

# 非侵入性方法检测肠黏膜屏障功能的研究进展

周淑萍, 路又可, 汪芳裕

## ■背景资料

肠黏膜屏障是机体抵御肠腔内有害环境的第一道屏障, 对维持机体内环境的稳定具有重要作用。在疾病治疗的早期, 采取各种有效措施保护肠黏膜屏障功能, 有助于控制病情, 提高疗效。

周淑萍, 路又可, 汪芳裕, 南京大学医学院临床学院 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科 江苏省南京市 210002

周淑萍, 硕士, 医师, 主要从事消化系统疾病诊治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070289

作者贡献分布: 本文综述由周淑萍完成; 路又可与汪芳裕负责审校。

通讯作者: 汪芳裕, 教授, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科。

shupingzhou2010@yahoo.cn

收稿日期: 2012-02-13 修回日期: 2012-03-22

接受日期: 2012-04-25 在线出版日期: 2012-05-28

## New advances in non-invasive assessment of intestinal epithelial barrier function

Shu-Ping Zhou, You-Ke Lu, Fang-Yu Wang

Shu-Ping Zhou, You-Ke Lu, Fang-Yu Wang, Department of Gastroenterology & Hepatology, Clinical School of Medical College of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070289

Correspondence to: Fang-Yu Wang, Professor, Department of Gastroenterology & Hepatology, Clinical School of Medical College of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 305 Zhongshan East Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. shupingzhou2010@yahoo.cn

Received: 2012-02-13 Revised: 2012-03-22

Accepted: 2012-04-25 Published online: 2012-05-28

## Abstract

Abnormal intestinal permeability has been suggested to play an important role in many human diseases, including diabetes, inflammatory bowel disease, celiac disease, multiple sclerosis, food allergy and hypersensitivity, and irritable bowel syndrome. Emerging work in recent years has begun to provide evidence for an etiologic role of abnormal intestinal permeability in the pathogenesis of autoimmune disease. Insight into gut barrier integrity and function loss is important to improve our knowledge on disease etiology and pathophysiology and contributes to early detection and/or secondary prevention of disease. A variety of tests have been developed to assess intestinal epithelial cell damage, intestinal tight junction status and consequences of intestinal barrier integrity loss, i.e. increased intestinal

permeability. This review discusses currently available methods for evaluating human intestinal barrier function.

**Key Words:** Intestinal epithelial barrier; Intestinal permeability; Tight junction; Assessment

Zhou SP, Lu YK, Wang FY. New advances in non-invasive assessment of intestinal epithelial barrier function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(15): 1312-1317

## 摘要

异常的肠道通透性在人类多种疾病中起着非常重要的作用, 包括糖尿病、炎症性肠病、乳糜泻、多发性硬化、食物变态反应过敏症、肠易激综合征等。近年大量的研究发现: 一些自身免疫性疾病伴有肠道通透性增加, 这种现象发生在疾病之前, 被认为与疾病的发病机制相关。研究肠黏膜屏障的功能与结构, 可以提高我们对疾病的病因及病理生理认识, 并且对于早期检测疾病以及对疾病进行二级预防有重要意义。目前有多种试验方法评估肠黏膜上皮细胞受损、紧密连接功能以及肠黏膜屏障的完整性。本篇综述主要探讨目前评估肠黏膜屏障功能的检测方法。

**关键词:** 肠黏膜屏障; 肠道通透性; 紧密连接; 检测

周淑萍, 路又可, 汪芳裕. 非侵入性方法检测肠黏膜屏障功能的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(15): 1312-1317

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1312.asp>

## 0 引言

肠黏膜屏障是机体抵御肠腔内有害环境的第一道屏障, 对维持机体内环境的稳定具有重要作用, 包括减少病原体及其毒素侵袭黏膜与迅速修复肠道单层上皮损伤。肠黏膜屏障包括肠黏膜上皮、肠黏液、肠道菌群、分泌性免疫球蛋白、肠道相关淋巴组织、胆盐、激素和胃酸等。从机制上可将其归纳为3部分: (1)机械屏障, 即肠上皮; (2)生态屏障, 即正常肠道菌群; (3)免疫屏障, 即分泌性IgA、黏膜下和黏膜内各种免疫细胞。其中上皮屏障是肠黏膜屏障最重要的组

