肠缺血基础与临床研究前沿

张 琳 著

上海科学技术出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

内容提要

在内脏器官中，肠组织是对缺血性损伤极为敏感的器官。严重创伤、大面积烧伤、休克、重症胰腺炎等应激状态均存在不同程度肠缺血/再灌注损伤。肠缺血/再灌注损伤作为一种常见的病理生理过程，在许多疾病的病程中都会不同程度地伴随缺血/再灌注损伤，肠道在遭受缺血/再灌注时，富含氧的血液回流后造成缺血肠组织的损伤继而出现细菌及内毒素移位，其诱发的全身炎症反应及多器官功能衰竭具有较高的发生率和死亡率，因而成为临床中一个棘手的问题。

本书内容包括肠缺血/再灌注损伤概论、肠缺血标志物研究进展、肠缺血与肠道屏障、肠缺血与炎症因子、microRNA在肠缺血中的作用等。

本书的读者对象为急诊科或消化科临床及基础医学教学、科研和实践人员。本书可为从事肠缺血相关疾病临床和基础的教学和科研人员提供有效的参考。

作者介绍

张　琳　医学博士，复旦大学附属金山医院急危重病中心主治医师。2014—2015年在美国阿尔伯特·爱因斯坦医学院做访问学者，长期专注于肠缺血/再灌注损伤的研究，主持国家自然科学基金青年科学基金项目1项、上海市科学技术委员会课题1项、上海市级课题等3项，以第一作者发表SCI论文6篇，被评为金山区优秀青年医师、优秀业务技术骨干，2019年1月荣获上海“医树奖”青年临床医学科技创新奖。

前 言

肠缺血/再灌注(I/R)是健康和疾病中常见的现象。它作为正常生理学的一部分发生,例如在锻炼健康个体中,其血流重新分配到重要器官和肌肉,导致显著的肠灌注不足,肠系膜血流减少高达80%。此外,肠I/R发生在各种病理生理情况中,如由于肠系膜动脉栓塞或静脉血栓形成,可引起急性肠系膜缺血。肠I/R在严重失血和(或)血容量不足的情况下发生,导致血流重新分配到最重要的器官,包括心脏和大脑。在接受大手术的患者或创伤、休克、败血症患者中经常观察到这种形式的肠I/R。最后,肠缺血是肠道炎症发展和持续的一个众所周知的参与者。

值得注意的是,虽然医疗实践已经有了很大发展,但在过去70年里,肠缺血的死亡率并没有下降。这部分是由于在早期阶段仍然难以识别肠缺血系由急性肠系膜缺血引起的,而识别急性肠系膜缺血是降低发病率和死亡率的关键。肠道I/R与高发病率和死亡率相关的第二个主要原因是缺乏预防及治疗选择。显然,肠缺血后的快速再灌注是非常重要的,但再灌注也可能导致组织损伤和严重炎症反应。改善对人类肠道I/R相关并发症机制的深入了解,对于新的治疗策略是必不可少的。目前在肠I/R的机制研究中进展迅速,包括microRNA、新型炎症分子、自噬及肠道微生物菌群等新成员被发现参与肠I/R的病理生理过程。本书基本涵盖了人肠I/R的病理生理学最新的知识进展。

本书的最大特点是尽可能全面地提供有关肠I/R最新的科学研究进展，从而为临床上肠I/R的治疗和诊断的实践提供理论支持。本书还配以图片，对机制内容进行解释，从而更利于读者的理解；在文献梳理方面，通过列表等方法进行直观的表述和比较，具有深入浅出的特点。

书中难免不足之处，还望读者不吝指正。

张 琳

2019年4月于上海

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目 录

第一章 肠缺血/再灌注损伤概论 ……001

一、引言 ……001
二、缺血/再灌注的一般特征 ……002
三、肠道微生物组和缺血/再灌注 ……012
四、局部缺血/再灌注的后果 ……015
五、缺血/再灌注的风险因素 ……017
六、胎儿编程、跨代遗传和缺血性血管病的易感性 ……019
七、缺血/再灌注与无复流现象 ……020
八、基因组/蛋白质组学/代谢组学见解 ……023
九、结束语和观点 ……026

