

多器官功能障碍综合征时肠淋巴细胞再循环的变化

杨辉 唐承薇

【摘要】目的 观察大鼠肠缺血-再灌注致多器官功能障碍综合征(MODS)后肠淋巴细胞归巢的改变,从肠黏膜免疫角度探讨肠淋巴细胞归巢在 MODS 中的作用。**方法** 采用随机分组方法,用夹闭肠系膜动脉根部 45 min、再灌注 6 h 制备大鼠 MODS 模型。MODS 1 组大鼠($n=10$)于再灌注第 5 h 从肠系膜淋巴管插管引流肠淋巴液 1 h,检测淋巴细胞数及 T、B 细胞比例,同时取肠、肝、肺、肾组织进行病理组织学观察;对照 1 组($n=6$)大鼠仅单纯施行肠淋巴液引流。MODS 2 组大鼠($n=6$)于再灌注第 3 h 从肠系膜淋巴管插管引流肠淋巴液 2 h,肠淋巴细胞在体外经 ^{51}Cr 标记后,于第 6 h 回输入大鼠的体内,1 h 后取上述各组织或器官以检测 ^{51}Cr -淋巴细胞在体内的分布;对照 2 组单纯施行肠淋巴液引流及淋巴细胞标记后回输。**结果** 肠缺血-再灌注致 MODS 时,MODS 组大鼠由肠黏膜迁移至血循环肠淋巴细胞总数 $[(0.28 \pm 0.15) \times 10^7/\text{h}]$ 较对照组 $[(2.69 \pm 0.61) \times 10^7/\text{h}]$ 显著降低;而归巢至肠黏膜的肠淋巴细胞增加,派伊尔(Peyer)淋巴结及小肠内所分布的 ^{51}Cr -淋巴细胞量分别占总 ^{51}Cr 细胞量为 $(5.04 \pm 1.23)\%$ 和 $(3.23 \pm 1.69)\%$,显著高于对照组 $(2.69 \pm 2.19)\%$ 和 $(1.11 \pm 0.75)\%$, P 均 <0.05 ,并伴随肠淋巴内毒素含量及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度显著增加及重要器官或组织功能损害。**结论** 肠淋巴细胞归巢增加是 MODS 发病机制的一个重要方面。

【关键词】 多器官功能障碍综合征; 缺血-再灌注; 肠; 淋巴组织; 肠相关; 淋巴细胞归巢
中图分类号: R364.5; R365 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)06-0333-05

Changes of intestinal mucosal lymphocyte homing in rats with multiple organ dysfunction syndrome YANG Hui*, TANG Cheng-wei. * Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

【Abstract】Objective To observe the changes of intestinal mucosal lymphocyte homing in rats with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and study the role of intestinal mucosal lymphocyte play in MODS. **Methods** A rat model of MODS was reproduced by occluding the superior mesenteric artery for 45 minutes followed by reperfusion for 6 hours. From the fifth hour after reperfusion, intestinal lymph of rats (MODS group 1, $n=10$) was collected for 1 hour. Intestinal lymph was also collected from rats of control group 1 ($n=6$). The population of lymphocytes and the percentage of T and B cells were measured in both groups. From the third hour after reperfusion, intestinal lymph of rats (MODS group 2, $n=6$) was collected for 2 hours. Then, intestinal lymphocytes were labeled with ^{51}Cr and were infused into blood circulation again at the sixth hour of reperfusion. Various organs were taken out 1 hour later for measurement of ^{51}Cr -lymphocytes distribution in organs by γ -counter. Intestinal lymph of control rats (group 2, $n=6$) was collected. Labeled lymphocytes were also infused into blood circulation of rats again. **Results** The number of lymphocytes from intestinal mucosa migrated into blood circulation was decreased, the counts were $(0.28 \pm 0.15) \times 10^7/\text{h}$ and $(2.69 \pm 0.61) \times 10^7/\text{h}$ respectively, while ^{51}Cr -intestinal lymphocytes homed to intestinal mucosa were increased in MODS induced by intestine ischemia/reperfusion. At the same time, the levels of endotoxin and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in intestinal lymph were also elevated. **Conclusion** Increased homing of intestinal mucosal lymphocyte is involved in MODS of rats.

