

谷氨酰胺联合生长激素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的作用

曹 萌, 时开网*, 倪永军, 宋毕清

(南京医科大学附属南京第一医院普通外科, 江苏 南京 210006)

[摘要] **目的:**探讨谷氨酰胺联合生长激素对梗阻性黄疸大鼠肠道通透性和细菌移位的作用。**方法:**本研究是前瞻性随机对照的动物实验设计。胆总管结扎后获得梗阻性黄疸(阻黄)动物模型。60 只 SD 大鼠被随机平均分成 6 组:第 1 组,健康对照组,生理盐水 1.5 ml/d 灌胃;第 2 组,假手术对照组,生理盐水 1.5 ml/d 灌胃;第 3 组,阻黄组,生理盐水 1.5 ml/d 灌胃;第 4 组,阻黄+谷氨酰胺[0.2 g/(kg·d)灌胃]组;第 5 组,阻黄+生长激素[2 U/(kg·d)皮下注射]组;第 6 组,阻黄+谷氨酰胺[0.2 g/(kg·d)灌胃]+生长激素[2 U/(kg·d)皮下注射]组。术后第 9 天每只大鼠给予双糖灌胃,第 10 天收集 24 h 尿液及肝脏、脾脏、肠系膜淋巴结和下腔静脉血标本并分别行乳果糖/甘露醇(L/M)检测、细菌培养和血清生化检测。**结果:**第 1 组与第 2 组之间,以及第 4 组与第 5 组之间 L/M 值差异无统计学意义($P > 0.05$),其余所有组间两两相互比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。第 6 组细菌移位率比第 4 组或者第 5 组小($P < 0.003 3$),而第 4 组与第 5 组间无明显差异($P > 0.003 3$);第 4 组细菌移位率比第 3 组小($P < 0.003 3$);第 6 组细菌移位率比第 1 组或者第 2 组大($P < 0.003 3$),而第 1 组或第 2 组间无明显变化($P > 0.003 3$)。**结论:**在梗阻性黄疸中联用谷氨酰胺和生长激素在减少肠道高通透性和细菌移位率上明显比单独应用任何一种更有效。

[关键词] 谷氨酰胺;生长激素;肠道通透性;细菌移位;梗阻性黄疸

[中图分类号] R735.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)06-779-05

Effect of the combined use of glutamine and growth hormone on intestinal mucosal barrier in jaundiced rats

CAO Meng, SHI Kai-wang*, NI Yong-jun, SONG Bi-qing

(Department of General Surgery, Nanjing First Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of the combined use of glutamine and growth hormone on the intestinal permeability and the bacterial translocation of rats with obstructive jaundice (OJ). **Methods:** The study was designed as a prospective, randomized and controlled animal experiment. The common bile duct was ligated to obtain obstructive jaundice model. Sixty Sprague-Dawley rats were randomly assigned into 6 groups with 10 rats in each group: Group I, Control Group with normal saline (1.5 ml/d) intragastric administration; Group II, Sham-operated Group with normal saline (1.5 ml/d) intragastric administration; Group III, OJ Group with normal saline (1.5 ml/d) intragastric administration; Group IV, OJ Group with Glutamine (Gln) of 0.2 g/(kg·d) intragastric administration; Group V, OJ Group with Growth hormone(GH) of 2 U/(kg·d) subcutaneous injection; Group VI, OJ Group with Gln of 0.2 g/(kg·d) intragastric administration and GH of 2 U/(kg·d) subcutaneous injection. On postoperative 9th day, each rat received dual saccharides by intragastric administration. On day 10 postoperatively, 24 h urine sample of each rat was collected for L/M test, while liver, spleen, mesenteric lymph node (MLN) and the inferior caval blood samples of each rat were obtained for bacterial culture and serum biochemical test, respectively. **Results:** Except that there was no significant change in the L/M value between group I and II ($P > 0.05$), and between group IV and group V ($P > 0.05$), there were significant differences between any other two groups in six groups ($P < 0.05$). The bacterial translocation ratio in group VI was significantly lower than that in group IV or V ($P < 0.003 3$ respectively) whereas there was no significant difference in bacterial translocation ratio between group IV and V ($P > 0.003 3$). The bacterial translocation rate in group IV was significantly lower than in group III ($P < 0.003 3$); The bacterial translocation ratio in group VI was significantly higher than that in group I or II ($P < 0.003 3$ respectively), while it was similar between group I and II ($P > 0.0033$). **Conclusion:** The combined administration of Gln and GH is more effective than using each agent alone on reducing intestinal hyperpermeability and bacterial translocation ratio in obstructive jaundice.

