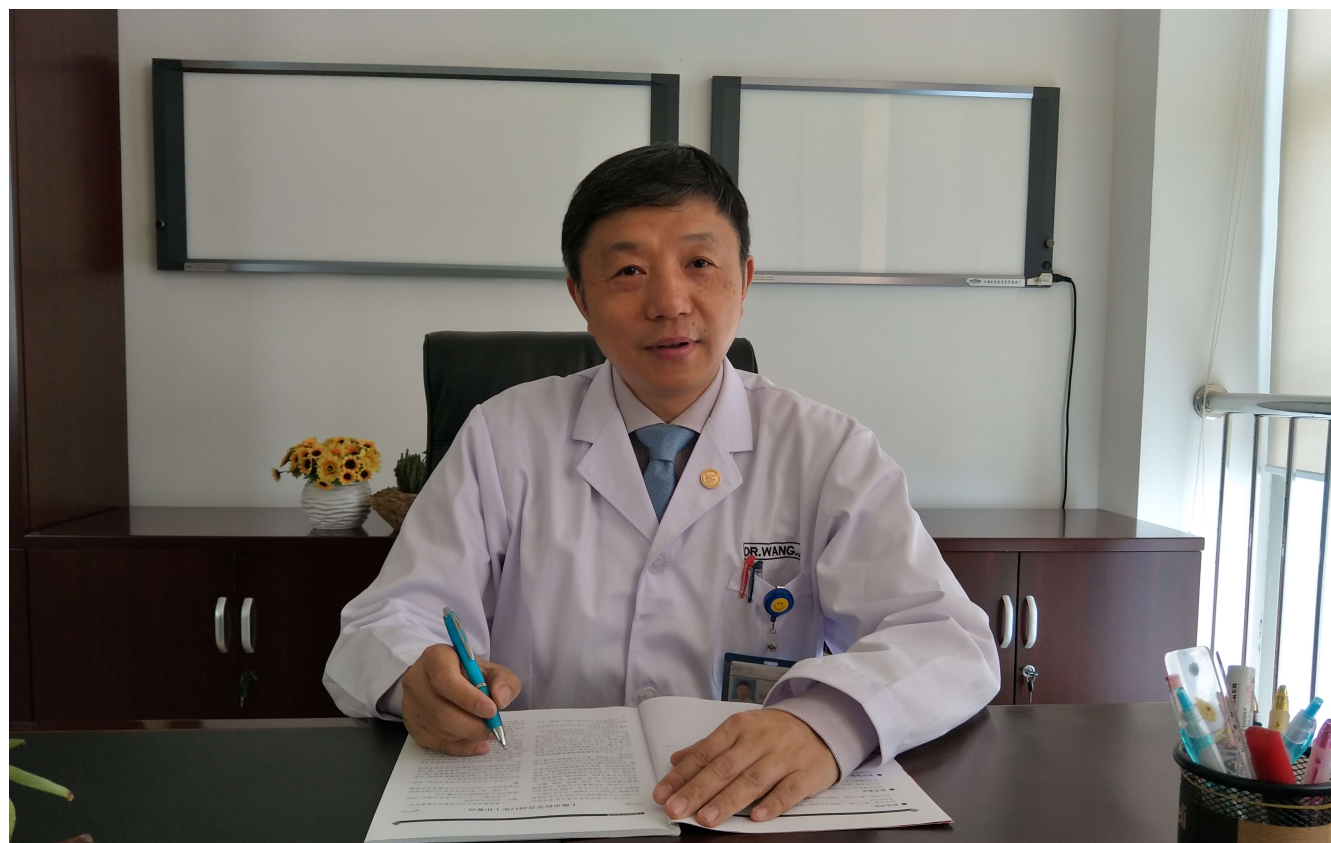


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 8 日 第 26 卷 第 13 期 (Volume 26 Number 13)



13 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

目次

2018年5月8日 第26卷 第13期 (总第597期)

