

亚硝酸盐还原成一氧化氮保护肝脏对抗缺血再灌注损伤

吕平, 刘芳, 王春友, 姚忠, 陈道达, 田源, 张锦辉, 吴毅华

吕平, 王春友, 陈道达, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科
湖北省武汉市 430022.

刘芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科 湖北省武汉市
430022.

姚忠, 冷泉港实验室 美国纽约 11724.

田源, 张锦辉, 吴毅华, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科
实验室 湖北省武汉市 430022.

吕平, 男, 1968-06-30 生, 广西桂平市人, 汉族, 1999 年同济医科大学博
士, 主治医师. 主要从事普外基础与临床研究, 现在胰腺外科中心.

项目负责人: 吕平, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属
协和医院胰腺外科中心. luli@public.wh.hb.cn

电话: 027-85726273 传真: 027-85726830

收稿日期: 2004-11-12 接受日期: 2004-11-25

Nitrite reduction to nitric oxide protects against hepatic ischemia/reperfusion injury

Ping Lv, Fang Liu, Chun-You Wang, Zhong Yao, Dao-Da Chen,
Yuan Tian, Jin-Hui Zhang, Yi-Hua Wu

Ping Lv, Chun-You Wang, Dao-Da Chen, Department of General Surgery,
Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Sci-
ence and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fang Liu, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical
College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan
430022, Hubei Province, China

Zhong Yao, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 11724, USA

Yuan Tian, Jin-Hui Zhang, Yi-Hua Wu, General Surgery Laboratory,
Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Sci-
ence and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Dr. Ping Lv, Department of General Surgery,
Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Sci-
ence and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China.
luli@public.wh.hb.cn

Received: 2004-11-12 Accepted: 2004-11-25

Abstract

AIM: Xanthine oxidoreductase (XOR) catalyzes the reduction of nitrite (NO_2^-) to nitric oxide ($\text{NO}\cdot$). This study was designed to determine whether NO_2^- -derived $\text{NO}\cdot$ by XOR protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury.

METHODS: Wistar rats pretreated with saline, nitric oxide synthase (NOS) inhibitor N^G -nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME), XOR inhibitor allopurinol, L-NAME + allopurinol or $\text{NO}\cdot$ scavenger carboxy-PTIO (12 animals per group) were subjected to total liver ischemia for 40 min followed by reperfusion. Blood samples and liver tissues were obtained for analysis after 3 h of reperfusion. Survival was also investigated.

RESULTS: In comparison with saline-treated controls, al-

lopurinol-treated mice exhibited further increased serum ALT levels and liver myeloperoxidase (MPO) activities, but further decreased liver ATP stores after I/R ($13\,845 \pm 1\,805$ vs $8\,432 \pm 3\,071$ nkat/L, $t = -3.722$, $P < 0.01$; 942 ± 184 vs 692 ± 170 nkat/g, $t = -2.443$, $P < 0.05$; 1.93 ± 0.47 vs 3.05 ± 0.55 $\mu\text{mol/g}$, $t = 3.802$, $P < 0.01$; respectively). The hepatocyte injury was further exacerbated and the survival rate was significantly decreased in allopurinol-treated mice ($t = -2.474$ and Log Rank = 4.15; $P < 0.05$). The animals co-treated with L-NAME and allopurinol showed more severe liver injury ($t = 2.488$ and -4.194 or $t = 2.883$ and -3.68 ; $P < 0.05$ and 0.01) and even lower survival rate (Log Rank = 5.23 or 4.26; $P < 0.05$) than those treated with L-NAME or allopurinol alone. There was no significant difference between carboxy-PTIO treated and L-NAME/allopurinol co-treated mice.

CONCLUSION: NO_2^- -derived $\text{NO}\cdot$ by XOR protects against liver I/R injury.

Key Words: Xanthine oxidoreductase; Nitrite; Ischemia/reperfusion; Nitric oxide

Lv P, Liu F, Wang CY, Yao Z, Chen DD, Tian Y, Zhang JH, Wu YH. Nitrite reduction to nitric oxide protects against hepatic ischemia/reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(3):346-350

摘要

目的: 黄嘌呤氧化还原酶 (xanthine oxidoreductase, XOR) 可催化亚硝酸盐 (nitrite, NO_2^-) 还原生成一氧化氮 (nitric oxide, $\text{NO}\cdot$). 研究 XOR 催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO}\cdot$ 能否保护肝脏对抗缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤.

