏是消耗Gln的主要器官之一;炎症状态下,免疫系统的细胞(淋巴细胞、巨噬细胞)也是Gln的主要消耗者[9]。可以看出,脓毒症发生时不同器官细胞内Gln代谢显著改变,各器官间Gln流动会明显紊乱。并且Gln在脓毒症期间总消耗量是大于合成量的,机体自身的合成已无法满足人体的需要,此时Gln转变为条件性必需氨基酸,即“谷氨酰胺成瘾”,此时需要从外界摄入或者通过调节直接参与合成和分解Gln的酶及相关转运蛋白从而升高体内Gln水平。近年来各项研究[10-12]表明,补充Gln在减轻脓毒症引起的肝损伤、肠道损伤以及肌肉萎缩等方面显示出积极的作用。

[收稿日期]2024-05-11
[基金项目]国家自然科学基金青年基金项目(82305151);国家自然科学基金委员会地区科学基金项目82160889);广西壮族自治区博士研究生科研创新项目(YCB2023150
[作者简介]郑梁宇坤(1999-),女,山东德州人,广西中医药大学医学硕士研究生,从事呼吸系统疾病的中西医结合诊治研究。
*通信作者。E-mail:wgyhxh2019@163.com

2 Gln对治疗脓毒症的作用机制

2.1 改善糖代谢 应激性高血糖症是脓毒症常见并发症之一，主要表现为胰岛素水平升高，胰岛素敏感性降低，血糖水平的升高会严重影响脓毒症的预后，增加病死率[13]。机体代谢功能紊乱（以能量、热量快速消耗为主）是脓毒症急性期的主要特征，在脓毒症发病过程中，机体快速分解原储存的糖类、脂类和蛋白质，激活糖异生，使血糖水平应激性升高，胰岛素释放量也会高于机体正常状态，人体对胰岛素的敏感性降低，胰岛素抵抗持续性进展[14]。

研究[15]显示，Gln能够控制血糖，减少危重症患者对外源性胰岛素的需求。Gln可上调磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）和3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1（3-phosphate inositol dependent protein kinase-1，PDK1）的表达，增加蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）和蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）的磷酸化，上调细胞膜上葡萄糖转运蛋白4（glucose transporter 4，GLUT4）及易位GLUT4蛋白（M-GLUT4）的表达，增强糖原合成酶激酶（glycogen synthase kinase，GSK）磷酸化而发挥降血糖作用[16]。PI3K在下游信号传导网络中的主要效应子是AKT，通过激活PI3K从而上调AKT的磷酸化。PI3K/AKT途径触发增加了GLUT4的表达，从而加速GLUT4在骨骼肌中的易位和激活而跨膜转运葡萄糖，加速了糖代谢，在调节葡萄糖稳态中发挥明确作用[17]；有研究[15]显示，Gln利用率增加能够减少一种胰岛素信号抑制剂衔接蛋白GRB10的表达而降低胰岛素的释放；另外转运到胰岛β细胞的Gln通过GLS将Gln转化为谷氨酸并且通过谷氨酸增强细胞内钙离子信号，增强Gln对胰岛素分泌的促进作用[18]。总之Gln已被证明可以通过激活PI3K/AKT/GLUT4信号通路和糖原合成通路，下调GRB10的表达，增强细胞内钙离子信号传导这几种机制来改善胰岛素抵抗，而是否能通过以上调控改善脓毒症导致的胰岛素抵抗还缺乏在实验和临床中的验证。

2.2 改善脂代谢 脓毒症会导致脂质代谢明显失衡。在脓毒症期间，许多脂类会被消耗殆尽，其中高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）可迅速降低28%。与创伤导致的重症患者或非脓毒症导致的重症患者相比，脓毒症重症患者的HDL水平更低。HDL低水平可诱发多器官功能障碍、休克以及延长ICU住院时间、增加病死率。脓毒症患者入院后7 d的HDL水平升高说明HDL可能有助于康复[19]。脂类对维持脓毒症患者体内的氧化代谢具有重要意义[20]。其中HDL的抗氧化和抗炎活性主要由HDL中的谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）和对氧磷酶1（paraoxonase-1，PON-1）完成。PON-1只存在于HDL，有助于防止LDL和脂质过氧化物的积累。GPx以GSH为底物还原两种过氧化物，产生的氧化型GSH为该反应的主要产物，还使有毒的过氧化氢还原成无毒的羟基化合物，从而提高机体抗氧化能力。Gln已被证明可以提高GPx活性，但PON-1活性仅在身体活跃的个体中增加[21]。

