

· 论 著 ·

血管紧张素转换酶抑制剂促进短肠综合征大鼠肠黏膜的适应性代偿*

王文生[‡], 肖卫东, 张朝君, 陈 炜, 孙力华, 杨 桦[△]

(第三军医大学新桥医院普通外科, 重庆 400037)

摘要:目的 通过 SD 大鼠短肠综合征(SBS)模型,研究血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对肠黏膜的保护作用及其机制。方法 成年雄性 SD 大鼠 18 只,采用随机数字表法分为 3 组: Sham 组(空回肠单纯离断吻合)($n=6$); SBS 组(切除大约 75% 中段小肠, $n=6$); ACEI 组[(SBS+ACEI) $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]($n=6$)。术后 10 d 取材,测量大鼠小肠绒毛高度和黏膜层厚度, TUNEL 法检测肠上皮细胞凋亡情况, RT-PCR 技术检测肠黏膜 ACE mRNA 表达。结果 术后 ACEI 组体质量恢复速度快于 SBS 组,但二者都明显慢于对照组($P<0.05$)。SBS 组黏膜绒毛较对照组明显增生肥大,绒毛高度和隐窝深度(总高度)增加约 50%[(778 ± 30) μm vs (502 ± 40) μm , $P<0.01$], 给予 ACEI 后,肠黏膜厚度较 SBS 组增高更明显[(870 ± 29) μm vs (778 ± 30) μm , $P<0.01$], 75% 小肠切除引起了残留肠段肠上皮细胞凋亡的显著增加[(5.46 ± 0.95)% vs (1.01 ± 0.49)%, $P<0.05$], 给予 ACEI 显著抑制了肠切除所引起的残留肠段肠上皮细胞凋亡的增加[(2.39 ± 0.70)%, $P<0.05$]。SBS 组 ACE mRNA 水平较对照组明显增高, 给予 ACE 抑制剂后 ACE 水平进一步增高 ($P<0.05$)。结论 肠切除后 ACE 的升高与上皮重塑密切相关, ACEI 的应用可以抑制肠上皮细胞凋亡, 促进肠黏膜适应性代偿。

关键词: 短肠综合征; 血管紧张素转换酶抑制剂; 肠黏膜; 结构性代偿

中图分类号: R365.574

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1203-03

Angiotensin converting enzyme inhibitor improves bowel adaptation in a massive intestinal resection rat model*

WANG Wen-sheng[‡], XIAO Wei-dong, ZHANG Chao-jun, et al.

(Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI) on the bowel adaptation in a massive intestinal resection rat model. **Methods** Sprague-Dawley rats were used, and divided into three groups: sham group, received ileum transection ($n=6$); SBS group, received 75% mid-intestinal resection($n=6$); SBS+ACEI group, received 75% mid-intestinal resection and lavaged with ACEI (enalaprilat, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)($n=6$). All rats were provided with ordinary rat chow ad libitum. Sampling was done on 10 d after resection. ACE expression was detected with RT-PCR and immunofluorescent confocal microscopy. **Results** Massive bowel resection led to significant intestinal hypertrophy. There was an increase in both villus height and crypt depth (total height) in the SBS group. Total height was increased about 50% compared with the sham group[(778 ± 30) μm vs (502 ± 40) μm , $P<0.01$], and the total height of intestinal mucosa in SBS+ACEI group was about 14% higher than that in SBS group($P<0.01$). Additionally, ACEI administration in SBS rat resulted in a significant decline in EC apoptosis ($P<0.05$). ACE expression was significantly elevated after SBS creation ($P<0.05$), and ACEI administration further increased ACE expression compared with the SBS group($P<0.05$). **Conclusion** These results offer insight into the role of ACE on intestinal adaptation. ACEI intake can promote the mucosal remodeling after massive bowel resection.

