文章编号:1000-5404(2014)17-1775-05

论著

骶神经电刺激对脊髓损伤后肠-肝轴的作用

白春宏[1],李双英[2],刘 浩[1],安 洪[3],王莎莉[4] (300162 天津,中国人民武装警察部队后勤学院附属医院:脊柱一科[1],脑科中心[2];400016 重庆,重庆医科大学:附属第一医院骨科[3],神经科学研究中心[4])

[摘要] **目的** 探讨骶3神经根电刺激对兔急性完全性脊髓损伤后肠-肝轴的作用。**方法** ①采用Fehlings脊髓损伤模型。②电生理研究:分别采用3个强度参数(6、8、10 V)和3个波宽(200、400、600 μs)进行刺激,记录、分析和寻找最适合参数。③肠-肝轴体系研究:新西兰成年白兔42只分为正常组(6只)、对照组(18只)和实验组(18只)。对照组和实验组又在截瘫后24、48、72 h无菌条件下取小肠、肝脏、肝门静脉血作为检验标本。肝脏进行细菌培养,门静脉血定量测定血清内毒素及ALT、AST和GGT;取小肠组织进行光镜、电镜观察并进行ZO-1免疫组化染色;HE染色观察肝脏形态。**结果** ①脊髓损伤后胃肠道生理均有变化,主要生理改变以单袋结肠和远端结肠的运动功能障碍较明显;骶神经电刺激能较好地恢复失神经肠道蠕动,促进排便。②经电刺激后,肠黏膜结构改善明显,肝脏细菌培养阳性率降低(12/18 *vs* 3/18, $P<0.01$);72 h肝门静脉血内毒素水平明显降低[(1.14±0.70)EU/L *vs* (0.07±0.05)EU/L, $P<0.05$];光镜观察肝脏结构改变明显减轻。24、48、72 h血液中ALT、AST和GGT数值均有统计学差异。经电刺激后,实验组各时间段ALT、AST和GGT数值虽然较正常组数值高,但较对照组明显降低($P<0.05$)。**结论** 骶3神经根电刺激能较好地恢复失神经肠道蠕动(主要单袋结肠、远端结肠),通过改善肠黏膜屏障功能减少细菌移位和内毒素血症,减轻肝脏损害,从而阻碍肠-肝轴恶性循环。

[关键词] 骶神经刺激;脊髓损伤;肠道屏障功能;肠-肝轴;兔
[中图法分类号] R454.1; R574.4; R651.2 [文献标志码] A

Effect of electrical stimulus on sacral nerve on the gut-liver axis in rabbit after acute spinal cord injury

Bai Chunhong[1], Li Shuangying[2], Liu Hao[1], An Hong[3], Wang Shali[4] ([1]First Department of Spine Surgery, [2]Brain Center, Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin, 300162; [3]Department of Orthopeadics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [4]Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objectives** To determine the effect of sacral nerve stimulation (SNS) on the gut-liver axis after spinal cord injury (SCI). **Methods** Intestinal dysfunction model was established in rabbits after SCI by Fehlings method. The strength of stimulus (6, 8 and 10 V) and frequency of (200, 400 and 600 μs) were applied respectively, then the response was recorded and analyzed. The experimental group (EG group, $n=18$) included paraplegic rabbits that received electrical stimulation of the S3 nerve root. The paraplegic control group (CG group, $n=18$) and the normal control group (NG group, $n=6$) did not receive electrical stimulation. Under aseptic conditions, tissue samples of the small intestine, portal vein blood, and liver were collected at 24, 48 and 72 h after SCI. The liver tissue was analyzed with bacterial cultures, blood sample was analyzed to measure endotoxin, and serum levels of ALT, AST, and GGT were detected. HE staining was used to study the morphology of liver tissue. Morphology, ultrastructure, and ZO-1 immunohistochemical assay of the small intestine was analyzed. **Results** After SCI, the main change specifically demonstrated on dyskinesia of single haustrum and distal colon. SNS preferably recovered the movement of denervation intestine and promoted the defecation. After stimulation, the pathologic changes of intestinal barrier was alleviated, and the positive rates of the all cases in the liver were remarkably different from those in the CG group (12/18 *vs* 3/18, $P<0.01$). Endotoxin levels in the EG at 72 h were significantly lower than the levels in the CG group (1.14±0.70 *vs* 0.07±0.05 EU/L, $P<0.01$) at the same sampling time. The injury of liver was correspondingly alleviated. The serum levels of ALT, AST, and GGT at 24, 48 and 72 h were significantly higher in the CG

