

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20130720

参附注射液预先给药对内毒素血症大鼠肠黏膜上皮的影响

罗福全, 李大珍, 叶 茂, 徐 颖, 刘 巍, 李义辉

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科、儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室、重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

【摘要】目的:观察参附注射液预先给药对内毒素血症大鼠肠黏膜上皮的影响。**方法:**48 只大鼠随机分为模型组(M 组, $n=24$)和参附注射液预先给药组(S 组, $n=24$), 采用脂多糖(10 mg/kg)单次尾静脉注射建立内毒素血症模型。M 组和 S 组大鼠分别于建模前 30 min 腹腔注射生理盐水和参附注射液 5 ml/kg, 分别在建模后 2、6、12 h 随机取 8 只收集标本。另取 8 只大鼠作为空白对照组(C 组, $n=8$)。取腹主动脉血, ELISA 检测血浆肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, i-FABP)和二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平变化;取远端回肠, ELISA 检测肠黏膜肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, HE 染色观察肠黏膜形态学改变并行 Chiu 氏评分。**结果:**与 C 组比较, M 组各时相点大鼠血浆 i-FABP、DAO 水平、肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平升高, 肠黏膜 Chiu 氏评分增加($P<0.05$)。与 M 组比较, S 组 2 h 时相点大鼠血浆 i-FABP、DAO 水平、肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平降低, 肠黏膜 Chiu 氏评分降低($P<0.05$); S 组 6 h 时相点大鼠肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平降低($P<0.05$)。**结论:**参附注射液预先给药在内毒素血症早期可在一定程度上抑制炎症反应, 降低大鼠血浆 i-FABP 和 DAO 水平, 减少肠黏膜 Chiu 氏评分, 减轻肠黏膜上皮损伤。

【关键词】参附注射液; 内毒素血症; 大鼠; 肠脂肪酸结合蛋白; 二胺氧化酶

【中国图书分类法分类号】R287

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-01-09

Effects of Shenfu injection pretreatment on intestinal epithelium of endotoxemia rats

LUO Fuquan, LI Dazhen, YE Mao, XU Ying, LIU Wei, LI Yihui

(Department of Anesthesiology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Child Development and Disorders Co-founded by Provincial Government and Ministry of Education, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders)

【Abstract】Objective: To explore the effects of Shenfu injection pretreatment on intestinal epithelium of endotoxemia rats. **Methods:** Forty-eight adult male rats were randomly divided into endotoxemia model group (group M, $n=24$) and Shenfu injection pretreatment group (group S, $n=24$). Rats in group M and group S were further divided into 2 h, 6 h, 12 h subgroups and each subgroup had eight rats. A single caudal venous injection of lipopolysaccharide (10 mg/kg) was used to induce endotoxemia model. Thirty minutes before endotoxemia model was induced, rats in group M and group S respectively intraperitoneally received saline (5 ml/kg) and Shenfu injection (5 ml/kg) and samples were respectively obtained at each time point. Another eight rats did not do any treatment were taken as control group (group C, $n=8$) and samples were collected directly. Blood was collected through abdominal aorta to measure intestinal fatty acid binding protein (i-FABP) and diamine oxidase (DAO) in serum by ELISA. Distal ileum was collected; levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in intestinal mucosa were detected by ELISA; morphological changes were observed by HE for staining and pathological scores were evaluated according to Chiu's score. **Results:** i-FABP and DAO levels in blood plasma, TNF- α and IL-6 levels in intestinal mucosa and Chiu's scores in group M were all significantly increased at each time point compared with those in group C ($P<0.05$). At 2 h after endotoxemia model establishment, i-FABP, DAO, TNF- α and IL-6 levels as well as Chiu's scores in group S were lower than those in group M ($P<0.05$), meanwhile, TNF- α and IL-6 levels in group S were lower than those in group M ($P<0.05$). **Conclusions:** Shenfu injection pretreatment on endotoxemia rats could attenuate inflammatory response, decrease serum i-FABP and DAO levels, lower pathological scores and alleviate the injury of intestinal epithelium at early stage.