## ■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

表 1 评价肠道屏障完整性和肠道屏障功能受损的方法

检测指标	检测标本	目标胃肠道	评价功能
I-FABP	随机血液或尿液	空肠为主, 部分结肠	肠上皮细胞完整性
I-BABP	随机血液或尿液	回肠	肠上皮细胞完整性
L-FABP	随机血液或尿液	小肠	肠上皮细胞完整性
GST- $\alpha$	随机血液	肠道	肠上皮细胞完整性
Claudin 3	随机尿液	胃肠道	细胞间连接完整性
蔗糖	5 h尿液	胃	肠道屏障功能
乳果糖/甘露醇比率	5 h尿液	小肠	肠道屏障功能
三氯蔗糖	24 h尿液	大肠	肠道屏障功能
PEG	6 h尿液	小肠和大肠	肠道屏障功能
$^{51}\text{Cr}$ -EDTA	24 h尿液	小肠和大肠	肠道屏障功能
LAL检测	随机血液	小肠和大肠	肠道屏障功能
EndoCAb	随机血液	小肠和大肠	肠道屏障功能
D-乳酸	随机血液	结肠	肠道屏障功能

I-FABP: 肠型脂肪酸结合蛋白; I-BABP: 回肠胆汁酸结合蛋白; L-FABP: 肝型脂肪酸结合蛋白; GST: 谷胱甘肽S-转移酶; PEG: 聚乙二醇;  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA: 铬标记的EDTA; LAL: 鲎变形细胞溶解物; EndoCAb: 内毒素核心抗体。

成部分, 他是由肠黏膜上皮细胞层、上皮细胞刷状缘严密的脂质双分子层以及细胞侧缘一连串的细胞连接(紧密连接、黏附连接)构成的。其在阻止肠腔内的有害物质进入体内起到了关键作用, 可防止肠腔内致病性物质(细菌、有毒物质、食物抗原、致癌物质等)侵入, 使机体内环境保持相对稳定, 维持机体的正常生命活动<sup>[1-4]</sup>。

相邻上皮细胞间的连接方式有多种, 如紧密连接、缝隙连接、黏附连接以及桥粒等。其中细胞连接中最重要的是紧密连接, 紧密连接是构成肠道黏膜机械屏障上皮细胞的重要结构, 可防止肠道有害物质侵入肠黏膜组织, 在维持肠壁通透性中作用最大<sup>[5-8]</sup>。他是由脂质和蛋白构成的巨大复合物: 由occludin、claudin两种跨膜蛋白组成原纤维, 与细胞内的肌动蛋白链相互作用, 穿过细胞膜和邻近细胞的蛋白相互作用<sup>[9]</sup>。紧密连接由多种紧密连接蛋白组成, occludin蛋白是紧密连接中最早发现的结构蛋白, 研究显示, occludin蛋白的胞外环型结构及跨膜结构主要参与肠壁通透性的调节<sup>[10]</sup>。claudins是最重要的紧密连接蛋白, 其表达数量和分布结构的变化直接影响紧密连接的结构和功能<sup>[11,12]</sup>。最近研究发现, claudin蛋白可以根据物质的大小、电荷调节通透性<sup>[10]</sup>。紧密连接调节通路中最重要的是zonulin通路, 许多实验证实, zonulin的增加可致肠壁通透性增加<sup>[5,13]</sup>。细菌及毒素、细胞因子和炎症介质、其他因素如生冷食物和多脂饮食, 均可影响紧密连接及肠壁通透性<sup>[12,14,15]</sup>。

## ■ 研发前沿

肠黏膜屏障功能的检测方法众多, 但尚缺乏一种能够完全、早期准确判断肠道通透性的方法。需进一步研究寻找一种非侵入性的、灵敏的、特异的, 而且标本处理过程简单、测定快速、临床应用方便、经济的检测肠黏膜屏障功能的方法。

