

· 论著 ·

肠内免疫微生态营养对实验性坏死性胰腺炎猪的肝损害的影响

陈磊 邹晓平 王璐 朱振 田觅 顾超

【摘要】 目的 观察肠内免疫微生态营养 (EIN) 对实验性坏死性胰腺炎猪的肝损害的影响。**方法** 20 头普通江淮猪胰管注射 5% 牛磺胆酸钠 1 ml/kg 制备急性坏死性胰腺炎 (ANP) 模型, 造模后 24 h 有 2 头死亡, 18 头猪按随机数字分组法分为全肠外营养组 (TPN)、肠内要素营养组 (EEN) 和肠内免疫微生态营养组 (EIN), 分别进行相应的营养 8 d。于造模前, 造模后 24 h, 营养支持第 1、2、4、8 天检测外周血内毒素、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)。营养支持 8 d 后剖腹测定腹水量、肝脏丙二醛 (MDA) 含量及超氧化物歧化酶 (SOD) 活力、肝组织 TNF- α mRNA 和 IL-6 mRNA 的表达以及肝脏病理学改变, 进行病理评分。**结果** 造模后 24 h EIN 组外周血内毒素、AST、ALT、TNF- α 、IL-6 均较造模前明显增高 (P 均 < 0.01), 但与其他两组的差异无统计学意义。营养支持 8 d 后, EIN 组上述 5 项指标均明显低于 TPN 组和 EEN 组 (P 均 < 0.05)。营养 8 d 后, EIN 组的腹水量、肝脏 MDA 含量、TNF- α mRNA 表达、IL-6 mRNA 表达及肝脏病理学评分均明显低于 TPN 组和 EEN 组, 而肝脏 SOD 活力则明显高于 TPN 组和 EEN 组 (P 均 < 0.05)。**结论** 早期给予 EIN 能从多方面保护 ANP 引起的肝损害。

【关键词】 急性坏死性胰腺炎; 肠内营养; 肠外营养; 肝脏; 内毒素; 细胞因子

【中图分类号】 R576 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-635X(2011)05-0325-05

Effect of enteral ecoimmunonutrition on hepatic injury in swine with acute necrotizing pancreatitis

CHEN Lei*, ZOU Xiao-ping, WANG Lu, ZHU Zhen, TIAN Mi, GU Chao. * Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: CHEN Lei, E-mail: chenleidocor@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of enteral ecoimmunonutrition (EIN) on hepatic injury in swine with acute necrotizing pancreatitis (ANP). **Method** With 20 pigs, swine model of ANP was induced by injecting 5% sodium taurocholate into the pancreatic duct. 24 hours after the ANP models were established, 2 pig were dead, and the remaining 18 pigs were randomly divided into total parenteral nutrition (TPN) group ($n=6$), elemental enteral nutrition (EEN) group ($n=6$), and EIN group ($n=6$), and received nutrition support for 8 days. The level of plasma endotoxin and serum concentrations of AST, ALT, TNF- α , and IL-6 were measured at different time points (before model establishment, 24 hours after model establishment, and the 1, 2, 4, 8 days of nutrition support). All the pigs were sacrificed after the 8-day nutrition support, and ascites quantity, hepatic malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) were measured. The mRNA expression of TNF- α and IL-6 in hepatic tissue were detected by RT-PCR. Pathologic changes of the livers were analyzed. **Results** 24 hours after the ANP models were established, the plasma endotoxin, AST, ALT, TNF- α , IL-6 in EIN group were significantly higher than the levels before model establishment (all $P < 0.01$), but not significantly different from the other 2 groups. After 8 days of nutrition support, the above 5 indexes in EIN group were significantly lower than those in TPN group and EEN group (all $P < 0.05$). In addition, the ascites quantity, hepatic concentration of MDA, the expression of TNF- α and IL-6, and hepatic pathological score in EIN group were lower than those of TPN group and EEN group, while hepatic SOD activity was higher in EIN group than in the other 2 groups (all

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.05.011

作者单位: 225001 扬州, 江苏省苏北人民医院消化科 (陈磊、王璐、朱振); 210008 南京市鼓楼医院消化科 (邹晓平、田觅、顾超)

通信作者: 陈磊, E-mail: chenleidocor@sina.com

$P < 0.05$). **Conclusion** Early EIN could attenuate hepatic injury in ANP from various aspects.

