

· 论著 ·

失血性休克大鼠器官组织中促炎细胞因子表达及释放的时相性研究

刘勇军 毛恩强 李磊 汤耀卿 张圣道

【摘要】 目的 探讨休克后促炎细胞因子表达释放的时相性变化。方法 80 只 SD 大鼠被随机分为失血性休克组(40 只)和对照组(40 只)。于休克后 30、60 和 90 min 及复苏后 30 min 和 90 min 各处死 8 只大鼠,采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测失血性休克后各时间点肠、肝、肺组织内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6 的 mRNA 表达,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法测定血清中 TNF- α 、IL-6 的含量。结果 ①休克 30 min 时,肠、肝、肺组织中促炎细胞因子的 mRNA 表达均未见升高;休克 60 min 肠道首先出现 TNF- α mRNA 表达升高($P < 0.05$),而肝脏在休克 90 min 时表达开始升高($P < 0.01$),肺脏则在复苏后 30 min 表达开始升高($P < 0.05$)。复苏后 90 min 肠、肝、肺组织中 TNF- α mRNA 表达仍高于对照组(P 均 < 0.01)。TNF- α mRNA 在肠、肝、肺内的表达升高最早,其后才是 IL- 1β mRNA 和 IL-6 mRNA。②休克 30 min 门静脉血和下腔静脉血中 TNF- α 、IL-6 的含量与对照组比较差异均无显著性,而休克 60 min 时门静脉血中 TNF- α 含量显著升高($P < 0.05$);休克 90 min、复苏后 30 min 和 90 min 门静脉血和下腔静脉血中 TNF- α 、IL-6 含量均较对照组显著升高(P 均 < 0.01)。结论 失血性休克时细胞因子的释放顺序是肠道、肝脏和肺脏,推测存在“肠→肝→肺”细胞因子释放轴。

【关键词】 休克,失血性; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素

Studies on the temporal profile of expression and release of major pro-inflammatory cytokines in vital organs following hemorrhagic shock LIU Yong-jun, MAO En-qiang, LI Lei, TANG Yao-qing, ZHANG Sheng-dao. Surgery Intensive Care Unit, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: MAO En-qiang (Email: maoeq@yeah.net)

【Abstract】 **Objective** To study the kinetics of expression and release of major pro-inflammatory cytokines in the vital organs after hemorrhagic shock. **Methods** Eighty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into hemorrhagic shock group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). Eight rats were sacrificed at 30, 60 and 90 minutes respectively after shock and 30 and 90 minutes respectively after resuscitation. The expressions of mRNA of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), and IL-6 in intestine, liver, lung tissues were assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and the release of TNF- α and IL-6 in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** ①The pro-inflammatory cytokines were not increased in intestine, liver and lung tissues at 30 minutes after shock. The TNF- α mRNA expression was first up-regulated in the intestine at 60 minutes after shock ($P < 0.05$), followed by the liver at 90 minutes after shock ($P < 0.01$) and then the lung at 30 minutes after resuscitation ($P < 0.05$). The TNF- α mRNA expressions in intestine, liver and lung tissues were higher at 90 minutes after resuscitation compared with those of control group (all $P < 0.01$). The expressions of mRNA of TNF- α , IL- 1β , IL-6 in the vital organs could be successively increased after hemorrhagic shock and resuscitation, with the TNF- α mRNA expression being the earliest, followed by the IL- 1β mRNA and IL-6 mRNA. ②The levels of TNF- α were increased in portal bloodstream prior to peripheral blood, and TNF- α preceded IL-6 at 60 minutes after shock ($P < 0.05$), while there were no significant differences in the levels of TNF- α and IL-6 in portal bloodstream and peripheral blood at 30 minutes after shock, but they were higher than those of control group at 90 minutes after shock and at 30 and 90 minutes after resuscitation (all $P < 0.01$). **Conclusion** There is gut-liver-lung axis in the kinetics of expression and release of major pro-inflammatory cytokines after hemorrhagic shock.

