

右美托咪啉预处理对大鼠自体原位肝移植术后肠道损伤的影响

王宜衡¹, 蔡 珺^{1*}, 余小芳¹, 夏 华², 池信锦¹

(1. 中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630, 2. 泸州医学院附属医院麻醉科, 四川 泸州 646000)

摘要:【目的】建立大鼠自体原位肝移植模型,探讨右美托咪啉(Dex)及其拮抗剂阿替美唑(Atip)预处理对大鼠自体原位肝移植术后肠道结构与功能改变的影响。【方法】48 只成年 SD 大鼠,随机分为假手术组(S 组)、模型组(M 组)、低剂量 Dex 预处理组(D1 组),高剂量 Dex 预处理组(D2 组),低剂量 Atip+低剂量 Dex 预处理组(A1 组),高剂量 Atip+高剂量 Dex 预处理组(A2 组)。术后 8 h 留取末端回肠与动脉血,观察肠黏膜病理改变并行 Chiu's 评分,ELISA 法检测血清内毒素(LPS)水平与二胺氧化酶(DAO)活性,分光光度法测定肠道 MDA 含量与 SOD 活力,Western blotting 法检测肠上皮紧密连接 Occludin 与 ZO-1 蛋白的表达。【结果】M 组肠道病理损伤严重,LPS 与 MDA 水平升高,紧密连接破坏;Dex 预处理后,D2 组较 D1 组肠道保护效应明显,LPS 与 MDA 水平降低,SOD 活力增强;相反,Atip+Dex 预处理后,Dex 肠道保护效应显著减弱。【结论】Dex 预处理呈剂量依赖性地减轻大鼠自体原位肝移植术后的肠道损伤,可能与其抗炎、抗氧化作用密切相关。

关键词:右美托咪啉;肝移植;肠道损伤;肠黏膜屏障

中图分类号:R617 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2013)06-0845-06

Effects of Dexmedetomidine Preconditioning on Gut Injury after Orthotopic Autologous Liver Transplantation in Rats

WANG Yi-heng¹, CAI Jun^{1*}, YU Xiao-fang¹, XIA Hua², CHI Xin-jin¹

(1.Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2.Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical School, Luzhou 646000, China)

Abstract: 【Objective】 To establish a rat model of orthotopic autologous liver transplantation (OALT), and to investigate the effects of dexmedetomidine (Dex) and atipamezole (Atip) preconditioning on the changes of intestinal structure and function after OALT in rats. 【Methods】 Forty-eight adult Sprague-Dawley rats were randomly assigned into Sham group (group S), Model group (group M), low dosage Dex group (group D1), high dosage Dex group (group D2), low dosage Atip+ low dosage Dex group (group A1), high dosage Atip+ high dosage Dex group (group A2). Rats were sacrificed 8 h after the operation, and terminal ileum was harvested as to evaluate the intestinal mucosa histopathology. The level of serum lipopolysaccharide (LPS) and diamineoxidase (DAO) was tested by ELISA. Spectrophotometry assay for MDA and SOD, as well as Western-blotting for Occludin and ZO-1 expression on intestinal epithelium, was performed. 【Results】 The intestinal mucosa injury, and high level of LPS and MDA were clearly observed in group M. With Dex pretreatment, the gut injury was obviously attenuated, and Dex exerted anti-inflammatory and anti-oxidant effect, particularly in D2 group. Meanwhile, with Atip+Dex pretreatment, the beneficial effect of Dex was completely reversed. 【Conclusion】 Dex provided dose-dependent gut-protection for intestinal injury after OALT in rats. The anti-inflammatory and anti-oxidant effect of Dex, may majorly contributed to its gut-protective effect.

