

文章编号:1005-6947(2011)03-0286-06

· 文献综述 ·

# 重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍细菌易位的研究现状

李振华<sup>1</sup> 综述 王湘英<sup>2</sup> 审校

(1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省人民医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410005)

**摘要:**重症急性胰腺炎(SAP)常伴有肠黏膜屏障功能障碍( IBD)。IBD可致细菌易位、内毒素血症,是SAP肠源性感染的来源。目前研究认为,SAP时肠黏膜屏障功能障碍的发生与肠道缺血-再灌注损伤、炎症介质释放、肠黏膜细胞凋亡、肠道菌群紊乱、肠道免疫功能受损、全胃肠外营养、肠运动障碍等诸因素相关。早期预测和评估IBD有利于及时采取肠黏膜屏障保护措施,减少SAP肠源性感染的发生。

[中国普通外科杂志,2011,20(3):286-291]

**关键词:**胰腺炎,急性坏死性;细菌易位;肠黏膜屏障功能障碍;肠黏膜通透性

**中图分类号:**R 657.5

**文献标识码:**A

重症急性胰腺炎(SAP)是临床上常见的急腹症,起病急,进展快,病情重,死亡率高达30%<sup>[1]</sup>。文献报道,SAP常并发肠黏膜屏障功能障碍<sup>[2-3]</sup>(intestinal barrier dysfunction, IBD),出现肠道细菌和内毒素易位,继发肠源性感染,感染相关并发症造成的死亡人数占SAP死亡总人数的80%<sup>[4]</sup>。本文就SAP肠黏膜屏障功能障碍细菌易位的研究现状作一综述。

## 1 肠功能及肠黏膜屏障

### 1.1 肠功能

肠道有多种多样的功能,既有吸收、肠蠕动功能,又有肠黏膜屏障功能。因“肠功能多且复杂,难以评分”,至今尚无对肠功能障碍诊断标准的共识<sup>[5]</sup>。黎介寿<sup>[6]</sup>认为,对肠功能的认识不应局限于营养的消化和吸收,还应包含肠黏膜屏障功能,对肠功能障碍的定义应是“肠实质和(或)功能的损害,导致消化、吸收营养和(或)黏膜屏障功能发生严重障碍”。

### 1.2 肠黏膜屏障

完整的肠黏膜屏障可有效抵御细菌和毒素的

入侵,严重创伤、休克、手术、烧伤及重症急性胰腺炎等情况可导致肠黏膜屏障功能受损,肠道成为细菌及毒素侵入人体的危险通道。有学者<sup>[6]</sup>认为正常的肠黏膜屏障包括黏膜屏障(机械屏障)、免疫屏障及生物屏障(包括胃肠道原籍菌、胃液、胃酸、胆汁、胆酸、胃肠道黏液)。而有学者认为胃液、胃酸、胆汁、胆酸、胃肠道黏液等应归属于肠道化学屏障<sup>[7]</sup>。

**1.2.1 肠机械屏障** 肠道机械屏障是肠黏膜屏障的结构基础,由黏液层、肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成<sup>[8]</sup>。肠道黏膜表面疏水性黏液凝胶层由杯状细胞分泌形成,可阻抑肠道中的消化酶和有害物质对上皮细胞的损害。肠道黏膜上皮细胞是机体中增生最快的组织之一,肠黏膜上皮细胞不断更新以保持黏膜屏障的完整性,紧密连接是相邻上皮细胞间隙的联接,起着封闭细胞间隙的作用。肠道机械屏障的完整性是机体防御各种有害病原体入侵的第一道防线,是保持肠黏膜屏障功能的主要因素<sup>[9]</sup>。有学者<sup>[10]</sup>认为肠道的运动功能也应归属于肠机械屏障,肠蠕动可起到肠道自洁的作用,防止细菌在肠道的滞留,减少细菌易位的机会。

**1.2.2 肠生物屏障** 胃肠道是人体的“细菌总库”,一个健康成人的胃肠道细菌大约有 $10^{14}$ 个,包括需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌<sup>[11]</sup>,其中95%为厌氧菌,以双歧杆菌为主的专性厌氧菌定植于

