

黄芩苷及其磷脂复合物药效学对比研究 ——在体鼻黏膜吸收及不同给药途径抗大鼠脑水肿 和神经功能损伤对比

许润春^{1*}, 林彦君¹, 周晓玲¹, 张海燕², 杨明²

(1. 成都中医药大学教育部重点试验室, 成都 610075;

2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点试验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 对比研究黄芩苷及其磷脂复合物的大鼠在体鼻黏膜吸收情况, 并比较黄芩苷磷脂复合物经舌下静脉及鼻腔给药之不同给药途径对脑缺血损伤致大鼠脑水肿和神经功能损伤的影响。方法: 通过大鼠在体鼻黏膜吸收试验比较黄芩苷及其磷脂复合物经鼻吸收的差异, 采用紫外分光光度法测定0~120 min黄芩苷累计吸收量, 并计算其吸收速率常数; 采用线栓法制备大鼠大脑中动脉缺血再灌注损伤模型, 观察经舌下静脉给药(给药剂量以黄芩苷计为 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)及经鼻给药(给药剂量以黄芩苷计为 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后黄芩苷磷脂复合物不同给药途径对脑水肿和神经功能评分的防治效果。结果: 黄芩苷磷脂复合物大鼠鼻黏膜吸收速率明显大于黄芩苷, 其吸收速率常数分别为 $[(12.2 \pm 2.04) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}]$, $[(9.60 \pm 1.34) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}]$, 且经鼻给药防治脑缺血损伤致大鼠脑水肿和神经功能损伤的效果优于舌下静脉给药, 其神经功能评分结果分别为 (1.66 ± 0.68) 分和 (1.78 ± 0.78) 分; 脑组织含水量分别为 $(79.10 \pm 0.65)\%$ 和 $(79.48 \pm 0.76)\%$ 。结论: 黄芩苷制备成磷脂复合物后体内吸收及药效优于黄芩苷, 且经鼻给药优于舌下静脉给药。

[关键词] 黄芩苷; 磷脂复合物; 经鼻给药; 脑缺血再灌注

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0132-05

Pharmacodynamics Comparison for Effects of Baicalin and its Phospholipid Complex on Cerebral Edema and Neurologic Impairment by *in vivo* Nasal Mucosa Absorption and other Delivery Approaches

XU Run-chun^{1*}, LIN Yan-jun¹, ZHOU Xiao-ling¹, ZHANG Hai-yan², YANG Ming²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 33000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate *in vivo* nasal mucosa absorption of baicalin and its phospholipid complex in rats; to compare the effect of the baicalin-phospholipid complex on cerebral edema and neurological impairment by sublingual iv administration and intranasal administration. **Method:** The nasal absorption *in vivo* in rats was used to compare the intranasal absorption of baicalin and its phospholipid complex. The model of focal ischemic reperfusion injury of middle cerebral artery was built in rats by placing an intraluminal suture and the prevention and treatment of baicalin phospholipid complex was observed after sublingual iv administration and intranasal administration. **Result:** The nasal mucosa absorption rate of baicalin-phospholipid complex in rat is significantly greater than that of baicalin, they are $(12.2 \pm 2.04) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$ and $(9.60 \pm 1.34) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$ accordingly. The neurologic function scores are 1.66 ± 0.68 and 1.78 ± 0.78 respectively. They manifest that prevention and treatment effect of baicalin-phospholipid complex by intranasal administration was better than by that

[收稿日期] 20100311(009)

[通讯作者] * 许润春, 讲师, 博士。研究方向为中药炮制制剂的体内外评价, Tel: 13308064016, E-mail: runchunxu@yahoo.com.cn

of sublingual iv administration against cerebral edema and neurological impairment caused by cerebral ischemic injury in rats. Moreover, the fresh content of brain tissue is (79.10 ± 0.65)% and (79.48 ± 0.76)% separately.

Conclusion: The *in vivo* absorption and efficacy of baicalin-phospholipid complex was better than that of baicalin, and nasal intranasal administration is superior to sublingual iv administration.