【Key words】 multiple organ dysfunction syndrome; intestinal ischemia/reperfusion; gut-associated lymphoid tissue; lymphocyte homing

CLC number: R364.5; R365 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)06-0333-05

目前,多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是严重创伤、感染、休克及外科大手术后的并发症,发病率高,病情发展急剧,病死率很高。MODS 的防治至今仍是医学界

面临的难题。

肠道是集营养、代谢、内分泌、免疫和屏障功能为一体的多功能器官,而且被认为是 MODS 的启动器官。已有许多研究证实,在严重创伤和感染早期,肠缺血-再灌注损伤造成肠黏膜屏障功能破坏,肠道菌群微生态平衡和黏膜免疫系统功能失调,大量的炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等产生,引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170875)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院消化内科

作者简介:杨辉(1973-),男(汉族),四川省绵竹县人,医学博士,研究方向为胃肠多肽与消化道免疫。

通讯作者:唐承薇(Email:cwtang@medmail.com.cn)。

SIRS), 细胞因子和炎症介质都会引起血管内皮细胞损伤和多形核白细胞(PMN)与内皮细胞黏附的连锁反应, 导致器官微循环障碍和实质细胞损伤, 最终发展为 MODS^[1]。

肠淋巴细胞归巢是重要的肠黏膜免疫活动之一, 它参与肠黏膜急、慢性炎症的发生, 使肠黏膜有效地行使免疫监视和免疫清除功能, 并与机体免疫系统沟通^[2,3]。近年来, 许多研究表明, 肠黏膜免疫在 MODS 发生发展中起着重要作用。我们课题组曾观察到, MODS 时肠黏膜肥大细胞活性明显增加^[4], 但作为肠黏膜免疫的另一重要部分——肠淋巴细胞归巢在 MODS 中的作用却不清楚。本研究拟通过观察肠缺血-再灌注致大鼠 MODS 的肠淋巴细胞在肠黏膜归巢的变化, 从肠黏膜免疫角度探讨肠淋巴细胞归巢在 MODS 中的作用。

1 材料和方法

1.1 大鼠 MODS 模型的建立: 采用肠缺血-再灌注方法制作大鼠 MODS 模型^[5,6]。雄性 Wistar 大鼠, 体质量 250~300 g, 重庆医科大学实验动物中心提供。实验前 12 h 禁食, 自由喂水。术前从股静脉输入生理盐水(0.3 ml/h), 剖开大鼠腹腔, 用微型无创动脉夹夹住大鼠肠系膜动脉根部 45 min, 松夹后再灌注 6 h。

1.2 实验分组: 实验大鼠随机分组。①MODS1 组($n=10$): 再灌注第 5 h 从肠系膜淋巴管插管引流淋巴液 1 h; 再灌注第 6 h 抽取动、静脉血; 同时取各组织或器官(肠、肝、肺、肾)。②对照 1 组($n=6$): 正常大鼠, 单纯施行肠淋巴液引流。③MODS2 组($n=6$): 再灌注第 3 h 从肠系膜淋巴管插管引流淋巴液 2 h ($n=6$), 淋巴细胞在体外经⁵¹Cr(英国 Amersham Pharmacia 公司)标记后, 于第 6 h 回输入体内, 1 h 后活杀取各组织或器官。④对照 2 组($n=6$): 正常大鼠, 单纯施行肠淋巴液引流及淋巴细胞标记回输。

1.3 实验方法:

1.3.1 大鼠肠淋巴液引流和淋巴细胞计数^[7]: 用异戊巴比妥(质量分数为 2.5%, 100 mg/kg)腹腔注射, 麻醉大鼠。用微电脑输液泵(德国 B. Braun 公司)经大鼠股静脉输入生理盐水(0.3 ml/h), 剖开大鼠腹腔, 经肠系膜淋巴管插管(外径 0.1 cm, 长 6 cm)引流肠淋巴液。收集的肠淋巴液用质量分数为 0.2% 的苔盼兰染色进行活细胞计数, 倒置显微镜下计数细胞。

1.3.2 血浆及肠淋巴液中内毒素含量测定: 无菌条件下抽取大鼠静脉血或引流肠淋巴液, 用鲎试剂盒

(上海伊华临床医学科技公司)测定内毒素含量。

1.3.3 血清及肠淋巴液中 TNF- α 浓度检测: 取血清或肠淋巴液, 用大鼠 TNF- α 酶联免疫吸附试剂盒(ELISA, 美国 Lifekey 生物医学科技公司), 按操作要求测定 TNF- α 浓度。

