

## 血管内皮生长因子对重症急性胰腺大鼠微循环障碍的改善作用

张旭东<sup>1</sup>, 王志浩<sup>1</sup>, 方思琪<sup>1</sup>, 蔡菲<sup>1</sup>, 郑蕾<sup>2\*</sup>

1. 西安医学院 临床医学院 中尼友好拉吉姆医学实验室, 陕西 西安 710021

2. 西安医学院 药学院, 陕西 西安 710021

**摘要:**目的 探究血管内皮生长因子(VEGF)对重症急性胰腺炎大鼠微循环障碍的改善作用。方法 将SD大鼠随机分成假手术组、模型组、VEGF组和VEGF抗体组。于大鼠上腹部正中切口,长度约2 cm,寻找胰胆管并以动脉夹夹闭其近端和远端,40 mg/mL牛磺胆酸钠(1 mL/kg)经胰胆管逆行注射建立重症急性胰腺炎模型。造模成功后,VEGF组和VEGF抗体组在分别经阴茎背iv VEGF(10 μg/kg)和VEGF抗体(10 μg/kg),假手术组、模型组仅注射PBS溶液。记录24 h内每组小鼠的死亡率,剖杀动物时分别取1 cm<sup>3</sup>相同部位肝、肺、小肠和胰腺组织,测定各组织含水量(干湿比)。取大鼠门静脉血4 mL,静置,离心2 min收集血清,应用ELISA检测试剂盒检测VEGF、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、胰蛋白酶水平。电镜下观察肺、胰腺组织微循环超微结构的改变。**结果** 与模型组和VEGF抗体组相比,VEGF组死亡率显著降低,肝、肺、小肠和胰腺组织的干湿比显著下降( $P<0.05$ )。VEGF组VEGF水平显著高于模型组和VEGF抗体组,NO和ET水平较模型组和VEGF抗体组明显降低( $P<0.05$ )。透射电镜下,模型组和VEGF抗体组透射电镜可见到典型血管内皮细胞凋亡、线粒体肿胀、细胞水肿、毛细血管充血、血栓形成、微循环血管内皮完整性破坏或消失及血管外出血、水肿等病理改变,VEGF组上述变化明显减轻。**结论** VEGF能够有效改善和缓解重症急性胰腺炎大鼠微循环功能失调。

**关键词:** 血管内皮生长因子; 急性胰腺炎; 微循环障碍; 多器官功能障碍综合征; 组织含水量; 一氧化氮; 内皮素

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1697-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.003

## Effect of vascular endothelial growth factor on microcirculation disturbance in severe acute pancreatic rats

ZHANG Xu-dong<sup>1</sup>, WANG Zhi-hao<sup>1</sup>, FANG Si-qi<sup>1</sup>, CAI Fei<sup>1</sup>, ZHENG Lei<sup>2</sup>

1. China-Nepal Friendship Medical Research Center of Rajiv Kumar Jha, School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, 710021, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

**Abstract: Objective** Effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on microcirculation disturbance in severe acute pancreatic rats. **Methods** A total of 120 SD rats were randomly divided into sham group, severe acute pancreatitis model group, vascular endothelial growth factor (VEGF) group, and VEGF antibody group. A median incision was made in the upper abdomen of rats, about 2 cm in length, to find the pancreaticobiliary duct and clamp its proximal and distal ends with an arterial clip. The model of severe acute pancreatitis was established by retrograde injection of 40 mg/mL sodium taurocholate (1 mL/kg) into the pancreaticobiliary duct. After successful modeling, VEGF (10 μg/kg) and VEGF antibody (10 μg/kg) were injected through dorsal penile vein in VEGF group and anti-VEGF group, respectively. PBS solution was only injected into sham operation group and model group. The mortality rate of each group was recorded over a 24 h period. 1 cm<sup>3</sup> liver, lung, small intestine, and pancreas tissues were taken from the same parts of the animals at necropsy, and water content (dry/wet ratio) of each tissue was determined. 4 mL of portal venous blood was collected from rats, stood and centrifuged for 2 min to collect serum. The levels of VEGF, NO, ET, and trypsin were detected by ELISA kit. The ultrastructural changes of microcirculation in lung and pancreas were observed under electron microscope. **Results** Compared with the model group and VEGF antibody group, the mortality of VEGF group was significantly decreased, and the dry/wet weight