脂肪酸β氧化是脂质氧化的重要途径，Gln参与的TCA循环是糖酵解和脂肪酸β氧化之间的桥梁，是哺乳动物产生ATP的重要途径。琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）存在于真核生物线粒体内膜中，是唯一同时参与TCA循环和电子传递的酶，提高SDH酶活性可以加速TCA循环，然后增加ATP。酰基辅酶A氧化酶1（acyl-coenzyme A oxidase 1，ACOX1）也是脂质代谢的关键酶，通过调节线粒体和过氧化物酶体中脂肪酸β氧化过程促进脂质分解代谢。有研究显示Gln联合谷氨酸、天冬氨酸显著提高了SDH和ACOX1 mRNA的表达。脓毒症时高水平的游离脂肪酸引起机体的代谢损伤，腺苷酸激活蛋白激酶（adensosine activated protein kinase，AMPK）-乙酰辅酶A羧化酶（acetyl CoA carboxylase，ACC）的激活可促进外周组织游离脂肪酸的氧化，改善外周组织的能量代谢，减少游离脂肪酸的蓄积，降低脓毒症时的毒性作用。LKB1是AMPK的关键上游激活因子，它们可以共同控制糖和脂代谢，以响应营养物质和细胞内能量水平的改变。AMPK数量的增加导致ACC磷酸化水平升高，从而导致脂肪酸合成减少。研究[22]显示，Gln和谷氨酸、天冬氨酸可共同提高断奶仔猪肝脏中LKB1和P-ACC的相对蛋白水平。

虽然Gln单独对脂质代谢基因的表达的影响以及Gln改善脓毒症患者体内脂质代谢还未得到验证，但以上结果显示，Gln通过影响HDL抗氧化能力而维持氧化还原平衡方面的潜力，以及可能通过激活AMPK-ACC调节SDH、ACOX1的活性会对脓毒症患者脂质代谢方面形成的潜在积极影响。

2.3 减轻炎症反应 炎症反应是脓毒症的主要病

理表现，包括促炎阶段和抗炎阶段，炎症反应失调会导致持久的多器官损伤，减少脓毒症初期的过度炎症，可改善脓毒症幸存者的预后[23]。Gln是一种具有抗炎特性的营养素，Gln可以促进巨噬细胞M2极化以及调节多条信号通路降低促炎细胞因子的表达和全身炎症反应[24-25]。

2.3.1　Gln促进巨噬细胞M2极化　巨噬细胞M2极化能够驱动脓毒症的抗炎反应，线粒体氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）能够满足巨噬细胞M2极化的能量需求。Gln是为OXPHOS提供燃料的主要来源，Gln被分解为谷氨酸，然后分解成αKG和琥珀酰辅酶a，Gln的次级代谢产物αKG通过非规范蛋白修饰机制即抑制去琥珀酰化修饰酶SIRT5在丙酮酸脱氢酶E1α亚单位上的表达及其去琥珀酰化能力，激活丙酮酸脱氢酶活性，从而维持M2极化所需的完整OXPHOS过程，最终促进了巨噬细胞M2极化而促进炎症和组织重构来预防过度炎症[24]。