【Key words】 hemorrhagic shock; tumor necrosis factor; interleukin

基金项目:上海市卫生局科技发展基金资助项目(034074)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院 SICU

通讯作者:毛恩强,教授(Email:maoq@yeah.net)

作者简介:刘勇军(1979-),男(汉族),江西省人,硕士研究生,主要从事危重病休克炎症因子方面的研究(现在广东省广州中山大学附属第一医院 SICU 工作,Email:yiliu2004@163.com)。

失血性休克导致细胞因子过度释放是全身炎症反应综合征(SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以及多器官功能障碍综合征(MODS)的主要病理生理基础。细胞因子是炎症反应中的重要信使分子,在

局部炎症反应失控导致器官损害时,损伤组织内部炎症介质水平与病理损伤密切相关。在 MODS 的发生过程中,肠、肝、肺既是炎症因子的重要释放器官,又是炎症因子作用的靶器官^[1]。在休克状态下,肠道成为细菌/内毒素的储库,是全身炎症反应的“始动器官”^[2];肝脏中含有机体大部分的单核/巨噬细胞,是细胞因子的产地和储库^[3];肺脏是全身炎症反应导致器官损伤过程中最早出现临床症状的器官^[4]。临床工作中发现,早期改善肠道功能可明显降低 MODS 的发生率,因此推测细胞因子的释放在肠、肝、肺之间互相调节。本研究通过检测失血性休克大鼠不同时间点肠、肝、肺组织中主要促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 的 mRNA 表达,探讨 SIRS 失控致 MODS 的病理过程中这些炎症因子在肠、肝、肺之间的释放顺序。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组:选择 SPF 级雄性健康成年 SD 大鼠 80 只,体重 250~300 g,5~6 周龄,购于上海 BK 实验动物有限公司。按随机数字表法分为休克组(40 只)和对照组(40 只)。

1.2 休克模型制备:参照文献[5]方法制备大鼠休克模型。用戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉后,无菌条件下行一侧颈动脉插管,经三通管分别连接多导生理记录仪监测动脉血压,并连接注射器(内含肝素盐水)以供放血。缓慢放血至平均动脉压(MAP)达到 30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),维持 90 min 后,回输失血和与失血等量的林格液。对照组除无失血及复苏外其他处理同休克组。分别于休克 30、60 和 90 min,以及复苏后 30 min 和 60 min 各处死 8 只动物,分别取门静脉血和下腔静脉血,离心分离血清,于-80℃保存;取肠、肝、肺组织装入体积分数为 0.1%的焦碳酸二乙酯(DEPC)水处理过的冻存管中,-80℃保存备用。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 监测指标:测定各时间点组织内 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达,以及门静脉血和下腔静脉血内 TNF- α 、IL-6 的含量。

1.3.2 检测方法

1.3.2.1 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达:采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法测定。冰上组织匀浆一步法总 RNA 提取试剂(Trizol)提取组织总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 纯度含量,并进行 RNA 电泳鉴定其完整性,以 Oligo(dT)

为引物逆转录成 cDNA 后进行 PCR。引物设计:从网址 www.ncbi.nlm.nih.gov 的 Genebank 中检 出大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 基因 cDNA 序列,用 primer5.0 软件设计引物,以 β -actin 作为内参照。PCR 产物经质量分数为 1.5%的琼脂糖凝胶电泳后 BioImage 凝胶分析系统进行半定量分析(以目的基因的灰度值/内参照的灰度值)。基因编号、引物序列和扩增长度见表 1。

表 1 促炎细胞因子的基因序列
Table 1 Data of primer gene sequence of pro-inflammatory cytokines

| 指标 | 基因编号 | 引物序列(5'→3') | 扩增长度(bp) | T _m (℃) |
|----------------|-------|-------------------------|----------|--------------------|
| TNF- α | 24835 | F-CACGCTCTTCTGTCTACTGA | 541 | 53 |
| | | R-GGACTCCGTGATGCTAAGT | | |
| IL-1 β | 24494 | F-TCTGTGACTCGTGGATGAT | 320 | 55 |
| | | R-CTTCTTTGGGTATTGTTGG | | |
| IL-6 | 24498 | F-GATGTTGTTGACGCCACTGC | 501 | 57 |
| | | R-CACTCCTTCTGTGACTCTAAC | | |
| β -actin | 81822 | F-CCTAAGCCAACCGTAAAAG | 646 | 55 |
| | | R-TCTTCATGGTCTAGGAGCCA | | |

