

文章编号 1006-8147(2020)03-0209-04

论 著

体外膜氧合再灌注猪心脏死亡供体后肠黏膜屏障功能的改变

马宁¹, 刘蕾², 刘懿禾², 史源², 陈静², 张骊², 郭庆军², 蒋文涛², 沈中阳²

(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市第一中心医院, 天津 300192)

摘要 目的:通过应用体外膜氧合技术(ECMO)再灌注猪心脏死亡供体腹腔器官,观察灌注过程中猪肠黏膜屏障功能的变化情况。方法:选取巴马小型猪20头,建立马斯特里赫特(Maastricht)Ⅱ类猪心脏死亡模型,模型成功建立后,于腹主动脉和下腔静脉行ECMO插管,连接ECMO持续运行6h。在ECMO运行过程中,持续观察猪小肠色泽、弹性及水肿情况,并于基础阶段、判定心脏死亡时、ECMO运行2h、4h及6h时取血液标本检测内毒素、二胺氧化酶(DAO)及肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP);切取猪小肠组织观察病理组织学变化。结果:血清学检测结果显示,猪心脏死亡后,各项指标均比基础阶段显著升高(均 $P<0.05$),ECMO运行至2h时,血清内毒素、DAO和I-FABP分别为 (0.305 ± 0.034) EU/mL、 (66.28 ± 5.98) U/mL和 (22.03 ± 1.38) ng/mL,相比心脏死亡时均有所下降,内毒素和DAO下降更为显著(均 $P<0.05$),I-FABP亦有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$),ECMO运行至4h,血清内毒素、DAO和I-FABP分别为 (0.243 ± 0.021) EU/mL、 (60.22 ± 5.41) U/mL和 (17.86 ± 1.73) ng/mL,与运行ECMO 2h相比均呈进一步下降趋势(均 $P<0.05$),当ECMO运转至6h时,血清内毒素、DAO和I-FABP分别为 (0.251 ± 0.023) EU/mL、 (59.36 ± 8.40) U/mL和 (22.48 ± 1.96) ng/mL,相比ECMO运行4h,血清I-FABP水平明显上升($P<0.05$),DAO、内毒素水平无明显差异。病理检查示,猪心脏死亡后,小肠绒毛部分脱落,黏膜腺体排列不规则,大量炎细胞浸润,随着ECMO的运行,肠壁血运逐渐恢复,猪小肠组织病理情况随时间逐渐好转,至ECMO运行4h时,光镜下可见小肠绒毛偶见脱落,肠黏膜腺体排列大致规则,炎细胞浸润减轻,但ECMO继续运转至6h时,小肠水肿严重,病理改变较前变差。结论:短期运行ECMO支持技术,对猪心脏死亡后肠黏膜屏障功能具体有一定的保护支持作用,随ECMO运行时间延长,可使肠黏膜屏障功能受到进一步损伤。

关键词 体外膜氧合;猪;心脏死亡;肠黏膜屏障功能

中图分类号 R656.7

文献标志码 A

Intestinal mucosal barrier function changes during reperfusion of donation after pig cardiac death by extracorporeal membrane oxygenation

MA Ning¹, LIU Lei², LIU Yi-he², SHI Yuan², CHEN Jing², ZHANG Li², GUO Qing-jun², JIANG Wen-tao², SHEN Zhong-yang²