[Key words] baicalin; phospholipid complex; intranasal administration; brain ischemia-reperfusion

黄芩苷 (baicalin) 是黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的主要有效成分, 具有多项药理作用^[1]。黄芩苷制成磷脂复合物后理化性质得到显著改善, 有望提高生物利用度^[2-3]。经鼻给药系统是脑内递药的一个有效途径, 本文考察黄芩苷制成磷脂复合物后经鼻给药的可行性。

1 材料

1.1 药物 黄芩苷 (含量为 98.2%, 上海景森生物科技有限公司); 大豆卵磷脂 (含氮量 >99.8%, 成都市科龙化工试剂厂); 甘露醇 (连云港正大天晴制药有限公司, 批号 00031004); 戊巴比妥钠; 水合氯醛; 磷脂复合物 (自制, 批号 20070601); 黄芩苷与磷脂的物理混合物 (质量比 1:2)。受试药均用含 NaCl 的 pH 5.9 的磷酸缓冲液配制, 浓度以黄芩苷计分别为: 供鼻腔给药质量浓度为 15 g·L⁻¹, 供静脉给药质量浓度为 1.5 g·L⁻¹, 供在体鼻黏膜吸收试验者为 0.5 g·L⁻¹。

1.2 动物 健康 SD 大鼠, 雄性, 体重 260 ~ 280 g, 合格证号川实动管质第 8 号, 由成都中医药大学试验动物研究中心提供。

1.3 仪器 FA1104 型上皿电子天平 (上海精科仪器厂); 101-2 型电热鼓风干燥箱 (上海浦东跃欣科学仪器厂); 紫外分光光度计; BT01-100 蠕动泵 (保宁兰格横流泵有限公司); 恒温磁力搅拌器。

2 方法

2.1 黄芩苷磷脂复合物大鼠在体鼻黏膜吸收特性的研究

2.1.1 分析方法的建立 黄芩苷和磷脂溶液的紫外扫描图显示, 磷脂在黄芩苷的最大吸收峰 280 nm 处有一定吸收, 因而选择黄芩苷另一最大吸收峰 315 nm 处进行测定。

2.1.2 标准曲线及方法学研究 精密称取黄芩苷对照品适量于量瓶中, 加磷酸盐缓冲液溶解制成 148 mg·L⁻¹, 从中取出 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.8 mL 于 10 mL 量瓶中, 用缓冲液稀释至刻度, 得质量浓度为 2.96, 5.92, 8.88, 11.48, 14.8, 26.64 mg·L⁻¹

黄芩苷系列标准溶液。用缓冲液做空白, 在 315 nm 处分别测定吸光度, 并且以黄芩苷浓度为横坐标, 以吸光度为纵坐标, 绘制标准曲线, 得到回归方程: $A = 0.0373C + 0.0054$, $r = 0.9998$ ($n = 3$)。表明黄芩苷质量浓度在 2.96 ~ 26.64 mg·L⁻¹ 吸光度线性关系良好。

选择高、低 2 个质量浓度的标准溶液, 分别于 1 日内重复测定 5 次, 得日内 RSD 都小于 2%; 连续 5 日测定, 得日间 RSD 都小于 2%, 说明该方法精密度较高, 可进行样品测定。

2.1.3 装置与手术^[6] 将大鼠用戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹ ip 麻醉, 固定在自制的手术台上, 切开颈部皮肤, 暴露气管和食管, 在气管上做一个“T”型切口, 用一根聚乙烯管进行气管插管, 保持呼吸通畅; 在食管上做一个小开口, 另取一根粗细适中的硅胶管向咽部进行食管插管, 直至鼻腔后部有阻力感为宜, 结扎固定; 用医用黏合剂将鼻腭通道封闭, 防止液体从口腔露出; 将硅胶管另一端与储液池相连, 用蠕动泵将药液输入鼻腔, 药液再由鼻孔滴出后进入储液池, 反复循环, 流速 2.1 mL·min⁻¹, 温度 (37 ± 0.2)。

