

电针足三里对脓毒症模型大鼠肠道 Ghrelin 及高迁移率族蛋白 B1 表达的影响

吴建浓¹ 伍 万¹ 江荣林¹ 朱美飞¹ 雷 澍¹ 吕 宾²

摘要 **目的** 探讨脓毒症模型大鼠血清及肠组织 Ghrelin 及高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1) 表达及电针足三里干预对其表达的影响。**方法** 采用随机数字表法将 48 只 Wistar 雄性大鼠分为假手术组 (Sham 组)、盲肠结扎穿孔术组 (cecal ligation and puncture, CLP 组)、CLP 加电针足三里组 (electroacupuncture, EA 组) 及 CLP 加 Ghrelin 受体阻断剂加电针组 (GHSRA 组), 每组 12 只。通过 CLP 术诱导制备严重腹腔感染致脓毒症模型。Sham 组沿腹正中中线切口后立即缝合腹壁切口。EA 组于 CLP 术后 20 min 行持续针刺双侧足三里 30 min (强度为 2 mA, 2 ~ 100 Hz), GHSRA 组于电针前静脉注射 Ghrelin 受体阻断剂 [D-Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹]-substance P, 用量为 700 nmol/kg。注射开始 20 min 后行电针足三里治疗, 操作同 EA 组。各组大鼠于 CLP 术后 12 h 取血标本, 采用 ELISA 法测定血清 HMGB1 及 Ghrelin 含量, 免疫组化法测定肠组织 Ghrelin 免疫阳性细胞数目, 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测肠组织 HMGB1 蛋白表达。**结果** 与 Sham 组比较, CLP 组血清 HMGB1 水平及肠组织 HMGB1 蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$), Ghrelin 水平及其免疫阳性细胞表达率显著降低 ($P < 0.05$); 与 CLP 组比较, EA 组血清 HMGB1 水平及肠组织 HMGB1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), 而 Ghrelin 水平及其免疫阳性细胞表达率显著增加 ($P < 0.05$); 与 EA 组比较, GHSRA 组血清 HMGB1 水平及肠组织 HMGB1 蛋白表达增加 ($P < 0.05$), 但 Ghrelin 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Sham、CLP 和 EA 组大鼠血清 HMGB1 与 Ghrelin 水平呈负相关 ($r = -0.528, P < 0.01$)。**结论** 电针足三里可抑制脓毒症模型大鼠肠道 HMGB1 蛋白表达, 促进 Ghrelin 表达。Ghrelin 受体阻断剂能阻滞电针对 HMGB1 的抑制作用, 电针足三里的抗炎作用可能与 Ghrelin 有关。

关键词 脓毒症; 电针; 足三里; Ghrelin; 高迁移率族蛋白 B1

Effect of Electro-acupuncture at Zusanli (ST36) on the Expression of Ghrelin and HMGB1 in the Small Intestine of Sepsis Rats WU Jian-nong¹, WU Wan¹, JIANG Rong-lin¹, ZHU Mei-fei¹, LEI Shu¹, and LU Bin² 1 Department of Intensive Care Medicine, First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006), China; 2 Department of Gastroenterology, First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006), China

ABSTRACT **Objective** To explore the expression of Ghrelin and high mobility group protein B1 (HMGB1) in the serum and the intestinal tissue of sepsis model rats, and to evaluate the effect of electro-acupuncture (EA) at Zusanli (ST36) on the expression of HMGB1 and Ghrelin. **Methods** Forty-eight male Wistar rats were randomly divided into four groups, i.e., the sham-operation (sham), the cecal ligation and puncture group (CLP), the CLP + EA at Zusanli (ST36) group (EA), and the CLP + Ghrelin receptor blocking agent + EA group (GHSRA), 12 in each group. A sepsis rat model was prepared by CLP. The incision of the abdominal wall was immediately sutured along the ventral midline for rats in the Sham group. In the EA group EA at Zusanli (ST36) was performed 20 min after CLP surgery with the constant voltage (2 - 100 Hz, 2 mA) for 30 min. In the GHSRA group, Ghrelin receptor blocking agent, [D-

基金项目:浙江省中医药重大攻关项目 (No. 2012ZG001)

作者单位:1. 浙江中医药大学附属第一医院重症医学科 (杭州 310006); 2. 浙江中医药大学附属第一医院消化科 (杭州 310006)