收稿日期:2010-09-29; 修订日期:2011-01-17。

**作者简介:**李振华,南华大学硕士研究生,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

**通讯作者:**王湘英 E-mail:peng092906@126.com

黏膜上皮表面,形成菌膜,能阻止条件致病菌(如大肠杆菌)对黏膜的黏附和定植,即具有“定植抗力”<sup>[12]</sup>。肠道内各种菌群之间共生共存,构成肠道的生物屏障,在防御病原体的侵犯、合成维生素、物质代谢等方面起着重要作用。

**1.2.3 肠化学屏障** 消化系统每日分泌6~8 L 消化液,分泌到肠道的肠液、胃酸、胆汁、胰液等是肠化学屏障的主要成分。各种消化液具有杀菌抑菌的作用,阻止细菌及内毒素在肠道的定植和吸附。大量的消化液还可通过稀释作用减弱细菌毒力,使细菌内毒素易位的机会降至最低。

**1.2.4 肠免疫屏障** 肠黏膜细胞分泌的免疫球蛋白和肠道黏膜内肠黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)共同构成肠免疫屏障。分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)构成肠道免疫屏障的主要组成部分,是机体内分泌量最大的免疫球蛋白,对肠道菌群中的G-杆菌有其免疫结合位点,可以与细菌表面的抗原相结合从而阻止其黏附于肠黏膜上皮细胞<sup>[13]</sup>。肠黏膜固有淋巴细胞(包括IgA浆细胞CD4+T辅助细胞)、淋巴滤泡、浆细胞、肠壁集合淋巴组织和肠系膜淋巴结共同组成肠道黏膜相关淋巴组织<sup>[14]</sup>。肠道作为黏膜相关淋巴组织的重要组成部分对机体免疫应答的调节,杀菌、抑菌,阻止细菌对肠上皮细胞的黏附、破坏及中和毒素等多种十分重要的保护作用。

## 2 SAP 肠黏膜屏障的改变及其损伤机制

### 2.1 SAP 时肠黏膜屏障的改变

重症急性胰腺炎发生后,出现不同程度的肠黏膜屏障功能障碍,表现为:肠黏膜绒毛变短、脱落,肠壁通透性增加<sup>[15-16]</sup>;肠黏膜上皮细胞和所有细胞生长周期延缓,导致肠上皮修复延缓,肠黏膜萎缩;肠道正常菌群失衡<sup>[17-18]</sup>;肠道黏液分泌减少;sIgA含量降低肠道固有淋巴细胞数量减少<sup>[19]</sup>。SAP时肠黏膜屏障的上述改变为肠道内细菌及毒素的易位提供了条件。

### 2.2 SAP 时肠黏膜屏障功能障碍的可能机制

**2.2.1 肠道缺血-再灌注损伤** 肠黏膜的缺血缺氧导致肠黏膜上皮细胞水肿、脱落、紧密连接断裂、肠黏膜通透性增加。肠黏膜细胞无氧酵解产生的酸性物质可进一步加重细胞水肿,肠黏膜通透性增加。丝状肌动蛋白存在于细胞紧密连接处,研究发现大鼠肠道缺血可导致其丢失,使肠

黏膜通透性增加<sup>[20]</sup>。当胃肠道发生缺血再灌注后肠黏膜细胞中生成大量的自由基,其通过脂质过氧化反应破坏肠黏膜屏障,导致严重的肠黏膜损伤,肠通透性增加<sup>[21-22]</sup>。此外中性粒细胞的激活,其释放的舒缩血管物质如血栓素、前列腺素、白三烯等失衡,导致肠黏膜的血供障碍。

**2.2.2 炎症介质的释放** SAP时肠黏膜内白细胞的过度激活,细胞因子和炎症介质大量释放<sup>[23]</sup>。血小板活化因子,肿瘤坏死因子,IL-1, IL-5, IL-8等促炎因子的过度释放引起了抗炎因子的释放增多,促使了全身炎症介质瀑布样释放的级联放大反应,即全身炎症反应综合征(SIRS),进一步发展即可导致全身多器官心、肺、脑等的衰竭,肠黏膜屏障功能也进一步损伤<sup>[24]</sup>。多数学者认为核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)在SAP整个复杂的细胞因子调控网络中可能起枢纽性作用<sup>[25]</sup>。

**2.2.3 肠黏膜细胞凋亡** 正常情况下肠黏膜上皮细胞的增殖和凋亡之间保持动态平衡。凋亡对于机体来说是一种保护机制,SAP时炎症介质、氧自由基的激活释放可诱导肠上皮细胞凋亡过度<sup>[26-27]</sup>,修复与再生受阻,肠黏膜的完整性受到破坏,导致肠黏膜屏障功能障碍。