(1. First Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To study the changes of intestinal mucosal barrier during reperfusion of abdominal organs of donation after pig cardiac death by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods:** Twenty mini-pigs were used to establish the Maastricht Ⅱ cardiac death model. After the model was established successfully, abdominal aorta and inferior vena cava were cannulated immediately, then connected to ECMO circuit for six hours. During this procedure, the color, elasticity and edema of small intestine were observed continuously. Blood samples and small intestine tissues were taken at the time of baseline, death announcement, as well as two hours, four hours and six hours after ECMO. At these times, the endotoxin, diamine oxidase(DAO) and intestinal fatty acid binding protein(I-FABP) were detected, pathological changes of the small intestine mucosa were observed. **Results:** The results of serological test showed that all indicators after cardiac death were significantly higher than those in baseline (all $P<0.05$). Two hours after ECMO, endotoxin, DAO and I-FABP were (0.305 ± 0.034) EU/mL, (66.28 ± 5.98) U/mL and (22.03 ± 1.38) ng/mL respectively, which were lower than those after cardiac death, endotoxin and DAO decreased more significantly(all $P<0.05$), I-FABP decreased but the difference was no statistically significant($P>0.05$). Four hours after ECMO, endotoxin, DAO and I-FABP were (0.243 ± 0.021) EU/mL, (60.22 ± 5.41) U/mL and (17.86 ± 1.73) ng/mL respectively, which continued a further decline compared with two hours after ECMO (all $P<0.05$). Six hours after ECMO, endotoxin, DAO and I-FABP were (0.251 ± 0.023) EU/mL, (59.36 ± 8.40) U/mL and (22.48 ± 1.96) ng/mL respectively, and I-FABP was significantly higher than four hours after ECMO ($P<0.05$), while endotoxin and DAO were no significantly difference. Light microscope indicated that after cardiac death, the villi of the small intestine were shed partially, the mucosal glands were irregular, and a large number of inflammatory cells were infiltrated. While the blood flow to the intestinal wall was gradually restored, the histopathology of the small intestine was also improved during ECMO.

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81870444);天津市科技计划项目资助(17ZXMFY00040);天津市第一中心医院科技基金资助项目(CL29801)

作者简介 马宁(1988-),女,硕士在读,研究方向:外科学;通信作者:蒋文涛,E-mail:jiangwentao1974@163.com。

Four hours after ECMO, the villi of the small intestine were shed occasionally, the intestinal mucosa glands were arranged in a roughly regular, and inflammatory cell infiltration was alleviated. However, six hours after ECMO, the small intestine edema was serious, and pathological changes were worse than before. **Conclusion:** ECMO shows some degree of protective and supportive effects on the intestinal mucosal barrier function after pig cardiac death in a short time. With the extension of ECMO circuit time, there may be further intestinal mucosal barrier function injury.

Key words extracorporeal membrane oxygenation; pig; cardiac death; intestinal mucosal barrier function

近年来,体外膜氧合技术(ECMO)应用于心脏死亡器官捐献(DCD)供体的研究显著增加,特别是对 DCD 供体肝、肾等器官的循环支持、体外修复及相关机制研究是目前 ECMO 在该领域的研究热点^[1-3]。包括肠道在内,DCD 供体器官存在不同程度的低灌注打击和热缺血损伤,肠黏膜屏障损伤可引起肠内菌群异位、毒素入血,从而影响其他组织器官功能^[3-4]。ECMO 在对 DCD 供体的保护、支持过程中是否会对肠黏膜屏障功能也提供相关保护还是造成进一步损伤尚不完全清楚,因此明确这一过程中肠黏膜屏障功能变化十分必要。本实验应用巴马小型猪,模拟临床建立马斯特里赫特(Maastricht) II 类 DCD 模型,应用 ECMO 再灌注 DCD 供体后观察肠黏膜屏障功能的变化情况,为 ECMO 相关损伤修复机制研究提供新的依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 20 只雌雄不限健康成年巴马小型猪作为实验对象,常规饲料喂养,体质量 30~35 kg,月龄 10~12 个月,实验前给予禁食 24 h,禁水 12 h 处理。

1.2 麻醉与猪心脏死亡模型的建立 经臀大肌注射氯胺酮 10 mg/kg、安定 0.4 mg/kg 及阿托品 0.03 mg/kg 行基础麻醉,麻醉后称体质量,将猪仰卧位固定于恒温手术台,胸前连接五导联心电图监护,通过耳缘静脉建立外周静脉通路,给予氯化琥珀胆碱 1 mg/kg 诱导麻醉,然后行气管插管,连接麻醉机,设置吸入氧气浓度为 40%,流量为 1 L/min,潮气量为 10 mL/kg,呼吸频率为 18 次/min,吸呼比为 1:2,术中七氟烷吸入作麻醉维持。麻醉完成后,经颈部右侧纵行切口,游离颈内动脉和颈内静脉并置管,颈内动脉置管用于术中监测平均动脉压及采集血样,颈内静脉置入中心静脉导管,用于术中监测中心静脉压和液体输注。于上腹部正中行纵行切口,充分游离肾动、静脉水平以下腹主动脉和下腔静脉,以备 ECMO 置管。参考文献[5]方法建立猪 Maastricht II 类心脏死亡模型。静脉推注氯化钾 1 g 和肝素 3 mg/kg,当心电监护提示出现室颤后使用心肺复苏机给予标准心脏按压^[6],按压频率为 100 次/min,按压