肠黏膜屏障功能的维持有赖于肠黏膜上皮细胞层的完整性以及上皮细胞间的紧密连接。在Yamada等<sup>[13]</sup>的研究中已经证实这一重要观点: 通过简单破坏黏膜屏障功能, 在易感宿主会诱发局部或者全身性炎症反应。在疾病治疗的早期, 采取各种有效措施保护肠黏膜屏障功能, 有助于控制病情, 提高疗效。早期对肠黏膜屏障功能进行检测并正确判断对早期有效治疗疾病有重要意义<sup>[16,17]</sup>。评价肠黏膜通透性的检测方法有多种<sup>[18,19]</sup>, 其可相应地评价肠黏膜损伤部位及功能(表1)。因此本文将对肠黏膜屏障功能的各种检测方法、其优劣性及临床应用价值作一综述。

## 1 肠黏膜屏障完整性受损的非侵入性检测方法

正常情况下(肠上皮无损伤时), 肠黏膜屏障只允许小分子水溶性物质通过, 大分子物质如细菌、毒素则不能通过, 肠道通透性增高意味着肠黏膜屏障功能受损。评估肠黏膜屏障完整性受损可以通过肠上皮细胞的受损或紧密连接的丢失来实现。

### 1.1 肠上皮细胞受损的标志物

1.1.1 脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins, FABP): FABP是细胞质内的一种水溶性蛋白, 主要在小肠和大肠的成熟肠上皮细胞中。他们的生物学功能主要是将肠上皮细胞顶膜上的脂肪酸转运到内质网进行合成脂肪。肠道内存在3种亚型的FABP, 分别是肠型(I-FABP)、肝脏型(L-FABP)以及回肠的胆汁酸结合蛋白(I-BABP)。据

## ■相关报道

人类多种疾病中包括糖尿病、炎症性肠病、乳糜泻、多发性硬化、食物变态反应过敏症、肠易激综合征等的发病和肠道通透性的增加明显相关。

报道<sup>[20-22]</sup>, I-FABP主要在空肠表达, 在结肠仅少量表达; I-BABP主要在回肠部位表达, 并且两者仅在肠道中表达, 而L-FABP同时在肝脏及肾脏表达。由于FABP是小分子的可溶性细胞质蛋白, 他们能够从受损的肠上皮细胞膜中释放进入全身, 并被快速清除(半衰期约11 min)。因此, FABP能够较敏感地通过ELISA方法在血清及尿液中检测。基础水平的FABP反映肠上皮细胞生理的转换率。已有多个研究报道采用FABP作为肠上皮细胞受损的标志物, 并且在肠道缺血性疾病、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和坏死性小肠结肠炎患者的血液及尿液中检测出FABP升高<sup>[23-26]</sup>; 肠系膜血栓及肠道血管手术导致的肠道缺血患者检测出FABP的水平更高<sup>[23,27,28]</sup>。因此, 急性肠道损伤时, 血清及尿液中FABP的水平可作为评价肠上皮细胞受损的指标。并且检测血清及尿液中的FABP水平是早期检测肠上皮细胞损伤的有效指标。由于FABP在胃肠道表达部位的不同, 检测特异亚型的FABP有望成为疾病定位的有用工具。

1.1.2 谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferases, GSTs): GSTs通过连接谷胱甘肽, 实现保护细胞、抗氧化、对毒素和外来复合物在细胞内进行解毒。GST家族由4个亚基组成, 分别是 $\alpha$ GST、 $\mu$ GST、 $\pi$ GST和 $\theta$ GST, 分别在不同的组织中表达。其中 $\mu$ GST、 $\pi$ GST和 $\theta$ GST可以在不同的器官中表达,  $\alpha$ GST主要在肝脏、肾脏和肠道中表达, 并被推荐为肠上皮细胞受损的标志之一。进行血液的 $\alpha$ GST检测有助于判断可疑的急性肠系膜缺血。McMonagle等<sup>[29]</sup>的研究发现心脏手术中夹闭主动脉, 随后出现肠道缺血, 并出现组织学的改变, 其血液中的 $\alpha$ GST亦相应的明显升高。需要说明的是, 血液或尿液中 $\alpha$ GST的升高能够提示肠道的损伤, 同时也可能是肝脏和肾脏损伤所致, 因为 $\alpha$ GST表达于上述器官的上皮细胞。因此, 仅仅在怀疑存在肠道损伤时进行 $\alpha$ GST检测可能才是有意义的。