注:F:上游引物序列;R:下游引物序列;T_m:退火温度

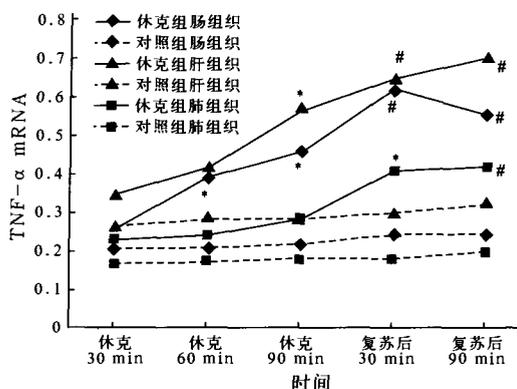
1.3.2.2 血清 TNF- α 、IL-6 含量测定:离心分离血清后,于-80℃下保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法测定。按照试剂说明书要求采用四参数方法绘制标准曲线,用 CurveExpert1.3 软件拟合标准曲线。

1.4 主要实验试剂和仪器:MPA 多道生物信号分析系统(上海奥尔科特生物科技公司);Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司);逆转录试剂盒(美国 Proge-ma 公司),PCR 试剂盒(美国 Progema 公司);大鼠 TNF ELISA 试剂盒(美国 Biosource 公司),大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒(美国 Endogen 公司);引物合成(上海生工公司)。

1.5 统计学方法:实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SPSS11.0 软件分析处理,采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织 TNF- α mRNA 表达(图 1):休克 30 min 时,各组织 TNF- α mRNA 表达比较差异均无显著性。休克 60 min 肠组织中 TNF- α mRNA 表达首先升高($P<0.05$),休克 90 min 肝组织 TNF- α mRNA 表达开始增高($P<0.05$),而肺组织在复苏后 30 min 才开始出现升高($P<0.05$);复苏后 90 min 时肠、肝、肺组织中 TNF- α mRNA 表达仍然显著升高,与相应对照组比较差异均有显著性(P 均 <0.01)。

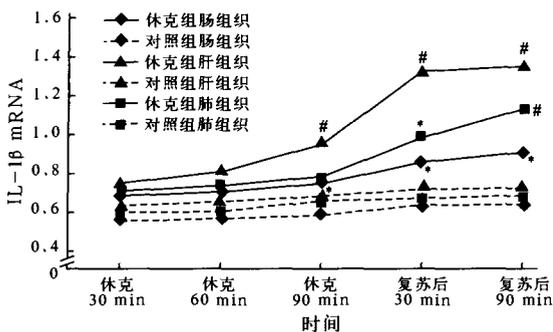


注:与对照组比较: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$

图 1 各时间点肠、肝、肺组织 TNF-α mRNA 表达变化

Figure 1 Change of expression of TNF-α mRNA of intestine, liver and lung tissues at different time points

2.2 组织 IL-1β mRNA 表达(图 2):休克 30 min 和 60 min 各组织 IL-1β mRNA 表达均无明显升高,休克 90 min 后在肠、肝组织中表达开始升高,复苏后 30 min 肠、肝、肺组织中表达均明显升高,复苏后 90 min 仍保持较高水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



注:与对照组比较: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$

图 2 各时间点肠、肝、肺组织 IL-1β mRNA 表达变化

Figure 2 Change of expression of IL-1β mRNA of intestine, liver and lung tissues at different time points

表 2 各时间点血清中 TNF-α 表达水平($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Expression of serum TNF-α at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

ng/L

| 标本来源 | 组别 | 休克 30 min | 休克 60 min | 休克 90 min | 复苏后 30 min | 复苏后 90 min |
|-------|-----|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 门静脉血 | 休克组 | 14.28±1.44 | 15.79±1.51* | 17.74±2.45# | 27.12±3.33# | 23.25±2.77# |
| | 对照组 | 13.36±0.60 | 13.69±1.66 | 14.17±1.70 | 14.29±2.05 | 14.73±1.97 |
| 下腔静脉血 | 休克组 | 15.24±0.93 | 17.08±2.80 | 34.84±5.03# | 83.50±7.53# | 52.39±7.86# |
| | 对照组 | 14.86±1.79 | 15.57±2.94 | 16.27±2.30 | 17.04±1.16 | 17.14±1.22 |

注:与对照组比较: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$

表 3 各时间点血清中 IL-6 表达水平($\bar{x} \pm s, n=8$)

