

多器官功能障碍综合征的肠保护治疗进展

陈新河, 肖奇明

(湖北医药学院附属太和医院肾内科, 湖北 十堰 442000)

多器官功能障碍综合征 (MODS) 是指机体遭受严重感染、创伤、大手术、休克、重症急性胰腺炎 (SAP) 等损害 24 h 后, 同时或顺序出现 2 个或者 2 个以上器官功能不全, 并达到各器官功能障碍的诊断标准 (于 24 h 内出现者应视为复苏失败)^[1]; 临床上大多数 MODS 患者最初均有全身炎症反应综合征 (SIRS), 且 SIRS 持续时间越长, 程度越重, MODS 的发生率越高, MODS 是 SIRS 发展的严重阶段, 是危重症患者死亡的最主要原因。

肠道除具有重要的消化和排泄功能外, 也有大量的共生病原微生物和内毒素, 同时存在数量巨大、功能复杂的内分泌细胞, 其体液交换作用对于机体保持内环境稳定十分关键, 同时肠道也可产生大量的肠源性炎症介质, 肠道是重要的神经-内分泌-免疫系统调节枢纽, 决定了其在 SIRS/MODS 中的关键作用, 鉴于其功能影响的全身性, 有人将其称之为外科应激的中心器官^[2]。目前研究一致认为: 肠道是 MODS 的启动器官, 也是 MODS 的靶器官^[3-4], 积极进行肠保护治疗, 对于 MODS 的早期防治及改善预后具有极为重要的意义, 现将肠保护治疗相关研究综述如下。

1 早期肠道容量复苏

机体在严重应激时内脏血流灌注首先减少, 肠等腹腔器官灌注下降最显著, 灌注恢复后内脏因微循环障碍而处于持续低灌注状态, 肠道因功能复杂, 能量需求旺盛, 但自身储能较少, 缺血/再灌注 (I/R) 极易导致黏膜损伤, 肠道机械及免疫屏障破坏, 肠道持续低灌注可启动 SIRS^[4], 并在此基础上继发肠道损伤, 形成恶性循环, 最终因炎症风暴可引发 MODS。因此, 充分恢复肠道血流灌注, 防止肠道持续低灌注, 可从源头防止炎症过度启动。

容量复苏是重症患者抢救处理的常规措施, 但是常规的充分循环容量复苏后, 肠道仍处于低灌注状态, 其主要原因为肠道微循环障碍, 包括局部乳酸中毒、一氧化氮 (NO) 的作用或血管内皮受体对调节物质存在受体后功能障碍而产生血管抵抗等^[5-6]。精氨酸血管加压素 (AVP) 可减少 NO 合成, 灭活 K^+ -ATP 酶通道, 激动内脏 V_{1a} 受体, 增加内脏血流和肾小球滤过, 消除肠道微循环障碍时去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的抵抗, 对 MODS 促进肠道复苏有利, 可用于去甲肾上腺素治疗无效的脓毒性休克^[7-8]。山莨菪碱 (654-2)、阿托品、多巴胺及多巴酚丁胺、去甲肾上腺素等其他药物以及血管活性药物也可应用, 但存在导致内脏隐匿缺血的可能, 可加重器官损伤, 增加远期病死率。血乳酸浓度或肠道黏膜 pH 值 (pHi) 可以反映肠道微循环状况, 是较好的监测指

标^[9]; 在监测肠道微循环基础上应用血管活性药较为适宜。

2 肠道缺血预处理

1986 年 Murry 等提出了预处理的概念。动物实验发现, 心脏经历多次短暂缺血后, 紧接着出现一个较长时程的心肌缺血, 不仅没有累积性损伤, 心肌反而对随后较长时间缺血产生更大的耐受力, 这一现象称为缺血预处理的保护作用。近年来, 缺血预处理对脑、肾、肝 I/R 损伤的保护作用已有大量报道, 其保护机制与内源性细胞保护物质、膜受体信号传导及细胞代谢因素等有关。有研究表明, 肠道亚低温缺血预处理可通过增加肠组织自身抗氧化能力、抑制脂质过氧化、上调 Bcl-2 基因和蛋白表达, 下调 Bax 基因和蛋白表达, 抑制肠组织细胞凋亡, 以对抗肠 I/R 损伤^[10], 对无法控制的失血性休克大鼠模型采用延迟复苏策略可增加其存活率, 但临床上由于肠道缺血的不可预期性及预处理的不可控制性, 肠道缺血预处理还仅限于理论和实验探讨, 尚未有临床应用报道。