2.3.2　Gln调节信号通路减轻炎性反应　转录因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）能够促进炎症相关基因和炎症细胞因子的表达，通常在细胞质中与核因子B抑制蛋白（NF-kappa-B inhibitor，IκB）结合，激酶的刺激会导致IκB磷酸化和降解，激活NF-κB的翻译和转录；3种主要的丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-acticated protein kinase，MAPK）有p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK），细胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinase，ERK），以及C-jun氨基末端蛋白激酶（C-jun N-terminal protein kinases，JNKs），MAPK磷酸酶（MKP-1）可以使三种主要的MAPK去磷酸化而阻止促炎细胞因子的产生。研究[26]显示Gln很有可能通过干扰NF-κB和p38/ERK MAPK通路的信号转导，增强MKP-1表达降低促炎细胞因子的表达和全身炎症。几乎存在于所有细胞中的高迁移率族蛋白B1（highmobilitygroupbox-1，HMGB-1），在脓毒症中的出现明显晚于其他早期炎性因子，而且持续更长时间，是脓毒症后期全身炎症的晚期介质[27]。HMGB-1通过与晚期糖基化终产物受体（the receptor of advanced glycation endproducts，RAGE）和Toll样受体（Toll-like receptors，TLR）相互作用激活细胞信号。这些受体参与髓样分化初级反应蛋白88依赖通路，髓样分化初级反应蛋白88是大多数TLR和RAGE的中心接头蛋白，其作为受体和下游激酶之间的连接蛋白，最终激活NF-κB通路。因此，Gln也可以下调HMGB-1介导的通路来调节促炎细胞因子和趋化因子的表达，减轻脓毒症的全身炎症反应[25]。

2.4　维持肠屏障功能　肠屏障的破坏引起肠道微生物和内毒素的移位，肠外组织被病原微生物入侵，是导致脓毒症患者的组织损伤、器官功能障碍的重要原因，从功能上来讲肠黏膜屏障可以分为化学屏障、免疫屏障、微生物屏障和机械屏障。研究Gln对脓毒症患者肠黏膜不同类型屏障的保护机制有重要意义。

2.4.1　保护化学屏障　化学屏障又称黏液屏障，由黏液、消化液及抑菌物质组成。肠上皮细胞中存在大量的杯状细胞，其主要功能是分泌黏液。在肠道中，黏液被视为肠黏膜屏障的第一道防线，黏蛋白是其核心成分[28]。Gln是杯状细胞的重要能量物质，它可以促进黏液合成，减轻脓毒症肠道黏液屏障的损伤。前梯度蛋白2（pre gradient protein 2，AGR2）是黏蛋白2（mucin 2，MUC2）合成和修饰的关键酶。有研究证明Gln通过抑制脓毒症引起的氧化应激，减弱了AGR2的S-谷胱甘肽化，从而增加了AGR2的活性；还原型辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）是抑制和调节AGR2活性的关键分子，Gln还通过己糖胺途径增强6-磷酸葡萄糖脱氢酶（6-phosphate glucose dehydrogenase，G6PD）的糖基化，促进G6PD同型二聚体形成并催化NADPH合成，增加AGR2的活性从而上调AGR2对MUC2前体的加工和修饰，促进成熟MUC2的合成，维持肠黏液屏障[29]。因此，Gln通过增强G6PD糖基化和抑制AGR2 S-谷胱甘肽化从而保护肠化学屏障。

2.4.2　保护机械屏障　机械屏障由紧密连接的单层上皮细胞组成，是肠屏障中的第二道屏障，可以有效阻挡病原菌的侵入，脓毒症时会发生肠上皮细胞的凋亡，其凋亡或功能异常会造成肠细胞屏障的破坏[30]。脂质过氧化终产物4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal，4-HNE）可诱导细胞损伤并激活线粒体凋亡，4-HNE的这种作用伴随着谷胱甘肽合成的减少和参与4-HNE分解代谢的基因的反激活。Gln逆转4-HNE诱导的谷胱甘肽耗竭，因此减少氧化应激诱导的肠细胞损伤和凋亡[31]；有研究[32]显示，热休克蛋白70heat shock protein 70，Hsp70）的表达对脓毒症诱导的大鼠有保护作用。脓毒症诱导的自噬由微生物结构内病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular

pattern，PAMPs）与模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）结合启动，这一过程通过促进LC3-Ⅰ向LC3-Ⅱ的转化来增加自噬。与此同时，Hsp70的过表达会通过抑制beclin-1和LC3-Ⅱ的表达来抑制自噬，从而抑制脓毒症诱导的细胞凋亡，Gln很有可能通过上调Hsp70表达从而减轻脓毒症患者肠道细胞凋亡，保持肠黏膜上皮结构的稳定[33]；Gln通过诱导Hsp70的表达和调节谷胱甘肽相关的氧化还原稳态来减弱肠细胞凋亡而保护肠机械屏障的作用还需在脓毒症模型中进一步验证。

