

内毒素吸附剂 SPV 对创伤失血性休克模型大鼠肠黏膜损伤的保护作用^Δ

刘 海*, 赵剑秋, 彭晓静, 郭平选, 王 太, 张建新, 张 辉, 席文娟(唐山市开滦总医院麻醉科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1333-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.11

摘 要 目的:研究内毒素吸附剂 SPV 对创伤失血性休克模型大鼠肠黏膜损伤的保护作用。方法:将 0.5 mg 多黏菌素 B、5 mg 维生素 B₆、0.3 g 蒙脱石散溶于生理盐水中制成 5 ml 溶液,即 SPV 低剂量;中、高剂量药物成分为低剂量的 2、3 倍。取大鼠随机分为正常对照组、模型组和 SPV 低、中、高剂量组,每组 10 只。除正常对照组外,其余各组大鼠通过股动脉插管放血术复制创伤失血性休克模型,建模前 30 min SPV 各剂量组大鼠 ig 相应剂量的 SPV。复苏后 1、4、8、16 h,检测各组大鼠血清中一氧化氮(NO)、二胺氧化酶(DAO)、内毒素及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,观察正常对照组、模型组和 SPV 高剂量组大鼠肠黏膜细胞特征和损伤指数。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠肠黏膜细胞出现坏死的病理现象,血清中 NO、DAO、内毒素和 TNF- α 水平均升高($P < 0.05$)。与模型组比较,SPV 中、高剂量组大鼠复苏后 1、4、8、16 h 肠黏膜细胞损伤程度明显减轻,血清中 NO、DAO、内毒素和 TNF- α 水平均降低($P < 0.05$);其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:内毒素吸附剂 SPV 能够降低创伤失血性休克模型大鼠血清中 NO、DAO、内毒素及 TNF- α 水平,对创伤失血性休克引起的肠黏膜损伤有保护作用。

关键词 内毒素吸附剂;创伤失血性休克;内毒素;一氧化氮;二胺氧化酶;肿瘤坏死因子 α ;大鼠

Protective Effects of Endotoxin Adsorbent SPV on Intestinal Mucosa Injury in Rats with Traumatic and Hemorrhagic Shock

LIU Hai, ZHAO Jianqiu, PENG Xiaojing, GUO Pingxuan, WANG Tai, ZHANG Jianxin, ZHANG Hui, XI Wenjuan (Dept. of Anesthesiology, Tangshan Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effects of endotoxin adsorbent SPV on intestinal mucosa injury in rats with traumatic and hemorrhagic shock. METHODS: 0.5 mg polymyxin B, 5 mg vitamin B₆ and 0.3 g Montmorillonite powder were dissolved in normal saline to prepare 5 ml solution, i.e. low-dose of SPV. Medium-dose and high-dose drug were 2 and 3 folds of low-dose. Rats were randomly divided into normal control group, model group and SPV low-dose, medium-dose and high-dose groups with 10 rats in each group. Except for normal control group, other groups were given by femoral artery bloodletting to induce traumatic and hemorrhagic shock model. 30 min before modeling, rats of SPV groups were given relevant dose of SPV intragastrically. 1, 4, 8 and 16 h after resuscitation, the serum levels of NO, DAO, endotoxin and TNF- α were detected in all rats. The intestinal mucosa cells characteristics and intestinal mucosa lesion index were observed in normal control group, model group and SPV high-dose group. RESULTS: Compared with normal control group, intestinal mucosa cells necrosis of model group was found, and the serum levels of NO, DAO, endotoxin and TNF- α increased ($P < 0.05$). Compared with model group, intestinal mucosa cells injury relieved significantly in SPV high-dose and medium-dose groups 1, 4, 8 and 16 h after resuscitation, and the serum levels of NO, DAO, endotoxin and TNF- α decreased ($P < 0.05$); there was no significant difference of the other groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The endotoxin adsorbent SPV can significantly reduce the serum levels of NO, DAO, endotoxin and TNF- α in rats with traumatic and hemorrhagic shock, it has protective effect on intestinal mucosal injury induced by traumatic and hemorrhagic shock.

