

肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展

高金生, 杨书良

■背景资料

肠黏膜屏障是由上皮屏障、免疫屏障、微生物群屏障、化学屏障和黏液层与不移动水层等所构成, 当肠黏膜屏障损伤时, 肠道中的微生物和毒素便可突破肠黏膜屏障, 进入门静脉和淋巴系统引起细菌移位, 甚至发展为SIRS和MODS。

高金生, 杨书良, 河北工程大学医学院病理教研组 河北省邯郸市 056029

河北省科学技术研究与发展基金资助项目, No. 05276101D-21
作者贡献分布: 本文综述由高金生完成, 杨书良审核。

通讯作者: 杨书良, 教授, 056029, 河北省邯郸市, 河北工程大学医学院病理教研组, hdysl2007@126.com

电话: 0310-3115935

收稿日期: 2009-03-14 修回日期: 2009-04-24

接受日期: 2009-04-27 在线出版日期: 2009-05-28

Advance in causes and mechanisms of intestinal injury

Jin-Sheng Gao, Shu-Liang Yang

Jin-Sheng Gao, Shu-Liang Yang, Department of Pathology, Medical College of Hebei Engineering University, Handan 056029, Hebei Province, China

Supported by: the Science and Technology Research and Development Foundation of Hebei Province, No. 05276101D-21

Correspondence to: Professor Shu-Liang Yang, Department of Pathology, Medical College of Hebei Engineering University, Handan 056029, Hebei Province, China. hdysl2007@126.com

Received: 2009-03-14 Revised: 2009-04-24

Accepted: 2009-04-27 Published online: 2009-05-28

Abstract

New evidence suggests that intestinal barrier injury contributes to many diseases' occurrence, development and outcome in clinics. Therefore, the causes and mechanisms of intestinal mucosal barrier damage are attracting more and more attention from clinicians. Many causes may induce damages of the intestinal mucosal membrane barrier, including ischemia, anoxia, ischemia/reperfusion, inflammatory mediator infiltration, bacterial endotoxin release, imbalance of intestinal flora, immune abnormality, nutritional disturbance, total parenteral nutrition, severe trauma, general and gastrointestinal infection and so on. This article gives a review on the above causes and mechanisms.

Key Words: Intestinal barrier; Hypoxia; Inflammatory mediator; Endotoxin

Gao JS, Yang SL. Advance in causes and mechanisms of intestinal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(15): 1540-1544

摘要

最新研究发现, 临床上许多疾病的发生、发展与转归都与肠黏膜屏障损伤有关, 因而肠黏膜屏障损伤的原因与机制越来越引起临床医师的重视。引起肠黏膜屏障损伤的常见原因与机制有缺血缺氧、缺血-再灌注、炎症介质、细菌内毒素、肠道菌群失调、免疫异常、营养障碍及全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)、严重创伤、全身及胃肠道严重感染等, 本文就此作一综述。

关键词: 肠黏膜屏障; 缺氧; 炎症介质; 内毒素

高金生, 杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(15): 1540-1544

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1540.asp>

0 引言

肠黏膜不仅是营养物质消化、吸收的重要场所, 同时也是致病微生物和毒素侵入的主要门户。生理情况下, 机体可通过肠黏膜上皮屏障、免疫屏障、微生物群屏障、化学屏障和黏液层与不移动水层等, 来有效地阻止致病微生物和毒素越过肠黏膜屏障侵入肠道以外的组织、器官, 以保证机体处于健康状态^[1-5]。当肠黏膜屏障损伤时, 肠道中的微生物和毒素便可突破肠黏膜屏障, 进入门静脉和淋巴系统引起细菌移位^[6], 甚至发展为全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭综合征(multiple organs deficiency syndrome, MODS)^[7-8]。

