

·综述·

肠缺血再灌注损伤的病理机制研究进展

张 臣 综述 连树华 柳 宏 审校

肠缺血再灌注 (ischemia-Reperfusion, I/R) 损伤是急性肠梗阻、创伤、休克、肠套叠、急性肠系膜动脉栓塞等常见疾病重要的病理生理过程,其病理机制复杂,包括炎症、凋亡、坏死等。在缺血时,细胞代谢障碍及组织结构发生损害。但是重新恢复血液灌注时,会加重缺血的组织细胞损伤。根据缺血再灌注损伤的相关机制,诸多实验已经进行有效肠 I/R 损伤的治疗,减轻肠道损伤^[1,2]。缺血再灌注引发局部及全身多系统发生重要病理生理改变,主要由于细胞毒素物质的释放、中性粒细胞和内皮细胞的相互作用以及肠道细菌移位。在这过程中释放物质包括氧自由基、一氧化氮、转录因子、细胞因子等,从而产生细胞凋亡及其他器官的功能衰竭及形态改变^[3]。

一、肠缺血的发生及再灌注后组织功能变化

肠缺血一般是由栓子或血栓阻塞血管所致,但更多是非阻塞过程发生,例如心脏功能不全、药物的应用(α 受体激动剂及洋地黄类)导致肠血流量降低。较多阻塞的动脉为腹腔干、肠系膜上动脉及肠系膜下动脉。肠系膜静脉的阻塞虽不常发生,但其影响要比动脉阻塞更为严重^[4]。大鼠实验证明肠系膜上静脉阻塞引起能量代谢降低的程度要比动脉阻塞小。但动物的肠道因静脉阻塞引起出血及组织损伤是不可逆转的。在人类,肠系膜静脉栓塞会导致出血性梗死、急性肠系膜缺血以及不可逆转组织损伤^[5]。

动脉缺血使得氧供减少而导致有氧代谢阻断,组织发生变化。缺血程度决定了细胞内 ATP 减少的水平以及细胞稳定性的破坏程度。在缺血过程中,除了氧供减少外,细胞内线粒体氧化磷酸化的损伤,以及代谢产物增多,导致细胞损伤。由于这些损伤因素的作用,使得缺血组织细胞发生渐进性改变,最终发生坏死。但是,在细胞不可逆改变发生之前及时纠正组织缺血的继续发展,使有氧代谢

重新恢复,移除细胞内的毒素产物,可使得细胞逐渐恢复正常功能。由于缺血时间延长及缺血程度加重,当组织氧供再次恢复时,损伤将更加严重。I/R能够引起内皮细胞与其他细胞之间的复杂反应,导致微血管的损伤,以及细胞坏死或凋亡。脏器动脉的阻塞缺血和再灌注将促使循环衰竭,这主要通过血管通透性的增加,使得中性粒细胞(PMNs)激活并粘附,释放促炎症介质并形成氮和氧自由基(OF_R)^[6]。脏器 I/R 损伤表现为炎症的严重浸润,主要在组织的黏膜和黏膜下层发现,导致内皮细胞坏死。

二、细菌移位肠 I/R 损伤中的机制

肠 I/R 引起肠黏膜屏障破坏,肠内细菌、内毒素移位,进而激活体内单核/巨噬细胞系统,合成并释放大量细胞因子和炎症介质,从而导致脓毒血症和多器官功能衰竭^[7]。研究表明肠黏膜具有多层保护作用,其中主要有肠黏膜的机械屏障、肠道的微生态屏障、化学屏障、免疫屏障^[8,9]。肠缺血使肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接及局部免疫机能受损,肠道内移位细菌先粘附到肠上皮细胞表面,然后以活菌的形式穿过肠黏膜侵入淋巴管或血管弥漫到其他组织器官。研究表明带有标记的细菌在肠再灌注 24 h 后比 30 min 易位更明显,说明时间是细菌易位的重要因素^[10]。针对肠道屏障功能的异常及时给予干预治疗,对阻止疾病的恶性循环有积极作用,对促进疾病的恢复具有非常重要的临床意义^[11]。近来发现肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)是一种仅存在于胃肠道黏膜的胞液蛋白,肠黏膜发生损伤时,肠黏膜上皮细胞膜通透性增加,导致 I-FABP 释出进入外周血。Schellekens DH 等^[12]发现人肠缺血后 15 min,血清中 I-FABP 有显著变化,并且和肠道损伤组织学变化相平行,能够早期发现肠缺血损伤。Matsumoto S 等^[13]在 208 例急性肠缺血患者中也发现 I-FABP,并且在切除缺血坏死小肠后恢复正常。因此,I-FABP 是诊断肠缺血相关度最好的指标。

