

· 论著 ·

高渗盐溶液对肠缺血 / 再灌注损伤兔肠屏障功能保护的时相性研究

徐军 郑亮亮 梁璐 刘业成 张晖 李毅 徐腾达 朱华栋 王仲 于学忠 马遂

【摘要】 目的 观察高渗盐溶液(HTS)对肠缺血 / 再灌注(I/R)损伤兔肠屏障功能保护作用的时相性差异。**方法** 按随机数字表法将 72 只新西兰白兔分为假手术组、I/R 组、HTS 预处理组、HTS 延迟治疗组,每组 18 只。采用完全夹闭阻断肠系膜上动脉(SMA)再开放的方法制备肠 I/R 模型。HTS 预处理组在 SMA 开放前 5 min 内输注 7.5%HTS 6 ml/kg,延迟治疗组在开放 SMA 后 2 h 前静脉输入 7.5%HTS 6 ml/kg,5 min 内输完。选择缺血前与再灌注 2、4、6 h 4 个时间点取血测定 D-乳酸(D-Lac)、脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平。每组再灌注 6 h 后取 8 只动物测定小肠组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)的浓度;光镜下观察肠组织病理学改变,并计算肠黏膜损伤程度的 Chiu 评分。**结果** 与假手术组比较,再灌注 2 h 起 I/R 组血中 D-Lac(mg/L)、LPS(EU/L)、TNF- α (μ g/L)和 IL-10(μ g/L)均显著升高(D-Lac:18.91 $\pm$ 3.46 比 3.92 $\pm$ 0.61, LPS:869 $\pm$ 85 比 422 $\pm$ 27, TNF- α :23.80 $\pm$ 4.22 比 3.65 $\pm$ 0.51, IL-10:8.90 $\pm$ 2.75 比 2.53 $\pm$ 0.80, 均 $P < 0.05$),肠 MDA(nmol/mg)、MPO(mU/mg)、Chiu 评分(分)均显著升高(MDA:398 $\pm$ 28 比 173 $\pm$ 20, MPO:465 $\pm$ 52 比 183 $\pm$ 25, Chiu 评分:4.36 $\pm$ 0.52 比 0.38 $\pm$ 0.22, 均 $P < 0.05$),SOD(U/mg)显著下降(35 $\pm$ 9 比 52 $\pm$ 8, $P < 0.05$)。与 I/R 组比较,HTS 预处理组血中 D-Lac、LPS、TNF- α 及肠 MDA、MPO、Chiu 评分显著降低(D-Lac:11.45 $\pm$ 0.92 比 18.91 $\pm$ 3.46, LPS:455 $\pm$ 114 比 869 $\pm$ 85, TNF- α :10.32 $\pm$ 2.11 比 23.80 $\pm$ 4.22, MDA:221 $\pm$ 21 比 398 $\pm$ 28, MPO:271 $\pm$ 20 比 465 $\pm$ 52, Chiu 评分:1.69 $\pm$ 0.24 比 4.36 $\pm$ 0.52, 均 $P < 0.05$),IL-10、SOD 显著升高(IL-10:14.54 $\pm$ 2.02 比 8.90 $\pm$ 2.75, SOD:90 $\pm$ 14 比 35 $\pm$ 9, 均 $P < 0.05$)。HTS 延迟治疗组各指标变化与 I/R 组类似,效果显著低于 HTS 预处理组。**结论** HTS 治疗对肠 I/R 损伤具有保护作用,但其具有一定的时相性,早期治疗能起到保护作用。