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81101441)
[通信作者] 白春宏, E-mail:baich991@sohu.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140623.1554.001.html (2014-06-23)

and EG groups than in the NG group, but their levels at the 3 time points were reduced apparently in EG group than in the CG group ($P<0.05$). **Conclusion** Electrical stimulus to sacral nerve roots is able to restore the denervation intestinal movement (mainly single haustrum and distal colon). The intestinal barrier function is improved and then probably reduces endotoxemia and bacterial translocation from intestine, and thus alleviates the liver injury. Therefore, the vicious cycle of the gut-liver axis is held back.

[**Key words**] stimulus of sacral nerve; spinal cord injury; intestinal barrier function; gut-liver axis; rabbits

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81101441). Corresponding author: Bai Chunhong, E-mail: baich991@sohu.com

急性完全性脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)后消化系统功能障碍是极为棘手的问题。Liu 等[1]报道大鼠胸段脊髓损伤后由于肠道动力不足,肠道细菌过度生长而发生内毒素血症和肠道菌群移位(bacterial translocation,BT),同时肝脏、脾脏、肠系膜淋巴结均有不同程度的损害。当肠黏膜屏障受损,移位的细菌及毒素超出了肝脏的单核巨噬细胞系统的处理能力,导致免疫耐受被破坏,释放大量炎症介质,肝脏成为首要受害器官。1998 年,Marshall[2]提出了肠-肝轴概念,肠道菌群、肠黏膜屏障和肝脏功能之间紧密的生理病理关系形成了肠-肝轴体系。肠黏膜屏障破坏后,肠-肝轴相互损伤,造成恶性循环,进一步加重感染性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生和发展[3]。鉴于肠道微生物/菌群、肠黏膜屏障和肝脏在肠-肝轴中的特殊作用,要调节肠-肝轴,首先要调节肠道微生物/菌群、肠黏膜屏障,防治肠道细菌移位和内毒素血症。通过骶神经根电刺激(sacral nerve stimulation,SNS)促进肠动力,恢复肠蠕动[4],促进排便,能否改善肠黏膜屏障功能? SNS 能否减轻脊髓损伤后肠-肝轴体系损害呢? 目前还少见国内外相关报道,因此,本研究拟通过动物实验对其进行探索。

1 材料与方法

1.1 截瘫模型建立

新西兰白兔麻醉后置俯卧位,定位 T6 棘突,脱毛,消毒,手术暴露脊髓,用神经剥离器轻轻挑起后,采用 Fehlings 法[5],用 98 g 动脉瘤血管夹横行钳夹约 1 min,见双下肢抽搐停止,通过监测 SCI 前、后体感诱发电位和运动诱发电位证实脊髓已经横断。去除动脉瘤血管夹,冲洗伤口后缝合,无菌包扎。

1.2 电生理研究

新西兰成年白兔 12 只,体质量 2.0 ~ 2.5 kg(重庆医科大学动物中心提供),雌雄不拘。按随机数字表法分组:6 只正常家兔作为对照组进行记录,另 6 只家兔骶 3(S3)神经根植入电极,分别记录 SCI 后和电刺激后胃肠电变化。电极分别置于胃窦、回肠、空肠、盲肠、三袋结肠、单袋结肠和远端结肠的肌层中,缝合固定,连接仪器,记录生物电。电刺激采用长串、低频直流电脉冲,3 个强度参数(6、8、10 V)进行刺激,波频 15 Hz,波宽固定为 400 μs;然后固定刺激强度(6 V),分别采用 200、400、600 μs 进行刺激,记录后进行分析并寻找最适合家兔的刺激参数。信号的采集和分析均在成都仪器厂的 RM6420B 多导生理信号采集处理系统上进行。其他参数:刺激时间 10 s,间歇时间 20 s,每刺激 10 min 间隔 10 min,刺激周期为 2 h,每天 2 次(8:00 - 10:00、18:00 - 20:00)。