【Key words】 Acute necrotizing pancreatitis; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Liver; Endotoxins; Cytokines

急性坏死性胰腺炎 (acute necrotizing pancreatitis, ANP) 是高危急腹症, 病情凶险, 并发症多, 病死率高达 40%^[1]。早期死亡原因为多器官功能衰竭, 肝脏是最常受累的器官之一, 肝损害不但可加重 ANP 病情, 而且直接影响其预后^[2]。近年研究表明, 炎性介质、内毒素血症、氧自由基、胰腺炎相关性腹水等是 ANP 引起肝损害的可能因素^[3-5], 由于 ANP 致肝损害的机制复杂, 目前尚无一种能防治其引起肝损害的确切方法。

有研究已证实, 加入谷氨酰胺 (glutamine, Gln)、精氨酸 (arginine, Arg) 及益生菌的肠内免疫微生态营养 (enteral ecoimmunonutrition, EIN) 能防止 ANP 引起的肠道屏障功能障碍, 维持体内的促炎抗炎反应平衡^[6-7]。本实验拟通过观察不同营养方式对 ANP 引起的肝损害的影响, 探讨 EIN 减轻肝损害的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型的制备及分组

20 头普通江淮猪 (南京鼓楼医院动物实验中心提供, 批号 2006-0033), 体重 20 ~ 25 kg。参照文献 [8] 制备 ANP 模型。造模 24 h 内有 2 头猪死亡。造模 24 h 后将剩余的猪按随机数字分组法平均分为 3 组 ($n = 6$): 全肠外营养组 (total parenteral nutrition, TPN)、肠内要素营养组 (elemental enteral nutrition, EEN) 和 EIN 组。各组每天补液 100 ml/kg, 总热量 104.6 kJ · kg⁻¹ · d⁻¹, 氮 0.3 g · kg⁻¹ · d⁻¹, 糖脂提供热量比为 1:1, 非蛋白质热量:含氮量为 140 kJ:1 g。TPN 组以 8.5% 乐凡命、20% 英脱利匹特 (美国华瑞制药有限公司) 和 10% 葡萄糖为基本成分。EEN 组以百普力 (荷兰 Nutricia 公司) 为主要能量来源, 第 1 天用 Flocare 肠内营养泵 (荷兰 Nutricia 公司) 泵入 250 ml 百普力, 第 2 天泵入 500 ml, 共 8 d, 热量、氮量不足由 PN 补充。EIN 组在百普力中加入 L-Gln 0.4 g · kg⁻¹ · d⁻¹、L-Arg (美国 Sigma 公司) 0.25 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 和三联活菌制剂 (双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及类肠球菌, 上海信谊制药厂) 10⁹ CFU/d。各组按体重计算所提供热量、氮量和总输液量, 基本相等。

1.2 检测指标

1.2.1 外周血谷草转氨酶、谷丙转氨酶、内毒素、肿瘤坏死因子-α、白介素-6 测定

造模前, 造模后 24 h, 营养后第 1、2、4、8 天采静脉血离心后 (3000 × g, 15 min) 取血浆测定谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, AST)、谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, ALT) (HITACHI-7600 自动生化分析仪, 日本日立公司), 应用终点显色法定量检测外周血内毒素 (显色基质鲎试剂盒, 厦门市鲎试剂实验厂有限公司), 应用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血浆中的肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) (ELISA 试剂盒, 美国 RapidBio Lab 公司)。

1.2.2 胰腺炎相关性腹水测定

实验结束后处死动物, 剖腹, 用干纱布吸取腹水, 以干湿纱布重量差计为腹水量。

1.2.3 肝组织丙二醛含量及超氧化物歧化酶活力测定

取肝脏左外叶制成 10% 组织匀浆, 4℃、3000 × g 离心 10 min 后取上清液用考马斯亮蓝法测定组织中的蛋白含量, 用硫代巴比妥酸法测定肝组织中的丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 用黄嘌呤氧化酶法测定肝脏中的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活力 (南京建成生物工程研究所)。