1.3.4 血浆 D-乳酸浓度测定^[8]: 取血浆 1 ml, 加入 0.2 ml 的过氯乙酸, 3 200 r/min 离心 10 min。取悬液 1.4 ml, 加入 KOH 0.12 ml, 3 200 r/min 离心 10 min; 取悬液, 即中性无蛋白血浆(neutralized-protein-free plasm, NPFP)。取 2.43 mmol/L 的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-甘氨酸联胺(NAD⁺-glycine-hydrazine)溶液 3.3 ml 和 1.1 ml 的 NPFP, 加入试管混匀, 再将其分入 4 只小杯, 每只 1.0 ml; 取 0.05 ml D-乳酸脱氢酶加入其中 2 只小杯中, 试剂空白管加入 0.05 ml 蒸馏水; 25 °C 反应 90 min, 紫外分光光度计 340 nm 处测定吸光度。

1.3.5 重要脏器功能观察: 肠缺血-再灌注第 6 h, 取大鼠下腔静脉血检测丙氨酸转氨酶(ALT)和肌酐(SCr); 取大鼠腹主动脉血进行血气分析。

1.3.6 光镜观察: 肠缺血-再灌注第 6 h, 取小肠(距回肠末段 4 cm)、肝、肺、肾, 用体积分数为 10% 的甲醛磷酸盐溶液固定, 4 °C 过夜, 标本经体积分数为 95% 的乙醇脱水后石蜡包埋, 切片(厚度 4 μ m), 苏木素-伊红(HE)染色, 光镜下观察组织病理变化。

1.3.7 肠淋巴细胞亚型测定: 肠淋巴细胞亚型采用羊抗大鼠 CD3 或 CD22 试剂盒(武汉博士德公司提供)测定。

1.3.8 肠淋巴细胞归巢至肠相关淋巴组织的观察方法^[9]: 用含体积分数为 20% 胎牛血清的 RPMI-1640 将肠淋巴细胞悬浮成 1×10^4 个/L。每毫升悬液加入 740 kBq (20 μ Ci) Na₂[⁵¹Cr]O₄, 37 °C 水浴 1 h, 500 g 离心 5 min, 再加入含有 100% 胎牛血清 5 ml 及 17% Nycodenz (美国 Sigma 公司)溶液 3 ml 的试管中, 1 200 g 离心 10 min, 从 Nycodenz 和胎牛血清界面间收集⁵¹Cr-肠淋巴细胞。

用 $(5 \sim 10) \times 10^6$ 个⁵¹Cr 标记细胞悬浮在 0.4 ml 的 RPMI-1640 上, 缓慢从股静脉注入大鼠体内, 1 h 后心脏穿刺取血 1.0 ml, 剖开腹腔, 取派伊尔淋巴结(Peyer 结, PP)、肠系膜淋巴结(MLN)、小肠、大肠、脾、肝、肺、胃和肾。 γ 计数器(TDC-601 日本 Aloka 公司)测定各标本⁵¹Cr-肠淋巴细胞量。

$$\begin{aligned} {}^{51}\text{Cr 细胞量} &= \frac{\text{器官所含标记淋巴细胞量}}{\text{进入体内总标记淋巴细胞量}} \% \\ &= \frac{\text{器官同位素量} - \text{本底}}{0.85 \times (\text{标记细胞同位素量} - \text{本底})} \% \end{aligned}$$

式中: * 为 1 h 后标记细胞放射性活度在大鼠体内的恢复率为 0.80~0.90, 取中间值 0.85⁽¹⁶⁾。

1.4 统计学处理: 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各组间比较采用双侧 *t* 检验, 差异显著性水平设为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 MODS 大鼠重要脏器功能改变: MODS1 组大鼠血浆 D-乳酸、ALT 和 Cr 浓度显著升高, 动脉氧分压(PaO₂)显著降低; 与对照 1 组比较, 血浆 D-乳酸浓度增加 158%, 肝 ALT 增加 289%, 肾 Cr 增加 77%, 肺 PaO₂ 降低 24%。提示 MODS 大鼠肠、肝、肾、肺功能严重受损。见表 1。