2.1.4 数据处理 不同时间点的药物以一级动力学方程进行分析, 以剩余药物浓度的对数 (lnC) 对时间 t 进行回归分析, 斜率 k 即为吸收速率常数。 k 值的大小可反映鼻黏膜对药物的吸收情况。

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

C : 剩余的 药物浓度 (g·L⁻¹)

C_0 : 原有的 药物浓度 (g·L⁻¹)

k : 吸收速率常数

2.2 黄芩苷磷脂复合物对脑缺血再灌注损伤大鼠脑水肿及神经功能评分的影响

2.2.1 分组及给药 动物随机分为 7 组, 即假手术组、模型组、阳性对照 (甘露醇舌下静脉给药) 组、黄芩苷磷脂复合物舌下静脉给药组、黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药组、黄芩苷与磷脂的物理混合物 (质量比 1:2) 舌下静脉给药组、黄芩苷与磷脂的物理混合物

(质量比 1:2) 鼻腔给药组。受试药均用含 NaCl 的 pH 5.9 的磷酸缓冲液配制, 浓度以黄芩苷计分别为: 供鼻腔给药质量浓度为 $15 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 供静脉给药浓度为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 供在体鼻黏膜吸收试验者为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。每组大鼠给 3 次药(除甘露醇组再灌注前仅舌下 iv 1 次 $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每次双鼻共给药 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或舌下 iv $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分别是手术前给药 1 次、术后 2 h 灌注前给第 2 次、第 2 天术后 23 h 给第 3 次, 第 3 次给药后 1 h 进行神经功能评分, 然后处死大鼠, 取脑, 称湿重。

2.2.2 大鼠局灶性脑缺血模型的建立^[4-5] 采用线栓法制成大鼠左侧大脑中动脉阻塞(left middle cerebral artery occlusion, LMCAO) 模型。试验鼠用 10% 水合氯醛($3.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉后仰卧位固定于手术台上, 经颈正中切口, 分离暴露颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA), 结扎 CCA 近心端及 ECA 根部, 顺 CCA 经 ICA 将栓线送至颅内, 遇阻力而止, 栓线插入深度为 $(18.5 \pm 0.5) \text{ mm}$, 此时栓线头端正好位于 MC 起始部, 阻断了 MCA 的血流, 2 h 后拔出栓线再灌注。假手术组只分离、暴露血管, 不结扎颈总动脉及颈外动脉, 不插入尼龙鱼线。选择苏醒后右上肢屈曲、行走时向右侧旋转或右侧肢体瘫痪的大鼠为栓堵成功者进行试验, 否则视为栓堵失败, 弃之不用。手术过程中监测大鼠直肠温度, 并保持在 $36.5 \sim 37.5$ 。

2.2.3 统计方法 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 统计软件包, 以 One-way ANOVA 和 $t(t)$ 检验作差异的显著性分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 黄芩苷及其磷脂复合物大鼠在体鼻黏膜吸收试验 精密量取受试药液 5 mL, 置储液池中, 按试验操作进行试验, 于 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 min 定时取样 0.6 mL 于 25 mL 量瓶中, 用缓冲液定容至刻度, 测定吸光度, 同时加入等体积的空白缓冲液(37℃) 补充循环体积。测得的吸光度带入标准曲线计算黄芩苷的吸收量。结果见表 1。

由上表结果可以看出, 黄芩苷及其磷脂复合物大鼠在体鼻黏膜吸收在 40 ~ 50 min 后累计吸收量的变化不大, 基本就接近了吸收饱和。黄芩苷及其复合物达到吸收饱和后累计吸收量基本一致, 没有差异。但在 30 min 前, 磷脂复合物的累计吸收量明

显高于黄芩苷, 尤其是 10 min 时, 二者的累计吸收量经 t 检验有显著性差异($P < 0.05$)。说明磷脂以复合物的存在形式对黄芩苷的吸收速率有明显的影响作用, 在达到吸收平衡前能促进黄芩苷的吸收。

表 1 黄芩苷及其磷脂复合物循环液初始浓度 $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 大鼠在体鼻黏膜吸收