3 维护肠道免疫屏障

肠道免疫屏障包括非特异性免疫屏障和特异性免疫屏障。非特异性免疫屏障包括黏液屏障、黏膜屏障和生物屏障。黏液屏障可润滑肠道及阻挡细菌的定植; 黏膜上皮细胞快速不断更新保持了肠黏膜完整, 有效抵抗了病原微生物的入侵。生物屏障是肠道内多种微生物构成的一个动态平衡系统, 可防止有害菌群定植和细菌移位, 提供肠道自身营养, 维持机体肠道正常免疫状态。分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 和肠黏膜相关淋巴组织 (GALT) 是主要的特异性免疫屏障。

sIgA 为肠道特异免疫屏障的体液免疫部分, 主要由肠黏膜中浆细胞分泌, 可阻止黏膜与病原体的接触, 防止细菌黏附于肠道黏膜^[7], 可在肠道内或者上皮细胞泡状间隙内阻止或干扰微生物与黏附介导蛋白接触, 阻止病原体入侵^[11], 尤其对革兰阴性 (G^-) 杆菌具有特殊的亲和力, 可以阻止其黏附于肠上皮细胞, 是防止细菌移位的重要环节, 能直接中和肠道毒素、酶和病毒, sIgA 是肠道黏膜表面的第一道重要免疫防线。

GALT 为肠道特异免疫屏障的细胞免疫部分, 包括固有层淋巴细胞、上皮间淋巴细胞 (IEL)、Peyer 淋巴结、肠系膜淋巴小结及肠上皮细胞等, 黏膜固有层中 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ T 细胞的比例与其在周围器官比例相似, 这些细胞对抗原刺激增殖能力弱, 但却具备了强大的细胞因子分泌能力, 如 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 (IL-4 和 IL-5) 等, 肠黏膜细胞免疫系统可以准确区分食物抗原和病原抗原, 是独具特性的免疫网, 在接触外来抗原后可引起炎症反应或诱导免疫耐受, 肠道屏障功能的研究为治疗某些疾病如溃疡性结肠炎等提供了新的思路^[11]。

3.1 促进肠黏膜更新:肠道功能复杂,且黏膜上皮细胞处于持续不断更新状态,自身代谢需求很旺盛,但其能量储备稀少,且能量代谢与肠内容物密切相关,小肠营养的 50% 和结肠营养的 80% 来自肠内容物;肠内激素如表皮生长因子、生长激素、促胃泌素、胰高血糖素等及肠道血流状况均可显著影响肠道营养。另外,肠道能量代谢的特殊性在于谷氨酰胺,谷氨酰胺主要由横纹肌释放,是免疫系统细胞、小肠及大肠黏膜的主要能源物质,且具有免疫激活作用,可促进 sIgA 生成及提高淋巴细胞、吞噬细胞的功能,对维持肠道黏膜屏障功能极其重要。危重情况下,能量代谢失衡及高分解代谢,导致体内谷氨酰胺耗竭,小肠上皮细胞失去能量供应,迅速萎缩,肠屏障功能丧失,导致细菌移位引发炎症反应,MODS 时补充谷氨酰胺可促进大鼠肠黏膜屏障修复^[12],显著减少酵母多糖 A 所致大鼠毒血症的发生及死亡率^[13]。应用具有同化作用的激素如生长激素(GH)、胰岛素生长因子(IGF)、胰岛素生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)的研究较多,认为其可促进蛋白合成,有利于肠黏膜更新,降低肠壁通透性,减少细菌移位。但也有研究表明, GH 可以增加患者远期病死率,现已不推荐常规应用^[14]。

3.2 维护肠道微生态平衡:粪便固有细菌成分占 30%,肠道内定植有数量巨大的多种微生物及其产物,包括内毒素,正常情况下肠道内菌群之间相互制约,肠道微生态系统保持动态平衡,可有效防止有害微生物过度繁殖和定植;防止细菌移位及过多内毒素入血,但少量的内毒素则可通过持续免疫刺激作用,有利于肠道维持正常的免疫功能^[11]。肠道双歧杆菌对保护肠道微生态平衡有益,判断细菌移位可检测大便中双歧杆菌与大肠杆菌的数量和比例,提高双歧杆菌的数量或比例,可减轻肠道细菌移位^[15]; sIgA 的合成有赖于肠道细菌正常共生状态,补充外源性双歧杆菌可以增加 sIgA 分泌,使局部免疫功能增强,防止细菌移位。应用益生菌及有助于益生菌生长的合益素,可维护肠道微生态及微环境,减少重症监护病房(ICU)患者脓毒症并发症的发生^[16],肠道微生态平衡对于维护生物屏障及肠道特异性免疫屏障均有利。