述评

- 755 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展

李子一, 佟立权

基础研究

- 760 HBx蛋白及其羧基末端缺失35个氨基酸的突变体对正常肝细胞增殖的影响

朱冉旭, 羊东晔, 司徒伟基

临床研究

- 769 以PiCCO联合ScvO
- ₂
- 目标导向液体治疗在重症胰腺炎早期治疗中的应用效果

张雪良, 徐子琴, 徐敏, 熊建华

临床实践

- 775 卡培他滨节拍化疗联合三维适形放疗对晚期老年食管癌患者血清肿瘤标志物、VEGF、CRP及基质金属蛋白酶水平的影响

刘瑜, 谢德耀, 陈艳丽, 何志锋, 池闯

- 782 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察

江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲

- 790 规范化疼痛护理干预对胃癌晚期患者癌痛及生活质量的影响

李银英, 潘路佳

- 796 超声造影技术与核磁共振成像在肝外胆管癌诊断中的价值对比

朱伟年

- 803 早期含益生菌肠内营养支持方案对重型颅脑损伤患者血清白蛋白水平、炎症细胞因子及GCS评分的影响

刘伟贤, 龚杰, 赵东, 汤朱骁, 陈亮, 陈钟樑, 沈崢

- 810 优质护理联合高压氧综合治疗对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力、生存状况的作用评估

梁晓英, 张蕊

- 816 腹部推拿合清宁丸治疗老年冠心病便秘患者的疗效作用

汪群芳

消 息

- 781 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 789 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 802 《世界《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 809 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王坚, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科科主任, 主任医师, 教授, 博士生导师. 曾获“上海市领军人才”、“上海市优秀学术带头人”、“上海市卫生局新百人计划”和“银蛇奖二等奖”, 担任中华医学会胆道外科学组委员等20余项国家级、省市级学术职务. 在国内率先提出围肝门外科技术体系治疗围肝门胆道肿瘤、高位胆管损伤性狭窄、中央型胆管囊肿和肝门胆管结石. 以项目负责人获国家级课题4项, 省部级课题6项等. 以第一或通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI收录33篇. 副主编、参编16本专著.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 13 May 8, 2018

EDITORIAL

- 755 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Li ZY, Tong LQ

BASIC RESEARCH

- 760 Impact of wild-type and carboxyl-terminal truncated hepatitis B virus X on hepatocyte proliferation

Zhu RX, Yang DY, Seto WK

CLINICAL RESEARCH

- 769 Effect of PiCCO and ScvO
- ₂
- guided liquid therapy in early treatment of severe acute pancreatitis

Zhang XL, Xu ZQ, Xu M, Xiong JH

CLINICAL PRACTICE

- 775 Effect of capecitabine metronomic chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy on serum tumor markers, VEGF, CRP, and matrix metalloproteinases in elderly patients with esophageal cancer

Liu Y, Xie DY, Chen YL, He ZF, Chi C

- 782 Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery for treatment of advanced gastric cancer: Efficacy and impact on quality of life

Jiang LX, Zhou SK, Liu S, Ye FF

- 790 Effect of standardized pain nursing intervention on cancer pain and quality of life in advanced gastric cancer patients

Li YY, Pan LJ

- 796 Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging in extrahepatic cholangiocarcinoma

Zhu WN

- 803 Effect of different early nutritional support programs on serum protein, inflammatory cytokines, and Glasgow Coma Scale score in patients with severe craniocerebral injury

Liu WX, Gong J, Zhao D, Tang ZX, Chen L, Chen ZL, Shen Z

- 810 Effect of high quality nursing combined with hyperbaric oxygen therapy on self-care ability and survival in patients with
- Helicobacter pylori*
- positive peptic ulcer

Liang XY, Zhang R

- 816 Effect of abdominal massage combined with Qingning pills in treatment of elderly coronary artery disease patients with constipation

Wang QF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 13 May 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian Wang, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 1630 S, Dongfang Road, Shanghai 200127, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展

李子一, 佟立权

李子一, 佟立权, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

李子一, 在读硕士, 主要从事肝脏缺血再灌注损伤方向的研究.

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310.

作者贡献分布: 李子一负责文章撰写, 佟立权审校.