**2.2.4 内毒素的释放** 内毒素是革兰阴性菌细胞壁的组成部分,细菌崩解后释放的内毒素可促发多种炎症介质如TNF- $\alpha$ , IL-6等的释放,造成肠黏膜细胞、细胞间连接、微循环的破坏及紊乱,损伤肠黏膜的屏障作用<sup>[28]</sup>。研究发现,内毒素可增强磷脂酶A<sub>2</sub>的活性,破坏肠黏膜表面的脂质层,使其保护作用减弱<sup>[29]</sup>。

**2.2.5 肠道菌群紊乱** SAP时机体易出现肠道菌群紊乱,主要表现为以大肠杆菌为主的肠道需氧菌呈优势生长,而双歧杆菌等厌氧菌受到抑制,数量减少<sup>[30]</sup>,正常的菌群结构遭破坏。另外临床上广谱抗生素的长期、大量和广谱应用常导致耐药性菌株产生,损坏厌氧菌群,使得肠道菌群定植力降低,削弱了生物屏障的作用。

**2.2.6 肠道免疫功能受损** SAP患者全身各器官处于高代谢状态,由于长期禁食、营养物质缺乏等因素,肠道相关淋巴组织的特异性与非特异性免疫功能受损,特别是sIgA分泌减少<sup>[31]</sup>,肠道集合淋巴组织的功能以及细胞数量均显著下降,淋巴细胞凋亡增多,肠黏膜中归巢淋巴细胞减少<sup>[32]</sup>,提示肠道免疫屏障受损,抵御细菌易位的能力下降。

2.2.7 长期禁食,全胃肠外营养 长期禁食或全胃肠外营养使肠黏膜得不到有效的能量供应及食物刺激,能量减少,导致肠绒毛萎缩,肠黏膜细胞减少、细胞内蛋白质及 DNA 含量减少,肠细胞间紧密连接部分发生分离和增宽<sup>[33]</sup>;胃肠道缺乏食物的刺激肠道内分泌的消化液减少,削弱了肠道的化学屏障作用。

2.2.8 肠运动障碍 SAP 常发生肠运动障碍,表现为肠蠕动减弱、肠麻痹,其发生和禁食、腹水、腹腔感染等诸因素相关。肠蠕动减弱致腹腔内细菌过度繁殖,使肠道内细菌产生大量毒素,损害肠黏膜屏障,为细菌易位创造条件<sup>[34]</sup>。

### 3 SAP 肠黏膜屏障功能障碍与细菌易位

#### 3.1 SAP 肠黏膜屏障功能障碍细菌易位 (bacterial translocation, BT) 的概念

SAP 发生后以上所述各种因素引起肠黏膜屏障功能障碍,肠道失去了对外源性物质的防御作用,肠道内的固有细菌越过肠黏膜屏障,进入肠系膜淋巴结、腹水、门静脉系统,其结果可能引发胰、肝、脾、肺等远隔器官的感染,触发全身炎症反应综合征 (SIRS),导致脓毒症、休克、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[35-36]</sup>。关于细菌移位和细菌易位笔者认为以细菌易位为妥,细菌移位侧重 SAP 肠黏膜屏障功能障碍时细菌通过肠黏膜屏障这一过程,而细菌易位侧重于 SAP 肠黏膜屏障功能障碍发生后肠道细菌引发肠源性感染、脓毒症的结果。

#### 3.2 SAP 肠黏膜屏障功能障碍细菌易位途径

肠道内细菌可通过不同途径到达胰腺及胰周组织。SAP 时细菌进入胰腺及胰周坏死组织的这些途径可能包括:(1)直接经肠壁腹腔转移途径。细菌通过受损的肠黏膜直接进入腹腔,主要有两种途径,即跨细胞经细胞内转移和通过紧密连接经细胞旁转移。细胞内转移是通过特定的肠上皮 M 细胞, sIgA 介导这一过程<sup>[37]</sup>,细胞旁转移是则是由于肠腔内渗透压增高,引起肠上皮细胞骨架损伤,导致由肌动蛋白丝和微管组成的蛋白质支撑结构受到破坏。(2)淋巴通道途径。Deitch EA<sup>[38]</sup> 提出淋巴结假说,认为肠道细菌易位的淋巴途径是由肠壁小淋巴管到达肠系膜淋巴结,再经胸导管进入体循环而到其他组织。(3)血源性途径。细菌可随血液循环经黏膜下血管到肠系膜上下静脉,汇入门静脉血经体循环至其他组织。