1 引起肠黏膜损伤的原因与机制

1.1 缺血缺氧 小肠绒毛的微动脉、微静脉和毛细血管在肠绒毛的顶端呈弓形的发夹状, 加之他们之间还存在着氧的短路交换和距母支较远等特点, 常导致绒毛顶部的氧分压大大低于动脉血中的氧分压, 故其顶部供血供氧较差, 在缺血缺氧时更易引起损伤。生理情况下, 流经胃肠道的血量占全身循环血量的30%左右, 而流经胃肠黏

■同行评议者

程爱国, 教授, 华北煤炭医学院临床医学系; 王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

膜和肠绒毛的血流量又分别占胃肠道的80%和60%。应激状态时, 机体为了保证心、脑等重要器官的血液供应, 会反射地引起皮肤、内脏细小动脉收缩、痉挛, 全身血量重新分布, 胃肠道的血流量明显减少。若全身血量减少10%, 胃肠道血流量可减少40%。研究表明, 在各种应激状态下, 胃肠道最早发生缺血, 又最后得到恢复, 易较早受损或衰竭^[9]。引起缺血缺氧的原因很多, 如失血、失液、休克、严重烧伤、窒息、呼吸衰竭等。在缺血缺氧时肠黏膜上皮细胞有氧代谢障碍, ATP生成减少, 细胞膜上的钾-钠泵功能降低, 不能有效地把细胞内的钠转运到细胞外, 造成细胞内钠、水潴留, 引起细胞水肿、坏死及细胞连接断裂。坏死的上皮细胞从绒毛顶端脱落, 甚至黏膜全层脱落形成肠黏膜糜烂或溃疡, 导致肠黏膜屏障损伤^[10]。另外, 缺血缺氧还会导致肠黏膜上皮细胞无氧酵解增强, 酸性代谢产物增多引起局部酸中毒。酸中毒不但直接引起肠黏膜上皮细胞损伤, 而且还可增加细胞外 Ca^{2+} 内流, 间接引起上皮细胞损伤加重。

1.2 缺血-再灌注 组织细胞缺血缺氧后, 最基本的治疗方法是尽早恢复血供, 改善缺血缺氧。但是, 通过临床观察和动物实验发现, 恢复血液再灌注后, 虽然局部组织缺血有所改善, 但原来缺血缺氧部位的细胞遭受的损伤不但不减轻反而逐渐加重, 这种损伤称为缺血-再灌注损伤^[11-14]。目前认为发生机制是组织恢复供血供氧后, 在原来缺血缺氧部位形成许多具有“毒性”的活性氧代谢产物(reactivated oxygen species, ROS)有关, ROS包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($\cdot\text{OH}$)等。ROS可损伤细胞的大分子物质, 如核酸、脂质等, 这些物质的分子结构改变, 最终会导致细胞的功能障碍甚至死亡。ROS的主要生成途径有: (1)黄嘌呤途径: 生理情况下, 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)主要存在于毛细血管的内皮细胞中。XD约占XD+XO总活力的90%, XO约占10%。二者既可独立存在又可互相转化。XO和XD均可催化次黄嘌呤向黄嘌呤或黄嘌呤向尿酸转化, 不同的是XD在催化黄嘌呤转化成尿酸时, 需要辅酶I($\text{NAD}\cdot$)作为电子受体, 产生稳定的ROS-还原型辅酶I(ROS-NADH), 而XO在催化黄嘌呤转化成尿酸时, 需要分子氧作为电子受体, 产生高活性的 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 H_2O_2 。 H_2O_2 再在金属离子(如 Fe^{2+})的参与下形成 $\cdot\text{OH}$ 。缺血缺氧时, 细胞能量代谢障