1.3 动物分组及标本采集

新西兰成年白兔 42 只随机分为正常组(6 只)、对照组(18 只)和实验组(18 只)。对照组(SCI 不做电刺激)和实验组(SCI 做电刺激)又分截瘫后 24、48、72 h 3 个亚组(每亚组 6 只)。无菌条件下取小肠、肝脏、肝门静脉血作为检验标本。肝脏采集后经肉汤培养基增菌后再接种于血琼脂培养基,经 24 h 培养后观察菌落形态,革兰染色后镜检,根据镜检结果分别接种于各鉴定系统。用无热源注射器抽取兔门静脉血适量,取掉针头贴壁注入 EP 管,静置 30 min,离心 5 min(3 500 r/min,4 ℃),取血清 0.1 mL,加入鲎试剂盒(广州安度斯生物有限公司产品)中的实验用水 0.9 mL,混匀后置 75 ℃水浴加热 10 min,冷至室温备用。利用鲎试剂盒定量测定血清内毒素。EDS-99 细菌内毒素测定系统测定方法为动态浊度法。日本日立公司生产的全自动生化仪(Hitachi7180)检测 ALT、AST 和 GGT。取小肠、肝脏,用 4% 多聚甲醛液固定,经梯度乙醇系列脱水,常规石蜡包埋,HE 染色,光学显微镜观察记录;采用 S-P 法进行 ZO-1 免疫组化染色(Anti-ZO-1 antibody, Santa Cruz 公司,美国)。取小肠组织常规处理后行电镜观察。

1.4 免疫组化图像分析

免疫组化图像分析:计算机图像处理系统由 CMOS(日本 Olympus 公司)及专用软件(Image-Pro Plus,美国 Media Cybernetics 公司)组成。依据阳性免疫反应的图像灰度选择合适的灰度分割阈值,实现双阈值分割,得到样品的灰度目标图像,以人机交互方式测定。每例测 5 个视野,由计算机计算出所测阳性反应物平均光密度。

1.5 肝脏形态学观察、病理学评分

肝组织病理学评分方法:肝脏组织 HE 染色后按 Camargo 等[6]报道的标准进行肝脏组织镜下病理学评分(0 分,无损伤;1 分,轻微损伤:局部细胞细胞质空泡形成,细胞核固缩;2 分,中等程度损伤:广泛细胞核固缩,细胞质嗜色性增加,细胞间界限消失;3 分,严重坏死:肝索断裂,出血,中性粒细胞浸润)。每张切片随机取 10 个高倍镜视野,每个视野病理评分为每项相加后的总分值,每张切片的组织病理评分为 10 个视野分值的平均数。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,进行 2 组数据间比较 t 检验;如数据不成正态分布则行秩和检验。不同率之间的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 脊髓损伤前、后和电刺激后胃肠电生理记录

以每 100 秒为记录单位进行 7 导同步电生理数据采集，数据参数分别为（最大峰值、最小峰值、平均峰值、放电次数、频率、周期、总放电面积）。进行秩和检验发现脊髓损伤后各导联生物电明显减少，以 6、7 导联最明显。

骶神经电刺激时，从 1 V 开始进行刺激，直到 6 V 开始出现肛门收缩和放松及 bellows 反应：足部的屈拇、屈趾肌和小腿三头肌收缩，出现下肢颤动。选择刺激强度分别为 6、8、10 V，频率 15 Hz，波宽 400 μs 进行刺激，胃肠电记录发现肠道各导生理参数都有明显的变化，胃肠道各点位放电增多、增强；并且 3 组强度之间差异无统计学意义。然后固定刺激强度 6 V，分别采用 200、400、600 μs 波宽进行刺激，发现 3 组刺激参数进行刺激后肠道各点位生理参数都有明显的变化，肠道放电增多、增强；3 组之间无明显差异，但波宽为 400 μs 进行刺激时改变最明显。在电刺激同时在单袋结肠上可记录到和电刺激相对应的电位变化。

2.2 细菌培养及鉴定

经菌培养发现培养菌种以大肠杆菌、肠粪球菌、大肠埃希菌、普通变形杆菌、阴沟杆菌等为主。对照组 18 例中 12 例标本均培养阳性，而实验组菌培养阳性为 3 例，差异有统计学意义（$P<0.01$）。