2.4.3　保护免疫屏障　肠上皮内淋巴细胞（intestinal epithelial lymphocyte，IEL）在上皮层中的独特解剖位置在黏膜免疫系统中起着哨兵作用，IEL稳态的破坏与脓毒症等炎症性疾病的肠道损伤有关。成熟的T淋巴细胞根据其细胞表面表达的异源二聚体受体类型不同可分为2个亚群：TCRαβ亚群和TCRγδ亚群。IEL由$CD8^+$T细胞（T淋巴细胞的一个亚群）的3个亚群组成：大约50%的IEL表达TCRγδ、CD8αα共受体，另50%表达TCRαβ，TCRαβ可根据共受体的CD8αβ或CD8αα形式的表达被分为相等的部分[34]。Gln阻止CD8αα（＋）TCRαβ（＋）IEL的细胞凋亡，并下调CD8αα（＋）TCRαβ（＋）IEL表达的炎症介质：C5a、白细胞介素（interleukin，IL）-2、IL-15和干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ），这可能会改善脓毒症中的炎症反应，从而减轻肠上皮损伤的严重程度[34]；γδT细胞占总T细胞群5%～10%，其在黏膜表面如胃肠道和生殖道的上皮层中尤其占优势。有研究证明Gln可防止γδT细胞凋亡并下调γδT细胞表达的炎症介质，包括IL-17、TNF-α、IL-17、IL-18、IL-19、和IFN-γ等，表明当施用Gln时肠道炎症不严重。Gln可防止IEL来源的IFN-γ增加和IL-10表达下降，从而改善脓毒症诱导的肠上皮损伤的严重程度[35]；Gln还通过上调芳香烃受体和IL-22表达来维持IEL稳态，改善脓毒症中的肠道损伤[11]。Gln能改善炎症损伤，阻止肠上皮淋巴细胞亚群的凋亡维持IEL稳态，从而保护肠免疫屏障。

2.4.4　保护微生物屏障　肠道微生物屏障由肠道内常驻的微生物群组成，正常情况下微生物菌群相对平衡稳定，而脓毒症诱导肠道微生物失调，而肠道微生物群又可驱动脓毒症的严重反应，肠道菌群的组成和功能改变可促进脓毒症相关的器官损伤，目前肠道菌群在脓毒症中的详细致病作用尚不完全清楚[36]。脓毒症治疗中抗生素必不可少，而几乎所有的抗生素都可能导致抗生素相关性腹泻（antibiotic-associated diarrhea，AAD）而引起肠道菌群的紊乱。研究[37]表明，在克林霉素诱导下肠道微生物中的丁酸产生菌株改变，导致作为肠细胞基本燃料的粪便丁酸盐缺乏，增加Gln的代偿使用来提供能量，说明Gln能改善因肠道菌群失调而破坏的宿主的能量平衡，为补充Gln提供了依据。Gln能降低肥胖动物的厚壁菌门与拟杆菌门的比例，增加便秘动物拟杆菌门和放线菌门的肠道友好微生物群，并且可以通过激活NF-κB和PI3K-Akt通路，减少肠道细菌的上皮内化或细菌和肠道的黏附来防止细菌易位，增加肠腔中分泌性免疫球蛋白A（immunoglobulin A，SIgA）和免疫球蛋白A^+（immunoglobulin A^+，IgA^+）细胞产生的机制影响微生物群[38]。Gln对肠道微生物失调的作用机制是明确的，但目前尚未有Gln直接作用脓毒症肠道微生物屏障的相关研究。

2.5　免疫调节作用　大部分脓毒症患者是在免疫抑制状态下，病原体或潜伏病原体诱发感染而发病。大约有1/4的脓毒症患者在发病后的4 d内就因炎症风暴死亡，其他3/4的脓毒症患者中约有2/3存在对免疫应答的抑制作用，病死率为65%[39]。这种免疫抑制与免疫系统中淋巴细胞逐渐减少，大量免疫细胞功能失调有很大的相关性[40]：应激状态下诱导的热休克蛋白、调控程序性死亡受体1（programmed cell death protein-1，PD-1）及配体程序性细胞死亡配体1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）与细胞的凋亡密切相关，各种T淋巴细胞（包括Th细胞以及调节性T细胞）的失衡导致免疫功能的障碍，Gln可以通过上调Hsp90、调节Th反应失衡及调控PD-1/PD-L1来改善脓毒症期间的免疫抑制。