3.3 肠道免疫营养及免疫增强饮食(IED):增强免疫功能的药物可增加肠道局部 sIgA 水平,抵抗肠道的细菌移位是保护肠道屏障的重要措施。口服补充抗原特异性的 sIgA、牛磺酸、谷氨酸、精氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸(酮戊二酸盐, OKG)、核苷酸及低 $\omega 6$ 和高 $\omega 3$ 多不饱和脂肪酸成分饮食等多种免疫增强物质均有应用。围手术期肠内营养(EN)应用富含精氨酸、核苷酸、 $\omega 3$ 多不饱和脂肪酸的饮食,可明显降低术后早期感染并发症,减少住院时间及降低治疗费用^[17]; IED 可使外科 ICU 患者 B 淋巴细胞计数、总淋巴细胞及辅助 T 细胞数增加,腹腔内脓肿和多器官功能衰竭(MOF)发生率明显降低,但术后应用免疫营养剂效果不佳。

3.4 肠内抗炎:肠道免疫功能复杂,可通过肠道淋巴细胞产生大量炎症介质如 IL-6、血小板活化因子(PAF)等,其产生过程可以是非内毒素依赖性^[18-20]。肠源性炎症介质可大量激活多形核细胞(PMN),促使其黏附于血管内皮细胞, PMN 大量黏附可导致肠微血管微循环障碍,加重肠道缺血、缺氧损伤; PMN 激活可生成大量毒性效应产物,包括超氧阴离子、羟自由基、 H_2O_2 等多种毒性氧化性代谢物(ROMS);

中性蛋白、弹性蛋白酶、胶原酶、组织酶等多种溶酶体酶,进一步加重肠道损伤,局部炎症反应持续放大,多种炎症介质相互激活形成“炎症风暴”,相互促进并通过神经-内分泌-免疫-凝血多途径全身放大,最终导致 MODS。凝血/纤溶系统可导致微循环障碍,在炎症放大中起到重要作用,对失血性休克模型大鼠予以重组 X III 因子可保护肠道屏障功能,减少 PMN 的活化及炎症介质释放,减轻多器官功能障碍^[21]。

肠道内的多种蛋白酶参与了肠源性促进炎症介质主动释放,极大促进了肠 I/R 损伤。丝氨酸蛋白酶抑制剂奈莫司他肠腔内灌注可明显抑制炎症放大,保护肠、肝等器官,但静脉用药则无此作用^[22-23]。肠内灌注奈莫司他可显著减少外伤后出血性休克大鼠的中性粒细胞活化,减轻肠绒毛及肺的损伤,但静脉给药无此保护作用^[24]。对静脉注射内毒素的大鼠立即肠内给予加贝酯等胰蛋白酶抑制剂,可显著改善大鼠骨骼肌微循环,改善血流动力学。对 Wistar 大鼠先给予肠缺血 100 min,然后再灌注 40 min,延迟肠内灌注加贝酯,结果显示可升高血压,减少肠源性介质,减轻内毒素血症和肠损伤^[25-26]。说明采用肠内灌注蛋白酶抑制剂进行抗炎治疗,无论是在肠道损伤之前或之后,均具有肯定的保护作用。

3.5 减少肠道致炎物质回流:肠道作为细菌移位和肠源性介质的来源器官,其致炎效应物质可以通过门静脉血液或者淋巴液回流播散,引起远隔器官损伤,肠系膜淋巴管结扎(MLDL)可以降低 SAP 大鼠肠道细菌和内毒素移位,减轻胰腺、肺脏、肝脏组织炎症损伤,保护肠屏障功能^[27]。Sambol 等^[28]发现,对失血性休克 SD 大鼠行 MLDL,其对休克肺损伤的保护作用仅能持续约 1 周。但由于行 MLDL 损伤大,且可能加重肠道水肿,结扎后肠源性介质的血液播散途径仍存在,临床应用需慎重。

