

肠屏障功能障碍与胃癌恶液质关系的临床研究

王仰亮¹ 丁连安^{2△} 牛冬光² 刘均杰¹ 周广兴¹

(1 青岛大学 山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属医院普外科 山东 青岛 266003)

摘要 目的:观察胃癌恶液质患者血浆内毒素(LPS)水平、血浆D-乳酸(D-LAC)水平、血浆二胺氧化酶(DAO)水平及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,初步探讨肠屏障功能障碍与胃癌恶液质的关系。方法:选取2014年3月至2014年12月我院普外科预行手术治疗的胃癌恶液质患者30例,年龄及性别匹配的胃癌非恶液质患者50例,健康对照者80例,采用偶氮显色法试验法定量测定外周血LPS水平,改良分光光度法测定外周血D-LAC水平,ELISA法测定血浆DAO水平及TNF- α 水平,并记录各组身高、体质量、总蛋白、白蛋白及血红蛋白等指标。结果:胃癌恶液质组血浆LPS水平、D-LAC水平、血浆DAO水平及TNF- α 水平显著高于胃癌非恶液质组[LPS:(0.33 ± 0.09)EU/mL vs (0.17 ± 0.03)EU/mL, $P < 0.05$; D-LAC:(1.82 ± 0.10)mg/L vs (1.47 ± 0.07)mg/L, $P < 0.05$; DAO:(4.38 ± 0.65) μ g/L vs (2.71 ± 0.52) μ g/L, $P < 0.05$; TNF- α :(0.51 ± 0.13) μ g/L vs (0.30 ± 0.16) μ g/L, $P < 0.05$];对照组血浆LPS水平、D-LAC水平、血浆DAO水平及TNF- α 水平显著低于非恶液质组[LPS:(0.07 ± 0.03)EU/mL vs (0.17 ± 0.03)EU/mL, $P < 0.05$; D-LAC:(0.81 ± 0.74)mg/L vs (1.47 ± 0.07)mg/L, $P < 0.05$; DAO:(1.84 ± 0.15) μ g/L vs (2.71 ± 0.52) μ g/L, $P < 0.05$; TNF- α :(0.11 ± 0.12) μ g/L vs (0.30 ± 0.16) μ g/L, $P < 0.05$]。胃癌恶液质组($r=0.94$, $P < 0.01$)、非恶液质组($r=0.93$, $P < 0.01$)及对照组($r=0.91$, $P < 0.01$)血浆LPS水平均与TNF- α 呈显著正相关。结论:胃癌恶液质患者的肠黏膜通透性增加,可发生内毒素易位,其血浆LPS水平与TNF- α 水平呈显著正相关。

关键词:内毒素;恶液质;肠屏障;胃癌;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2016)11-2109-04

Clinical Study on the Relationship between Intestinal Barrier Dysfunction and Gastric Carcinoma associated Cachexia

WANG Yang-liang¹, DING Lian-an^{2△}, NIU Dong-guang², LIU Jun-jie¹, ZHOU Guang-xing¹

(1 Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266003, China)

