

· 论 著 ·

# 卡巴胆碱复合膳食纤维对颅脑损伤后大鼠肠机械屏障保护作用的研究

唐明贵<sup>1</sup>, 王宝华<sup>1</sup>, 王印华<sup>1</sup>, 浦践一<sup>1</sup>, 邱方<sup>2</sup>, 柴海霞<sup>1</sup>

1. 河北联合大学附属医院 ICU, 河北 唐山 063000; 2. 秦皇岛第一医院 ICU, 河北 秦皇岛 066000

**摘要:** **目的** 探讨早期灌胃给予卡巴胆碱复合膳食纤维对弥漫性颅脑损伤后大鼠肠黏膜机械屏障的影响。**方法** 采用 Marmarou 模型制备方法造成成年雄性 Wistar 大鼠弥漫性颅脑损伤,造模后成活的大鼠随机分为 4 个实验组:生理盐水组(NS 组,  $n=32$ )、卡巴胆碱组(CAR 组,  $n=32$ )、膳食纤维组(DF 组,  $n=32$ )、卡巴胆碱复合膳食纤维组(CAR + DF 组,  $n=32$ )。另设只切开头皮的假手术组(对照组,  $n=20$ )。对照组自由饮水,实验组从造模成功后 2 h 开始灌胃,分别给予生理盐水、卡巴胆碱( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12\text{h}^{-1}$ )、膳食纤维( $8\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、卡巴胆碱 + 膳食纤维,于伤后 6、12、24、48 h 活杀取材,检测血浆中二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性、D-乳酸含量,并观察小肠绒毛病理学改变。**结果** 成功制备弥漫性颅脑损伤大鼠模型,弥漫性颅脑损伤后大鼠肠黏膜固有层水肿,炎性细胞浸润,部分黏膜上皮细胞变性、坏死、脱落,绒毛变短,在 12 h 损伤最重。CAR 组、DF 组及 CAR + DF 组肠绒毛较 NS 组恢复快,表现为炎症、水肿减轻,肠绒毛高度增加,并且血浆中 DAO 活性及 D-乳酸含量低于 NS 组,但至伤后 48 h 均并未恢复至对照组水平。CAR 组、DF 组与 CAR + DF 组比较,除 6 h CAR 组 D-乳酸含量较 CAR + DF 组低且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )外, CAR 组、DF 组及 CAR + DF 组 6 ~ 48 h DAO 活性、D-乳酸含量及肠绒毛高度均无统计学差异( $P > 0.05$ )。**结论** 弥漫性颅脑损伤后早期灌胃给予卡巴胆碱、膳食纤维、卡巴胆碱复合膳食纤维可减轻肠黏膜损伤,保护肠黏膜机械屏障,但本实验中卡巴胆碱复合膳食纤维与单药应用比较并未显现出明显优势。

**关键词:** 卡巴胆碱; 膳食纤维; 弥漫性颅脑损伤; 肠黏膜屏障; 二胺氧化酶; D-乳酸

中图分类号: R 651.1<sup>\*5</sup> R-33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)04-0417-05