4 早期 EN

早期 EN 对 SIRS/MODS 患者的重要价值已经为绝大多数研究所证明。早期 EN 可改善内脏血流、满足能量需要,维持肠道黏膜屏障及免疫屏障,降低全身炎症反应,改善预后^[29],早期 EN 已成为 ICU 的标准治疗措施。但应把握好 EN 的时机、量、营养配方及并发症,否则通常在 EN 后的 8 d 左右可能发生非梗阻性肠坏死(NOBN),逐步加量的 EN 并不能阻止它的发生,提示肠道损伤后,肠道结构严重破坏,导致消化吸收功能不全,对营养物质难以耐受。

5 清洁肠道

MODS 时肠道是病原菌和内毒素的贮存库,清除肠道强力致病菌有助于减轻细菌移位、减少肠道内毒素来源。选择性肠道去污(SDD)是从消化道预先给予不被吸收的抗菌药物,针对抗厌氧的 G⁻ 菌、肠革兰阳性(G⁺) 菌和真菌,杀伤肠道中潜在致病菌来达到减少肠道菌群移位的目,最常选用的药物为多黏菌素 E、妥布霉素和两性霉素 B 3 药联合使用,但 Kahlke 等^[30]对失血性休克大鼠应用 SDD 却显示不能抑制炎症因子的释放,对肠黏膜损伤也无保护作用,反而可起到促炎作用。对 ICU 患者应用 SDD 或呼吸道的选择性去污(SDRD),Meta 分析(荟萃分析)提示可减少患者获得性

感染,但对病死率无显著影响^[31]。Petros 等^[32]的研究显示, SDD 可显著减少患儿肺炎并发症。

6 肠道神经-内分泌途径调节免疫功能

肠道局部副交感神经中的迷走神经兴奋时,肠蠕动增强、肠腺分泌增加;同时,胃肠黏膜内存在 40 多种内分泌细胞,其总数大大超过了体内所有内分泌细胞的总和,肠道本身是最大最复杂的免疫器官,肠道免疫、内分泌双重功能使其成为免疫应答调节枢纽及节点,且可通过神经递质、内分泌激素、细胞因子及其受体,构成内在应激调节网络,是调节生命活动的重要枢纽,是机体调节炎症反应的中心器官,因此,肠道既是 MODS 的启动器官,也是 MODS 的靶器官。对内毒素血症大鼠,电刺激迷走神经可以通过胆碱能抗炎通路起到迅速强大的抗炎作用,从而降低全身炎症反应和内毒素的致死效应^[33]。对失血性休克大鼠,刺激迷走神经可减轻肠黏膜及肺的通透性,减轻肺白细胞浸润^[34];电针足三里穴也可通过兴奋胆碱能抗炎通路,达到保护靶器官的目的^[35];在肠道局部给予卡巴胆碱,可通过胆碱能抗炎通路减轻肠道损伤^[36]。胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 可通过改善急性胰腺炎 (AP) 小鼠整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 和黏膜血管定居因子 (MAdCAM-1) 的表达,促进肠道淋巴细胞归巢,从而改善 AP 时的肠道免疫功能^[37]。由于交感神经兴奋、糖皮质激素分泌是应激的短期及长期效应,可促进炎症的放大,胆碱能神经兴奋可直接对抗过度应激,减轻炎症反应,如何精确调节肠道神经内分泌免疫功能,是需进一步解决的问题。

7 应用抗氧化剂保护肠道

在肠道损伤的效应阶段,大量的菱形蛋白样蛋白酶 (ROMS)、毒性酶积聚,而抗氧化剂如左旋精氨酸、肌苷等可中和氧自由基从而起到保护肠道的作用,给予大剂量肌苷 (100 mg/kg, ip) 可以降低脓毒症大鼠肠道通透性,减少炎症因子产生,保护靶器官,调节血管功能,提高动物的生存率^[38]。褪黑素是目前发现最强的体内抗氧化成分,可直接清除氧自由基,增加抗氧化酶的活性,从而发挥抗氧化作用;还具有调节昼夜节律、免疫功能等作用,在心、脑、肾等器官 I/R 损伤中有明显的保护作用。胃肠道是褪黑素分泌的来源,也存在其受体,是褪黑素作用的靶器官之一,可以改善肠黏膜血流,调节胃肠蠕动,促进胃肠细胞增殖^[39],对损伤的胃肠起修复作用。抗氧化剂可在毒性物质效应阶段减轻靶器官损伤,具有非特异性的保护作用,可作为 MODS 重要的辅助治疗措施。