Key words: short bowel syndrome; ACE inhibitor; intestinal mucosa; adaptation

短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)是由于不同原因造成小肠吸收面积减少而引起的一个临床症候群,主要表现为腹泻和严重的营养障碍^[1]。SBS 造成了一系列的肠道代偿过程^[2-4],其实质是为了残余肠段能从肠功能衰竭中尽快恢复而引起的肠道黏膜吸收面积的增加(结构性代偿)和增加肠道黏膜对营养物的吸收(功能性代偿),这种代偿作用可使保留肠段的吸收面积增加数倍。如何改善剩余肠段的适应性代偿(包括结构性和功能性代偿)是防止肠功能衰竭的关键。适应性增生的过程不仅包括肠上皮细胞的增殖,还包括了肠切除后肠上皮细胞凋亡的增加^[5-6],而凋亡的增加是肠屏障功能受损和影响肠黏膜结构性代偿的中心环节之一。如何促进肠切除术后肠上皮细胞的增殖,抑制肠上皮的凋亡对于促进 SBS 小肠的适

应性代偿、提高小肠功能、促进患者机体康复至关重要。

作者前期通过建立 SBS 动物模型发现,肠切除术后肠上皮血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)表达升高,而且通过对 ACE 基因敲除小鼠 SBS 模型的研究发现,与野生鼠组相比,ACE 敲除鼠术后肠上皮屏障损伤明显减轻,肠黏膜代偿增加,上皮细胞凋亡减少,绒毛高度增加,提示 ACE 的升高和 SBS 引起的肠上皮细胞凋亡增加有关,在上皮凋亡中可能起着重要作用^[7-9]。本研究利用 ACE 抑制剂(ACE inhibitor, ACEI)依那普利(enalaprilat),研究 ACEI 是否对肠切除术后肠黏膜的代偿具有促进作用。

1 材料与amp;方法

1.1 实验动物与试剂 清洁级成年健康 SD 大鼠 18 只,约 10

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC 30973113);国家教育部回国留学人员基金资助项目(2007);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2008BA5006);第三军医大学回国人员基金资助项目(2007)。[‡] 在读博士研究生。[△] 通讯作者,电话:(023)68755705, E-mail:hyb- yang@126.com。

周龄, 雄性, 体质量 220~250 g, 由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供。依那普利购自江苏扬子江药业集团(批号:09032104)。小鼠抗大鼠 ACE 单克隆抗体(美国 Santa Cruz), TUNEL 凋亡检测试剂盒(BIO-PCR), 山羊抗小鼠 S-P 法免疫组化检测试剂盒、DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥公司), Mayer' 苏木精染液(武汉 Boster), 总 RNA 提取试剂盒、RT-PCR 试剂盒(大连宝生物)。

1.2 实验方法

1.2.1 模型建立 所有动物分组采用随机数字表法分为 3 组: 手术对照(Sham)组($n=6$): 行小肠离断+肠吻合术; SBS 组($n=6$): 行小肠大部分切除+肠吻合术; ACEI 组: SBS+ACEI[2 mg/(kg·d)]。模型建立方法参照 Yang 等^[10]的方法, 建立大鼠 SBS 模型: 术前 12 h 大鼠禁食, 自由进水, 手术切除距 treiz 韧带 10 cm 至距回盲部 10 cm 处中间段肠管, 两端断端吻合。术后当天禁食, 自由进水, 第 2 天开始进流质饮食。实验所用药物依那普利粉碎后用生理盐水制成混悬液, 自术后当天开始, 每天定时测量大鼠体质量, ACEI 组每日按体质量灌胃(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹), Sham 组和 SBS 组每日灌胃注入生理盐水作为控制。手术过程注意无菌操作, 围手术期未应用任何抗生素。

1.2.2 取材 至第 10 天, 大鼠麻醉后取材, 去除距 treiz 韧带 1 cm 段、空回肠距吻合口各 0.5 cm 段, 距回盲部 1 cm 段肠段, 剩余肠管沿纵轴剖开, 冰盐水洗净肠内容物, 于剩余空肠中间点取 2 cm 用 4% 多聚甲醛固定后石蜡包埋, 空回肠各取 1 cm 肠段做冷冻切片, 剩余肠管取黏膜层迅速置于液氮保存备用(所有操作均在冰上完成)。