收稿日期: 2022-04-15

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JQ-874)

作者简介: 张旭东(1989—),男,从事胰腺疾病发生发展的分子机制及治疗研究。E-mail: cdk12zxd@163.com

\*通信作者: 郑蕾(1985—),女,博士,研究方向为药物分析学。E-mail: zhenglei@xyi.edu.cn

ratio of liver, lung, small intestine, and pancreas was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Levels of VEGF in VEGF group were significantly higher than those in model group and VEGF antibody group, and the levels of NO and ET were significantly lower than those in model group and VEGF antibody group ( $P < 0.05$ ). Under transmission electron microscope, typical pathological changes such as apoptosis of vascular endothelial cells, mitochondrial swelling, cell edema, capillary congestion, thrombosis, destruction or disappearance of microcirculation vascular endothelial integrity, extravascular bleeding and edema were observed in the model group and VEGF antibody group, and the above changes were significantly reduced in the VEGF group. **Conclusion** VEGF can effectively improve and alleviate microcirculation dysfunction in rats with severe acute pancreatitis, which is an important breakthrough in the treatment of severe acute pancreatitis.

**Key words:** vascular endothelial growth factor; acute pancreatitis; microcirculation disturbance; multiple organ dysfunction syndrome; tissue water content; NO; ET

急性胰腺炎是胰腺的一种急性炎症过程, 威胁整个生命进程<sup>[1]</sup>。主要表现为组织水肿、组织坏死以及大出血<sup>[2]</sup>。重症急性胰腺炎患者的预后较差并且可能导致毛细血管内皮基底膜的降解, 同时改变毛细血管内皮细胞的连接<sup>[3-4]</sup>。微循环障碍的出现是重症急性胰腺炎的早期事件, 贯穿于重症急性胰腺炎发病的全过程<sup>[5]</sup>, 最终都表现为多器官衰竭<sup>[6-7]</sup>。大量临床观察及动物实验证实, 重症急性胰腺炎发病时微循环障碍主要表现为微血管通透性的改变和血液流变学变化<sup>[8-9]</sup>。可见, 胰腺炎早期的病理生理改变主要是以血管为中心的全身炎症反应<sup>[10]</sup>。因此, 如何改善微循环障碍, 进而提高重症急性胰腺炎患者的治愈率, 也成为目前治疗重症急性胰腺炎的热点研究问题<sup>[11]</sup>。

血管内皮生长因子(VEGF)家族蛋白是机体生理状态下重要的调节蛋白<sup>[12]</sup>, 具有保护血管内皮细胞、维持血管内皮功能、促进血管生成、抗炎及抗血栓形成等作用<sup>[13]</sup>, 是目前已知的最有效的促进血管生成及保护血管内皮的物质<sup>[14-15]</sup>, 同时 VEGF 也是一个潜在的肿瘤治疗靶点。鉴于 VEGF 的生理作用, 将 VEGF 作为重症急性胰腺炎的治疗用药, 可以起到改善微循环障碍、阻断重症急性胰腺炎时“瀑布样”连锁反应, 进而改善患者预后的作用<sup>[16]</sup>。因此, 本研究探究 VEGF 改善重症急性胰腺炎大鼠微循环的作用, 以期为临床寻找新的治疗方案提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

成年健康雄性 8 周龄 SD 大鼠 120 只, 体质量 250~300 g, 实验动物由西安交通大学医学院实验动物中心提供, 实验动物生产许可批号 SCXK(陕)2018-001; 牛磺胆酸钠, 由 Sigma 公司提供, 批号 MBBC6441; VEGF(货号 ab52146)和 VEGF 抗体