通讯作者:吕 宾, Tel: 0571 - 87071732, E-mail: lvbin@medmail.com.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 09. 1113

Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹]-substance P (700 nmol/kg), was administered through intravenous injection immediately after CLP, and 20 min later, EA at Zusanli (ST36) was performed in the same way as for rats in the EA group. Blood samples were withdrawn 12 h after CLP. The serum levels of Ghrelin and HMGB1 were detected using ELISA. Ghrelin expressions and the number of Ghrelin immunopositive cell in the jejunum were determined by immunohistochemistry. HMGB1 contents of the jejunum tissue were detected by Western blotting. Results Compared with the Sham group, the number of serum immunopositive cells and the expression of HMGB1 in the jejunum tissue significantly increased and levels of Ghrelin and the expression rate of immunopositive cells significantly decreased in the CLP group ($P < 0.05$). Compared with the CLP group, the number of serum immunopositive cells and the expression of HMGB1 in the jejunum tissue significantly decreased, but levels of Ghrelin and the expression rate of immunopositive cells significantly increased in the EA group ($P < 0.05$). Compared with the EA group, the number of serum immunopositive cells and the expression of HMGB1 in the jejunum tissue significantly increased in the GHSRA group ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in levels of Ghrelin between the two groups ($P > 0.05$). The serum level of HMGB1 was negatively correlated with Ghrelin in the Sham group, the CLP group, and the EA group ($r = -0.528, P < 0.01$). Conclusions EA at Zusanli (ST36) could inhibit the expression of HMGB1 in the jejunum of septic rats, and promote the expression of Ghrelin. The expression of HMGB1 was inhibited by Ghrelin receptor blocking agent, which suggested that the anti-inflammation of EA at Zusanli (ST36) might be associated with Ghrelin.

KEYWORDS sepsis; electro-acupuncture; Zusanli (ST36); Ghrelin; high mobility group box1

脓毒症 (sepsis) 可致肠道缺血、水肿、肠道黏膜通透性增加, 进而引起肠道细菌和毒素移位、肠源性脓毒症甚至多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的发生^[1]。因此早期有效地抑制促炎因子的产生, 保护肠组织免受过度炎症损害对于脓毒症和 MODS 的防治具有重要意义。近年来的研究显示, 脑肠肽激素—Ghrelin 能改善脓毒症的肠道黏膜屏障^[2, 3]。本课题组既往临床研究表明, 电针足三里能改善脓毒症患者的肠道通透性, 使其尽快地恢复肠道功能, 早期实现目标喂养^[4]。本研究采用电针足三里方法对脓毒症模型大鼠进行干预, 观察血清及肠组织中高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box1, HMGB1) 及 Ghrelin 水平, 探讨电针足三里对脓毒症模型大鼠的作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级 Wistar 大鼠, 雄性, 10 ~ 12 周龄, 体重 (295 ± 22) g, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物许可证号: SCXK (沪) 2008-0016。实验前适应性饲养 1 周, 术前禁食 12 h, 禁饮 4 h。

2 主要试剂及仪器 Ghrelin 受体阻断剂 [D-Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹] substance P (上海爱必信生物科技有限公司), ELISA 试剂盒 (上海西唐生物有限公司), 微量注射泵 (上海奥尔科特生物科技有限公司), 电针仪 (青岛鑫碑实业有限公司 G6805-I)。

3 分组及造模 采用随机数字表法将大鼠分为假手术组 (Sham 组)、盲肠结扎穿孔术组 (cecal ligation and puncture, CLP 组)、CLP 加电针 (electroacupuncture, EA) 足三里组 (EA 组) 及 CLP 加 Ghrelin 受体阻断剂加电针组 (GHSRA 组), 每组 12 只。参照文献^[5]对盲肠结扎穿孔术进行适当改进, 制备严重腹腔感染致脓毒症模型。采用 3% 戊巴比妥钠溶液 0.15 mL/100 g 肌内注射麻醉大鼠后, 实施无菌手术, 沿腹正中线切口, 暴露盲肠并结扎根部 (避免结扎回肠及盲肠根部血管), 用 16 号针贯通穿刺盲肠 4 次形成肠痿, 将盲肠还纳腹腔, 逐层缝合腹壁切口; 假手术组沿腹正中线切口后立即缝合腹壁切口。