通讯作者: 佟立权, 教授, 主任医师, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路213号, 大庆市人民医院普外科. tlq777666@163.com
电话: 0459-6612636

收稿日期: 2018-03-21

修回日期: 2018-04-16

接收日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-08

Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong

Zi-Yi Li, Li-Quan Tong, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 213 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2018-03-21

Revised: 2018-04-16

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-08

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury is a common complication of liver surgery and an important cause of liver dysfunction after operation. The pathogenesis

of liver ischemia-reperfusion injury is very complex, involving many factors. Autophagy is a lysosomal degradation pathway on which eukaryotic cells rely to maintain the cell homeostasis. Autophagy plays an important role in the process of liver ischemia-reperfusion injury. However, the specific role and mechanism of autophagy in liver ischemia-reperfusion injury are still controversial. In this paper, we review the role and mechanism of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver ischemia-reperfusion injury; Autophagy; Mitochondria

Li ZY, Tong LQ. Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i13.755>

摘要

肝脏缺血再灌注损伤是肝脏外科常见的一种并发症,是导致术后肝功能障碍的重要原因.肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂,涉及多种因素.自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径,具有维持细胞内环境稳定的作用.自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用,是目前的研究热点之一,但是其具体作用及机制仍有较大争议.本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏缺血再灌注损伤; 自噬; 线粒体

核心提要: 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制十分复杂, 涉及多种因素. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤的发生发展过程中发挥重要的作用, 是目前的研究热点之一, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议. 对自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用进行深入探究, 对临床上减轻患者的肝脏缺血再灌注损伤具有重要意义.

李子一, 佟立权. 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(13): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i13/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i13.755>

0 引言

肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症, 也是导致患者术后肝功能衰竭以及患者死亡的主要原因. 肝脏缺血再灌注损伤的病因复杂, 至今尚不十分明确, 其中细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中扮演重要的角色. 自噬是真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 具有维持细胞内环境稳定的作用, 线粒体自噬是肝细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受损线粒体的过程. 肝脏缺血再灌注损伤后引起线粒体功能障碍, 使活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加, ATP生成减少, 自噬体可以识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 防止细胞死亡. 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用是目前的研究热点, 但是其具体作用及机制却仍有较大争议, 本文就自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及其机制作一详尽综述.

1 肝脏缺血再灌注损伤及其发生机制

肝脏是机体最重要的代谢和解毒器官, 各种致病因子损伤肝脏时, 肝脏的正常生理和生化功能将会减弱, 最终导致器官衰竭和死亡^[1]. 其中肝脏缺血再灌注损伤是在出血性休克、肝脏外伤手术、肝脏移植、败血症等疾病过程中一种较为常见的并发症. 肝脏缺血再灌注损伤是指肝组织在长时间缺血缺氧后, 恢复血流灌注会加重肝组织原有的缺血缺氧性损伤, 并且对临床治疗及手术的顺利实施产生较大的影响. 肝脏缺血再灌注损伤的病因十分复杂, 现在主要认为可能与钙离子超载、炎症反应、氧自由基损伤及脂质过氧化等多种因素有关, 其形态学改变主要为肝窦内皮细胞肿胀、中性粒细胞浸润以及肝细胞死亡等^[2-5]. 肝细胞内钙离子超载后会激活肝细胞内磷脂酶、钙离子依赖蛋白激酶、中性蛋白酶等物质, 这些酶通过破坏线粒体

膜、产生ROS、破坏细胞骨架与细胞膜的完整性等方式对肝细胞造成损伤^[6]. ROS主要由Kupffer细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等产生^[7]. 肝脏缺血再灌注损伤后使肝细胞内黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化, 生成大量ROS, ROS使细胞膜及线粒体膜通透性增加, 损伤肝细胞^[8]. ROS还可以通过氧化细胞膜上的脂类生成脂质过氧化物、引起肝细胞核内DNA突变、促进血小板和中性粒细胞的聚集等途径介导肝细胞的损伤^[9]. 肝脏缺血再灌注损伤后会导致机体内抗炎反应和促炎反应的平衡失调, 释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-1 β , IFN- γ 等炎症介质. TNF- α 可以诱导中性粒细胞激活蛋白以及ROS的生成, 激活核因子NF- κ B、促分裂素活化的蛋白激酶、c-JUN、JNK等蛋白的表达. TNF- α 同样可以结合肝细胞表面受体, 上调ICAM-1、VCAM-1和选择素等趋化因子的表达, 这些生物活性物质相互作用, 共同导致肝细胞及肝组织的损伤^[10]. 肝脏缺血再灌注损伤后肝细胞的死亡方式除了坏死之外, 还有凋亡和自噬^[11], 并且近年来, 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用越来越受到重视^[12].

