

· 实验研究 ·

脓毒症大鼠 I-FABP 水平与急性肠损伤程度 及相关诱发症的关系

刘涛¹, 于璐²

1. 云南省中医医院病理科, 云南 昆明 650021; 2. 昆明市第一人民医院病理科, 云南 昆明 650000

摘要: **目的** 探讨脓毒症大鼠血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)水平和在肠组织中的表达水平与急性肠损伤程度、内毒素血症及细菌移位的关系。**方法** 将 80 只大鼠随机分为假手术组($n=40$)和模型组($n=40$),模型组采用改良的 Zantl 方法建立脓毒症大鼠模型,假手术组仅暴露升结肠。分别在造模后 4、8 和 16 h 各组取 8 只大鼠,采用 EKT-5Mset 动态革兰阴性菌试剂盒检测血清内毒素水平,采用 ELISA 试剂盒测定血清 I-FABP 及异硫氰酸荧光素标记蛋白-G(FITC-G)水平,通过细菌培养评估肝、脾、肾组织细菌移位情况,采用 Western blotting 和免疫组化 SP 法分析小肠组织中的 I-FABP 和磷酸化的血管扩张刺激磷蛋白(p-VASP)表达情况。采用苏木精伊红(HE)染色观察肠组织病理学变化。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠血清 I-FABP、FITC-G 及内毒素水平均明显升高(P 均 <0.05),且随时间的延长显著增加(P 均 <0.05)。造模 8 h 后出现明显急性肠黏膜损伤,且随术后时间的延长而加剧。与假手术组比较,模型组大鼠的脾脏、肝脏和肾脏均出现明显细菌移位(P 均 <0.05),并且各脏器内细菌移位的数量随时间的延长显著增加(P 均 <0.05)。假手术组大鼠在手术后 4、8 和 16 h 时小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达未见明显变化。模型组大鼠在手术后 4、8 和 16 h 小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 的蛋白表达较假手术组显著上调(P 均 <0.05),并且表达水平随着时间的延长显著增加(P 均 <0.05)。在手术后 16 h 时假手术组大鼠小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 蛋白轻度阳性表达,而模型组该两指标均呈强阳性表达。**结论** I-FABP 可作为脓毒症大鼠急性肠损伤程度和内毒素血症以及细菌移位的有效标志物。

关键词: 肠型脂肪酸结合蛋白; 磷酸化的血管扩张刺激磷蛋白; 脓毒症; 大鼠; 肠损伤; 细菌移位

中图分类号: R 631 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1351-05

The relationship between I-FABP level and severity of acute intestinal injury and related induced diseases in septic rats

LIU Tao*, YU Lu

* Department of Pathology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China

Corresponding author: YU Lu, E-mail: m5z3r5@163.com

Abstract: Objective To investigate the associations of serum intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) level and its expression level in intestinal tissues with the severity of acute intestinal injury, endotoxemia and bacterial translocation in septic rats. **Methods** A total of 80 rats were randomly divided into sham operation group ($n=40$) and model group ($n=40$). Sepsis rat model were established by modified Zantl method in model group, and ascending colon was exposed only in sham operation group. At 4-, 8- and 16-hour after modeling, 8 rats were respectively taken from two groups to be detect. EKT-5Mset dynamic gram-negative bacteria test kit was used to detect serum endotoxin level. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit was used to detect the levels of serum I-FABP and fluorescein isothiocyanate-labeled protein-G (FITC-G). The situations of bacterial translocation in liver, spleen and kidney tissues were assessed by bacterial culture. Western blotting and immunohistochemistry SP method were used to detect the expressions of I-FABP and phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein (p-VASP) in intestinal tissues. HE staining was used to observe pathological changes of intestinal tissues. **Results** Compared with sham operation group, the levels of serum I-FABP, FITC-G and endotoxin increased significantly (all $P < 0.05$), and they increased with the prolongation of time in model group (all $P < 0.05$). Acute intestinal mucosal injury occurred 8 hours after modeling and was exacerbated with the prolongation of time. Compared with sham operation group, the bacterial translocation in liver, spleen and kidney was

obvious (all $P < 0.05$), and the quantity increased significantly with the prolongation of time (all $P < 0.05$). The expression levels of I-FABP and p-VASP proteins in intestinal tissues at 4-, 8- and 16-hour after operation remained unchanged in sham operation group (all $P > 0.05$), while they were up-regulated significantly in model group compared with sham operation group (all $P < 0.05$). At 16-hour after operation, the mild positive expressions of I-FABP and p-VASP proteins were seen in sham operation group, while their strong positive expressions were seen in model group. **Conclusion** I-FABP can be served as an effective maker of acute intestinal injury, endotoxemia and bacterial translocation in septic rats.