作者介绍: 罗福全, Email: luofuquan11@163.com,

研究方向: 肠道的保护。

通信作者: 李大珍, Email: lidazhen3@126.com。

基金项目: 重庆市卫生局中医药科研计划资助项目 (编号: 2008-2-53)。

【Key words】 Shenfu injection; endotoxemia; rats; intestinal fatty acid binding protein; diamine oxidase

肠黏膜上皮是位于小肠绒毛表面的单层柱状上皮,是机体肠道机械屏障和免疫屏障的重要组成部分。既往研究认为肠道屏障损伤在脓毒症发生发展过程中起重要作用^[1]。最近研究表明,机体内毒素血症时肠黏膜上皮损伤先于肺泡上皮^[2]。因此,寻找相关措施在早期保护内毒素血症肠黏膜上皮有重要意义。参附注射液源于中医治疗晕厥症的参附汤,研究报道参附注射液通过改善微循环、增加灌注氧合、抑制炎症反应、抑制脂质过氧化反应、减轻钙超载以及抑制肠黏膜上皮凋亡等机制^[3-4]对肠黏膜上皮有保护作用^[5-6],但预先给药对内毒素血症肠黏膜上皮的研究较少。本次实验拟探讨参附注射液预先给药对肠黏膜上皮的影响。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

参附注射液(Shenfu Injection, SFI 10506 10 ml/支),三九雅安药业有限公司;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS; 055:B5),美国 Sigma 公司;肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, i-FABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA 试剂盒,上海沪尚生物技术有限公司。

1.2 实验分组及模型的建立

实验用健康成年雄性 SD 大鼠,由重庆医科大学动物实验中心提供,体质量 180~220 g。大鼠在建立模型前后自由进食及饮水,环境温度 27℃左右。48 只大鼠被随机分为模型组(M 组, $n=24$)和参附注射液预先给药组(S 组, $n=24$),各组再分为 2、6、12 h 3 个亚组各 8 只。参照 Cheng 等^[7]制模方法,采用 LPS(1 mg/ml)以 10 mg/kg 单次尾静脉注射建立内毒素血症模型。建模 30 min 前, M 组和 S 组大鼠分别腹腔注射生理盐水和参附注射液 5 ml/kg。另取 8 只做空白对照。

1.3 血液采集及血浆 i-FABP、DAO 水平检测

参照既往参附注射液肠道保护相关实验, M 组和 S 组各组分别在建模后 2、6、12 h 各时相点随机取 8 只采集标本, C 组大鼠不做任何处理, 直接采集标本。大鼠在腹腔注射 30% 乌拉坦(1 g/kg)麻醉下, 固定于鼠板, 脱毛消毒, 0.5% 利多卡因沿腹中线局部浸润麻醉后打开腹腔, 用 10 U 肝素抗凝的无菌空针取腹主动脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血浆于 -80℃ 保存。ELISA 法检测大鼠血浆 i-FABP 和 DAO 水平检测: 按照试剂盒说明书准备标准品和样品, 加入准备好的标准品和样品后, 加入生物素标记二抗和酶标试剂, 37℃ 反应 60 min, 洗板 5 次, 先后加入显色剂 A 和 B, 37℃ 显色 10 min 后加入终止液, 10 min 内在 450 nm 波长下测定吸光度。用不同水平标准品吸光度建立标准曲线, 计算大鼠血浆

i-FABP 和 DAO 水平。

1.4 远端回肠收集与肠黏膜 Chiu 氏评分

距回盲部 10 cm 收集 2 cm 左右回肠, 冰盐水冲洗肠内容物后, 4% 中性甲醛固定, 石蜡包埋切片 4.5 μ m, HE 染色后, 根据 Chiu 氏^[8]评分法对肠黏膜形态学损伤评分: 0 分: 正常绒毛结构; 1 分: 绒毛顶端上皮出现上皮间下间隙, 伴毛细血管充血; 2 分: 绒毛顶端上皮间下间隙增大, 绒毛顶端上皮抬高与固有膜剥离; 3 分: 绒毛两侧上皮成块脱落, 常伴固有膜顶端裸露; 4 分: 绒毛上皮完全脱落, 仅存固有膜结构; 5 分: 绒毛固有膜结构溶解, 出现出血及溃疡。

1.5 肠黏膜收集与肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平检测

距回盲部 12 cm 收集 10 cm 左右回肠, 沿纵轴剪开, 冰盐水冲洗肠内容物, 吸水纸吸干后用玻片刮取肠黏膜, 称重后用 0.01 mol/L PBS 制成 10% 的匀浆, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集上清液于 -80℃ 保存。ELISA 法检测肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水平, 具体同前述。

