

苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响

蒋玉杰, 吴亚云

蒋玉杰, 贵州医科大学感染科教研室 贵州省贵阳市 550004

吴亚云, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

蒋玉杰, 在读硕士, 主要从事肝病防治的研究.

作者贡献分布: 本文由蒋玉杰与吴亚云共同完成.

通讯作者: 吴亚云, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵州医科大学附属医院感染科. gzwu56861@163.com

收稿日期: 2016-09-19

修回日期: 2016-10-31

接受日期: 2016-11-09

在线出版日期: 2017-01-08

Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure

Yu-Jie Jiang, Ya-Yun Wu

Yu-Jie Jiang, Institute of Infectious Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Ya-Yun Wu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwu56861@163.com

Received: 2016-09-19

Revised: 2016-10-31

Accepted: 2016-11-09

Published online: 2017-01-08

Abstract AIM

To evaluate the effect of An Soup of Miao nationality on acute hepatic failure by detecting the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of interleukin-22 (IL-22) in liver tissue.

METHODS

Forty male SD rats were randomly and equally divided into four groups, namely, normal control group, acute liver failure model group, bifid triple viable bacteria group, and An Soup group. The bifid triple viable bacteria group and An Soup group were gavaged with bifid triple viable bacteria and An Soup once a day for 9 d; the normal control group and acute liver failure model group were gavaged with equal volume of normal saline. At the 8th day, all groups except the normal control group were subcutaneously injected with 300 mg/kg thioacetamide (prepared with TAA and normal saline) once a day for two consecutive days to induce acute hepatic failure. At the 10th day, the rats were killed, serum samples were taken to detect the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and ileal tissue that was 3 cm away from the ileocecal junction and hepatic tissue were taken to detect the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of IL-22 in hepatic tissue, respectively.

RESULTS

Except for the normal control group, the levels of serum transaminase and content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the other

背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是肝衰竭的一种亚型,起病急、死亡率高,达90%以上,ALF时因肠道菌群失调等多种机制导致严重内毒素血症,肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系,互为因果,形成恶性循环,导致严重的临床后果.

同行评议者

范学工,教授,中南大学湘雅医院感染病科;朱传武,教授,主任医师,苏州市第五人民医院肝病科

■ 相关报道

苗族腌汤是具有特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品, 袁林艳等已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障, 减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放, 防治由肿瘤坏死因子- α 导致的继发性肝损伤。

three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the levels of serum transaminase decreased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$). Compared with the model group, the content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P > 0.05$). Except the normal control group, the expression level of Occludin in the intestinal mucosa decreased in other three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of Occludin in the intestinal mucosa increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), although the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

An Soup has dietary effects on acute hepatic failure by protecting intestinal mucosal barrier and up-regulating IL-22 expression.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Tight junction protein; Interleukin-22

Jiang YJ, Wu YY. Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 49-55 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49>

摘要

目的

通过检测肠黏膜紧密连接蛋白Occludin的表达及肝组织中白介素-22(interleukin-22, IL-22)的含量, 初步探讨腌汤对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的食疗作用。

方法

40只♂SD大鼠随机分成正常组、模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤组, 每组10只。双歧杆菌三联活菌组、腌汤组分别予双歧杆菌三联活菌、腌汤灌胃, 1次/d, 连续9 d, 正常对照组、模型组则用等容积的生理盐

水灌胃。于实验第8天, 除正常组外, 其余3组予硫代乙酰胺(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射, 1次/d, 连续2 d, 建立大鼠ALF模型。于实验的第10天, 股动脉放血处死大鼠, 留取血清测血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶含量; 留取距回盲部3 cm回肠组织及肝组织行肠黏膜紧密连接蛋白Occludin及肝组织IL-22的检测。

结果

与正常组比, 各组大鼠血清转氨酶水平及肝组织IL-22含量明显增加($P < 0.01$)。与模型组比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组血清转氨酶的水平有所下降($P < 0.01$), 双歧杆菌三联活菌组与腌汤组相比, 差别无统计学意义($P > 0.05$); 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组大鼠肝组织IL-22含量增加($P < 0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组无明显差异($P > 0.05$); 除正常组外, 各组大鼠肠黏膜Occludin表达水平下降($P < 0.01$), 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组肠黏膜Occludin的表达水平明显上升($P < 0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组相比, 腌汤组Occludin的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