深度为 5 cm,期间呼吸机维持呼吸。心肺复苏(CPR)30 min 后关闭所有心肺支持,心电监护示直线,在 5 min 不接触(no touch)时间内若无心电活动及自主呼吸,判定猪心脏死亡。即成功建立猪心脏死亡模型。

1.3 ECMO 建立与运行 判定猪心脏死亡后,迅速经腹主动脉下行分叉水平以上部位置入 15Fr ECMO 插管,插管深度为插管尖端应位于肾动脉开口处;再经同一水平于下腔静脉中置入 19Fr ECMO 插管,插管尖端位于肝静脉开口处,然后将插管与 ECMO 管路连接。其中动脉插管与管路连接中间放置三通管,用于 ECMO 运行过程中血压监测及血样采集。剪开膈肌,将胸主动脉贴近膈肌处夹闭,防止血液分流。开始运行 ECMO,ECMO 参数设定为:温度 38~39℃,流量 30 mL/kg,氧流量 3 L/min。ECMO 运行过程中持续给予肝素泵入抗凝,维持活化凝血时间(ACT)>300 s。

1.4 样品收集及指标检测 术中及 ECMO 运行过程中持续监测生命体征,每分钟记录平均动脉压(MAP)。分别于基础阶段、判定心脏死亡时、ECMO 运行 2 h、4 h 及 6 h 时获取血液标本,酶联免疫分析法测定血清中内毒素、二胺氧化酶(DAO)和肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)水平;在相同时间点,各获取面积为 0.5 cm×0.5 cm 的全层小肠组织用生理盐水冲净肠内容物后,通过甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE 染色进行小肠病理检查。

1.5 统计学分析 实验数据采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验基本情况 20 头巴马小型猪均成功建立心脏死亡模型,并顺利运行 ECMO 6 h。静脉推注氯化钾 1 g 后 16 头巴马小型猪即刻出现室颤,平均动脉压降至 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下,至心肺复苏结束,复苏过程中均无自主心率恢复。4 头巴马小型猪在心肺复苏阶段出现自主心率恢复,再次给予氯化钾 1 g 后,无自主心率恢复。此方法建立模型效果稳定。ECMO 插管顺利,运行 15 min 后,小肠

组织基本恢复粉红色。实验过程中,ECMO 流量 30~35 mL/(kg·min),氧流量 3 L/min,平均动脉压基础值为 (82.25 ± 5.07) mmHg,ECMO 运行过程中为 (78.38 ± 6.11) mmHg。持续肝素泵入,维持活化凝血时间(ACT)>300 s。

2.2 血清学指标变化 与基础阶段比较,判定猪心脏死亡后,血清内毒素、DAO 及 I-FABP 均明显升高(均 $P<0.05$)。ECMO 运行开始后,血清内毒素和 DAO 在 2 h 及 4 h 时均呈明显下降趋势(均 $P<0.05$),ECMO 运行 6 h 时内毒素水平有轻度上升,DAO 较 4 h 无明显变化;血清 I-FABP 呈先缓慢下降,后升高趋势,在 ECMO 运行前 2 h 有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$),ECMO 运行 4 h 时,下降显著,到 6 h 时 I-FABP 水平明显升高($P<0.05$,表 1)。

2.3 小肠组织病理学变化 当判定猪心脏死亡后,小肠组织外观呈现淤紫暗红色,肠壁无弹性、无水肿,小肠表层被覆上皮不完整、较多脱落,绒毛及黏膜腺体排列不规则,固有层中可见大量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及浆细胞。随着 ECMO 的运行,小肠组织逐渐恢复粉红色,颜色均匀,肠壁弹性逐渐恢