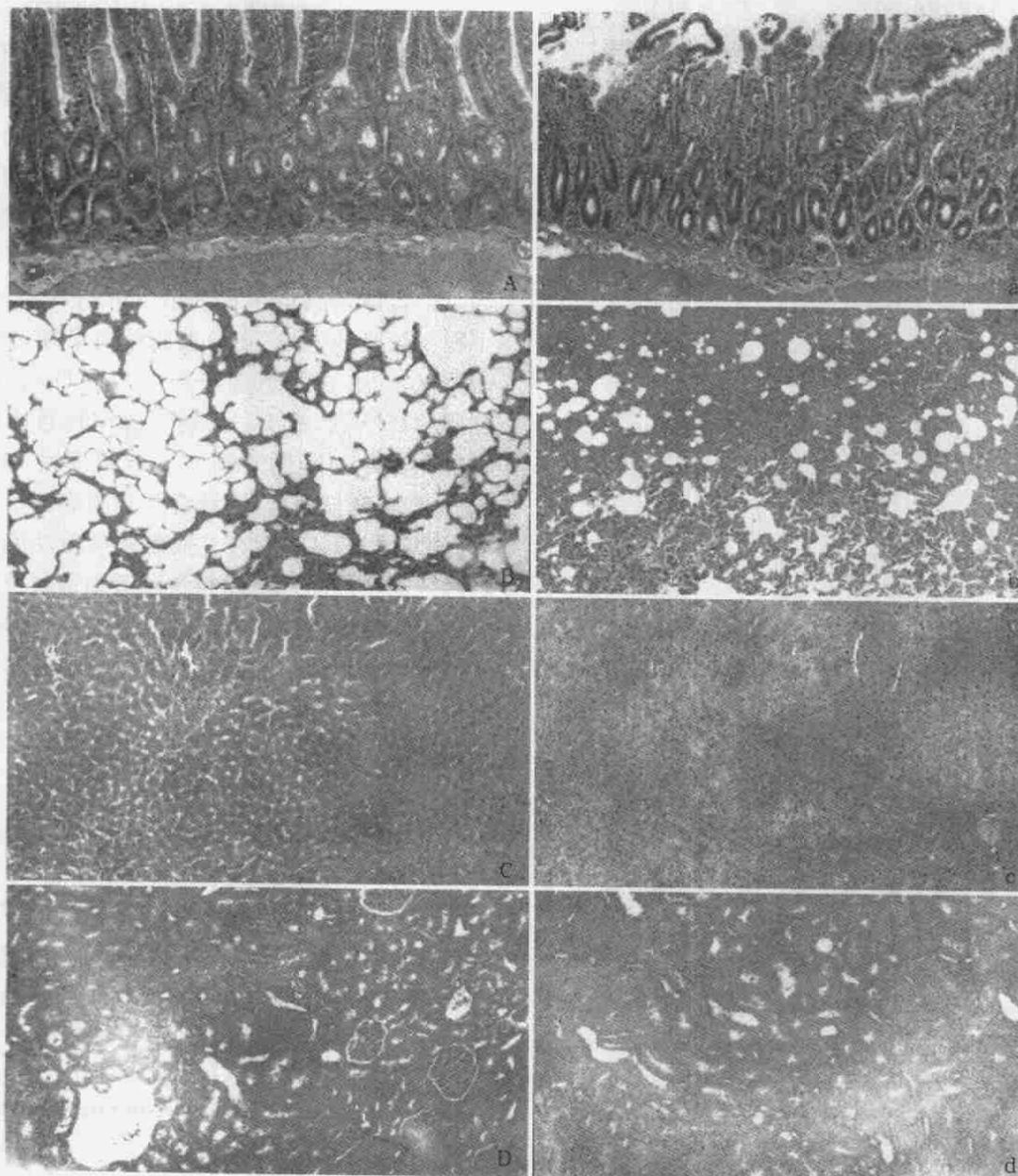
表 1 MODS 大鼠各脏器功能变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of the function of each essential organs in rats with MODS($\bar{x} \pm s$)

组别	D-乳酸(mg/L)	ALT(U/L)	PaO ₂ (mm Hg)	Cr(μmol/L)
对照 1 组	4.37±0.91	67±15	111.95±5.56	48.67±13.43
MODS1 组	11.28±1.10*	262±107*	84.17±12.56*	86.56±29.02*

注: 与对照 1 组比较; * $P < 0.05$

2.2 MODS 大鼠重要脏器组织学改变: 与对照 1 组比较, MODS 大鼠的小肠绒毛部分脱落, 水肿明显, 大量炎症细胞浸润; 肝实质细胞空泡化, 肝小叶结构不清, 汇管区大量炎症细胞浸润; 肾小管上皮细胞脱落, 出现管型; 肺泡间隔增厚, 大量炎症细胞浸润。(见图 1)。