1.2.3 HE 染色检测肠黏膜形态 5 μm 厚石蜡切片按常规方法脱蜡后 HE 染色, 封片后显微镜下直接观察小肠绒毛形态, 每张切片取 3 个视野采用 IPP6.0 软件测量分析绒毛高度、隐窝深度, 取均值。

1.2.4 TUNEL 法检测肠上皮细胞凋亡 按照原位细胞凋亡检测试剂盒操作说明进行, 取上述冰冻切片, 4% 多聚甲醛固定 10 min, 0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min×3 次; 0.2% Triton X-100 室温 1 min, PBS 漂洗 5 min×3 次; 将 TUNEL 试剂盒的酶溶液与标记液以 1:20 混合后滴于标本切片上, 37℃ 避光温浴 60 min, PBS 漂洗 5 min×3 次, DAPI 复染细胞核, ddH₂O 漂洗后用水溶性封片剂封片。整个过程设阳性对照与阴性对照, 阳性对照切片加 DNA 酶 I, 阴性对照切片只加标记液, 不加酶溶液, 其余同上。在荧光显微镜下观察凋亡细胞, 阳性细胞为发黄绿色荧光, 细胞核为蓝色。用激光共聚焦扫描显微镜(型号 leica)进行荧光扫描, 采用 IPP6.0 软件计数阳性细胞比例。

1.2.5 激光共聚焦检测 ACE 的表达 取上述冰冻切片, 3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶, PBS 漂洗 5 min×3 次; 山羊血清封闭后滴加小鼠抗大鼠 ACE 单克隆抗体(1:200), 4℃ 孵育过夜, PBS 漂洗 5 min×3 次; FITC 标记山羊抗小鼠二抗室温孵育 60 min, PBS 漂洗 5 min×3 次; DAPI 复染 5 min, ddH₂O 漂洗 5 min×3 次用水溶性封片剂封片。整个过程设阴性对照, 阴性对照组切片上不加一抗, 其余各步同上。用激光共聚焦扫描显微镜(型号 leica)进行荧光扫描, 阳性细胞为发黄绿色荧光细胞, 细胞核为蓝色, 采用 IPP6.0 采集图片平均光密度(IOD)值。

1.2.6 RT-PCR 检测 ACE mRNA 表达 大鼠处死后, 取其肠管用冰生理盐水冲洗干净(去除肠内容物及血液), 轻轻刮取

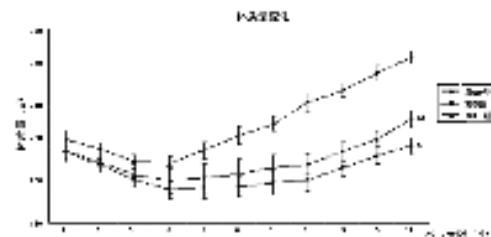
肠黏膜层组织, 提取组织总 RNA, PCR 扩增目的片段 ACE 和内参 GAPDH, 根据 GenBank 中 ACE 基因序列设计引物, ACE 上游 5'-AGTGCCTAGATCCCAAGGTGA-3', 下游 5'-GTGTCTCTCCATGTCTCTCTGTTTC-3', 产物大小 347 bp。以大鼠 GAPDH 为内参, 上游 5'-GTGCTGAGTATGTCTGTG-GAGTCT-3', 下游 5'-GTGGAAGAATGGGAGTTGCTGT-3', 产物大小 610 bp。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离, 紫外灯下观察并拍照。

1.3 统计学方法 各组指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 统计软件分析, 各组间采用两样本 *t* 检验, 组内采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 大鼠术后一般情况 大鼠术后恢复良好, SBS 组和 ACEI 组大鼠在术后前 3 d 均出现不同程度腹泻, 大便不成形, 3 d 后逐渐恢复, 对照组仅术后第 1 天有不同程度腹泻, 所有大鼠均未出现腹膜炎及梗阻症状。