2.5.1　Gln上调Hsp90　适当的淋巴细胞凋亡可能有利于下调脓毒症产生的过度炎症反应，避免组织损伤。但是，过度的淋巴细胞凋亡会减少对抗病原体免疫防御。在应激和严重损伤的情况下，细胞凋亡引起的中枢和外周免疫系统淋巴细胞的广泛损失可能就会导致免疫抑制。凋亡诱导蛋白酶Casepase-3的激活会造成细胞凋亡，包括淋巴结细胞的凋亡。Gln通过上调Hsp90表达，降低Casepase-3的活性，从而减少淋巴结细胞凋亡，原始B细胞就可以在淋巴结中经过抗原刺激和致敏后，分化为浆细胞，随后通过淋巴和血液循环迁移，在分化T细胞的帮助下生长、发育、成熟并

产生抗原特异性分泌免疫球蛋白，同样T细胞凋亡减少，在受到抗原刺激后，分化、增殖、转化为致敏T细胞而对抗原的直接杀伤或与释放细胞因子的协同杀伤作用，增强免疫功能。因此，Gln可能会通过增加脓毒症患者Hsp90的表达，降低Casepase-3的活性从而减少淋巴器官和循环淋巴细胞凋亡，增强机体的免疫。

2.5.2　Gln调节Th反应失衡　Th反应失衡也是脓毒症期间发生的免疫抑制。T淋巴细胞有两个功能亚群分别是Th1和Th2。Th1细胞产生IL-2和IFN-γ，通过增强细胞介导的免疫来帮助抵御病原体。而Th2细胞则产生IL-4和IL-10，通过增强体液免疫加强身体对抗感染的能力。脓毒症使Th2细胞因子水平升高，可能直接或间接抑制了Th1免疫反应，成为以Th2反应为主的免疫，这时细胞介导免疫被明显抑制。研究表明IL-6与IL-4的产生和Th2的分化呈正相关。在脓毒症期间，Gln可减少IL-6的产生，同时减少淋巴细胞内IL-4并增强淋巴细胞内干扰素IFN-γ表达，说明在脓毒症期间Gln可以将主要的Th2免疫反应转变为更平衡的Th1/Th2免疫反应[41]；脓毒症患者体内表达IFN-γ和表达IL-17的$CD4^+$细胞显著升高，Th1/Th17的极化在脓毒症中上调，Gln降低Th1和Th17百分比，降低全身和局部IL-6浓度，减少过度炎症，并发挥更平衡的Th反应。

2.5.3　Gln调控PD-1/PD-L1　PD-1及PD-L1在调节宿主免疫应答中起重要作用。PD-1在与PD-L1结合后，脓毒症小鼠的在细胞凋亡过程中向白细胞传递抑制信号激活，通过诱导细胞凋亡、抑制T细胞活化、增加IL-10的生成，可以导致T细胞处于无反应状态并减少其细胞因子的分泌，从而对免疫系统造成损害。脓毒症期间Gln降低T细胞和B细胞的PD-1及其配体PD-L1表达，抑制淋巴细胞凋亡，逆转单核胞凋亡功能障碍，提高脓毒症患者存活率。