ABSTRACT Objective: To observe the plasma level of endotoxin(LPS), D-lactic acid(D-LAC), diamine oxidase(DAO) and tumor necrosis factor (TNF- α) in patients with gastric carcinoma associated cachexia, and to investigate the relationship between intestinal barrier dysfunction and gastric carcinoma associated cachexia. **Methods:** Thirty cachectic gastric cancer patients, fifty age- and sex- matched non-cachectic gastric cancer patients, and eighty healthy controls were enrolled in this study between March 2014 and December 2014. Azo chromogenic limulus test was performed to detect the endotoxin level in the peripheral blood of cancer patients and healthy controls. D-lactic acid level were detected by ultraviolet spectrophotometry, TNF- α level and the DAO level were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and relevant parameters including height, weight, albumin, hemoglobin were also recorded before operation. **Results:** The level of endotoxin, the level of D-LAC, the level of DAO and the level of TNF- α in cachectic gastric cancer patients were significantly higher than non-cachectic gastric cancer patients. [LPS: (0.33 ± 0.09) EU/mL vs (0.17 ± 0.03) EU/mL, $P < 0.05$; D-LAC: (1.82 ± 0.10) mg/L vs (1.47 ± 0.07) mg/L, $P < 0.05$; DAO: (4.38 ± 0.65) μ g/L vs (2.71 ± 0.52) μ g/L, $P < 0.05$; TNF-alpha: (0.51 ± 0.13) μ g/L vs (0.30 ± 0.16) μ g/L, $P < 0.05$]; Levels of plasma endotoxin in the control group, levels of D-LAC, serum levels of DAO and TNF- α levels were significantly lower than non-cachexia group. [LPS: (0.07 ± 0.03) EU/mL vs (0.17 ± 0.03) EU/mL, $P < 0.05$; D-LAC: (0.81 ± 0.74) mg/L vs (1.47 ± 0.07) mg/L, $P < 0.05$; DAO: (1.84 ± 0.15) μ g/L vs (2.71 ± 0.52) μ g/L, $P < 0.05$; TNF- α : (0.11 ± 0.12) μ g/L vs (0.30 ± 0.16) μ g/L, $P < 0.05$]. Cachectic gastric cancer patients ($r=0.94$, $P < 0.01$), non-cachectic gastric cancer patients ($r=0.93$, $P < 0.01$) and control groups ($r=0.91$, $P < 0.01$) significantly and positively correlated with the plasma LPS and TNF- α . **Conclusions:** Increased permeability of the intestinal mucosa in cachectic gastric cancer patients and endotoxin translocation may occur, its plasma LPS levels and levels of TNF- α were significantly correlated.

作者简介:王仰亮(1987),男,硕士,主要从事胃肠外科的相关研

究,电话:15965322485, E-mail:w15020116436@126.com

△通讯作者:丁连安,男,博士,硕士生导师,

E-mail:larryding1987@gmail.com

(收稿日期:2015-08-16 接受日期:2015-09-05)

前言

恶液质是以机体代谢异常、肌肉群进行性消耗和脏器功能衰竭为特征,可同时伴有食欲减退、身体极度消瘦、出现贫血等表现的综合征,是晚期肿瘤患者死亡的重要原因。约80%的上消化道肿瘤患者可出现恶液质^[1],约22%的肿瘤患者直接死于恶液质^[2]。发生于肿瘤患者的恶液质称为癌性恶液质,胃癌是恶液质发生较高的恶性肿瘤之一^[3]。胃癌恶液质发生的原因和机制至今尚不十分明确,现有研究这一问题的资料大都限于多重综合因素,对于胃癌患者肠屏障功能改变与恶液质相关性研究鲜有报道。肠屏障功能是肠道特有的复杂功能,对于维持机体内环境稳定具有重要作用。TNF- α 又称恶液质素,是恶液质发生过程中起重要作用的细胞因子。本研究旨在探讨胃癌患者血浆内毒素水平、TNF- α 水平及肠黏膜通透性改变与恶液质的关系,以期对癌性恶液质的发病机制进行初步探讨,从而为肿瘤病人的治疗以及预防恶液质的发生提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年3月至2014年12月我院普外科预行手术治疗的原发性胃癌患者80例,所有患者术前均行胃镜检查,病理证实为胃腺癌,排除标准:(1)入院前4周内接受过放化疗或抗菌药物治疗的患者;(2)入院前6个月进行过手术(含介入手术)治疗的患者;(3)并发其他系统肿瘤;(4)年龄>75岁,非汉族人群;(5)幽门或贲门狭窄;(6)患有神经性厌食、炎性肠病或精神障碍者;(7)患有心、肝、肾等重要器官功能障碍或衰竭患者。对照组(80例)为我院体检中心行常规体检的健康人,本研究所有入选对象均经过医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。