Key words: Intestinal fatty acid-binding protein; Phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein; Sepsis; Rat; Intestinal injury; Bacterial translocation

脓毒症是全球主要的医疗问题,每年影响数百万人的生命。肠代谢异常发生在脓毒症早期阶段,被认为是多器官功能障碍综合征的启动因子^[1-2]。在正常肠道中,黏膜屏障防止管腔内细菌和毒素转运到血液中。当发生脓毒症时,肠道炎症反应和肠黏膜缺血/缺氧可能会损害屏障功能,使内毒素和细菌移位穿过肠黏膜进入血液,诱发全身炎症反应^[3-4],临床上脓毒症患者一旦出现胃肠功能障碍,则提示病情加重或预后不良^[5]。鉴于肠黏膜屏障功能障碍在脓毒症的发病机制中具有核心作用,早期发现急性肠损伤程度的具体诊断标记物对于旨在降低脓毒症高死亡率的外科医生来说是一个挑战。肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)是目前临床用来检测肠道损伤的理想生物标记物之一,尽管有研究发现尿液和血液循环中存在的 I-FABP 与肠损伤相关联,但其直接功能和组织表达对脓毒症急性肠损伤的诊断意义尚未研究^[6]。鉴于急性肠损伤是一种进行性炎症过程,本研究建立脓毒症大鼠模型,以评估 I-FABP 随时间的表达与急性肠损伤程度及相关诱发症的关系。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 EKT-5Mset 动态革兰阴性菌检测试剂盒和大鼠 I-FABP 及异硫氰酸荧光素标记的蛋白-G (fluorescein isothiocyanate-labeled protein G, FITC-G) 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒均由上海酶联生物公司提供;免疫组化试剂盒、I-FABP、磷酸化的血管扩张刺激磷蛋白(phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein, p-VASP)抗体购自上海广锐生物科技有限公司;X-15R 高速冷冻离心机,美国 Beckman Coulter 公司;680 酶标仪,美国 Bio-Rad 公司;BX51-P 光学显微镜,日本奥林巴斯公司。

1.2 实验动物与模型制备 雄性 Wistar 大鼠,8 周龄,体重 250 ~ 300 g,购自西南医科大学动物实验中心[实验动物生产许可证号:SCXK(川)2014-0002],饲养环境为温度 22 ~ 25 °C、湿度 50% ~ 60%,在不锈钢通风笼中进行饲养。大鼠适应性喂养

1 周后,随机抽取 40 只大鼠建立脓毒症大鼠模型作为模型组。根据 Zantl 方法^[7]并进行一些修改来制造脓毒症大鼠模型,即在局部麻醉下,在大鼠的中位腹切 1.5 ~ 2.0 cm 长切口以暴露升结肠。将 1 cm 长导管穿过反腹壁缝合到升结肠的内腔中。当导管距离回盲瓣约 1 cm 时,回肠回缩以检查导管末端是否出现粪便。确保正确的腔内定位后,使用 7/0 Ethicon 螺纹固定导管。然后将肠返回腹腔并关闭腹部。术后所有大鼠均自由获得食物和水。当血压降低、心率和呼吸频率增加为正常值的 2 倍时视为造模成功。其余 40 只大鼠为假手术组。假手术组仅暴露升结肠,未行导管插入术。分别在造模后 4、8 和 16 h 模型组和假手术组各取 8 只大鼠,进行以下指标测定。

1.3 内毒素、I-FABP 及 FITC-G 水平 大鼠经麻醉后采集下腔静脉血,以 2 000 g 4 °C 离心 10 min 取上清液。根据说明书操作步骤要求,使用 ELISA 试剂盒测定血清 I-FABP 及反应肠道通透性的 FITC-G,使用 EKT-5Mset 动态革兰阴性菌检测试剂盒测定血清内毒素水平。

1.4 细菌移位 大鼠处死后,使用无菌技术和无菌器械获取肝、脾、肾组织标本。称重后,将组织放置于无菌研磨管内,使用 1 ml 生理盐水进行匀浆,取 0.1 ml 匀浆液接种到伊红美蓝琼脂、血琼脂培养基,培养环境为气温 37 °C,培养时间 24 ~ 48 h。以菌落形成单位数(CFU_s)/g 组织匀浆用于表达定植。