3　小结及未来展望

本研究通过整理Gln对治疗脓毒症的作用机制的研究进展，总结了其发挥的调节组织糖代谢、调节脂代谢、维持肠屏障功能、减少炎症反应及免疫调节方面的多种作用机制，以上为脓毒症患者处于不同阶段和常见状态下的Gln使用提供了新的治疗靶点，具有很好的开发、应用价值，而其多靶点的药理作用和与脓毒症及其复杂的发病机制的研究还有待完善，例如Gln治疗脓毒症引起的胰岛素抵抗缺乏动物实验及在临床中的验证，其对脓毒症治疗中保护肠微生物屏障的机制也有很大的研究空间；并且考虑到Gln对机体发挥不同作用之间的效应叠加及与针对脓毒症使用的其他药物之间的作用叠加从而形成的综合效应，在选择进行Gln治疗时需更加谨慎；根据脓毒症时Gln在体内的代谢特点，体外补充Gln的不同给药方式、不同剂量以及与其他药物的组合在脓毒症治疗中的应用需要进一步探索，需要更加科学的临床证据。另外通过调节Gln相关酶及转运蛋白活性从而提高体内Gln水平而发挥作用也为脓毒症的治疗提供新的研究方向，尽管目前中医药治疗脓毒症的研究逐渐增多，但中医药靶向Gln代谢发挥治疗脓毒症作用的研究依旧空白，这是未来解决脓毒症治疗问题的潜在策略。

[参考文献]

[1] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84.

[2] Srzic I, Nesek AV, Tunjic PD. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines [J]. Acta Clin Croat, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.

[3] 严静，沈延飞. 脓毒症的诊断及治疗进展[J]. 浙江医学，2021, 43(14): 1479-1482.

[4] Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: Secondary analysis of a large international nutrition database [J]. Crit Care, 2014, 18(1): r29.

[5] 王飞虾. 白术内酯Ⅲ调控谷氨酰胺代谢诱导肝星状细胞衰老的抗肝纤维化机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2022.

[6] 胡鑫暘，金洪传，朱丽媛. 谷氨酰胺代谢途径在肿瘤化疗耐药中的功能机制[J]. 浙江大学学报(医学版)，2021, 50(1): 32-40.

[7] Leitner BP, Lee WD, Zhu W, et al. Tissue-specific reprogramming of glutamine metabolism maintains tolerance to sepsis[J]. PLoS One, 2023, 18(7): e286525.

[8] Roth E, Funovics J, Muhlbacher F, et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: Glutamine deficiency in skeletal muscle[J]. Clin Nutr, 1982, 1(1): 25-41.

[9] Karinch AM, Pan M, Lin CM, et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection[J]. J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2535S-2538S, 2550S-2551S.

[10] Yang Y, Chen Q, Fan S, et al. Glutamine sustains energy metabolism and alleviates liver injury in burn sepsis by promoting the assembly of mitochondrial HSP60-HSP10 complex via SIRT4 dependent protein deacetylation [J]. Redox Rep, 2024, 29(1): 2312320.

[11] Chen X, Zhu Y, Wei Y, et al. Glutamine alleviates intestinal injury in a murine burn sepsis model by maintaining intestinal

intraepithelial lymphocyte homeostasis[J]. Eur J Pharmacol, 2023,940:175480.

[12] Hou YC, Wu JM, Chen KY, et al. Glutamine and leucine administration attenuates muscle atrophy in sepsis[J]. Life Sci,2023,314:121327.

[13] Wang L, Wang M, Du J, et al. Intensive insulin therapy in sepsis patients: Better data enables better intervention[J]. Heliyon,2023,9(3):e14063.

[14] Rivas AM, Nugent K. Hyperglycemia, Insulin, and Insulin Resistance in Sepsis[J]. Am J Med Sci, 2021, 361(3): 297-302.

[15] Dollet L, Kuefner M, Caria E, et al. Glutamine regulates skeletal muscle immunometabolism in type 2 diabetes[J]. Diabetes,2022,71(4):624-636.

[16] Lambertucci AC, Lambertucci RH, Hirabara SM, et al. Glutamine supplementation stimulates protein-synthetic and inhibits protein-degradative signaling pathways in skeletal muscle of diabetic rats[J]. PLoS One,2012,7(12):e50390.

[17] Watson RT, Kanzaki M, Pessin JE. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes[J]. Endocr Rev,2004,25(2):177-204.

[18] Han G, Takahashi H, Murao N, et al. Glutamate is an essential mediator in glutamine-amplified insulin secretion[J]. J Diabetes Investig,2021,12(6):920-930.

[19] Barber G, Tanic J, Leligdowicz A. Circulating protein and lipid markers of early sepsis diagnosis and prognosis: A scoping review[J]. Curr Opin Lipidol,2023,34(2):70-81.