1.2.4 肝组织 TNF-α mRNA、IL-6 mRNA 表达的检测

取肝组织 100 mg, 采用 Trizol 一步法提取细胞总 RNA, 采用 RT-PCR 技术测定 TNF-α mRNA、IL-6 mRNA 的表达, 用 Primer Premier 4.1 软件设计目的基因及内参照 β-action 的引物 (上海鼎安生物科技有限公司合成)。TNF-α (415 bp): 上游引物 5'-AGC-CCACGTAGCAAACCACCA-3', 下游引物 5'-ACAC-CCATTCCCTTCACAGAGGAAT-3'; IL-6 (260 bp): 上游引物 5'-TCAATGAGGACTTGCCTG-3', 下游引物 5'-GATGAGTTGTCAGTCTGC-3'; β-action (542 bp): 上游引物 5'-AACGACCCCTTCATTGAC-3', 下游引物 5'-TCCACGACA TACTCAGCAC-3'。反应条件: 94℃ 变性 10 min 再进行循环扩增, 每个循环由变性 94℃ 20 s、退火 62℃ 15 s、延伸 72℃ 20 s 组成, 共 35 个循环。将 PCR 产物在琼脂糖凝胶中电泳, 溴化乙锭染色, 用 Doc Gel 2000 凝胶成像分析系统 (美国

Bio-Rad 公司) 紫外光成像并图形分析, 测出各条带光密度值, 结果以 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 和 $\beta\text{-actin}$ 各条带光密度比值表示。

1.2.5 病理学检查

在肝右叶取肝组织, 甲醛固定并石蜡包埋, 切片层厚 $0.5\ \mu\text{m}$, HE 染色, 由病理科医生采用单盲法在光镜下观察肝脏组织形态学改变, 根据肝细胞坏死、出血、空泡变性、静脉淤血、肝窦扩张、炎性细胞浸润这 6 项评分, 每项 0~3 分, 总分最高 18 分。每张切片观察 10 个视野, 取均值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 14.0 统计软件包进行分析, 结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 计量资料用方差分析和 q 检验, 相关性分析用 Pearson 相关检验和 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物死亡、腹水量、肝脏病理学改变

造模 24 h 至实验结束, TPN 组和 EEN 组各死亡 1 头猪, EIN 组无死亡, 各组死亡率差异无统计学意义 ($P = 0.643$)。解剖见胰腺不同程度出血坏死, 肠系膜出现钙化点, 肠壁水肿, 腹腔见血性腹水。EIN 组腹水量为 $(123.4 \pm 32.4)\ \text{g}$, 明显少于 EEN 组 $[(382.4 \pm 45.6)\ \text{g}, P = 0.011]$ 和 TPN 组 $[(621.5 \pm 121.7)\ \text{g}, P = 0.001]$ 。TPN 组肝组织光镜下可见明显空泡变性, 点、片状坏死, 炎性细胞浸润, 肝窦增宽及静脉淤血, 评分 (13.2 ± 2.4) 分; EEN 组病变程度较 TPN 轻, 评分 (7.5 ± 1.6) 分 ($P = 0.027$); EIN 组仅见肝细胞变性及少量炎症细胞浸润, 评分 (4.1 ± 0.6) 分, 轻于 EEN 组 ($P =$

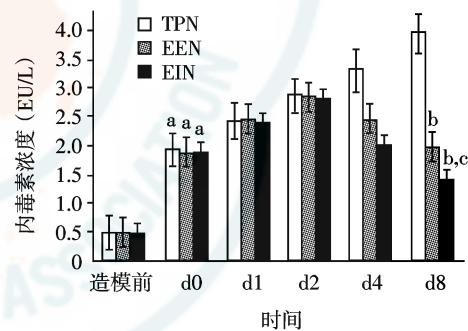
0.031) 和 TPN 组 ($P = 0.018$) (图 1)。

2.2 血浆内毒素、AST、ALT、 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 浓度变化

造模后 3 组的血浆内毒素水平显著升高 ($P = 0.006$ 、 0.005 、 0.007), 营养支持 2 d 内 3 组变化基本一致, 此后 TPN 组继续缓慢增加, 而 EEN 组和 EIN 组自营养支持 4 d 开始下降, 且 EIN 组比 EEN 组下降更明显 ($P = 0.033$, 图 2)。

AST、ALT 造模前均在正常范围, 其后变化趋势与内毒素基本一致, EIN 组 AST、ALT 水平明显低于 EEN 组和 TPN 组 (AST: $P = 0.021$ 和 0.004 ; ALT: $P = 0.025$ 和 0.003 ; 图 3)。