时间 /min	黄芩苷累计吸收量 / μg	
	黄芩苷	磷脂复合物
0	0 ± 0	0 ± 0
10	41.79 ± 10.33	64.47 ± 12.41 ¹⁾
20	67.33 ± 24.04	89.34 ± 9.10
30	92.38 ± 16.28	99.93 ± 7.97
40	107.73 ± 5.97	105.65 ± 11.65
50	116.68 ± 6.87	114.04 ± 14.52
60	122.93 ± 1.49	119.87 ± 8.41
90	123.25 ± 3.48	121.31 ± 9.77
120	123.58 ± 11.18	122.99 ± 13.25

注: 与黄芩苷比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

因黄芩苷的累积吸收量从 10 min 至 50 min 呈现出比较明显的增加趋势, 因此对此段吸收情况进行线性回归求黄芩苷及其磷脂复合物的吸收速率常数 k , 结果, 黄芩苷磷脂复合物吸收速率常数为 $[(12.2 \pm 2.04) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}]$, 黄芩苷吸收速率常数为 $[(9.60 \pm 1.34) \times 10^{-3} \cdot \text{min}^{-1}]$ 。可见, 在 10 min ~ 50 min 范围内, 黄芩苷磷脂复合物的吸收速率常数明显大于黄芩苷, 说明黄芩苷制成磷脂复合物后在体吸收明显增强。

3.2 神经功能评分 大鼠脑缺血 2 h, 再灌注 22 h 后, 参照 Longa 方法对大鼠进行 5 分制神经行为学评分: 肢体活动正常为 0 分; 不能完全伸展右前肢为 1 分; 身体向右侧旋转为 2 分; 行走时向右侧倾倒是 3 分; 无自主行走并伴有意识抑制为 4 分, 结果见表 2。

表 2 黄芩苷磷脂复合物对大鼠脑缺血损伤后神经功能评分的影响($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	给药剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	神经功能评分 / 分
假手术	-	0.00 ± 0.00 ²⁾
模型	-	2.47 ± 0.82
甘露醇	1000	1.89 ± 0.73 ¹⁾
静脉 A	7.5	1.78 ± 0.78 ¹⁾
鼻腔 A	7.5	1.66 ± 0.68 ²⁾
静脉 B	7.5	1.90 ± 0.89
鼻腔 B	7.5	1.75 ± 0.87 ¹⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。静脉 A: 黄芩苷磷脂复合物舌下静脉组; 鼻腔 A: 黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药组; 静脉 B: 物理混合物舌下静脉组; 鼻腔 B: 物理混合物鼻腔给药组(表 3 同)。

由上表结果可见,模型组大鼠的神经功能评分与假手术组比较有非常显著性差异($P < 0.01$),说明造模后大鼠表现出明显的神经功能损伤现象,造模成功。经给药治疗后可见,黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药组神经功能评分与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$),说明其对线栓法造成的大鼠脑缺血损伤致神经功能损伤有显著的防治作用,且在几个试验组中疗效最好,提示:黄芩苷制备成磷脂复合物后其疗效优于二者简单的物理混合物(舌下静脉给药和鼻腔给药两种不同给药途径结果一致);黄芩苷磷脂复合物经鼻给药的疗效优于舌下静脉给药。

3.3 脑组织含水量 术后 24 h 神经行为学评分后处死大鼠,取大脑组织称湿重,105 °C 烤箱中烘烤至恒质量后称取干质量,脑组织含水量 = (湿质量 - 干质量) / 湿质量 $\times 100\%$ 。结果见表 3。

表 3 黄芩苷磷脂复合物经鼻给药对脑缺血损伤大鼠脑组织含水量的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	给药剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	脑含水量 / %
假手术	-	78.31 ± 0.39 ¹⁾
模型	-	80.64 ± 0.85
甘露醇	1 000	79.23 ± 0.37 ¹⁾
静脉 A	7.5	79.48 ± 0.76
鼻腔 A	7.5	79.10 ± 0.65 ¹⁾
静脉 B	7.5	79.27 ± 0.89
鼻腔 B	7.5	80.21 ± 0.60