碍, ATP生成减少, 膜泵功能降低, 进入细胞内的 Ca^{2+} 增多, 激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶, 使XD变构, 大量转变为XO; ATP可降解为ADP、AMP和次黄嘌呤, 次黄嘌呤明显增多; ATP减少, 次黄嘌呤转化为黄嘌呤受阻, 次黄嘌呤大量堆积。再灌注时大量氧进入细胞内, XO催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤, 黄嘌呤转化为尿酸。在以上反应中以XO催化为主, 均以分子氧作为电子受体, 从而产生大量的ROS^[15]。(2)中性粒细胞“呼吸爆发”: 成熟的中性粒细胞主要存在于外周血中, 约占成人外周血白细胞总数的50%-70%。同时, 骨髓中还贮备有 2.5×10^{12} 个成熟的中性粒细胞。在应激状态下, 机体可立即动员这部分中性粒细胞大量进入血液循环^[16]。中性粒细胞吞噬细菌后和胞质内的溶酶体融合并随之活化, 在短时间内大量消耗氧的情况下(正常耗氧量的2-20倍)激活细胞膜上的NADPH氧化酶和NADH氧化酶, 催化NADPH、NADH与分子氧生成 $\text{NADP}\cdot$ 和 $\text{NAD}\cdot$ 并生成大量的 $\cdot\text{O}_2^-$, 大多数 $\cdot\text{O}_2^-$ 经自发性歧化作用转变为 H_2O_2 , H_2O_2 进一步还原成高度活性的 $\cdot\text{OH}$ 。另外, H_2O_2 在中性粒细胞内髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的催化下和氯离子(Cl^-)形成次氯酸(HClO)。 HClO 是一种强氧化剂, 氧化能力是 H_2O_2 的100倍。应激状态时, 中性粒细胞大量入血并被激活, 在缺血-再灌注提供大量分子氧的情况下, 引发中性粒细胞“呼吸爆发”产生大量的ROS, ROS在杀灭细菌的同时, 对肠黏膜上皮细胞也有严重的损伤作用。(3)儿茶酚胺: 儿茶酚胺是由交感-肾上腺髓质所分泌, 包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。应激状态下, 交感-肾上腺髓质系统分泌大量儿茶酚胺, 儿茶酚胺的氧化可产生大量氧自由基。总之, 缺血-再灌注时, 产生的大量ROS可对肠黏膜屏障造成比缺血缺氧更严重的损伤。

1.3 炎症介质 炎症介质是指炎症过程中, 参与炎反应的一系列化学物质。炎症介质的前身存在于血浆中或细胞内。在应激状态下, 他们可以被激活并相互作用不断循环促进, 形成“瀑布样”反应, 在引起一系列炎症病理变化的同时, 也可引起肠黏膜屏障的损伤^[17-18]。引起肠黏膜屏障损伤的炎症介质有: 血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)、一氧化氮(NO)等。TNF- α 主要由激活的巨噬细胞产生, TNF- β 由激活的T淋巴细胞产生, 在机体受到损伤性因素作用时, 他们可很快产生并在短时间内达到高

■研发前沿

探寻引起肠黏膜屏障功能障碍的原因及机制, 保护肠黏膜屏障功能, 不仅是临床治疗肠道感染的目标之一, 也是微生物学、免疫学、病理生理学等基础学科研究的热点。

■相关报道

目前普遍认为, 缺血缺氧、缺血-再灌注、炎症介质、细菌内毒素、肠道菌群失调、免疫异常、营养障碍及TPN、严重创伤、全身及胃肠道严重感染等导致肠黏膜屏障损伤, 致使肠腔内抗原物质向肠黏膜固有层移位并激活固有层免疫细胞, 导致大量炎症细胞因子及介质的产生, 所产生的炎症分子进一步损伤肠黏膜屏障功能。

■创新盘点

本文对肠黏膜屏障损伤的原因与机制进行了详细的论述,特别是对缺血-再灌注损伤时 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 、 HClO 的形成机制进行了深刻的探讨。