苗族腌汤可能通过保护大鼠肠黏膜屏障, 上调IL-22的表达对ALF发挥食疗作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性肝衰竭; 紧密连接蛋白; 白介素-22

核心提要: 本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响, 探讨苗族腌汤对ALF的食疗作用。

蒋玉杰, 吴亚云. 苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 49-55 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49>

0 引言

肝衰竭是多种因素(病毒、药物、酒精、肝毒性物质、遗传代谢性疾病等)引起的严重肝细胞损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝

血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是其中一种亚型,起病急、死亡率高达90%以上^[1],ALF时因肠道菌群失调^[2]等多种机制导致严重内毒素血症^[3],内毒素及其代谢产物、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NO等炎性细胞因子异常升高,一方面可以导致大量肝细胞坏死或凋亡,另一方面影响或破坏肠黏膜屏障功能,使得一些大分子物质、细菌及其毒素均可以随意通过肠黏膜屏障,并且与自发性细菌性腹膜炎、肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)、肝性脑病等严重并发症的发生密切相关。肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系,互为因果,形成恶性循环,导致严重的临床后果。肠道微生态调节治疗必须作为肝衰竭综合治疗的一个不可缺少的方面^[4]。苗族腌汤是具特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品^[5],袁林艳等^[6]已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障,减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放,防治由TNF- α 导致的继发性肝损伤,本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织IL-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响,进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 δ SD大鼠40只,体质量为250-300 g;动物来源:贵阳医学院实验动物中心;清洁级动物房,动物房使用许可证号:SYXK(黔)2002-0001;SPF级鼠饲料,饲料生产许可证号:SCXK(渝)2007-0006。双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(商品名:贝飞达,210 mg/粒;晋城海斯制药),苗族腌汤(取自贵州省黔东南苗族自治州农户家,通过细菌培养活菌计数,测得其总菌数为 2.16×10^6 cfu/mL,乳酸菌活菌数为 1.68×10^6 cfu/mL);硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)购自成都市科龙化工试剂厂;兔抗大鼠Occludin抗体:sc-5562,购自Santa cruz;二抗(羊抗兔)购自上海基因公司;IL-22试剂盒购自北京永辉生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及处理:将40只 δ SD大

鼠随机分成:正常组、ALF模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤组,每组10只。双歧杆菌三联活菌组予双歧三联活菌胶囊(生理盐水配制,6 mL/只,10.5 mg/mL,1次/d)、腌汤组(6 mL/只,1次/d)灌胃,连续9 d,正常对照组及ALF模型组则用同等容积生理盐水灌胃,1次/d,连续9 d。于实验第8天,除正常组外,予TAA(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射,1次/d,连续2 d,建立大鼠ALF模型,期间大鼠均自由进食进水。

1.2.2 标本收集:于第2次注射TAA后24 h处死大鼠。用苯巴比妥钠注射液50 mg/kg腹腔注射麻醉。股动脉取血,2000 r/min离心10 min,制备血清,放入-20 °C保存;肝左叶40 g/L甲醛固定,剩余肝组织及回肠组织用生理盐水清洗后-80 °C保存。

1.2.3 指标测定:(1)肝组织病理组织学。肝左叶用40 g/L甲醛固定,石蜡包埋切片。HE染色,光镜下观察肝脏病理变化;(2)大鼠血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)测定。采用Siemens Advia 1650全自动生化分析仪,由贵阳医学院附属医院生化科严格按试剂盒操作;(3)Western blot法测定肠黏膜Occludin蛋白表达量。各组称取200 mg回肠组织,加入1 mL组织蛋白裂解液,充分匀浆后,4 °C,12000 r/min,离心10 min,离心后取上清即为所提取蛋白。采用BCA法对蛋白样品进行定量,将蛋白样品调成相同浓度,加入相同体积上样缓冲液,沸水煮10 min,进行蛋白变性。取80 μ g总蛋白进行8%SDSPAGE凝胶电泳,电泳后将蛋白转至硝酸纤维素膜上,脱脂奶粉封闭1 h,加入兔抗大鼠多克隆Occludin抗体(1:500)4 °C过夜。然后加入碱性磷酸酶标记的羊抗兔-IgG抗体(1:1000),室温孵育1 h,显色液显色。结果通过天能图像分析系统进行分析;(4)ELISA检测肝组织IL-22的含量。肝组织:PBS(pH 7.4) = 1:9,肝组织100 mg, PBS 900 μ mL进行匀浆取上清。采用酶联吸附法,严格按照试剂盒说明操作。

统计学处理 所有数据均用SPSS17.0统计软件分析,计量资料以mean \pm SD表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),分析前行方差齐性检验,方差齐时用LSD法;方差不齐时用Dunnett T3法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■ 创新盘点

本研究通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响,进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制。

■ 同行评价

本文设计合理, 方法可靠, 研究结论正确, 具有一定的价值.