(4)肠道细菌通过胆道、胰胆管逆行感染。细菌及内毒素易位的途径尚不十分清楚,一直存在争议,尚无定论,根据目前的研究淋巴通道可能在 SAP 肠源性感染中起主要作用<sup>[39-40]</sup>。

### 4 肠黏膜屏障功能障碍的常用评价指标

#### 4.1 尿乳果糖甘露醇比值 (L/M) 检测

L/M 值反应了肠黏膜通透性的变化,正常的肠黏膜上皮细胞可通过简单扩散吸收分子量较小的甘露醇,而分子量较大的乳果糖却不能通过。SAP 时发生肠黏膜屏障障碍,肠黏膜通透性发生了变化,此时肠黏膜可吸收分子量较大的乳果糖,而甘露醇的吸收量无明显变化,L/M 比值的间接变化间接反应了肠黏膜通透性的变化<sup>[41]</sup>。

#### 4.2 血浆二胺氧化酶 (DAO) 活性检测

DAO 是一种使组胺和多胺脱氨基的细胞结构酶,多数存在与肠黏膜上皮细胞内,当肠黏膜上皮细胞受损,存在于细胞内的 DAO 释放入血,故可通过检测血浆中及小肠组织中 DAO 的含量变化来反应肠黏膜的受损情况<sup>[42]</sup>。

#### 4.3 血浆 D-乳酸检测

D-乳酸是细菌代谢产物,可通过受损的肠黏膜入血。哺乳类动物体内不具备将其快速分解代谢的酶系统,进入机体后不参与代谢反应,在血液循环中较稳定,因此 D-乳酸含量可用来作为判断肠黏膜通透性变化的指标。王春友等<sup>[43]</sup>研究了急性胰腺炎肠道屏障功能损伤时血浆内毒素和 D-乳酸的变化,认为肠黏膜损伤后血内毒素和 D-乳酸的升高具有相关性,表明 D-乳酸可作为检测肠黏膜屏障损伤的指标。

#### 4.4 血浆内毒素和易位细菌的检测

当肠黏膜屏障功能障碍时,内毒素穿过肠黏膜,进入血循环,形成内毒素血症。监测外周血中的内毒素水平成为了解肠黏膜屏障功能的重要手段。内毒素比细菌分子更小,更容易穿过黏膜屏障。胰腺炎发生肠黏膜屏障功能障碍后,往往先有内毒素血症,然后有细菌易位,血内毒素升高又可加重肠黏膜屏障功能损害,如此形成恶性循环。有研究<sup>[44]</sup>证实,肠黏膜通透性与内毒素血症水平呈相关性,但肠黏膜通透性改变虽是内毒素血症形成的因素,却不是唯一的因素;肝脏功能障碍、肠道细菌过度繁殖等情况下也可致内毒素水平升高。目前,监测内毒素的方法主要采用鲎试剂偶氮显色法,但此法结果变异较大,易出

现假阳性和假阴性,因此应多次检测并与临床资料结合进行判断。

细菌易位是肠道黏膜功能障碍的突出表现。外周血、腹水及肠系膜淋巴结中发现细菌可间接推断肠黏膜屏障的破坏。细菌培养法阳性率低,耗时长,抗生素可影响培养结果,对肠黏膜屏障损伤的诊断判定不敏感。此外,取肠系膜淋巴结行细菌培养属于有创操作,在临床难以广泛应用。当前已有研究应用多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)分子生物学方法进行细菌检查,提高细菌的检出率<sup>[45]</sup>。

## 5 SAP时IBD的防治

### 5.1 改善肠道微循环

由于肠黏膜本身的高代谢特性,其对缺血及缺氧非常敏感,SAP患者肠道血流灌注降低,肠黏膜缺血、缺氧,导致肠黏膜上皮的损伤,肠通透性增加。抗凝治疗作为SAP肠黏膜屏障功能障碍时改善微循环的措施之一,已取得了满意的疗效,在SAP早期应用低分子肝素抗凝治疗,可改善胰腺及胰外器官如肠、肺、肝、肾的微循环<sup>[46]</sup>。早期进行液体复苏能够恢复肠道灌注,有助于预防细菌易位的发生<sup>[47]</sup>。