## Effect of carbachol combined with dietary fiber on intestinal mucosal barrier after diffuse brain injury in rats

TANG Ming-gui\*, WANG Bao-hua, WANG Yin-hua, PU Jian-yi, QIU Fang, CHAI Hai-xia

\* Department of ICU, Hebei United University Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: PU Jian-yi, E-mail: pjy1971\_5@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the effect of the early gavage administration of carbachol combined with dietary fiber on intestinal mucosal barrier after diffuse brain injury (DBI) in rats. **Methods** The DBI model of male adult Wistar rat was established by Marmarou's method. The survived rats after molding were randomly divided into four experimental groups: normal saline group (NS group,  $n=32$ ), carbachol group (CAR group,  $n=32$ ), dietary fiber group (DF group,  $n=32$ ) and carbachol combined with dietary fiber group (CAR + DF group,  $n=32$ ). In addition, a sham operation group (cut the scalp only) (control group,  $n=20$ ) was designed. The drinking water was freely given in control group. The gavage was administered 2 hours after successful molding in different experimental groups. Carbachol ( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12 \text{h}^{-1}$ ), dietary fiber ( $8 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) and carbachol plus dietary fiber were respectively given in CAR group, DF group and CAR + DF group. The experimental rats were killed when alive at 6-, 12-, 24- and 48-hour after the DBI, and the samples were acquired. The activity of plasma diamine oxidase (DAO) and the content of plasma D-lactate were detected, and the pathological changes of intestinal villi were observed. **Results** The rat model of DBI was established successfully. After DBI, edema of intestinal mucosal lamina propria, infiltration of inflammatory cells, degeneration, necrosis and fall of partial mucosa epithelial cells, shortened intestinal villi were the most serious at 12-hour. Compared with NS group, the intestinal villi were

quickly recovered with alleviated inflammation and edema, heighten intestinal villus, and the activity of plasma DAO and content of D-lactate in CAR group, DF group and CAR + DF group decreased, but they were all not recovered to the levels of control group at 48-hour after injury. In addition to D-lactate content at 6-hour in CAR group was significantly lower than that in CAR + DF group ( $P < 0.05$ ), there were no statistical differences in the activity of DAO, content of D-lactate and intestinal villus height at 6 to 48 hours among CAR group, DF group and CAR + DF group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** The early gavage administration of carbachol, dietary fiber and carbachol combined with dietary fiber after DBI can reduce the intestinal mucosa damage and protect intestinal mucosal mechanical barrier, but the result of this study does not show the superiority of carbachol combined with dietary fiber to the one drug.

**Key words:** Carbachol; Dietary fiber; Diffuse brain injury; Intestinal mucosal barrier; Diamine oxidase; D-lactate

多脏器功能障碍综合征 (MODS) 是目前危重病人主要的死亡原因, 作为应激中心器官的肠道不仅是 MODS 的靶器官, 更是 MODS 的枢纽器官及启动器, 近年来关于肠衰竭、急性肠功能障碍或急性肠损伤的研究日益增多, 而肠屏障的保护是研究的热点, 当肠黏膜完整性破坏, 通透性增加, 肠道内细菌、内毒素通过门脉系统、淋巴系统或腹膜发生移位, 引发瀑布样级联炎症反应, 最终可导致 MODS。目前确实有效保护肠屏障的措施并不多, 其中早期肠内营养是研究热点, 且主要集中在添加谷氨酰胺、膳食纤维或益生菌的免疫营养和生态营养, 近年来胆碱抗炎通路的提出又为肠屏障的保护和 MODS 的研究开辟了新途径<sup>[1]</sup>, 卡巴胆碱作为一种强力拟胆碱药, 不仅具有促进胃肠动力、扩张血管、增加腺体分泌等功能, 而且还具有抑制促炎因子释放、减轻肠道水肿、降低血中二胺氧化酶 (daimine oxidase, DAO) 活性等作用<sup>[2-3]</sup>。本研究旨在复制大鼠弥漫性颅脑损伤模型, 经胃肠道早期给予卡巴胆碱复合膳食纤维, 观察其对肠黏膜机械屏障的影响, 为肠屏障的保护及 MODS 的防治提供一定的实验依据。

## 1 材料与方法

1.1 材料 成年  $\delta$  Wistar 大鼠 234 只, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 体质量 ( $350 \pm 20$ ) g, 适应性饲养 1 周, 实验前 12 h 禁食不禁水。弥漫性颅脑损伤后复苏成功的大鼠随机分为 4 个实验组: 生理盐水组 (NS 组,  $n = 32$ )、卡巴胆碱组 (CAR 组,  $n = 32$ )、膳食纤维组 (DF 组,  $n = 32$ )、卡巴胆碱复合膳食纤维组 (CAR + DF 组,  $n = 32$ ), 另设只切开头皮的假手术组 (对照组,  $n = 20$ )。5 组按伤后 6、12、24 和 48 h 各分为 4 个亚组 (对照组  $n = 5$ , 实验组  $n = 8$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 模型制备 采用 Marmarou 模型<sup>[4]</sup>制备方法造成大鼠弥漫性颅脑损伤。