第二章 肠缺血/再灌注损伤的致病机制 ……034

一、缺血/再灌注诱导细胞死亡的模式 ……034
二、缺血/再灌注细胞损伤和死亡的机制 ……041
三、表观遗传变化导致缺血/再灌注损伤 ……056

第三章 炎症及微粒在肠缺血/再灌注中的作用 ……070

一、炎症在缺血/再灌注组分中的重要作用 ……070

二、参与缺血后炎症的细胞类型 ……074
三、质膜衍生的微粒 ……083
四、缺血/再灌注中蛋白质裂解产物和其他降解产物 ……084

第四章 肠缺血/再灌注损伤标志物 ……091

一、引言 ……091
二、肠缺血性损伤的病理生理学 ……091
三、肠缺血性损伤的生物标志物 ……094
四、结论 ……106

第五章 肠缺血/再灌注损伤与肠道菌群 ……111

一、引言 ……111
二、缺血/再灌注损伤的机制 ……112
三、肠道微生物组 ……113
四、结论 ……119

第六章 microRNA与肠缺血/再灌注损伤 ……127

一、引言 ……127
二、microRNA与肠道免疫 ……128
三、microRNA与肠道微生物组 ……135
四、未来的方向和结束语 ……137

第一章

肠缺血/再灌注损伤概论

一、引　言

在溶栓治疗出现之前，人们发现重新建立血液供应是抢救先前未发生不可逆损伤的缺血性组织所必需的，可能会矛盾地加剧组织损伤。1960年，Jennings等人首先提出[1]，再灌注损伤的存在一直是激烈争论的主题，一些研究者认为，再灌注会加剧已经暴露于缺血的细胞所造成的损害。该争议涉及无法确定从组织缺血到再灌注过渡期间的坏死进展。然而，当重新建立血液供应以将细胞损伤和梗死面积减少至低于单独再灌注所提供的保护水平时，开始的干预能力强烈支持致死性再灌注损伤的概念。

在缺血和再灌注期间发生的病理生理事件可导致组织损伤进一步加重，而导致损伤加速的确切原因与缺血/再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）损伤的机制相关，因此研究者希望寻找可能限制由血液减少引起损伤的新疗法来减轻再灌注在医源性方面产生的损伤。由于复杂新技术的快速增长，过去40年来已经报道了一系列令人印象深刻的发现。从这项工作中很明显地发现，缺血会损害ATP酶依赖性离子转运并破坏细胞体积调节机制，这可能导致细胞器和质膜的溶解。此外，新工作揭示了导致I/R诱导的细胞死亡的多种死亡方式，其中许多通过可能适合药理学干预的程序性事件序列发生。此外，再灌注产生反常的组织反应，其促进活性氧和氮物质的产生，并促进缺血组织中促炎性免疫细胞的隔离，内质网应激和缺血后毛细血管无复流的发展，其放大组织损伤。上述病理生理事件最终导致线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，MPTP）的开放，作为I/R诱导的细胞裂解和死亡的常见末端效

应物。除了这些机制之外，最近的注意力集中在肠道微生物组的影响、胎儿暴露于应激物、基因表达中的表观遗传改变、蛋白水解消化产物和I/R发病机制中的微粒。在本章中，我们将总结目前对I/R损伤发生的多种病理学贡献者的理解，但是我们将大部分注意力集中在全组织损伤的再灌注组分上，因为这一部分是最适合临床治疗干预的。

二、缺血/再灌注的一般特征

当血液供应显著减少或不存在时，缺血细胞转变为无氧代谢以提供ATP。然而，这导致细胞酸中毒和ATP产生不足以满足代谢需求。结果，ATP酶被灭活，而内质网的活性Ca^{2+}流出和Ca^{2+}再摄取显著降低，这种相干离子转运的净效应在细胞中产生Ca^{2+}过载。此外，黄嘌呤脱氢酶在缺血期间转化为黄嘌呤氧化酶（XO），与次黄嘌呤的积累一致，次黄嘌呤是驱动其酶活性所需的底物之一。在再灌注时，通过冲洗累积的H^+（pH悖论），恢复需氧ATP产生所需的氧和底物的输送，同时恢复细胞外pH。后一种情况促进了额外的Ca^{2+}流入（钙悖论），而氧气的流入促进了XO驱动的ROS（氧悖论）的产生。由这种和其他机制产生的ROS几乎可以破坏细胞中发现的每种生物分子，促进线粒体PTP的开放，并激活炎症和血栓形成的级联以加剧细胞损伤。通过从受损细胞释放危险信号（例如ATP）及其他促炎和血栓形成介质进一步扩增后者事件（参见后文的进一步解释）。随后大量流入的免疫细胞在先前的缺血部位通过NADPH氧化酶驱动的呼吸爆发、水解酶的释放以及MPO衍生的次氯酸和N^-氯胺的产生而导致细胞损伤。再灌注期间毛细血管无复流现象的发展通过后文中概述的机制导致营养性灌注损伤。血流量减少的程度和缺血期的长度都会影响细胞功能障碍、损伤或死亡的程度[2]（图1-1）。这一事实强调了快速血流恢复作为限制缺血性损伤所有疗法的主要支柱的重要性。在这方面，重要的是要注意不同器官系统显示出对缺血的不同脆弱性。此外，在任何给定的器官中，细胞可以在短期缺血（持续时间取决于器官）中存活，其中可变比例的那些细胞能够承受比其他

