

先天性心脏病患儿心肺转流术后肠道损伤机制及治疗进展

刘晓旭 莫绪明

(南京医科大学附属儿童医院心胸外科, 江苏 南京 210008)

【摘要】 先天性心脏病(CHD)是新生儿最常见的出生缺陷之一,其中部分CHD需在心肺转流术(CPB)辅助下外科手术矫正。CPB在手术过程中通过人工装置暂时替代患者心肺功能,会影响患儿全身的血液循环,尤其影响患儿肠道的血流灌注,导致线粒体功能障碍、钠钾泵调节功能减弱和细胞内酸中毒,破坏肠道屏障,使内毒素及细菌从肠道转移至血流中,导致肠道功能紊乱,最终影响患儿的预后。如何积极地防治CPB造成的肠道功能损伤是当前临床医生面临的一大难题,有研究发现,改善肠道血流灌注、抑制肠道炎症、调节肠道菌群可减轻肠道损伤,改善预后。现对经历CPB的CHD患儿肠道损伤机制及应对措施展开综述。

【关键词】 先天性心脏病;心肺转流术;肠缺血再灌注;肠黏膜屏障;肠道菌群

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.005

Mechanism and Treatment of Intestinal Injury After Cardiopulmonary Bypass in Children with Congenital Heart Disease

LIU Xiaoxu, MO Xuming

(Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Congenital heart disease (CHD) is one of the most common birth defects in newborns, some CHD needs surgical correction assisted by cardiopulmonary bypass (CPB). CPB is a special technique that temporarily replaces the patients' cardiopulmonary function with artificial devices during surgery, thus influencing the patients' systemic blood circulation, especially the intestinal blood perfusion. These result in mitochondrial and sodium potassium pump malfunction and intracellular acidosis, which destruct the intestinal barrier and allow endotoxins and bacteria to transfer from intestinal to the bloodstream, leading to intestinal dysfunction and eventually affecting the prognosis of children. How to actively prevent and cure the intestinal function injury caused by CPB is a major problem faced by clinicians at present. Some studies have found that improving intestinal blood perfusion, inhibiting intestinal inflammation and regulating intestinal flora can reduce intestinal injury and improve patients' prognosis. This paper reviews the mechanism and countermeasures of intestinal injury in children with CHD undergoing CPB.

【Key words】 Congenital heart disease; Cardiopulmonary bypass; Intestinal ischemia reperfusion; Intestinal mucosal barrier; Gut microbiome

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的先天性畸形,其发病率居新生儿出生缺陷的首位^[1]。随着心脏超声应用的普及以及国家对CHD筛查的重视,CHD的发病人群开始呈现出低体重以及低龄化的趋势。许多CHD患儿因为器官血流灌注不足以及“右向左分流”而出现缺氧表现,临床上,通常对心脏、大脑及肾脏等重要器官的缺氧比较重视,而容易忽略肠道组织的缺血缺氧。心肺转流术(cardiopulmonary bypass, CPB)是在心脏手术过程中通

过人工装置暂时替代患者心肺功能的特殊技术,是许多复杂及重症CHD患儿手术矫正中必不可少的一环。有研究^[2]发现其在CHD心内结构改变的基础上进一步重新分布全身血流,引起肠道低灌注,导致肠道屏障功能受损及菌群紊乱,增加了术后脓毒血症发生,最终影响预后。

1 肠道血流灌注

1.1 CHD患儿肠道血流灌注

患有CHD的婴儿其机体的各个器官没有发育

基金项目:国家自然科学基金(81970265);国家重点研发计划课题(2021YFC2701002);省部共建临床医学研究中心培育计划(2019060007)

通信作者:莫绪明, E-mail: mohsuming15@sina.com

完全,尤其在紫绀型 CHD 的患儿中,其多种代偿功能处在一种相对较弱的状态之下,加之心内结构改变,出现右向左分流,静脉血未得到充分氧合,造成肠道血流低灌注、肠道黏膜缺氧及基础代谢的改变,导致肠道微生物产物移位,肠道屏障的完整性被破坏,增加坏死性小肠结肠炎及全身炎症的风险^[3]。