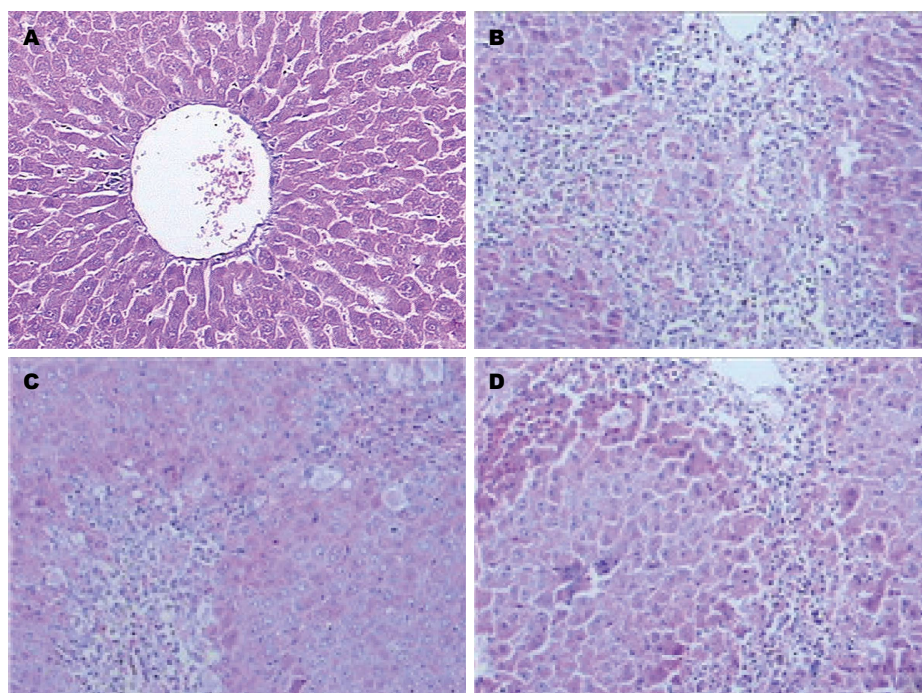


图 1 大鼠组织病理学变化(HE × 400). A: 正常组. 肝组织肝细胞未见变性坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; B: 模型组; C: 双歧杆菌三联活菌组; D: 腌汤组. B, C, D组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润.

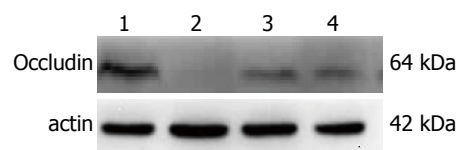


图 2 大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白表达情况. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 双歧杆菌组; 4: 腌汤组.

2 结果

2.1 大鼠肝脏病理组织学改变 正常组肝组织肝细胞未见变性坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; 模型组肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润; 各干预组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞不同程度变性、坏死, 坏死区可见大量炎性细胞. 双歧杆菌组及腌汤组与模型组损伤程度无明显区别(图1).

2.2 大鼠转氨酶水平 各组大鼠血清转氨酶水平明显高于正常组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组转氨酶水平无明显升高, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.3 大鼠肝组织IL-22的水平 模型组、双歧杆菌组、腌汤组大鼠肝组织IL-22明显高于正常组($P < 0.05$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.4 大鼠回肠上皮细胞Occludin表达情况 模型组Occludin的表达水平明显低于正常对照组($P < 0.01$); 各干预组Occludin的表达水平较模型组高($P < 0.05$), 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2).