【关键词】 缺血 / 再灌注损伤; 肠道黏膜; 高渗盐溶液; 时相性

The timing of infusion of hypertonic saline to exert protective effect on intestinal barrier function in the rabbit with intestinal ischemia/reperfusion injury XU Jun*, ZHENG Liang-liang, LIANG Lu, LIU Ye-cheng, ZHANG Hui, LI Yi, XU Teng-da, ZHU Hua-dong, WANG Zhong, YU Xue-zhong, MA Sui. *Department of Emergency Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: YU Xue-zhong, Email: yxz@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To study the timing of infusion of hypertonic saline solution (HTS) to exert its protective effect on intestinal barrier function in rabbits with intestinal ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods** Seventy-two rabbits were randomly divided into four groups (each $n=18$): sham operation group, I/R group, HTS pretreatment group and HTS delayed treatment group. The intestinal I/R models were produced by blocking the superior mesenteric artery (SMA) for 1 hour followed by release of the SMA. 7.5% HTS (6 ml/kg) was infused in HTS pretreatment group 5 minutes before release of SMA, and HTS was infused in delayed treatment group 2 hours after reperfusion and finished in 5 minutes. Levels of D-lactic acid (D-Lac), lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) were determined before ischemia and 2, 4, 6 hours after reperfusion. The levels of malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO) in intestinal tissues of 8 rabbits in each group were measured at 6 hours after reperfusion. Meanwhile the intestinal morphological changes were observed, and the Chiu score, which reflected the degree of injury to intestinal mucosa was calculated. **Results** Compared with sham operation group, D-Lac (mg/L), LPS (EU/L), TNF- α (μ g/L) and IL-10 (μ g/L) in I/R group were significantly increased from 2 hours after reperfusion (D-Lac: 18.91 $\pm$ 3.46 vs. 3.92 $\pm$ 0.61, LPS: 869 $\pm$ 85 vs. 422 $\pm$ 27, TNF- α : 23.80 $\pm$ 4.22 vs. 3.65 $\pm$ 0.51, IL-10: 8.90 $\pm$ 2.75 vs. 2.53 $\pm$ 0.80, all $P < 0.05$); MDA (nmol/mg), MPO (mU/mg) and Chiu score were significantly increased (MDA: 398 $\pm$ 28 vs. 173 $\pm$ 20, MPO: 465 $\pm$ 52 vs. 183 $\pm$ 25, Chiu score: 4.36 $\pm$ 0.52 vs. 0.38 $\pm$ 0.22, all $P < 0.05$), while SOD (U/mg) decreased significantly (35 $\pm$ 9

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.012

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2012-650)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医院急诊科(徐军、刘业成、张晖、李毅、徐腾达、朱华栋、于学忠、马遂);
河北大学附属医院急诊科(梁璐);清华大学北京清华医院(王仲)

通信作者:于学忠,Email:yxz@medmail.com.cn

vs. 52 ± 8 , $P < 0.05$). Compared with I/R group, the levels of D-Lac, LPS, TNF- α , MDA, MPO and Chiu score in HTS pretreatment group were lower (D-Lac: 11.45 ± 0.92 vs. 18.91 ± 3.46 , LPS: 455 ± 114 vs. 869 ± 85 , TNF- α : 10.32 ± 2.11 vs. 23.80 ± 4.22 , MDA: 221 ± 21 vs. 398 ± 28 , MPO: 271 ± 20 vs. 465 ± 52 , Chiu score: 1.69 ± 0.24 vs. 4.36 ± 0.52 , all $P < 0.05$), while IL-10 and SOD were significantly increased (IL-10: 14.54 ± 2.02 vs. 8.90 ± 2.75 , SOD: 90 ± 14 vs. 35 ± 9 , both $P < 0.05$). The levels of the above indexes in HTS delayed treatment group were similar to I/R group, and the effect was lower than that in HTS pretreatment group. **Conclusions** HTS had the protective effect on intestine suffering from I/R injury. But the protective effect was time dependent, and early treatment shows protective effect.

[Key words] Intestinal ischemia/reperfusion injury; Intestine mucosa; Hypertonic Saline; Time dependent