峰. TNF可促使中性粒细胞聚集,并被激活释放大量的ROS、弹性蛋白酶(elastase, ET)、杀菌性通透性增加蛋白(bactericidal permeability increasing protein, BPIP)、防御素等,对血管内皮细胞和肠黏膜上皮细胞造成损伤;一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)可催化L-精氨酸转化成瓜氨酸,释放NO. NOS可分为原生型(cNOS)和诱导型(iNOS)二类, TNF可刺激iNOS使其活性增加, NO大量生成,并通过其毒性代谢产物过氧亚硝基阴离子损伤肠黏膜^[19]; TNF还能通过交感-肾上腺髓质系统使儿茶酚胺分泌增加,儿茶酚胺可促进多种血管活性物质释放,如白三烯(LT)、前列腺素(PG)、血栓素 A_2 (TXA_2)、PAF等,加剧微循环障碍,加重肠黏膜屏障损伤; TNF还能引起发热、食欲减退、低血压等,间接引起肠黏膜屏障损伤. PAF在肠黏膜屏障损伤中已发挥着重要作用,他可引起血小板聚集、脱颗粒释放 TXA_2 ; PAF也可引起中性粒细胞脱颗粒和呼吸爆发,释放大量溶组织酶、细胞因子和ROS. 应激状态下,血浆中的补体系统可通过经典途径、替代途径和凝集素途径被激活,补体的活化产物(C_{3a} 、 C_{3b} 、 C_{5a} 等)可刺激巨噬细胞和中性粒细胞,通过释放细胞因子或其他活化物质引起肠黏膜屏障损伤。

1.4 内毒素 内毒素是革兰阴性菌细胞壁外膜上的一种脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和微量蛋白质的复合物, LPS是他的主要抗原性及致病性部分. LPS是细菌死亡或解体后才释放出来的一种具有广泛生物活性的细菌结构成分^[20]. 内毒素成分中,类脂A和2-酮基-3-脱氧辛酸(2-Keto-3-deoxyoctonic acid, KDO)是内毒素的毒性部分,类脂A位于LPS分子结构的最外层,是由氨基葡萄糖、磷酸和脂肪酸所组成,以脂化的葡萄糖胺二糖为单位,通过焦磷酸酯键组成一种独特的糖脂化合物,他是内毒素多种生物活性或毒性反应的主要基团. 该基团没有种属特异性,各属细菌的类脂A结构相似,其毒性反应相同. 通常情况下, LPS以完整的形式存在于细菌的细胞壁上,当他从细胞壁上游离下来后,成为可溶性的游离LPS,这时他的生物活性明显增加,其活性是原来的50-100倍. 肠黏膜功能正常时,只有极少量内毒素吸收进入门静脉,但很快被肝脏的Kupffer细胞清除,不但不会引起损伤,还会增强机体的特异性和非特异性免疫力. 但在重症肝炎、肠道菌群失调、严重创伤、休克、机体免疫力下降等情况下,肠道内的致病菌,特别是

革兰阴性菌就会大量生长、繁殖并释放大量的内毒素,不但可直接引起肠黏膜屏障损伤,也可引起肠源性内毒素移位^[21]. 大量内毒素进入血液循环,可激活巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞及补体系统,先后诱导TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12等细胞因子、黏附分子及NO等炎症介质和溶菌酶的释放及ROS的生成,严重者可导致中毒性休克、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular, DIC)、MODS等,甚至引起机体死亡。