Key words: dexmedetomidine; liver transplantation; gut injury; intestinal mucosal barrier

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(6): 845-850]

肝移植术后肠道损伤与肠源性感染,一直是肝移植术后综合治疗中最为棘手的问题。在肝移

植术后早期死亡病例中,感染约占 64%,且大多数感染发病与肠黏膜屏障的损害有关^[1-2]。肝移植无

收稿日期:2013-07-03

基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801125)

作者简介:王宜衡,硕士,住院医师;*通信作者:蔡珺,副主任医师,E-mail: biomedcaijun@hotmail.com

肝期门静脉的阻断,导致胃肠道局部淤血、缺氧,肠黏膜屏障功能由此受到削弱或损害,致使肠道内大量细菌、内毒素经门静脉和淋巴系统侵入人体循环,继之激发细胞因子和炎性介质的连锁反应,最终引起肠源性的全身感染和多脏器损伤^[3]。然而迄今为止,针对肝移植期间肠道损伤、肠源性感染与脏器损伤,尚缺乏有效的防治方法,且往往发现时疾病已快速进展,严重影响着肝移植手术的成功与患者的康复预后。右美托咪啉(Dexmedetomidine, Dex),是一种新型高选择性 α_2 肾上腺能受体激动剂,目前广泛应用于临床麻醉和ICU的镇静、镇痛。研究发现,Dex尚具有潜在的多器官保护效应(涉及心、脑、肾与小肠等)^[4-7]。那么作为肝移植围术期常用麻醉药,Dex的应用特别是在手术开始前麻醉诱导期的预先使用是否会对肝移植术后肠道病变产生一定的保护作用?基于这一假说,本研究建立了模拟肝移植手术的大鼠自体原位肝移植模型,并借此探讨Dex预处理对术后肠道结构和功能的影响,以期为肝移植围术期肠道保护和肠源性疾病的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

α_2 受体激动剂右美托咪啉(芬兰 Orion 公司); α_2 受体拮抗剂阿替美唑(Atipamezole, Atip)(美国 Affix Scientific 公司);二胺氧化酶(DAO)ELISA 试剂盒、内毒素(LPS)ELISA 试剂盒(武汉优尔生生物科技公司);丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)分光光度法试剂盒与BCA蛋白定量试剂盒(南京凯基生物科技公司);Occludin 抗体、ZO-1 抗体和 anti- β -actin(美国 Santa Cruz 公司);全自动酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验动物与分组

健康清洁级雄性大鼠 48 只,体质量 220 ~ 280 g,购自广东省实验动物中心。采用随机数字表法,随机分为 6 组($n = 8$ 每组):假手术组(S 组)、自体原位肝移植模型组(M 组)、低剂量 Dex 预处理(D1 组)、高剂量 Dex 预处理组(D2)、低剂量 Atipamezole + 低剂量 Dex 组(Atip1+Dex1, A1 组)、高剂量 Atipamezole + 高剂量 Dex 组(Atip2+Dex2, A2 组)。S 组在麻醉后只进行开腹和组织血管的分

离,不进行肝周血管的阻断与灌注。其余各组均行大鼠自体原位肝移植手术。D1 与 D2 组分别于术前 30 min 腹腔注射 Dex 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 Dex 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。A1 组与 A2 组则各在 D1 组和 D2 组的基础上,分别于术前 35 min 腹腔注射 Atip 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 Atip 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Dex 溶液的配制方法:用生理盐水溶解 Dex 后,逐步稀释配制成浓度为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液。Atip 溶液的配制方法:将 Atip 药液用生理盐水溶解并稀释配制成浓度为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液。

1.3 大鼠原位自体肝移植模型的制备

大鼠常规禁食 12 h,不禁饮。吸入乙醚,麻醉起效后将大鼠固定在保温的手术板上。正中切口入腹后,逆时针方向游离肝脏,先切断左三角韧带,结扎、切断左膈静脉,向左翻转肝脏,用湿纱布保护肝脏。先后解剖肝上、肝下下腔静脉。暴露第一肝门,剪开肝十二指肠韧带,从肠系膜下静脉和脾静脉汇合处向上游离门静脉至肝门部,并将门静脉壁鞘膜分离干净。因肝动脉和胆管关系紧密,将两者一同游离。在进行阻断前,经尾静脉注射肝素生理盐水(25 U/mL) 1 mL,然后在肝动脉、肠系膜上静脉和脾静脉汇合处上血管夹,用 4 号针头刺入门静脉,推注肝素盐水(25 U/mL) 3 mL,将肝内残存血液驱入人体循环,固定针头。开始冷灌注前,分别在肝上下腔静脉和肝下下腔静脉上血管夹,并在肝下下腔静脉血管夹稍上方静脉壁剪开约 1 mm 作灌注液流出道。以 2.0 mL/min 的速度经门静脉穿刺处缓慢持续灌注 0~4 $^{\circ}\text{C}$ 肝素醋酸林格液(12.5 U/mL) 20 mL,灌注的同时用冰生理盐水浇注肝脏表面以降温和,当肝脏全部变为土黄色表示灌注成功。灌注完毕后拔出穿刺针,修补静脉穿刺点及肝下下腔静脉流出道。检查确认修补成功后,分别松开各处微血管夹,结束无肝期(约 20 min)。最后用温热生理盐水浇注肝脏快速复温。仔细止血后,腹腔内喷洒庆大霉素生理盐水(800 U/mL) 3 mL,连续全层缝合腹壁切口。用台灯照射至大鼠苏醒,自由饮水。