三、活性氧自由基(ROS)在肠 I/R 损伤中的

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.013

作者单位:甘肃省人民医院小儿外科(甘肃省兰州市,730000)

通信作者:柳宏,Email:13993158512@163.com

机制

ROS 包括羟自由基(OH·)、过氧化氢(H₂O₂)、超氧阴离子、单线态氧等,具有很强的氧化活性^[14]。氧分子中产生的活性氧自由基是引起肠缺血再灌注损伤的一个因素,正常条件下,在线粒体中氧分子通过细胞色素系统以四价还原形式形成水分子。然而,1%~2%的氧分子逃离这种方式,并单价还原,产生氧自由基。这些氧自由基通过内源性抗氧化酶作用而失活。但在缺血再灌注过程中大量氧自由基集中产生,引起氧化应激过程,随后发生有害反应。氧自由基是一类化学物质,在它的外轨道上有一个未成对的单电子。在这种状态下,自由基非常活跃且极不稳定,参与蛋白质、脂类、碳水化合物的代谢,特别是细胞膜及核酸的有机和无机化学物质反应中。缺血时,ATP 分解产生次黄嘌呤。在生理条件下通过黄嘌呤脱氢酶(XDH)次黄嘌呤被氧化为黄嘌呤。缺血时细胞内积聚大量钙离子使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,这种转化程度与缺血时间成正比。再灌注时,氧分子再次进入组织中并与次黄嘌呤及黄嘌呤氧化酶发生反应产生氧自由基,从而通过超氧化物歧化酶作用转变为过氧化氢(H₂O₂)。H₂O₂ 可通过过氧化氢酶进一步转变为水分子。持续 I/R 损伤加重时,H₂O₂ 没有生成水,而是在羟自由基作用下生成脂质过氧化物,如醛基、酮基、羟基及新的氧自由基等^[15]。羟基引发细胞膜的脂质成分过氧化反应,并随后释放物质,这些物质吸引并促使粒细胞粘附于微血管内皮细胞。粘附的粒细胞通过释放过氧化物和几种蛋白酶对内皮细胞产生进一步损伤^[16]。超氧化物离子同一氧化氮(NO)反应能生成过氧亚硝基离子,进而导致脂质的过氧化加重,以及蛋白质和 DNA 的变性使得细胞损伤。所有细胞成分都易受到活性氧作用的影响,因此细胞膜最易受到影响,导致脂质的过氧化,造成细胞膜的结构和通透性改变。脂质氧自由基反应释放出脂质过氧化物,这本身就是种自由基,引发其他脂肪酸生成减少。结果细胞膜在离子交换中失去选择性,以及释放出细胞器内的物质,如同溶酶体的水解酶作用,形成细胞毒性产物最终导致细胞死亡^[17]。除了脂质过氧化物的反应,活性氧有吸引和激活中性粒细胞的能力。再灌注时产生的趋化因子(C_{5a}、IL-8、LTB₄、PAF)上调炎症细胞的产生,并且也上调炎症细胞和静脉内皮细胞表面的粘附分子。