从 20 世纪 80 年代 Velasco 等^[1]研究发现,使用 7.5% 的高渗盐溶液(HTS)能改善失血性休克时的血流动力学;随后掀起了 HTS 在失血性休克中进行“小容量复苏”治疗的热潮^[1-2]。20 世纪 90 年代中后期研究发现,HTS 不仅能恢复失血性休克的血流动力学,还能对体内炎症反应起到调节作用^[3-5]。虽然众多研究发现,HTS 能对失血性休克的炎症反应有调控作用,但大规模的临床试验结果却发现 HTS 未能有效改善危重症患者的预后,究其原因可能是 HTS 在危重症患者炎症反应调控以及器官功能保护方面存在一定时限性。而肠缺血/再灌注(I/R)是严重创伤、烧伤、休克等急性疾病应激状态下发生的一个共同病理生理阶段,该病理生理过程如不能纠正势必触发全身炎症反应综合征(SIRS),甚至多器官功能障碍综合征(MODS)^[6-8]。本课题组前期研究也发现,HTS 预处理对肠 I/R 有保护作用。而本研究通过不同时相使用 HTS 来探讨其对 I/R 损伤后肠道保护作用的时效性,为更科学地使用 HTS 发挥免疫调节作用提供依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及 I/R 模型的建立:72 只新西兰大白兔由北京协和医院动物实验中心提供,动物合格证号:SCXK(京)2006-0001,雌雄不拘,体质量(2.85 ± 0.65) kg。肌肉注射 30 mg/kg 戊巴比妥(美国 Sigma 公司)麻醉动物,腹正中切口,钝性游离出肠系膜上动脉(SMA),无创动脉夹完全阻断 SMA 血流,1 h 后取出动脉夹恢复 SMA 血流,复制 I/R 模型。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 实验分组:采用随机数字表法将实验动物分为假手术组、I/R 组、HTS 预处理组、HTS 延迟治疗组 4 组,每组 18 只。HTS 预处理组在开放 SMA 前 5 min 内输注完 7.5% HTS 6 ml/kg; HTS 延迟治疗组在开放 SMA 后 2 h 前 5 min 内输注完 7.5% HTS 6 ml/kg。假手术组仅开腹分离 SMA,不阻断 SMA 血流。

1.3 检测指标及方法:各组于缺血前及再灌注 2、4、

6 h,分别自动物颈内静脉取血 3 ml,离心并分离血浆,于 -70°C 保存备检。每组于再灌注 6 h 随机抽取 8 只动物,留取小肠组织标本备检。

1.3.1 肠组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)测定:于再灌注 6 h 处死动物,取小肠组织 0.5 g,制备成 10% 肠组织匀浆。SOD 测定采用黄嘌呤氧化酶法,MDA 测定采用硫代巴比妥酸显色法,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;MPO 测定采用双抗夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购自美国 RB 公司,按试剂盒说明书操作。

1.3.2 小肠病理学观察:常规苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肠组织病理学改变,根据 Chiu 6 级评分评价肠黏膜损伤程度^[10],以总积分作为其病理形态学积分。

1.3.3 肠屏障功能指标测定:①D-乳酸(D-Lac):采用 Brandt 等^[9]方法测定,于波长 340 nm 处测吸光度(A)值,计算血浆 D-Lac 浓度;②脂多糖(LPS):采用终点法测定,于波长 405 nm 处测 A 值,计算血浆 LPS 浓度,按试剂盒(购自美国 Associates of Cape Cod 公司)说明书操作。

1.3.4 炎症介质测定:采用双抗夹心 ELISA 试验测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平,试剂盒购自美国 Rapidbio(RB)公司,按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 15.0 进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用 Tukey 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肠组织中 MDA、SOD 及 MPO 比较(表 1):再灌注 6 h, SMA 阻断各组肠组织中 MDA、MPO 均较假手术组显著升高, I/R 组和 HTS 延迟治疗组 SOD 较假手术组显著下降, HTS 预处理组 SOD 较假手术组显著升高(均 $P < 0.05$)。HTS 预处理组 MDA、

MPO 水平显著低于 I/R 组和 HTS 延迟治疗组,而 SOD 显著高于 I/R 组和 HTS 延迟治疗组(均 $P < 0.05$)。HTS 延迟治疗组肠组织中 MDA、SOD 和 MPO 与 I/R 组间比较无差异(均 $P > 0.05$),提示早期 HTS 治疗能减轻肠组织氧自由基,降低中性粒细胞聚集来减轻再灌注损伤。

表 1 各组兔肠组织中 MDA、SOD、MPO 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	MPO (mU/mg)
假手术组	8	173 ± 20	52 ± 8	183 ± 25
I/R 组	8	398 ± 28 ^a	35 ± 9 ^a	465 ± 52 ^a
HTS 预处理组	8	221 ± 21 ^{ab}	90 ± 14 ^{ab}	271 ± 20 ^{ab}
HTS 延迟治疗组	8	373 ± 18 ^{ac}	43 ± 6 ^{ac}	453 ± 46 ^{ac}