近6个月体重下降>10%,且入院时C反应蛋白(CRP)>10 mg/L者诊断为恶液质^[4]。入组的80例胃癌患者平均年龄为(61.3 \pm 12.8)岁,其中早期胃癌8例,进展期胃癌72例。胃癌组与对照组在性别构成比、平均年龄差异均无统计学意义(均P>0.05,表1)。胃癌恶液质组(Gastric carcinoma-associated cachexia group, GCC, 30例)和胃癌非恶液质组(Gastric carcinoma non-cachexia group, GCNC, 50例)在肿瘤的分期、原发肿瘤的生长部位、组织学分型的差异均无统计学意义(均P>0.05,表1)。

表1 胃癌组和对照组的一般状况比较

Table 1 Comparison of the generation conditions between control group and gastric cancer group

Group	Gender		Age (years) $\bar{x} \pm s$	Cancer staging					Location of the tumor			Histologic classification			
	n	M		W	0	I	II	III	IV	1	2	3	1	2	3
GCC group	30	25	5	61.4 \pm 8.2	0	3	6	20	1	2	5	23	1	7	22
GCNC group	50	37	13	62.5 \pm 10.9	1	4	15	30	0	8	10	32	4	13	33
Control group	80	56	24	57.3 \pm 11.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: n represents the total number of cases in gender, M stands for men, W stands for women; Cancer staging: stage 0 is carcinoma in situ, 1 esophagogastric junction in tumors, 2 stands for stomach Central, 3 stands for lower stomach cancer; Histologic classification: 1 representative of the histological type of well-differentiated adenocarcinoma, 2 moderately differentiated adenocarcinoma and 3 poorly differentiated adenocarcinoma.

GCC组患者体重(58.07 \pm 5.41)kg;体重指数(21.73 \pm 1.62)kg/m²;血清总蛋白(60.34 \pm 6.03)g/L;白蛋白(32.85 \pm 4.29)g/L;血红蛋白(93.63 \pm 16.08)g/L。GCNC组患者体重(63.21 \pm 8.11)kg;体重指数(24.68 \pm 1.62)kg/m²;血清总蛋白(66.78 \pm 5.78)g/L;血清白蛋白(39.29 \pm 4.17)g/L;血红蛋白(113.41 \pm 23.49)g/L。对照组体重(64.37 \pm 10.42)kg;体重指数(25.84 \pm 3.17)kg/m²;血清总蛋白(71.56 \pm 3.96)g/L;白蛋白(47.62 \pm 3.65)g/L;血红蛋白(138.55 \pm 8.34)g/L。GCC组各营养指标均与GCNC组及对照组存在明显差异(P<0.05);GCNC组与对照组间总蛋白、白蛋白、血红蛋白间存在明显差异(P<0.05)。

1.2 指标

在给予任何治疗之前,清晨空腹无菌条件下抽取80例胃癌病人(研究组)和80例同期健康体检者(对照组)右肘静脉血5 mL, EDTA抗凝, 3000 r/min离心30 min, 收集上清, 分装至无菌的Eppendorf管后-80 $^{\circ}$ C保存, 集中检测。(1)血浆内毒素检测应用国产鲎试剂和基质定量法^[5], 所用试剂及器材均经无热源处理, 试剂盒由(上海润成生物科技有限公司)提供。(2)血浆

D-LAC测定, 采用改良分光光度法检测, 试剂盒(购自sigma公司)。(3)血DAO及TNF- α 测定采用ELISA法, 试剂盒由(上海伊华生物科技有限公司)提供, 严格按各试剂盒说明操作。血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白由我院检验科测定。

1.3 统计学分析

采用SPSS17.0统计学软件进行统计处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本t检验, 正态分布资料相关性分析采用Pearson法, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组与对照组血浆LPS、D-乳酸、DAO、TNF- α 水平的比较

GCC组LPS (t=-11.61, P<0.05)、D-LAC(t=-17.99, P<0.05)、DAO(t=-13.99, P<0.05)及TNF- α (t=-6.13, P<0.05)水平均显著高于GCNC组;对照组LPS(t=-13.59, P<0.05)、D-LAC(t=-17.53, P<0.05)、DAO(t=-11.43, P<0.05)及TNF- α (t=-8.21, P<0.05)水平显著低于GCNC组(表2)。