[20] 卢中秋,倪菁晶.重视脓毒症营养治疗[J].浙江医学,2022,44(4):339-344.

[21] Pires RS, Braga P, Santos J, et al. l-Glutamine supplementation enhances glutathione peroxidase and paraoxonase-1 activities in HDL of exercising older individuals[J]. Exp Gerontol,2021,156:111584.

[22] Qi M, Wang J, Tan B, et al. Dietary glutamine, glutamate, and aspartate supplementation improves hepatic lipid metabolism in post-weaning piglets[J]. Anim Nutr,2020,6(2):124-129.

[23] Liu W, Liu T, Zheng Y, et al. Metabolic reprogramming and its regulatory mechanism in sepsis-mediated inflammation[J]. J Inflamm Res,2023,16:1195-1207.

[24] Zhu Y, Chen X, Lu Y, et al. Glutamine mitigates murine burn sepsis by supporting macrophage M2 polarization through repressing the SIRT5-mediated desuccinylation of pyruvate dehydrogenase[J]. Burns Trauma,2022,10:tkac041.

[25] Hu YM, Pai MH, Yeh CL, et al. Glutamine administration ameliorates sepsis-induced kidney injury by downregulating the high-mobility group box protein-1-mediated pathway in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(1): f150-f158.

[26] Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of nf-kappab and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ards) following sepsis[J]. Shock,2005,24(6):583-589.

[27] Kim J, Choo S, Sim H, et al. Biapenem reduces sepsis mortality via barrier protective pathways against HMGB1-mediated septic responses[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(3): 786-795.

[28] Wang ZE, Wu D, Zheng LW, et al. Effects of glutamine on intestinal mucus barrier after burn injury[J]. Am J Transl Res, 2018,10(11):3833-3846.

[29] Wu D, Su S, Zha X, et al. Glutamine promotes O-GlcNAcylation of G6PD and inhibits AGR2 S-glutathionylation to maintain the intestinal mucus barrier in burned septic mice[J]. Redox Biol,2023,59:102581.

[30] He D, Qiu M, Wang S, et al. Protection of curcumin to intestinal mucosal barrier by inhibiting enterocyte apoptosis in septic rats[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2021, 33(9):1052-1056.

[31] Liu N, Ma X, Luo X, et al. l-Glutamine attenuates apoptosis in porcine enterocytes by regulating glutathione-related redox homeostasis[J]. J Nutr,2018,148(4):526-534.

[32] Wang X, Zhu Y, Zhou Q, et al. Heat shock protein 70 expression protects against sepsis-associated cardiomyopathy by inhibiting autophagy[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(5): 735-741.

[33] Du LW, Xu BQ, Xun K, et al. Glutamine supplementation attenuates intestinal apoptosis by inducing heat shock protein 70 in heatstroke rats[J]. World J Emerg Med, 2023, 14(1): 37-43.

[34] Tung JN, Lee WY, Pai MH, et al. Glutamine modulates CD8alphaalpha(+) TCRalphabeta(+) intestinal intraepithelial lymphocyte expression in mice with polymicrobial sepsis[J]. Nutrition,2013,29(6):911-917.

[35] Lee WY, Hu YM, Ko TL, et al. Glutamine modulates sepsis-induced changes to intestinal intraepithelial gammadeltaT lymphocyte expression in mice[J]. Shock, 2012, 38(3): 288-293.

[36] Niu M, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis[J]. Burns Trauma,2021,9:tkab036.

[37] Mao J, Yan Y, Li H, et al. Glutamine deficiency links clindamycin-induced dysbiosis and intestinal barrier dysfunction in mice[J]. Br J Nutr,2021,126(3):366-374.

[38] Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, et al. The role of glutamine in the complex interaction between gut microbiota and health: A narrative review[J]. Int J Mol Sci,2019,20(20):5232.

[39] 卢礼悦,雍玥,宋建钢.脓毒症免疫药物治疗的临床研究新进展[J].上海医学,2022,45(9):648-652.

[40] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res,2022,9(1):56.

[41] Yeh CL, Hsu CS, Yeh SL, et al. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and interleukin-6 expressions in septic mice[J]. Cytokine, 2005, 31(5): 329-334.

(本文编辑:何祯)