1.5 Western blotting 和免疫组化法分析小肠组织中的 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达情况 通过 Western blotting 检测 I-FABP 和 p-VASP 蛋白的表达。大鼠处死后,获取小肠组织,储存在 -80 °C 环境下。取一部分组织加组织裂解液,冰浴匀浆提取蛋白。将蛋白质(20 μg)通过 10% ~ 20% Tricine 梯度凝胶,转移至纤维蛋白膜进行电泳,并用 5% 脱脂牛奶溶液 4 °C 封闭 2 h。取第一抗体(抗 I-FABP、抗 p-VASP 均为 1:1 000,抗 β-actin 蛋白为 1:2 000)在 4 °C 孵育过夜,再使用辣根过氧化物酶标记的二抗(1:3 000)孵育 1 h。用 UVP 凝胶成像分析仪系统成像,通过 Quantity One 软件进行印迹光密度分析。另外,使用 SP 免

疫组化技术测定以上 I-FABP 及 p-VASP 蛋白表达。将小肠组织样品固定在中性福尔马林(4%),然后包埋在石蜡中,使用 SP 免疫组化染色,DAB 染色,干燥后通过光学显微镜观察。以细胞染为黄色到棕黄色为阳性标准。使用 Efi 公司开发的免疫反应性评分来测量免疫组化评分^[8]。

1.6 HE 染色观察小肠组织病理学变化 大鼠处死后取出小肠组织,使用 10% 甲醛溶液固定后,包埋在石蜡中,切片,采用苏木精伊红(HE)染色。使用 Yoshikawa^[9]开发的评分来评估小肠的损伤:0 级,正常;1 级,毛细血管充血的绒毛末端存在上皮下脱离;2 分,绒毛尖端存在上皮下脱离,固有层适度水肿,中央乳酸膨胀;3 级,固有层明显浮肿,上皮细胞变性坏死,见少数绒毛尖端裸露;4 级,绒毛部分脱落,固有层暴露;5 级,绒毛全部脱落,固有层破坏。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态性和方差齐性检验,方差齐者的组间比较采用重复测量资料二因素方差分析及 LSD-*t* 检验,方差不齐者采用 Dunnett's T3 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内毒素、I-FABP 及 FITC-G 水平 与假手术组相比,模型组大鼠血清 I-FABP、FITC-G 及内毒素水平均明显升高(P 均 < 0.05),并且这三项指标水平随着时间的延长而递升(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 细菌移位 与假手术组相比,模型组大鼠脾脏、肝脏和肾脏组织中均出现明显细菌移位(P 均 < 0.05),且随术后时间的延长,模型组大鼠各脏器内细菌移位的数量递增(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 组织病理学 假手术组的小肠组织切片呈现正常的形态。模型组造模 4 h 后尽管上皮细胞出现皱缩,但黏膜屏障明显完整,固有层中出现炎症细胞侵蚀;造模 8 h 后出现急性黏膜损伤,炎症细胞大量浸

润;造模 16 h 后黏膜损伤加剧,隐窝细胞损伤,绒毛缩短,黏膜组织萎缩和白细胞浸润。见图 1。

2.4 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达 如图 2 所示,Western blotting 检测结果显示,假手术组在手术后 4、8 和 16 h 时小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达未见明显变化($P > 0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠在手术后 4、8 和 16 h 时小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 的蛋白相对表达水平显著升高(P 均 < 0.05),且随着术后时间的延长而递增(P 均 < 0.05)。此外,免疫组化染色结果显示,在手术后 16 h 时假手术组小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 蛋白轻度阳性表达,而模型组二者均呈强阳性表达(图 3)。模型组 I-FABP 和 p-VASP 蛋白相对表达水平均显著高于假手术组(P 均 < 0.05)(图 4)。

表 1 两组血清内毒素、I-FABP 及 FITC-G 水平比较 ($n = 8, \mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$)