1.2 CPB 过程中肠道血流灌注

有关 CPB 过程中器官的缺血缺氧,以往的研究多侧重于大脑、肾脏等重要脏器,而肠道作为人体最大的消化器官以及人体的“第二大脑”,其缺血缺氧往往被忽视^[4]。但肠道对于缺血缺氧尤其敏感,CPB 时血液的稀释及体温的降低会使腹腔脏器较大脑等重要脏器更早地出现血流量减少,导致胃肠道处于低灌注及低氧状态^[5]。消化道溃疡、穿孔、出血、肠梗阻、肝坏死等为 CPB 下心脏直视手术后常见的消化系统并发症,肠缺血坏死等严重并发症发生率虽不高(0.5% ~ 4.0%),但一旦发生,死亡率可为 26% ~ 75%^[6]。CPB 时肠道缺血缺氧及低温状态导致肠道细胞膜通透性发生改变,大量细胞被激活,形成微循环微栓,当其进入血管后会引引起闭塞性肠系膜缺血,而手术应激状态下肾素-血管紧张素系统的激活,导致大量缩血管物质释放,同时也容易引起非闭塞性肠系膜缺血^[7]。Sakamoto 等^[8]研究发现,接受心脏手术的患者一旦发生非闭塞性肠系膜缺血,其住院死亡率为 77%,大多数幸存下来的患者其预后也很差。此外,因 CPB 血液稀释造成的缺血缺氧以及后续再灌注损伤使肠道微血管和肠黏膜屏障破坏,水和细菌渗漏,引发全身性炎症反应综合征^[9]。

2 CHD 患儿 CPB 肠黏膜屏障功能及其受损机制

2.1 肠黏膜屏障功能

肠黏膜屏障是指肠壁及其分泌的物质形成的抵御外界环境中有害物质和病原体随食物进入人体组织、器官及血液中的重要屏障^[10]。肠黏膜屏障主要由 4 层屏障构成:机械屏障、免疫屏障、化学屏障及生物屏障。上皮细胞表面的黏液层及细胞间的紧密连接是肠道屏障防御的第一道防线,其主要发挥的是“门和栅栏”功能,防止肠腔中的内源性细菌及毒素穿透细胞间隙^[11-12]。免疫屏障主要由肠道相关淋巴组织及其分泌的抗体组成,参与细胞免疫应答、防止外来病原体入侵,同时,发挥着监视、非特异性免疫及特异性免疫的重要作用^[13-14]。化学屏障即细胞外屏障,主要由胃酸、胆汁、黏多糖、糖蛋白以及各种消化酶、溶菌酶等物质构成,具有抑制细菌在肠黏膜表面黏附的作用,有效降解内毒素分子,减少细菌及毒素对肠道的损伤。肠道菌群在黏膜上皮表面形成了一层抵御病原体的保护屏障即生物屏障,肠道菌群通过增加肠上皮细胞黏液分泌,诱导肠上皮细胞通过发育、更新、增殖和修复等方式抵御病原菌定植入侵,维持正常的肠黏膜屏障功能^[15]。

2.2 肠黏膜屏障功能受损机制

肠黏膜屏障功能受多种条件影响,严重感染、烧伤、急性胰腺炎、营养不良、肠梗阻以及肠道缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤等通过各种机制对肠黏膜 4 种屏障的主要功能造成损害(表 1),导致毒物产生和细菌繁殖,出现坏死性小肠结肠炎,严重时诱发全身性炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,最终导致患儿死亡^[16]。

表 1 肠黏膜屏障功能及受损机制

肠黏膜屏障	主要功能	受损机制
机械屏障	通过上皮细胞表面的黏液层及细胞间的紧密连接结构发挥“门和栅栏”功能,防御病原体入侵	肾素-血管紧张素系统被激活,肠道活性氧产生,肠道通透性增加,同时引起小肠 IR 损伤
免疫屏障	由肠道相关淋巴组织及其分泌的抗体构成,参与细胞免疫应答,发挥着监视、非特异性免疫及特异性免疫的重要作用	激活基底外侧模式识别受体引起一系列促炎反应,同时血液成分与 CPB 装置相互作用诱导生理病理反应产生
化学屏障	由胃酸、胆汁及溶菌酶等化学物质构成,抑制细菌在肠黏膜表面的黏附作用,有效降解内毒素分子	病原体聚集肠内,破坏糖蛋白,减少成熟黏蛋白的产生,黏液层稳态遭到破坏
生物屏障	增加肠上皮细胞黏液分泌,加强肠道完整性、抵御病原体以及调节宿主免疫能力	促炎细菌增多,益生菌减少,短链脂肪酸减少,影响结肠上皮细胞生长和分化