1.4 标本收集

手术后 8 h,将大鼠麻醉,打开腹腔,经腹主动脉抽取血液,离心后取上清液待测。截取部分末端回肠组织(因位置固定,取材方便),冰盐水(-4 $^{\circ}\text{C}$)冲洗干净后,一部分放入灌注 40 g/L 多聚甲醛溶液的标本管中,用于组织病理学评估。其余小肠组

织迅速放入液氮中保存,实验结束后转入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存,用于后续检测。

1.5 HE 染色

将甲醛固定的回肠末段肠管,经过取材、脱水、石蜡包埋切片、伊红美蓝(HE)染色后,于200倍光镜下观察肠黏膜病理形态的变化。肠黏膜的病理评分采取 Chiu's 标准^[8]:0分,正常小肠黏膜和绒毛;1分,绒毛顶端上皮间下间隙(Gruenhagen's 间隙)增宽,通常伴毛细血管充血与空泡形成;2分,绒毛顶端上皮间下间隙进一步扩大,绒毛尖端上皮抬高与固有层中度分离;空泡越来越多;3分,绒毛上皮成块脱落,仅见少数绒毛尖端裸露;4分,上皮完全脱落,仅有固有层;5分,固有层溶解崩裂,伴有出血与溃疡。所有评分由同一名病理科医生在单盲下完成。

1.6 肠黏膜内 MDA 含量与 SOD 活力的测定

肠黏膜总 SOD 活力采取黄嘌呤氧化酶法,MDA 浓度采用硫代巴比妥酸法检测。于分光光度计下比色读数,按公式计算得出结果。

1.7 血清 LPS 水平与 DAO 活性的测定

均采用双抗体夹心 ELISA 法检测。严格按照武汉优尔生公司制定的 ELISA 试剂盒操作说明书进行。将加样后的 96 孔板放入酶标仪振荡后,于 450 nm 波长下读取各孔的吸光值(A),并计算待测物质的含量。

1.8 肠上皮细胞紧密连接 Occludin 与 ZO-1 蛋白表达的测定

准确称取肠组织 0.01 g,加 9 倍生理盐水制成 10%的肠组织匀浆,2500 r/min, $r = 8\text{ cm}$,离心 10 min,取上清,再用生理盐水稀释至最佳取样浓度,保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测。提取组织蛋白,并按照考马斯

亮蓝法进行蛋白定量。对蛋白质提取物进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电转移至用硝酸纤维素膜。5%脱脂牛奶封闭过夜。分别加入兔稀释度 1:1 000 的待测一抗(Santa Cruz)和稀释度为 1:1 000 的 β -actin 一抗(Santa Cruz),再加稀释度为 1:2 000 的相应二抗(Santa Cruz)。定影后观察各组的凝胶成像结果。以 β -actin 为内参,用 Gel-Pro Analyzer 分析软件将图片上每个特异条带灰度值数字化并计算相对灰度值。以 $A_{\text{目的蛋白}}/A_{\text{内参照}}$ 之比表示待测蛋白的相对含量。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD法)。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 Dex 对末端回肠黏膜病理的影响

于 200 倍光镜下,可见 S 组肠黏膜结构基本正常, M 组肠黏膜上皮与固有层分离,部分上皮脱落, Chiu's 评分接近 4 分;用 Dex 预处理后,相比 M 组肠黏膜损伤明显减轻, Chiu's 分值减少,且高剂量 DEX 的(D2 组)较低剂量 Dex 组(D1 组)肠道损伤更轻($P < 0.01$);Atip+Dex 组与单独的 DEX 组(即 A1 组与 D1 组, A2 组与 D2 组)比较,肠道损伤明显加重($P < 0.01$;图 1,表 1)。