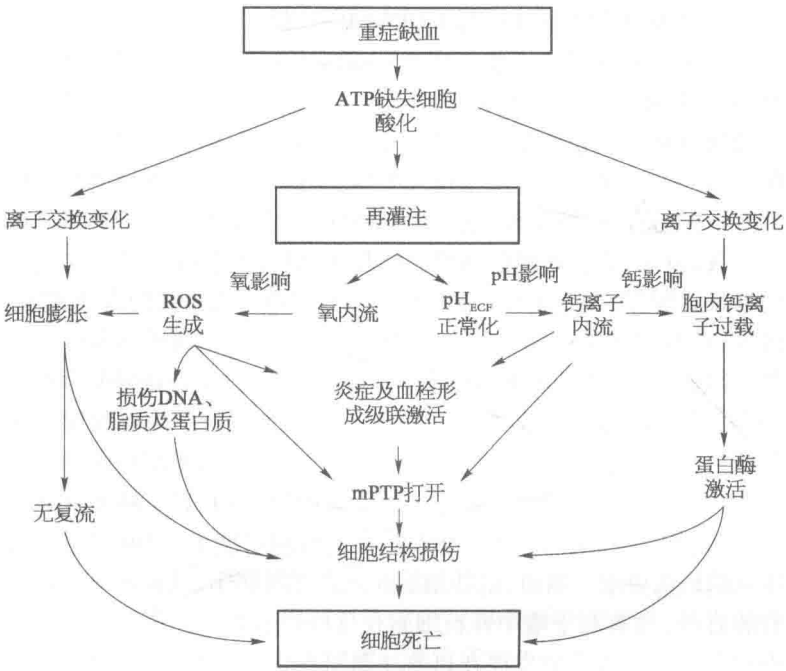


图1-1 导致I/R损伤的主要病理事件

细胞更长的缺血性发作，这被称为可逆性损伤。随着缺血持续时间的增加，越来越多的细胞死亡，维持不可逆的损伤，其特征表现为受影响组织中结构完整性的丧失。

现在看来，闭塞血管再通，虽然有必要重建细胞功能和从缺血区域提取细胞代谢物所必需的氧气和营养物质，但会激活破坏以前未受影响的细胞的有害过程，并加剧缺血本身。然而，由于代谢物/介质转移到血液引流再灌注组织中，然后通过血流传播到远处器官以产生损伤，所以情况将进一步复杂化。最后，长期以来被认为是无害的I/R（缺血性条件反射）的短暂发作被认为可以激活细胞存活程序，使组织能够更好地抵抗由致命I/R引发的致病事件的冲击。因此，对I/R的反应是双峰的，短时期的发作赋予心脏保护作用，而较长时期的发作会引起细胞功能障碍和死亡。稍后将更详细地讨论这些问题。