方法: Wistar 鼠分别予以生理盐水、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制剂 N^G -硝基-L-精氨酸甲基酯 (N^G -nitro-L-arginine-methyl ester, L-NAME), XOR 抑制剂别嘌呤醇 (allopurinol)、L-NAME + allopurinol 以及 $\text{NO}\cdot$ 清除剂 carboxy-PTIO 预处理 (每组动物 12 只), 然后行全肝缺血 40 min 接着再灌注. 再灌注 3 h 后取血液标本及肝组织用作分析, 并作生存研究.

结果: Allopurinol 预处理动物与生理盐水预处理动物相比, I/R 后血清 ALT 水平及肝脏髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性进一步升高, 而肝脏 ATP

含量进一步降低 ($13\ 845 \pm 1\ 805$ vs $8\ 432 \pm 3\ 071$ nkat/L, 942 ± 184 vs 692 ± 170 nkat/g 及 1.93 ± 0.47 vs 3.05 ± 0.55 μ mol/g; $t = -3.722$, -2.443 及 3.802 ; $P < 0.01$, 0.05 及 0.01), 肝细胞损伤进一步加剧而整体生存率显著降低 ($t = -2.474$, Log Rank = 4.15; $P < 0.05$). L-NAME 和 allopurinol 联合预处理动物比 L-NAME 或 allopurinol 单独预处理动物表现出更严重的肝脏损伤 ($t = 2.488$ 和 -4.194 或 $t = 2.883$ 和 -3.68 ; $P < 0.05$ 和 0.01) 及进一步降低的整体生存率 (Log Rank = 5.23 或 4.26; $P < 0.05$), 但与 carboxy-PTIO 预处理动物无明显差异.

结论: XOR 催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 能保护肝脏对抗 I/R 损伤.

关键词: 黄嘌呤氧化还原酶; 亚硝酸盐; 缺血再灌注; 一氧化氮

吕平, 刘芳, 王春友, 姚忠, 陈道达, 田源, 张锦辉, 吴毅华. 亚硝酸盐还原成一氧化氮保护肝脏对抗缺血再灌注损伤. 世界华人消化杂志 2005;13(3):346-350 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/346.asp>

0 引言

非依赖一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的一氧化氮(nitric oxide, $\text{NO} \cdot$)生成机制, 可能在常规 $\text{NO} \cdot$ 生成受损的情况下起作用^[1-2]. 研究表明有氧存在的情况下, $\text{NO} \cdot$ 被氧化而迅速生成无机的亚硝酸盐(nitrite, NO_2^-)^[3]. 然而在酸性条件下, NO_2^- 能被化学还原成 $\text{NO} \cdot$ ^[4], 目前发现这种反应在低氧条件下也可依赖于黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)的催化^[5-6].

最近有研究表明在心肌缺血过程中 XOR 以一种 pH 及浓度依赖的方式催化 NO_2^- 生成 $\text{NO} \cdot$, 并且这种 $\text{NO} \cdot$ 保护隔离的鼠心脏对抗缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤效应^[7]. 肝脏是 XOR 浓度最高的器官之一^[8], 然而在肝脏 I/R 所导致的低氧及酸化环境中 XOR 能否催化 NO_2^- 生成 $\text{NO} \cdot$ 却不知晓. 本研究表明, 由 XOR 催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 可保护肝脏对抗 I/R 损伤.

1 材料和方法

1.1 材料 正常♂和♀Wistar 鼠, 质量 290-350 g, 购于华中科技大学同济医学院实验动物中心. 亚硝酸钠, *N*^o-硝基-L-精氨酸甲基酯(*N*^o-nitro-L-arginine-methyl ester, L-NAME)及别嘌呤醇(allopurinol)(均购自 Sigma 公司). 2-(4-羧基苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基咪唑-1-氧自由基 3-氧化物(carboxy-PTIO)(Cayman 化学公司). 采用全肝缺血再灌注模型^[9]. 缺血 40 min 后移除血管夹开始再灌注. 假手术对照鼠除不夹闭血管外处理方式相同. 关闭腹腔, 待动物恢复并自由饮食. 接着对鼠每天进行观察至术后 7 d 以评价生存或术后 3 h 处死并获取肝组织和血液样本进行分析.

肝 I/R 损伤指标血清 ALT 用商业试剂(Sigma)检测. 另外肝组织切除后, 称质量后迅速冻存于液氮中, 然后保存于 -70°C 用于髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性(PMN 浸润的准确和客观指标)和 ATP 检测, 或者保存于 40 g/L PBS 缓冲甲醛中用于病理组织学评估.