注: A、B、C、D 为对照组; a、b、c、d 为 MODS 组; A、a 为肠, B、b 为肺, C、c 为肝, D、d 为肾

图 1 MODS 时各器官组织学的改变(HE, ×100)

Figure 1 Histological alteration of the essential organs in MODS(HE, ×100)

2.3 MODS 大鼠肠淋巴液和血浆中内毒素含量及 TNF-α 浓度变化:MODS1 组大鼠血浆及肠淋巴液内毒素含量较对照均 1 组显著增加。对照 1 组肠淋巴液中内毒素含量为血浆的 62.3%,MODS 大鼠肠淋巴液中内毒素含量占血浆的比例下降至 23%。MODS1 组大鼠血浆及肠淋巴液中 TNF-α 浓度均显著增加,肠淋巴液中 TNF-α 的含量为血清的 38%。见表 2。

表 2 MODS 大鼠肠淋巴液和血浆中内毒素及 TNF-α 含量($\bar{x} \pm s$)

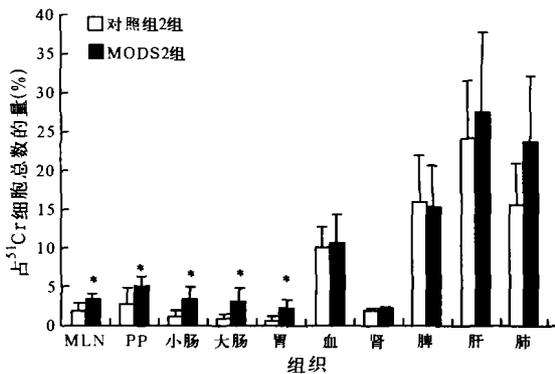
Table 2 Concentration of endotoxin and TNF-α in both intestine lymph and blood in rats with MODS($\bar{x} \pm s$)

组别	内毒素含量(kEU/L)		TNF-α 浓度(ng/L)	
	肠淋巴液	血浆	肠淋巴液	血浆
对照 1 组	0.043±0.022	0.069±0.051	0.00±0.00	0.00±0.00
MODS1 组	0.110±0.028*	0.470±0.157*	28.75±10.46*	74.93±14.77*

注:与对照 1 组比较;*P<0.05

2.4 肠淋巴量、细胞数量及其亚型的变化:MODS1 组大鼠单位时间肠淋巴细胞总数减少,较对照 1 组降低 89%,这种现象由肠淋巴量(较对照 1 组下降 72%)和单位体积细胞数减少(较对照 1 组下降 61%)共同造成;而细胞数量减少则由 T 细胞比例下降引起。见表 3。

2.5 肠淋巴细胞在肠黏膜归巢变化:MODS2 组大鼠肠淋巴细胞归巢至肠相关淋巴组织数量占⁵¹Cr 标记细胞总数的 8.27%;而对照 2 组相应组织或器官的⁵¹Cr 标记细胞百分比仅为 3.80%。见图 2。



注:与对照 2 组比较;*P<0.05;n=6

图 2 肠淋巴细胞在 MODS 大鼠体内分布

Figure 2 Distribution of intestinal lymphocytes in vivo in rat

表 3 MODS 大鼠肠淋巴量、细胞数及亚型比例的改变($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes of intestine lymph, the number of cells and percentage of subsets of lymphocytes in rats with MODS($\bar{x} \pm s$)

组别	肠淋巴量(ml/h)	细胞数($\times 10^{10}/L$)	细胞数($\times 10^7/h$)	T 细胞比例(%)	B 细胞比例(%)
对照 1 组	0.90±0.12	3.00±0.42	2.69±0.61	73.80±3.96	24.20±4.02
MODS1 组	0.25±0.09*	1.16±0.63*	0.28±0.15*	57.40±3.21*	28.20±3.03