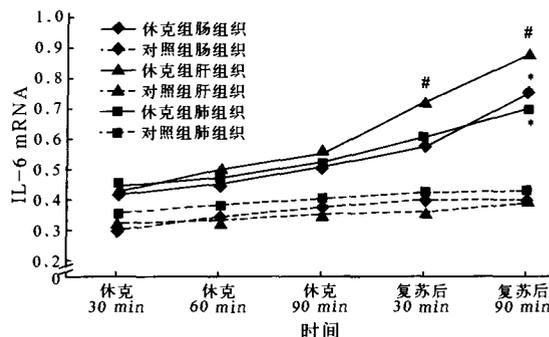
Table 3 Expression of serum IL-6 at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

ng/L

| 标本来源 | 组别 | 休克 30 min | 休克 60 min | 休克 90 min | 复苏后 30 min | 复苏后 90 min |
|-------|-----|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 门静脉血 | 休克组 | 271.25±22.33 | 280.80±29.71 | 359.56±50.35# | 393.53±18.29# | 589.49±33.90# |
| | 对照组 | 270.21±10.35 | 273.54±9.72 | 275.21±7.37 | 275.71±11.15 | 279.04±14.23 |
| 下腔静脉血 | 休克组 | 313.42±28.47 | 321.41±25.31 | 388.55±20.47# | 414.24±27.26# | 780.99±87.32# |
| | 对照组 | 298.11±16.34 | 300.11±11.46 | 302.78±20.74 | 303.94±18.89 | 304.44±19.81 |

注:与对照组比较: # $P < 0.01$

2.3 组织 IL-6 mRNA 表达(图 3):休克 30、60 和 90 min 在肠、肝、肺组织中均未出现 IL-6 mRNA 表达增加,复苏后 30 min 肝组织中 IL-6 mRNA 表达升高,复苏后 90 min 肠、肝、肺组织 IL-6 mRNA 表达均显著高于相应对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



注:与对照组比较: * $P < 0.05$, # $P < 0.01$

图 3 各时间点肠、肝、肺组织 IL-6 mRNA 表达变化

Figure 3 Change of expression of IL-6 mRNA of intestine, liver and lung tissues at different time points

2.4 血清 TNF-α 水平(表 2):休克 30 min 门静脉血和下腔静脉血中 TNF-α 水平均无明显升高,休克 60 min 时门静脉血中 TNF-α 较对照组明显升高($P < 0.05$),在复苏后 30 min 达到高峰,复苏后 90 min 开始下降,但仍高于对照组水平($P < 0.01$)。下腔静脉血中 TNF-α 在休克 90 min 才显著升高($P < 0.01$),复苏后 30 min 达高峰,复苏后 90 min 开始下降,与对照组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。

2.5 血清 IL-6 水平(表 3):休克 30 min 和 60 min 门静脉血和下腔静脉血中 IL-6 水平均未出现升高,休克 90 min 门静脉血和下腔静脉血中 IL-6 均显著升高(P 均 < 0.01),至复苏后 90 min 仍继续升高(P 均 < 0.01)。

3 讨论

休克引起 MODS 的过程中首先要经历 SIRS 阶段,在参与 SIRS 的众多炎症介质中,最主要的是 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等,研究发现炎症介质和死亡率关系最为密切。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 之间有相互协同作用, TNF- α 可刺激单核/巨噬细胞产生 IL-1、IL-6,并呈剂量依赖性。目前认为失血性休克早期释放的 TNF- α 是炎症反应的启动因子,上调其他细胞因子的产生。此外,IL-1 可诱导单核/巨噬细胞释放 TNF- α 、IL-6;但 IL-6 则可下调单核细胞合成 TNF- α 和 IL-1 而促进 IL-10 的产生。TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 在 SIRS 发生发展的病理过程中起重要作用。