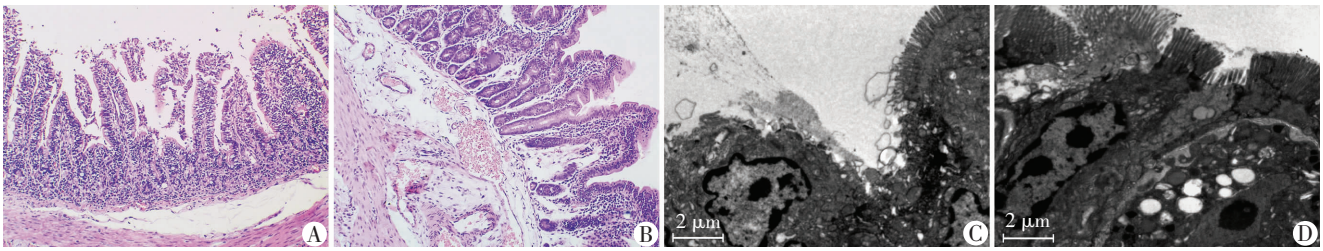
2.3 内毒素测定

正常组水平为（0.19 ± 0.16）EU/L，对照组 72 h 内毒素水平为（1.14 ± 0.70）EU/L，2 组差异有统计学意义（$P<0.05$），实验组 72 h 内毒素水平为（0.07 ± 0.05）EU/L，和正常对照组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），但与对照组比较差异有统计学意义（$P<0.05$），其他时间段对照组内毒素水平［24 h：（0.24 ± 0.25）EU/L，48 h：（0.73 ± 0.77）EU/L］较实验组［24 h：（0.11 ± 0.11）EU/L，48 h：（0.11 ± 0.12）EU/L］均有不同程度升高，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4 形态学观察

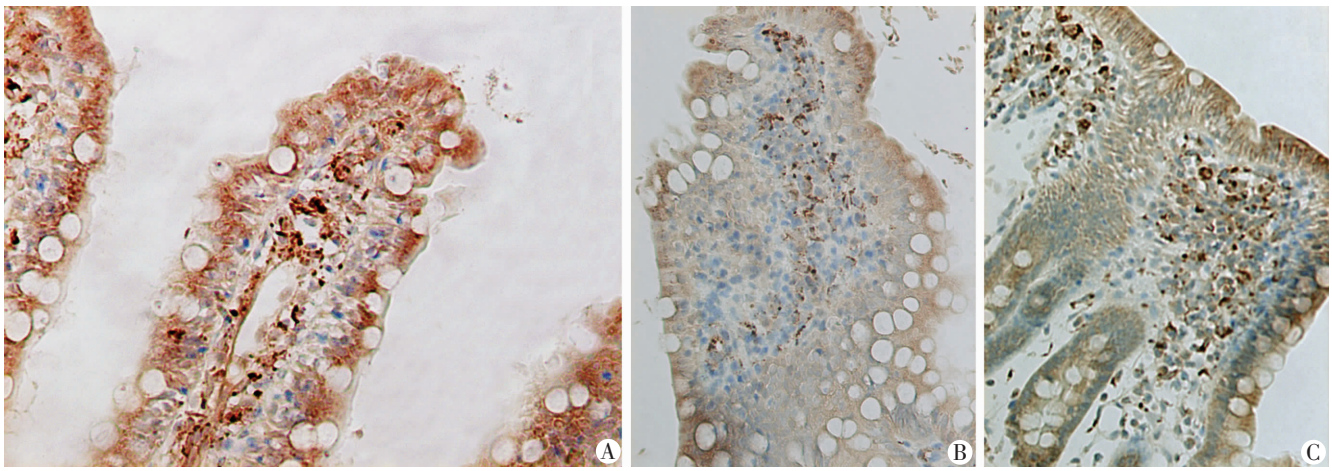
2.4.1 小肠病理观察　小肠 HE 观察（图 1A、B）：对照组早期黏膜下血管充血，炎性细胞浸润，细胞间隙增宽；后来发展为黏膜下水肿、淤血，大量炎性细胞浸润，肠绒毛破坏甚至崩解，上皮细胞坏死，大量渗出。实验组早期黏膜下血管轻微充血，少量炎性细胞浸润；进展为黏膜下血管轻度充血，少量渗出物，少量炎性细胞浸润，细胞排列尚整齐。小肠电镜观察（图 1C、D）：对照组早期黏膜上皮细胞轻度水肿，细胞间隙略增宽；细胞间隙逐渐增宽，直到黏膜上皮细胞水肿严重，部分细胞坏死，细胞间隙明显增宽微绒毛水肿、折断并脱落。实验组早期黏膜上皮细胞轻度水肿，细胞间隙无增宽；随着黏膜上皮细胞水肿加重，细胞间隙略增宽，微绒毛变疏松。