1.2.2 药物制备及给药途径 对照组自由饮水, 各

实验组从复苏成功后 2 h 开始灌胃, 保证灌胃液体量  $15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$ , 不足者加生理盐水。直至动物取材前, 灌胃期间自由饮水。CAR 组: 卡巴胆碱 ( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12 \text{ h}^{-1}$ ) 用生理盐水配制成浓度  $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 相当于  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12 \text{ h}^{-1}$ ; DF 组: 膳食纤维 ( $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 用生理盐水配制成  $20 \text{ g}/100 \text{ ml}$ , 相当于  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$ ; CAR + DF 组: 卡巴胆碱  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12 \text{ h}^{-1}$  + 膳食纤维  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$ 。

1.2.3 DAO 活性及 D-乳酸检测 于伤后 6、12、24、48 h 活杀取材, 从心尖穿刺抽血送北京 304 医院创伤研究室由专人用分光光度法检测 DAO 活性及 D-乳酸含量, 检测人员对动物分组完全不知情。

1.2.4 肠绒毛病理学观察 心尖穿刺采集完血样后立即在距回盲部 5 cm 处向头部取 2 cm 小肠进行固定、包埋、切片、HE 染色。采用 HPIAS-1000 彩色病理图像分析系统观测 HE 染色切片, 随机全盲测值, 每张切片顺次取奇数视野, 测 20 个小肠绒毛的高度。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件完成统计学处理。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两因素成组设计方差分析处理, 多重比较采用  $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 造模后大鼠概况 214 只成年  $\delta$  Wistar 大鼠造模成功后存活 128 只 (各亚组 8 只), 死亡率 40.2%。在伤后饲养过程中于 3 h 前共死亡 9 只, 多在伤后 1 h 内死亡, NS 组的 48 h 亚组在取材前有 1 只因误吸而死亡, 余亚组在 3 h 至动物取材前无大鼠死亡。各实验组大鼠肠胀气及腹泻不明显。

2.2 肠绒毛病理学改变 镜下观察弥漫性颅脑损伤后大鼠肠黏膜固有层水肿, 炎性细胞浸润, 部分黏膜上皮细胞变性、坏死、脱落, 绒毛变短、变宽, 在伤后 12 h 肠黏膜损伤最重, 但 12 h CAR 组、CAR + DF 组与 NS 组、DF 组比较黏膜水肿有所减轻, CAR 组与 CAR + DF 组比较、NS 组与 DF 组比较差异不大 (图

1a~1d)。24 h 各实验组病理形态上观察到肠黏膜开始有恢复迹象,24~48 h CAR 组、DF 组、CAR + DF 组组间差异不明显,但与 NS 组比较肠黏膜水肿减轻,肠绒毛变细变高,绒毛间距变窄,至 48 h 各实验组肠绒毛均未能恢复至对照组水平(图 1e)。

2.3 肠绒毛高度测定 与对照组比较,各实验组 6~24 h 肠绒毛高度明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),至伤后 48 h 各实验组肠绒毛高度均未恢复至对照组水平,但除 NS 组与对照组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )外,余与对照组比较均无统计学差异( $P > 0.05$ )。各实验组与 NS 组比较,6 h 肠绒毛高度均无统计学差异( $P > 0.05$ );12 h 始肠绒毛均较 NS 组增高,12 h 仅 CAR 组与 NS 组有统计学差异( $P < 0.05$ );24 h CAR、CAR + DF 组与 NS 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );48 h 与 NS 组比较均有统计学差异( $P < 0.05$ )。CAR + DF 组与