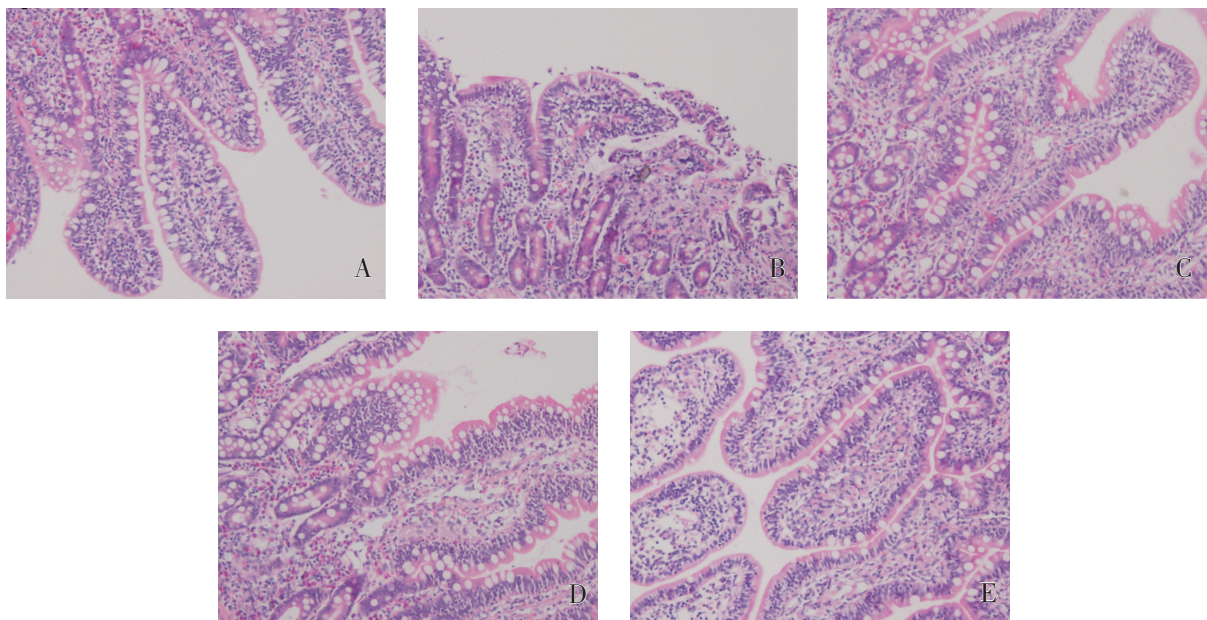
表 1 实验过程中血清内毒素、DAO 及 I-FABP 水平的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of endotoxin, DAO and I-FABP levels during the experiment($\bar{x}\pm s$)

检测时间点	n	内毒素(EU/mL)	DAO(U/mL)	I-FABP(ng/mL)
基础阶段	20	0.231±0.032	51.83±8.70	17.91±3.12
心脏死亡时	20	0.386±0.031 ^a	76.63±9.36 ^a	23.88±3.21 ^a
运行 ECMO 2 h	20	0.305±0.034 ^a	66.28±5.98 ^a	22.03±1.38 ^b
运行 ECMO 4 h	20	0.243±0.021 ^{ac}	60.22±5.41 ^{ac}	17.86±1.73 ^{ac}
运行 ECMO 6 h	20	0.251±0.023 ^{bc}	59.36±8.40 ^{bc}	22.48±1.96 ^{cd}

注:基础阶段为未推注氯化钾诱导心脏死亡前;DAO 为二胺氧化酶,I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白;与前一时间点血清学指标水平比较,^a $P<0.05$,^b $P>0.05$;与心脏死亡时比较,^c $P<0.05$,^d $P>0.05$