1.2 细胞旁路屏障完整性受损的标志物-紧密连接蛋白 肠上皮细胞是通过细胞周围的紧密连接束连接在一起的。跨膜蛋白claudins在肠道屏障功能的完整性中起着主要的作用。这些claudins家族成员在正常的肠上皮细胞中大量存在。Zeissig等<sup>[30]</sup>的研究发现, Crohn病肠黏膜活检组织中屏障功能紊乱, 并伴有多个claudins蛋白如claudin-1, 3, 5, 7和8表达下调, 而起着孔道形成作用的claudin-2则上调。非侵入性地评价

claudins蛋白能够评估肠道上皮细胞旁屏障功能的完整性。由于具有分子量小、肠道内源性的大量表达和位于细胞旁等特性, claudin-3似乎非常适合作为早期检测肠道紧密连接完整性受损的候选标志物。最近的多项研究提示, 在失血性休克大鼠模型和IBD、坏死性小肠结肠炎以及外科大手术的患者中, 肠道紧密连接受损与尿液中的claudin-3水平密切相关<sup>[31-33]</sup>。因此, 尿液中的claudin-3可作为评估肠道紧密连接受损的非侵入性检测标志物。

由此可知, 检测尿液中的claudin-3水平对肠上皮细胞间屏障损伤的研究提供了可行性。并为早期诊断和随访肠道疾病患者、阐明肠道相关疾病的发病机制提供了新的方法。但是, 必须认清临床实际与实验研究的结果可能是不同的, 因为紧密连接不仅仅存在肠道中。应用其他紧密连接蛋白对肠道细胞旁通路的完整性进行非侵入性评价仍需更多的研究去证实。

1.3 肠道屏障受损的功能性评价 大量的研究报道肠道屏障受损的功能性评价方法。目前可用的方法主要是通过口服试剂直接检测肠上皮细胞旁的渗漏, 或间接检测肠道屏障功能受损后的物质, 如进入血液中的肠内容物。直接评价屏障功能受损是基于这样一种假说, 口服大分子探针不能通过肠道的细胞旁通路, 除非肠道屏障功能受损。在肠道屏障功能受损时, 探针通过肠黏膜屏障出现在血液中, 随后通过肾脏排泄到尿液中, 很容易在尿液中检测到。间接的评价屏障功能受损基于另外一个假说, 肠道渗漏的物质, 如内毒素、细菌性发酵产物, 在肠道屏障功能受损时转移到血液中, 检测血清中这些细菌的成分或产物可以反映肠道屏障功能的受损程度。

1.3.1 直接检测肠道屏障功能的方法: (1)糖吸收试验: 口服不同的糖分子探针能够通过受损的胃肠黏膜屏障入血, 随后经肾脏排泄到尿液中, 很容易在尿液中检测, 可作为评价肠黏膜屏障受损的指标<sup>[18]</sup>。蔗糖是检测胃、十二指肠通透性的有效指标, 在十二指肠远端蔗糖迅速地被蔗糖-异麦芽糖酶降解, 因此只能用来检测胃、十二指肠的通透性<sup>[34-36]</sup>。小肠通透性是用乳果糖/甘露醇的分级排泄比率来检测。由于小通道多聚集在绒毛顶端, 化合物通过这条通路的渗透速率形成了成熟小肠表面积粗略评价, 这在临床上已经得到确认。在那些存在成熟小肠表面积明显减少的疾病中(比如乳糜泻), 小分子探针甘