KEYWORDS Endotoxin adsorbent; Traumatic and hemorrhagic shock; Endotoxin; NO; DAO; TNF- α ; Rats

重度创伤失血性休克(Traumatic and hemorrhagic shock, THS)是由于创伤或者疾病引起的有效循环血量不足,导致人体微循环障碍、体液因子水平平衡而引起的综合征。临床表现为各器官的缺血缺氧、血压下降、面色苍白、脉搏微弱等症状,严重者甚至出现神志昏迷。失血性休克是多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的重

要病因之一,也是其继产生多器官衰竭(Multiple organ failure, MOF)、最终导致死亡的重要原因^[1-2]。肠道是机体对缺血反应最为敏感的器官,当失血性休克发生时,肠道最早发生损伤,导致肠道的通透性增强,进而造成细菌以及内毒素等从肠腔进入静脉以及淋巴,最终随全身循环引起全身感染,导致 MOF 的发生^[3]。因此,在休克发生时对肠道进行有效的保护,防止内毒素血症的发生极为重要。对于清除血液中的内毒素,国内外大量的相关实验研究表明,内毒素的分子质量为 1 000 kD,为大分子聚合物,单纯的通过透析的方法很难有效将其清除^[4-5]。因此,目前多采用吸附剂的方法对内毒素进行

^Δ 基金项目:河北省 2014 年度医学科学研究重点课题计划(No. ZD20140064)

* 主治医师,硕士。研究方向:临床麻醉学与危重症。E-mail: 172169805@qq.com

清除,并发现了活性炭、免疫吸附剂、树脂等几种吸附剂。但其对内毒素的吸附效果以及对肠道的保护作用的研究尚少。本研究通过探讨内毒素吸附剂SPV对创伤失血性休克模型大鼠血清中一氧化氮(NO)、二胺氧化酶(DAO)、内毒素和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平的影响以及肠黏膜病理改变,并计算肠黏膜损伤指数(Intestinal mucosa lesion index,IMLI),探讨内毒素吸附剂SPV对失血性休克模型大鼠肠黏膜损伤的保护作用。

1 材料

1.1 仪器

BL-420F生物机能实验系统(成都泰盟软件有限公司);MP120-1电子分析天平(上海第二天平仪器厂);SABA-18全自动生化分析仪(意大利医学分析仪器集团);显微外科手术器械(天津医疗器械厂)。

1.2 药品与试剂

蒙脱石散(商品名:思密达,博福-益普生天津制药有限公司,批号:07-130322,规格:每袋3g);多黏菌素B(上海第一生化药业有限公司,批号:022140801,规格:每瓶50mg);维生素B₆(石药欧意制药有限公司,批号:073131001,规格:0.1g:2ml);乳酸林格氏液(杭州民生药业集团有限公司,批号:130507B06,规格:4.5g:500ml);10%水合氯醛(华北理工大学附属医院药剂科);NO检测试剂盒(上海弘顺生物科技有限公司);DAO、内毒素和TNF- α 试剂盒(上海邦景实业有限公司)。

1.3 动物

健康SPF级SD大鼠50只,♀♂各25只,周龄(6.5±2.7)周,体质量(293±20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK-(京)2013-0009。所有大鼠分笼进行适应性饲养5d,自由活动与进食,以标准饲料喂养,将室温控制在20~25℃,湿度控制在55%左右,昼夜周期为12h。

2 方法

2.1 SPV溶液的制备

取0.5mg多黏菌素B、5mg维生素B₆、0.3g蒙脱石散,溶于生理盐水中制成5ml溶液,即SPV低剂量给药溶液。中、高剂量给药溶液所含药物成分为低剂量的2、3倍。

2.2 分组、建模与给药

所有大鼠适应饲养后,随机分为正常对照组、模型组和SPV低、中、高剂量组,每组10只。模型组和SPV各剂量组大鼠采用10%水合氯醛(0.3ml/100mg)ip麻醉,麻醉成功后仰卧在手术台上,暴露一侧颈内动、静脉,显微镜下放置导管。接入BL-420F生物机能实验系统,动态监测大鼠的平均动脉压,同时经静脉导管注入肝素(125u/kg),使全身肝素化。之后暴露股动脉进行动脉插管放血,在10min内使平均动脉压(MAP)降至(35±5)mmHg(1mmHg≈0.133kPa),维持血压。1h后经股静脉缓慢回输抽出的血液,加2倍放血量的乳酸林格氏液进行复苏,20min内输完,复苏后缝合血管和伤口,建立大鼠创伤失血性休克模型^[9]。正常对照组大鼠进行相同的手术操作,但是不放血、不回输血液。SPV各剂量组大鼠在建模前30min,ig相应剂量的SPV于消化道内。