失血性休克致 MODS 过程中最常见累及的器官是肠、肝、肺,这是由它们的解剖位置和生理功能决定的;而且肠、肝、肺等重要器官均可表达释放细胞因子^[6,7]。肠道含有大量的细菌及其产物内毒素,由于正常情况下肠道有机屏障、黏膜屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障等生理屏障,从而维持正常的肠道功能。失血性休克时,肠道绒毛顶部的黏膜细胞对缺血非常敏感而易于损伤、坏死、脱落,引起细菌/内毒素移位,同时可刺激肠道上皮细胞合成、释放大量的炎症因子。移位的炎症因子、细菌/内毒素可经过门静脉进一步刺激肝、肺中的单核/巨噬细胞,引发细胞因子“瀑布样”级联反应。肝脏含有人体大约 80% 的单核/巨噬细胞,可分泌大量的 TNF- α 等细胞因子。肝脏分泌的炎症因子一方面通过血液循环影响肺脏和其他器官;另一方面又可以随胆汁分泌到肠道加重肠道损伤^[3,8]。Towfigh 等^[9]用体外实验证实,肠上皮细胞在缺氧环境下可释放细胞因子并影响肝脏库普弗细胞的功能,他将肠道和肝脏之间的细胞因子的调控机制称为“肠-肝轴”(gut-liver axis)。正常肺脏支气管、肺泡中含有的大量巨噬细胞处于未激活状态,未被激活的肺脏巨噬细胞仅起着吞噬异物、清洁呼吸道的的作用。炎症反应时,一方面来自肝脏分泌的炎症介质通过下腔静脉首先到达肺脏,激活肺脏巨噬细胞和淋巴细胞,继而引发肺脏细胞因子表达和释放;另一方面肠源性的细菌/内毒素超过了肝脏的解毒能力,也可以“溢出”到达肺脏激活肺脏巨噬细胞分泌大量的 TNF,诱发中性粒细胞(PMN)扣押于肺血管床,导致 ARDS。尹华华等^[10]研究结果显示,创伤失血后肺泡巨噬细胞分泌炎症因子及抗炎因子功能亢进,可引发肺部感染及急性肺损伤,从而导致 ARDS。Callery 等^[11]将这

一肺脏损伤机制称为“肝-肺巨噬细胞轴”(hepatic-pulmonary macrophage axis)。

本研究 RT-PCR 结果显示,失血性休克肠、肝、肺组织中,肠道组织 TNF- α mRNA 表达首先升高,随后肝组织中表达开始升高,肺组织最后升高。肠道细胞因子之所以最先表达释放升高,是因为肠道不仅是一个消化器官也是一个免疫器官。空肠、回肠含有大量集合淋巴组织、淋巴细胞、肠黏膜上皮细胞等都可以分泌细胞因子。失血性休克时,首先是供应内脏的血管收缩,肠黏膜对缺血非常敏感,容易损伤脱落,由于肠道与肠道内的细菌/内毒素接触最密切,因此移位的肠源性细菌/内毒素可刺激肠道表达分泌炎症因子^[12];另外,失血性休克时缺血、缺氧本身(而无需细菌、内毒素)即可诱导细胞因子表达和释放^[13]。肠道释放的细胞因子以及肠道移位的细菌/内毒素进一步通过门脉系统激活肝脏单核/巨噬细胞,引发细胞因子的级联反应,使得肝脏释放大量的细胞因子通过血液循环到达肺脏以及全身各个器官,最终引起 ARDS 和 MODS。这与门静脉和下腔静脉(外周静脉)血清中细胞因子的检测结果是一致的。ELISA 检测血清细胞因子结果显示,门静脉血中的 TNF- α 、IL-6 含量比下腔静脉血先升高,但下腔静脉血中 TNF- α 、IL-6 升高的水平比门静脉血含量更高。门静脉主要收集胃肠道回流的静脉血,因此,门静脉血中的炎症因子水平主要反映肠道炎症因子释放;下腔静脉血主要收集全身重要器官释放的细胞因子特别是肝、肺等,肝脏库普弗细胞激活后可合成分泌大量的细胞因子,因此外周血中的细胞因子高于门静脉血。以上实验结果支持肠道是全身炎症反应“始动器官”和“原动力”^[2]的提法。肠源性细胞因子和细菌/内毒素经过门静脉到达肝脏并激活肝脏单核/巨噬细胞;肝脏产生的细胞因子又可通过下腔静脉血回流心脏后,经体循环到达全身各个器官,进而影响肺脏和其他远隔器官,最终导致 ARDS 和 MODS。总之,本研究结果表明失血性休克时细胞因子的释放顺序依次是肠道、肝脏和肺脏,因此推测存在“肠→肝→肺”细胞因子释放轴。

目前,也有研究表明在门静脉出现细菌/内毒素移位之前肠系膜淋巴结就已经出现了细菌/内毒素移位,并且出现 TNF- α mRNA 表达增高^[14]。肠系膜淋巴液中 TNF、IL-6 等细胞因子含量升高,肠系膜淋巴管结扎可减轻肺部损伤^[15]。Magnotti 等^[16]就推测失血性休克后肺损伤是由肠源性炎症因子通过肠系膜淋巴液到达肺部引起的,而不是通过“肠→