4 电针干预 EA 组于 CLP 术后 20 min 进行电针治疗。取双侧足三里 (膝关节后外侧、腓骨小头下约 5 mm 处) 直刺 7 mm^[6], 针刺后接电针仪, 持续刺激 30 min, 刺激强度 3 mA, 频率 2 ~ 100 Hz。GHSRA 组于 CLP 术后, 在尾静脉用微量注射泵注射 Ghrelin 受体阻断剂 [D-Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹] substance P, 用量为 700 nmol/kg, 0.9% 氯化钠溶液稀释至 1 mL, 持续 1 h, 注射开始 20 min 后电针足三里治疗, 操作同 EA 组。

5 标本收集 各组在 CLP 术后 12 h 留取血标本, 经离心分离血清, 置 -76 °C 冰箱保存, 备测 HMGB1 和 Ghrelin。取血标本后立即麻醉处死大鼠, 取肠组织, 每组有 6 只大鼠采用免疫组化法测定肠组

织 Ghrelin 水平,另外 6 只大鼠采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测肠组织 HMGB1 蛋白表达。

6 观察指标及检测方法

6.1 血清 HMGB1 及 Ghrelin 含量测定 采用 ELISA 法测定。

6.2 免疫组织化学染色检测 Ghrelin 水平 将各组大鼠于 CLP 术后 12 h 处死后取上段空肠,多聚甲醛固定 48 h,石蜡包埋,组织切片置于涂有多聚赖氨酸的载玻片上。二甲苯脱蜡(30 min × 2),梯度乙醇脱水,间隔 15 min,1 × PBS 冲洗(5 min × 3),3% H₂O₂ 室温孵育 10 min,消除内源性过氧化物酶活性。1 × PBS 冲洗(5 min × 3)。再用 10% 的胎牛血清封闭 30 min。加一抗(羊抗鼠,1:100) 孵育,4 °C 过夜。1 × PBS 冲洗(5 min × 3),加入 HRP 标记的二抗(兔抗羊,L:200),孵育 1 h,1 × PBS 冲洗(5 min × 3)。DAB 显色 15 min。苏木精复染 15 s。梯度乙醇脱水,间隔 15 min。二甲苯透明(30 min × 2)。中性树脂封片。显微镜下观察、拍照。

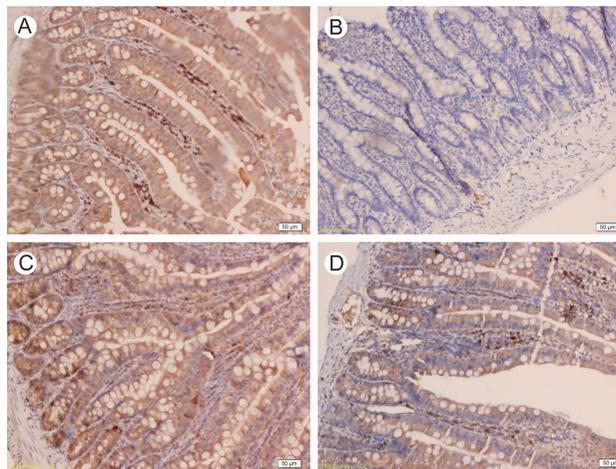
6.3 Western blot 法检测肠组织 HMGB1 蛋白表达 取 200 mg 结肠组织,提取蛋白并定量,10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),蛋白上样量 60 μg/孔,恒流 40 mA 电泳,恒压 100 V 电转膜 2 h,将蛋白转印至 PVDF 膜。10% 脱脂牛奶常温下封闭 1 h, HMGB1 兔多克隆抗体(1:400) 孵育 2 h, 37 °C 孵育 1 h, 4 °C 过夜。再与 HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗(1:5 000) 孵育 1.5 h。采用 Pierce 公司的 ECL 试剂盒进行荧光显色反应。暗室中曝光显影,定影。Western blot 条带光密度值采用 Gel-Doc 凝胶成像系统对 X 光片进行扫描,各组大鼠肠组织 HMGB1 含量均以同一张 NC 膜上 HMGB1 与 β-actin 含量的比值表示。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清 HMGB1 及 Ghrelin 水平比较 (表 1) CLP 后 12 h,与 Sham 组比较,CLP 组血清中 HMGB1 水平显著升高,Ghrelin 水平显著下降 ($P < 0.05$);与 CLP 组比较,EA 组 HMGB1 水平降低,而 Ghrelin 水平升高 ($P < 0.05$);与 EA 组比较,GHSRA 组血清中 HMGB1 水平显著升高 ($P < 0.05$),但两组 Ghrelin 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 各组大鼠肠组织 Ghrelin 免疫阳性细胞数目比较 (表 1,图 1) 免疫组化结果表明,CLP 后 12 h,与 Sham 组比较,模型组肠组织中 Ghrelin 水平及阳性细胞数明显减少 ($P < 0.05$);与 CLP 组比较,EA 组肠组织 Ghrelin 水平及阳性细胞明显增加 ($P > 0.05$)。