2.2 大鼠体质量的变化 大鼠术后体质量变化如图 1 所示。3 组的大鼠在术后 3~4 d 体质量均有不同程度下降, 以后均有不同程度上升。Sham 组、SBS 组、ACEI 组术后 10 d 体质量较基础体质量分别增长(18.79±2.53)%、(1.54±3.05)%、(7.51±2.28)%, ACEI 组和 SBS 组体质量增长速度均明显低于对照组($P<0.01$), ACEI 组体质量增长明显高于 SBS 组($P<0.05$)。



a: 与 Sham 组比较, $P<0.01$; b: 与 SBS 组比较, $P<0.05$ 。

图 1 3 组大鼠术后体质量变化

表 1 各组大鼠术后肠黏膜形态的比较(μm, $\bar{x} \pm s$)

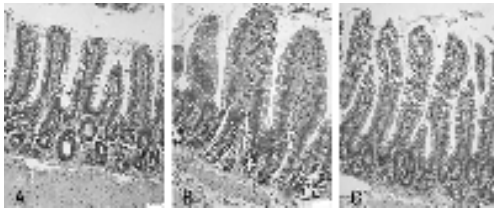
组别	黏膜厚度	绒毛高度	隐窝深度
Sham 组	502±39	341±12	162±31
SBS 组	778±30 ^a	560±45 ^a	218±25 ^a
ACEI 组	870±29 ^{ab}	650±47 ^{ab}	220±32

^a: 与 Sham 组比较, $P<0.05$; ^b: 与 SBS 组比较, $P<0.05$ 。

2.3 小肠绒毛高度和隐窝深度 大鼠取材后取石蜡切片 HE 染色, 普通光学显微镜观察肠黏膜结构的改变(图 2)。对照组肠黏膜形态基本保持完整, 上皮细胞绒毛排列整齐, 黏膜厚度基本正常, 无明显增生及萎缩现象; SBS 组和 ACEI 组肠绒毛较对照组明显增高, 隐窝加深, 绒毛增粗、肥大。SBS 组黏膜厚度较 Sham 组增加约 50%[(778±30)μm vs (502±40)μm], ACEI 组较 SBS 组绒毛增高更明显, 黏膜厚度增加约 14%[(870±29)μm vs (778±30)μm, $P<0.01$], 但 2 组隐窝深度差别不大($P>0.05$, 表 1)。

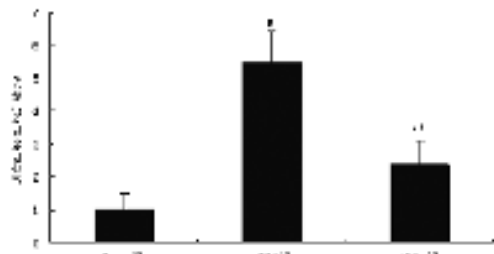
2.4 肠上皮凋亡观察 大鼠取材后取冷冻切片 TUNEL 染色, 激光共聚焦显微镜采集图片后用 IPP 软件分析计数阳性细胞/上皮细胞总数。SBS 组肠黏膜上皮细胞凋亡较 Sham 组明显增多[(5.46±0.95)% vs (1.01±0.49)%, $P<0.05$], 而 ACEI 组凋亡细胞较 SBS 组明显减少[(2.39±0.70)%, $P<0.05$], 但较 Sham 组仍有升高($P<0.05$, 图 3)。

2.5 ACE 在肠黏膜的表达 大鼠取材后取冰冻切片(10 μm),免疫染色后激光共聚焦显微镜采集图片,发现在肠黏膜非血管区有 ACE 大量表达,IPP 软件采集平均光密度(IOD)值比较:SBS 组 ACE 表达明显强于 Sham 组[(73.59±14.97) vs (52.67±8.34), P<0.05],而 ACEI 摄入后肠黏膜 ACE 表达进一步增高[(96.03±16.38), P<0.05,图 4]。