四、中性粒细胞与血管内皮细胞在肠 I/R 损伤

中的作用机制。

白细胞迁移过程包括与血管壁接触,沿血管内皮组织表面移动,黏附内皮细胞并最后穿过内皮细胞。再灌注期损伤的肠血管内皮表达多种细胞间黏附分子(ICAM)及血管内皮细胞黏附分子(VCAM),促进中性粒细胞的黏附和聚集;此外,再灌注损伤使细胞膜磷脂降解所释放的大量趋化因子能吸引大量中性粒细胞黏附于血管内皮细胞,并进入组织。在肠道及其他器官中激活的中性粒细胞,是导致多器官功能衰竭的重要一步。中性粒细胞的侵入被认为是再灌注损伤的标志之一,I/R 时白细胞在 ICAM 的作用下黏附在血管内皮细胞上,极易嵌顿、堵塞微循环血管,加重组织损伤。而激活中性粒细胞在黏附并穿过内皮组织后,释放更多自由基、蛋白水解酶(胶原酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G)以及过氧化物酶,造成局部内皮组织损伤。血管内皮细胞产生的 LTB₄(白三烯 B₄),能够趋化、黏附中性粒细胞,并使其活化产生活性氧化合物。而实验显示 LTB₄ 受体拮抗剂能够使 I/R 中氧化应激减弱,并降低肠道过氧化反应^[18]。最近研究发现 Toll 样受体(TLRs)的下游通路控制着中性粒细胞化学趋化因子 IL-8、G-CSF 等的释放,并直接引导中性粒细胞定位于缺血组织^[19]。在正常大鼠肠组织中,ICAM-1、VCAM-1 共同表达于血管内皮细胞中,I/R 时它们在血管内皮细胞中过度表达,加剧了白细胞的黏附,提高白细胞迁移穿透力,导致肠道在 I/R 时损伤。Ilhan H 等^[20]提出,抗 ICAM-1 单克隆抗体可以明显改善大鼠小肠黏膜 I/R 损伤的组织病理损害,阻止白细胞激活、趋化以及向内皮细胞的黏附,改善肠 I/R 损伤。

五、一氧化氮及转录因子在缺血再灌注中的发生机制

缺血再灌注时产生一氧化氮(NO)也很重要。通常是由 L-精氨酸在 NO 合成酶作用下生成的。NO 合成酶存在于内皮细胞、巨噬细胞、神经吞噬细胞及神经细胞中,包括有神经元型 NO 合酶(nNOS)、内皮型 NO 合酶(eNOS)和诱导型 NO 合酶(iNOS)^[21]。结构性 NO(nNOS 或 eNOS)在微血管系统中具有有益的舒血管作用,维持小肠的血液灌注,抗血小板和白细胞聚集,清除氧自由基,抑制脂质过氧化,在肠的 I/R 损伤中具有重要的保护作用。然而在肠 I/R 损伤时,内皮功能失调和炎症过程的激活同时存在,内皮功能失调表现为 eNOS 活性降低,其产生有益的 NO 减少^[22]。而相关炎症因子使

iNOS 在肠组织中表达上调,通过 iNOS 生成过量的 NO 促使肠 I/R 病理生理的发展^[23]。过量 NO 参与中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞的毒性作用,同时与氧结合生成过氧亚硝酸盐造成细胞损伤,NO 这些毒性作用可直接损伤细胞 DNA 或作用细胞凋亡信号通路或协同其他细胞因子诱导细胞凋亡。在这些凋亡细胞中 NO 合成酶 mRNA 表达明显增强^[24]。组织的缺血再灌注激活蛋白酶家族,使得特定的转录因子(蛋白转录因子活化物-1、PA-1 和核因子 kappa B)聚集,这些转录因子调控许多细胞因子和黏附分子表达和释放,导致炎症反应而损伤细胞。核因子 kappa B (NF- κ B)是一种调节炎症反应的重要转录因子,NF- κ B 能够调节诸多基因的表达,参与炎症、免疫应答、细胞增殖、细胞凋亡等生物过程。哺乳动物 NF- κ B 转录因子超家族至少包括 5 个亚基:RelA (p65)、RelB、c-Rel、p50 和 p52^[25]。目前发现 NF- κ B 活性取决于 p65 亚基的激活^[26]。Tian XF 等^[27]研究发现 NF- κ B 的激活在肠 I/R 损伤中起着重要的作用,通过诱导 ICAM-1 的表达促进中性粒细胞的浸润。Zou L 等^[28]报道,在肠 I/R 损伤的产生和调节中,NF- κ B 起到很重要的作用。在肠促炎症因子(如败血症核因子、细胞因子、氧化应激)作用下 NF- κ B 被激活。活化的 NF- κ B 调节多种基因的表达,这些基因涉及调整蛋白合成从而维持和扩大炎症反应的作用,因此 NF- κ B 能作为抗炎治疗的标记。Wei Z 等^[29]研究表明,缺血预处理的小肠对缺血再灌注损伤有明显保护作用,其机制与抑制 NF- κ B 的激活进而减少细胞因子(如 TNF- α)和细胞黏附因子的产生有关。细胞凋亡在导致缺血再灌注损伤中起着重要的作用。NF- κ B 可以诱导与细胞凋亡相关基因的表达,如 caspase 蛋白酶家族。肠道的缺血再灌注损伤是一种常见的病理生理过程,研究表明许多细胞因子参与了这一过程,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、ICAM-1 等,而 NF- κ B 可以调控这些因子的表达。