表2 对照组和胃癌组血浆LPS、D-LAC、DAO及TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparisons of the serum LPS, D-LAC, DAO and TNF- α levels between control group and gastric cancer group($\bar{x} \pm s$)

Group	case	LPS(EU/mL)	D-LAC(mg/L)	DAO (μ g/L)	TNF- α (μ g/L)
GCC group	30	0.33 \pm 0.09* Δ	1.82 \pm 0.10* Δ	4.38 \pm 0.65* Δ	0.51 \pm 0.13* Δ
GCNC group	50	0.17 \pm 0.03*	1.47 \pm 0.07*	2.71 \pm 0.52*	0.30 \pm 0.16*
Control group	80	0.07 \pm 0.03 Δ	0.81 \pm 0.74 Δ	1.84 \pm 0.15 Δ	0.11 \pm 0.12 Δ

Note: LPS: endotoxin; D-LAC: D-lactic acid; DAO:the plasma diamine oxidase; TNF-alpha:tumor necrosis factor-alpha, compared with the Control group, *P<0.05, compared with those in GCNC group, Δ P<0.05.

2.2 各组血浆LPS水平与不同指标间的相关性

GCC组(r 值分别为-0.51, -0.42, -0.02, 0.12, -0.08; P 值分别为0.02, 0.00, 0.90, 0.43, 0.57)及GCNC组(r 值分别为-0.39, -0.61, -0.24, -0.31, 0.07; P 值分别为0.03, 0.01, 0.21, 0.10, 0.78)的内毒素与体质量、体重指数呈显著负相关,与总蛋白、白蛋白、血红蛋白水平均无显著相关关系。对照组的血浆LPS水平与体质量($r=0.27$, $P=0.56$)、体重指数($r=0.33$, $P=0.07$)、总蛋白($r=0.14$, $P=0.22$)、白蛋白($r=-0.07$, $P=0.57$)、血红蛋白水平($r=-0.25$, $P=0.13$)均无显著相关关系。GCC组($r=0.94$, $P<0.01$)、GCNC组($r=0.93$, $P<0.01$)及对照组($r=0.91$, $P<0.01$)血浆LPS与TNF- α 成显著正相关。

3 讨论

完整的肠黏膜屏障包括机械屏障、免疫屏障、微生物屏障、化学屏障,可有效阻止肠腔内细菌及内毒素易位,防止肠腔内的抗原物质和促炎因子穿过肠壁,有效维持机体内环境的稳定^[6]。正常情况下,肠道的微环境是处于相对稳定且动态平衡的^[7],肠道菌群失调诱发部分细菌的过度生长、肠黏膜屏障受损,通透性增加、机体免疫力的下降是造成肠道细菌易位的三大要素。内毒素是G⁻菌细胞壁脂多糖的成分,正常机体的肠道内含有大量G⁻,且正常情况下肠道内大量的厌氧菌不仅可以阻止病原微生物过度生长,而且能有效的限制其粘附于肠黏膜。本研究未检测胃癌患者肠道菌群和机体免疫力的变化,但已有研究报道饥饿和蛋白营养障碍可引起肠道内G⁻的大量增加,其裂解后释放出大量的内毒素,同时肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等厌氧菌的正常繁殖受到抑制^[8],导致肠道细菌过度生长^[9],胃癌患者机体免疫力较健康人明显降低^[10]。

肠黏膜是机体代谢最旺盛的组织,对营养素的缺乏甚为敏感,肠黏膜细胞的生长需要与肠道内的食糜直接接触,肠黏膜营养的70%来自肠腔内营养物质^[11],经病理证实为胃癌的患者多伴有厌食或进食障碍导致的营养不良,机体代谢功能异常,营养利用障碍。恶性肿瘤的慢性消耗也会加重患者的营养不良状态,营养不良的程度直接影响肠黏膜屏障的功能。有关研究表明营养不良可引起肠黏膜细胞DNA含量减少,蛋白质合成减少,导致肠黏膜萎缩,进一步发展会导致肠黏膜酶活性下降,肠黏膜自身的更新及修复能力减弱,促成了肠黏膜屏障损伤时的细菌或内毒素易位^[12]。黎沾良的研究表明内毒素比细菌分子更小,在肠黏膜受损、通透性增加后,内毒素较细菌更易易位^[13]。在某些情况下,大分子的细菌易位可能被控制,但较之分子更小的内毒素仍可通过"漏"的肠黏膜引起炎症的激活及炎性介质的释放,进一步引发肠道菌群失调^[14],甚至导致