注:A 为 Sham 组;B 为 CLP 组;C 为 EA 组;D 为 GHSRA 组;棕色颗粒为 Ghrelin 表达

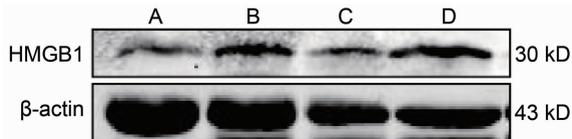
图 1 各组大鼠肠组织 Ghrelin 免疫组化染色 (× 400)

3 各组大鼠肠组织 HMGB1 蛋白表达水平比较 (表 1,图 2) Sham 组大鼠肠组织中 HMGB1 蛋白呈低表达。与 Sham 组比较,CLP 组肠组织 HMGB1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$);电针干预后,与 CLP 组比较,EA 组 HMGB1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$);与 EA 组比较,GHSRA 组 HMGB1 蛋白表达有所升高,差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠血清、肠组织 HMGB1 及 Ghrelin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 血清 | | 肠组织 | |
|-------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | HMGB1 (ng/mL) | Ghrelin (pg/mL) | HMGB1 蛋白表达量 | Ghrelin 免疫阳性细胞表达率 (%) |
| Sham | 30.76 ± 8.72 (12) | 102.42 ± 4.86 (12) | 0.17 ± 0.12 (6) | 32 ± 1 (6) |
| CLP | 79.50 ± 32.82 (12)* | 86.72 ± 6.40 (12)* | 1.29 ± 1.39 (6)* | 22 ± 6 (6)* |
| EA | 32.05 ± 10.82 (12) ^Δ | 108.67 ± 13.22 (12) ^Δ | 0.20 ± 0.18 (6) ^Δ | 32 ± 9 (6) ^Δ |
| GHSRA | 48.85 ± 27.37 (12) [▲] | 97.09 ± 12.99 (12) | 1.29 ± 1.09 (6) [▲] | 30 ± 8 (6) |

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 CLP 组比较,^Δ $P < 0.05$;与 EA 组比较,[▲] $P < 0.05$;括号内为动物数



注:A 为 Sham 组;B 为 CLP 组;C 为 EA 组;D 为 GH-SRA 组

图 2 各组大鼠肠组织 HMGB1 蛋白表达电泳图

4 大鼠血清 Ghrelin 与 HMGB1 水平的相关性分析(图 3) 合并 Sham、CLP 和 EA 组数据后,进行血清 Ghrelin 和 HMGB1 两因素相关性分析,说明两因素呈负相关($r = -0.602$, $P < 0.01$),即血清中 HMGB1 水平随着 Ghrelin 表达的增加而减少。

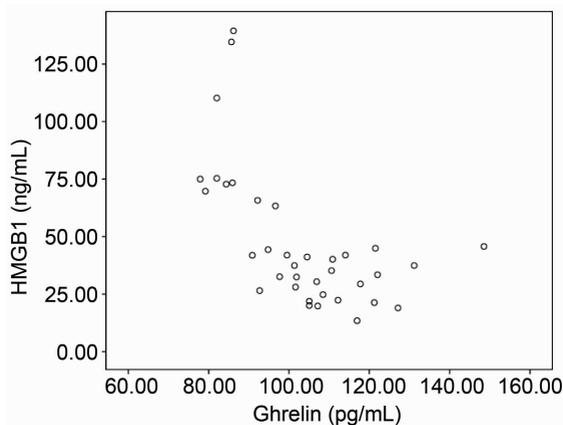


图 3 大鼠血清 Ghrelin 与 HMGB1 水平的相关性分析

讨 论

严重感染引起的促炎因子大量产生和全身炎症反应失控,是导致 MODS 和死亡的重要原因。在此过程,肠道经受“3 次打击”:即当感染来临时,机体经受“第一次打击”后,出现先天性免疫系统和中性粒细胞系统的激活,细胞因子大量释放,进而出现休克、肠黏膜通透性增加、局部缺血水肿等;不恰当的液体复苏、外科手术等常是“第二次打击”,加重肠道组织的缺血和水肿;若缺血水肿得不到及时纠正,同时肠黏膜通透性增加将导致肠道菌群移位“第三次打击”,再次促发大量细胞因子继续释放,出现或恶化 MODS^[7]。早期有效地抑制炎症因子,保护肠道黏膜功能在脓毒症的治疗过程中起着至关重要的作用。