注:MDA:丙二醛;SOD:超氧化物歧化酶;MPO:髓过氧化物酶,I/R:

缺血/再灌注;HTS:7.5%高渗盐溶液;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;

与 I/R 组比较,^b $P < 0.05$;与 HTS 预处理组比较,^c $P < 0.05$

2.2 各组肠黏膜病理 Chiu 评分比较(表 2):肠 I/R 损伤后,I/R 组光镜下可见肠病理损伤显著,Chiu 评分显著高于假手术组($P < 0.05$)。用 HTS 预处理却能明显减轻 I/R 所致的小肠黏膜损伤,Chiu 评分较 I/R 组显著下降($P < 0.05$)。而用 HTS 延迟治疗并未能改善肠 I/R 损伤,Chiu 评分显著高于 HTS 预处理组($P < 0.05$),稍低于 I/R 组($P > 0.05$)。

2.3 各组血浆 D-Lac、LPS 变化比较(表 2):D-Lac 与 LPS 是反映肠黏膜损害程度和通透性变化的指标。组内比较发现,假手术组血浆 D-Lac 与 LPS 水平在肠 I/R 前后均无显著改变(均 $P > 0.05$)。SMA 阻

断后,各组 D-Lac 与 LPS 水平于再灌注 2 h 起即显著高于缺血前(均 $P < 0.05$),提示在再灌注期迅速出现肠道屏障功能障碍,肠通透性增加;随再灌注时间延长,各组 D-Lac 与 LPS 水平均逐渐下降,至再灌注 6 h 仍显著高于缺血前(均 $P < 0.05$)。组间比较可以发现,HTS 预处理组再灌注后 D-Lac 与 LPS 水平均显著低于 I/R 组(均 $P < 0.05$);HTS 延迟治疗组再灌注后 2 ~ 6 h D-Lac 与 LPS 水平均显著高于 HTS 预处理组(均 $P < 0.05$),而与 I/R 组比较差异无统计学意义。

2.4 各组循环中炎症介质 TNF- α 、IL-10 变化比较(表 3):组内比较发现,假手术组血清 TNF- α 、IL-10 在肠 I/R 前后无显著改变(均 $P > 0.05$)。而再灌注 2 h 时,SMA 阻断各组 TNF- α 、IL-10 均出现显著上升,与缺血前比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示在再灌注期迅速激发全身促炎与抗炎反应以维持平衡。组间比较可以发现,再灌注后 HTS 预处理组 TNF- α 明显低于 I/R 组,而 IL-10 明显高于 I/R 组(均 $P < 0.05$);HTS 延迟治疗组与 I/R 组差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。再灌注 4 h 和 6 h,I/R 组、HTS 预处理组 TNF- α 均逐渐下降,HTS 预处理组于再灌注 6 h 时已恢复至正常水平,而 HTS 延迟治疗组 TNF- α 仍维持在较高水平,显著高于 I/R 组和 HTS 预处理组(均 $P < 0.05$);HTS 预处理组 IL-10 均明显高于 I/R 组和 HTS 延迟治疗组(均 $P < 0.05$),而 HTS 延迟治疗组与 I/R 组差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 各组兔肠黏膜损伤程度及肠 I/R 损伤前后血浆 D-Lac、LPS 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	Chiu 评分(分)	D-Lac(mg/L)				LPS(EU/L)			
			缺血前	再灌注 2 h	再灌注 4 h	再灌注 6 h	缺血前	再灌注 2 h	再灌注 4 h	再灌注 6 h
假手术组	18	0.38 ± 0.22	3.68 ± 0.74	3.92 ± 0.61	3.96 ± 0.67	4.01 ± 0.76	409 ± 23	422 ± 27	414 ± 23	393 ± 21
I/R 组	18	4.36 ± 0.52 ^a	3.82 ± 0.48	18.91 ± 3.46 ^d	15.62 ± 2.56 ^d	10.39 ± 1.35 ^d	400 ± 23	869 ± 85 ^d	618 ± 88 ^d	509 ± 66 ^d
HTS 预处理组	18	1.69 ± 0.24 ^b	3.88 ± 0.51	11.45 ± 0.92 ^{bd}	11.04 ± 1.10 ^{bd}	9.82 ± 1.14 ^d	387 ± 94	455 ± 114 ^{bd}	436 ± 109 ^{bd}	420 ± 103 ^{bd}
HTS 延迟治疗组	18	3.75 ± 0.48 ^c	3.86 ± 0.44	18.64 ± 4.06 ^{cd}	14.67 ± 1.79 ^{cd}	11.55 ± 1.22 ^{cd}	392 ± 41	887 ± 102 ^{cd}	642 ± 83 ^{cd}	520 ± 64 ^{cd}