（一）缺血和再灌注引起不同的病理过程

当血液供应减少继发于血栓形成后，细胞转变为无氧代谢，导致细胞pH和ATP产生减少（图1-1）。结果，Na^+/H^+交换剂（NHE）挤出积聚氢离子以换取钠离子[3]。缺氧传递迫使细胞厌氧制造ATP，但这种产生发生在不足以维持ATP酶功能的水平（例如，Na^+/K^+ATP酶）。这导致细胞钙超载，这是由于活性Ca^{2+}重新摄入内质网和ATP酶依赖性Ca^{2+}流出质膜的结果。线粒体结构的破坏同时发生，突出的特征是肿胀、紊乱的嵴，以及在基质空间中出现模糊的渗透密度。此外，线粒体膜电位随着线粒体PTP和内膜阴离子通道的开放而消散，这进一步损害了ATP的产生。在心脏中，通过缺血诱导的细胞内蛋白酶（例如钙蛋白酶）活化继发的肌原纤维损伤产生超收缩和挛缩带坏死。继发于肿胀和改变的离子运动，质膜和亚细胞膜的破坏使细胞内组分渗入细胞外液并破坏能量代谢（图1-1）。缺血区域中毛细血管内皮细胞的损伤发生在较慢的时间尺度上，反映了它们对能量的较低要求。然而，这些细胞在缺血期间膨胀，从而减少毛细血管腔直径，这有利于嗜中性粒细胞在这些微血管中的聚集。这种毛细血管无复流现象的发展在再灌注期间恶化，限制了动脉血液和药物制剂向缺血区域的输送以及防止积聚的代谢废物的冲洗。在大脑中，缺血引起的微血管周围周细胞收缩也有助于无复流。由于I/R，微血管通透性变化也发生，导致水肿形成和间质液压增加。水肿形成增加了氧气和营养物质的扩散距离，而组织压力的增加通过物理压缩微血管有助于无复流。后一种机制对于不能容易地增加其间质液空间的器官尤其重要，例如大脑、肾脏和特定的骨骼肌，其中扩张受到颅穹窿、肾囊或紧密筋膜鞘中包裹的限制。

及时恢复血流可以去除在缺血期间积聚在细胞外空间中的氢离子，并且还提供有氧ATP产生所需的氧气和底物。然而，正如Jennings等人50多年前首次报道的那样[1,4]，再灌注并非没有危险。在这项具有里程碑意义的研究中，注意到再灌注加速了心肌坏死的发展。这导致了这样的概念：再灌注不是完全有益的，而是由与重建在先前缺血期间未发生的血液供应相关的病理事件产生的损伤。实际上，随后的工作表明，在血流恢复到缺血组织后，细胞死亡可持

需要全本请访问 www.ertongbook.com

续3天[5]。也许对再灌注损伤概念的最强支持是由大量研究提供的，这些研究表明，干预措施仅在再灌注时给予，减轻或消除了先前缺血组织的损伤。

如图1–1所示，现在很清楚，大量的病理过程是再灌注损伤的基础。首先，通过流入先前缺血组织的动脉血将分子氧重新引入组织，从而提供缺失的底物以产生细胞毒性活性氧物质。质膜、内质网和线粒体中的缺陷使钙在细胞质和线粒体中积累（钙超载），后者中羟基磷灰石晶体迅速形成。mPTP的开放、内皮功能障碍、凝血酶原表型的出现、毛细血管无复流的发展和明显的炎症反应也在再灌注损伤的发展中起主要作用。了解在缺血和再灌注期间引起的这些机械上不同的病理过程允许开发靶向疗法以减少I/R损伤。此外，这种治疗方式可以延长组织在不可逆损伤发生之前可以承受的缺血时间（图1–2），从而增加器官移植、心肺分流术和在缺血中进行的外科手术的时间窗口。

（二）组织对I/R的反应为双模性

每个组织和器官都能够忍受血液供应的短暂中断，而不会发现可检测到的功能缺陷或细胞损伤（图1–2）。然而，一旦缺血持续时间超过临界水平，其由细胞类型和器官改变，最终结果是损伤，引起功能紊乱和（或）细胞死亡。因此，组织损伤、功能障碍和细胞死亡的程度根据缺血的持续时间而变化。所以，必须在缺血发作后尽快重新建立血液供应，以限制细胞损伤严重程度的进展。长期和严重的缺血诱导细胞损伤，进展为梗死，再灌注通过引起炎症反应而矛盾地加剧组织损伤。在心脏中，较短的缺血发作（持续5～20分钟）诱导心肌顿抑，其中收缩功能最初在再灌注时受损，但缓慢改善，而不进展为梗死并且没有显著的炎症。另一方面，在没有再灌注的情况下长时间暴露于亚急性缺血水平可以诱导心肌冬眠，其中心脏细胞改变其代谢表型以存活，但是具有降低的机械功能的成本。第三种反应模式的例子是对短期缺血（<5分钟）的组织反应，然后是不产生可检测的损伤或功能障碍的再灌注（缺血性调节）。所有器官对这种条件性缺血的反应远非无害和功能惰性，其特征在于细胞存活程序的激活，其赋予对随后暴露于延长的I/R诱导的有害作用的