复,肠蠕动明显;病理表现亦有好转趋势,当 ECMO 运行至 2 h 及 4 h 时,光镜下均见小肠表层被覆上皮偶见脱落,至 ECMO 运行 4 h 时,部分绒毛排列不规则,肠黏膜腺体排列大致规则,固有层有少量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及浆细胞浸润;当 ECMO 运行时间超过 4 h 后,肉眼可见肠壁开始水肿,并呈逐渐加重趋势,弹性较前变差,蠕动逐渐减弱,6 h 病理切片可见小肠表层被覆上皮偶见脱落,部分绒毛脱落及萎陷,肠黏膜腺体排列大致规则,炎细胞浸润较前加重(图 1)。



注:A.正常猪小肠;B.判定心脏死亡后;C.运行 ECMO 2 h;D.运行 ECMO 4 h;E.运行 ECMO 6 h

图 1 建立猪心脏死亡模型及运行 ECMO 过程中小肠组织病理改变(HE 染色×200)

Fig 1 Pathological changes of the small intestinal in the process of establishing pig cardiac death model and ECMO circuit (HE×200)

3 讨论

ECMO 已有近 70 年的应用历史,随着器材的不断改进以及近年来器官移植技术和研究的快速发展,ECMO 广泛应用于供体移植物的保护、移植受者生命支持及移植后各种并发症的抢救等^[7],特别是为缓解临床供体短缺,ECMO 对 DCD 器官供体的循环支

持及质量修复成为研究热点之一^[8-9]。目前,国际上认为最具扩大供体器官来源的是 Maastricht 心脏死亡分类标准中的 Maastricht II 类^[10]。因此本实验设计建立在此类心脏死亡供体模型基础上。相关研究表明,ECMO 技术可以用来选择改善 Maastricht II 类供体器官质量,西班牙巴塞罗那大学 Fondevila 等^[11]

应用 ECMO 在体修复 4 h, 使供体器官得到一定程度的恢复, 后因供体腹腔渗出增多、ECMO 流量难以维持, 腹腔器官质量变差而停止。截至目前, ECMO 对 DCD 供体器官的保护机制尚不十分明确。包括肠道在内, DCD 供体器官存在不同程度的低灌注打击和热缺血损伤, 肠黏膜结构和功能的损伤, 可引起肠道细菌移位、内毒素入血, 诱发全身炎症反应, 从而造成多种组织器官的损害。相关研究认为, 体外循环病人的肠道是导致脓毒血症、全身炎症反应综合征(SIRS)和多系统器官功能衰竭(MODS)的重要器官, 是损伤的始动器官^[12-13]。基于以上考虑, 本实验深入探讨 ECMO 再灌注 DCD 供体过程中肠黏膜屏障功能是否能够得到有效保护, 还是进一步加重黏膜损伤, 为这一过程中肝、肾、胰腺等其他器官的功能变化及相关机制研究提供新的思路。

笔者用静脉推注氯化钾, 继而给予标准心肺复苏的方法成功建立了巴马小型猪 Maastricht II 类心脏死亡捐献模型, 模型成功率高、易于标准化。ECMO 运行过程稳定, 转速和流量分别为 2 000~2 500 r/min 和 30~35 mL/(kg·min), 运行 ECMO 6 h 维持有效平均动脉压(78.38±6.11)mmHg, 保证了肠道血液灌注。在 ECMO 运行 15 min 后, 肠道即恢复均匀粉红色, 接近正常颜色, 利用肝素在建立心脏死亡模型及 ECMO 运行过程中抗凝有效, 血液灌注理想。评价肠黏膜屏障功能指标除病理学观察, 血清中 DAO 能准确、快速地反应肠道机械屏障的完整性和损伤程度, 小肠黏膜中 DAO 活性与黏膜上皮细胞的核酸和蛋白质合成相关, 当肠黏膜屏障受损, DAO 进入肠细胞间隙淋巴管和血管中, 血 DAO 升高^[14-15]。I-FABP 在黏膜中的含量最丰富, 由于黏膜层对缺血最为敏感, 肠缺血时 I-FABP 能较早释放, 当肠道缺血 15 min 后血清中即迅速增加, 由于 I-FABP 的特异性和敏感性, 使其在判断黏膜损伤程度方面具有显著优势^[16]。内毒素是革兰阴性细菌细胞壁中的一种成分, 检测其血液浓度可以反映肠黏膜通透性和细菌入血情况^[17-18]。判定心脏死亡后, 肠道呈现淤紫状态、弹性较差, 黏膜上皮部分脱落, 绒毛萎缩, 固有层大量炎性细胞浸润, 血清学指标均大幅升高, 整体表现显示肠道经历严重的缺血缺氧后导致炎症反应和肠上皮细胞及结构损伤。ECMO 运行 2 h 和 4 h 的检测结果显示肠黏膜组织病理相比心脏死亡后均有不同程度好转, 黏膜上皮坏死脱落减轻, 绒毛排列大致规则, 炎性细胞浸润明显减少, 内毒素、DAO 和 I-FABP 随时间延长有逐渐下降趋势。ECMO 运行能够为肠道提供充足的氧气和营养, 维