1.5 肠道菌群失调 生理情况下,人体肠道中寄生着大量的益生菌,小肠内的益生菌浓度约为 10^6 - 10^{10} cfu/L,随着肠道的下行,益生菌的浓度越来越高. 空肠主要为革兰阳性需氧菌,回肠主要为革兰阴性厌氧菌. 结肠细菌的浓度可增加到 10^{14} - 10^{15} cfu/L. 在这些益生菌中主要是类杆菌、真杆菌、双歧杆菌和厌氧球菌等. 他们对维护肠道菌群平衡起着非常关键的作用,他们的正常生长可有效地抑制其他致病菌在肠黏膜表面黏附、定植、生长、繁殖^[22-25]. 但他们大多数是抗菌药物的敏感菌,在抗菌药物大量使用过程中常被杀灭,使其数量急剧减少甚至消失,而使其他的耐药菌过度生长,引起肠道菌群失调. 如氨苄西林可导致儿童肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌减少,而金黄色葡萄球菌大量生长、繁殖并释放大量毒素引起肠黏膜损伤. 放射性物质和放射线的应用对人体的微生态平衡也有明显的影响,特别是对肠道的正常菌群影响较大. 如人体接受一定剂量的放射线照射后,其机体的防卫机制遭到破坏、细胞免疫和体液免疫能力明显降低,肠道中正常菌群数量减少,而致病菌数量增多,使肠黏膜屏障功能受损. 肠道疾患或手术也可破坏肠道正常的生理解剖结构,从而损害正常菌群的栖居环境引起菌群失调. 如小肠污染综合征、盲袢综合征、憩室、回肠侧通、胃和肠切除等,都会导致肠道菌群失调,造成肠黏膜屏障功能损伤. 正常菌群失调后,由致病力较强的细菌、真菌等替代在肠黏膜表面生长称二重感染也称菌群交替症,二重感染除可发生在肠道引起肠炎外,还可引起细菌移位,导致肠外组织器官发生炎症,甚至发展为败血症^[26]. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)也可引起肠黏膜屏障受损. IBD是一组病因不明的慢性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[27-29].

■应用要点

充分认识肠黏膜屏障损伤的原因与机制对临床医生防治肠源性感染、SIRS和MODS具有重要的临床意义。

1.6 免疫缺陷病 免疫缺陷病根据发生原因和机制的不同, 可分为先天性免疫缺陷病(congenital immunodeficiency disease, CIDD)和后天获得性免疫缺陷病(acquired immunodeficiency disease, AIDD). CIDD主要由免疫系统遗传基因异常或先天性免疫系统发育障碍所致, 而AIDD是由后天因素引起. CIDD患者可表现原发性B淋巴细胞缺陷、T淋巴细胞缺陷、单核-巨噬细胞功能缺陷、补体缺陷等. B淋巴细胞缺陷患者淋巴结内淋巴滤泡减少或缺失、淋巴细胞无生发中心、外周血中B淋巴细胞数目减少, 而T淋巴细胞数目正常, 血清中免疫球蛋白(Ig)水平降低或缺失. 由于Ig减少, 患者对化脓菌、肠道细菌、病毒及某些寄生虫的易感性增加. T淋巴细胞缺陷会影响到T淋巴细胞的发育、分化、成熟. 这样不但会引起T淋巴细胞功能异常, 还会间接导致体液免疫缺陷和单核-巨噬细胞功能缺陷. 补体缺陷包括固有成分、补体调节蛋白和补体受体的缺陷, 补体缺陷常直接影响吞噬细胞的吞噬功能、免疫复合物的清除和炎症反应等. 吞噬细胞缺陷包括吞噬细胞的数量减少和功能异常, 如吞噬细胞移动和/或黏附功能异常、吞噬细胞杀伤功能异常等. 临床表现肠道化脓菌或真菌的反复感染并造成肠黏膜屏障损伤. AIDD是继发于其他疾病或由其他因素所致的免疫缺陷. 如糖皮质激素是作用最强的天然免疫调节剂, 长期应用可抑制多种免疫细胞的功能, 使免疫机能下降引发肠道感染损伤肠黏膜屏障; 抗癌药物环磷酰胺的代谢产物能与DNA发生烷化, 对处于分裂阶段的T淋巴细胞和B淋巴细胞产生抑制, 使肠黏膜免疫功能受损; 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者, $CD4^+$ T淋巴细胞明显减少, 当外周血 $CD4^+$ T淋巴细胞数目降至 $50/\mu L$ 时, 患者免疫机能严重缺陷, 特异性免疫消失, 肠黏膜的细胞免疫和体液免疫将严重受损, 易引起肠黏膜屏障受损; 严重创伤、休克时肠道的免疫功能也会严重受损, 如失血性休克时, IEL和LPL中 $CD4^+$ T淋巴细胞明显减少; 严重创伤后吞噬细胞吞噬杀伤能力下降, 不但不能吞噬、杀灭病原微生物, 反而成为病原微生物的载体, 引起炎症的扩散, 甚至发生肠道细菌移位.