2.3 血清标本采集与检测

分别于复苏后1、4、8、16h采集所有大鼠的静脉血,分离

血清,采用硝酸还原酶法检测血清中NO含量;采用比色法测定血清中DAO活性;采用光度法测定血清中内毒素水平;通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中TNF- α 含量。

2.4 肠黏膜细胞病理观察和IMLI计算

各组大鼠取血后处死,距回盲部10cm处切取小肠5cm进行常规石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色。显微镜下对各组大鼠肠黏膜细胞形态学特征病理学进行观察,并计算IMLI。根据IMLI计分的标准判定,在光镜下每个时相随机计数20个视野,计分方法:0分为肠黏膜绒毛正常(小肠绒毛呈指状突起,绒毛较长,其高度是隐窝的数倍,形态整齐而规则;上皮细胞排列整齐,形态正常,未见细胞坏死等表现;绒毛中轴的固有层内有1~2条纵行的毛细淋巴管,称中央乳糜管;黏膜固有层可见肠腺的不同断面);1分为绒毛顶端上皮出现囊状间隙,并伴有毛细血管充血;2分为上皮间隙扩大,固有层中度水肿,中央乳糜管扩张;3分为固有层明显水肿,肠黏膜上皮层细胞变性、坏死,少数绒毛顶端脱落;4分为上皮细胞层变性、坏死、脱落,部分绒毛脱落,固有层裸露,毛细血管扩张、充血;5分为绒毛脱落,固有层崩解,出血或溃疡形成。

2.5 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 17.0统计软件进行单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠血清中NO含量比较

复苏后,模型组大鼠的血清中NO含量明显高于正常对照组($P < 0.05$),且在复苏后1~16h持续小幅度升高;SPV各剂量组大鼠血清中NO含量在复苏后1~4h小幅升高,8h后回落。复苏后1、4、8、16h,与模型组比较,SPV中、高剂量组大鼠血清中NO含量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清中NO含量的测定结果见表1。

表1 各组大鼠血清中NO含量的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \mu\text{mol/L}$)

Tab 1 Results of content of NO in rats serum of each group ($\bar{x} \pm s, n=10, \mu\text{mol/L}$)

| 组别 | 复苏时间 | | | |
|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 16 h |
| 正常对照组 | 18.54±2.71 | 18.54±2.71 | 18.54±2.71 | 18.54±2.71 |
| 模型组 | 100.45±9.57* | 108.54±9.65* | 116.26±9.74* | 119.59±8.73* |
| SPV低剂量组 | 85.31±5.49 | 90.34±8.63 | 89.38±4.86 | 86.31±4.13 |
| SPV中剂量组 | 45.72±6.62 [#] | 49.61±8.43 [#] | 41.53±4.38 [#] | 38.76±3.89 [#] |
| SPV高剂量组 | 34.43±5.35 [#] | 38.65±9.65 [#] | 29.66±4.64 [#] | 25.75±3.28 [#] |

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

3.2 各组大鼠血清中DAO活性比较

复苏后,模型组大鼠的血清中DAO活性明显高于正常对照组($P < 0.05$),且在复苏后1~16h持续小幅度升高;SPV各剂量组大鼠血清中DAO活性在复苏后1~4h小幅升高,8h后回落。复苏后1、4、8、16h,与模型组比较,SPV中、高剂量组大鼠血清中DAO活性降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清中DAO活性的测定结果见表2。

表2 各组大鼠血清中DAO活性的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{U/L}$)