1.6 统计学分析

实验数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。正态分布资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析进行组间比较, 有统计学差异者用 LSD- t 法进行两两比较; 等级资料采用非参数检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般观察

大鼠建模后, 均出现呼吸加快、立毛、活动减少、腹泻、对环境刺激反应降低等症状; 打开腹腔, 见肠管水肿充血明显, 肠管内大量积液。在整个实验过程中, S 组没有大鼠死亡, M 组有 1 只大鼠在建模后 12 h 死亡。

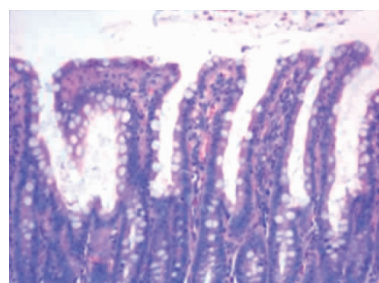
2.2 大鼠血浆 i-FABP、DAO 水平变化

与 C 组比较, M 组各时相点大鼠血浆 i-FABP 和 DAO 水平均升高 ($P < 0.05$)。与 M 组比较, S 组 2 h 时相点大鼠血浆 i-FABP 水平降低 ($P < 0.05$), 6 h 和 12 h 时相点 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); S 组 2 h 时相点大鼠血浆 DAO 水平降低 ($P < 0.05$), 6 h 和 12 h 时相点 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

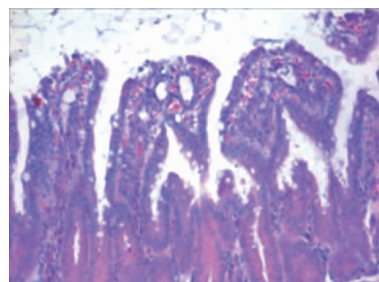
2.3 大鼠肠黏膜形态学改变及损伤评分

根据 Chiu 氏评分法, C 组大鼠肠黏膜形态正常, 偶见少量炎性细胞, 评 0 分。建模后, M 组 2 h 时相点镜下主要表现为镜下肠绒毛顶端上皮出现上皮间下间隙增大、绒毛顶端上皮抬高与固有膜剥离、毛细血管充血改变, 评 1 分 2 只、2 分 6 只; S 组 2 h 时相点镜下主要表现为肠绒毛顶端上皮出现上皮间下间隙、毛细血管充血, 评 1 分 7 只、2 分 1 只。建模后 6 h 时相点和 12 h 时相点镜下表现不同程度的损伤改变, 最严重损伤表现为绒毛两侧上皮成块脱落、固有膜顶端裸露, M 组 6 h 时相点分别评 1 分 2 只、2 分 5 只、3 分 1 只, S 组 6 h 时相点分别评 1 分 4 只、2 分 4 只, M 组 12 h 时相点分别评

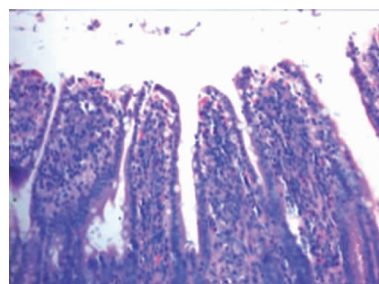
2分4只、3分3只,S组12h时相点分别评1分1只、2分5只、3分2只。大鼠建模后2h,S组肠黏膜形态学损伤评分低于M组,差异有统计学意义($U=12.00, P=0.015$);在6h和12h时相点M组和S组比较差异无统计学意义。各组大鼠肠黏膜形态学改变,见图1。