SIRS/MODS的发生^[15]。因此,有人提出肠道"中心器官"的论点^[16]。

血浆LPS升高一方面可引起肠黏膜下水肿、肠绒毛顶部细胞坏死,使肠黏膜屏障的结构和功能受损;另一方面,LPS对肝细胞起直接毒性作用的同时可激活体内单核巨噬细胞系统,产生大量细胞因子^[17]。特别是TNF- α 的大量增加不但可以直接作用于各组织器官,介导多种组织细胞的损伤,诱导肠道一处或多处上皮细胞成片脱落^[18];而且可以通过自分泌或旁分泌等多种途径激活免疫细胞及炎症信号转导通路,诱导致炎因子的表达,发挥正反馈放大炎症的作用^[19]。本研究结果显示:胃癌恶液质患者血浆LPS水平较胃癌非恶液质患者显著升高,两者血浆LPS水平均与TNF- α 水平具有明显相关性。具有损伤肠黏膜屏障的细胞因子与保护肠屏障功能的细胞因子处于动态平衡,若在癌症发展过程中损伤肠黏膜屏障的细胞因子占优势,可加重肠屏障功能的损伤。D-LAC是胃肠道内细菌经发酵后的代谢产物,肠道内多种细菌均可产生,当肠屏障受损肠黏膜通透性增加时,肠道内细菌代谢产生过量的D-LAC可通过受损肠黏膜释放入血,人体内缺乏代谢D-LAC的D-乳酸脱氢酶,亦不具备将其快速分解代谢的其他酶系统,故监测血D-LAC水平可及时反映肠黏膜损害程度和通透性的变化,也可在一定程度上反映肠道菌群失调情况^[20]。DAO是人类和所有哺乳动物肠黏膜细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶^[21],该酶在小肠黏膜上层绒毛中含量高,其活性与肠黏膜细胞核酸和蛋白质的合成联系紧密,肠黏膜上皮细胞受损,胞内DAO的释放增加,外周血DAO水平升高,DAO作为血浆标志物的一种,是反映肠道黏膜损伤和通透性增加的敏感性指标。通过测定血浆LPS、D-LAC及血浆DAO水平可间接反映肠黏膜屏障功能。本研究结果显示胃癌恶液质患者血浆D-LAC、DAO、TNF- α 水平较非恶液质患者及对照组患者明显升高,表明肠屏障损害、肠黏膜通透性增加与内毒素易位、恶液质的发生有密切联系。因此,我们推测胃癌恶液质患者肠黏膜通透性增加,内毒素易位,可能进而刺激炎性细胞因子分泌增多,炎性因子与恶液质特异因子之间相互作用,最终促使恶液质的发生。

综上所述,本研究初步探讨了胃癌恶液质患者肠黏膜通透性的变化,发现恶液质患者血浆内毒素水平明显高于非恶液质者,这一发现此前鲜有文献报道。胃癌恶液质患者肠黏膜通透性明显增加,血浆LPS与TNF- α 水平均有不同程度的升高,且两者呈明显正相关。因此,在胃癌早期,积极术前准备的同时,应采取相应措施,保护肠黏膜屏障,减少细菌/内毒素易位,减少LPS、TNF- α 等在循环血液中的表达,或有可能减缓恶液质发生的进程,减少治疗期间的并发症,改善预后,提高患者的生

存率。

参考文献 (References)