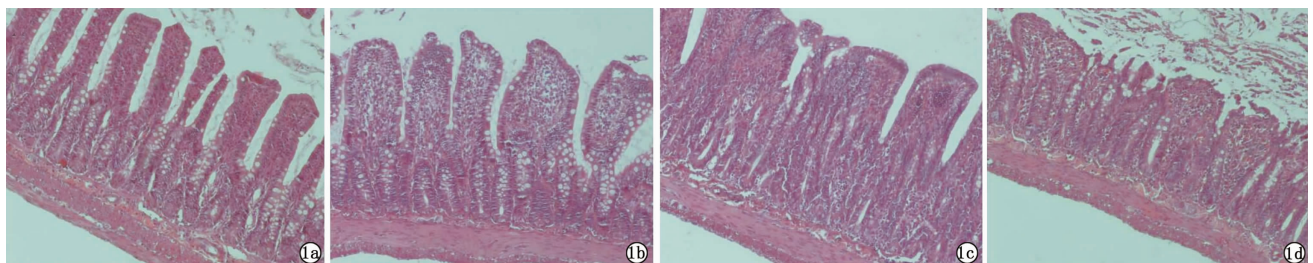
组别	时间	内毒素	I-FABP	FITC-G
假手术组	4 h	0.12 ± 0.02	0.35 ± 0.01	1.20 ± 0.35
	8 h	0.15 ± 0.01	0.37 ± 0.02	1.27 ± 0.44
	16 h	0.14 ± 0.02	0.32 ± 0.02	1.22 ± 0.40
模型组	4 h	0.39 ± 0.06*	112.40 ± 9.30*	3.05 ± 0.64*
	8 h	0.67 ± 0.10**	247.50 ± 16.20**	4.43 ± 0.72**
	16 h	0.84 ± 0.15**§	522.10 ± 24.80**§	5.68 ± 0.74**§

注:与假手术组相比,* $P < 0.05$;与本组 4 h 相比,# $P < 0.05$;与本组 8 h 相比,§ $P < 0.05$ 。

表 2 两组各脏器组织中细菌移位的数量比较 ($n = 8, \text{CFUs/g}, \bar{x} \pm s$)

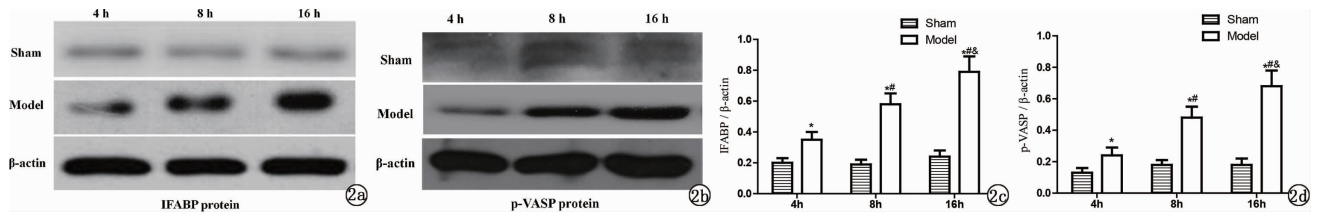
组别	时间	脾脏	肝脏	肾脏
假手术组	4 h	0	0	0
	8 h	0	0	0
	16 h	0	0	0
模型组	4 h	12.5 ± 7.6*	171.4 ± 112.8*	68.5 ± 33.4*
	8 h	33.4 ± 13.7**	441.2 ± 156.5**	221.4 ± 93.7**
	16 h	61.3 ± 15.4**§	616.9 ± 236.2**§	375.6 ± 88.4**§

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与本组 4 h 相比,# $P < 0.05$;与本组 8 h 相比,§ $P < 0.05$ 。



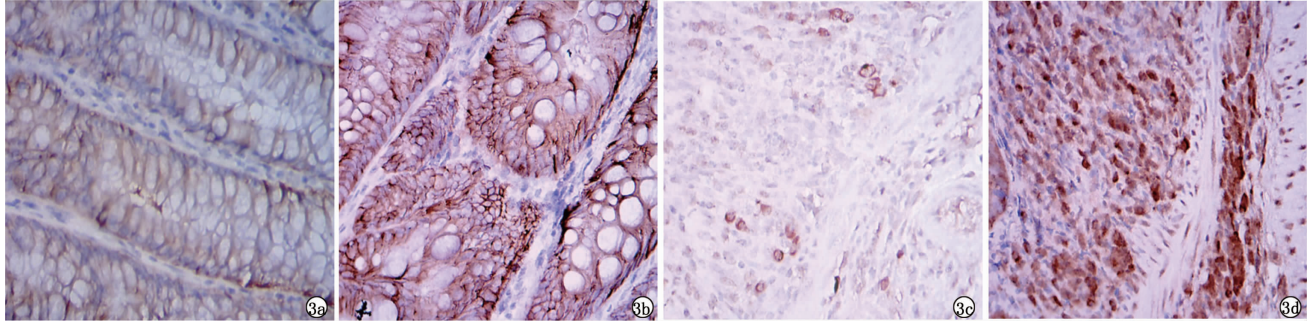
注:1a:假手术组回肠末端显示具有正常固有层的完整的黏膜屏障;1b:模型组造模 4 h 后尽管上皮细胞出现皱缩,但黏膜屏障明显完整;1c:造模 8 h 后出现急性黏膜损伤;1d:造模 16 h 后黏膜损伤加剧,部分绒毛脱落,炎症细胞弥散。