露醇的分级排泄明显减少, 同时大分子探针乳果糖的分级排泄增加, 结果乳果糖/甘露醇比率(L/M ratio)显著增加; 而在乳糜泻的治疗过程中则相反. 三氯蔗糖可以稳定地通过消化系, 在结肠停留24 h, 所以优先用于评价结肠通透性的特征<sup>[37,38]</sup>. 常用的检测方法包括比色法、酶学法、气相色谱法、高效液相色谱法<sup>[39,40]</sup>. 近来采用电化学高效液相色谱法, 有更高的灵敏度和特异性, 而且标本处理过程简单, 测定快速, 并可同时测定几种糖类, 临床应用较为方便. 但其检测费用较昂贵, 且不能用于禁食患者, 临床应用受到限制<sup>[41]</sup>; (2)聚乙二醇(PEG)探针: PEG分子量为400-4 000 Da, 大分子的PEG仅能够通过受损的肠黏膜屏障入血, 随后通过肾脏排泄到尿液中而检测到, 从而反映肠黏膜通透性的改变. 由于PEG没有生物学活性, 且不能被细菌降解, 因此24 h尿液中的含量能够提供Crohn病整个肠道以及肠道缺血再灌注损伤患者肠道通透性的研究<sup>[42,43]</sup>. 但由于PEG类兼有水溶性和一定的脂溶性, 在肠道吸收时, 易受渗透压浓度的影响, 静脉注射后, 回收率低, 因而临床实际应用意义不大; (3)核素探针法: 如以<sup>51</sup>Cr标记的乙二胺四乙酸(<sup>51</sup>Cr-EDTA)检测肠黏膜通透性. 该标记物的优点在于容易检测, 而且在结肠内不会被细菌分解, 因此可作为小肠和大肠通透性改变的研究, 已有研究证实IBD患者的<sup>51</sup>Cr-EDTA结直肠通透性升高<sup>[37]</sup>. 但其放射性对人体有一定损害, 这在很大程度上限制了其使用. 另外, 由于每次只能采用一种核素探针进行检测, 故其结果的准确性亦受到影响.

1.3.2 间接检测肠道屏障功能的方法: (1)鲎变形细胞溶解物(LAL)检测: 在健康状况下肠黏膜屏障能够阻止肠腔内的细菌移位, 但当肠黏膜屏障受损时肠道的细菌及其产物将进入血液, 因此检测血液中的细菌及其代谢产物能够进一步评价肠黏膜屏障的完整性<sup>[44]</sup>. 内毒素是G-细菌外膜的脂多糖, 它能够引起机体许多不良反应, 如发热、白细胞增多、血小板减少和凝血障碍. LAL是存在于鲎的阿米巴细胞中, 能够诱导血液凝集的因子, 进一步研究证实是G-细菌细胞壁中的脂多糖或称内毒素. LAL检测能够定量反映血浆内毒素的水平, 检测肠道细菌移位较血培养更为敏感, 且不受抗生素的影响, 检测迅速, 但此法只能间接推断肠道屏障功能的变化, 并且对设备与技术要求都很高, 故难以在临床推广; (2)内毒素核心抗体: 内毒素核心抗体(endotoxin core antibodies, EndoCAb)是针对内毒素活性成分LPS核心抗原的抗体, 在正常人血中少量存在. 研究表明手术患者EndoCAb水平的下降与患者术后内毒素感染减少有关<sup>[45]</sup>. 而且, 术前低水平的EndoCAb与腹主动脉瘤手术患者的不良预后密切相关<sup>[46,47]</sup>. EndoCAb的检测能够获得肠道内毒素移位的信息, 从而可以进一步评价肠道上皮细胞屏障功能的受损; (3)循环D-乳酸法: D-乳酸是细菌发酵的代谢产物, 肠道多种细菌均可产生, 但正常情况下很少被吸收, 并且哺乳动物不具备将其快速降解的酶系统. 肠黏膜受损、通透性增高时, 肠道中细菌产生的大量D-乳酸通过受损黏膜进入血液循环, 使血浆D-乳酸水平升高, 故检测血浆中D-乳酸水平可及时反映肠黏膜损害程度和通透性的变化<sup>[48,49]</sup>. 目前, D-乳酸的检测主要是酶法, 即利用D-乳酸脱氢酶将D-乳酸进行分解, 测定反应产物的吸光度来计算血D-乳酸含量. 循环D-乳酸可以作为临床检测肠黏膜通透性的较好指标, 而且标本采集方便, 具有较广阔的应用前景.