2.4.2 小肠黏膜 ZO-1 免疫组化　ZO-1 蛋白表达于肠黏膜上皮细胞内近细胞膜处，3 组均可见阳性表达，但表达程度有所差异。正常组 ZO-1 连续分布在小肠上皮细胞的边缘，绒毛顶端细胞质呈强表达的棕褐色信号，沿着绒毛周边部颜色逐渐变淡；而对照组肠绒毛结构改变，细胞间隙增宽，ZO-1 蛋白均存在分布不均，并且细胞质染色程度较正常对照组明显减低，经电刺激后较前好转，虽不如对照组明显，但分布趋于规则，染色加深（图 2）。平均光密度值：正常组为 268.1 ± 17.0，对照组为 101.5 ± 3.1，实验组为 139.6 ± 4.6，3 组间差异均有统计学意义（$P<0.01$）。



A：对照组小肠黏膜（HE ×200）；B：实验组小肠黏膜（HE ×200）；C：对照小肠黏膜电镜观察；D：实验组小肠黏膜电镜观察

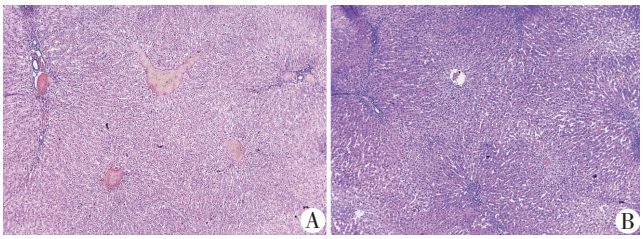
图 1　各组新西兰白兔 72 h 小肠病理观察



A：正常组；B：对照组 72 h；C：实验组 72 h

图 2　各组新西兰白兔小肠黏膜上皮 ZO-1 免疫组织化学染色观察　（S-P ×200）

2.4.3 肝脏形态观察及病理评分 肝脏形态学观察(图3):对照组早期汇管区淤血,后来中央静脉淤血,肝细胞水肿,严重时汇管区和中央静脉淤血,肝细胞严重水肿,点片状区域细胞坏死。实验组早期汇管区轻度淤血,发展为中央静脉轻度淤血,肝细胞轻度水肿。肝脏病理学评分:对照组24、48、72 h评分与实验组比较,差异均有统计学意义(1.40 ± 0.52 *vs* 0.80 ± 0.63, 1.80 ± 0.62 *vs* 1.20 ± 0.63, 2.50 ± 0.53 *vs* 1.50 ± 0.71; $P<0.05$, $P<0.01$)。



A:对照组;B:实验组

图3 HE染色观察对照组与实验组新西兰白兔肝脏形态学表现 (×100)

2.5 肝功能改变情况

对照组与正常组24、48、72 h血液中ALT、AST和GGT值差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。经电刺激后,实验组各时间段ALT、AST和GGT值虽然较正常组高,但较对照组明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),见表1。

表1 电刺激对各组新西兰白兔血液中ALT、AST、GGT的改善情况(U/L, $n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	ALT	AST	GGT
正常组	33.50 ± 3.54	96.00 ± 25.46	5.00 ± 1.41
对照组			
24 h	179.50 ± 13.44^{b}	663.50 ± 28.99^{b}	13.50 ± 0.71^{a}
48 h	212.00 ± 28.28^{a}	701.00 ± 7.07^{b}	18.00 ± 1.41^{a}
72 h	432.50 ± 53.03^{b}	742.00 ± 25.46^{b}	26.00 ± 1.41^{b}
实验组			
24 h	97.00 ± 12.73^{ac}	364.00 ± 62.23^{ac}	9.50 ± 0.71^{ac}
48 h	121.00 ± 8.49^{bc}	424.50 ± 10.61^{bd}	11.50 ± 0.71^{ac}
72 h	172.50 ± 30.41^{ad}	601.00 ± 9.90^{bc}	12.50 ± 0.71^{bd}

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与正常组比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与对照组比较