图 1 两组回肠远端病理图(HE 染色, ×40)



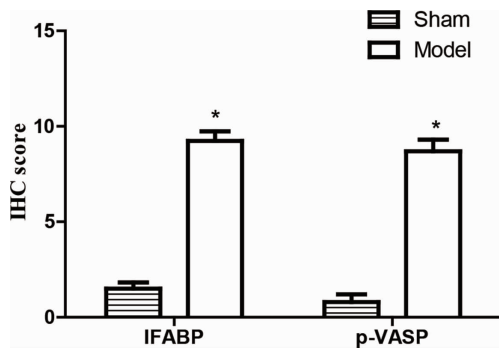
注:2a、2b:两组 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达 Western blotting 电泳图;2c、2d:两组 IFABP 和 p-VASP 蛋白相对表达水平;与假手术组相比, * $P < 0.05$;与模型组 4 h 相比, # $P < 0.05$;与模型组 8 h 相比, & $P < 0.05$ 。

图 2 Western blotting 检测小肠组织中 p-VASP 和 I-FABP 蛋白的表达



注:3a:假手术组 I-FABP;3b:模型组 I-FABP;3c:假手术组 p-VASP;3d:模型组 p-VASP。

图 3 两组造模 16 h 后小肠组织中 I-FABP 和 p-VASP 蛋白表达的病理图(免疫组化, ×200)



注:与假手术组比较, * $P < 0.05$ 。

图 4 造模 16 h 后两组小肠组织中 p-VASP 和 I-FABP 蛋白表达免疫组化评分比较

3 讨论

目前关于脓毒症病理生理学的大部分知识都是从模拟人类脓毒症的动物模型中获得。有两种主要的手段来制备模拟脓毒症病理变化的动物模型:(1)注射细菌、微生物成分或毒素;(2)手术损伤,以脓毒症为焦点释放内源性微生物菌群,其中盲肠结扎和穿刺是使用最广泛的损伤型模型。然而,该模型下动物的死亡率较高,并且仅显示有轻微全身炎症体征的腹内脓肿形成。相比之下,结肠支架性腹膜炎模型复制了弥漫性腹膜炎早期稳步增加全身感染和炎症的临床过程(即全身炎症反应综合征)^[10],为此本研究选择结肠支架性腹膜炎模型,结果显示,建立的脓毒症大鼠模型发展为腹膜炎诱发的脓毒症典型症状,结肠支架性腹膜炎模型在复制脓毒症的特征方面令人满意,适合脓毒症的病理生理学研究。

当发生脓毒症时,肠道炎症反应和肠黏膜缺血/缺氧可破坏内皮细胞、上皮细胞黏膜的完整性,导致肠道通透性增加和肠屏障功能障碍^[11]。因此,肠道细菌移位于其他器官,导致多器官功能障碍综合征。本研究中,脓毒症大鼠细菌移位脾脏、肝脏和肾脏组织的数量显著高于假手术组,并且病理学结果显示随着造模建立的时间延长,肠黏膜损伤加剧,黏膜组织萎缩,绒毛缩短和炎症细胞大量浸润,表明细菌移位与肠黏膜损伤密切相关。I-FABP 被认为是肠黏膜损伤的标志物,它是一种丰富的蛋白质,占成熟肠细胞细胞质蛋白质含量的 2% ~ 3%,正常情况下在外周血液循环中微量存在^[12-13]。一旦肠细胞死亡后,其细胞质释放到血液循环中。已有研究在坏死性小肠结肠炎的实验模型中观察到 I-FABP 循环浓度的增加^[14]。本研究结果显示,脓毒症大鼠血清 I-FABP 水平随着模型建立时间的延长而递升,表明脓毒症引起大鼠出现肠损伤,导致细菌移位于其他器官,因此通过检测血清 I-FABP 水平变化有助于判断细菌移位情况。此外,研究中还发现脓毒症大鼠血清内毒素和 FITC-G 水平均显著提高,二者均与肠道炎症反应相关,说明脓毒症会加重肠道的炎症反应,使得肠道微循环发生改变,损害肠道黏膜,肠道通透性增高。