六、细胞因子在肠 I/R 损伤中的作用机制

肠 I/R 后组织血小板聚集因子(PAF)水平升高,其合成是通过磷脂酶 A₂ 催化进行的,与花生四烯酸及其崩解产物的合成途径相一致。与 I/R 后氧自由基释放、细胞钙离子大量蓄积和磷脂酶 A₂ 激活有关。诸多证据表明血小板聚集因子(PAF)在 I/R 损伤的开始和扩增时发挥重要作用。PAF 是一种能够调节炎症反应的脂质,在小肠 I/R 损伤时能促进黏膜细胞凋亡。I/R 损伤能抑制 PAF 乙酰水解

酶(PAF-AH)活性,导致 PAF 活性增加,激活的 PAF 能增强细胞表达血小板内皮黏附因子-1 (PECAM-1)和分泌 IL-6,同时抑制合成 IL-10。而 IL-10 在再灌注时能发挥抗炎功能^[30]。手术和创伤后,肠道是 IL-6 的重要来源,IL-6 不仅可以介导创伤后急性期反应,还可介导各种炎症反应和脏器损害,如直接增加内皮细胞通透性,或通过调节成熟中性粒细胞功能性受体介导炎症反应、促进中性粒细胞释放水解酶如弹性蛋白酶,增加中性粒细胞的趋化作用、促进氧自由基释放,参与肠 I/R 损伤。有研究发现 IL-6 可延迟中性粒细胞凋亡,导致非凋亡中性粒细胞在炎症部位的大量蓄积,并释放更多的氧自由基和蛋白水解酶,成为加重中性粒细胞介导的组织损伤和器官衰竭的重要机制^[31]。大量研究显示,在肠 I/R 发生后,再灌注组织迅速发生了炎症反应,早期组织内 TNF- α 的表达明显增加,产生炎性介质和 TNF- α 等细胞因子释放入血液循环^[32]。TNF- α 既是 I/R 损伤细胞因子连锁反应中的一个关键性介质,也是 I/R 损伤导致 MODS 发生过程中的一个关键性介质,它能刺激血管内皮细胞和中性粒细胞表达表面黏附分子,促进中性粒细胞聚集,有助于其释放活性氧和蛋白水解酶等物质,加重 I/R 损伤程度。此外 TNF- α 能刺激 iNOS 合成释放大量的 NO,后者又与超氧阴离子迅速反应进一步产生氧化能力更强的氧自由基,可使细胞膜产生脂质过氧化致使组织损伤加重^[33]。

综上所述,肠缺血在多个临床手术疾病的病理生理变化中起到基本作用,而缺血后的再灌注比单纯缺血后引起组织损伤更严重。多器官功能衰竭是肠 I/R 损伤后一种常见并发症,涉及许多器官如肝脏、心脏、肾脏及肺。在 I/R 过程中组织损伤的机制复杂,尽管已做了很多研究,但是对于其病理生理变化及治疗仍有很多疑惑。这需要新的研究去揭示复杂的机制,从而获得对 I/R 更多的理解,为临床诊治提供新的思路和途径。

参考文献

- 1 Lenaets K,Ceulemans LJ,Hundscheid IH,et al. New insights in intestinal ischemia-reperfusion injury: implications for intestinal transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2013,18 (3): 298-303. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32835ef1eb.
- 2 Ferdinandy P,Hausenloy DL,Heusch G,et al. Interaction of risk factors,comorbidities,and comedications with ischemia/

- reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 1142–1174. DOI: 10.1124/pr.113.008300. DOI: 10.1124/pr.113.008300.
- 3 Mingfeng D, Xiaodong M, Yue L. Effects of PPAR- γ agonist treatment on LPS-induced mastitis in rats[J]. *Inflammation*, 2014, 37(6): 1919–1924. DOI: 10.1007/s10753-014-9924-z.
 - 4 Deitch EA. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1207 (Suppl 1): E103–E111. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05713.x.
 - 5 Kimura M, Kataoka M, Kuwabara Y, et al. Real-time energy metabolism of intestine during arterial versus venous occlusion in the rat[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(9): 849–853. DOI: 10.1007/s00535-003-1160-5.
 - 6 郅文斌, 屠伟峰, 戴建强, 等. 中性粒细胞和炎性介质在大鼠肠缺血再灌注后肺损伤中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(11): 1746–1748. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2009.11.009.
Qie WB, Tu WF, Dai JQ, et al. Roles of neutrophils and inflammatory mediators in lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2009, 25(11): 1746–1748. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2009.11.009.
 - 7 Kojima M, Tanabe M, Shinoda M, et al. Role of high mobility group box chromosomal protein 1 in ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 466–471. DOI: 10.1016/j.jss.2012.01.044.
 - 8 Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer; contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(2): 110–120–160. DOI: 10.1038/cmi.2010.67.
 - 9 Jonker M, Hermesen J, Sano Y, et al. Small intestine mucosal immune system response to injury and the impact of parenteral nutrition[J]. *Surgery*, 2010(9): 24–28. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.013.
 - 10 João AS, Alencar SSS, Medeiros AC, et al. Translocation of ^{99m}Tc labelled bacteria after intestinal ischemia and reperfusion [J]. *Acta Cir Bras*, 2004, 19(4): 328–333. DOI: 10.1590/S0102-86502004000400003.
 - 11 王波, 宋怀宇, 杨建荣. 肠道屏障功能障碍的干预研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(21): 2251–2256.
Wang B, Song HY, Yang JR. Progress in the treatment of intestinal barrier dysfunctions[J]. *World Journal of Gastroenterology* [J]. 2011, 19(21): 2251–2256.
 - 12 Schellekens DH, Grootjans J, Dello SA, et al. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3): 253–260. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a87e3e. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a87e3e.
 - 13 Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, et al. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischemia [J]. *British Journal of Surgery*, 2014, 101(3): 232–238. DOI: 10.1002/bjs.9331.
 - 14 Shiotani S, Shimada M, Taketomi A, et al. Rho-kinase as novel gene therapeutic target in treatment of cold ischemia/reperfusion-induced acute lethal liver injury: effect on hepatocellular NADPH oxidase system[J]. *Gene Ther*, 2007, 14(19): 1425–1433. DOI: 10.1038/sj.gt.3303000.
 - 15 Hulya Akman, Salih Somuncu, Gunnur Dikmenp, et al. Protective effect of selenium on intussusception induced ischemia-reperfusion intestinal oxidative injury in rats[J]. *Turk J Med Sci*, 2010, 40(3): 391–397. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.12.054.
 - 16 Banni S, Montisci R, Sanfilippo R, et al. Physiological response to lipid peroxidation in ischemia and reperfusion during carotid endarterectomy[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 41. DOI: 10.1186/1476-511X-9-41.
 - 17 Montalto MC, Hart ML, Jordan JE, et al. Role for complement in mediating intestinal nitric oxide synthase-2 and superoxide dismutase expression[J]. *Am J Physiol*, 2003, 285(1): G197–206. DOI: 10.1152/ajpgi.00029.2003.
 - 18 Grosche A, Morton AJ, Graham AS, et al. Mucosal injury and inflammatory cells in response to brief ischaemia and reperfusion in the equine large colon [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2011, 39: 16–25. DOI: 10.1111/j.2042-3306.2011.00415.x.
 - 19 Famakin B, Mou Y, Spatz M, et al. Downstream Toll-like receptor signaling mediates adaptor-specific cytokine expression following focal cerebral ischemia[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 174. DOI: 10.1186/1742-2094-9-174.
 - 20 İlhan H, Alatas O, Tokar B, et al. Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody, allopurinol and methylene blue on intestinal reperfusion injury [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(11): 1591–1595. DOI: 10.1016/S0022-3468(03)00568-2.
 - 21 Tamizhselvi R, Moore PK, Bhatia M. Hydrogen sulfide acts as a mediator of inflammation in acute pancreatitis: in vitro studies using isolated mouse pancreatic acinar cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(2): 315–326. DOI: 10.1111/j.