Tab 2 Results of activity of DAO in rats serum of each group($\bar{x} \pm s, n=10, \text{U/L}$)

| 组别 | 复苏时间 | | | |
|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 16 h |
| 正常对照组 | 11.79 ± 0.94 | 11.79 ± 0.94 | 11.79 ± 0.94 | 11.79 ± 0.94 |
| 模型组 | 91.88 ± 1.67* | 105.91 ± 1.47* | 122.49 ± 2.44* | 130.74 ± 1.85* |
| SPV低剂量组 | 90.21 ± 1.53 | 101.62 ± 1.38 | 121.69 ± 2.57 | 128.63 ± 1.96 |
| SPV中剂量组 | 68.31 ± 1.87 [#] | 74.52 ± 1.74 [#] | 29.61 ± 1.67 [#] | 33.51 ± 1.73 [#] |
| SPV高剂量组 | 65.49 ± 2.04 [#] | 70.33 ± 1.62 [#] | 21.79 ± 1.98 [#] | 29.78 ± 1.55 [#] |

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

3.3 各组大鼠血清中内毒素水平比较

复苏后,模型组大鼠的血清中内毒素水平明显高于正常对照组($P < 0.05$),且在复苏后1~16 h维持在较高水平;SPV各剂量组大鼠血清中内毒素水平在复苏后1~4 h小幅下降,8 h后大幅下降。复苏后1、4、8、16 h,与模型组比较,SPV低、中、高剂量组大鼠血清中内毒素水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清中内毒素水平的测定结果见表3。

表3 各组大鼠血清中内毒素水平的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/ml}$)

Tab 3 Results of level of endotoxin in rats serum of each group ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{pg/ml}$)

| 组别 | 复苏时间 | | | |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 16 h |
| 正常对照组 | 9.74 ± 1.77 | 9.74 ± 1.77 | 9.74 ± 1.77 | 9.74 ± 1.77 |
| 模型组 | 318.43 ± 20.54* | 461.54 ± 21.83* | 446.48 ± 23.51* | 438.17 ± 22.76* |
| SPV低剂量组 | 279.57 ± 18.62 [#] | 269.36 ± 18.64 [#] | 80.69 ± 4.62 [#] | 45.13 ± 3.85 [#] |
| SPV中剂量组 | 271.32 ± 26.73 [#] | 260.19 ± 27.16 [#] | 73.75 ± 9.65 [#] | 36.45 ± 4.34 [#] |
| SPV高剂量组 | 265.45 ± 0.43 [#] | 221.54 ± 16.56 [#] | 47.54 ± 3.34 [#] | 10.32 ± 1.02 [#] |

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

3.4 各组大鼠血清中TNF- α 含量比较

复苏后,模型组大鼠的血清中TNF- α 含量明显高于正常对照组($P < 0.05$),且在复苏后1~16 h维持在较高水平;SPV各剂量组大鼠血清中TNF- α 含量在复苏后1~4 h小幅下降,8 h后大幅下降。复苏后1、4、8、16 h,与模型组比较,SPV中、高剂量组大鼠血清中TNF- α 含量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清中TNF- α 含量的测定结果见表4。

3.5 各组大鼠肠黏膜细胞的病理变化和IMLI结果

显微镜下,正常对照组大鼠肠黏膜细胞无明显的病理改变。模型组大鼠肠黏膜细胞随着复苏时间的延长,小肠绒毛数量逐渐减少、变短、变粗,形态不规则,间质明显水肿,存在绒毛断裂现象;肠黏膜细胞发生空泡性病变,排列紊乱,可见细胞变性、坏死等改变。SPV低、中、高剂量组大鼠肠黏膜细胞可见不同程度与模型组相近的病理改变,但程度较轻,其中SPV中、高剂量组大鼠的损伤程度最轻微。正常对照组、模型组和SPV低、中、高剂量组大鼠的IMLI分别为(0.25 ± 0.46)%、(4.25 ± 0.69)%、(2.03 ± 0.54)%、(0.89 ± 0.70)%、(0.28 ±

表4 各组大鼠血清中TNF- α 含量的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ng/ml}$)

Tab 4 Results of contents of TNF- α in rats serum of each group($\bar{x} \pm s, n=10, \text{ng/ml}$)

| 组别 | 复苏时间 | | | |
|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 16 h |
| 正常对照组 | 12.05 ± 1.24 | 12.05 ± 1.24 | 12.05 ± 1.24 | 12.05 ± 1.24 |
| 模型组 | 61.54 ± 6.78* | 79.55 ± 11.21* | 87.56 ± 12.68* | 101.55 ± 17.43* |
| SPV低剂量组 | 60.32 ± 5.43 | 77.69 ± 10.58 | 85.94 ± 11.68 | 99.65 ± 15.32 |
| SPV中剂量组 | 51.37 ± 5.61 [#] | 44.39 ± 4.81 [#] | 22.39 ± 2.68 [#] | 18.42 ± 2.64 [#] |
| SPV高剂量组 | 50.65 ± 6.58 [#] | 42.55 ± 4.66 [#] | 20.87 ± 2.43 [#] | 15.76 ± 2.15 [#] |