### 5.2 恢复肠道动力

通理攻下、荡涤肠胃,尽早恢复肠道动力可有效促进胃肠蠕动,增强肠运动功能,增加肠道容积,促进排便,减少肠道内菌群,起到“去污”作用,有助于降低SAP患者的细菌易位率和感染等并发症发生率<sup>[48]</sup>。临床上多采用以下几种方法恢复肠道动力:口服清胰汤、大黄等中药制剂<sup>[49-50]</sup>。清胰汤通过刺激肌电活动加快胃肠蠕动,改善肠道动力紊乱,排除积粪,减少肠道中细菌含量,大黄通理攻下,恢复肠蠕动,改善肠道微循环,促进肠黏膜屏障的修复。口服硫酸镁、乳果糖、针刺足三里穴位等方法也能够促进肠蠕动,减轻肠壁水肿,减少肠道内细菌数量,从而减少细菌、内毒素易位。

### 5.3 早期肠内营养

SAP患者单纯靠全肠外营养易使肠黏膜萎缩、肠道屏障功能受损及肠内细菌移位,使肠源性感染的发生率均增加。在患者内环境稳定后尽早给予肠内营养(EN)不仅可刺激肠道蠕动,还有利于防止肠黏膜萎缩,保护肠黏膜屏障功能。肠内营养在改善患者临床症状及预后等方面有积

极的作用,既缩短患者的住院周期,降低花费,又降低了SAP的并发症和病死率<sup>[51]</sup>。随着内镜技术的发展,目前主张经鼻空肠置管,此方法可有效避免对胰腺的刺激,不加重胰腺的负担,达到更好的肠内营养效果<sup>[52]</sup>。

### 5.4 微生态治疗

益生菌通过拮抗致病菌的生长,调节肠道菌群之间平衡,改善肠道内环境进而达到保护肠道屏障功能的目的,对于减轻细菌、内毒素易位具有重要作用。另外益生菌还可以通过其他多种途径来减少细菌移位率,研究认为,益生菌可以上调紧密连接蛋白的表达,维持肠上皮紧密连接的完整性<sup>[53]</sup>。

### 5.5 其他治疗

随着研究的深入,引起SAP肠屏障功能障碍细菌易位机理的逐步阐明,为其治疗提供了潜在的靶点。免疫营养如精氨酸、谷氨酰胺、 $\omega$ -3脂肪酸等的应用,杀菌/通透性增加蛋白(bactericidal permeability-increasing protein, BPI)的进一步研究,生长抑素对肠黏膜的保护作用和对炎症介质产生和释放过程的影响,组胺和神经降压素者对应激状态肠道屏障有保护作用,持续性血液净化技术和肠道清洗的应用,抑制肠黏膜细胞凋亡,拮抗炎症反应等。各种治疗方法都显示出其对SAP肠屏障功能障碍和细菌易位的治疗作用。

SAP肠黏膜屏障功能障碍细菌易位是由多种因素参与的复杂的病理生理过程,研究其发生机制有利于早期采取保护肠黏膜屏障的措施。预测和评估肠黏膜屏障功能障碍已成为当前重症急性胰腺炎领域的临床研究重点之一。

### 参考文献:

- [1] Warshaw AL. Improving the treatment of necrotizing pancreatitis-A step up [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (16): 1535 - 1537.
- [2] Liu H, Li W, Wang X, et al. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2008, 36 (2): 192 - 196.
- [3] 王湘英,张兴文,肖彦,等.清胰汤对急性出血坏死性胰腺炎肠道细菌及内毒移位的影响[J].*中国普通外科杂志*, 2010, 19(3): 255 - 258.
- [4] Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2007, 43 (4): 291 - 300.
- [5] Marshall JC, Cook DJ, Chiston NN. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23 (10): 1638 - 1652.