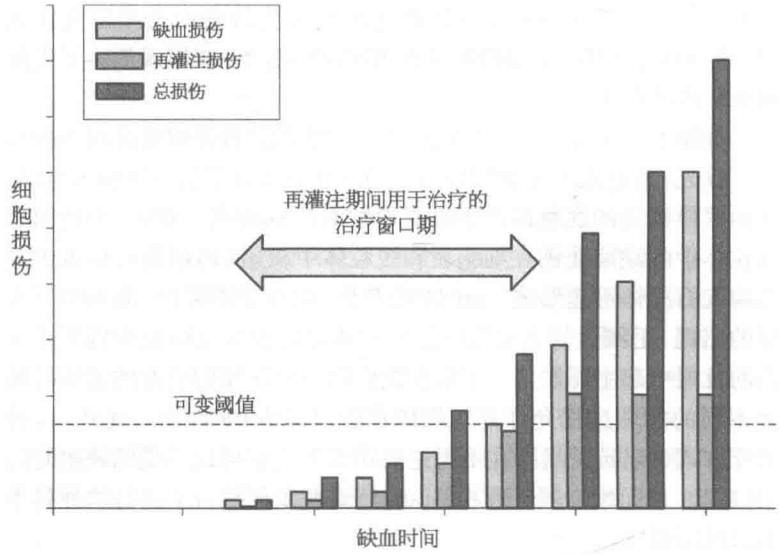


图1-2 经受I/R(黑色条)的组织所承受的总损伤可归因于缺血本身(淡灰色条)和重新建立血液供应的组分(中灰色条)

在长期缺血开始时,即开始两个单独的一般病理过程。第一种是由局部缺血引起的组织损伤过程。第二种是在缺血期间发生的生化变化,当在再灌注期间将分子氧重新引入组织时,其导致活性氧物质的产生和促炎性中性粒细胞和其他免疫细胞的浸润。在再灌注开始(治疗窗口)施用时,可有效减少细胞功能障碍和(或)死亡的治疗,必须在缺血引起的损伤超过不可逆损伤的活力阈值之前重新建立血液供应

耐受性,使得缺血后损伤显著降低。当组织在(缺血预处理)之前或(缺血性每次调节)延长缺血期间或在长时间停止血流(缺血后处理)之后的再灌注开始时暴露于短期调节I/R时,将引发心脏保护作用。通过对远处器官进行I/R调节,可以激活对一个器官中延长的I/R的耐受性,这也是一种远程效应,其也可以放大局部调理的有益作用。

长期以来认为,如果持续时间短,对缺血的反应是无关紧要的,而延长缺血时间将导致细胞损伤程度的逐渐增加和组织功能的减小。然而,在1986年,这种观点被新的研究否定,新的研究发现缺血预处理在心脏缺血/再灌注损伤中发挥保护作用,减小心脏的梗死

面积。这一突破性发现提供了第一个证据，即组织对局部缺血的反应并非总是有害的，但实际上是双峰的（图1-3）。也就是说，较长时间的局部缺血诱导细胞功能障碍和（或）死亡，再灌注加剧，而调节缺血的短周期似乎激活内在细胞存活程序，通过再灌注使组织抵抗随后暴露于长期缺血所引起的有害作用（图1-3）。这一开创性的发现导致了人们的兴趣激增，旨在确定潜在的机制，而这些机制反过来可能被用来确定新的治疗方式，以减少不良缺血事件后的负面结果。