CAR、DF 组比较,6~48 h 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.4 血浆 D-乳酸含量 与对照组相比,伤后 6~48 h 各实验组血浆中 D-乳酸含量均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 NS 组比较, CAR 组在 6~48 h 血浆 D-乳酸含量均降低( $P < 0.01$ ),DF 组 24~48 h 亦降低( $P < 0.01$ ),CAR + DF 组 12~48 h 均降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );CAR、DF 组与 CAR + DF 组两两比较,仅 6 h CAR 组较 CAR + DF 组降低( $P < 0.05$ ),余差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.5 血浆 DAO 活性 与对照组相比,伤后 6~48 h 各实验组血浆 DAO 活性均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 NS 组比较,除 DF 组 6 h 外,各实验组 6~48 h 血浆 DAO 活性均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );CAR + DF 组与 CAR、DF 组各时



注:1a:NS 组 12 h;1b:CAR 组 12 h;1c:DF 组 12 h;1d:CAR + DF 组 12 h;1e:对照组 48 h。

图 1 实验各组 12 h 和对照组 48 h 肠绒毛病理学改变 (HE × 100)

表 1 各组肠绒毛高度比较 (μm,  $\bar{x} \pm s$ )

分组	只数	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	5	274.10 ± 10.98	260.34 ± 7.98	264.31 ± 9.21	275.35 ± 10.20
NS 组	8	222.39 ± 12.50 <sup>b</sup>	206.91 ± 12.40 <sup>b</sup>	225.81 ± 10.00 <sup>b</sup>	247.51 ± 9.39 <sup>b</sup>
CAR 组	8	232.33 ± 10.55 <sup>b</sup>	219.61 ± 9.14 <sup>bc</sup>	240.08 ± 13.91 <sup>bc</sup>	265.36 ± 10.20 <sup>d</sup>
DF 组	8	223.75 ± 10.70 <sup>b</sup>	214.35 ± 8.97 <sup>b</sup>	232.25 ± 10.18 <sup>b</sup>	259.81 ± 9.47 <sup>c</sup>
CAR + DF 组	8	231.03 ± 11.33 <sup>b</sup>	216.96 ± 8.97 <sup>b</sup>	238.30 ± 10.85 <sup>bc</sup>	261.54 ± 10.38 <sup>c</sup>

注:与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与 NS 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 各组血浆 D-乳酸含量的比较 (μg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

分组	只数	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	5	2.30 ± 0.87	2.35 ± 0.64	1.96 ± 0.93	2.14 ± 0.59
NS 组	8	35.48 ± 1.50 <sup>b</sup>	34.40 ± 1.51 <sup>b</sup>	14.54 ± 1.52 <sup>b</sup>	17.65 ± 1.53 <sup>b</sup>
CAR 组	8	31.52 ± 1.57 <sup>bde</sup>	30.61 ± 1.74 <sup>bd</sup>	10.62 ± 1.56 <sup>bd</sup>	6.32 ± 0.79 <sup>bd</sup>
DF 组	8	34.72 ± 1.77 <sup>b</sup>	33.56 ± 1.52 <sup>b</sup>	12.33 ± 1.20 <sup>bd</sup>	8.10 ± 1.14 <sup>bd</sup>
CAR + DF 组	8	33.66 ± 1.47 <sup>b</sup>	31.52 ± 1.51 <sup>bc</sup>	11.33 ± 1.44 <sup>bc</sup>	7.46 ± 1.67 <sup>bd</sup>

注:与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与 NS 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与 CAR + DF 组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 各组血浆 DAO 活性比较 (U/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

分组	只数	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	5	0.23 ± 0.07	0.27 ± 0.03	0.21 ± 0.08	0.29 ± 0.02
NS 组	8	1.60 ± 0.06 <sup>b</sup>	1.34 ± 0.15 <sup>b</sup>	1.45 ± 0.02 <sup>b</sup>	2.23 ± 0.15 <sup>b</sup>
CAR 组	8	1.48 ± 0.01 <sup>bd</sup>	0.96 ± 0.02 <sup>bd</sup>	0.86 ± 0.02 <sup>bd</sup>	0.76 ± 0.01 <sup>bd</sup>
DF 组	8	1.57 ± 0.04 <sup>b</sup>	1.10 ± 0.20 <sup>bc</sup>	0.99 ± 0.02 <sup>bd</sup>	0.94 ± 0.46 <sup>bd</sup>
CAR + DF 组	8	1.52 ± 0.03 <sup>bd</sup>	0.99 ± 0.03 <sup>bd</sup>	0.96 ± 0.18 <sup>bd</sup>	0.86 ± 0.02 <sup>bd</sup>