注:I/R:缺血/再灌注,D-Lac:D-乳酸,LPS:脂多糖,HTS:7.5%高渗盐溶液;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 I/R 组比较,^b $P < 0.05$;与 HTS

预处理组比较,^c $P < 0.05$;与本组缺血前比较,^d $P < 0.05$

表 3 各组兔肠 I/R 损伤前后血清 TNF- α 与 IL-10 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TNF- α (μ g/L)				IL-10(μ g/L)			
		缺血前	再灌注 2 h	再灌注 4 h	再灌注 6 h	缺血前	再灌注 2 h	再灌注 4 h	再灌注 6 h
假手术组	18	3.55 ± 0.49	3.65 ± 0.51	3.78 ± 0.52	3.72 ± 0.59	2.48 ± 0.75	2.53 ± 0.80	2.53 ± 0.79	2.62 ± 0.83
I/R 组	18	3.48 ± 0.43	23.80 ± 4.22 ^a	14.22 ± 2.69 ^a	7.48 ± 1.49 ^a	2.56 ± 0.67	8.90 ± 2.75 ^a	9.32 ± 2.84 ^a	9.97 ± 3.00 ^a
HTS 预处理组	18	3.55 ± 0.52	10.32 ± 2.11 ^{ab}	7.68 ± 1.32 ^{ab}	4.23 ± 1.00 ^b	2.50 ± 0.60	14.54 ± 2.02 ^{ab}	16.55 ± 1.23 ^{ab}	13.57 ± 1.38 ^{ab}
HTS 延迟治疗组	18	3.35 ± 0.75	22.56 ± 3.68 ^{ac}	21.14 ± 3.41 ^{abc}	19.07 ± 2.76 ^{abc}	2.48 ± 0.70	8.36 ± 1.48 ^{ac}	8.58 ± 1.14 ^{ac}	9.76 ± 1.34 ^{ac}

注:I/R:缺血/再灌注,TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,IL-10:白细胞介素-10,HTS:7.5%高渗盐溶液;与本组缺血前比较,^a $P < 0.05$;与 I/R 组

比较,^b $P < 0.05$;与 HTS 预处理组比较,^c $P < 0.05$

3 讨 论

肠 I/R 是严重创伤、烧伤、休克等急性疾病应激状态下的一个共同病理生理阶段,可引起许多严重并发症,是 MODS 发生发展的重要原因之一^[11]。研究发现肠 I/R 时外周血中促炎/抗炎因子表达失衡,淋巴细胞凋亡率增加^[12]。本实验观察到:小肠缺血 1 h 再灌注 2 h 后,反映肠黏膜损伤程度和通透性的 D-Lac、LPS 显著升高,循环中促炎因子显著升高,再灌注 6 h 肠黏膜坏死显著,提示肠 I/R 可引起肠屏障严重受损、毒素移位及强烈的全身炎症反应。

本研究还发现,肠 I/R 后肠组织中反映脂质过氧化程度的 MDA 与反映中性粒细胞浸润程度的 MPO 含量显著升高,而具有抗氧化作用的 SOD 则下降,提示肠 I/R 损伤有过激的氧化应激反应和中性粒细胞大量聚集等多种机制参与,而非单一机制所致,难以采用某一特异性治疗,与刘瑞林等^[13]研究结果一致。大量研究表明,HTS 对多种炎症通路具有非特异性调节作用。而本研究发现,使用 HTS 预处理不仅能降低肠道毒素移位、肠道脂质过氧化、中性粒细胞聚集,并能通过下调促炎介质 TNF- α 释放、上调体内抗炎介质 IL-10 释放来均衡体内炎症反应,从而对 I/R 肠道及全身器官起到保护作用。