2.2 Dex 对肠黏膜内 MDA 含量与 SOD 活力的影响

M 组与 S 组比较,MDA 含量显著升高,SOD

表 1 各组大鼠肠道 MDA 含量,SOD 活性及 Chiu's 评分

Table 1 Changes of intestinal MDA concentration, SOD activity, and Chiu's score in various groups			($\bar{x} \pm s, n = 8$)
	MDA/(nmol/g)	SOD/(10^3 U/g)	Chiu's score
S	36.43 \pm 4.62	197.6 \pm 21.0	0.82 \pm 0.15
M	199.8 \pm 20.4 ¹⁾	84.0 \pm 10.8 ¹⁾	3.46 \pm 0.34 ¹⁾
D1	138.4 \pm 14.3 ²⁾	133.3 \pm 17.6 ²⁾	2.66 \pm 0.24 ²⁾
D2	75.5 \pm 8.6 ²⁾	238.9 \pm 26.0 ²⁾	1.57 \pm 0.45 ²⁾
A1	158.4 \pm 16.4 ³⁾	153.8 \pm 18.8 ³⁾	3.25 \pm 0.35 ⁴⁾
A2	204.3 \pm 22.3 ⁵⁾	112.6 \pm 13.8 ⁵⁾	3.36 \pm 0.32 ⁵⁾

1) $P < 0.01$, vs group S; 2) $P < 0.01$, vs group M; 3) $P < 0.05$, vs group D1; 4) $P < 0.01$, vs group D1; 5) $P < 0.01$, vs group D2.

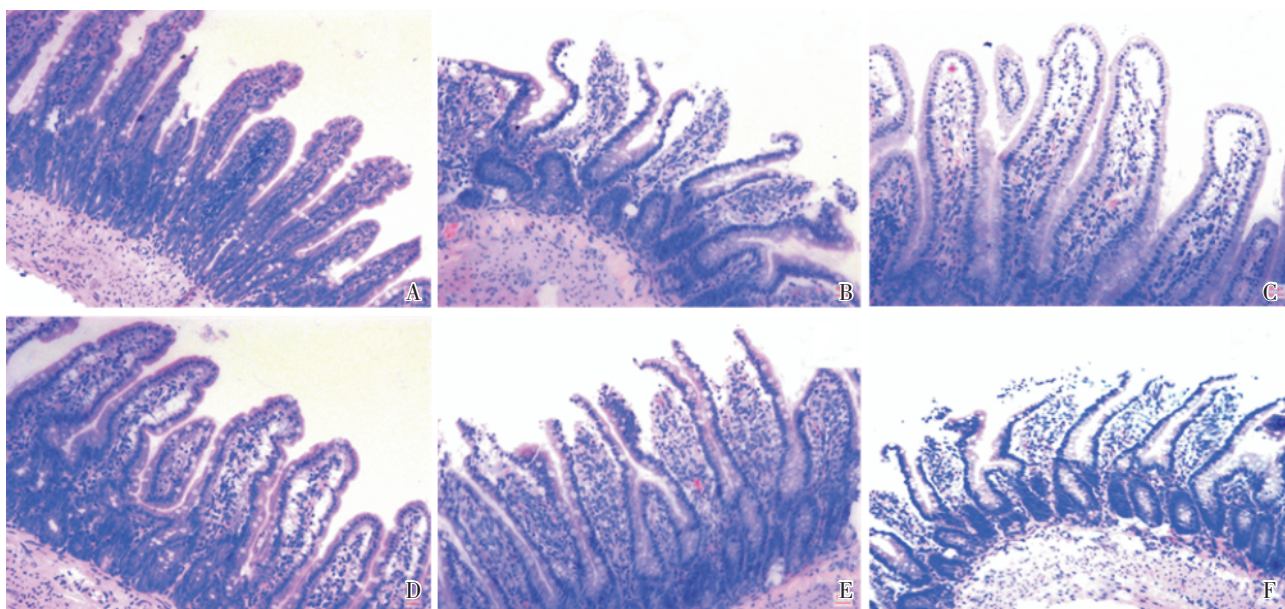


图 1 右美托咪啶预处理对末端回肠病理评分的影响

Fig.1 The effect of dexmedetomidine preconditioning on intestinal histology in different groups