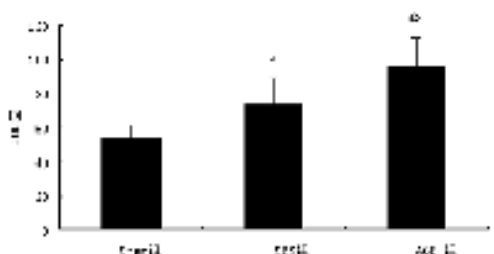
A: Sham 组; B: SBS 组; C: ACEI 组。

图 2 3 组大鼠小肠黏膜组织病理学观察(HE×200)



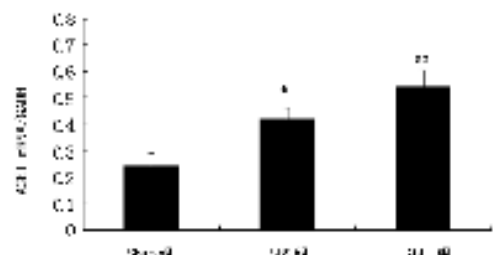
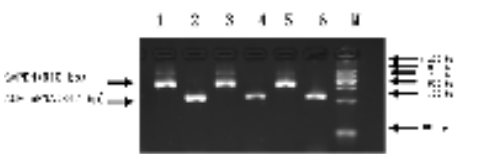
a: 与 Sham 组比较, P<0.05; b: 与 SBS 组比较, P<0.05。

图 3 TUNEL 法观察 3 组大鼠肠上皮细胞凋亡的比较



a: 与 Sham 组比较, P<0.05; b: 与 SBS 组比较, P<0.05。

图 4 3 组大鼠术后肠黏膜 ACE 表达的 IOD 值比较



1, 2: ACEI 组; 3, 4: Sham 组; 5, 6: SBS 组; M: DNA 标准。a: 与 Sham 组比较, P<0.05; b: 与 SBS 组比较, P<0.05。

图 5 3 组大鼠术后 ACE mRNA 的表达变化

2.6 ACE mRNA 表达的变化 RT-PCR 方法检测黏膜层 ACE mRNA 的表达(图 5)。通过 ACE mRNA 相对表达比较发现,SBS 组(0.42±0.04)和 ACEI 组(0.54±0.07)肠黏膜 ACE mRNA 表达较对照组(0.24±0.05)都明显升高(P<

0.05),而 ACEI 摄入进一步增高了肠黏膜 ACE 表达。

3 讨论

作者通过对 SBS 大鼠 ACEI 摄入模型研究发现,ACEI 可以促进 SBS 大鼠术后肠黏膜结构性代偿,而这一过程与抑制上皮细胞凋亡有关。在建立 SBS 大鼠模型的过程中,动态观察了不同组动物体质量的变化,SBS 组大鼠术后体质量恢复缓慢,术后 10 d 体质量恢复至术前水平,而 ACEI 摄入后可加快短肠大鼠体质量恢复速度。实验结果表明,SBS 组和 ACEI 组大鼠术后肠黏膜结构性代偿明显高于对照组,表现为:肠黏膜厚度增加、绒毛增高、排列紧密、隐窝深度增加,从而使其吸收表面积得到补偿,而 ACEI 组肠黏膜厚度和绒毛高度又高于 SBS 组,提示 ACEI 应用可以促进肠切除术后大鼠肠黏膜结构性代偿。细胞凋亡是影响肠黏膜代偿的关键环节。通过凋亡检测显示,SBS 组肠黏膜上皮细胞凋亡较 Sham 组明显增多,而 ACEI 摄入后肠上皮细胞凋亡细胞明显减少,说明 ACEI 可以通过抑制肠上皮细胞凋亡。作者前期研究发现,C57BL/6J 小鼠小肠大部切除术后摄入 ACEI,肠上皮细胞的增殖也明显增加^[8]。ACEI 在抑制肠上皮细胞凋亡的同时还可促进上皮细胞增殖,共同促进 SBS 情况下肠黏膜结构性代偿,从而增加 SBS 剩余肠段吸收总面积,促进肠道营养物质吸收,对加快 SBS 大鼠术后的恢复过程。