- [1] Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutritio[J]. *BMJ*, 1997, 315(7117): 1219-1222
- [2] Dianliang Z. Probing cancer cachexia-anorexia:recent results with knockout, transgene and polymorphisms [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(3): 227-231
- [3] Cavazzi C, Colatruccio S, Sironi A, et al. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2011, 106(12): 5-6
- [4] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(6): 1345-1350
- [5] Cong H, Gong X. Combined application of 5% natamycin and 0.2% fluconazole for the treatment of fungal keratitides[J]. *Eye Sci*, 2013, 28(2): 84-87
- [6] Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease [J]. *Neurogastroenterology and motility*, 2012, 24(6): 503-512
- [7] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270
- [8] 赵欣. 肠道菌群失调在慢性肝病发病中的作用研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(1): 106-108
Zhao Xin. Research progress on intestinal dysbacteriosis in patients with chronic hepatic disease [J]. *Practical Journal of Hepatology*, 2014, 17(1): 106-108
- [9] 陈景昌, 景炳文. 严重创伤、休克对肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 1994, 6(3): 190-191
Chen Jing-chang, Jing Bing-wen. Severe trauma, shock effect on intestinal mucosal barrier function[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 1994, 6(3): 190-191
- [10] 曹斌校. 胃癌患者围术期外周血 T 淋巴和免疫球蛋白水平变化研究[J]. *中国高等医学教育*, 2011, (2): 141-142
Cao Bin-xiao. Perioperative T lymphocytes in peripheral blood of patients with gastric cancer and the change of immune globulin[J]. *China Higher Medical Education*, 2011, (2): 141-142
- [11] Pscheidl E, Schywaksly M, Tshaikowsky K, et al. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacterial in a low-dose endotoxin rat model[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(5): 1489-1496
- [12] 吴国豪. 肠屏障功能障碍及防治对策 [J]. *肠外及肠内营养*, 2004, 11(5): 313-316
Wu Guo-hao. Intestinal barrier dysfunction and control measures [J]. *Parenteral and Enteral Nutrition*, 2004, 11(5): 313-316
- [13] Joo K M, Park C W, Jeong H J, et al. Simultaneous determination of two Amadori compound in Korean red ginseng (*Panax ginseng*) extracts and rat plasma by high-performance anionexchange chromatography with pulsed amperometric detection [J]. *J chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 865(1-2): 159-166
- [14] 吴夏飞, 连娜琦, 陆春风, 等. 肠道菌群对慢性肝脏疾病影响的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(12): 1644-1645
Wu Xia-fei, Lian Na-qi, Lu Chun-feng, et al. Research progress on effect of intestinal flora on chronic liver disease [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2013, 29(12): 1644-1645
- [15] 梁存何, 蒋朱明. 胃肠屏障研究的几个热点问题[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(4): 202-204
Liang Cun-he, Jiang Zhu-ming. Several focus problems of the study on gastro-intestinal barrier [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2001, 13(4): 202-204
- [16] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2010, 90(3): 859-904
- [17] 陈欣, 周丽华, 黄志民, 等. 乌司他丁对内毒素心肌损伤大鼠 Toll 受体 4 表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(12): 763-765
Chen Xin, Zhou Li-hua, Huang Zhi-min, et al. Ulinastatin on endotoxin Toll receptor 4 expression in rats with myocardial injury [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2012, 24(12): 763-765
- [18] Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D, et al. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2012, 61(8): 1146-1153
- [19] 曹振国, 龚洪瀚, 李勇, 等. 脂多糖诱导大鼠肺泡巨噬细胞中 miRNA-146Aa 与 TNF- α 的相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 17(7): 709-712
Cao Zhen-guo, Gong Hong-han, Li-yong, et al. In rat alveolar macrophages induced by lipopolysaccharide in the micro RNA-146Aa Study on relationship between TNF- α [J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2012, 17(7): 709-712
- [20] Wong F. Management of ascites in cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1): 11-20
- [21] Cakmaz R, BÜ yü kaslk O, Kahramansoy N, et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia[J]. *Libyan J Med*, 2013, 8: 1-6