3 讨论

肝衰竭时肠黏膜屏障功能障碍引起肠道菌群失调, 部分革兰阴性杆菌过度繁殖, 产生大量内毒素; 而受损的肝脏又无法完全将其清除, 不仅导致过量的内毒素进入体循环, 形成IETM, 同时也加剧了内毒素对肝脏的损害^[7,8]. 内毒素诱导产生TNF- α 、NO、IL-6等炎性细胞因子, 能通过一定的机制影响或是破坏肠黏膜屏障功能, 导致肠黏膜通透性增高. 肠道机械屏障主要由肠黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接组成. 肠道机械屏障的跨膜蛋白Occludin是构成紧密连接的重要结构, 其存在决定肠选择

表 1 各组大鼠血清转氨酶的比较 ($n = 10$, mean \pm SD, U/L)

分组	ALT	AST
正常组	64.59 \pm 11.58	120.06 \pm 10.38
模型组	2282.36 \pm 911.61 ^b	5280.29 \pm 2396.45 ^b
双歧杆菌组	1196.28 \pm 445.38 ^{ad}	3120.47 \pm 1043.69 ^{ad}
腌汤组	1218.57 \pm 409.62 ^{cd}	3045.23 \pm 1185.62 ^{cd}
F值	20.604	16.290
P值	<0.05	<0.05

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs 正常组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2 大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白相对表达量 (mean \pm SD)

分组	Occludin/actin
正常组	0.212 \pm 0.074
模型组	0.042 \pm 0.050 ^b
双歧杆菌组	0.1421 \pm 0.0050 ^{ad}
腌汤组	0.1351 \pm 0.0559 ^{cd}
F值	539.385
P值	<0.05

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs 正常组.

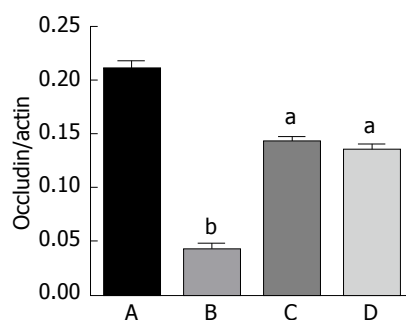


图 3 大鼠回肠黏膜Occludin/actin灰度值结果. ^a $P < 0.05$ vs B组, ^b $P < 0.01$ vs A组. A: 正常组; B: 模型组; C: 双歧杆菌组; D: 腌汤组.

性屏障和肠道的通透性,一旦减少、缺失、变异,会引起肠上皮细胞通透性增加^[9-12],细菌、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和大分子物质通过紧密连接进入体循环^[13].肠黏膜的修复,可以减少细菌、LPS和大分子物质通过紧密连接进入体循环,以及降低肝内的炎症因子如IL-6、TNF- α 、干扰素- γ 的释放,减轻对肝脏的再次损伤.

本实验通过腹腔注射TAA成功建立ALF大鼠模型,肝细胞受损后,存在于肝细胞浆的ALT和线粒体的AST从肝细胞中释放入血,使血清ALT和AST同时增高,其半衰期分别为151.2 h和48 h,在肝损伤的第1周内,血清中转氨酶的水平能很好地反映肝细胞炎症、坏死的程度,转氨酶水平与肝细胞损伤呈正相关,是较常用于反映肝功能的客观指标.模型组血清ALT、AST、血浆内毒素水平表达均明显升高,光镜下肝组织HE染色可见肝小叶结构紊乱,肝细胞索消失,多处出血坏死灶,并有大量炎症细胞浸润,符合肝衰竭的病理学改变.

本研究中肝衰竭组肝组织HE染色见到肝细胞呈灶状坏死及大片坏死,提示成功制造了

大鼠肝衰竭模型;双歧杆菌组、腌汤组肝组织病理与模型组相比,变化程度不明显,但血清转氨酶的水平下降了,说明其发挥了有效治疗作用.一些研究^[14,15]表明,微生态制剂可以保护肠道黏膜免受大肠杆菌的侵蚀以及可以降低肠道通透性,此外,微生态制剂还可以保护表皮生长因子和促进损伤的肠黏膜的修复.双歧杆菌三联活菌是微生态制剂中的益生菌,与肠道黏膜屏障功能的保护作用有关^[16,17],有助于维持微环境的稳定及保护肠道的屏障功能^[18,19].多项研究^[20-22]证实能双歧杆菌能明显改善肝衰竭患者IETM,我们的研究结果显示,双歧杆菌三联活菌能保护肝细胞免受损伤,与文献报道结果一致.