- 1582-4934. 2007. 00024. x.
- 22 Qin HD, Qin CC, Zhang HT, et al. Inhibitory effect of zileuton on inflammatory injury to myocardium following ischemia/reperfusion in rats [J]. Med J Chin PLA, 2014, 39 (3): 192-196. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2014. 03. 05.
 - 23 刘德鸿, 肖现民, 郑珊, 等. 雌激素对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用及对 iNOS 表达的影响 [J]. 临床小儿外科杂志, 2008, 7 (3): 27-29. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2008. 03. 010.
 - Liu DH, Xiao XM, Zheng S, et al. Protective effect of estrogen on intestinal ischemia-reperfusion injury in pubertal rats and its possible effect on iNOS expression [J]. J Clin Ped Sur, 2008, 7 (3): 27-29. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2008. 03. 010.
 - 24 李纪鹏, 董光龙, 王为忠, 等. 大鼠小肠缺血再灌注后血中 NO 和 SOD 浓度与肺损伤色相关性研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11 (6): 481-484. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-9905. 2008. 06. 007.
 - Li JP, Dong GL, Wang WZ, et al. Correlation between the changes of NO and SOD in the serum and lung injury after small intestine ischemia-reperfusion in rats [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2008, 11 (6): 481-484. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-9905. 2008. 06. 007.
 - 25 Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, et al. Potential role of nuclear factor KB in diabetic cardiomyopathy [J]. Mediators Inflamm, 2011, 201: 652097. DOI: 10. 1155/2011/652097.
 - 26 McKenna S, Gossling M, Bugarini A, et al. Endotoxemia Induces I κ B β /NF- κ B-dependent endothelin-1 expression in hepatic macrophages [J]. J Immunol, 2015, 195 (8): 3866-3879. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1501017.
 - 27 Tian XF, Yao JH, Li YH, et al. Effect of nuclear factor kappa B on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (3): 388-392. DOI: 10. 3748/wjg. v12. i3. 388.
 - 28 Zou L, Attuwaybi B, Kone BC. Effects of NF-kappa B inhibition on mesenteric ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol, 2003, 284: G713-G721. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00431. 2002.
 - 29 Wei Z, Fan L, Xiangming C. Essential role for nuclear factor kappa B in ischemic preconditioning for cold ischemia-reperfusion injury of intestinal transplantation [J]. Transplant Proc, 2009, 41 (10): 4120-4122. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2009. 09. 054.
 - 30 Wu B, Iwakiri R, Ootani A, et al. Platelet-activating factor promotes mucosal apoptosis via Fas L-mediated caspase-9 active pathway in rat small intestine after ischemia-reperfusion [J]. FASEB J, 2003, 17 (9): 1156-1158. DOI: 10. 1096/fj. 02-0499fje.
 - 31 Fantini MC, Pallone F. Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer [J]. Curr Drug Targets, 2008, 9 (5): 375-380. DOI: 10. 2174/138945008784221206.
 - 32 林春榕, 庄立峰, 曲文超, 等. 利多卡因对幼鼠肠缺血-再灌注损伤肠组织 TNF- α 、ICA M-1 表达的影响 [J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34 (4): 295-298. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2013. 04. 015.
 - Lin CR, Zhuang LF, Qu WC, et al. Influence of lidocaine down-regulates the expressions of TNF- α and ICAM-1 in intestine after ischemia/reperfusion injury in young rats [J]. J Clin Ped Sur, 2013, 34 (4): 295-298. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2013. 04. 015.
 - 33 韩宁, 里勇, 陈卫民. 外源性一氧化碳对小肠缺血再灌注大鼠多形核中性粒细胞聚集及血浆 TNF- α 、IL-10 的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17 (1): 74-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-3079. 2009. 01. 014.
 - Han N, Li Y, Chen WM. Effects of exogenous carbon monoxide on polymorphonuclear neutrophil, TNF- α and IL-10 expression in rats with intestinal ischemia reperfusion injury [J]. World Journal of Gastroenterology. 2009, 17 (1): 74-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-3079. 2009. 01. 014.

(收稿日期: 2017-06-07)

本文引用格式: 张臣, 连树华, 柳宏. 肠缺血再灌注损伤的病理机制研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17 (2): 141-145. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 02. 013.

Citing this article as: Zhang C, Lian SH, Liu H. Pathophysiology of mesenteric ischemia-reperfusion injury: a review [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17 (2): 141-145. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 02. 013.