1.2 方法 动物随机分为 6 个实验组(每组 12 只动物). 为了轻微提高动物 NO_2^- 水平, 所有鼠在开腹前 45 min 予以腹腔注射 2 mg/kg 亚硝酸钠(溶于 0.2 mL 生理盐水). 除假手术动物外, 所有鼠进行缺血再灌注. 所有实验组在剖腹前 45 min(除特别说明外)接受不同处理. 实验组组成如下: 1 组, 假手术动物, 2 mL 生理盐水静脉注射(S 组); 2 组, 2 mL 生理盐水静脉注射(saline 组); 3 组, NOS 抑制剂 L-NAME(10 mg/kg)溶于 2 mL 生理盐水, 静脉注射(L-NAME 组); 4 组, XOR 抑制剂别嘌呤醇(1.5 mg/kg)开腹前 4 h 口服 + 2 mL 生理盐水静脉注射(allopurinol 组); 5 组, L-NAME(10 mg/kg)溶于 2 mL 生理盐水, 静脉注射 + 别嘌呤醇(1.5 mg/kg)开腹前 4 h 口服(L-NAME + allopurinol 组); 及 6 组, $\text{NO} \cdot$ 清除剂 carboxy-PTIO(0.6 mg/kg)溶于 2 mL 生理盐水, 静脉注射(carboxy-PTIO 组). 每组中半数动物(6 只动物)用于生存分析, 剩余 6 只动物再灌注 3 h 后取肝组织和血液标本用于分析. 肝组织在 10 g/L HTAB 缓冲液中匀浆, 超声裂解并用 15 000 g 离心. 上清(5 μ L)与 1.6 mmol/L 的四甲基基联苯(溶于 DMSO)1.5 mL、3 mmol/L 稀释于 80 mmol/L 磷酸盐缓冲液的过氧化氢(pH 5.4)孵育. 结果用中性粒细胞 MPO(Sigma 公司)校准并以蛋白含量进行标准化. 取整块肝组织在冰上用冰冷的高氯酸匀浆, ATP 含量用商业试剂盒(Sigma)按厂商说明书以发光光度计测量. 切除的肝标本固定于 40 g/L 甲醛并包埋于石蜡. 苏木精-曙红染色切片(5 mm)在放大 200 倍下采用点计数法以顺序等级评价肝损伤严重程度^[10] ($n = 4$). 肝损伤严重程度由轻到重分为 0, 1, 2 和 3 级.

统计学处理 数据以 mean \pm SD 表示, 两组参数之间的显著性差异评价采用非配对 Student's *t* 检验. 生存分析采用 Kaplan-Meier 方法, 整体生存率的差异评价采用 Log Rank 检验. $P < 0.05$ 被认为有统计学差异.

2 结果

2.1 大鼠生存和肝细胞损伤程度 中位生存时间分别为 S 组 >7 d, saline 组 6 d, L-NAME 组 2 d, allopurinol 组 2.5 d, L-NAME + allopurinol 组 1 d 及 carboxy-PTIO 组 1 d. 与 S 组相比, saline 组肝脏 I/R 后整体生存率显著下降(Log Rank = 5.45; $P < 0.05$). 与 saline 组相比, L-NAME 或 allopurinol 组行 L-NAME 或

别嘌呤醇预处理进一步降低 I/R 后整体生存率 (Log Rank = 6.34 或 4.15; $P < 0.05$). L-NAME 组和 allopurinol 组整体生存率相似, L-NAME 和别嘌呤醇联合处理动物整体生存率较 L-NAME 或别嘌呤醇单独处理动物进一步降低 (Log Rank = 5.23 或 4.26; $P < 0.05$), 但与 carboxy-PTIO 处理动物相似. S 组肝结构保存良好, 肝细胞形态正常具有典型的盘状外观. I/R 后肝脏病理组织学表现与血清 ALT 水平及肝脏 MPO 活性相关性较好 (用顺序等级点计数法决定, 表 1).