2 细胞自噬及相关机制

2.1 细胞自噬 细胞自噬是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖的降解途径, 通过对老化蛋白质和受损细胞器进行降解, 维持细胞内环境稳态^[13,14]. 细胞内缺乏能量、活性氧积聚、受到外界刺激或蛋白质累积时, 能诱发细胞自噬, 由细胞内的膜性结构包裹内源性物质形成自噬体, 并与溶酶体融合成自噬溶酶体, 降解自噬体内容物. 细胞自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应^[15]. 细胞可以通过自噬清除细胞内的代谢产物和损伤的细胞器, 为细胞提供能量, 但是过度的自噬也可以引起细胞损伤, 导致细胞死亡^[16]. 细胞自噬同样具有免疫调节作用, 细胞自噬可以对胞内抗原进行加工, 提呈主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 分子, 促进T细胞的中枢耐受、调节细胞表面MHC I 类分子等机制调节机体的免疫能力^[17]. 自噬同样在肿瘤的迁移过程中具有重要的作用, 可以抑制肿瘤细胞的增殖. 但是有研究发现, 当自噬缺陷型小鼠的组织发生癌变后, 细胞边缘的黏着斑具有阻止细胞运动的作用, 防止肿瘤细胞的扩散, 当对这些细胞进行自噬干预后, 细胞边缘的黏着斑分解, 快速增殖的肿瘤细胞会迅速扩散而至其他组织, 促进肿瘤的发展^[18]. 因此, 细胞自噬在疾病的发生发展过程中具有双向调节作用.

根据不同的作用方式, 细胞自噬可分为三种: (1) 巨自噬, 即通常所说的细胞自噬; (2) 微自噬, 指溶酶体主动自发进行消化降解的过程; (3) 分子伴侣自噬, 指在分子伴侣的作用下选择性的将受损细胞器、大分子代谢物质运送到溶酶体进行降解的过程^[19]. 细胞自噬主要可分成3个阶段: 第1阶段, 自噬诱导信号诱导细胞内形成非球形、扁平状双层膜结构的自噬前体; 第2阶段, 自噬前体包裹底物形成自噬小体; 第3阶段, 自噬小体与细胞内溶酶体结合形成自噬溶酶体, 并在溶酶体相关酶的作用下被降解^[20].

2.2 自噬相关基因和蛋白 细胞内有许多蛋白与细胞自噬相关, 如Atg16L1、Atg12-Atg5复合物、Beclin-1和LC3等. 其中, LC3是目前在自噬过程中被研究最广泛的蛋白, 被认为是检测细胞自噬最关键的分子标志物^[21]. 当细胞发生自噬时, 胞浆型LC3- I 会被相关酶水解, 去除一段多肽, 使之转变为自噬体膜型LC3- II, 因为后者仅存在于线粒体等自噬体的内容物中, 随着自噬体的增多而增加, 因此LC3- II 和LC3- I 的比值可以作为研究自噬的标志物^[22,23]. Beclin-1同样是重要的自噬相关基因, 其表达可以调节细胞的自噬行为. Beclin-1蛋白能与mTOR、BCL-2、JNK1和BCLXL蛋白等结合, 其中抗凋亡蛋白Bcl-2可以与 Beclin-1蛋白的BH3结构域结合成复合物, 抑制Beclin-1蛋白的活性从而减轻细胞自噬^[24]. 当细胞内ROS增多时, JNK1被激活, 使Bcl-2磷酸化, 导致Beclin-1从Beclin-1-Bcl-2复合物中释放出来, 激活细胞自噬^[25].