3 讨论

3.1 脊髓损伤后肠-肝轴变化

SCI患者消化道功能障碍逐渐被认为是影响脊髓损伤患者身心健康的一个重要因素。脊髓损伤患者80%有便秘、便失禁或大便梗阻等肠道功能障碍。大多数患者出现长期的腹胀、腹痛及发热等表现,有的甚至出现SIRS、脓毒血症、败血症、感染性休克等严重并发症。肠道的移动性复合运动减弱导致细菌过度生长。Liu等[1]报道大鼠胸段脊髓损伤后由于肠道动力不足,肠道细菌过度生长而发生内毒素血症和肠道菌群移位,同时肝脏等器官也相继损伤。人体各个脏器之间是有亲密联系并互相调整的[7-8]。根据肠-肝轴理论:肠道遭受打击后,一方面肠屏障功能受损,肠道内细菌和内毒素大量进入门静脉系统;另一方面,肝脏内的巨噬细胞(枯否细胞)等被这些内毒素激活,释放一系列炎性因子,各种细胞因子炎症介质之间相互作用和相互影响,构成了一个复杂的网络结构,从而进一步造成肠道黏膜及远隔器官损伤。肠道是全身炎症反应的"始动器官",肝脏是机体的主要"细胞因子产地和储库"。根据"肠道发病的中心器官学说"[9],要想打断肠-肝轴恶性循环,早期解决排便问题、恢复肠黏膜屏障功能尤为关键。

3.2 SNS促进肠蠕动

研究表明,S3对乙状结肠及直肠运动功能起着主要的支配作用,刺激S3可使乙状结肠、直肠-肛管压力上升最显著。骶神经(sacral nerve,S)对肛门外括约肌支配功能的影响为S3 > S4 > S2,左右侧均有效果。SNS以S3最为安全有效,所以,本研究采用S3进行刺激[10]。

肠道失去中枢神经控制时,随意性和反射性相关的复杂活动会受到不同程度的损害。移动性复合波(migrating motor complex, MMC)减弱,导致食糜推进减慢和小肠内细菌过度繁殖、生长。研究显示,SCI后胃排空、液体转运时间延迟,损伤平面越高,传输越慢[11-12]。本实验发现正常兔MMC明显且规律;SCI后,胃肠电变得明显减弱和不规律,MMC几乎消失。单袋结肠和远端结肠的所有参数差异具有统计学意义。

SCI后排便困难的主要发病机制为结肠失神经后传输运动减慢(尤其左侧结肠和乙状结肠)、直肠失去感觉、内外括约肌失协调性、盆底肌肉收缩减弱、腹内压降低等。实验证实SNS可以进行刺激并加快肠道排空[13-16],所以本实验采用低频脉冲(15 Hz,刺激10 s间隔20 s)进行实验,固定波宽400 μs,6、8、10 V小组之间差异无统计学意义。然后固定刺激强度6 V,波宽为200、400、600 μs时均具有一定的作用,虽然3组间无明显差异,但波宽为400 μs时对SCI电刺激后胃肠电各参数的改变均有明显作用;刺激效果最佳参数为强度6 V、波宽400 μs。SNS能部分恢复SCI后肠道活动。

3.3 SNS改善肠黏膜功能屏障并调节肠-肝轴

完整的胃肠屏障可防止肠道内微生物移位和内毒素吸收,主要包括蠕动、机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障。本实验通过形态学研究发现截瘫兔肠黏膜上皮机械屏障遭到破坏,从而导致肠道内微生物和内毒素入侵。经SNS后,肠黏膜的病理改变明显减轻,肝脏细菌培养阳性率和肝门静脉血内毒素水平也

均下降。ZO-1作为紧密连接重要组成部分[17],常被用来作为评价肠黏膜紧密连接屏障功能和通透性功能的指标。本研究发现对照组肠绒毛结构改变,细胞间隙增宽,ZO-1蛋白均存在分布不均,并且细胞质染色程度较正常组明显减低,经电刺激后较前好转,分布趋于规则,染色加深。由此证实SNS能较好地改善肠黏膜机械屏障。枯否细胞的功能状态取决于激活与耐受两方面刺激的最终结果:一方面,枯否细胞(Kupffer Cell,KC)是典型的单核-吞噬细胞,在肠源性细菌及其内毒素的刺激下被激活而介导炎症反应甚至局部免疫损害;另一方面,KC又处于肝脏特殊的微环境,其活性受到来自KC内部LPS信号传导系统以及KC附近多种细胞的交互调控[18]。肠-肝轴体系双向影响的高速通路[19],在细菌移位和内毒素血症减轻的基础上,肝脏作为第二道防线[20],损害也相应减轻,本实验从形态学及功能学方面也得到证实。肠-肝轴本身也是受中枢神经及自主神经系统支配调节的[21],脊髓损伤后,必然出现紊乱。所以,早期模拟肠道电生理,SNS促肠蠕动排出肠内容物,使大量的细菌和内毒素排出,同时保护了肠黏膜屏障功能,有效地防止细菌移位和阻止内毒素入侵血液循环,而减少肝脏的继发性损害。且部分调节肠-肝轴,防止进一步恶性循环。