注:与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与 NS 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

段血浆 DAO 活性两两比较均无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

弥漫性颅脑损伤后大鼠血浆中 DAO 活性及 D-乳酸含量显著升高,肠黏膜水肿,炎性细胞浸润,部分黏膜上皮坏死、脱落,绒毛变短,提示弥漫性颅脑损伤后肠黏膜屏障损伤,完整性破坏,通透性增加,且在伤后 12 h 左右损伤最重。分析肠屏障损伤的主要机制为缺血-再灌注损伤,产生大量细胞因子和炎症介质,促进肠上皮细胞凋亡,细胞间紧密连接和黏附链接破坏<sup>[5]</sup>,最终胃肠道消化、吸收、胃肠动力障碍及肠屏障破坏。若实施全肠外营养(TPN),可以让胃肠道得到休息,但长时间 TPN 可出现医源性肠饥饿综合征,表现为肠蠕动减慢,肠黏膜细胞减少,肠黏膜萎缩,绒毛高度、蛋白质及 DNA 含量减少,肠免疫屏障主要成分分泌型 IgA 明显减少,易出现肠道菌群及内毒素移位,同时增加 TPN 相关感染风险。其主要原因为禁食后缺乏营养素刺激,胃肠液及消化道分泌物减少,胃肠蠕动减慢,营养要素对肠黏膜的营养作用削弱,肠道菌群紊乱,最终出现肠屏障破坏。研究发现约 50% 的小肠黏膜营养和 80% 的结肠黏膜营养须来自肠腔内营养物质,而肠内营养(EN)可弥补 TPN 的上述缺点,维持肠黏膜细胞的正常结构、细胞间连接和绒毛高度,保护肠黏膜机械屏障,使代谢更符合生理过程,减少肝胆并发症。但创伤、严重脓毒症等严重应激早期,胃肠功能障碍,若早期肠内给予标准配方饮食,可能加重机体负担。

膳食纤维是一大类不被人体消化的糖类物质,包括不可溶膳食纤维(IDF)和可溶性膳食纤维(SDF)两大类,被称为机体第七大营养要素,IDF 的持水性及膨胀性,可增加粪便容积,促进肠蠕动,而 SDF 被肠道细菌发酵后产生的短链脂肪酸(SCFA)可发挥积极的肠屏障保护作用。本实验弥漫性颅脑损伤后大鼠早期胃肠道给予单纯膳食纤维后肠胀气及腹泻并不明显,肠黏膜炎症、水肿减轻,利于肠绒毛恢复,与 NS 组比较分别在 12、24 h 降低血中 DAO 活性及 D-乳酸含量。分析膳食纤维保护肠屏障的主要机制为:SCFA 为肠上皮细胞提供能量,利于肠上皮更新及代谢;增加胃肠道血流,改善组织灌注,利于肠黏膜细胞生长<sup>[6]</sup>;抑制肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(iNOS),降低血中一氧化氮浓度,具有一定抗炎作用<sup>[7]</sup>;利于肠道益生菌生长,保护生物屏障<sup>[8]</sup>;通便作用,减少毒素吸收及菌群移位。膳食纤维主要在 12 h 后发挥作用可能与其在胃肠运输及细菌发酵膳食纤维产生