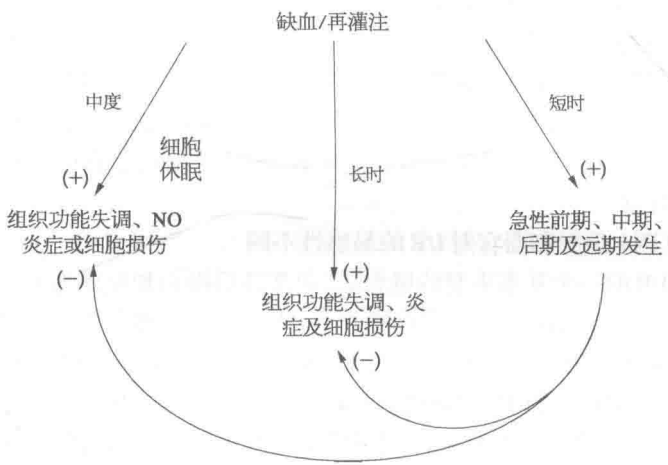


图1-3 组织对I/R的反应是双峰的（心脏中的三峰），取决于缺血的持续时间和程度

（三）中度I/R可引起心肌顿抑或休眠

曾经有人认为，只有在发生不可逆的细胞损伤后才会出现持续的心肌收缩功能障碍。然而，在心脏（可能还有其他组织）中，如果缺血期为中度，在没有永久性损伤的情况下，在冠状动脉血流恢复到正常或接近正常水平后，机械异常会持续存在[6]（图1-3）。实际上，心肌顿抑似乎不是由再灌注的主要缺陷引起的，而是由重新建立血液供应的过程引起的。其中一个最重要的事件似乎与活性氧形成（氧悖论）有关。此外，面对瞬时钙超载（钙悖论），收缩元素对钙的

反应性降低。钙蛋白酶诱导的肌原纤维蛋白水解有助于抑制收缩功能，而细胞外pH（pH悖论）的快速恢复导致膜离子通道活性的改变。已经提出，经人诱导的收缩性缺陷可以通过限制严重缺血性环境对再灌注期间不可逆损伤的肌细胞损伤进展的影响来增强细胞存活的可能性[6]。

可以限制暴露于长期、中度或重复间歇性缺血的心脏中的心肌损伤和死亡的另一种类型的适应性反应是缺血性肌细胞采用糖酵解表型，使人联想到新生儿心肌中的代谢特征。这种现象称为心肌冬眠，与收缩功能和能量需求减少有关（图1–3）。这允许冬眠心肌在亚急性缺血期间耐受有限的氧和营养物递送，从而防止不可逆的心肌细胞损伤。当受到刺激以发展冬眠表型时，心肌细胞上调应激和血管生成蛋白的表达并重新编程代谢途径以减少能量使用。通过自噬和凋亡机制消除非功能性细胞，延长了缺血器官中冬眠活细胞的存活。

（四）组织和器官对I/R的易感性不同

I/R的一个基本重要的概念是，再灌注后损伤和发展为不可逆损伤的程度与缺血持续时间直接相关（图1–2）。因此，尽可能快地恢复血液供应是限制损伤和细胞死亡的主要治疗目标。此外，在所有器官中都存在对I/R的共同特征反应，包括活性氧（ROS）的产生，细胞因子、趋化因子和其他介质从活化的内皮细胞和组织驻留的巨噬细胞和肥大细胞释放，内皮血管舒张功能障碍。毛细血管和毛细血管后微静脉中的小动脉和内皮屏障破坏，中性粒细胞隔离和活化，以及促血栓形成表型发展。然而，组织和器官对I/R的易感性不同，这部分是由于组织中基础代谢需求的变化。这提供了众所周知的减轻继发于组织冷却的细胞代谢的效果，以减缓所有器官中细胞损伤的进展。这种方法可用于血运重建中，并延长用于移植的器官的保存时间[7]。

在研究器官之间对I/R易感性的差异之前，重要的是要注意给定器官的易感性随所研究的物种而变化。例如，从经受相同I/R方案的兔、仓鼠、雪貂、沙鼠、大鼠、小鼠和豚鼠分离的心脏在其易受损伤方面表现出显著差异，还报道了对I/R易感性的菌株差异。因此，必须

注意将一个物种的发现或另一个物种的变异外推，更不用说跨越所有器官系统。在身体器官中，大脑对缺血的敏感性最高。虽然卒中可以继发于脑出血（其引起间质压力并压迫血管），但是在血栓栓塞或动脉粥样硬化血管闭塞继发的特定血管区域中出现的局灶性脑缺血（称为缺血性卒中）代表了最常见的临床表现。虽然在缺血发作后20分钟内发生可检测的不可逆损伤，但开始治疗的时间窗更长，因为细胞对给定程度的缺血表现出不同的易感性。因此，如果血管形成（例如，血栓溶解疗法）在症状发作的1.5 ～ 4.5小时内发生，则观察到功能的显著恢复。