1.7 营养因素 肠黏膜上皮细胞70%的营养供应来自肠腔内营养物质的直接吸收^[30]. 如谷氨酰

胺(Glutamine, Gln)能直接为小肠黏膜上皮细胞提供营养; 长链脂肪酸为小肠黏膜上皮细胞提供能量; 短链脂肪酸在结肠内分解为乙酸、丙酸盐、丁酸盐后为结肠提供能量; 肠内营养素可引起多种胃肠道激素释放、刺激胃肠蠕动; 食物蛋白还能激活肠黏膜免疫系统, 通过细胞免疫和体液免疫维持肠道免疫平衡; 肠内营养物质对维持肠道内正常菌群屏障也有非常重要的作用. 如果肠道内长期缺乏营养物质, 如TPN时, 肠黏膜由于缺少食物和消化系激素刺激, 黏膜上皮更新修复能力下降. 营养物质缺乏, 特别是Gln的缺乏会使肠黏膜上皮细胞蛋白质合成发生障碍, 引起肠黏膜萎缩变薄, 肠绒毛变矮而稀疏, 上皮细胞之间的连接也变疏松, 肠黏膜上皮屏障受损, 其主要原因是Gln对胃肠黏膜上皮成分己糖胺及葡萄糖胺的生化合成有促进作用; Gln缺乏时肠黏膜杯状细胞黏液分泌减少, 使肠黏膜表面的黏液层变薄、黏液屏障受损; Gln缺乏还会引起肠黏膜免疫系统的细胞增生、分化、激活发生异常, 表现为GALT萎缩, PP中T淋巴细胞和B淋巴细胞数量减少, 固有层中 $CD4^+$ T淋巴细胞、 $CD8^+$ T淋巴细胞、浆细胞、APC等数量减少、活性降低, 肠黏膜免疫屏障功能的下降^[31]; Gln还能增加肠道热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的表达来减轻其他有害因素对肠黏膜的损伤^[32]; Gln是肠黏膜上皮细胞合成抗氧化剂谷胱甘肽重要的前身物质, 缺乏时谷胱甘肽合成减少, 肠黏膜上皮细胞抗ROS能力降低易引起损伤; Gln能减轻LPS和TNF对肠黏膜上皮细胞凋亡的影响, Gln缺乏时会引起肠上皮细胞凋亡加速. 另外, 在创伤、休克、感染、放化疗等病理情况下, 机体对营养物质的消耗明显增多, 特别是对Gln的消耗增多更明显. 由于机体的组织、细胞对Gln的利用远远超过生成, 如果没有外源性补充也可引起Gln相对不足而导致肠黏膜屏障受损.

2 结论

引起肠黏膜屏障损伤的原因种类繁多而且相当复杂, 引起肠黏膜屏障损伤的机制有些还不十分清楚, 如缺血-再灌注损伤、肠道正常菌群失调、免疫缺陷引起的损伤等都需要进一步研究、探讨. 随着研究的逐步深入, 肠黏膜屏障损伤的原因与机制会逐渐清楚, 为临床预防和治疗细菌移位、SIRS和MODS奠定基础.

■名词解释

中性粒细胞“呼吸爆发”: 指中性粒细胞吞噬病原微生物后, 在短时间内大量消耗氧的情况下, 产生对组织细胞具有损伤作用的 $\cdot O_2^-$ 、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 、HOCl的现象.

■同行评价

本文内容丰富, 参考文献引用合理, 对该领域的研究具有指导意义.