[基金项目] 南京市卫生局重点课题(ZKX09002)

*通讯作者, E-mail: skw@163.com

[Key words] glutamine; growth hormone; intestinal permeability; bacterial translocation; obstructive jaundice

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(6): 779-783]

肠壁代表着第一防线,是阻止大量潜在有害的物质或者细菌进入血液非常有效的屏障^[1]。许多临床疾病,例如糖尿病、克罗恩病、乳糜泻、多发性硬化症、肠易激综合征、食物变态反应^[2-3]及梗阻性黄疸^[4-5]等都能使肠道通透性增加。细菌移位就是活的细菌和(或)它们的产物越过肠道屏障到达体内无菌部位,例如肠系膜淋巴结、脾脏、肝脏和血液。谷氨酰胺(glutamine, Gln)是血液中最多的非必须氨基酸;是肠上皮细胞主要能量来源且能改善肠道黏膜屏障。生长激素(growth hormone, GH)有促进生长、代谢、炎症和免疫学方面的作用,能保护胃肠道黏膜屏障。目前联用 Gln 和 GH 对肠道通透性和细菌移位的研究报道甚少,对其可能的机制尚未完全阐明,因此本文主要探讨联用 Gln 和 GH 对梗阻性黄疸(以下简称阻黄)大鼠肠道通透性和细菌移位的作用及可能存在的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

实验使用健康雄性 SD 大鼠 60 只,体重 250~300 g,由南京医科大学附属南京第一医院动物实验中心提供。Gln、乳果糖(lactulose, L)、甘露醇(mannitol, M)购自美国 Sigma 公司。GH 购自瑞士 Merck Serono Pharmaceutical 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

采用完全随机方法,将 60 只实验大鼠平均分为 6 组:第 1 组:健康对照组;第 2 组:假手术对照组;第 3 组:阻黄组;第 4 组:阻黄+Gln 组;第 5 组:阻黄+GH 组;第 6 组:阻黄+Gln+GH 组。

1.2.2 实验动物饲养及梗阻性黄疸大鼠模型制备

实验动物在控制温度(23℃)、湿度及 12 h 照明与 12 h 黑暗交替的环境中喂养,并允许随时自由食用固定标准饲料饮食和清水。将实验用 SD 大鼠在上述条件下饲养 3 d,实验前 12 h 开始禁食,禁水 4 h,采用 10%氯胺酮(0.2 mg/kg)腹腔注射麻醉,固定动物。后用无菌术取正中切口进腹,显露胆总管并加以游离,将游离的胆总管两端用 4-0 丝线完全结扎,造成完全阻塞,两断端以碘伏消毒,分层间断缝合切口。而假手术组仅游离胆总管而不结扎。

1.2.3 实验过程

梗阻性黄疸模型建立后,实验动物均单笼且按上述条件饲养。从术后当天开始,第 1~3 组均给予生理盐水 1.5 ml/d 灌胃;第 4 组给予 Gln 0.2 g/(kg·d)灌胃;第 5 组给予 GH 2 U/(kg·d)皮下注射;第 6 组同时给予 Gln 0.2 g/(kg·d)灌胃和 GH 2 U/(kg·d)皮下注射;所有给药均是每天 1 次,连续 10 d。其中术后第 9 天所有实验动物利用双糖排泄法/单糖排泄法(L/M)和代谢笼收集 24 h 尿液检测肠道通透性。术后第 10 天采用无菌术取出肝脏、脾脏、肠淋巴结、血液(下腔静脉)样本,术后动物处死。本动物实验均在南京医科大学伦理道德委员会指导下进行。