实验发现肠切除术后大鼠肠黏膜 ACE 表达明显上升,这与作者前期的研究结果一致^[7-8],ACEI 组大鼠肠黏膜 ACE mRNA 表达进一步增高,这可能是由于 ACEI 作用,抑制 ACE 活性,减少了下游产物血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)的产生,使得 ACE 反馈性上调,说明肠切除术后肠黏膜 ACE 对肠黏膜结构的调节并不是 ACE 本身直接作用的结果,但是这种作用是通过什么途径实现的目前还不清楚。

有研究发现,在肺泡上皮中,由 ACE 转化血管紧张素 I 生成 Ang II 是引起凋亡发生的关键,给予 ACE 抑制剂,可阻断血管紧张素原(angiotensinogen)引起的大鼠肺泡上皮细胞的凋亡,而 Ang II 受体可能是其调控细胞凋亡的关键环节^[11]。作者在研究中也发现在大鼠肠道的非血管区有明显的 ACE 表达和 Ang II 受体的表达,而既往研究报道,在肠黏膜中也能检测到 Ang II,但是血液中 Ang II 水平的变化未能影响肠黏膜层 Ang II 受体的密度,提示肠道本身具有独立于体循环肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)外合成 Ang II 的能力^[12-13],肠黏膜特异性表达的 ACE 以及 Ang II 及其受体可能是调控肠上皮凋亡的一条重要通路。

综上所述,ACE 在肠上皮的表达与 SBS 肠上皮细胞凋亡密切相关,肠切除术后 ACE 升高可能是影响肠黏膜结构性代偿的关键环节,而 ACEI 的应用可以抑制肠上皮细胞凋亡,促进 SBS 大鼠肠黏膜结构性代偿,加快术后大鼠恢复过程,但是 ACEI 通过何种途径调节肠切除术后肠黏膜的结构性代偿,Ang II 及其受体在其中扮演了什么角色,还有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel[J]. Gut, 2006, 55(4): 1.
- [2] Ray EC, Avissar NE, Sax HC. Growth factor regulation of enterocyte nutrient transport during intestinal adaptation [J]. Am J Surg, 2002, 183: 361.
- [3] Westergaard H. Short bowel syndrome[J]. Sem Gastrointest Dis, 2002, 13: 210.

三维有限元模型的几何相似性、单元的大小、形状、数目、载荷情况、边界条件与真实情况的差异等均可影响应力分析结果。目前根据不同研究需要已建立的下颌骨三维有限元模型^[2,7-9],边界约束设计也各不相同,周学军等^[4]考虑到肌肉的缆索性质,即只能限制物体沿着柔索伸长方向的运动,而不能限制物体在其他方向的运动,采用缆索元模拟肌肉约束,更符合分析下颌骨经矫形力作用下的受力情况。史真等^[10]建立了下颌牵张成骨三维有限元模型,李勇等^[5]正常人下颌升支矢状截骨术的三维有限元模型,李慧超等^[11]建立了下颌角整形手术术前、术后模型。因此,本实验在 ANSYS 软件中采用只受拉的 Link10 单元模拟咀嚼肌及韧带的约束。此外,与以往主要研究咬牙合力的有限元模型不同的是,在研究下颌角整形手术时,必须考虑颞下颌关节及其韧带作用,本实验在模拟咀嚼肌、颞肌、翼内肌和翼外肌约束的同时,模拟了颞下颌关节韧带包括颞下颌韧带、茎突下颌韧带、蝶下颌韧带对颞下颌关节的约束,提高了模型的生物和力学相似性。为进一步研究下颌截骨整形手术提供了基础。

下颌角截骨整形的一种方法是通过沿截骨线进行钻孔后凿断。目前用有限元法模拟下颌截骨整形手术的研究还鲜见报道。李慧超等^[11]建立了下颌角整形手术术前术后模型。有限元法能以数学形式反映颅面组织的材料特征、物理特征和反应特性,可以模拟多种外科手术、生理活动和头部外伤。下一步实验分别拟在下颌角部等根据实验手术设计,通过布尔运算模拟下颌角手术。

需要强调的一点是,由于有限元需要对复杂的实体中的一些次要结构和因素进行简化,再加上一些实验条件假设,所以,有限元的计算结果的绝对值很难代表人体的真实值,而且生物体的个体差异也无法考虑到实验模型中。目前尚无法达到完全模拟复杂的人体生物力学环境建立计算模型。

参考文献:

[1] 雷涛,张纲,谭颖徽,等.有限元法在颌骨生物力学研究中

的应用研究进展[J].重庆医学,2009,38(3):350.