总之,当肠黏膜屏障受损,移位的细菌及毒素超出了肝脏的单核巨噬细胞系统的处理能力,导致免疫耐受被破坏,释放大量炎症介质,由于解剖学特点,肝脏成为首要受害器官。依据肠-肝轴理论,通过SNS有效干预并建立一个良好的肠道环境,保护和稳定肠黏膜屏障,可以较好地调节肠-肝轴并预防SIRS和MODS的发生。

参考文献:

[1] Liu J, An H, Jiang D, *et al*. Study of bacterial translocation from gut after paraplegia caused by spinal cord injury in rats[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2004, 29(2): 164-169.

[2] Marshall J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76(5): 479-484.

[3] Towfigh S, Heisler T, Rigberg D A, *et al*. Intestinal ischemia and the gut-liver axis: an *in vitro* model[J]. J Surg Res, 2000, 88(2): 160-164.

[4] Jarrett M E, Mowatt G, Glazener C M, *et al*. Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation[J]. Br J Surg, 2004, 91(12): 1559-1569.

[5] Fehlings M G, Tator C H. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 1995, 132(2): 220-228.

[6] Camargo C A Jr, Madden J F, Gao W, *et al*. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent[J]. Hepatology, 1997, 26(6): 1513-1520.

[7] Ito M, Adachi-Akahane S. Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart[J]. J Pharmacol Sci, 2013, 123(4): 312-317.

[8] Mithieux G. Influence of diabetes surgery on a gut-brain-liver axis regulating food intake and internal glucose production[J]. Nutr Hosp, 2013, 28(Suppl 2): 109-114.

[9] Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(1): 27-31.

[10] Schurch B, Rodic B, Jeanmonod D. Posterior sacral rhizotomy and intradural anterior sacral root stimulation for treatment of the spastic bladder in spinal cord injured patients[J]. J Urol, 1997, 157(2): 610-614.

[11] Gondim F A, Rodrigues C L, da-Graca J R, *et al*. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid after thoracic spinal cord transection in awake rats[J]. Auton Neurosci, 2001, 87(1): 52-58.

[12] Valles M, Vidal J, Clave P, *et al*. Bowel dysfunction in patients with motor complete spinal cord injury: clinical, neurological, and pathophysiological associations[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(10): 2290-2299.

[13] Kenefick N J, Vaizey C J, Cohen C R, *et al*. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation[J]. Br J Surg, 2002, 89(12): 1570-1571.

[14] Dinning P G, Fuentealba S E, Kennedy M L, *et al*. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation[J]. Colorectal Dis, 2007, 9(2): 123-132.

[15] Bampton P A, Dinning P G, Kennedy M L, *et al*. Spatial and temporal organization of pressure patterns throughout the unprepared colon during spontaneous defecation[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(4): 1027-1035.

[16] Gondim F A, Rodrigues C L, Lopes A C Jr, *et al*. Effect of preinjury large bowel emptying on the inhibition of upper gastrointestinal motility after spinal cord injury in rats[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(9): 1713-1718.

[17] Ikenouchi J, Umeda K, Tsukita S, *et al*. Requirement of ZO-1 for the formation of belt-like adherens junctions during epithelial cell polarization[J]. J Cell Biol, 2007, 176(6): 779-786.

[18] 胡玉川, 徐峰, 徐发良, 等. Kupffer细胞在内毒素诱导肝损伤发病机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(24): 2751-2755.

[19] Mehal W Z. The gut-liver axis: a busy two-way street[J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1647-1649.

[20] Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ[J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1): S54-S62.

[21] Visschers R G, Luyer MD, Schaap F G, *et al*. The gut-liver axis[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 16(5): 576-581.

(**收稿**:2014-02-18;**修回**:2014-03-08)

(编辑 龙 亮)