(货号 ab1316), 由 Abcam 公司提供; 血清 VEGF(货号 JM-12309M1)、一氧化氮(NO, 货号 JM-02736M2)、内皮素(ET, 货号 JM-11804M2)、胰蛋白酶(货号 JM-11568M2) ELISA 检测试剂盒, 由北京晶美生物工程有限公司提供。本实验已经被西安医学院实验动物伦理委员会审核通过(XYLS2022110)。

### 1.2 造模

将 120 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、VEGF 组、VEGF 抗体组, 每组各 30 只。大鼠禁食 12 h, 禁水 4 h, 25 mg/mL 戊巴比妥钠(1.2 mg/kg) ip 麻醉。与上腹部正中切口, 长度约 2 cm, 寻找胰胆管并以动脉夹夹闭其近端和远端, 40 mg/mL 牛磺胆酸钠(1 mL/kg)经胰胆管逆行注射建立重症急性胰腺炎模型, 取出动脉夹<sup>[17]</sup>。假手术组仅于开腹时翻动十二指肠后缝合腹壁。VEGF 组和 VEGF 抗体组在建立模型后分别经阴茎背 iv VEGF(10 μg/kg)和 VEGF 抗体(10 μg/kg)<sup>[18]</sup>, 假手术组、模型组仅注射 PBS 溶液。大鼠在造模后 6、12、24 h 取材, 各时间点选取 10 只大鼠(造模成功后通过检测干湿比等指标经统计后发现 6、12 h 组差异不显著, 因此仅选取造模后 24 h 这个时间点的实验结果)。

### 1.3 大鼠 24 h 死亡率比较

各组大鼠以 24 h 内死亡的数量和大鼠总数量比值计算大鼠死亡率, 每组实验结果均独立重复 3 次, 以死亡率标准差是作为 3 次实验中动物死亡率的统计分析结果。

### 1.4 大鼠肝、肺和小肠组织含水量(干湿比)测定

剖杀动物时分别取 1 cm<sup>3</sup> 相同部位肝、肺、小肠和胰腺组织, 称取其湿质量, 70 °C 烘烤 72 h 后称取干质量, 含水量=(湿质量-干质量)/湿质量。

### 1.5 血清 VEGF、NO、ET 和胰蛋白酶 ELISA

大鼠剖杀前从门静脉取血 4 mL, 静置离心 2

min, 收集血清, 部分标本-80 °C 保存用于 ELISA 检测。应用 ELISA 检测试剂盒检测血清中 VEGF、NO、ET、胰蛋白酶含量, 详细步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.6 肺组织和胰腺组织的微循环超微结构观察

取肺、胰腺组织各 1 mm<sup>3</sup>, 以 2.5% 戊二醛 4 °C 固定 8 h, 梯度酒精脱水, 环氧树脂 Epon812 浸透, LKB-V 型超薄切片机进行超薄切片 (50~70 nm), 电镜下观察组织微循环超微结构的改变。

### 1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 进行数据分析, 组内比较采用单因素方差分析, 大鼠死亡率应用  $\chi^2$  检验, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 大鼠 24 h 死亡率

假手术组大鼠 24 h 0 死亡。与假手术组比较, 模型组和 VEGF 抗体组大鼠死亡率显著升高 ( $P < 0.05$ ); VEGF 组大鼠死亡率较模型组和 VEGF 抗体

组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 肝、肺、小肠和胰腺组织干湿比

结果发现, 与假手术组相比, 模型组和 VEGF 抗体组大鼠各组织干湿比均显著升高 ( $P < 0.05$ ); VEGF 组各组织干湿比均较模型组和 VEGF 抗体组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 各组大鼠 24 h 后死亡率 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Results of mortality after 24 h in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(\(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\))	死亡率/%
假手术	—	0
模型	—	90 ± 3.32*
VEGF 抗体	10	80 ± 2.94*
VEGF	10	10 ± 1.85*##^