持肠道的生理温度, 有利于肠黏膜上皮细胞的恢复, 保护黏膜屏障功能。ECMO 运行 6 h 后, 肠壁水肿、变薄, 肠蠕动减弱, 腹腔渗出增多, 黏膜固有层炎性细胞大量浸润, 血清内毒素和 DAO 变化不明显, I-FABP 从前 4 h 的逐渐下降趋势转为快速上升, 综合以上结果提示肠黏膜屏障功能没有得到持续保护, 反而有恶化趋势。在本实验的预实验中, ECMO 运转超过 6 h 后, 因腹腔渗出增多, 通过补液升压等措施后, 流量仍难以维持, 腹腔脏器颜色和质地明显变差, ECMO 体外灌注的目的是保护和支持脏器功能, 因此实验没必要继续延长 ECMO 运行时间来观察肠黏膜屏障功能变化。

ECMO 作为一种中短期心肺替代辅助治疗技术, 可以为 DCD 供体提供有效的血液灌注和氧供, 短期运行对肠道具有保护支持作用, 维护黏膜屏障功能, 减少菌群异位及毒素入血, 为其他腹腔脏器修复提供良好的循环微环境。但同时, ECMO 作为一种侵入性技术, 能激活炎症反应, 本实验证实长时间运行 ECMO 会引起肠黏膜屏障功能的进一步损伤, 炎症反应严重, 可能成为移植术后相关并发症的潜在使动因素, 因此有待进一步研究。本实验为今后 ECMO 对 DCD 供体器官的损伤修复机制和肠道功能损伤相关性研究提供新的思路和依据。

参考文献:

- [1] Raman L, Dalton H J. Year in review 2015: extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Respir Care*, 2016, 61(7):986
- [2] Puslecki M, Ligowski M, Dabrowski M, et al. The role of simulation to support donation after circulatory death with extracorporeal membrane oxygenation(DCD-ECMO)[J]. *Perfusion*, 2017, 32(8):624
- [3] Ni L, Chen Q Y, Zhu K, et al. The influence of extracorporeal membrane oxygenation therapy on intestinal mucosal barrier in a porcine model for post-traumatic acute respiratory distress syndrome[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2015, 10:20
- [4] Mohankumar K, Killingsworth C R, McIlwain R B, et al. Intestinal epithelial apoptosis initiates gut mucosal injury during extracorporeal membrane oxygenation in the newborn Piglet[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(2):150
- [5] 刘蕾, 刘懿禾, 马宁, 等. 马斯特里赫特 II 类心脏死亡捐献模型的建立[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11):2614
- [6] Kleinman M E, Brennan E E, Goldberger Z D, et al. Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2):S414
- [7] Roncon-Albuquerque J, Gaiao S, Figueiredo P, et al. An integrated program of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) assisted cardiopulmonary resuscitation and uncontrolled donation after circulatory determination of death in refractory cardiac arrest [J]. *Re-*

(下转第 217 页)

- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志:中英文, 2018, 2(4):196
- [3] Kumar A, Palfrey H A, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health[J]. *NutrMetab (Lond)*, 2017, 14:78
- [4] 徐西子, 董昭杰, 马向红. 血同型半胱氨酸水平与冠心病慢性心衰严重程度的相关性分析[J]. 天津医科大学学报, 2017, 23(3):221
- [5] 马向红, 黄体钢, 周丽娟, 等. 同型半胱氨酸对大鼠主动脉内皮细胞分泌一氧化氮、血管紧张素 II、内皮素的影响[J]. 中国心血管杂志, 1998, 3(5):344
- [6] Kunkel G H, Chaturvedi P, Tyagi S C. Resuscitation of a dead cardiomyocyte[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(6):709
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076
- [8] Khadka D, Kim H J, Oh G S, et al. Augmentation of NAD (+) levels by enzymatic action of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 attenuates adriamycin-induced cardiac dysfunction in mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124(124):45
- [9] Houser S R, Margulies K B, Murphy A M, et al. Animal models of heart failure a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Res*, 2012, 111(1):131
- [10] Valero-Munoz M, Backman W, Sam F. Murine models of heart failure with preserved ejection fraction: a fishing expedition[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(6):770
- [11] Xiao Y, Su X, Huang W, et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 67:158
- [12] Wang C, Han L, Wu Q, et al. Association between homocysteine and incidence of ischemic stroke in subjects with essential hypertension: a matched case-control study[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(7):557
- [13] Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1):74
- [14] 张国领, 张林, 刘桂萍. 高同型半胱氨酸血症的临床研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(20):29
- [15] Wang J, Ouyang N, Qu L, et al. Effect of MTHFR A1298C and MTRR A66G genetic mutations on homocysteine levels in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Transl Int Med*, 2017, 5(4):220
- [16] Liu B, Ma S T, Wang T, et al. A novel rat model of heart failure induced by high methionine diet showing evidence of association between hyperhomocysteinemia and activation of NF-kappaB[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1):117
- [17] 王成艳, 赵东岳, 胡兴亚. 口服蛋氨酸造成的大鼠肾间质纤维化模型及其机制研究[J]. 海峡科学, 2015(11):28
- [18] 任晓丽, 杨波, 黄陈平, 等. 高蛋氨酸饮食对大鼠血管内皮细胞分泌功能的影响[J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(4):50
- [19] 孟斌, 高蔚娜, 杨继军, 等. 高蛋氨酸饲料喂养的大鼠高同型半胱氨酸血症模型的实验研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2011, 33(2):53
- [20] Korai M, Kitazato K T, Tada Y, et al. Hyperhomocysteinemia induced by excessive methionine intake promotes rupture of cerebral aneurysms in ovariectomized rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):165
- (2019-10-14 收稿)

(上接第 212 页)

- suscitation, 2018, 133:88
- [8] Ave A, Shaw D M, Bernat J L. Ethical issues in the use of extracorporeal membrane oxygenation in controlled donation after circulatory determination of death[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(8):2293
- [9] Carter T I, Bodzin A S, Hirose H, et al. Outcome of organs procured from donors on extracorporeal membrane oxygenation support: an analysis of kidney and liver allograft data [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(7):816
- [10] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 体外膜肺氧合在中国公民逝世后捐献供器官保护中的应用专家共识(2016 版)[J]. 中华移植杂志:电子版, 2016, 10(3):107
- [11] Fondevila C, Hessheimer A J, Flores E, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(1):162
- [12] Kalder J, Ajah D, Keschenau P, et al. Microcirculatory perfusion shift in the gut wall layers induced by extracorporeal circulation[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(2):497
- [13] Andersen K, Kesper M S, Marschner J A, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1):76
- [14] Fukudome I, Kobayashi M, Dabanaka K, et al. Diamine oxidase as a marker of intestinal mucosal injury and the effect of soluble dietary fiber on gastrointestinal tract toxicity after intravenous 5-fluorouracil treatment in rats[J]. *Med Mol Morphol*, 2014, 47(2):100
- [15] He C S, Yang S F, Yu W K, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on intestinal mucosal barrier function during extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9:72
- [16] Voth M, Duchene M, Auner B, et al. I-FABP is a novel marker for the detection of intestinal injury in severely injured trauma patients [J]. *World J Surg*, 2017, 41(12):3120
- [17] Meng Y, Zhang Y, Liu M, et al. Evaluating intestinal permeability by measuring plasma endotoxin and diamine oxidase in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(3):387
- [18] Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, et al. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3):1693
- (2019-06-14 收稿)