HMGB1 在多数组织细胞中含量丰富,在创伤应激或严重感染、脓毒症时可大量表达并分泌至胞外,是一种重要的炎症介质和促炎因子^[8]。有研究表明,肠上皮细胞经免疫刺激分泌 HMGB1,增加单层肠上皮

细胞通透性,肠黏膜通透性明显增加,促使细菌移位和肠道内毒素进入体循环,促发 MODS^[9, 10]。本研究结果表明,与 Sham 组比较,脓毒症模型大鼠血清和肠组织 HMGB1 水平明显升高,而电针足三里可抑制脓毒症模型大鼠血清和肠组织 HMGB1 水平,提示电针足三里可通过降低脓毒症模型大鼠小肠组织 HMGB1 的表达来改善肠道功能。

Ghrelin 是 1999 年 Kojima 等发现的一种脑肠肽,主要由胃肠道的 X/A 样细胞分泌,为生长激素促分泌物受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的天然内源性配基,具有调节生长激素分泌、摄食、能量代谢、记忆、睡眠、胃肠功能等多种生物学效应^[11]。在脓毒症的动物模型中,血清 Ghrelin 浓度明显下降,给予外源性 Ghrelin 可抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6、HMGB1 等表达从而发挥抗炎作用^[12, 13]。在脓毒症的肠道黏膜屏障功能方面,Ghrelin 通过降低 HMGB1 表达,增加肠组织灌注,减轻肠壁水肿,同时能抑制肠道细菌的移位^[2, 3]。本研究结果显示,与假手术组比较,脓毒症模型大鼠血清和肠组织 Ghrelin 水平降低;而电针足三里治疗后,其血清和肠组织 Ghrelin 水平较 CLP 组显著升高,提示电针足三里可刺激肠黏膜分泌 Ghrelin。

本研究结果表明,大鼠血清 Ghrelin 与 HMGB1 水平呈负相关;且脓毒症模型大鼠注射 Ghrelin 受体阻断剂后,再实施电针足三里治疗,血清及肠组织中 HMGB1 水平较 CLP 组显著升高,而 Ghrelin 水平比较,差异无统计学意义,提示 Ghrelin 受体阻断剂能阻滞电针对 HMGB1 的抑制作用。Wu R 等^[3]发现在 CLP 术后 20 h,大鼠脑组织中 Ghrelin 水平下降 34%;静脉注射 Ghrelin 后,脑室中的 Ghrelin 水平恢复,血清 HMGB1 浓度下降,肠黏膜屏障功能改善;切断迷走神经,Ghrelin 不能抑制血清 HMGB1 水平以及改善肠黏膜屏障;脑室内注射 Ghrelin 也能导致血清 HMGB1 浓度下降,改善肠黏膜屏障功能。因此他们认为 Ghrelin 通过迷走神经或中枢 Ghrelin 受体降低 HMGB1 水平,改善肠黏膜屏障。Ghrelin 受体广泛存在于中枢神经系统和外周组织,本研究观察 Ghrelin 的外周功能,故阻断剂注射选择外周尾静脉。Ghrelin 受体阻断剂 [D-Arg¹, D-Phe⁵, D-Trp^{7,9}, Leu¹¹] substance P 半衰期为 45.9 min,故需要持续注射。