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与 VEGF 抗体组比较: ^ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs sham-operated group; # $P < 0.05$  vs model group; ^ $P < 0.05$  vs VEGF antibody group

表 2 各组大鼠 24 h 肝、肺、小肠、胰腺组织干/湿比值测量结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Results of dry/wet ratio measurement of liver, lung, small intestine, and pancreas tissues in each group at 24 h ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(\(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\))	干湿比/%			
		肝	肺	小肠	胰腺
假手术	—	5.74 ± 1.03	6.75 ± 1.69	4.54 ± 0.72	8.29 ± 1.75
模型	—	7.33 ± 1.57*	8.25 ± 2.13*	7.59 ± 1.61*	9.73 ± 2.24*
VEGF 抗体	10	7.04 ± 1.42*	7.83 ± 1.40*	8.38 ± 1.62*	8.89 ± 2.04*
VEGF	10	6.02 ± 1.35*##^	7.02 ± 1.66*##^	6.13 ± 1.33*##^	7.37 ± 1.98*##^

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与 VEGF 抗体组比较: ^ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs sham-operated group; # $P < 0.05$  vs model group; ^ $P < 0.05$  vs VEGF antibody group

### 2.3 血清 VEGF、NO、ET、胰蛋白酶水平

结果发现, 与假手术组相比, 模型组、VEGF 组和 VEGF 抗体组 VEGF、NO、ET、胰蛋白酶水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ); VEGF 组中 VEGF 水平显

著高于模型组和 VEGF 抗体组 ( $P < 0.05$ ), NO 和 ET 水平较模型组和 VEGF 抗体组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而胰蛋白酶水平与模型组、VEGF 组、VEGF 抗体组相比无明显差异, 见表 3。

表 3 各组大鼠 24 h 血清中 VEGF、NO、ET、胰蛋白酶水平测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Serum levels of VEGF, NO, ET, and trypsin of rats in each group were measured at 24 h ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(\(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}\))	VEGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NO/(ng·mL <sup>-1</sup> )	ET/(ng·mL <sup>-1</sup> )	胰蛋白酶/(mg·L <sup>-1</sup> )
假手术	—	13.34 ± 7.53	8.74 ± 2.17	21.37 ± 6.65	4.54 ± 1.72
模型	—	35.27 ± 8.42*	14.33 ± 4.57*	73.12 ± 8.78*	77.32 ± 13.05*
VEGF 抗体	10	38.54 ± 7.52*#	18.04 ± 6.05*#	98.36 ± 11.38*#	89.24 ± 10.43*
VEGF	10	56.26 ± 9.87*##^	11.34 ± 5.16*##^	67.54 ± 8.03*##^	69.89 ± 9.74*

与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与 VEGF 抗体组比较: ^ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs sham-operated group; # $P < 0.05$  vs model group; ^ $P < 0.05$  vs VEGF antibody group

## 2.4 肺脏和胰腺组织微循环超微结构改变

透射电镜下,假手术组各组织无明显病理学改变。模型组和 VEGF 抗体组透射电镜可见到典型血管内皮细胞凋亡、线粒体肿胀、细胞水肿、毛细血管充血、血栓形成、微循环血管内皮完整性破坏或消失及血管外出血、水肿等病理改变,VEGF 组上述变化明显减轻,见图 1。

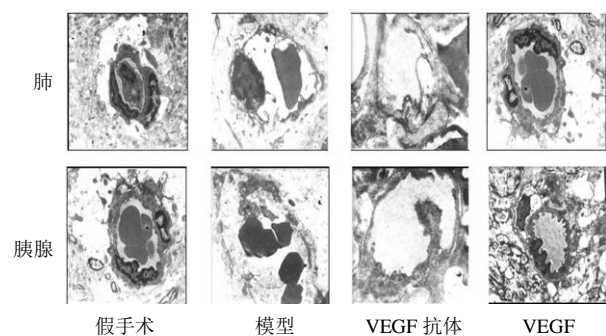


图 1 各组大鼠 24 h 肺和胰腺组织微循环超微结构变化  
Fig. 1 Changes of microcirculation ultrastructure in lung and pancreas tissues of rats in each group at 24 h