- [6] 黎介寿. 对肠功能障碍的再认识[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(6): 321-322.
- [7] Sydora BC, Martin SM, Lupicki M, *et al.* Bacterial antigens alone can influence intestinal barrier integrity, but live bacteria are required for initiation of intestinal inflammation and injury [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(6): 429-436.
- [8] Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(6): G807-819.
- [9] Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, *et al.* Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats [J]. *J Surg Res*, 2003, 115(1): 18-23.
- [10] 单体栋, 吕韶燕, 张方信. 重型急性胰腺炎对肠黏膜屏障损伤影响的研究进[J]. 胃肠病学, 2010, 15(7): 439-441.
- [11] Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(5): 508-513.
- [12] Romond MB, Colavizza M, Kalach N, *et al.* Does the intestinal bifidobacterial colonisation affect bacterial translocation? [J]. *Anaerobe*, 2008, 14(1): 43-48.
- [13] Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front line body defenses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 63-72.
- [14] Qiao SF, Lu TJ, Sun JB, *et al.* Alterations of intestinal immune function and regulatory effects of L-arginine in experimental severe acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(39): 6216-6218.
- [15] Balzan S, de Almeida QC, de Cleve R, *et al.* Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(4): 464-471.
- [16] 袁耀宗, 汤玉茗. 重视肠屏障功能的研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 577-578.
- [17] Shimizu K, Ogura H, Goto M, *et al.* Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS [J]. *Trauma*, 2006, 60(1): 126-133.
- [18] Mazaki T. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(2): 393-394.
- [19] Liu C, Li A, Weng YB, *et al.* Changes in intestinal mucosal immune barrier in rats with endotoxemia [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(46): 5843-5850.
- [20] Thuijls G, Haan JJ, Derikx JP, *et al.* Intestinal cytoskeleton degradation precedes tight junction loss following hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2009, 31(2): 164-169.
- [21] O'Hara JR, Buret AG. Mechanisms of intestinal tight junctional disruption during infection [J]. *Front Biosci*, 2008, 1(13): 7008-7021.
- [22] Mittal A, Phillips AR, Loveday B, *et al.* The potential role for xanthine oxidase inhibition in major intra-abdominal surgery [J]. *World J Surg*, 2008, 32(2): 288-295.
- [23] Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, *et al.* Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(24): 2945-2959.
- [24] Bock J, Liebisch G, Schweimer J, *et al.* Exogenous sphingomyelinase causes impaired intestinal epithelial barrier function [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39): 5217-5225.
- [25] Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takács T, *et al.* The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *Gut*, 2008, 57(2): 259-267.
- [26] Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, *et al.* Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2007, 34(4): 410-416.
- [27] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, *et al.* Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis [J]. *J Surg Res*, 2006, 135(1): 18-26.
- [28] Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury [J]. *Scand J Surg*, 2005, 94(2): 97-102.
- [29] Zayat M, Lichtenberger LM, Dial EJ. Pathophysiology of LPS induced gastrointestinal injury in the rat: role of secretory phospholipase A<sub>2</sub> [J]. *Shock*, 2008, 30(2): 206-211.
- [30] Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2 Suppl 1): S78-90.
- [31] Macpherson AJ, Slack E. The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(6): 673-678.
- [32] Sano T, Ajiki T, Takeyama Y, *et al.* Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocytes and MAdCAM-1 expression in jaundiced rats [J]. *Surgery*, 2004, 136(3): 693-699.
- [33] 陈洁, 王兴鹏, 刘丕, 等. 持续性早期肠内营养对急性坏死型胰腺炎犬全身炎症反应的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(9): 717-721.
- [34] Wang X, Gong Z, Wu K, *et al.* Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(1): 57-62.
- [35] Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, *et al.* Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 712-719.
- [36] Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, *et al.* Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(6): 738-744.
- [37] Kadaoui KA, Corthesy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment [J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 179(11): 7751-7757.
- [38] Deitch EA, Xu D, Kais VL, *et al.* Role of the gut in the development of injury and shock induced SIRS and MODS: the gut lymph hypothesis [J]. *Front Biosci*, 2006, 1(11): 520-528.
- [39] Schwarz M, Thomsen J, Meyer H, *et al.* Frequency and time course of pancreatic and extrapancreatic bacterial infection in experimental acute pancreatitis in rats [J]. *Surgery*, 2000, 127(4): 427-432.
- [40] 邹忠东, 张再重, 王烈, 等. 肠淋巴途径在大鼠重症急性胰腺炎致全身炎症反应中的作用[J]. 中国危重病