2.3 细胞自噬的调节通路 细胞自噬受到细胞内多种信号通路调节. mTOR信号通路主要负责调控细胞生长和增殖, 是细胞能量变化、细胞缺氧、营养物质吸收等信号通路中的重要组成部分, 并且是细胞自噬的抑制蛋白^[26]. mTOR被激活后可以使其下游的靶蛋白核糖体蛋白S6激酶磷酸化, 使自噬抑制复合物从内质网上脱落, 从而抑制细胞自噬^[27]. 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为一种细胞因子通过抑制mTOR的活性来促进细胞自噬. 在细胞自噬的开始阶段, mTOR主要受AMPK-mTOR通路被激活, 抑制mTOR的活化, 不断诱导细胞自噬的产生; 而在自噬的后期阶段, mTOR则受到细胞内PI3K/Akt-mTOR通路调节而被激活, 抑制并终止细胞自噬, 防止过度自噬^[28]. 因此, 细胞内P-AMPK/mTOR通路是一种非常重要的自噬调节通路.

III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶ClassIII(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号转导途径在自噬的发生过程中同样具有重要作用. ClassIIIPI3K与自噬相关蛋白Beclin-1结合, 促进细胞自噬. 3-甲基嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)

是信号通路ClassIIIPI3K的抑制剂, 对自噬具有负调控功能, 3-MA能抑制胞浆型 LC3 I 向自噬体膜蛋白LC3 II 的转化, 抑制细胞自噬^[29].

ROS/JNK信号通路可以调节器官缺血再灌注损伤后细胞的自噬, 并与组织内ROS水平密切相关. 低水平的ROS可以使JNK少量被激活, 引起细胞保护性自噬; 高水平的ROS激活大量的JNK, 引起细胞线粒体损伤, 导致细胞过度自噬以及细胞死亡^[30].

3 细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用

研究显示, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中发挥着重要的作用. 在肝脏缺血再灌注的应激条件下, 自噬可以加强损伤蛋白的清除及能源物质的回收, 以使细胞适应不同的应激状态, 同时肝脏缺血再灌注损伤后, 大量的TNF- α 、ROS等炎性介质可以上调肝细胞自噬. 线粒体自噬同样在肝脏缺血再灌注损伤中发挥重要作用. 线粒体是联系氧自由基和细胞死亡的中心环节, 当肝脏组织发生缺血再灌注时, 体内大量钙离子和氧自由基聚集, 导致内膜小孔受到外界刺激而开放, 线粒体膜通透性发生改变, 进而抑制线粒体ATP的产生, 引起线粒体功能障碍, 最终导致肝细胞死亡^[31]. 线粒体自噬是细胞自我调节线粒体稳态和及时清除受伤的线粒体的过程. 在机体饥饿、缺氧、营养不足、感染等情况下, 自噬体通过识别细胞内损伤或功能障碍线粒体, 将其包裹起来, 并与溶酶体融合, 降解受损线粒体, 减少ROS的生成和线粒体内促凋亡因子的释放, 防止细胞进一步损伤, 促进细胞存活^[32]. 其中, Parkin和Pink1蛋白在线粒体自噬中具有重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 由于细胞缺氧、ROS以及钙离子等因素的作用, 会引起肝细胞内线粒体的损伤^[32]. 当细胞线粒体损伤后, 引起线粒体膜电位下降, 使Pink1蛋白在线粒体上积累, 进而使Parkin蛋白移至损伤的线粒体上, 使线粒体膜上多种蛋白泛素化, 从而募集其它相关蛋白介导线粒体自噬的发生^[33]. Bcl-2家族中BH3-only亚家族的BNIP3和Nix蛋白也在线粒体自噬中发挥重要作用. 肝脏缺血再灌注损伤后, 细胞处于缺血缺氧环境, 使BNIP3和Nix蛋白的表达增加, 然后通过LC3相互作用区域LIR直接与LC3结合来激活线粒体自噬^[15]. 因此, 保护线粒体的功能是肝脏缺血再灌注损伤治疗的关键.

目前细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的具体作用及机制仍有较大争议. 有学者报道, 肝脏缺血再灌注损伤发生后, 使用CDDO-异吡唑可以通过Nrf2/HO-1信号通路上调肝细胞的自噬水平, 清除受损的线粒体, 减少ROS以及炎性介质的产生, 减少肝细胞的死亡^[34]. Zhang等^[35]通过在体和离体实验发现敲除沉默信息调

节因子(silent information regulator 6, SIRT6)可以加重氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导激活以及细胞凋亡和自噬相关的肝细胞死亡, 并首次证明了SIRT6可以通过调节细胞自噬有效地保护肝脏缺血再灌注损伤。Ruan等^[36]同样认为提高细胞自噬水平可以有效的减轻肝脏缺血再灌注损伤。