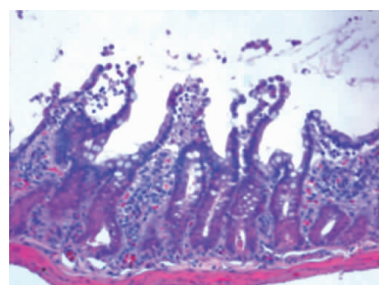
A. C组



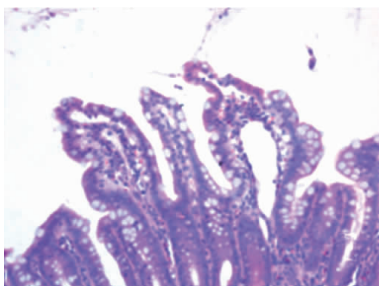
B. M组2h时相点



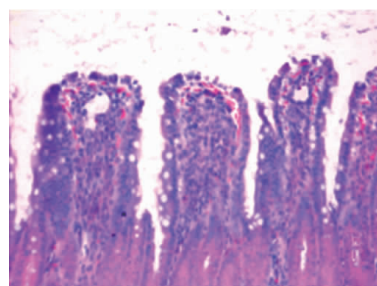
C. M组6h时相点



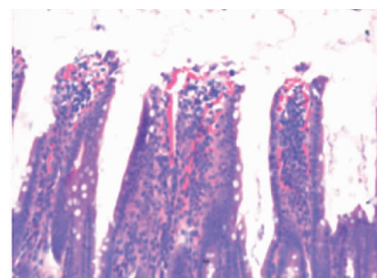
D. M组12h时相点



E. S组2h时相点



F. S组6h时相点



G. S组12h时相点

图1 3组大鼠肠黏膜形态学改变(HE,200×)

Fig.1 Morphology changes in intestinal mucosa of rats in different groups (HE,200×)

2.4 大鼠肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水平变化

M组在2h时相点肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水平达到高峰($P<0.05$),随后降低,但所有时相点均高于C组($P<0.05$)。与M组比较,S组2h和6h时相点大鼠肠黏膜 TNF- α 水平降低($P<0.05$),12h时相点2组比较差异无统计学意义($P>0.05$);与M组比较,S组2h和6h时相点大鼠肠黏膜 IL-6 水平降低($P<0.05$);12h时相点2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

3 讨论

目前认为,肠源性脓毒症的机制有2种,一是细菌易位后转移到其他无菌组织器官,二是肠道免疫系统产生大量的炎症因子及介质进入外周循环^[9]。保护肠黏膜的完整性,避免肠内细菌、毒素与肠道免疫系统接触,减少细菌易位是阻断肠源性脓毒症的有效途径。最新研究表明,内毒素血症时肠黏膜上皮损伤先于肺泡上皮^[2]。因此,寻找相关措施在早期保护内毒素血症肠黏膜上皮有重要意义。本研究旨在评价参附注射液预先给药对内毒素血症大鼠肠黏膜上皮的影响。

本实验采用LPS单次尾静脉注射建立内毒素血症模型。为避免静脉注射LPS后大鼠血压降低,实验预先给药以及建立内毒素血症模型的液体容量相当于早期对内毒素血症大鼠进行液体容量复

表 1 3 组大鼠血浆 i-FABP 和 DAO 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Changes in i-FABP and DAO levels in blood plasma of rats in different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	i-FABP (ng/ml)			DAO (ng/L)		
	2 h	6 h	12 h	2 h	6 h	12 h
C 组	0.66 ± 0.18	0.66 ± 0.18	0.66 ± 0.18	120.68 ± 42.79	120.68 ± 42.79	120.68 ± 42.79
M 组	1.17 ± 0.13 ^a	1.09 ± 0.23 ^a	0.97 ± 0.13 ^a	393.96 ± 137.15 ^a	367.86 ± 101.44 ^a	367.51 ± 75.38 ^a
S 组	0.99 ± 0.08 ^{ab}	1.32 ± 0.61 ^a	0.93 ± 0.15 ^a	259.00 ± 92.87 ^{ac}	353.96 ± 98.32 ^a	366.84 ± 92.55 ^a
F 值	30.11	16.25	9.45	15.31	21.25	25.39
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:a,与 C 组比较, $P < 0.05$;b,与 M 组 2 h 比较, $P = 0.01$;c,与 M 组 2 h 比较, $P = 0.01$

表 2 3 组大鼠肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab.2 Changes in TNF- α and IL-6 levels in intestinal mucosa of rats in different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/ml)			IL-6 (pg/ml)		
	2 h	6 h	12 h	2 h	6 h	12 h
C 组	54.54 ± 7.78	54.54 ± 7.78	54.54 ± 7.78	15.27 ± 1.8	15.27 ± 1.8	15.27 ± 1.8
M 组	485.60 ± 48.36 ^a	414.15 ± 50.68 ^a	394.70 ± 34.81 ^a	281.07 ± 16.72 ^a	163.51 ± 17.99 ^a	146.77 ± 17.91 ^a
S 组	355.89 ± 39.33 ^{ab}	365.17 ± 44.92 ^{ac}	382.90 ± 36.96 ^a	151.32 ± 28.19 ^{ad}	144.62 ± 17.36 ^{ae}	142.57 ± 15.96 ^a
F 值	297.44	196.48	337.36	393.43	248.76	233.84
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:a,与 C 组比较, $P < 0.05$;b,与 M 组 2 h 比较, $P = 0.00$;c,与 M 组 6 h 比较, $P = 0.02$;d,与 M 组 2 h 比较, $P = 0.00$;e,与 M 组 6 h 比较, $P = 0.02$