2.2 血清 ALT, 肝脏 MPO 及 ATP 含量 Saline 组 I/R 后血清 ALT 水平及肝脏 MPO 活性较 S 组显著升高 (8432 ± 3071 vs 881 ± 145 nkat/L 及 692 ± 170 vs 317 ± 71 nkat/g; $t = -6.017$ 及 -4.982 ; $P < 0.01$), 而肝脏 ATP 含量较 S 组显著降低 (3.05 ± 0.55 vs 4.05 ± 0.51 $\mu\text{mol/g}$; $t = 3.279$; $P < 0.01$). 与 Saline 组生理盐水处理的鼠相比, NOS 抑制剂 L-NAME 或 XOR 抑制剂别嘌呤醇预处理的鼠肝 I/R 后血清 ALT 水平及肝脏 MPO 活性进一步升高 (13770 ± 1835 或 13845 ± 1805 vs 8432 ± 3071 nkat/L 及 953 ± 175 或 942 ± 184 vs 692 ± 170 nkat/g; $t = -3.655$ 或 -3.722 及 $t = -2.615$ 或 -2.443 ; $P < 0.01$ 及 0.05), 而肝 ATP 含量进一步降低 (2.07 ± 0.38 或 1.93 ± 0.47 vs 3.05 ± 0.55 $\mu\text{mol/g}$; $t = 3.608$ 或 3.802 ; $P < 0.01$). Allopurinol 组与 L-NAME 组血清 ALT 水平、肝脏 MPO 活性及肝 ATP 含量无统计学差异. 我们还发现 L-NAME 和别嘌呤醇联合处理动物 I/R 后血清 ALT 水平及肝脏 MPO 活性显著高于 L-NAME 或别嘌呤醇单独处理的动物 (16201 ± 1834 vs 13770 ± 1835 或 13845 ± 1805 nkat/L 及 1217 ± 229 vs 953 ± 175 或 942 ± 184 nkat/g; $t = -2.295$ 或 -2.243 及 $t = -2.243$ 或 -2.297 ; $P < 0.05$), 而肝 ATP 水平显著低于 L-NAME 或别嘌呤醇单独处理动物 (1.32 ± 0.26 vs 2.07 ± 0.38 或 1.93 ± 0.47 $\mu\text{mol/g}$; $t = 3.987$ 或 2.833 ; $P < 0.01$ 或 0.05). 另外我们观测到 NO \cdot 清除剂 carboxy-PTIO 预处理动物 I/R 后血清 ALT、肝脏 MPO 活性及 ATP 含量与 L-NAME + allopurinol 预处理动物相比无显著性差异 (图 1-3).

表 1 肝细胞损伤程度 (用顺序等级点计数法决定) ($n = 4$, mean \pm SD)

分组	0 级 (%)	1 级 (%)	2 级 (%)	3 级 (%)
S	99.4 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	0	0
Saline	1.4 \pm 0.6 ^b	21.4 \pm 9.1 ^b	63.6 \pm 6.2 ^b	13.6 \pm 3.7 ^b
L-NAME	0.9 \pm 0.4	10.9 \pm 6.3	73.6 \pm 5.1 ^a	14.7 \pm 2.7
Allopurinol	1.0 \pm 0.4	11.6 \pm 7.4	73.8 \pm 5.0 ^a	13.7 \pm 4.1
L-NAME + Allopurinol	0.4 \pm 0.1 ^c	6.3 \pm 3.3	70.8 \pm 4.8	22.5 \pm 2.6 ^d
Carboxy-PTIO	0.4 \pm 0.2	6.2 \pm 2.9	70.6 \pm 3.0	22.8 \pm 2.4

^a $P < 0.05$ vs saline 组; ^b $P < 0.01$ vs S 组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs L-NAME 组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs allopurinol 组.

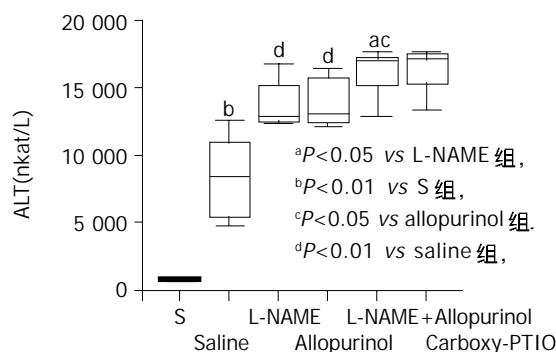


图 1 各组 ($n = 6$) 血清 ALT 水平.

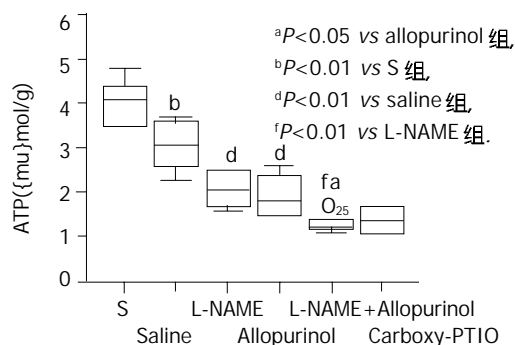


图 2 各组 ($n = 6$) 肝脏 ATP 含量.