以上研究认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中起保护作用。但是有学者报道, N-乙酰-5-甲氧基色胺可以通过激活mTOR信号通路, 通过抑制细胞自噬来减轻肝脏缺血再灌注损伤^[37]。也有研究认为肝脏缺血再灌注后细胞自噬水平升高, LC3 II 蛋白的表达明显增加, 会损伤肝细胞和肝组织, 如使用药物或其他方式抑制肝细胞自噬, 则肝组织的损伤明显减轻, 自噬相关蛋白表达降低, 认为肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中起负向作用^[38]。因此目前关于自噬在肝脏缺血再灌注损伤过程中具有保护作用还是损伤作用仍有不同结论。有学者提出在肝脏缺血再灌注损伤时, 适度的上调细胞自噬水平, 可以清除细胞内异常的脂质和受损的线粒体, 减少ROS的产生, 并能维持细胞正常的能量代谢和细胞膜稳定性; 但是如果细胞自噬水平过高, 会过度清除细胞内脂质、损伤正常的细胞器, 导致细胞膜通透性增高以及线粒体损伤, 引发自噬性细胞损伤, 加重肝脏缺血再灌注损伤^[32]。该观点认为适度的自噬对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用。

同样有大量研究证实, 自噬在缺血和再灌注的不同应激条件下发挥着不同的生物学功能^[13,39-41]。有学者报道, 肝细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤的缺血期间通过AMPK依赖的机制对肝细胞起保护性作用, 而在缺血再灌注损伤的血流再灌注期间通过Beclin-1依赖途径对肝细胞起损伤作用^[42]。认为自噬在肝脏缺血再灌注损伤的不同阶段具有不同作用。但是Han等^[43]却提出在肝脏恢复血流再灌注时期, 自噬水平的降低可以加重肝损伤, 同时发现转录因子STAT3在肝脏缺血再灌注损伤期间表达上调, 并且其可以通过调节自噬相关基因Atg-5激活自噬, 进而发挥相应的保护作用。由此可知, 自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的调节过程具有复杂性与多样性的特点。

4 结论

自噬是细胞自我保护的一种重要机制, 是一种避免细胞死亡以及细胞对应激等刺激的适应性反应。细胞自噬在肝脏缺血再灌注损伤中扮演着重要的角色, 但是目前自噬与肝脏缺血再灌注损伤之间的具体作用仍存在较大的矛盾与争议。许多研究表明自噬在肝损伤的

治疗领域仍然发挥着巨大的功能和作用, 其潜在的作用机制仍有待我们进一步去研究。不同条件下的刺激以及不同药物的处理能否调控细胞自噬级联反应, 进而去减轻或缓解肝脏缺血再灌注带来的损伤, 这将成为有效治疗肝脏缺血再灌注损伤的研究重点。