SCFA 需要一定时间相关。

MODS 包括肠衰竭的主要发病机制之一为炎症反应失衡,近年来研究发现中枢神经系统可通过胆碱能神经及其递质乙酰胆碱调节或对抗全身性炎症反应,并将此称为胆碱能抗炎通路<sup>[1]</sup>。卡巴胆碱是一种人工合成的拟胆碱药物,性质稳定,不易被胆碱酯酶水解,具有完全拟乙酰胆碱的作用,且比乙酰胆碱持久;当与 M 胆碱受体结合,发挥扩张血管、促进胃肠动力、增加腺体分泌等作用;当与胆碱能 N 受体  $\alpha 7$  亚基结合,可发挥积极的抗炎作用,且效果强于乙酰胆碱<sup>[9]</sup>。研究表明,卡巴胆碱可减少烧伤、脓毒症、颅脑损伤后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的释放,减轻肠黏膜水肿,增加胃肠血流,降低血中 DAO 活性,改善脏器功能<sup>[2,10-11]</sup>。本试验中弥漫性颅脑损伤后 CAR 组较 NS 组更早即伤后 6 h 便降低血中 DAO 活性及 D-乳酸含量,肠绒毛恢复也快,表现为肠黏膜炎症、水肿减轻,肠绒毛高度增加,这可能与卡巴胆碱多途径保护肠黏膜屏障相关:(1)卡巴胆碱与 N 受体结合,发挥胆碱能抗炎作用,抑制促炎因子和介质的释放,减轻肠道局部及全身的炎症反应,减轻肠道水肿,改善脏器功能;(2)增加烧伤时 Beagle 犬的胃肠血流,改善组织灌注及氧化代谢<sup>[12]</sup>;(3)抑制烫伤大鼠氧自由基的产生及过氧化损伤<sup>[13]</sup>;(4)减少缺血再灌注模型炎症因子释放,减轻氧自由基损伤,从而保护 Cajal 间质细胞,促进胃肠蠕动<sup>[14]</sup>;(5)抑制 MODS 小鼠的树突细胞活性,减弱 MODS 早期的炎症反应<sup>[15]</sup>;(6)改善失血性休克犬的肠吸收功能<sup>[16]</sup>;(7)抑制肠缺血时肠上皮细胞和淋巴细胞的凋亡,保护肠黏膜屏障<sup>[17]</sup>;(8)直接抑制肠道毛细血管通透性的升高,减少血浆渗出,从而减轻肠组织水肿<sup>[18-19]</sup>。

弥漫性颅脑损伤后早期肠道给予单纯膳食纤维或卡巴胆碱均显示出对肠黏膜屏障的保护作用,预期卡巴胆碱复合膳食纤维也能改善肠黏膜机械屏障。本实验 CAR + DF 组按 NS 组伤后血中 DAO 活性和 D-乳酸含量降低时间早,肠绒毛高度增加快,证实弥漫性颅脑损伤后早期通过胃肠道给予卡巴胆碱复合膳食纤维对肠黏膜机械屏障有一定的保护作用,其机制与上述膳食纤维及卡巴胆碱共同保护肠黏膜屏障作用有关。但 CAR、DF 组与 CAR + DF 组比较,除 6 h CAR 组 D-乳酸含量外,6 ~ 48 h DAO 活性、D-乳酸含量及肠绒毛高度差异均无统计学意义,提示卡巴胆碱复合膳食纤维并未显示出较单药应用时保护肠屏障的优势,分析可能原因为:(1)实验动物样本量偏小;(2)SDF 与 IDF 比例是否最佳,SDF 不同组分配比不同,产生 SCFA 的量亦不同;(3)膳食纤维及卡

巴胆碱胃肠应用的剂量;(4)胃肠用药途径的差异,灌胃后存在一定反流,药物剂量存在一定偏倚等。虽然本实验中并未观察到卡巴胆碱灌胃应用后出现大鼠心率、呼吸抑制及其他不良反应,也未观察到应用膳食纤维后出现明显腹胀、呕吐、腹泻等,今后仍需大样本、不同动物模型、选择不同试验指标、选择不同给药途径、依据疾病严重程度滴定药物剂量的试验,以探讨卡巴胆碱复合膳食纤维对肠屏障的保护作用,从而为临床应用的安全推广提供充分的实验依据。

综上所述,卡巴胆碱、膳食纤维或卡巴胆碱复合膳食纤维均显示出对肠黏膜机械屏障有一定的保护作用,可减轻肠黏膜损伤,改善肠黏膜通透性,但在本实验中卡巴胆碱复合膳食纤维与单药应用比较并未显现出明显优势。