袁林艳等^[6]应用免疫组织化学方法检测回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达,显示出应用腌汤对TAA诱导的ALF大鼠可以上调大鼠回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达,改善机械屏障.本研究应用更准确的实验方法Western blot再次检测Occludin的表达,表2和图3的结果同样显示:模型组Occludin的表达水平明显降低于正常对照组,腌汤组及双歧杆菌

组Occludin的表达水平较模型组高, 本研究结果还显示: 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组回肠上皮细胞Occludin的表达略低, 但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$). 提示腌汤与双歧杆菌三联活菌在对TAA诱导的ALF在改善肠道通透性的方面的作用功效无明显区别。

IL-22是IL-10细胞因子家族成员之一, IL-22是一种新型的免疫介质, 他由激活的Th细胞(Th1、Th17、Th22细胞)以及天然免疫细胞(NK细胞, ILC细胞)分泌产生, 但却并不作用于这些细胞。近年来的研究^[23-25]发现在各种类型的肝细胞损伤过程中, IL-22对肝细胞的损伤有保护及促进肝细胞再生的作用。Wahl等^[26]用重组IL-22干预T细胞介导的小鼠急性肝炎(ConA诱导)模型, 发现IL-22 mRNA以及IL-22在肝组织中显著高表达, IL-22的中和抗体还可以减少STAT3信号的活化并且加重肝损伤, 认为IL-22是肝细胞的存活因子, 能减轻T细胞介导的肝损伤。在对乙酰氨基酚诱导的ALF模型的实验中, 预先单独注射IL-22, 通过激活STAT3, 降低转氨酶的水平, 从而保护了肝脏免受药物的损伤^[27]。IL-22对LPS/D-乳酸诱导的ALF的干预实验中, 血清中ALT、总胆红素水平明显下降, 并证实了IL-22通过激活STAT3, 诱导抗凋亡蛋白表达, 减少细胞的凋亡, 保护肝脏^[28]。有研究^[29]显示, 在急性肝炎疾病(如ConA性肝炎), 炎性刺激导致IL-22的大量产生, 升高的IL-22通过促进肝细胞的有丝分裂及提高肝细胞的修复功能, 在短期内起着抗炎和保护肝细胞的作用。因此推测, IL-22是通过抑制炎症的反应, 降低转氨酶的水平, 达到对肝病的保护性作用。我们的研究结果显示, 各干预组大鼠肝组织IL-22含量均较模型组明显增高, 提示双歧杆菌三联活菌、腌汤能通过上调IL-22水平, 从而对肝脏起保护性作用。

总之, 贵州苗族腌汤对TAA诱导的ALF大鼠有预防作用, 可能通过以下机制发挥预防作用: (1)上调肝细胞的存活因子IL-22抑制肝脏炎症反应; (2)保护肠道黏膜的机械屏障, 减少炎症因子对肝脏的再次损伤。

4 参考文献

- 1 Makhson NE, Grishin IG, Urazgil' deev ZI, Goncharenko IV, Golubev VG. [Free bone and skin-bone autoplasty on a vascular pedicle in patients with defects and pseudarthroses]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1986; 137: 108-112 [PMID: 3551290

- DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x]
- 2 王保红, 葛建萍, 包琼玲. 慢乙肝急性肝衰竭患者肠道菌群多样性和分子特征的研究. 中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编, 2013
- 3 赵军, 刘旭华, 陈煜, 张治国, 张立洁, 王泰龄. 急性肝衰竭大鼠TLR4 mRNA表达、血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-10及肝细胞凋亡的动态变化. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 29: 580-584
- 4 李兰娟. 肝衰竭研究进展. 中华医学会第十五次全国病毒性肝炎及肝病学术会议, 2011
- 5 袁玮. 贵州省苗族腌酸汤中产乳酸菌素菌的筛选与初步研究. 武汉: 华中农业大学, 2010
- 6 袁林艳, 吴亚云, 程明亮. 贵州苗族腌汤对大鼠急性肝衰竭肠道屏障功能的影响. 世界中联第五届肝病学术大会, 2013
- 7 Joost HG, Habberfield AD, Simpson IA, Laurenza A, Seamon KB. Activation of adenylate cyclase and inhibition of glucose transport in rat adipocytes by forskolin analogues: structural determinants for distinct sites of action. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 449-453 [PMID: 3357486 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]
- 8 Myers DB, Highton TC, Rayns DG. Ruthenium red-positive filaments interconnecting collagen fibrils. *J Ultrastruct Res* 1973; 42: 87-92 [PMID: 4119259 DOI: 10.1007/s10620-014-3071-0]
- 9 张家平, 黄跃生, 杨宗城. 烧伤延迟复苏加重肠黏膜屏障功能损害的机制研究. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1329-1332
- 10 Vasilev N, Krüstanov P, Miladinova E, Vasilev B, Poturian M. [Incidence, course and surgical treatment of Meckel's diverticulum]. *Khirurgiia (Sofia)* 1986; 39: 17-21 [PMID: 3784380 DOI: 10.1091/mbc.E12-09-0688]
- 11 Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G1054-G1064 [PMID: 21415414 DOI: 10.1152/ajpgi.00055.2011]
- 12 Hoffmann K, Hoffmann R. Are jaw implants ready to be introduced into practice? *Zahnarzt Mitt* 1972; 62: 519-520 [PMID: 4503090]
- 13 吴国豪. 肠道屏障功能. 肠外与肠内营养 2004; 11: 44-47
- 14 Barac G. Action of some vasoactive substances and of blood hemolyzed by heat on the splenic blood flow in the dog. *C R Seances Soc Biol Fil* 1967; 161: 951-953 [PMID: 4229528 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15632]
- 15 Sato Y. Encounter with childbirth in a sitting position. *Josanpu Zasshi* 1985; 39: 802-803 [PMID: 3854811 DOI: 10.7812/TPP/12-144]
- 16 Singh B, Postic B. Enhanced resistance of mice to virulent Japanese B encephalitis virus following inactivated vaccine and poly I: C. *J Infect Dis* 1970; 122: 339-342 [PMID: 4323444 DOI: 3748/wjg.v21.i6.1691]
- 17 Quality assurance. *Nurs Clin North Am* 1988; 23: 613-677 [PMID: 3419994 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3977]
- 18 Batista MC, Mendonça BB, Kater CE, Arnhold IJ, Rocha A, Nicolau W, Bloise W. Spironolactone-reversible rickets associated with 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

- syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 989-993 [PMID: 3023598 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12484]
- 19 Zakrzewski A. Ernst Heinrich Weber--a researcher in psychophysics and the physiology of the nervous system. *Otolaryngol Pol* 1979; 33: 84, 110 [PMID: 375161 DOI: 10.1128/IAI.72.4.2240-2247.2004]
- 20 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
- 21 曹伟, 赵彩彦, 王玮, 赵欣, 苏淼, 王亚东, 申川. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用及其分子机制. *中华传染病杂志* 2015; 33: 38-43
- 22 Cherniakov IN, Shishov AA, Vorob'ev OA, Nekrasov VI, Popov NF. Effectiveness of hyperbaric oxygenation as a factor of increasing the resistance of the human body to space flight conditions. *Kosm Biol Aviakosm Med* 1990; 24: 21-23 [PMID: 2292865 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
- 23 Kraft R, Altermatt HJ, Nguyen-Tran Q. Differential diagnosis of atypical plasma cells in the cerebrospinal fluid. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 1729-1733 [PMID: 2806105 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]
- 24 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Wang JX, Xu DG. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 1290-1294 [PMID: 21737938 DOI: 10.1271/bbb.110061]
- 25 Sunderland T, Alterman IS, Yount D, Hill JL, Tariot PN, Newhouse PA, Mueller EA, Mellow AM, Cohen RM. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 955-959 [PMID: 3394879 DOI: 10.1002/hep.25744]
- 26 Wahl C, Wegenka UM, Leithäuser F, Schirmbeck R, Reimann J. IL-22-dependent attenuation of T cell-dependent (ConA) hepatitis in herpes virus entry mediator deficiency. *J Immunol* 2009; 182: 4521-4528 [PMID: 19342625 DOI: 10.4049/jimmunol.0802810]
- 27 Schumann K. The action of an oral rhinological agent on the nasal mucous membrane (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr* 1974; 116: 1089-1092 [PMID: 4135042 DOI: 10.4049/jimmunol.1400588]
- 28 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
- 29 蔡欣, 杨永昌, 王园园, 王金凤, 邹民吉, 徐涛, 刘深, 王嘉玺, 徐东刚. 人白介素22对刀豆蛋白A致小鼠急性肝损伤的保护作用. *医学研究杂志* 2009; 38: 27-30

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