## 3 讨论

按照蛋白酶是重症急性胰腺炎元凶的假说设计了本研究方案。结果表明在重症急性胰腺炎造模后,血清中胰蛋白酶含量在胰腺炎各组中均明显升高,提示胰蛋白酶确实参与了重症急性胰腺炎病理损害过程<sup>[19-20]</sup>。为了进一步验证胰蛋白酶对血管壁的破坏作用是重症急性胰腺炎病理生理过程的核心环节,本研究应用了血管修复作用明显的 VEGF<sup>[21]</sup>。结果表明,VEGF 组大鼠死亡率较重症急性胰腺炎组明显降低,说明 VEGF 治疗效果理想。为进一步探讨它的作用机制,本研究通过器官组织干/湿比来测量大鼠各器官含水量,实验结果表明重症急性胰腺炎时各组织含水量明显增加,提示重症急性胰腺炎时确实存在明显的血管渗漏现象。为进一步证实血管渗漏的原因,本研究对胰腺、肺组织超微结构进行了细致的观察,发现重症急性胰腺炎存在明显的微循环血管壁完整性破坏的现象,主要表现为血管壁内皮溶解、缺损、内皮细胞凋亡甚至坏死,同时可以观察到包括红细胞等成分向血管外组织间隙渗漏等现象。这是一种非常特殊的病理改变,任何一种类型的炎症都是以血管反应为中心的,但一般只是表现为血管壁通透性增加,造成血浆成分外渗到组织间隙,但重症急性胰腺炎则是表现为血管壁破坏和组织出血,这更有力地证实了本

研究前期的设想,活化胰蛋白酶作用于血管壁底物破坏了血管壁完整性进而引起这种特殊病理现象。

之前的研究发现,重症急性胰腺炎模型的大鼠伴随着 NO 浓度和 ET 水平的升高。NO 浓度增加会导致 NO 合成酶的活性增加<sup>[22-23]</sup>,ET 水平的提高会上调细胞内钙离子含量从而进一步激活炎症细胞<sup>[24]</sup>。为了明确炎症因子在重症急性胰腺炎是血管渗漏中的作用,本研究检测了血清中 NO 和 ET 的水平。虽然在重症急性胰腺炎时血清中它们的含量有明显升高,但在 VEGF 组治疗效果非常明显的情况下 NO 和 ET 含量并未出现特别变化,猜测炎症因子在重症急性胰腺炎病理生理过程中并未起到非常关键的作用。

此外,本研究还发现重症急性胰腺炎存在血清中 VEGF 升高的现象,也有文献报道 VEGF 参与了重症急性胰腺炎器官功能损害的过程<sup>[25]</sup>。但是该结论只是从重症急性胰腺炎时 VEGF 升高的现象做出的解释。本研究发现随着 VEGF 水平的升高,各组器官的病理损害明显减轻,尤其是微循环血管壁完整性有了明显改善,提示 VEGF 确实有明显改善重症急性胰腺炎微循环损害的作用。而重症急性胰腺炎时 VEGF 升高的原因亦可能是机体自我保护性反应性升高的原因。

总之,本研究应用 VEGF 作为治疗性药物确实起到了良好的效果。它的具体机制可能是通过快速修复受损的血管内膜,维持血管内皮完整性,防止血管渗漏,进而引发的全身多器官功能障碍。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] González N B, Monzonís A R, Borobia F J G, *et al.* Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence: Consequences of lack of resources [J]. *Rev Esp De Enferm Dig*, 2016, 108(3): 117-122.
- [2] Greenberg J A, Hsu J, Bawazeer M, *et al.* Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis [J]. *Can J Surg*, 2016, 59(2): 128-140.
- [3] Gao S L, Zhang Y, Zhang S Y, *et al.* The hydrocortisone protection of glycocalyx on the intestinal capillary endothelium during severe acute pancreatitis [J]. *Shock*, 2015, 43(5): 512-517.
- [4] Lee P J, Papachristou G I. New insights into acute pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 479-496.