2.2.1 机械屏障的破坏

CPB 时肠黏膜血流量骤降,大量活性氧产生并堆积于肠上皮,破坏肠黏膜表面生物活性物质,导致细胞线粒体损伤、DNA 破坏,同时下调紧密连接蛋白表达,影响细胞间紧密连接形成,改变肠黏膜通透性^[17]。

而 CPB 手术过程中的心脏复跳也极易引发急性小肠 IR 损伤^[18]。Jin 等^[19]通过对肠 IR 损伤肠组织进行观察,发现其绒毛尖上皮细胞和黏膜固有层明显脱落和崩解,紧密相连的结构和腺体明显受损。Deng 等^[20]基于 Tax4Fun 分析得出,肠 IR 会导致一些通路的基因

组丰度显著降低,影响代谢产物的生物合成,破坏肠道细胞正常生理功能。肠通透性的改变也使肠道内细菌滞留,无氧酵解产生乳酸等大量酸性物质,破坏肠道表面黏液层,同时使肠腔内的有害细菌、毒素等物质穿透肠黏膜进入血液、组织及器官,引起肠源性感染^[21-22]。

2.2.2 免疫屏障的破坏

CPB 时肠系膜血管血流及氧气含量减少导致肠道通透性改变,肠腔内的细菌及病毒进入肠道组织,激活肠道固有免疫系统细胞上的基底外侧模式识别受体,从而激活核因子- κ B 信号通路,触发炎症级联反应,释放大炎症因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)和氧自由基等,引起肠道炎症性疾病并进一步加重肠道缺氧,造成恶性循环^[23]。同时在 CPB 过程中,血液成分与 CPB 装置(如导管、充氧器、储液器和动脉滤过器)的非生理表面的相互作用诱导了多种病理生理反应,包括纤维蛋白溶解、补体激活、炎症细胞因子释放、凝血酶和缓激肽释放以及白细胞、血小板和内皮细胞活化,由此引起的全身炎症反应,最终导致肠屏障功能受损,诱发脓毒血症^[24]。

2.2.3 化学屏障的破坏

CPB 时,体温降低导致肠道内病原体发生变化,大量病原体通过产生一种丝氨酸蛋白酶破坏糖蛋白,穿透黏液屏障,并且通过激活 TNF- α 和 IL-1 β 参与炎症性疾病,促进黏蛋白的形成。CD4⁺ 辅助细胞亚型之一的 Th2 细胞因子通过与 IL-4 受体结合上调黏液蛋白 MUC2 和黏液蛋白 MUC5AC 的黏蛋白基因表达,使杯状细胞的内质网应激产生未成熟的黏蛋白,成熟的黏蛋白产生减少,保护功能减退^[25]。同时肠道炎症环境引起杯状细胞数量减少、分泌功能减弱,黏液层的化学屏障功能进而减弱。微生物也参与了保护黏液层稳态,当微生物群受到破坏时,黏液蛋白 MUC2 发生改变,使黏液蛋白 MUC5AC 的保护功能减弱,黏液层变薄,病毒及其他病原体容易进入,导致肠道炎症的产生^[26]。

2.2.4 生物屏障的破坏

CHD 患儿原本肠道菌群环境不平稳,加之手术中降温及 CPB 时 IR 的影响,正常菌群的数量进一步减少,导致短链脂肪酸的生成减少,不可消化的碳水化合物增多,影响结肠上皮细胞生长和分化^[27]。Salomon 等^[3] 研究发现 CPB 术后肠道菌群的丰富度和 alpha 多样性下降,促炎细菌如变形菌门属(proteobacteria)较术前明显增加,对肠道有益细菌例如拟杆菌(bacteroidetes)及厚壁菌(firmicutes)明显减

少。由于 CPB 手术创伤大,术后广谱抗生素的应用也是导致肠道生物屏障破坏的原因之一,术后长时间抗生素的使用促进耐药致病菌的产生,导致菌群失调。有研究^[28] 发现,心脏手术后某些真菌感染可产生降解 IgA 的蛋白酶,降低肠道免疫功能,破坏正常菌群与宿主间的生态平衡,细菌出现易位,使得正常菌群中某些细菌成为机会性致病菌,形成生态失调而导致疾病的发生。