1.2.4 检测指标

乳果糖/甘露醇(L/M)检测:所有实验动物灌胃(灌胃样本:乳果糖 100 mg 和甘露醇 50 mg 溶于 2 ml 生理盐水中)后用代谢笼收集 24 h 尿液,尿液样本均加入 0.2 ml 硫柳汞,然后储存于-20℃直到 L/M 检测。

肝脏、脾脏和肠系膜淋巴结细菌培养:标本匀浆,放入含有巯基乙酸盐营养肉汤的无菌管中(37℃的烘箱 18 h),后接种于血琼脂平板培养(37℃的烘箱 48 h),所有有氧生长细菌需革兰氏染色。

血清生化指标:下腔静脉取血 2 ml,装入促凝管中,离心(3 000 r/min, 5 min)后取血清检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)和总胆红素(TBIL)。

1.3 统计学方法

所有实验数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS17.0 统计软件进行定量资料的重复测量方差分析(Mauchly 的球形度检验),Kruskal-Wallis 检验(方差不齐)和定性资料的卡方分割法、 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。卡方分割法检验水准调整为 $\alpha = 0.05/15 = 0.0033$ 。 $P < 0.0033$ 为差异具有统计学意义。其余 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察

实验开始时,各组大鼠体重均相当,实验结束时,第 1、2 组大鼠体重均增加,其余各组大鼠体重

均不同程度减少,但体重变化差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),各组大鼠体重变化(表 1),但第 4、5、6 组体重减少量分别比第 3 组少 ($P < 0.01$)。除第 1 组和第 2 组大鼠外,其余各组胆总管结扎 2~3 d 后,大鼠耳尖及尾部皮肤开始变黄,尿液变黄;4~6 d 后黄疸明显,大鼠粪便颜色变灰白,活动减少,但各组均无大鼠死亡。

2.2 肠道通透性

L/M 比值结果见表 1。第 1 组与第 2 组 以及第 4 组与第 5 组 L/M 值差异无统计学意义($P > 0.05$),其余所有两两相互比较都有统计学意义 ($P < 0.05$),其中第 3 组 L/M 值最高,第 6 组 L/M 值显著低于第 4、5 组,第 1 组 L/M 值最低。

2.3 血清生化检查

表 2 显示第 3 组生化指标比第 4、5、6 组相应值大($P < 0.05$),第 6 组各肝功能指标分别比第 1、2 组

相应值大($P < 0.05$),第 6 组肝功能指标与第 4、5 组比较时,第 5 组 GGT 显著比第 4、6 组相应值小($P < 0.05$),第 6 组 ALT 显著比第 4、5 组相应值小 ($P < 0.05$),第 6 组 AST 显著比第 4 组相应值小 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠实验前后体重变化和 L/M 检测结果

Table 1 The body weight changes and L/M test results in each group before and after the experiment ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	体重变化(g)	L/M
1	30.78 ± 5.12	0.33 ± 0.04*
2	22.68 ± 6.13	0.36 ± 0.04*
3	-47.50 ± 7.47	2.00 ± 0.51
4	-30.28 ± 3.64**	1.27 ± 0.28**
5	-26.76 ± 2.14**	1.17 ± 0.17**
6	-27.42 ± 5.62**	0.71 ± 0.11*

与第 3 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与第 6 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠血清生化检测结果