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。静脉 A:黄芩苷磷脂复合物舌下静脉组;鼻腔 A:黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药组;静脉 B:物理混合物舌下静脉组;鼻腔 B:物理混合物鼻腔给药组。

由上表结果可见,与假手术组比较,模型组大鼠的脑含水量明显升高(脑含水量增加了 2.98%),说明造模成功;给药治疗后,与模型组比较,黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药组大鼠的脑含水量明显降低($P < 0.05$),其他组与模型组比较没有差异,说明黄芩苷制成磷脂复合物后经鼻腔给药对脑缺血损伤具有保护作用,疗效明显优于二者的物理混合物,且鼻腔给药优于舌下静脉给药。

4 讨论

黄芩苷具有多项药理作用^[11]。其中,其清除自由基和抗氧化作用、抗炎和对抗兴奋性氨基酸的神经毒性作用、保护内皮细胞作用等,提示黄芩苷用于治疗缺血性脑血管疾病具有广阔的前景。但黄芩苷溶解性不好,几乎不溶于水、难溶于甲醇和乙醇等,脂溶性和水溶性都较低,而且药物分子具有较大

的极性,因此口服的生物利用度很低,文献报道只有 4% ~ 5%^[7]。药物与磷脂形成磷脂复合物后,理化性质发生改变、药理活性增强,临床疗效更好^[8]。

中枢神经系统疾病的患者人数众多,但由于脑组织的天然生理屏障——血脑屏障的存在,使 95% 以上强有力的药物无法通过血脑屏障而失去疗效。嗅神经上皮是 CNS 与外界直接接触的唯一组织,被鼻纤毛覆盖的嗅神经感觉神经元的轴突形成束,能穿过筛板进入颅腔,并与脑内嗅球的僧帽细胞和丛细胞形成突触连接,这是药物从鼻腔吸收入脑的嗅黏膜上皮通路。鼻腔给药后药物分子滞留于嗅部黏膜而易于吸收进入脑脊液,因而可绕过 BBB 进入 CNS,发挥治疗作用。由于鼻黏膜在解剖生理上与脑部存在独特的天然联系,因此在最近十几年中,已成为此研究领域的热点^[9]。

大鼠在体鼻循环法只需测定循环液中药物浓度变化,避免了血样处理的麻烦。有文献指出,用该法求得的吸收速度常数同体内试验所得数据有一定相关性。由试验结果可见,黄芩苷的鼻黏膜吸收存在饱和现象,30 ~ 40 min 后鼻黏膜吸收量变化较小,当达到吸收饱和后,黄芩苷和磷脂复合物的累计吸收量相近,但在达到吸收饱和前,黄芩苷磷脂复合物的吸收速率高于黄芩苷,尤其是 10 min 时,二者的差异显著($P < 0.05$),20 min 时虽然统计学没有显著性差异,但累计吸收量仍明显高于黄芩苷,同时,黄芩苷的吸收在 40 min 左右接近于吸收饱和,而磷脂复合物 30 min 即基本接近吸收饱和,说明在吸收达到饱和前,制成磷脂复合物有利于黄芩苷的吸收,其吸收速率明显增强。这可能由于制成磷脂复合物后药物的理化性质发生了变化,从而影响了在鼻黏膜的吸收。比如说脂溶性增强后,根据相似相容原理,或者因为磷脂的表面活性等作用,改变了鼻黏膜的脂质双分子排列及其运动状态,从而促进了药物的透膜转运。其机制需要进一步研究。

脑水肿是缺血性脑血管病基本病理变化之一,也是导致病情加重、恶化,甚至引起病人死亡的常见原因^[10]。防治脑水肿也是临床防治脑缺血损伤的一个关键环节。有文献指出,脑组织含水量增加的多少,反映脑组织水肿程度。从本实验脑组织含水量变化结果可以看出黄芩苷磷脂复合物经鼻给药效果优于物理混合物鼻腔及静脉给药。说明利用磷脂将黄芩苷制备成磷脂复合物后,改变其理化性质,增