8 中医药治疗

中医强调心与小肠相表里、肺与大肠相表里,揭示了肠道与远隔靶器官之间的联系,患儿心脏手术可致内毒素血症,进一步损伤肠道造成肠损伤,也充分支持中医脏腑表里的观点^[40]。双向调节及整体免疫调理使中医药在治疗 MODS 时具有独特的优势,陈德昌等^[41-42]对大黄的肠保护作用进行了实验及临床的系列研究表明,大黄对脓毒症大鼠胃肠道微生态环境具有保护作用,能减弱广谱抗菌药物对肠道菌群的选择作用;同时在脓毒症早期能抑制肠道细菌的移位,预防性给予大黄可促进胃肠蠕动,改善胃肠血供,拮抗肠道炎症介质,保护胃肠屏障,对危重症患者具有多方面的保

护作用,说明采用“菌毒并治、通里攻下”等中医辨证治法可以促进肠道内毒素排出,改善胃肠功能。而采用通腑理肺汤直肠滴入能够有效改善严重脓毒症/MODS 患者的临床症状,改善及调节胃肠功能,显著提高严重脓毒症/MODS 患者胃肠功能障碍的治疗有效率^[43]。其他如阿魏酸钠、黑附片提取物、加味黄连解毒汤、参附注射液等也均可减轻心肌、脑、肾、肠黏膜等 I/R 损伤及内毒素休克肺损伤^[44-46]。

中医的整体观念强调从整体上防治 MODS。中医强调的辨证观念可与炎症反应的不同阶段对应,中药的独特的双向调节作用,有利于减轻 MODS 的放大、器官损伤效应。中医药的双向调节作用和整体观念在临床上已经广泛用于各种急危重症的辅助抢救,纯化中药有效成分以及多中心大样本获取循证医学依据,是今后进一步研究的方向。

尽管 MODS 仍具有很高的病死率,但器官水平的支持治疗可以改善 MODS 的预后。肠道作为 MODS 的启动器官和靶器官,在 MODS 发生发展中处于关键地位,重新审视肠道生理功能的复杂性、特殊性、全身性,针对肠道进行多角度、多途径的保护治疗,阻断在 MODS 时肠道损伤及功能障碍所致的病理生理恶性循环,防止全身炎症失控及致死性靶器官损伤,对提高 MODS 防治效果及改善预后具有极为重要的临床意义。

参考文献

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Chest, 1992, 101 (6): 1644-1655.
- [2] Grotz MR, Deitch EA, Ding J, et al. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure [J]. Ann Surg, 1999, 229 (4): 478-486.
- [3] Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure [J]. Am J Surg, 1999, 178 (6): 449-453.
- [4] Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut [J]. Shock, 2001, 15 (1): 1-10.
- [5] Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, et al. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase [J]. Circ Res, 2000, 86 (7): 774-778.
- [6] Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (2): 159-169.
- [7] Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K^+ -channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery [J]. Am J Physiol, 1992, 263 (2 Pt 2): H491-496.
- [8] Umino T, Kusano E, Muto S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1 β -stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells [J]. Am J Physiol, 1999, 276 (3 Pt 2): F433-441.
- [9] Walley KR, Friesen BP, Humer MF, et al. Small bowel tonometry is more accurate than gastric tonometry in detecting gut ischemia [J]. J Appl Physiol, 1998, 85 (5): 1770-1777.
- [10] 周水生,高卉.复合预处理对大鼠肠缺血再灌注的保护作用[J].第四军医大学学报, 2003, 24 (20): 1875-1877.
- [11] Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut [J]. Science, 2001, 292 (5519): 1115-1118.
- [12] 庞庆丰,徐文莉,何俊,等.谷氨酰胺对内毒素血症大鼠肠道损伤的保护作用及对血红素加氧酶-1 表达的影响[J].中国危重病急救医学, 2011, 23 (2): 95-98.
- [13] Mondello S, Galuppo M, Mazzon E, et al. Glutamine treatment attenuates the development of organ injury induced by zymosan

administration in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658 (1): 28-40.

[14] Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (11): 785-792.

[15] Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria [J]. *Science*, 2000, 288 (5474): 2222-2226.

[16] Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58 (1): 23-32.

[17] Senkal M, Zumbel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study [J]. *Arch Surg*, 1999, 134 (12): 1309-1316.

[18] Deitch EA, Xu D, Franko L, et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 1994, 1 (2): 141-145.

[19] Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation [J]. *World J Surg*, 1996, 20 (4): 406-410.

[20] Mainous MR, Ertel W, Chaudry IH, et al. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? [J]. *Shock*, 1995, 4 (3): 193-199.