苏。大鼠注射 LPS 之后出现相关的内毒素血症症状,肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平明显增高,表明内毒素血症模型建立成功。参附注射液用量参照人用药剂量(20~100 ml)范围,取中间值折算为 5 ml/kg。

实验采用特异性肠黏膜上皮损伤血液指标血浆 i-FABP 和 DAO 水平变化,结合肠黏膜形态改变,反映参附注射液预先给药对内毒素血症肠黏膜上皮的影响。i-FABP 是位于小肠绒毛顶端上皮细胞内水溶性蛋白,分子量约为 15 kD,其表达量约占肠道蛋白的 2%,主要促进细胞内长链脂肪酸的转运。肠黏膜上皮损伤后,i-FABP 释放到细胞外,通过静脉和(或)淋巴进入外周循环,引起外周血 i-FABP 水平升高,循环中半衰期为 11 min。临床多中心双盲研究显示,用血浆 i-FABP 水平诊断小肠疾病的特异度和 ROC 曲线面积分别为 88.9%和 0.792,是目前诊断小肠上皮损伤最好的血液指标^[10]。由于 i-FABP 半衰期短,其血浆水平能及时反映某时相点肠黏膜上皮细胞损伤程度。DAO 是存在于哺乳动物小肠黏膜上皮细胞内毛细血管侧的水溶性蛋白,分子量为 250 kD,非妊娠时体内的 DAO 约 95%分布在小肠,其功能为降解肠内容物内的组胺。肠黏膜上皮损伤后,DAO 大量释放到细胞外,通过静脉和(或)淋巴进入外周循环引起外周血 DAO 水平升高,

循环中半衰期为 15~18 h^[11]。有研究报道静脉运用肝素会影响其血浆水平^[12]。因此除外妊娠及运用肝素的患者,血浆 DAO 水平是诊断肠道损伤的良好指标。此次实验采用健康成年雄性 SD 大鼠,可以排除影响判断实验结果的干扰因素。DAO 在循环中半衰期长,其血浆水平反映大鼠从建模后到检测时相点之间肠黏膜上皮损伤的总和。此次实验中,大鼠建模后各时相点血浆 i-FABP 和 DAO 水平均高于 C 组,表明内毒素血症后各个时相点均有肠黏膜上皮损伤。实验结果仅在建模后 2 h 时相点显示 S 组大鼠血浆 i-FABP 和 DAO 水平低于 M 组,结合血浆 i-FABP、DAO 的半衰期和肠黏膜形态学改变,提示参附注射液预先给药内毒素血症大鼠在建模早期可以减轻大鼠肠黏膜上皮损伤。

LPS 是革兰氏阴性菌外壁层中特有的成分,进入机体引起循环内毒素水平增加,并刺激机体产生大量的促炎症因子如 TNF- α 、IL-6 等,引发机体全身炎症反应。其中 TNF- α 是出现最早、最重要的促炎症因子,它能诱导细胞凋亡、坏死,促使其它炎症因子如 IL-1、IL-6、IL-8 等的产生,是激活细胞因子级联反应的主要介质,在炎症的发展中起着重要作用^[13]。IL-6 能诱导 B 细胞活化、产生抗体,诱导 T 细胞增殖、分化,抑制 T 细胞凋亡和 Treg 细胞分化,并

能诱导 T 细胞和单核细胞聚集,参与机体免疫应答,是炎症反应的促发剂^[14]。大鼠建模后肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水平显著增加,肠黏膜上皮损伤,提示用大鼠注射 LPS 后发生全身炎症反应,肠黏膜上皮损伤。其炎症因子水平高峰为建模后 2 h 时相点,与以往的研究报道一致^[15]。而肠黏膜损伤没有出现相应的损伤高峰,说明本研究模型与临床相似,内毒素血症肠黏膜上皮损伤为非自限性损伤,需要外界因素进行干预。与 M 组比较,S 组大鼠肠黏膜 TNF- α 、IL-6 水平在建模后早期降低,肠黏膜上皮损伤减轻,表明参附注射液预先给药可在一定程度上抑制肠道炎症反应,减轻肠黏膜上皮损伤。S 组大鼠在建模后 2 h 和 6 h 时相点肠黏膜 TNF- α 和 IL-6 水均低于 M 组,实验结果仅在建模后 2 h 时相点显示对肠黏膜上皮有保护作用,提示除外炎症损伤,其它机制可能参与肠黏膜上皮的损伤,与以往研究一致。