3 参考文献

- Liboni KC, Li N, Scumpia PO, Neu J. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through IkappaB/NF-kappaB in human fetal and adult intestinal epithelium. *J Nutr* 2005; 135: 245-251
- 马涛, 尤胜义. 淋巴细胞凋亡, 免疫抑制和脓毒症. 国外医学·外科学分册 2005; 32: 35-38
- 杨书良, 李兰梅, 陈育民. 肠黏膜屏障的构成与功能研究进展. 临床荟萃 2008; 23: 1809-1811
- Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520
- Barrett KE. New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 25-34
- Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery* 2002; 131: 241-244
- 黎介寿. 肠衰竭—概念: 营养支持与肠黏膜屏障维护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 65-67
- Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, Raza S, Hernandez JA, Vasek J. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 102-107
- Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats. *J Surg Res* 2000; 89: 26-30
- 杨武, 肖桦, 黄勇坤. 肠屏障功能障碍发生机制与诊断治疗. 实用儿科临床杂志 2007; 22: 1514-1515
- 李洋, 刘作金, 龚建平. 肝缺血—再灌注损伤对大鼠肠黏膜屏障功能及肠道菌群易位的影响. 中华器官移植杂志 2007; 28: 152
- Teke Z, Sacar M, Yenisey C, Atalay AO, Kavak T, Erdem E. Activated protein C attenuates intestinal mucosal injury after mesenteric ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2008; 149: 219-230
- 韩丽莎, 王芳, 胡海, 张坤. 肝缺血—再灌注损伤致多脏器损伤的实验研究. 内蒙古医学杂志 2007; 39: 156-158
- 王宏. 缺血—再灌注损伤对大鼠肠黏膜及运动功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 43-48
- Mitsuoka H, Schmid-Schonbein GW. Mechanisms for blockade of in vivo activator production in the ischemic intestine and multi-organ failure. *Shock* 2000; 14: 522-527
- 何维. 医学免疫学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 149
- 张嘉, 刘瑞林, 刘牧林. 肠道屏障功能损伤机制的研究进展. 蚌埠医学院学报 2005; 30: 277-279
- 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3131-3135
- Vallance BA, Dijkstra G, Qiu B, van der Waaij LA, van Goor H, Jansen PL, Mashimo H, Collins SM. Relative contributions of NOS isoforms during experimental colitis: endothelial-derived NOS maintains mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G865-G874
- 王嘉川. 内毒素血症在重症肝炎发病中的作用. 寄生虫与感染性疾病 2006; 4: 40-41
- 高金生, 时志民, 韩转叶, 李校天, 杨书良. 肝硬化肠黏膜屏障损伤患者血浆D-乳酸、二胺氧化酶及内毒素的变化. 临床荟萃 2009; 24: 219-221
- Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004; 9: 180-197
- Kanauchi O, Mitsuyama K, Araki Y, Andoh A. Modification of intestinal flora in the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 333-346
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633
- Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430
- 李兰娟. 感染与微生物学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 295-300
- Lewis K, Caldwell J, Phan V, Prescott D, Nazli A, Wang A, Soderholm JD, Perdue MH, Sherman PM, McKay DM. Decreased epithelial barrier function evoked by exposure to metabolic stress and nonpathogenic *E. coli* is enhanced by TNF-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G669-G678
- 白爱平. 炎症性肠病肠黏膜屏障损伤机制. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3187-3191
- 何新颖, 唐志鹏, 张亚丽. 肠上皮屏障与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3316-3320
- 喻文立. 谷氨酰胺的肠保护功能研究进展. 中国医药 2007; 2: 316
- De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33: 1125-1135
- Singleton KD, Wischmeyer PE. Oral glutamine enhances heat shock protein expression and improves survival following hyperthermia. *Shock* 2006; 25: 295-299

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail, 印刷版. 在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com/>在线提交未成功, 请通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxx.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d. 来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费, 文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬).(常务副总编辑: 张海宁 2009-05-28)