5 参考文献

- Ma Z, Xin Z, Di W, Yan X, Li X, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3989-3998 [PMID: 28795196 DOI: 10.1007/s00018-017-2618-6]
- Lu D, Wang W, Liu J, Qi L, Zhuang R, Zhuo J, Zhang X, Xu X, Zheng S. Peroxiredoxins in inflammatory liver diseases and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation. *Food Chem Toxicol* 2018; 113: 83-89 [PMID: 29360557 DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.025]
- Ribeiro RFG Júnior, Couteiro RP, Monteiro AM, Rodrigues IADS, Cavalcante LCDC, Gouveia EHH, Galvão LN, Lopes LRO, Yasojima EY, Brito MVH. Perconditioning associated to hypertonic saline solution on liver function improvement after ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2017; 32: 949-955 [PMID: 29236799 DOI: 10.1590/s0102-86502017011000006]
- Ji ZP, Li YX, Shi BX, Zhuang ZN, Yang JY, Guo S, Xu XZ, Xu KS, Li HL. Hypoxia preconditioning protects Ca²⁺-ATPase activation of intestinal mucosal cells against R/I injury in a rat liver transplantation model. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 360-370 [PMID: 29391758 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.360]
- Shi S, Xue F. Current Antioxidant Treatments in Organ Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8678510 [PMID: 27403232 DOI: 10.1155/2016/8678510]
- 千年松, 帝振宇, 陶开山. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1589-1592
- Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Oshima A, Shito M, Kawachi S, Karahashi T, Kumamoto Y, Yoshida M, Kitajima M. Up-regulation of oxygen-derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1997; 64: 1398-1403 [PMID: 9392301]
- Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 122-128 [PMID: 25068009 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i7.122]
- 乌云毕力格, 乌云图, 金山. 肝脏缺血再灌注损伤的防治. *肝脏* 2013; 18: 420-423
- Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S57-S70 [PMID: 27255130 DOI: 10.1016/j.jisu.2016.05.050]
- Pu T, Liao XH, Sun H, Guo H, Jiang X, Peng JB, Zhang L, Liu Q. Augmenter of liver regeneration regulates autophagy in renal ischemia-reperfusion injury via the AMPK/mTOR pathway. *Apoptosis* 2017; 22: 955-969 [PMID: 28466106 DOI: 10.1007/s10495-017-1370-6]
- Cursio R, Colosetti P, Eugenheim J. Autophagy and liver ischemia-reperfusion injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 417590 [PMID: 25861623 DOI: 10.1155/2015/417590]
- Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 709-730 [PMID: 22935804 DOI: 10.1038/nrd3802]
- Qiu R, Li W, Liu Y. MicroRNA-204 protects H9C2 cells against