门静脉→肝→肺”这一途径引起的。

休克致 MODS 的机制仍未完全清楚,机体内复杂的细胞因子网络中,细胞因子间互相作用形成了许多正、负反馈环。在炎症反应中,促炎介质和抗炎介质经常处于平衡与失衡对立统一的变化中,大量的促炎介质导致 SIRS,过多的内源性抗炎介质将导致代偿性抗炎反应综合征(CARS)。深入研究可为阻断肠→肝→肺间细胞因子的恶性循环,打断细胞因子级联反应,为探索防治 MODS 提供新措施。

参考文献:

- 1 Fang W H, Yao Y M, Shi G Z, et al. The mRNA expression patterns of tumor necrosis factor - alpha and TNFR - 1 in some vital organs after thermal injury [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(5): 1038 - 1044.
- 2 Sori A J, Rush B F Jr, Lysz T W, et al. The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock [J]. Am J Surg, 1988, 155(2): 187 - 192.
- 3 Jackson G D, Dai Y, Sewell W A. Bile mediates intestinal pathology in endotoxemia in rats [J]. Infect Immun, 2000, 68(8): 4714 - 4719.
- 4 Deitch E A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure [J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(2): 92 - 98.
- 5 蒋建新, 田昆仑, 刁有芳, 等. 失血性休克时重要器官组织内某些细胞因子表达、释放及其作用探讨 [J]. 中华创伤杂志, 1997, 13(1): 29 - 32.
- 6 吴荣谦, 徐迎新, 宋旭华, 等. 脓毒症小鼠肝肺组织细胞因子 mRNA 表达的比较 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(10): 588 - 590.
- 7 张青, 李琦, 毛宝龄, 等. 内毒素致伤大鼠肺组织促炎与抗炎细胞因子 mRNA 表达的时相性研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 585 - 588.
- 8 Halpern M D, Holubec H, Dominguez J A, et al. Hepatic inflammatory mediators contribute to intestinal damage in necrotizing enterocolitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(4): G695 - 702.
- 9 Towfigh S, Heisler T, Rigberg D A, et al. Intestinal ischemia and the gut - liver axis: an in vitro model [J]. J Surg Res, 2000, 88(2): 160 - 164.
- 10 尹华华, 夏浩, 朱京慈, 等. 创伤失血后大鼠单核/巨噬细胞分泌功能变化的异质性及其意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(9): 523 - 526.
- 11 Callery M P, Kamei T, Mangino M J, et al. Organ interactions in sepsis, host defense and the hepatic - pulmonary macrophage axis [J]. Arch Surg, 1991, 126(1): 28 - 32.
- 12 梁存河, 蒋志明. 胃肠屏障研究的几个热点问题 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(4): 202 - 204.
- 13 Ayala A, Perrin M M, Meldrum D R, et al. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin [J]. Cytokine, 1990, 2(3): 170 - 174.
- 14 Tani T, Fujino M, Hanasawa K, et al. Bacterial translocation and tumor necrosis factor - alpha gene expression in experimental hemorrhagic shock [J]. Crit Care Med, 2000, 28(11): 3705 - 3709.
- 15 Xu D Z, Lu Q, Adams C A, et al. Trauma - hemorrhagic shock - induced up - regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 760 - 765.
- 16 Magnotti L J, Upperman J S, Xu D Z, et al. Gut - derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock [J]. Ann Surg, 1998, 228(4): 518 - 527.

(收稿日期: 2006 - 09 - 23 修回日期: 2007 - 04 - 10)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2007 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2007 年的订阅手续。邮发代号: 6 - 58; 定价: 8.6 元/期,全年 103.2 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国《医学索引》(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、CMCC 数据库、“万方数据网络系统 (China Info)”、“中文科技期刊数据库”、CNKI“中国期刊全文数据库”、“中国期刊网”、“中国学术期刊 (光盘版)”和“em120.com 危重病急救在线”。投本刊物作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

2007 年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订购: 022 - 23042150。

地址: 天津市和平区睦南道 122 号天和医院内; 邮编: 300050。

(本刊编辑部)