3 CPB 患儿肠道功能损伤的预防及治疗

3.1 肠黏膜 IR 防治

合理有效地使用血管活性药物,减少其长时间大剂量使用,避免肠道血管过度收缩引起肠道缺血缺氧是改善肠道缺血的关键^[29]。此外,缩短手术时间、CPB 及主动脉阻断时间,可有效降低术中和术后输血的需求,降低二次手术率,减少不良事件发生^[30]。Lin 等^[31] 研究发现,安五脂素等植物制剂可改善 IR 诱导的大鼠空肠组织损伤,其机制可能与激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路,进而调控核转录因子红系 2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路及凋亡相关蛋白的表达以及发挥抗氧化和抗凋亡作用有关,其可显著提高肠系膜血液微循环流速,明显改善肠 IR 损伤。有研究^[32] 发现,富氢生理盐水通过维持肠黏膜屏障紧密连接蛋白的表达及调节抗菌肽 α -防御素和溶菌酶的分泌减轻大鼠小肠 IR 损伤。小肠发生 IR 时细胞内 ATP 生成不足,可引发能量代谢障碍,肌酸是磷酸肌酸的前体,可保护肠道在 CPB 期间免受低氧及缺血造成的损伤,补充肌酸可为肠道补充一定的 ATP,保护肠道上皮,维持肠屏障的完整性^[33]。同时,加强患儿术前凝血功能、心电图等检查,采用合理的抗凝策略及严格的手术和 CPB 转机操作可有效预防血栓的形成和栓塞的发生,减少术后由微栓导致的闭塞性肠系膜缺血。一旦发现肠道微循环栓塞形成,应立即行对症治疗,严重时行剖腹探查^[29]。对确诊有低灌注引起的急性非闭塞性肠系膜缺血的患者应尽可能纠正根本病因,并改善肠系膜灌注,尽快使用罂粟碱及前列腺素减轻肠系膜血管痉挛,有效改善组织灌注并增加肠道存活率,当发现肠道出现坏死应及时手术切除^[34]。

3.2 抑制肠道炎症反应

麻醉药物如瑞芬太尼、乌司他丁、右美托咪定等,可通过多种机制减少大量炎症因子及氧自由基的释放,从而保护肠屏障功能。瑞芬太尼可能通过激活 p38MAPK 通路,增强蛋白二硫化物异构酶 A3 介导的抗氧化和抗内质网应激来减少相关细胞凋亡,减少炎症因子的释放,保护小肠免受肠 IR 损伤^[35]。Li 等^[36] 研究发现,脓毒症大鼠小肠黏膜屏障功能障碍、黏膜

通透性增加,紧密连接蛋白表达减弱,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体表达增加,上游分子核因子- κ B p65 被活化,通过乌司他丁干预后肠道病理 Chiu 评分及血清 TNF- α 、IL-1 β 和肠型脂肪酸结合蛋白水平明显降低,组织损伤得到明显缓解。Zhang 等^[37]研究发现,右美托咪定通过抑制 NLRP3 炎症小体途径降低脂多糖诱导的小鼠肠道炎症指标及氧化应激指标,从而减轻小鼠肠道屏障损伤。有研究^[38]发现,人参、黄芪、柴胡等草本植物中的主要成分皂苷可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肠道炎症,降低小肠结肠炎的发生率。

3.3 肠道菌群调节

益生菌在当前的临床实践中应用十分广泛,尤其对于儿童胃肠疾病,益生菌可有效改善肠道菌群分布,降低炎症反应,修复受损细胞^[39]。肠道有益细菌例如双歧杆菌、乳杆菌等可通过模式识别受体上调细胞因子胸腺基质淋巴生成素、转化生长因子- β 和 IL-25 等,调节肠上皮细胞 IgA 和抗菌肽的分泌,以维持肠道内环境稳态^[40]。研究人员^[41]通过对 C57 小鼠进行肠 IR 造模后将其分为肠缺血敏感组 (Sen) 和肠缺血耐受组 (Res),Res 组鼠乳杆菌在物种水平上的相对丰度显著高于 Sen 组,其 ZO-1、Occludin 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,肠道通透性降低,并且通过 Toll 样受体 2 促进巨噬细胞释放 IL-10 以减轻肠道 IR 损伤,保护肠黏膜屏障。研究^[15,42]发现,粪菌移植可增加 C57 小鼠脓毒症后肠黏膜厚度,并可增加肠 MUC2 蛋白的表达水平,粪菌移植后肠道 Occludin 和 ZO-1 蛋白表达也相对较高。