肠上皮细胞之间的紧密连接被认为是保持肠黏膜机械屏障结构最重要的基础,负责维持肠道机械屏障^[15]。VASP 蛋白是细胞质膜表面发现的紧密结合蛋白之一,其主要功能是保持和调节屏障功能,还具有调节细胞增殖和分化、维持上皮极性、转运细胞材

料的功能^[16]。VASP 位于细胞间连接处,黏附于纤维终端,是细胞膜上高度动态的变化区域^[17]。肠上皮细胞紧密连接和屏障功能取决于 VASP 磷酸化。在本研究中,模型组中 I-FABP 和 p-VASP 的表达均较假手术组显著增加,并且随着时间的延长递增。Son 等^[18]研究发现紧密连接蛋白 ZO-1 在休克大鼠肠道低血压下损失,而 p-VASP 表达升高,同时肠黏膜和细菌易位通透性也增加。p-VASP 的表达水平随着脓毒症症状持续时间的延长递增,表明肠机械屏障功能受到严重破坏,并且肠组织中 I-FABP 的表达也在不断增加,提示 I-FABP 蛋白表达水平与脓毒症大鼠肠损伤程度密切相关。

总之,本研究证实 I-FABP 在脓毒症大鼠模型中高度表达,其表达与急性肠损伤程度和内毒素血症以及细菌移位密切相关。这些数据支持 I-FABP 可作为脓毒症大鼠肠损伤的诊断标记的假设,然而需要进一步研究来评估血清 I-FABP 和肠损伤程度、内毒素血症以及细菌移位之间的相关性,以表征脓毒症肠损伤的进展。

参考文献

[1] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1):330-353.

[2] Li MX, Liu JF, Lu JD, et al. Plasmadialfiltration ameliorating gut mucosal barrier dysfunction and improving survival in porcine sepsis models[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1):31

[3] Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(4):334-342.

[4] Generoso SV, Viana ML, Santos RG, et al. Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*[J]. *Eur J Nutr*, 2011, 50(4):261-269.

[5] 赵丽芸,刘秋江.温脾理气通腑法干预脓毒症胃肠功能障碍的效果[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(6):747-750.

[6] Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units[J]. *Crit Care*, 2010, 14(5):R185.

[7] Zantl N, Uebe A, Neumann B, et al. Essential role of gamma interferon in survival of colon ascendens stent peritonitis, a novel murine

model of abdominal sepsis[J]. *Infect Immun*, 1998, 66(5):2300-2309.

[8] Effi AB, Aman NA, Kouli BS, et al. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer: relationship with clinicopathologic factors in 302 patients in Ivory Coast[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):115.

[9] Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1):61-71.

[10] Maier S, Traeger T, Entleutner M, et al. Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis[J]. *Shock*, 2004, 21(6):505-511.

[11] 李香琴,马晓媛,田李星,等.脓毒症诱导的肠损伤及其防治措施的研究进展[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11):1571-1573.

[12] Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, et al. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(10):659-661.

[13] Gregory KE, Winston AB, Yamamoto HS, et al. Urinary intestinal fatty acid binding protein predicts necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(6):1486-1488.

[14] Diao H, Jiao AR, Yu B, et al. Stimulation of intestinal growth with distal ileal infusion of short-chain fatty acid: a reevaluation in a pig model[J]. *Rsc Advances*, 2017, 7(49):30792-30806.

[15] Guo S, Al-Sadi R, Said HM, et al. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro, and in vivo, by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR4 and CD14[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(2):375-387.

[16] Shen ZY, Zhang J, Song HL, et al. Bone-marrow mesenchymal stem cells reduce rat intestinal ischemia-reperfusion injury, ZO-1 down-regulation and tight junction disruption via a TNF- α -regulated mechanism[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(23):3583-3595.

[17] Winkelman JD, Bilancia CG, Peifer M, et al. Ena/VASP Enabled is a highly processive actin polymerase tailored to self-assemble parallel-bundled F-actin networks with Fascin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(11):4121-4126.

[18] Son JY, Chandler B, Feketova E, et al. Oral pretreatment with recombinant human lactoferrin limits trauma-hemorrhagic shock-induced gut injury and the biological activity of mesenteric lymph[J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1):270-277.

收稿日期:2018-05-16 修回日期:2018-06-03 编辑:周永彬