[21] Zaets SB, Xu DZ, Lu Q, et al. Recombinant factor X III mitigates hemorrhagic shock-induced organ dysfunction [J]. *J Surg Res*, 2011, 166 (2): e135-142.

[22] Doucet JJ, Hoyt DB, Coimbra R, et al. Inhibition of enteral enzymes by enteroclysis with nafamostat mesilate reduces neutrophil activation and transfusion requirements after hemorrhagic shock [J]. *J Trauma*, 2004, 56 (3): 501-510.

[23] Ishimaru K, Mitsuoka H, Unno N, et al. Pancreatic proteases and inflammatory mediators in peritoneal fluid during splanchnic arterial occlusion and reperfusion [J]. *Shock*, 2004, 22 (5): 467-471.

[24] Deitch EA, Shi HP, Lu Q, et al. Serine proteases are involved in the pathogenesis of trauma-hemorrhagic shock-induced gut and lung injury [J]. *Shock*, 2003, 19 (5): 452-426.

[25] Fitzal F, Delano FA, Young C, et al. Pancreatic enzymes sustain systemic inflammation after an initial endotoxin challenge [J]. *Surgery*, 2003, 134 (3): 446-456.

[26] Fitzal F, DeLano FA, Young C, et al. Improvement in early symptoms of shock by delayed intestinal protease inhibition [J]. *Arch Surg*, 2004, 139 (9): 1008-1016.

[27] 邹忠东, 张再重, 王烈, 等. 肠淋巴途径在大鼠重症急性胰腺炎致全身炎症反应中的作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (4): 206-209.

[28] Sambol JT, Xu DZ, Adams CA, et al. Mesenteric lymph duct ligation provides long term protection against hemorrhagic shock-induced lung injury [J]. *Shock*, 2000, 14 (3): 416-420.

[29] Austrums E, Pupelis G, Snippe K. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis [J]. *Nutrition*, 2003, 19 (6): 487-491.

[30] Kahlke V, Fändrich F, Brötzmann K, et al. Selective decontamination of the digestive tract: impact on cytokine release and mucosal damage after hemorrhagic shock [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (6): 1327-1333.

[31] Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (3): R155.

[32] Petros A, Silvestri L, Booth R, et al. Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14 (1): 89-97.

[33] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405 (6785): 458-462.

[34] Levy G, Fishman JE, Xu DZ, et al. Vagal nerve stimulation modulates gut injury and lung permeability in trauma-hemorrhagic shock [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73 (2): 338-342.

[35] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (4): 205-208.

[36] 胡森, 姜小国, 石德光, 等. 卡巴胆碱对缺血/再灌注损伤时肠道局部炎症反应的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15 (12): 748-750.

[37] 孔令尚, 刘牧林, 张宗兵, 等. 胰高血糖素样肽-2 对急性胰腺炎小鼠肠道淋巴细胞归巢影响的实验研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (2): 103-106.

[38] Liaudet L, Mabley JG, Soriano FG, et al. Inosine reduces systemic inflammation and improves survival in septic shock induced by cecal ligation and puncture [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (7): 1213-1220.

[39] Kato K, Asai S, Murai I, et al. Melatonin's gastroprotective and antistress roles involve both central and peripheral effects [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36 (2): 91-95.

[40] Pathan N, Burmester M, Adamovic T, et al. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (11): 1261-1269.

[41] 陈德昌, 马丽琼, 刘绍泽. 大黄对脓毒症大鼠肠道细菌及其移位的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (1): 17-20.

[42] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12 (2): 87-90.

[43] 李兰, 陈立, 黄瑞峰, 等. 直肠滴入通腑理肺汤对严重脓毒症/多器官功能障碍综合征患者胃肠功能调节作用的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (4): 209-212.

[44] 袁军, 张力, 李进, 等. 参附注射液对神经外科围手术期患者心脏的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (12): 763-764.

[45] 张随玉. 阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (4): 238-240.

[46] 何健卓, 张敏州, 郭力恒, 等. 加味黄连解毒汤对多器官功能障碍综合征大鼠核转录因子- κ B 通路的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (5): 303-306.

(收稿日期: 2013-06-13)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对标注染色方法及放大倍数的有关要求

本刊从 2012 年 1 期起, 凡文章内及图片说明中标注的染色方法及放大倍数, 均使用“低倍放大”、“中倍放大”或“高倍放大”表示。图片放大倍数低于 200 倍为低倍, 等于 200 倍为中倍, 大于 200 倍为高倍, 例如“HE ×40”将标注为“HE 低倍放大”, 不再标注具体放大倍数。