注:与对照 1 组比较;*P<0.05

3 讨论

MODS 是多因素诱发的临床综合征,MODS 模型的致伤因素主要包括各种休克、再灌注损伤、创伤感染等,发病机制不同,各有特点^[11-13]。肠缺血-再灌注致 MODS 模型,符合临床危重疾病致 MODS 的基本诱因;体现了胃肠道作为 MODS 启动器官的重要作用;具备 SIRS 的基本表现;有两个以上的器官或系统功能障碍;发病率和病死率高,是一种较为常用的 MODS 模型。本实验中观察到肠缺血 45 min 再灌注 6 h 后,大鼠小肠、肝、肾、肺等重要脏器的功能和组织形态学等方面都发生了明显变化,即血浆的 D-乳酸浓度、ALT、Cr 水平均增高,PaO₂ 降低;各器官或组织出现病理形态学损害的表现,表明大鼠 MODS 模型制备成功。从全身炎症反应的角度,肠道在 MODS 的发病中不仅仅是被损伤的靶器官,更是在应激状态下机体内环境稳定和全身炎症反应的策源地和重要的调节者。故肠道被视为 MODS 发病的启动器官。血浆 D-乳酸浓度反映了急性肠缺血-再灌注时早期肠黏膜屏障功能的损害^[14]。一般认为,D-乳酸是肠道多种细菌发酵的产物,正常状态下很少被吸收入血,在急性肠缺血早期,血浆 D-乳酸浓度增加,由肠道细菌产生大量 D-乳酸穿过肠黏膜屏障所致,故 D-乳酸可视作肠通透性增加的指标。本实验中,肠缺血 45 min 再灌注 6 h 后,血浆 D-乳酸浓度显著增高,结合肠黏膜病理形态学的改变,证实了 MODS 时存在肠黏膜屏障功能受损。肠黏膜屏障功能受损可以导致肠道细菌移位和肠源性内毒素血症的发生。本实验中观察到,肠缺血-再灌注致 MODS 时,肠淋巴液和血循环中内毒素含量迅速增加,肠淋巴来源的内毒素是血循环内毒素的重要途径之一,内毒素通过肠淋巴循环参与了 MODS 的发生。

一般认为,在多种应激因素打击下,机体肠黏膜屏障破坏,引起细菌移位和内毒素血症,进而发展为 MODS。但肠黏膜屏障如何在应激因素作用下受到破坏,其中的机制并不清楚。本实验中观察到,肠缺血-再灌注后,由肠黏膜迁移至血循环的淋巴细胞数量减少,这是由肠淋巴量和单位体积淋巴细胞数共

同(主要是 T 细胞)降低所致。这一现象也在不干扰大鼠肠系膜血循环的腹部手术中观察到^[15]。因此,手术应激、肠缺血-再灌注均可通过降低肠淋巴液量、单位容积内淋巴细胞数量而减少大鼠肠淋巴细胞向系统免疫的沟通。肠淋巴循环被认为是细菌移位的主要途径,机体在手术应激、肠缺血-再灌注后减慢肠淋巴向体循环的回流速度,可被视为一种保护机制,既限制了细菌经淋巴循环移位,又有利于淋巴细胞在肠黏膜发挥免疫清除作用,也减少对系统免疫的干扰。

⁵¹Cr-肠淋巴细胞因其表面具有归巢受体,它们能与组织或器官内的高内皮静脉上的相应配体结合,从而使肠淋巴细胞具有在各组织或器官定居的能力^[10,16],因此,⁵¹Cr-肠淋巴细胞进入血循环后,借助于细胞表面的黏附分子的靶向作用,主要分布到各组织或器官。本实验中观察到,肠缺血-再灌注后,⁵¹Cr-肠淋巴细胞迁移至肠黏膜的肠淋巴细胞数量增加。由于肠缺血-再灌注后机体在减慢肠淋巴向体循环的回流速度的同时又增加了系统免疫的淋巴细胞向肠黏膜免疫系统归巢,故肠黏膜淋巴细胞总量明显上升。

值得注意的是,这一现象同血浆及肠淋巴内毒素、TNF- α 升高一致,并与肠黏膜组织及各重要器官或组织损害的严重程度一致。TNF- α 是 MODS 时致多器官损伤的核心因子^[17]。研究表明,严重创伤、感染后,体内活化的单核-巨噬细胞系统可诱生、释放 TNF- α 等多种炎症介质,此外,CD4⁺T 淋巴细胞也能产生 TNF- α ^[18]。肠缺血-再灌注导致肠黏膜淋巴细胞总量明显上升,使肠淋巴来源的 TNF- α 有可能成为体循环 TNF- α 增加的重要原因之一。