(A) S; (B) M; (C) D1; (D)D2; (E) A1; (F) A2. HE staining, $\times 200$

活力降低($P < 0.01$);与 M 组比较,D2 组较 D1 组 MDA 下降明显,SOD 活力最高($P < 0.01$);预先使用拮抗剂 Atip 后,MDA 水平又升高,SOD 活力下降($P < 0.05$ 或 0.01 ;表 1)。

2.3 Dex 对血清 DAO 活性与 LPS 水平的影响

与 S 组比较,M 组血清 DAO 活性和 LPS 水平升高($P < 0.01$);Dex 预处理后两者水平降低($P < 0.05$ 或 0.01);Atip+Dex 预处理后,两者又恢复高值($P < 0.01$;图 2)。

2.4 Dex 对肠黏膜上皮细胞紧密连接 Occludin 与 ZO-1 蛋白表达的影响

M 组与 S 组比较,紧密连接分子 Occludin 与 ZO-1 表达均下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),预示着肠上皮紧密连接结构的破坏;Dex 预处理后,相比 M 组紧密连接蛋白表达均上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 Atip+Dex 预处理后,两者表达量又有所下降($P < 0.01$;图 3)。

3 讨论

肠道不仅是人体消化、吸收的重要场所,同时还具有重要的屏障防御功能。生理情况下,肠黏膜屏障能够有效地阻止肠道内致病菌、毒素等侵入

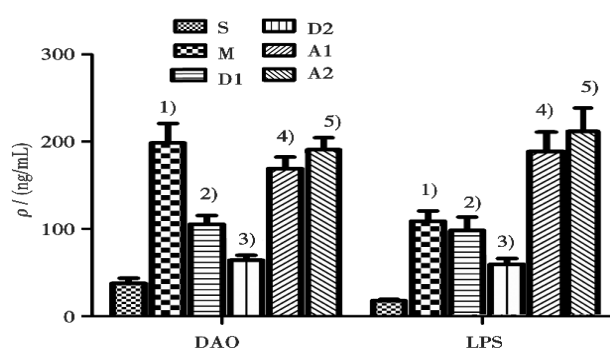


图 2 各组大鼠血清 DAO 活性与 LPS 水平的变化

Fig.2 Changes of serum DAO activity, and the LPS levels in different groups

1) $P < 0.01$, vs group S; 2) $P < 0.05$, vs group M; 3) $P < 0.01$, vs group M; 4) $P < 0.01$, vs group D1; 5) $P < 0.01$, vs group D2.

肠道以外的组织与器官,维持机体的健康状态。然而在感染、创伤等危重应激情况下,肠黏膜屏障衰竭的发生往往要早于其他脏器,故肠道又被称为创伤后 MODS 的“启动器”与“外科应激反应的中心器官”^[9-10]。肝移植手术期间,肝门阻断后可导致胃肠道局部的淤血缺氧,肠壁通透性增加,可促使肠道细菌和内毒素的移位,进而引发肠源性的全身感染和内毒素血症,甚至进展为 MODS^[2-3]。因

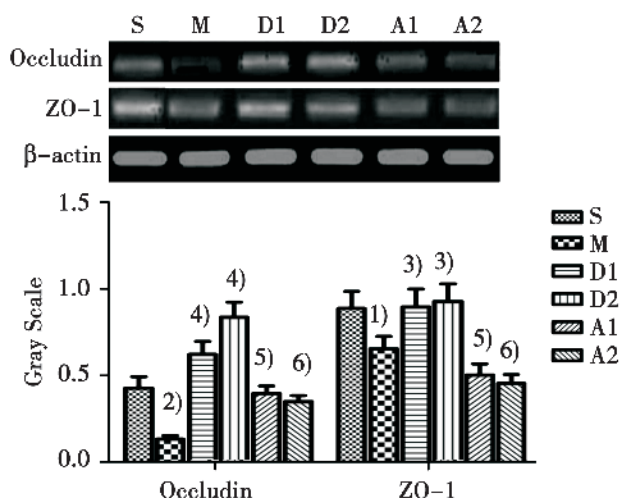


图 3 各组大鼠肠上皮细胞紧密连接 Occludin 蛋白与 ZO-1 蛋白表达量的变化

Fig.3 Representative Western blotting for the expression of occludin and ZO-1 on intestinal epithelium in different groups β -actin as internal reference