大脑对血液供应减少的独特敏感性与这个器官在任何器官中每单位重量具有最高代谢活性的事实有关。此外，大脑需要不断递送葡萄糖作为其代谢需求的绝对要求。另外，相对于肌肉或肝脏等其他器官，大脑的碳水化合物储存量微不足道，因此无法进行厌氧操作。另一个解释大脑对缺血的独特易感性的特征是保护性抗氧化酶[例如：超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和血红素加氧酶-1]的水平显著低于心脏、肝脏、肾脏和肺中存在的水平[8]。脑线粒体还含有比其他器官更低水平的细胞色素c氧化酶，这将有助于增强线粒体电子传递链的超氧化物溢出[8]。脑细胞膜也含有高水平的多不饱和脂肪酸，使大脑更容易受到氧化损伤[8]。最后，谷氨酸和多巴胺的过量神经元释放由脑I/R诱导，其由于缺血诱导的下游信号传导的颠覆而导致神经元钙超载和随后的细胞毒性。像大脑一样，心肌对缺血也非常敏感。然而，在不可逆损伤发作之前的时间窗口略长，并且在人和动物模型中缺血约20分钟后开始出现。如在大脑或任何其他器官中，受影响的冠状动脉越早重新打开，对于存活的心肌细胞的挽救越好。需要在局部缺血发作后2小时内进行治疗。然而，在12小时内开始的干预具有有益效果。新生儿心脏对I/R的敏感性取决于年龄，未成熟心肌对缺血高度敏感，而此后不久可见增强的耐受性[9]。

在心脏中，纤维化在I/R后通过由成纤维细胞和肥大细胞调用并由T细胞亚群调节的过程发生[10,11]。肥大细胞如何促成这一过程尚不清楚，但成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞，肌成纤维细胞

富含分泌基质蛋白，导致纤维化和心肌功能障碍。根据它们对Th1细胞和Th2细胞的极化，$CD4^+$T淋巴细胞调节成纤维细胞的活性以影响纤维化和瘢痕形成[11]。相反，在缺血后脑中不会发生纤维化。I/R导致胶质细胞活化和基质金属蛋白酶的释放，其降解细胞外基质成分。作为一种结果，星形胶质细胞和内皮细胞从基底层分离，导致血脑屏障的破坏。从下面的基底层剥离也导致胶质细胞和内皮细胞凋亡。

在心脏和大脑之后，肾脏是下一个最容易降低血液供应的器官系统，永久性损伤直到人类缺血持续时间超过30分钟才出现，而动物可以忍受甚至更长的缺血时间模型。肾皮质细胞对缺血最敏感，因为肾脏的这个区域的肾氧水平最高，并且从外髓质到乳头深处逐渐减少。诱导局部缺血后，外髓细胞转变为无氧代谢，使其在缺氧环境中更好地存活。内髓和乳头中的细胞通常依赖于无氧糖酵解产生ATP，因此对缺血的敏感性较低。

虽然在发生不可逆的细胞损伤之前，脑、心脏和肾脏可以承受的缺血的关键时间段明确划分，但通过成功的血运重建进行细胞拯救的时间窗口更难以评估肠缺血。这在很大程度上是由于难以确定缺血的发作，因为肠缺血的临床症状在早期阶段通常是微妙的。然而，在动物模型中，缺血发作后30分钟出现黏膜损伤的组织学证据，在60分钟时出现明显的绒毛破坏。血运重建后，即使在缺血90分钟后，脱落的绒毛也会迅速被细胞迁移（恢复原状）所取代。在人类中，如果在症状发作后24小时内识别并积极治疗，则急性肠系膜缺血后的存活率约为50%。然而，随着该时间间隔的延长，生存率逐渐降低。

肠系膜上动脉（superior mesenteric artery，SMA）闭塞沿着肠的长度产生缺血梯度。缺血的严重程度在小肠和近端结肠的远端部分最大，其中血流的减少局限于黏膜和黏膜下层并且保留肌层/浆膜层[11]。流向中间和远端结肠的血流很大程度上不受SMA阻塞的影响。即使有完全SMA闭塞，通过侧支血管的肠壁灌注（约25%的对照）也是有限的。形成鲜明对比的是，新生儿（1天至1个月）完全SMA闭塞后，空肠、回肠和结肠的血液供应完全消失，这可能导致新

需要全本请访问 www.ertongbook.com