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$

0.35)%。与正常对照组比较,模型组大鼠的IMLI增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,SPV低、中、高剂量组大鼠的IMLI降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常对照组、模型组和SPV高剂量组大鼠的肠黏膜病理切片图见图1。

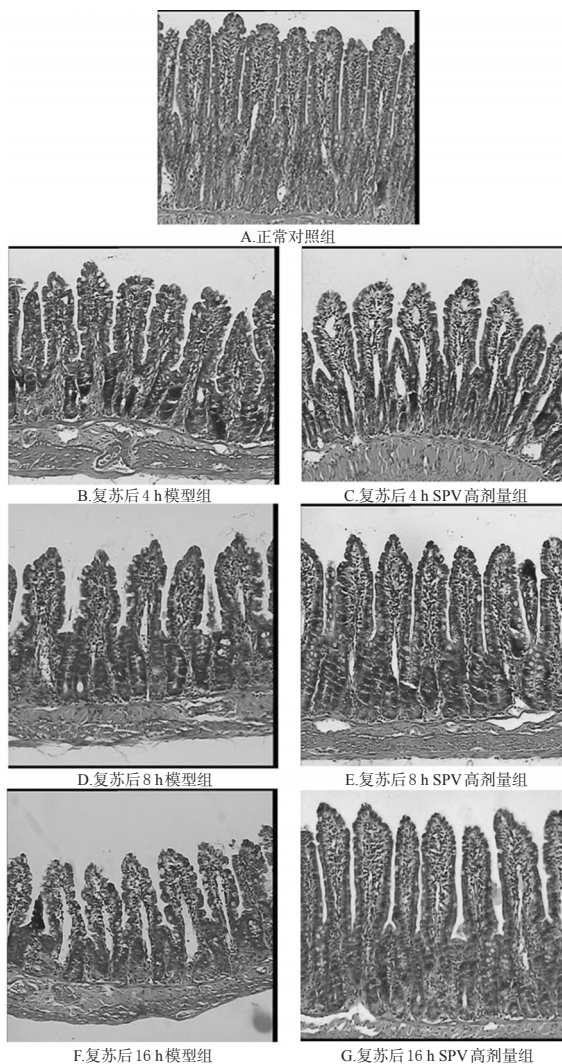


图1 大鼠肠黏膜的病理切片图($\times 100$)

Fig 1 Pathological section of intestinal mucosa in rats($\times 100$)

4 讨论

据统计,创伤失血导致的休克发生率为13%,其中约35%~53%的休克患者发生死亡。除由于各器官缺血再灌注

不足以外,肠黏膜的通透性改变造成的全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)而导致的多器官衰竭,也是失血性休克死亡的重要原因之一。肠道是机体发生缺血时最早出现反应、反应也最为敏感的器官之一,尤其是在创伤发生的早期,创伤失血性休克发生时,肠道损伤发生最早,且恢复的最晚。肠黏膜的通透性显著增加,导致细菌毒素循肠道进入人体,引起全身感染以及SIRS的发生,甚至导致死亡。内毒素是革兰阴性菌释放的细胞外膜的脂多糖,对细菌的结构和稳定性具有重要意义。研究表明,内毒素能够通过激活人体的免疫系统,而引发严重的炎症反应^[7]。正常情况下,肠黏膜具有能够防止各种致病微生物及毒素入侵的作用;当失血性休克发生时,内毒素通过肠黏膜,加上由于失血造成各脏器的灌注不足,使肠黏膜发生缺血,进入肠道的内毒素水平显著增加,出现瀑布样连锁反应,造成肠源性内毒素血症,最终导致多器官的衰竭。