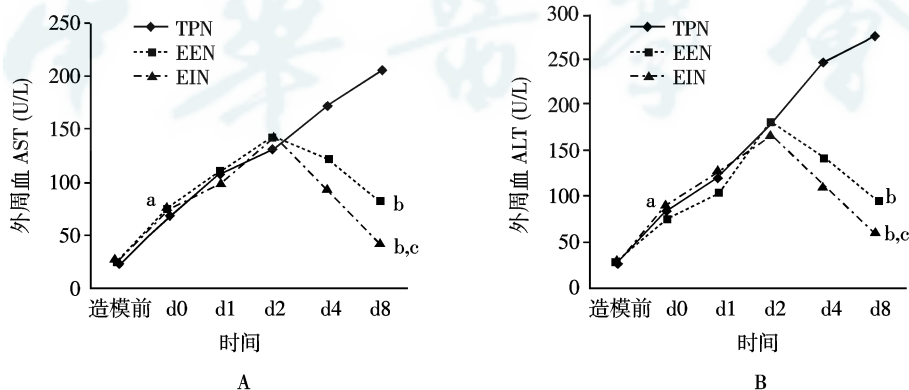
造模后 24 h 各组细胞因子水平均明显升高 (P 均 $= 0.000$), 至营养后 4 d, $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 浓度均呈下降趋势, 但到 8 d 时 TPN 组的细胞因子浓度再次升高, 而 EEN 组、EIN 组则继续下降, 其中 EIN 组下降更为明显 ($P = 0.015$, 表 1)。



注: d0: 造模后 24 h; d1、d2、d4、d8: 营养支持第 1、2、4、8 天; 与造模前比较, $^a P < 0.01$; 与 TPN 组比较, $^b P < 0.05$; 与 EEN 组比较, $^c P < 0.05$

图 2 外周血内毒素浓度的变化

Fig 2 Changes in levels of serum endotoxin



注: AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; 与造模前比较, $^a P < 0.01$; 与 TPN 组比较, $^b P < 0.05$; 与 EEN 组比较, $^c P < 0.05$

图 3 外周血 AST (A) 和 ALT (B) 浓度变化

Fig 3 Changes in levels of serum AST and ALT

表 1 TPN 组、EEN 组和 EIN 组外周血 TNF- α 、IL-6 浓度变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)Table 1 Changes in levels of serum TNF- α 、IL-6 in TPN group, EEN group, and EIN group (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	指标	造模前	造模后 24 h	d 1	d 2	d 4	d 8
TPN ($n=5$)	TNF- α	14.23 $\pm$ 3.00	476.45 $\pm$ 150.53 ^a	633.76 $\pm$ 171.10	243.36 $\pm$ 97.45	132.72 $\pm$ 30.05	303.42 $\pm$ 134.35
EEN ($n=5$)		14.41 $\pm$ 2.94	493.38 $\pm$ 118.59 ^a	662.58 $\pm$ 138.15	254.47 $\pm$ 83.73	144.89 $\pm$ 40.27	68.77 $\pm$ 16.23 ^b
EIN ($n=6$)		14.19 $\pm$ 2.72	461.59 $\pm$ 128.25 ^a	608.89 $\pm$ 152.62	240.72 $\pm$ 76.35	126.46 $\pm$ 37.34	30.11 $\pm$ 9.12 ^{b,c}
TPN ($n=5$)	IL-6	19.27 $\pm$ 2.94	342.17 $\pm$ 34.45 ^a	276.31 $\pm$ 28.12	204.25 $\pm$ 38.44	157.19 $\pm$ 25.65	321.15 $\pm$ 31.41
EEN ($n=5$)		18.92 $\pm$ 2.97	320.54 $\pm$ 52.76 ^a	283.19 $\pm$ 36.30	214.11 $\pm$ 26.30	159.37 $\pm$ 18.56	71.45 $\pm$ 13.20 ^b
EIN ($n=6$)		19.66 $\pm$ 3.39	354.26 $\pm$ 34.63 ^a	260.53 $\pm$ 34.01	195.23 $\pm$ 37.07	146.32 $\pm$ 18.30	36.42 $\pm$ 7.24 ^{b,c}

注:与造模前比较,^a $P < 0.01$;与 TPN 组比较,^b $P < 0.05$;与 EEN 组比较,^c $P < 0.05$

2.3 肝组织 MDA 含量、SOD 活力及 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 表达

TPN 组肝脏 MDA 含量明显高于 EEN 组和 EIN 组 ($P=0.041$ 和 0.022),且 EIN 组 MDA 含量低于 EEN 组 ($P=0.023$)。EIN 组肝组织 SOD 活力高于 EEN 组和 TPN 组 ($P=0.034$ 和 0.018 ,表 2)。