- [5] Ge P, Luo Y, Okoye C S, *et al.* Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110770.
- [6] Mouedder F, Ouazzani J E, Elouafi N, *et al.* Association of acute pancreatitis and myocardial infarction: Is the heart victim or culprit? - A case report and review of the literature [J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10697.
- [7] 张启杰, 唐丙喜, 李新立. 低分子肝素对大鼠急性坏死性胰腺炎并发肺损伤时 TLR4 及 VEGF 表达的影响 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(4): 256-260.
- [8] 周瑜, 王卫星. 急性胰腺炎中微循环障碍相关研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(9): 1559-1562.
- [9] Chen W, Zhang Y, Yue C, *et al.* Accumulation of advanced glycation end products involved in inflammation and contributing to severe preeclampsia, in maternal blood, umbilical blood and placental tissues [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2017, 82(4): 388-397.
- [10] Janisch N H, Gardner T B. Advances in management of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(1): 1-8.
- [11] Kim Y J, Kim D B, Chung W C, *et al.* Analysis of factors influencing survival in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(8): 904-908.
- [12] Bates D O, Beazley-Long N, Benest A V, *et al.* Physiological role of vascular endothelial growth factors as homeostatic regulators [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 955-979.
- [13] Lu W, Xu W, Li J, *et al.* Effects of vascular endothelial growth factor and insulin growth factor1 on proliferation, migration, osteogenesis and vascularization of human carious dental pulp stem cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3924-3932.
- [14] Pandey A K, Singhi E K, Arroyo J P, *et al.* Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease [J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): e1-e8.
- [15] Mazzini G S, Jost D T, Ramos D B, *et al.* High phosphate serum levels correlate with the severity of experimental severe acute pancreatitis: Insight into the purinergic system [J]. *Pancreas*, 2015, 44(4): 619-625.
- [16] Zhao Y, Adjei A A. Targeting angiogenesis in cancer therapy: Moving beyond vascular endothelial growth factor [J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 660-673.
- [17] Serra M B, Koike M K, Barbeiro D F, *et al.* Sodium taurocholate induced severe acute pancreatitis in C57BL/6 mice [J]. *J Vis Exp*, 2021, 172(1): 61547.
- [18] Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, *et al.* Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2007, 34(4): 410-416.
- [19] Chvanov M, Faveri F D, Moore D, *et al.* Intracellular rupture, exocytosis and actin interaction of endocytic vacuoles in pancreatic acinar cells: Initiating events in acute pancreatitis [J]. *J Physiol*, 2018, 596(13): 2547-2564.
- [20] Reyes J V, Patel B M, Malik F, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute pancreatitis: A case report [J]. *Cureus*, 2019, 11(10): e5926.
- [21] Watanabe K, Karimpour-Fard A, Michale A, *et al.* Elevated serum vascular endothelial growth factor and development of cardiac allograft vasculopathy in children [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(9): 1075-1082.
- [22] Peters T J, Jambekar A A, Brusilow W. *In vitro* suppression of inflammatory cytokine response by methionine sulfoximine [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15: 17.
- [23] Gholampour F, Khangah L, Vatanparast J, *et al.* The role of nitric oxide in the protective action of remote ischemic pre-conditioning against ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rat [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(6): 600-606.
- [24] Tsai C Y, Wu T H, Sun K H, *et al.* Effect of antibodies to double stranded DNA, purified from serum samples of patients with active systemic lupus erythematosus, on the glomerular mesangial cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(2): 162-167.
- [25] 戴璟瑜, 鲍兴, 许燕平, 等. 胰腺微循环障碍加重过程血管内皮生长因子的表达及其意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013(1): 33-35.

[责任编辑 高源]