内毒素是对于先天性免疫构成最强刺激的刺激剂,能够参与多种免疫细胞的吞噬以及发挥细胞毒性作用。肠源性内毒素的移位能够介导机体的炎症介质大量释放入血,造成或加重脏器的损害。因此,降低体内内毒素水平对于防止重要脏器发生损害以及内毒素血症等较为严重情况的发生具有重要意义。笔者研究发现,SPV能够显著降低创伤失血性休克模型大鼠血清中的内毒素水平,抑制革兰阴性菌的感染以及炎症反应的进一步发生,进而起到保护肠黏膜的作用。

DAO是人类和哺乳动物小肠黏膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶,在组胺和多种多胺代谢中起作用。其活性与黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关,能够反映肠道机械屏障的完整性和受损伤程度。正常状态时DAO活性相对稳定,在血清中含量较少。血清中DAO主要来源于受损肠黏膜,是反映肠黏膜完整性相对稳定的生化指标,对肠黏膜损伤引起肠道通透性的增加早期诊断敏感而且特异性强^[8]。本研究结果显示,复苏后1、4、8、16 h,与模型组比较,SPV中、高剂量组大鼠血清中DAO活性均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这表明SPV能够显著降低创伤失血性休克模型大鼠的DAO活性,改善肠道通透性,促进肠黏膜修复。

细胞因子是多肽类细胞调节物质的总称,能够通过旁分泌或自分泌形式与靶细胞结合从而介入炎症反应。TNF- α 是细胞因子中被人们研究最为广泛的细胞因子之一,是重要的炎性细胞因子,并且能够诱导多种化学趋化素和黏附因子的表达。TNF- α 是机体受到创伤等刺激后最早发挥作用的前炎性因子,是机体抵御各种致病因子的必要免疫调节因子^[9]。其含量与体内内毒素水平关系密切,能够诱发机体代谢的明显变化,导致炎性因子的瀑布效应。本研究结果表明,内毒素吸

附剂SPV能够使血清中TNF- α 含量降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

NO是一种内源性的血管舒张物质。本研究结果表明,复苏后1、4、8、16 h,SPV中、高剂量组大鼠血清中NO含量均降低($P < 0.05$)。当创伤失血性休克发生时,由于肠黏膜的损伤和内毒素水平的升高,导致血液内的内毒素和TNF- α 含量显著升高,可以促进NO合成酶(iNOS)的表达,进而导致NO的大量产生,导致其水平升高。

本研究通过探讨独特的肠道内联合应用蒙脱石散、多黏菌素B和维生素B₆对发生创伤失血性休克模型大鼠肠道损伤的保护作用,证实了内毒素吸附剂SPV能够显著降低创伤失血性休克模型大鼠血清中内毒素、DAO、TNF- α 以及NO水平。在下一步研究中,笔者将对本研究得出的结论进行更加深入的探讨并进行分子机制方面研究,对本研究的结果作进一步论证和分析。

参考文献

- [1] 朱华栋,周玉淑.失血性休克的病理生理及治疗研究进展[J].中华创伤杂志,2000,16(7):446.
- [2] 沈洪.创伤早期液体复苏的利弊[J].中华急诊医学杂志,2002,11(2):136.
- [3] 罗声政,王瑞兰.失血性休克与肠道屏障功能障碍[J].实用医学杂志,2010,26(3):509.
- [4] 陈学云,颜荣林,王来根,等.失血性休克对大鼠肠道细菌易位和血浆内毒素水平的影响及其意义[J].中华急诊医学杂志,2002,11(2):92.
- [5] 张波,何建川.血液灌流用内毒素吸附剂的研究进展[J].医学研究杂志,2011,40(5):153.
- [6] 张爱华,陶红,徐燕,等.创伤非控制失血性休克大鼠限制性液体复苏的实验研究[J].中华护理杂志,2008,43(8):763.
- [7] Kim Y, So HS, Moon BS, *et al.* Sasim attenuates LPS-induced TNF- α production through the induction of HO-1 in THP-1 differentiated macrophage-like cells[S]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(1):122.
- [8] Thompson JS. The intestinal response to critical illness[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(2):190.
- [9] 钟娃,李莉,蒋龙元,等. TNF- α 、IL-6、MDA、SOD在失血性休克动物模型中的表达[J].实用医学杂志,2007,23(4):473.

(收稿日期:2015-11-16 修回日期:2015-12-19)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