EIN 组 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 的表达均明显低于 EEN 组和 TPN 组 (TNF- α mRNA: $P=0.036$ 和 0.015 ; IL-6 mRNA: $P=0.033$ 和 0.009),其中 TPN 组的表达最高 ($P=0.23$,表 2)。营养 8 d 后各组内毒素浓度和肝脏 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 表达水平存在正相关 ($r=0.71$, $P=0.008$; $r=0.85$, $P=0.003$)。

3 讨论

ANP 引起肝损害的发生率及损害程度与胰腺炎程度呈正相关,且肝损害延长 ANP 的病程,但其具体的发病机制仍不清楚。目前国内外研究认为可能与肠源性内毒素血症的“二次打击”、过量释放炎症介质导致的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、氧自由基引起的脂质过氧化反应及胰腺炎相关性腹水等因素有关^[3-5]。在 ANP 发展中,这些因素相互交叉协同造成了对肝脏的损害,而临床中常用的保肝药无法同时干预这些致病因素。本实验通过建立 ANP 猪的肝损害模型,观察 EIN 对 ANP 肝损害的保护作用,并探讨其可能的作用机制。

在本实验中,造模前各组肝功能 AST、ALT 均

在正常范围。ANP 诱导后 24 h,各组 AST、ALT 均明显升高,EEN 组、EIN 组在营养第 2 天达高峰后即下降,且 EIN 下降更明显,而 TPN 组则持续升高。ANP 肝损害发生率 100%,与文献报道基本一致^[9]。同时肝脏病理提示 EIN 组的肝细胞空泡变性、坏死、炎症细胞浸润程度最轻,而且各组的死亡率差异无统计学意义,说明对 ANP 早期实施 EIN 是安全的,有利于肝功能恢复,改善 ANP 引起的肝损害。

ANP 由于长期禁食,肠道营养缺乏、微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放、肠黏膜细胞凋亡等^[10]致肠道屏障功能受损,肠道通透性明显增加,细菌及内毒素移位,随门脉血流及淋巴管进入肝脏,与肝脏 Kupffer 细胞表面跨膜受体 TLR4、TLR2 等结合,激活 NF- κ B,引起炎症介质及细胞因子大量释放,造成 SIRS 及肝脏损害,并进一步加重肠道屏障功能障碍,形成恶性循环。在本研究中,ANP 诱导后各组即出现外周血内毒素水平升高,但营养支持第 4 天 EEN 组及 EIN 组开始下降,EIN 组下降更明显,而 TPN 组则持续性升高,且 AST、ALT 与外周血内毒素变化趋势基本一致。同时,营养 8 d 后 EIN 组的肝 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 表达水平明显低于 EEN 组及 TPN 组。营养 8 d 后各组内毒素浓度和 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 水平存在正相关,说明 ANP 引起的肠道屏障功能障碍是导致肝损害的重要因素之一。肠内 EIN 可以避免长期静脉营养引起的肠黏膜萎缩,刺激胃肠激素释放,起到

表 2 肝组织 MDA 含量、SOD 活力及 TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 MDA concentration, SOD activity, and the expression of TNF- α and IL-6 in liver tissue ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/mg-prot)	SOD (U/mg-prot)	TNF- α mRNA	IL-6 mRNA
TPN ($n=5$)	0.78 $\pm$ 0.14	197.54 $\pm$ 42.11	0.82 $\pm$ 0.07	0.94 $\pm$ 0.16
EEN ($n=5$)	0.56 $\pm$ 0.08 ^a	265.42 $\pm$ 32.17 ^a	0.59 $\pm$ 0.04 ^a	0.64 $\pm$ 0.09 ^a
EIN ($n=6$)	0.39 $\pm$ 0.06 ^{a,b}	356.04 $\pm$ 63.25 ^{a,b}	0.30 $\pm$ 0.05 ^{a,b}	0.35 $\pm$ 0.06 ^{a,b}

注:MDA:丙二醛;SOD:超氧化物歧化酶;与 TPN 组比较,^a $P < 0.05$;与 EEN 组比较,^b $P < 0.05$

营养肠黏膜的作用。EIN 中的 Gln、Arg 是肠黏膜上皮细胞的主要能源物质,能下调上皮细胞凋亡;Arg 是 NO 的前体物质,可扩张肠道血管,改善肠道缺血状态,降低肠黏膜通透性^[11];而三联活菌制剂能恢复肠道微生态平衡,修复肠道菌膜屏障,同时益生菌及其代谢产物能保护肠黏膜紧密连接蛋白,促进肠上皮对营养素的应用,缩短细胞倍增时间,促进肠黏膜增生及修复。由此可见 EIN 可通过保护肠道屏障功能减轻 ANP 引起的肝损害。