本研究发现,HTS 预处理能有效降低肠 I/R 损伤的程度,而延迟使用 HTS 不仅不能有效降低肠 I/R 损伤程度,对再灌注损伤也不能起到保护作用,反而会激发机体内的全身炎症反应进一步加剧,这一现象提示 HTS 对 I/R 器官功能的保护作用具有时相性,并有一定的有效治疗时间窗。导致这种治疗效果存在明显时相性差异的可能原因有:肠 I/R 及肠道毒物移位,激发剧烈的体内炎症反应,此时所有的免疫及炎症细胞处于激活状态;而 HTS 预处理组于再灌注前全身免疫细胞尚未被激活,所有的免疫细胞已经处于高渗应激条件下,一旦进入再灌注期,并不会激发剧烈的炎症反应。Murao 等^[14]以交替顺序对失血性休克大鼠给予林格液(LR)和 HTS,发现先给 HTS 后给 LR 组较先给 LR 后给 HTS 组的肺损伤程度要轻;Hashiguchi 等^[15]在 HTS 对急性严重创伤患者的中性粒细胞研究中发现,HTS 预处理能抑制尚未被激活的中性粒细胞活化与呼吸爆发,而对于已经活化的中性粒细胞不能抑制其活性,甚至会加剧中性粒细胞的呼吸爆发,加剧炎症反应。这些基础和临床研究结果与本实验结果有类似效应,提示 HTS 对免疫及炎症细胞的免疫调节是时相性差异取决于在使用 HTS 前体内的免疫细胞是否处于激活

状态,已经处于激活状态时 HTS 并不能下调炎症反应。Inoue 等^[16]研究 HTS 治疗已经活化的中性粒细胞时发现,活化的中性粒细胞表面已经表达了 A3R,高渗环境并不能阻止该通路对中性粒细胞的激活。因此,HTS 对于作为炎症反应调控的手段应用时应有明确的时相性,应在炎症细胞尚未被激活前使用效果会更为明显。

总之,虽然 HTS 对体内炎症反应具有非特异性的调控作用,但其具有明显的时相性,应在全身炎症细胞尚未被激活时使用才能有效控制全身炎症反应;过晚使用不仅不能控制炎症反应反而加剧炎症反应,对器官功能起不到保护作用。

参考文献

- [1] Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 1980, 239: H664-673.
- [2] 林洪远. 复苏理念的更新值得关注. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 513-515.
- [3] Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, et al. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res*, 1996, 64: 203-209.
- [4] Junger WG, Liu FC, Loomis WH, et al. Hypertonic saline enhances cellular immune function. *Circ Shock*, 1994, 42: 190-196.
- [5] Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma*, 1997, 42: 602-607.
- [6] Ding LA, Li JS. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 930-933.
- [7] Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*, 2001, 15: 1-10.
- [8] Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery*, 2002, 131: 241-244.
- [9] Brandt RB, Siegel SA, Waters MG, et al. Spectrophotometric assay for D-(-)-lactate in plasma. *Anal Biochem*, 1980, 102: 39-46.
- [10] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 1970, 101: 478-483.
- [11] Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care Med*, 2000, 28: 3191-3197.
- [12] 吕艺, 姜小国, 王海滨, 等. 卡巴胆碱对肠缺血/再灌注大鼠外周血白细胞凋亡及细胞因子表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 113-116.
- [13] 刘瑞林, 张嘉, 吴薇, 等. 大剂量对肠缺血/再灌注损害保护作用的实验研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 45-47.
- [14] Murao Y, Loomis W, Wolf P, et al. Effect of dose of hypertonic saline on its potential to prevent lung tissue damage in a mouse model of hemorrhagic shock. *Shock*, 2003, 20: 29-34.
- [15] Hashiguchi N, Lum L, Romeril E, et al. Hypertonic saline resuscitation: efficacy may require early treatment in severely injured patients. *J Trauma*, 2007, 62: 299-306.
- [16] Inoue Y, Tanaka H, Sumi Y, et al. A3 adenosine receptor inhibition improves the efficacy of hypertonic saline resuscitation. *Shock*, 2011, 35: 178-183.

(收稿日期: 2012-12-03) (本文编辑: 李银平)