2 结论

评价肠黏膜通透性的检测方法有多种, 其可相应评价肠黏膜损伤的部位及功能. 针对不同的疾病、不同的病变部位选择相应的检测方法来评价肠黏膜屏障完整性及其功能将有利于早期诊断疾病、明确疾病病因、判断病情严重程度以及对疗效进行评价.

## 2 结论

3 参考文献

- 1 吴瑛, 汪芳裕, 魏娟, 朱东海. 甘露糖结合凝集素在鼠葡聚糖硫酸钠结肠炎发病中的机制研究. 医学研究生学报 2010; 23: 141-144
- 2 何新颖, 唐志鹏, 张亚利. 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
- 3 Madara JL. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; 137: 1273-1281
- 4 Barrett KE. New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 25-34
- 5 Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1213-C1228
- 6 Koval M. Claudins—key pieces in the tight junction puzzle. *Cell Commun Adhes* 2006; 13: 127-138
- 7 Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R, Moreno ML, Label M, Mauriño E, Fasano A, Meddings J, Bai JC. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 335-341
- 8 韦志坤, 程爱国. 肠黏膜细胞的紧密连接与肠壁通透性的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 394-399

## ■创新盘点

本文对肠黏膜屏障功能的各种检测方法、其优劣性及临床应用价值作了详细阐述.

## ■同行评价

本文对评估肠黏膜屏障功能的检测方法进行了综述,内容详实,临床应用价值较大。

- 9 Gupta IR, Ryan AK. Claudins: unlocking the code to tight junction function during embryogenesis and in disease. *Clin Genet* 2010; 77: 314-325
- 10 Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113 Pt 24: 4435-4440
- 11 施慧, 朱东海, 汪芳裕, 路又可. 紧密连接蛋白-8在实验性结肠炎中的表达及意义. *医学研究生学报* 2011; 24: 586-589
- 12 Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 55-70
- 13 Yamada T, Sartor RB, Marshall S, Specian RD, Grisham MB. Mucosal injury and inflammation in a model of chronic granulomatous colitis in rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 759-771
- 14 Polimeno L, Loiacono M, Pesetti B, Mallamaci R, Mastrodonato M, Azzarone A, Annoscia E, Gatti F, Amoroso A, Ventura MT. Anisakiasis, an underestimated infection: effect on intestinal permeability of Anisakis simplex-sensitized patients. *Foodborne Pathog Dis* 2010; 7: 809-814
- 15 Suzuki T, Hara H. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 19
- 16 王波, 宋怀宇, 杨建荣. 肠道屏障功能障碍的干预研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2251-2256
- 17 Melichar B, Zezulová M. The significance of altered gastrointestinal permeability in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 47-54
- 18 Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 61-69
- 19 Derikx JP, Luyer MD, Heineman E, Buurman WA. Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5272-5279
- 20 Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005; 352: 15-35
- 21 Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem* 2003; 36: 529-535
- 22 Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, van Bijnen AA, Damoiseaux JG, van Heurn LW, Heineman E, Buurman WA. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 727-733
- 23 Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 339-343
- 24 Derikx JP, Evennett NJ, Degraeuwe PL, Mulder TL, van Bijnen AA, van Heurn LW, Buurman WA, Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotizing enterocolitis. *Gut* 2007; 56: 1473-1475
- 25 Guthmann F, Borchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomäus S, Spener F. Plasma concentration of intestinal- and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy pre-term neonates. *Mol Cell Biochem* 2002; 239: 227-234
- 26 Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozyski HJ. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1453-1457
- 27 Holmes JH, Lieberman JM, Probert CB, Marks WH, Hill ME, Paull DL, Guyton SW, Sacchettini J, Hall RA. Elevated intestinal fatty acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: a preliminary analysis. *J Surg Res* 2001; 100: 192-196
- 28 Hanssen SJ, Derikx JP, Vermeulen Windsant IC, Heijmans JH, Koepfel TA, Schurink GW, Buurman WA, Jacobs MJ. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 117-125
- 29 McMonagle MP, Halpenny M, McCarthy A, Mortell A, Manning F, Kilty C, Mannion D, Wood AE, Corbally MT. Alpha glutathione S-transferase: a potential marker of ischemia-reperfusion injury of the intestine after cardiac surgery? *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1526-1531
- 30 Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 61-72
- 31 Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G, Willigers HM, Koenraads M, van Bijnen AA, Heineman E, Poeze M, Ambergen T, van Ooij A, van Rhijn LW, Buurman WA. New Insight in Loss of Gut Barrier during Major Non-Abdominal Surgery. *PLoS One* 2008; 3: e3954
- 32 Thuijls G, de Haan JJ, Derikx JP, Daissormont I, Hadfoune M, Heineman E, Buurman WA. Intestinal cytoskeleton degradation precedes tight junction loss following hemorrhagic shock. *Shock* 2009; 31: 164-169
- 33 Thuijls G, Derikx JP, de Haan JJ, Grootjans J, de Bruïne A, Masclee AA, Heineman E, Buurman WA. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e14-e19
- 34 Farhadi A, Keshavarzian A, Kwasny MJ, Shaikh M, Fogg L, Lau C, Fields JZ, Forsyth CB. Effects of aspirin on gastroduodenal permeability in alcoholics and controls. *Alcohol* 2010; 44: 447-456
- 35 Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL. Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1619-1626
- 36 Sjöstedt Zsigmond C, Hannestad U, Franzén L, Söderholm JD, Borch K. Atrophic gastritis is associated with increased sucrose permeability related to chronic inflammation. *Digestion* 2005; 72: 201-206
- 37 Anderson AD, Jain PK, Fleming S, Poon P, Mitchell CJ, MacFie J. Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans. *Acta Physiol Scand* 2004; 182: 171-177
- 38 Haas V, Büning C, Buhner S, von Heymann C, Valentini L, Lochs H. Clinical relevance of measuring colonic permeability. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 139-144
- 39 Melichar B, Hyspler R, Kalábová H, Dvorák J, Tichá A, Zádák Z. Gastroduodenal, intestinal and colonic permeability during anticancer therapy. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1193-1199