#### 参考文献

- [1] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785):458-462.
- [2] 胡森,白慧颖,张立俭,等.卡巴胆碱对脓毒症大鼠小肠组织含水率和促炎症因子水平的影响[J].*解放军医学杂志*, 2009, 34(10):1198-1200.
- [3] 杜颖,胡森,韩伊林,等.卡巴胆碱对烧伤休克口服补液时肠屏障功能的影响[J].*中国急救医学*, 2008, 28(3):239-242.
- [4] Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rat. Part I: Pathophysiology and biomechanics [J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(2):291-300.
- [5] 袁芳芳,苏磊,刘志锋.肠功能障碍分子机制的研究进展[J].*广东医学*, 2012, 33(12):1838-1840.
- [6] Cerda JJ, Robbins FL, Burgin CW, et al. Unstirred water layers in rabbit intestine: effects of guar gum [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1987, 11(1):63-66.
- [7] 李悦,武华.复合膳食纤维对炎症性肠病大鼠血清 NO 浓度和肠黏膜 iNOS 的影响[J].*中国普通外科杂志*, 2010, 19(10):1153-1155.
- [8] Bird AR, Vuaran M, Crittenden R, et al. Comparative effects of a high-amylose starch and a fructooligosaccharide on fecal bifidobacteria numbers and short-chain fatty acids in pigs fed *Bifidobacterium animalis* [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(5):947-954.
- [9] 胡森,周国勇,吕艺,等.卡巴胆碱对脂多糖刺激巨噬细胞释放炎症细胞因子的影响及其受体研究[J].*中国药理学通报*, 2007, 23(12):1575-1579.
- [10] 胡森,王海滨,车晋伟,等.卡巴胆碱对 50% TBSA 烧伤犬口服补液时组织灌流和脏器功能的影响[J].*解放军医学杂志*, 2009, 34(9):1058-1061.
- [11] 唐明贵,王印华,王宝华,等.卡巴胆碱对弥漫性颅脑损伤后肠机械屏障的影响[J].*世界华人消化杂志*, 2014, 22(21):3161-3165.
- [12] 胡森,林凯,车晋伟,等.卡巴胆碱改善犬 50% TBSA 烧伤胃内补液时气动力学指标[J].*中国应用生理学杂志*, 2010, 26(2):237-240.
- [13] 车晋伟,胡森,耿世佳,等.卡巴胆碱减轻大鼠烫伤休克期肠内补液时肠组织氧自由基的损伤[J].*世界华人消化杂志*, 2008, 16(8):900-903.
- [14] 包呈梅,胡森,陆江阳,等.卡巴胆碱对缺血/再灌注损伤肠道 Cajal 间质细胞的影响[J].*中国病理生理杂志*, 2009, 25(9):1845-1847.
- [15] 田光,陆江阳,胡森,等.卡巴胆碱对小鼠多器官功能障碍综合征早期树突细胞作用的研究[J].*解放军医学杂志*, 2009, 34(7):865-867.
- [16] 李琳,蒋纤,侯经元,等.卡巴胆碱对失血性休克犬口服补液时肠黏膜血流量和吸收率的影响[J].*解放军医学杂志*, 2011, 36(4):408-410.
- [17] 邹晓防,胡森,吕艺,等.卡巴胆碱对肠上皮细胞氧化损伤的保护作用[J].*世界华人消化杂志*, 2007, 15(11):1273-1275.
- [18] 李玉珍,荣飞,刘秀华,等.卡巴胆碱抑制肿瘤坏死因子所致微血管内皮细胞通透性增高[J].*中国微循环*, 2008, 12(6):337-339, F2.
- [19] 贺瑞新,梁秀敏,王瑞刚,等.卡巴胆碱联合复合膳食纤维对烫伤休克大鼠肠黏膜血流量的影响[J].*中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(1):109-112.

收稿日期:2015-01-25 编辑:王娜娜