- hypoxia/reoxygenation-induced injury through regulating SIRT1-mediated autophagy. *Biomed Pharmacother* 2018; 100: 15-19 [PMID: 29421577 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.165]
- 15 宋虎, 王振, 杜晨阳, 张建军. 肝缺血再灌注损伤过程中细胞自噬的研究进展. *天津医科大学学报* 2018; 24: 87-90
 - 16 雷一鸣, 杨逸冬, 谭嗣伟, 林显艺, 吴斌. TNF- α 通过内质网应激信号通路诱导肝癌细胞自噬并促进增殖的研究. *新医学* 2017; 48: 770-774 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.11.005]
 - 17 滕旭, 丁凡, 陈文捷, 许赤. 高剂量西罗莫司可能通过促进细胞自噬对老年小鼠肝脏缺血-再灌注损伤起保护作用. *器官移植* 2017; 8: 349-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.05.003]
 - 18 Sharifi MN, Mowers EE, Drake LE, Collier C, Chen H, Zamora M, Mui S, Macleod KF. Autophagy Promotes Focal Adhesion Disassembly and Cell Motility of Metastatic Tumor Cells through the Direct Interaction of Paxillin with LC3. *Cell Rep* 2016; 15: 1660-1672 [PMID: 27184837 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.065]
 - 19 陈佳意, 习阳, 步世忠. 自噬在非酒精性脂肪肝合并糖尿病中的作用. *生命科学* 2017; 29: 1156-1160 [DOI: 10.13376/j.cbbs/2017153]
 - 20 何贤辉, 何健, 欧阳东云. 细胞自噬与炎症反应相互作用的研究进展. *暨南大学学报(自然科学与医学版)* 2013; 34: 125-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2013.02.001]
 - 21 陈垂继, 汪波, 陈龙, 李涛. Parkin基因对大鼠肝脏缺血再灌注损伤细胞自噬的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 31: 504-508
 - 22 Dancourt J, Melia TJ. Lipidation of the autophagy proteins LC3 and GABARAP is a membrane-curvature dependent process. *Autophagy* 2014; 10: 1470-1471 [PMID: 24991828 DOI: 10.4161/auto.29468]
 - 23 Dolman NJ, Chambers KM, Mandavilli B, Batchelor RH, Janes MS. Tools and techniques to measure mitophagy using fluorescence microscopy. *Autophagy* 2013; 9: 1653-1662 [PMID: 24121704 DOI: 10.4161/auto.24001]
 - 24 Qin H, Tan W, Zhang Z, Bao L, Shen H, Wang F, Xu F, Wang Z. 15d-prostaglandin J2 protects cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury: involvement of inhibiting autophagy through upregulation of Bcl-2. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35: 303-312 [PMID: 25349027 DOI: 10.1007/s10571-014-0125-y]
 - 25 郭秋平, 陈贵英, 覃仁安, 金若敏. 对乙酰氨基酚对肝细胞自噬行为的研究. *中南药学* 2017; 15: 1669-1673 [DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.12.002]
 - 26 Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1346: 33-44 [PMID: 25907074 DOI: 10.1111/nyas.12756]
 - 27 李倩楠, 戴光荣, 马权, 万艳, 白艳霞. 酒精性肝病与自噬的研究进展. *安徽医药* 2016; 20: 2222-2225 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.12.005]
 - 28 安民, 黄雪竹. 自噬相关因素在缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界科技研究与发展* 2015; 37: 618-621 [DOI: 10.16507/j.issn.1006-6055.2015.05.031]
 - 29 Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, Viollet B, Kundu M, Hansen M, Shaw RJ. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science* 2011; 331: 456-461 [PMID: 21205641 DOI: 10.1126/science.1196371]
 - 30 Duan P, Hu C, Quan C, Yu T, Zhou W, Yuan M, Shi Y, Yang K. 4-Nonylphenol induces apoptosis, autophagy and necrosis in Sertoli cells: Involvement of ROS-mediated AMPK/AKT-mTOR and JNK pathways. *Toxicology* 2016; 341-343: 28-40 [PMID: 26804764 DOI: 10.1016/j.tox.2016.01.004]
 - 31 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
 - 32 谷健, 王继亮. 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 3060-3068 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i34.3060]
 - 33 Williams JA, Ding WX. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury. *Pharmacol Res* 2015; 102: 264-269 [PMID: 26655101 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.09.020]
 - 34 Xu D, Chen L, Chen X, Wen Y, Yu C, Yao J, Wu H, Wang X, Xia Q, Kong X. The triterpenoid CDDO-imidazole ameliorates mouse liver ischemia-reperfusion injury through activating the Nrf2/HO-1 pathway enhanced autophagy. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2983 [PMID: 28796242 DOI: 10.1038/cddis.2017.386]
 - 35 Zhang S, Jiang S, Wang H, Di W, Deng C, Jin Z, Yi W, Xiao X, Nie Y, Yang Y. SIRT6 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and autophagy related cell death. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 18-30 [PMID: 29129519 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.005]
 - 36 Ruan W, Liu Q, Chen C, Li S, Xu J. [Limb remote ischemic preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury by activating autophagy via modulating PPAR- γ pathway]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 918-928 [PMID: 27640790 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.09.006]
 - 37 Kang JW, Cho HI, Lee SM. Melatonin inhibits mTOR-dependent autophagy during liver ischemia/reperfusion. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 23-36 [PMID: 24401531 DOI: 10.1159/000356647]
 - 38 Wang D, Ma Y, Li Z, Kang K, Sun X, Pan S, Wang J, Pan H, Liu L, Liang D, Jiang H. The role of AKT1 and autophagy in the protective effect of hydrogen sulphide against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Autophagy* 2012; 8: 954-962 [PMID: 22694815 DOI: 10.4161/auto.19927]
 - 39 Xie X, Zhu T, Chen L, Ding S, Chu H, Wang J, Yao H, Chao J. MCP1-induced autophagy mediates ischemia/reperfusion injury in endothelial cells via HMGB1 and CaSR. *Sci Rep* 2018; 8: 1735 [PMID: 29379093 DOI: 10.1038/s41598-018-20195-6]
 - 40 Chen GZ, Shan XY, Li XS, Tao HM. Remote ischemic preconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway. *Neurol Res* 2018; 40: 182-188 [PMID: 29369005 DOI: 10.1080/01616412.2018.1424696]
 - 41 Feng J, Chen X, Guan B, Li C, Qiu J, Shen J. Inhibition of Peroxynitrite-Induced Mitophagy Activation Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Neurobiol* 2018 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 29307080 DOI: 10.1007/s12035-017-0859-x]
 - 42 Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, Levine B, Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007; 100: 914-922 [PMID: 17332429 DOI: 10.1161/01.RES.0000261924.76669.36]
 - 43 Han YF, Zhao YB, Li J, Li L, Li YG, Li SP, Li ZD. Stat3-Atg5 signal axis inducing autophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3440-3450 [PMID: 29143976 DOI: 10.1002/jcb.26516]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