- 急救医学,2010,22(4):206-209.
- [41] Nagpal K, Minocha VR, Agrawal V, *et al.* Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 2006,192(1):24-28.
- [42] 范妮,田字彬,孔心,等. 益生菌对肝硬化患者肠黏膜通透性的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(36):3745-3748.
- [43] 吴彪,王春友. 急性胰腺炎肠道屏障功能损伤时血浆内毒素和 D-乳酸的变 [J]. *中国普通外科杂志*, 2009,18(3):224-227.
- [44] 韩德五. 肠源性内毒素血症在胰腺炎发病中的作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(29):2826-2829.
- [45] Ono S, Tsujimoto H, Yamauchi A, *et al.* Detection of microbial DNA in the blood of surgical patients for diagnosing bacterial translocation [J]. *World J Surg*, 2005, 29(4):535-539.
- [46] 潘小季,吕新生,段炼,等. 甘遂和低分子量肝素联合应用治疗重症急性胰腺炎的实验研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006,15(11):831-835.
- [47] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议 [J]. *中华消化杂志*, 2006,26(9):620.
- [48] He ZY, Cheng GY. Advances in study of severe acute pancreatitis and gastrointestine-stinal dysmotility [J]. *World Chinese Journal Of Digestology*, 2008, 16(12):1317-1322.
- [49] Li YY, Sibae A, Zhou MZ, *et al.* The Chinese herbal preparation Qing Yi Tang (QYT) improves intestinal myoelectrical activity and increases intestinal transit during acute pancreatitis in rodents [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4):324-331.
- [50] Chen DC, Wang L. Mechanisms of therapeutic effects of rhu-barb on gut origin se-psis [J]. *Chin J Traumatol*, 2009, 12(6):365-369.
- [51] Wojtu S, Gil J, Blaszk A. Dietary treatment in acute pancreatitis [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 22(131):469-473.
- [52] Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, *et al.* Enteral feeding without pancreatic stimulation [J]. *Pancreas*, 2005, 31(4):353-359.
- [53] Qin HL, Shen TY, Gao ZG, *et al.* Effect of lactobacillus on the gut microflora and barrier function of the rats with abdominal infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(17):2591-2596.

## 本刊远程稿件处理系统投稿步骤

1. 选择“作者投稿”一栏,进入“作者投稿”界面。

如果是第一次投稿,需要先注册本系统:点“注册”进入注册流程,按照系统提示进行注册,请注意,“\*”选项为用户必填项!

2. 点“作者投稿”,选择左边的“我要投稿”一栏,按照投稿向导的提示进行。

(1) 输入稿件中文文题和英文文题。

(2) 输入作者。若所投稿件为多人撰写,在作者信息下添加该文的合作作者,合作作者可以只添加姓名即可。此处需注意,如该文为 n 位作者撰写,需在填写完 n 位作者后,再点一下“继续添加作者”后方可点“下一步”,否则最后一个作者本系统将不会显示。

(3) 第三步“学科类型”、“专业类型”、“创作类型”、“投稿栏目”、“文章分类号/PACS 码”可以不选。

如果该文有基金支持,请在“基金类型”下的长条框中输入(包括基金号);如果有多个,请用分号分开。输完以后点“下一步”。

(4) 输入关键词。请注意各词之间一定要用分号隔开。然后点击“添加”。再点“下一步”。

(5) 输入中英文摘要后再单击“下一步”

(6) 根据系统提示在相应的栏目中输入你要回避或推荐的专家,也可以不写。单击“下一步”,检查稿件的基本信息,如有需要修改的地方,点击“修改”;再确认无误后,单击“下一步”进入稿件上传步骤。

(7) 在“稿件上传操作区”点“浏览”,选中要上传的稿件后,点击右边的“上传稿件”。待弹出“稿件上传完毕,请继续下一步”的对话框时,点“确定”,再点“下一步”继续投稿。请注意,这一步可能因您的网速和稿件的大小,所需时间略有不同,请耐心等待,如果长时间仍没有弹出“稿件上传完毕,请继续下一步”的对话框,可重新尝试,确保稿件上传方可进行下一步。

(8) 核对完所投稿件的信息后请点“下一步”。如果您对编辑部有什么特别的要求或说明,请在“给编辑部留言”框中留下您的意见,点“立即提交”,系统会提示“\*\*\* 同志:非常感谢您对本刊物的支持!您的来稿《\*\*》我们已经收到,请等待编辑部通知。查询请登录编辑部网站 <http://www.zpwz.net> 或咨询编辑部邮箱:pw4327400@126.com”。