最近研究已证实,氧自由基在 ANP 发病及导致肝损害中起着重要作用^[12-13]。在 ANP 时,TNF- α 、内毒素等可激活 Kupffer 细胞及中性粒细胞产生呼吸爆发,释放大量的氧自由基,通过肝细胞脂质过氧化反应及肝脏微循环障碍引起肝细胞损害。在本研究中,肝损害最明显的 TPN 组肝组织 MDA 含量明显高于 EEN 及 EIN 组,而肝损害最轻的 EIN 组 SOD 活力最高,这是因为 EIN 中的 Gln 可有效提高血浆中还原性谷胱甘肽浓度,并和 Arg 协同改善肠道血供,减少氧自由基的产生,减轻其对肝脏的损害,而益生菌亦通过减轻内毒素血症减少氧自由基生成。同时,营养 8 d 后 EIN 组的腹水量明显少于 EEN 组及 TPN 组。Murr 等^[2]通过实验证明胰腺炎相关性腹水可不依赖于肝脏 Kupffer 细胞产生的细胞因子,诱导肝脏损害和肝细胞凋亡。而 EIN 中的 Gln 和 Arg 能改善肠黏膜上皮细胞功能,增加肠道对水分的吸收,减少液体在第三间隙的丢失,从而减少胰腺炎相关腹水量^[14],减轻其对肝脏的损害。

综上,肠内 EIN 可通过保护肠道屏障功能,减轻肠源性内毒素血症及 SIRS,减少氧自由基产生及胰腺炎相关腹水量等多方面作用,减轻 ANP 所致肝损害。因此早期应用肠内 EIN 可作为 ANP 治疗中的重要环节,但目前对 Arg 的应用^[15]、益生菌的选择^[16]及营养时机等仍有争议,尚需进一步研究。

(本文图 1 见插图第 1 页)

参 考 文 献

- [1] Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis [J]. Br J Surg, 2003, 90(4):407-420.
- [2] Lee BJ, Kim CD, Jung SW, et al. Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis [J]. Korean J Gastroenterol, 2008, 51(1):25-33.
- [3] Murr MM, Yang J, Fier A, et al. Pancreatitis-associated ascitic fluid induces hepatocyte death independent of local cytokines [J]. J Surg Res, 2002, 106(2):308-313.
- [4] Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2003, 26(2):122-129.
- [5] Park BK, Chung JB, Lee JH, et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(10):2266-2269.
- [6] 陈磊, 邹晓平, 田觅, 等. 肠内免疫微生态营养对重症急性胰腺炎模型猪肠道屏障功能的影响 [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(3):163-166.
- [7] 陈磊, 邹晓平, 田觅, 等. 肠内免疫微生态营养对急性坏死性胰腺炎全身炎症反应影响的研究 [J]. 中华胰腺病杂志, 2008, 8(2):115-118.
- [8] 屠伟峰, 黎介寿, 朱维铭, 等. 谷氨酰胺对猪急性重症胰腺炎后肠源性细菌/内毒素易位的影响 [J]. 肠外与肠内营养, 1999, 6(1):29-32.
- [9] Kylänpää L, Mentula P, Kempainen E, et al. Severe acute pancreatitis as a systemic disease--can multiorgan failure be predicted and prevented [J]? Duodecim, 2006, 122(5):563-569.
- [10] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1):26-35.
- [11] De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine [J]. Crit Care Med, 2005, 33(5):1125-1135.
- [12] Shi C, Andersson R, Zhao X, et al. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction [J]. Pancreatology, 2005, 5(4-5):492-500.
- [13] Batcioglu K, Gul M, Uyumlu AB, et al. Liver lipid peroxidation and antioxidant capacity in cerulein-induced acute pancreatitis [J]. Braz J Med Biol Res, 2009, 42(9):776-782.
- [14] Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen AJ, et al. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier [J]. Int J Colorectal Dis, 1999, 14(3):143-149.
- [15] Minin EA, Buchwalow IB, Wellner M, et al. L-Arginine-NO-cGMP signaling following acute liver injury in the rat [J]. Exp Toxicol Pathol, 2005, 57(2):161-171.
- [16] Xing HC, Li LJ, Xu KJ, et al. Protective role of supplement with foreign Bifidobacterium and Lactobacillus in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(4):647-656.

(收稿日期: 2010-08-27)