中医学一向重视胃肠功能,对脾胃病治疗积累了丰富的经验,强调“脾胃为后天之本”,脾胃居于中焦,为全身脏器功能的枢纽,这也与现代研究中脓毒症胃

肠功能障碍与 MODS 的关系不谋而合。足三里为足阳明胃经的合穴,是调整胃肠功能的要穴。针灸刺激此穴,有疏通经络作用,并可调节脾胃之清浊、气机之升降、阴阳之协调而使大便自通,毒邪随之而去。前期临床研究发现,电针足三里能改善脓毒症患者的肠道通透性,早期实现目标喂养^[4]。电针足三里抑制炎症反应和保护脏器的作用机制被认为通过胆碱能通路来实现,即兴奋副交感胆碱能神经,抑制副交感胆碱能神经^[14]。胡森等^[15,16]研究电针足三里穴对脓毒症大鼠的作用,发现电针足三里穴能显著降低脓毒症大鼠促炎因子 TNF- α 的水平,提高小肠组织二胺氧化酶活性,减轻肠组织水肿和功能损害,但对抗炎因子 IL-10 水平无明显影响;电针前切断双侧迷走神经干或阻断 $\alpha 7nAChR$,则会显著减弱电针的抗炎和保护器官的作用。这些研究推测电针足三里穴抑制促炎因子的释放和脏器保护作用可能与激活胆碱能通路有关。本研究发现,电针足三里能促进脓毒症模型大鼠肠道分泌 Ghrelin,降低血清 HMGB1 水平,但阻断 Ghrelin 受体后,电针足三里失去抑制 HMGB1 作用,笔者推测电针足三里可能通过增加血清及胃组织内 Ghrelin 水平来激活胆碱能通道,从而抑制促炎因子的表达。

综上,本研究结论:(1)电针足三里能抑制脓毒症模型大鼠肠道 HMGB1 的表达;(2)电针足三里能促进脓毒症模型大鼠肠道分泌 Ghrelin;(3)Ghrelin 受体阻断剂能阻滞电针对 HMGB1 的抑制作用;(4)电针足三里对脓毒症模型大鼠肠道的抗炎作用可能与 Ghrelin 有关。但关于电针足三里促进脓毒症模型大鼠肠组织 Ghrelin 表达的机制,还有待通过其他方法进一步研究和证实。

参 考 文 献

[1] 李刚,李幼生,黎介寿. 肠功能障碍的新概念:急性肠损伤与急性肠伤害综合征[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(5): 302-305.

[2] Das UN. Relationship between gut and sepsis: role of ghrelin [J]. World J Diabetes, 2011, 2(1): 1-7.

[3] Wu R, Dong W, Qiang X, et al. Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats [J]. Crit Care Med, 2009, 37(8): 2421-2426.

[4] 吴建浓,朱美飞,雷澍,等. 电针对脓症患者肠道通透性的影响[J]. 中国针灸, 2013, 33(3): 203-206.

[5] Chaudry IH, Tabata Y, Schleck S, et al. Effect of splenectomy on reticuloendothelial function and survival following sepsis [J]. J Trauma, 1980, 20(8): 649-656.

[6] 胡森,张立俭,白慧颖,等. 电针足三里对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子和多脏器功能损害的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(2): 353-356.

[7] Malbrain ML, De Laet I. AIDS is coming to your ICU: be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome [J]. Intens Care Med, 2008, 34(9): 1565-1569.

[8] Williams JH, Ireland HE. Sensing danger-Hsp72 and HMGB1 as candidate signals [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 489-492.

[9] 栾正刚,郭仁宣. HMGB1 与 claudin-1 在重症急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(3): 265-269.

[10] Gabryel B, Bielecka A, Bernacki J, et al. Immunosuppressant cytoprotection correlates with HMGB1 suppression in primary astrocyte cultures exposed to combined oxygen-glucose deprivation [J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(2): 392-402.

[11] Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function [J]. Physiol Rev, 2005, 85(2): 495-522.

[12] Cheyuo C, Jacob A, Wang P. Ghrelin-mediated sympathoinhibition and suppression of inflammation in sepsis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(3): E265-E272.

[13] De Winter BY, De Man JG. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: effect on gastrointestinal motility [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(44): 5523-5535.

[14] 王明智,曾永保,梅志刚. 胆碱能抗炎通路及其在中医药研究中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 964-966.

[15] 胡森,张立俭,白慧颖,等. 电针足三里对脓毒症大鼠小肠促炎症因子、二胺氧化酶活性及组织含水率的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(20): 2079-2082.

[16] 胡森,王磊,周洁平. 电针足三里对烫伤休克大鼠肠黏膜血流和微血管通透性的影响 [J]. 微循环学杂志, 2010, 20(1): 10-12.

(收稿:2013-06-17 修回:2014-06-20)