1) $P < 0.05$, vs group S; 2) $P < 0.01$, vs group S; 3) $P < 0.05$, vs group M; 4) $P < 0.01$, vs group M; 5) $P < 0.01$, vs group D1; 6) $P < 0.01$, vs group D2.

此, 维持肠道屏障结构和功能的正常对于改善肝移植患者预后具有重要意义。

正常情况下, 肠黏膜上皮与细胞间紧密连接 (tight junction, TJ) 共同构成肠道的机械屏障。TJ 能防止肠道细菌穿透肠壁而移位, 而 Occludin 蛋白与 ZO-1 蛋白又被认为是构成 TJ 的主要成分, 故两者表达量的降低能较好地反映肠道机械屏障的受损^[11]。二胺氧化酶(DAO), 是人和哺乳动物肠上皮内高度活性的结构酶, 肠黏膜上皮损伤时可释放入血, 故血浆 DAO 活性亦能较准确地预测肠黏膜屏障的损伤情况^[12]。而脂多糖(LPS, 内毒素的主要成分), 则主要来自肠道 G- 菌的裂解释放, 与肠屏障破坏时细菌移位和毒素入血密切相关。本研究显示, 模型组紧密连接蛋白表达较 Sham 组明显减少, 预示肠上皮细胞间 TJ 的破坏, 这也可能是造成血清 DAO 与 LPS 水平升高的原因之一。分析造成本模型大鼠术后肠道损伤的原因, 可能涉及多方面^[13-15]: ①门脉回流受阻直接导致肠道淤血性损伤。当肠道急性淤血时, 毛细血管静水压升高与局部的淤血缺氧, 使得毛细血管通透性增加, 疏松的肠道组织间隙更容易形成淤血性水肿与淤血性出血, 血栓的形成和出血使肠道

微循环障碍进一步加重; ②当肝门阻断一定时间, 肠毛细血管压力升高至一定程度, 肠系膜动脉供血将中断, 肠粘膜缺血、缺氧进一步加重; ③肝缺血再灌注时毒性物质(内毒素、TNF- α 、IL-1 β 等)可经血液流经肠道(尤其是内毒素的肝肠循环), 可造成肠道的间接损伤; ④下腔静脉阻断引起的回心血量骤减, 为保证心脑等重要脏器的灌注, 通过神经内分泌系统代偿后, 胃肠道等内脏血流最先减少; ⑤可能与局部氧化损伤有关。本研究和前期研究均证实, 术后 8 h 大鼠肠黏膜损伤伴随着肠道氧化应激的增强^[15]。

新型 α_2 肾上腺受体激动剂右美托咪啉 (Dexmedetomidine, Dex), 具有选择性高、无明显呼吸抑制、可唤醒的镇静镇痛、稳定血流动力学、减轻麻醉药物用量与抑制交感应激等。研究证实 Dex 尚具有潜在的多器官(如心、脑、肾、肺和肠等)保护效应, 并日益成为学界关注和研究的焦点。然而目前就 Dex 的肠道保护而言, 研究报道为数有限, 且大多集中在其抗交感、抑制细胞凋亡、抗炎与抗氧化应激方面。Zhang 等^[6]证实 Dex 对肠缺血再灌注后大鼠肠道损伤具有保护作用, 发现: ①Dex 预处理显示的保护作用较后处理明显; ②高剂量的 Dex 较之低剂量保护作用明显; ③Dex 肠保护作用可能与 α_2 受体激动后, 抑制炎症反应和肠上皮细胞凋亡有关。Kemal 等^[7]发现 Dex 能够减轻兔肠缺血再灌注所致肠损伤和肾损伤, 研究表明: ①Dex 处理组较缺血组, 血清 TNF- α , IL-6 水平明显降低, 同时肠道与肾脏局部氧化应激水平减弱; ②可能与 Dex 作用于突触前膜的 α_2 受体后, 抑制去甲肾上腺素的释放有关。交感神经张力的降低, 可间接地扩张肠系膜血管与肾血管。