CHD 手术中大多会使用抗生素,其在治疗炎症的同时也破坏了原有肠道菌群,肠道微生物群的数量和多样性减少,短链脂肪酸的生成减少,进一步导致肠黏膜损伤,造成营养物质吸收障碍,引起抗生素相关性腹泻^[43]。双歧杆菌治疗抗生素相关性小儿腹泻的临床疗效可观,其可显著提高超氧化物歧化酶水平,进而对氧自由基进行有效清除,实现抗氧化应激的效果,对肠道黏膜功能进行有效保护,使肠道菌群更稳定,有效缩短患儿腹泻持续时间和住院时间,明显改善患儿免疫功能^[44-45]。

4 小结

综上所述,部分 CHD 患儿由于本身的血流分布异常以及 CPB 的低灌注,使其肠道处于缺血缺氧状态,通过影响肠道黏膜相关蛋白、肠道相关淋巴组织、肠道黏液构成及肠道菌群组成破坏肠道屏障,造成术后肠道不良反应,同时使内毒素及细菌通过肠道屏障进

入血液中,增加了脓毒血症的发生,引起全身性炎症反应综合征,最终影响患儿预后。因此,需特别关注患儿 CPB 围手术期肠道功能变化,通过合理使用血管活性药物、减少 CPB 时间、抑制炎症反应、调节肠道菌群及减少抗生素使用等措施保护肠黏膜及减少氧化应激反应,促进肠黏膜屏障功能恢复,减少肠道功能紊乱的发生,促进 CHD 患儿的术后恢复。

参考文献

- [1] 刘迎龙,苏俊武. 建国 70 年来我国先天性心脏病诊治回顾与进展[J]. 中国医药,2019,14(9):1281-1284.
- [2] Typo KV, Larmonier CB, Deschenes J, et al. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(1):37-44.
- [3] Salomon J, Ericsson A, Price A, et al. Dysbiosis and intestinal barrier dysfunction in pediatric congenital heart disease is exacerbated following cardiopulmonary bypass[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(4):311-327.
- [4] Ding W, Liu J, Zhou X, et al. Clinical multi-omics study on the gut microbiota in critically ill patients after cardiovascular surgery combined with cardiopulmonary bypass with or without sepsis (MUL-GM-CSCPB Study): a prospective study protocol[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:269.
- [5] Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(2):65-70.
- [6] Zhang X, Zhang W, Lou H, et al. Risk factors for prolonged intensive care unit stays in patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective observational study[J]. *Int J Nurs Sci*, 2021, 8(4):388-393.
- [7] 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):497-503.
- [8] Sakamoto T, Fujiogi M, Matsui H, et al. Clinical features and outcomes of nonocclusive mesenteric ischemia after cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(5):630-636.
- [9] Adamik B, Kübler A, Gozdzik A, et al. Prolonged cardiopulmonary bypass is a risk factor for intestinal ischaemic damage and endotoxaemia[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(7):717-723.
- [10] Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The effect of bacterial infections, probiotics and zonulin on intestinal barrier integrity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11359.
- [11] Shi N, Li N, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. *Mil Med Res*, 2017, 4:14.
- [12] Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8):1-9.
- [13] 金鹏峰,陈琳,胡耀仁,等. 脓毒症的肠道发病机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10):1441-1445.
- [14] Zhao Q, Maynard CL. Mucus, commensals, and the immune system[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2041342.
- [15] Gai X, Wang H, Li Y, et al. Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:736204.
- [16] 黄艳,梁小琴,张敏,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎不良预后危险因素分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2018, 33(5):368-371.
- [17] Tsou AM, Goettel JA, Bao B, et al. Utilizing a reductionist model to study host-microbe interactions in intestinal inflammation[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1):215.
- [18] Tian Y, Shu R, Lei Y, et al. Somatostatin attenuates intestinal epithelial barrier injury during acute intestinal ischemia-reperfusion through Tollip/Myeloid differentiation factor 88/Nuclear factor kappa-B signaling[J].