Table 2 The results of serum biochemical test in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/l}$)
1	44.00 ± 3.59#	144.70 ± 9.69#	172.90 ± 9.68#	1.60 ± 0.27#	0.41 ± 0.10#
2	50.70 ± 5.19#	145.90 ± 10.46#	178.40 ± 3.34#	1.40 ± 0.16#	0.49 ± 0.77#
3	205.30 ± 14.01	674.30 ± 41.48	531.50 ± 22.01	74.40 ± 3.80	139.30 ± 5.45
4	122.40 ± 1.99**	510.80 ± 56.86**	433.30 ± 33.92*	40.30 ± 2.01* Δ	108.82 ± 10.46*
5	135.00 ± 17.80**	449.60 ± 31.85*	433.00 ± 14.09*	27.20 ± 3.81*	105.21 ± 5.83*
6	68.90 ± 4.62*	345.60 ± 30.04*	345.30 ± 27.87*	52.00 ± 7.63* Δ	91.37 ± 2.04*

与第 3 组比较,* $P < 0.05$;与第 6 组比较,# $P < 0.05$;与第 5 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 肝脏、脾脏和肠系膜淋巴结细菌培养和细菌移位率

肠系膜淋巴结是较多见的细菌移位组织。血琼脂平板上有细菌生长即为阳性培养结果,所有细菌经革兰氏染色显示,多见革兰氏阴性杆菌,也有少量革兰氏阳性球菌。肝脏、脾脏和肠系膜淋巴结细菌培养以及各组细菌移位率结果见表 3。第 6 组细菌移位率显著比第 4 组或者第 5 组小($P < 0.0033$),而第 4 组与第 5 组间无明显差异 ($P > 0.0033$);第 4、5 组细菌移位率比第 3 组小($P < 0.0033$),比第 1、2 组大($P < 0.0033$),而第 1、2 组间无明显变化 ($P > 0.0033$)。

3 讨论

为了缓解阻黄症状,目前常采用内视镜、放射及外科手术等减黄措施,特别是外科手术,由于额外“创伤”较大,能产生以败血症和肾脏功能不全为主的高发病率和病死率^[6]。在肝外胆道梗阻患者

表 3 各组细菌学检测和细菌移位率

Table 3 Bacteriology test result and bacterial translocation ratio in each group ($n = 10$)

组别	肝脏	脾脏	肠系膜淋巴结	细菌移位率
1	0	0	1	1/30
2	1	0	1	2/30
3	9	8	10	27/30 Δ
4	6	5	6	17/30 Δ **
5	5	5	6	16/30 Δ **
6	3	2	3	8/30*

与第 1、2 组比较, $\Delta P < 0.0033$;与第 3 组比较,* $P < 0.0033$;与第 6 组比较,** $P < 0.0033$ 。

中,肠道通透性的增加已经被认为是细菌和内毒素移位的重要因素以及脓毒症和肾脏并发症的发病机制^[4]。阻黄中肠道通透性增加的现象在实验和临床环境中都被证实^[4-5],本研究也证实了这一现象。

Gln 是目前大家最为熟知的减少肠道通透性的化合物。先前临床和实验研究已表明添加有 Gln 的肠内肠外营养液不仅保护肠黏膜结构完整性而

且减少了肠道通透性的增加^[7-9],甚至使肠道通透性恢复到生理水平^[7]。但是,对于衰竭患者给予Gln肠外营养或者出生体重非常低的婴儿给予Gln肠内营养都没有作用^[10-11]。GH作为一种广泛使用的促合成代谢激素在应激性大鼠模型中能降低肠道通透性^[12]。本研究结果表明单独应用Gln或GH(第4、5组)减少肠道通透性效果无明显差异,联用Gln和GH(第6组)效果则明显优于单独应用。Tang等^[13]报道在门脉高压手术后,联用添加有Gln的肠外营养和GH皮下注射减轻了患者肠道通透性的增加,证实了它们之间的协同作用。之前的文献已经报道可能机制:大鼠胆总管结扎后肠源性内毒素损伤肠道Gln的吸收,从而导致肠道衰竭状态,使得Gln作用减轻^[14];然而在外伤条件下,GH能减轻股动脉和全身释放Gln,还能减少肝摄取Gln和增加胃肠道吸收Gln^[15],在危重病中外源性GH还能使肠道Gln吸收增加^[16],骨骼肌消耗Gln减少^[17];另外GH增加了B系统氨基酸转运引起的肠道Gln吸收,这种正调节部分原因是由于Gln运载容量的增加^[18]。