这些结果使我们提出假设,在肠缺血-再灌注后,通过神经、内分泌调节,肠黏膜淋巴细胞总量在短时间内增加过多,肠黏膜炎症反应过度,肠黏膜屏障由此受损,引起细菌移位、内毒素血症和大量炎症介质释放,进而发展为 MODS。如果在肠缺血-再灌注后,肠黏膜屏障受损前,恰当调整肠淋巴细胞循环,减少肠黏膜淋巴细胞总量,则有可能预防或治疗 MODS。

参考文献:

- 1 Walter L, Biffl M D, Ernest E, *et al.* Role of gut in multiple organ failure. In: William C S, eds. Textbook of critical care [M]. Berlin: Harcourt Acia, 2001. 1627 - 1638.
- 2 Mcghee J R, Lamm M E, Strober W. Mucosal immune responses

- (an over view). In: Ogra P L, Lamm M E, Bienenstock J, eds. Mucosal immunology [M]. 2nd edition. San Diego: Academic Press, 1999. 485 - 546.
- 3 Zimmerman E, 陈元方. 胃肠肽类激素与胃肠道黏膜免疫学. 见: 陈元方, Yamada T, 主编. 胃肠肽类激素基础和临床 [M]. 第 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 570 - 596.
- 4 唐承薇, 蓝程. 多器官功能衰竭时肠黏膜肥大细胞活性的变化研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 7 - 10.
- 5 Wada K, Montalto M C, Stahl G L. Inhibition of complement C5 reduces local and remote organ injury after intestinal ischemia/reperfusion in the rat [J]. Gastroenterology, 2001, 120: 126 - 133.
- 6 赵钢, 徐惠芳, 江伟. 磷脂酶 A₂ 抑制剂对肠缺血-再灌注致多器官功能损伤的保护作用 [J]. 中华麻醉杂志, 1996, 16: 444 - 446.
- 7 Bollman J L, Caim J C, Grindlay J H. Techniques for collection of lymph from liver, small intestine or thoracic duct of the rat [J]. J Lab Clin Med, 1948, 33: 1349 - 1352.
- 8 Brandt R B, Siegel S A, Waters M G, *et al.* Spectrophotometric assay for D-(-)-lactate in plasma [J]. Analytical Biochemistry, 1980, 102: 39 - 46.
- 9 Hamann A. Lymphocyte migration in vivo; the mouse model, immunology methods manual, the comprehensive sourcebook of techniques. In: Ogra P L, Lamm M E, Bienenstock J, *et al.* eds. Mucosal immunology [M]. 2nd edition; San Diego. Academic Press, 1997. 1334 - 1515.
- 10 Tsuzuki Y, Miura S, Suematsu M. $\alpha 4$ integrins plays a critical role in early stages of T lymphocyte migration in Peyer's patches of rats [J]. Internat Immunol, 1996, 8: 287 - 295.
- 11 Jansen M J, Hendriks T, Verhofstad A A, *et al.* Gradual development of organ damage in the murine zymosan - induced multiple organ dysfunction syndrome [J]. Shock, 1997, 8: 261 - 267.
- 12 Hu Sen, Sheng Zhiyong, Zhou Baotong, *et al.* Study on delay two - phase multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin Med J, 1998, 111: 101 - 108.
- 13 Chaudry I H. Rat and mouse models of hypovolemic - traumatic shock. In: Schlag G, Redl H, eds. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure [M]. 1st edition. Germany: Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 1993. 371 - 378.
- 14 姚咏明, 盛志勇, 吴叶. 大鼠急性肠缺血后血浆 D-乳酸的变化及其与肠黏膜损害的关系 [J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1998, 7: 266 - 269.
- 15 杨辉, 唐承薇. 肠血管活性多肽或生长抑素抑制大鼠肠 CD4⁺ 淋巴细胞归巢 [J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22: 182 - 185.
- 16 Imhof B A, Dunon D. Leukocyte migration and adhesion [J]. Adv Immunol, 1995, 58: 345 - 416.
- 17 Kollias G, Douni E, Kassious G, *et al.* On the role of tumor necrosis factor and receptors in models of multiple organ failure, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease [J]. Immunol Rev, 1999, 169: 175 - 194.
- 18 van Roon J A, Glaudemans K A, Bijlsma J W, *et al.* Interleukin 7 stimulates tumor necrosis factor alpha and Th1 cytokine production in joints of patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62: 113 - 119.

(收稿日期: 2004 - 04 - 12)

(本文编辑: 李银平)