- Bioengineered, 2022, 13(3):5005-5020.
- [19] Jin C, Fu WL, Zhang D, et al. The protective role of IL-1Ra on intestinal ischemia reperfusion injury by anti-oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway in rat [J]. Biomed J, 2019, 42(1):36-45.
- [20] Deng F, Zhao BC, Yang X, et al. The gut microbiota metabolite capsate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1):1-21.
- [21] Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics [J]. Brain, 2018, 141(7):1900-1916.
- [22] Li Y, Song Z, Kerr KA, et al. Chronic social stress in pigs impairs intestinal barrier and nutrient transporter function, and alters neuro-immune mediator and receptor expression [J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0171617.
- [23] Lock JY, Caboni M, Strandwitz P, et al. An in vitro intestinal model captures immunomodulatory properties of the microbiota in inflammation [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1):2039002.
- [24] Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, et al. A prospective randomized trial comparing the clinical effectiveness and biocompatibility of heparin-coated circuits and PMEA-coated circuits in pediatric cardiopulmonary bypass [J]. Perfusion, 2016, 31(3):247-254.
- [25] Fernández-Tomé S, Ortega Moreno L, Chaparro M, et al. Gut microbiota and dietary factors as modulators of the mucus layer in inflammatory bowel disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10224.
- [26] Hansson GC. Mucins and the microbiome [J]. Annu Rev Biochem, 2020, 89:769-793.
- [27] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. Gut, 2020, 69(12):2232-2243.
- [28] Tulstrup MV, Christensen EG, Carvalho V, et al. Antibiotic treatment affects intestinal permeability and gut microbial composition in Wistar rats dependent on antibiotic class [J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144854.
- [29] 周文君, 李元敏, 杨小芳, 等. 防治体外循环心脏直视术后肠道屏障功能损伤的研究进展 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(6):768-771.
- [30] Hanedan MO, Yürük MA, Arslan AK, et al. Heparin-coated vs. non-coated cardiopulmonary bypass circuits: comparing immediate results with different target activated clotting time [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2020, 35(6):913-917.
- [31] Lin H, Zhang X, Wang D, et al. Anwulignan ameliorates the intestinal ischemia/reperfusion [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 378(3):222-234.
- [32] Ikeda M, Shimizu K, Ogura H, et al. Hydrogen-rich saline regulates intestinal barrier dysfunction, dysbiosis, and bacterial translocation in a murine model of sepsis [J]. Shock, 2018, 50(6):640-647.
- [33] Mueller K, Kokotilo MS, Carter JM, et al. Creatine-loading preserves intestinal barrier function during organ preservation [J]. Cryobiology, 2018, 84:69-76.
- [34] Reintam Blaser A, Acosta S, Arabi YM. A clinical approach to acute mesenteric ischemia [J]. Curr Opin Crit Care, 2021, 27(2):183-192.
- [35] Shen J, Zhan Y, He Q, et al. Remifentanyl promotes PDIA3 expression by activating p38MAPK to inhibit intestinal ischemia/reperfusion-induced oxidative and endoplasmic reticulum stress [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:818513.
- [36] Li X, Yang C, Gulifeire T, et al. [Ulinastatin protects intestinal mucosal barrier by inhibiting the activation of intestinal NLRP3 inflammasomes in septic rats] [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2021, 33(2):192-197.
- [37] Zhang YN, Chang ZN, Liu ZM, et al. Dexmedetomidine alleviates gut-vascular barrier damage and distant hepatic injury following intestinal ischemia/reperfusion injury in mice [J]. Anesth Analg, 2022, 134(2):419-431.
- [38] Dong J, Liang W, Wang T, et al. Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD [J]. Pharmacol Res, 2019, 144:66-72.
- [39] Raheem A, Liang L, Zhang G, et al. Modulatory effects of probiotics during pathogenic infections with emphasis on immune regulation [J]. Front Immunol, 2021, 12:616713.
- [40] Liu Q, Yu Z, Tian F, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier [J]. Microb Cell Fact, 2020, 19(1):23.
- [41] Hu J, Deng F, Zhao B, et al. Lactobacillus murinus alleviate intestinal ischemia/reperfusion injury through promoting the release of interleukin-10 from M2 macrophages via Toll-like receptor 2 signaling [J]. Microbiome, 2022, 10(1):38.
- [42] 李元敏, 崔芬芬, 宋兵, 等. 粪菌移植在体外循环术后肠道菌群失调患者中的应用 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2):202-205.
- [43] Merenstein D, Fraser CM, Roberts RF, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 protects against antibiotic-induced functional and compositional changes in human fecal microbiome [J]. Nutrients, 2021, 13(8):2814.
- [44] Szajewska H, Hojsak I. Health benefits of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subspecies lactis BB-12 in children [J]. Postgrad Med, 2020, 132(5):441-451.
- [45] Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4):CD004827.

收稿日期:2022-03-27

欢迎投稿 · 欢迎订阅