- [2] Tavakoli K, Stewart KJ, Poole MD. Distraction osteogenesis in craniofacial surgery: a review[J]. *Ann Plast Surg*, 1998, 10(1):88.
- [3] 魏斌. 牙颌系统三维有限元建模方法的进展[J]. *口腔器械杂志*, 2002, 11(2):86.
- [4] 周学军, 赵志河, 赵美英, 等. 下颌骨三维有限元模型的边界约束设计[J]. *华西口腔医学杂志*, 1999, 17(1):29.
- [5] 李勇, 张茹慧, 高扬, 等. 正常人下颌升支矢状截骨术的三维有限元模拟[J]. *临床军医杂志*, 2008, 36(2):196.
- [6] 孔亮, 胡开进, 于擘, 等. Matlab 软件辅助建立全牙列下颌骨三维有限元模型[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2004, 14(1):17.
- [7] 储顺礼, 周延民, 孟维艳, 等. 上颌后牙区、上颌窦、颧骨及颧骨种植体的三维有限元模型建立[J]. *口腔医学研究*, 2006, 22(2):143.
- [8] 张量文, 王美青, 王景杰, 等. 颞下颌关节与咬合关系研究三维有限元模型的建立[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2000, 1(4):197.
- [9] Nagasao T, Kobayashi M, Tsuchiya Y, et al. Finite element analysis of the stresses around endosseous implants in various reconstructed mandibular models[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2002, 30:170.
- [10] 史真, 丁寅, 曹猛, 等. 下颌骨牵张成骨三维有限元模型的建立[J]. *临床口腔医学杂志*, 2004, 20(2):69.
- [11] 李慧超, 李冬梅, 归来, 等. 下颌角截骨整形手术前后下颌骨生物力学的三维有限元分析[J]. *中华整形外科杂志*, 2008, 24(6):416.

(收稿日期:2009-11-09)

(上接第 1205 页)

- [4] Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, Thompson JS, Kaufman SS. Short bowel syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 14: 359.
- [5] Haxhija EQ, Yang H, Spencer AU, et al. Influence of the site of small bowel resection on intestinal epithelial cell apoptosis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2006, 22: 37.
- [6] Stern LE, Huang F, Kemp CJ, et al. Bax is required for increased enterocyte apoptosis after massive small bowel resection[J]. *Surgery*, 2000, 128: 165.
- [7] Wildhaber BE, Yang H, Coran AG, et al. Gene alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes in response to massive small bowel resection[J]. *Pediatr Surg Int*, 2003, 19: 310.
- [8] Wildhaber BE, Yang H, Haxhija EQ, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte derived angiotensin converting enzyme modulates epithelial cell apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2005, 10: 1305.
- [9] Haxhija EQ, Yang H, Ariel U, et al. Teitelbaum. Modulation of mouse intestinal epithelial cell turnover in the ab-

sence of angiotensin converting enzyme[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295:88.

- [10] Yang H, Larsson J, Permert J, et al. Bolus ornithine and arginine-ketoglutarate supplementation in distal intestine after 65% resection in rats[J]. *Nutr Res*, 2000, 20(12): 1807.
- [11] Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(3): 747.
- [12] Wong TP, Debnam ES, Leung PS. Involvement of an enterocyte renin-angiotensin system in the local control of SGLT1-dependent glucose uptake across the rat small intestinal brush border membrane[J]. *J Physiol*, 2007, 584(Pt 2):613.
- [13] Alcantara CS, Jin XH, Brito GA, et al. Angiotensin II subtype 1 receptor blockade inhibits Clostridium difficile toxin A-induced intestinal secretion in a rabbit model[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(12):2090.

(收稿日期:2010-03-19)