实验结果表明,内毒素血症会损伤肠黏膜上皮;参附注射液预先给药在内毒素血症早期可在一定程度上抑制炎症反应,降低血浆 i-FABP 和 DAO 水平,减少肠黏膜形态学损伤评分,减轻大鼠肠黏膜上皮损伤。此次实验参附注射液预先给药 1 次,作用时间有限,持续给药效果可能更理想。

参 考 文 献

- [1] Deitch E A. Gut-origin sepsis: evolution of a concept[J].Surgeon, 2012,10(6):350-356.
- [2] Julian M W, Bao S, Knoell D L, et al. Intestinal epithelium is more susceptible to cytopathic injury and altered permeability than the lung epithelium in the context of acute sepsis[J].Int J Exp Pathol, 2011,92(5):366-376.
- [3] 徐 军,楼洪刚,楼宜嘉,等.参附注射液药理作用的研究进展[J].上海中医药杂志,2008,42(10):87-封 3.
- Xu J, Lou H G, Lou Y J, et al. Research advance in pharmacological action of 'Shenfu injection' [J].Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008,42(10):87-cover3.
- [4] 刘绍辉,何明丰.参附注射液对缺氧缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展[J].中国中医急症,2007,16(9):1119-1120.
- Liu S H, He M F. The research progress of protective effects of Shenfu

injection on hypoxic-ischemic reperfusion injury[J].Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2007,16(9):1119-1120.

- [5] 邹忠东,张再重,唐力军,等.参附注射液减轻重症急性胰腺炎大鼠肠屏障功能障碍及二次打击损伤[J].第二军医大学学报,2009,30(8):913-916.
- Zou Z D, Zhang Z C, Tang L J, et al. Protective effect of Shenfu injection against intestinal barrier dysfunction and second hit in rats with severe acute pancreatitis[J].Journal of the Second Military Medical University, 2009,30(8):913-916.
- [6] 詹丽英,夏中元,夏 芳,等.参附注射液对心脏手术心肺转流期间胃肠道的影响[J].临床麻醉学杂志,2005,21(5):294-296.
- Zhan L Y, Xia Z Y, Xia F, et al. The gastrointestinal effect of shen-fu injection in patients undergoing heart surgery during cardiopulmonary bypass[J].Journal of Clinical Anesthesiology, 2005,21(5):294-296.
- [7] Cheng P Y, Lee Y M, Wu Y S, et al. Protective effect of baicalein against endotoxic shock in rats in vivo and in vitro[J].Biochem Pharmacol, 2007,73(6):793-804.
- [8] Chiu C J, McArdle A H, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. a morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J].Arch Surg, 1970,101(4):478-483.
- [9] Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, et al. Gut failure in the ICU [J].Semin Respir Crit Care Med, 2011,32(5):626-638.
- [10] Kanda T, Tsukahara A, Ueki K, et al. Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study[J].J Gastroenterol, 2011,46(4):492-500.
- [11] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance[J].Am J Clin Nutr, 2007,85(5):1185-1196.
- [12] Klocker J, Perkmann R, Klein-Weigel P, et al. Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase[J].Vascu Pharmacol, 2004,40(6):293-300.
- [13] Chu W M. Tumor necrosis factor[J].Cancer Lett, 2013,328(2):222-225.
- [14] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J].Biochim Biophys Acta, 2011,1813(5):878-888.
- [15] 连淑君,王琳琳,唐 清,等.牛磺酸对内毒素血症幼鼠肠屏障功能障碍的保护作用[J].临床儿科杂志,2010,28(10):950-954.
- Lian S J, Wang L L, Tang Q, et al. The protective effect of taurine on intestinal barrier function in rats with endotoxemia[J].Journal of Clinical Pediatrics, 2010,28(10):950-954.

(责任编辑:冉明会)