加其水溶性及脂溶性,从而增强了药物的吸收,提高了生物利用度。同时,因独特的“鼻-脑”通路的存在,药物经鼻腔给药后,能有效的进入内脑发挥防治作用,所以黄芩苷磷脂复合物鼻腔给药表现出比舌下静脉给药更好的防治作用。

另外,在药效学试验中本文设计的不同给药途径的给药浓度有所不同,主要原因是黄芩苷及其磷脂复合物溶解度较低,配制的浓度较高时,药液呈较为均匀的浑浊状态,可以鼻腔给药(鼻腔给药的体积有一定限度,需要配制较高浓度),但是,浑浊状态的药液又不太适合静脉给药,因此,在鼻腔给药浓度的基础上稀释了 10 倍,但是给药体积也为鼻腔给药的 10 倍,保证了给药量的一致性。但是因为给药浓度的不同,是否会导致药理效应的差异,还需进一步深入研究才能阐明。

[参考文献]

- [1] 张喜平,田华,程琪辉.黄芩苷的药理作用研究现状[J].中国药理学通报,2003,19(11):1212.
- [2] 吴建梅.黄芩苷磷脂复合物理化性质的研究[J].中

国药学杂志,2001,36(3):173.

- [3] 许润春,林彦君,吴品江,等.黄芩苷磷脂复合物理化性质研究[J].中成药,2008,30(6):932.
- [4] 何秋,刘美洁,朴英善,等.线栓法制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型的研究[J].中国医科大学学报,1998(4):343.
- [5] 张成英,赵旭东.栓线法制作大鼠局灶性脑缺血模型插线部位的选择[J].四川解剖学杂志,2004(2):110.
- [6] 毛世瑞,史哲,毕殿洲.安乃近溶液鼻黏膜吸收的研究[J].中国药学杂志,1997,32(2):87.
- [7] 赵玉男,石钺,邢东明,等.YL2000 中黄芩苷在正常大鼠体内的药物动力学研究[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(9):59.
- [8] 吴建梅,陈大为,张汝华,等.天然活性成分磷脂复合物药理学研究概述[J].中国药学杂志,1998,33(1):9.
- [9] 郑爱萍,李春平,郝睿.鼻腔给药靶向与中枢神经系统的研究进展[J].中国药事,2005,19(4):2.
- [10] 任丽.缺血性脑水肿的病理生理研究进展[J].国外医学·神经病学神经外科学分册,2003,30(5):23.

[责任编辑 聂淑琴]

(上接第 131 页)

[参考文献]

- [1] 李连成.湿阻的流行病学调查[J].中医杂志,1992,(6):44.
- [2] 庞军,宏亮,杨扬,等.亚健康状态中医证型相关文献统计分析[J].中医临床康复,2006,10(27):105.
- [3] 黄秀深,沈涛,刘伟,等.平胃散对湿困脾胃证模型大鼠部分免疫功能的影响[J].中医杂志,2007,48(8):730.
- [4] 黎介寿.加强对肠屏障功能障碍的研究[J].中国临床营养杂志,2003,11(4):243.
- [5] 陈强谱,欧琨.肠道屏障功能障碍的监测[J].消化病诊断和治疗,2002,2(2):59.

- [6] Murray M J, Gonze M D, Nowak L R, et al. Serum D(-) 2lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia[J]. Am J Surg, 1994, 167(6):575.
- [7] Lok G D. Plasma postheparin diamine oxidase[J]. J Clin Invest, 1983, 71:1308.
- [8] Domeneghini C, Di Giancamillo A, Bosi G, et al. Can nutraceuticals affect the structure of intestinal mucosa? Qualitative and quantitative microanatomy in L-glutamine diet-supplemented weaning piglets[J]. Vet Res Commun, 2006, 30(3):331.
- [9] 王兴鹏.肠道屏障功能障碍[M].上海:第二军医大学出版社,2006:447.

[责任编辑 聂淑琴]