低水平的细菌移位是正常生理过程,对有活性的胃肠免疫机制的成熟和维持是必要的^[7]。本研究第1、2组也有少量细菌移位。Gln能减少细菌移位^[7,19-20],甚至使细菌移位达到生理水平^[7],但仍有有争议的报道^[21]。GH虽然有减少细菌移位的作用^[12,22],但Eizaguirre等^[23]报道在短肠综合征GH有增加细菌移位的作用。本研究结果表明单独应用Gln或GH(第4或5组)减少细菌移位效果无明显差异,联用Gln和GH(第6组)效果则明显优于单独应用。在败血症^[24]或者梗阻性黄疸^[25]中,联用Gln和GH对细菌移位起协同作用。除了上述GH促使肠吸收Gln增多这一主要机制之外,还有可能包括GH能促使受损肝脏枯否细胞再生,增强其吞噬异位到肝脏的细菌能力^[26];由于GH/IGF-1系统的存在,GH与肠道广泛存在的GH受体结合后,通过上调IGF-1浓度间接保护肠黏膜屏障^[16,27]。

本研究结果表明,单独应用Gln或GH(第4或5组)或联用Gln和GH(第6组)的体重减少量显著比阻黄组(第3组)少,说明Gln或者GH能促进梗阻型黄疸大鼠体重恢复。所有阻黄模型组(第3、4、5、6组)血清生化指标均较对照组(第1、2组)明显升高,说明阻黄模型建立成功;虽然单独应用Gln或者GH(第4或5组)或联用Gln和GH(第6组)血清生化指标显著比阻黄组(第3组)小,但第4、5、6组间大部分血清生化指标无明显差异,说明Gln、

GH或联用可改善阻黄大鼠肝功能,但效果却无明显优劣。

在黄疸患者中,直接通过乳果糖和甘露醇排除率比值的检测或者间接通过门脉系统和血循环中内毒素浓度的检测、D-乳酸浓度的检测、抗内毒素核心抗体的测定和黄疸患者剖腹手术中多次取肠外组织样本,检测肠源性细菌移位生长情况,并以此来证实肠道通透性增加^[5,28]。相对于单用Gln和GH,本文通过L/M检测和细菌移位率直接或间接地反映联用Gln和GH是最有效地减轻梗阻性黄疸肠道通透性增加的方法。至今,梗阻性黄疸中肠道高通透性和细菌移位的机制仍未确定,所以门脉和腹主动脉中内毒素和D-乳酸浓度、抗内毒素核心抗体以及肠道黏膜厚度和绒毛高度等需进一步检测。

致谢:感谢北京协和医院营养科何桂珍教授给予技术支持。

【参考文献】

- [1] Farhadi A, Banan A, Fields J, et al. Intestinal barrier: an interface between health and disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(5): 479-497
- [2] Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability [J]. *Gut*, 2006, 55(10): 1512-1520
- [3] Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(1): 3-20; quiz 1-2
- [4] Parks RW, Clements WD, Smye MG, et al. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage [J]. *Br J Surg*, 1996, 83(10): 1345-1349
- [5] 吴鹏, 陈强谱, 张兴远, 等. 梗阻性黄疸对大鼠肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1和肠黏膜通透性的影响 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(12): 2546-2548
- [6] Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(48): 6458-6464
- [7] dos Santos RG, Viana ML, Generoso SV, et al. Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 408-413
- [8] 吕尚军, 彭曦, 张勇, 等. 不同营养支持途径给予谷氨酰胺对烧伤大鼠肠黏膜屏障功能的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(10): 619-622
- [9] Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and mor-