- 40 Corpeleijn WE, van Elburg RM, Kema IP, van Goudoever JB. Assessment of intestinal permeability in (premature) neonates by sugar absorption tests. *Methods Mol Biol* 2011; 763: 95-104
- 41 Kerckhoffs AP, Akkermans LM, de Smet MB, Besselink MG, Hietbrink F, Bartelink IH, Busschers WB, Samsom M, Renooij W. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 716-723
- 42 Solligård E, Juel IS, Spigset O, Romundstad P, Grønbech JE, Aadahl P. Gut luminal lactate measured by microdialysis mirrors permeability of the intestinal mucosa after ischemia. *Shock* 2008; 29: 245-251
- 43 Jenkins RT, Ramage JK, Jones DB, Collins SM, Goodacre RL, Hunt RH. Small bowel and colonic permeability to 51Cr-EDTA in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin Invest Med* 1988; 11: 151-155
- 44 Hurley JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 268-292
- 45 Mythen MG, Barclay GR, Purdy G, Hamilton-Davies C, Mackie IJ, Webb AR, Machin SJ. The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 999-1005
- 46 Bennett-Guerrero E, Panah MH, Barclay GR, Bodian CA, Winfree WJ, Andres LA, Reich DL, Mythen MG. Decreased endotoxin immunity is associated with greater mortality and/or prolonged hospitalization after surgery. *Anesthesiology* 2001; 94: 992-998
- 47 Braun JP, Buhner S, Kastrup M, Dietz E, Langer K, Dohmen PM, Lochs H, Spies C. Barrier function of the gut and multiple organ dysfunction after cardiac surgery. *J Int Med Res* 2007; 35: 72-83
- 48 Sun XQ, Fu XB, Zhang R, Lu Y, Deng Q, Jiang XG, Sheng ZY. Relationship between plasma D(-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 555-558
- 49 Assadian A, Assadian O, Senekowitsch C, Rotter R, Bahrani S, Fürst W, Jaksch W, Hagmüller GW, Hübl W. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 470-474

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.694

**本刊讯** 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布.《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)