本研究结果显示, Dex 预处理组肠道损伤明显减轻, 而血清 LPS 水平降低, 表明 Dex 肠保护作用可能与减轻内毒素介导的炎症反应有关; 肠道 MDA 含量减少而 SOD 活力增强, 预示着 Dex 肠保护作用可能与肠道局部氧化应激水平的减弱及抗氧化能力的增强有关。同时, 通过不同剂量的 Dex 预处理效应的对比, 我们发现高剂量 Dex 体现出更强的肠道保护作用, 与 Dex 的干预剂量呈正相关。相反地, 在使用 Dex 前预先给予 α_2 肾上腺受体拮抗剂 Atip, Dex 肠道保护效应被逆转, 表明 Dex 肠道保护作用与激动 α_2 肾上腺受体有关,

而至于肠道 α_2 肾上腺能受体受体的分布、Dex 作用的主要受体亚型及后续转导通路等问题均亟待进一步阐明。

总之, Dex 预处理能够明显地减轻大鼠自体原位肝移植术后的肠道损伤, 且此种效应呈剂量依赖性。Dex 的抗炎、抗氧化作用可能在其肠道保护作用起着重要的作用, 然而 Dex 作用的具体环节与信号转导通路仍有待深入研究。

参考文献:

- [1] Brown KA, Moonka D. Liver transplantation[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2004, 20(3): 264-269.
- [2] Cao DQ, Chen YP, Li YG, et al. Treatment with total hepatic vascular exclusion and reperfusion for the intestinal barrier in rats[J]. *Cent South Univ; Med Sci*, 2005, 30(4): 433-436.
- [3] Liu DL, Jeppson B, Hakansson CH, et al. Multiple system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(4): 442-447.
- [4] Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improve neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the α_2 -Adrenogic antagonist atipamezole[J]. *Anesthesiology*, 1991, 75(4): 328-332.
- [5] Gu J, Sun P, Zhao H, Watts HR, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R153.
- [6] Zhang XY, Liu ZM, Wen SH, et al. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 1035-1046.
- [7] Kiliç K, Hanci V, Selek S, et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 223-232.
- [8] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478-483.
- [9] Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC. Multiple-organ-failure syndrome, the gastrointestinal tract: the "motor" of MOF[J]. *Arch Surg*, 1986, 121(2): 196-208.
- [10] Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer S, et al. The gut: a central organ after surgical stress [J]. *Surgery*, 1988, 104(5): 917-923.
- [11] 韦志坤, 程爱国. 肠黏膜细胞的紧密连接与肠壁通透性的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(4): 394-399.
Wei ZK, Cheng AG. Advances in research of intestinal epithelial tight junctions and intestinal permeability [J]. *World J Digestol*, 2011, 19(4): 394-399.
- [12] 黎君友, 孙世荣, 薛立波, 等. 烧伤后二胺氧化酶活性变化[J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1997, 13(4): 40-42.
Li JY, Sun SR, Xue LB, et al. Sequential changes in diamine oxidase activity after burn[J]. *Chin J Plast Surg Burns*, 1997, 13(4): 40-42.
- [13] 周京安, 李宁. 肠道耐受淤血-再灌注损伤的安全时限观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(3): 339-344.
Zhou JA, Li N. Tolerance of congestion-reperfusion injury to intestine[J]. *J Clin Exp Pathol*, 2010, 26(3): 339-344.
- [14] Yano K, Hata Y, Matsuka K, et al. Time limits for intestinal ischemia and congestion: an experimental study in rats. *Ann Plast Surg*. 1994 Mar; 32(3): 310-4.
- [15] 葛緬, 池信锦, 刘德昭, 等. 大鼠自体原位肝移植模型中肠道羟自由基、丙二醛和总抗氧化能力的变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(4): 723-726.
Ge M, Chi XJ, Liu DZ, et al. Changes of hydroxyl radical, malondialdehyde and total antioxidant capacity in intestines after orthotopic liver autotransplantation in rats[J]. *Chin J pathophysiol*, 2012, 28(4): 723-726.

(编辑 徐杰)