- phology in patients with Crohn's disease;a randomized controlled trial[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(4):1000-1012
- [10] Hulsewe KW,van Acker BA,Hameeteman W, et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? [J]. *Clin Nutr*, 2004,23(5):1217-1225
- [11] van den Berg A,Fetter WP,Westerbeek EA,et al. The effect of glutamine-enriched enteral nutrition on intestinal permeability in very-low-birth-weight infants;a randomized controlled trial[J]. *J Parenter Enteral Nutr*,2006,30(5):408-414
- [12] Ding LA,Li JS,Li YS,et al. Prophylactic treatment with growth hormone improves intestinal barrier function and alleviates bacterial translocation in stressed rats[J]. *Chin Med J*,2004,117(2):264-269
- [13] Tang ZF,Ling YB,Lin N,et al. Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(15):2223-2228
- [14] Houdijk AP,Teerlink T,Bloemers FW,et al. Gut endotoxin restriction prevents catabolic changes in glutamine metabolism after surgery in the bile duct-ligated rat [J]. *Ann Surg*,1997,225(4):391-400
- [15] Unneberg K,Mjaaland M,Balteskard L,et al. Both growth hormone and exogenous glutamine increase gastrointestinal glutamine uptake in trauma [J]. *Ann Surg*,1997,225(1):97-102
- [16] Shulman DI. Gastrointestinal effects of growth hormone [J]. *Endocrine*,2000,12(2):147-152
- [17] Gamrin L,Essen P,Hultman E,et al. Protein-sparing effect in skeletal muscle of growth hormone treatment in critically ill patients [J]. *Ann Surg*,2000,231(4):577-586
- [18] Iannoli P,Miller JH,Ryan CK,et al. Human growth hormone induces system B transport in short bowel syndrome [J]. *J Surg Res*,1997,69(1):150-158
- [19] White JS,Hoper M,Parks RW,et al. Glutamine improves intestinal barrier function in experimental biliary obstruction[J]. *Eur Surg Res*,2005,37(6):342-347
- [20] Karatepe O,Acet E,Battal M,et al. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats [J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(34):4313-4320
- [21] Salvalaggio PR,Neto CZ,Tolazzi AR,et al. Oral glutamine does not prevent bacterial translocation in rats subjected to intestinal obstruction and *Escherichia coli* challenge but reduces systemic bacteria spread [J]. *Nutrition*, 2002,18(4):334-337
- [22] 岳超,赵允召,马炳强,等. 生长激素对脓毒症大鼠肠道细菌易位的影响[J]. *肠外与肠内营养*,2011,18(2):106-109
- [23] Eizaguirre I,Aldazabal P,Barrena MJ,et al. Effect of growth hormone,epidermal growth factor,and insulin on bacterial translocation in experimental short bowel syndrome[J]. *J Pediatr Surg*,2000,35(5):692-695
- [24] Jung SE,Youn YK,Lim YS,et al. Combined administration of glutamine and growth hormone synergistically reduces bacterial translocation in sepsis[J]. *J Korean Med Sci*,2003,18(1):17-22
- [25] Celebi F,Ozturk G,Kizilkaya M. The effects of combined use of glutamine and growth hormone on the bacterial translocation associated with obstructive jaundice [J]. *Saudi Med J*,2008,29(7):989-993
- [26] Yang ZW,Li JG,Mao XG,et al. Effects of recombinant human growth hormone on intestinal translocation of bacteria and endotoxin in rats with obstructive jaundice[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2005,4(3):445-449
- [27] Elijah IE,Branski LK,Finnerty CC,et al. The GH/IGF-1 system in critical illness [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2011,25(5):759-767
- [28] Solligard E,Juel IS,Spigset O,et al. Gut luminal lactate measured by microdialysis mirrors permeability of the intestinal mucosa after ischemia [J]. *Shock*,2008,29(2):245-251

[收稿日期] 2011-12-30