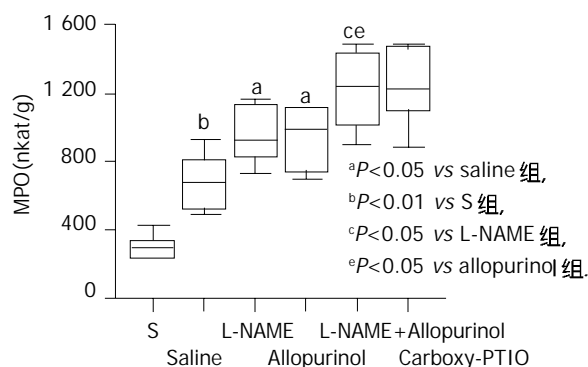


图 3 各组 ($n = 6$) 肝脏 MPO 活性.

3 讨论

我们证明 NOS 抑制剂 L-NAME 和 XOR 抑制剂别嘌呤醇联合处理的动物全肝 I/R 后肝损伤较 L-NAME 或别嘌呤醇单独处理的动物更严重, 但与 NO \cdot 清除剂 carboxy-PTIO 处理的动物相似. 在鼠心脏 I/R 模型中, Webb *et al*^[7] 研究表明缺血期间 NO $_2^-$ 还原成 NO \cdot 并对抗 I/R 损伤,

并且 $\text{NO} \cdot$ 产生的量随 NO_2^- 浓度的增加、酸化(pH降低)及低氧而增加. 这种 $\text{NO} \cdot$ 产生增加是由XOR催化的简单化学酸化的结果. 上述结果表明XOR催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 可对抗I/R损伤. 最近报道, XOR在无氧条件下有NADH或黄嘌呤作为还原底物时, 能催化 NO_2^- 还原生成 $\text{NO} \cdot$ [5]. 尽管 $\text{NO} \cdot$ 可在氧化条件下产生, 研究表明有氧 $\text{NO} \cdot$ 产生率仅为无氧水平的15–30% (pH 5.5时) [7]. 在常规结构型eNOS活性受损时, 无氧条件下黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)催化 NO_2^- 还原可能是 $\text{NO} \cdot$ 的重要来源, 可扮演一个“救护兵”以维持 $\text{NO} \cdot$ 水平.

一般认为常规结构型eNOS来源 $\text{NO} \cdot$ 在多种疾病中起保护作用 [11–15]. 在肝脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)早期没有诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)信使的表达, 而结构表达的内皮细胞一氧化氮合酶(endothelial cell nitric oxide synthase, eNOS)对限制活体全肝I/R模型肝I/R损伤起重要作用 [9, 16]. NOS抑制剂L-NAME预处理可进一步加剧动物I/R后肝脏损伤并降低整体生存率. 我们观察到别嘌呤醇处理的动物较生理盐水处理的动物I/R后肝脏损伤加重且生存率降低, 但与L-NAME处理的动物无显著差别. 这样看来似乎肝脏I/R期间XOR催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 对限制肝脏损伤的重要作用不亚于eNOS来源的 $\text{NO} \cdot$, 后者在这一过程中被削弱. 我们还发现与L-NAME或别嘌呤醇单独处理的动物相比, 当eNOS和 NO_2^- 来源的 $\text{NO} \cdot$ 大部分被L-NAME和别嘌呤醇联合处理抑制时, 动物在肝脏I/R后表现出更严重的肝脏损伤以及升高的死亡率. 我们的结果暗示着XOR催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 将补偿肝脏I/R早期受损的eNOS来源的 $\text{NO} \cdot$ 以保护肝脏对抗I/R损伤. 为了进一步证实eNOS和 NO_2^- 来源的 $\text{NO} \cdot$ 对限制肝脏I/R损伤的保护效应, 我们还用 $\text{NO} \cdot$ 清除剂carboxy-PTIO预处理动物. 研究表明应用carboxy-PTIO进一步增加了肝脏损伤和死亡率, 其程度与联合应用L-NAME和别嘌呤醇所增加的程度相当. 这提供了进一步的证据表明eNOS和 NO_2^- 来源的 $\text{NO} \cdot$ 在肝脏I/R期间介导保护效应对抗肝脏损伤. 另外需要特别指出的是, Webb *et al* [7]是在离体的鼠心脏灌注系统(Langendorff preparation)中采用特殊的装置来采集生成的NO进行检测, 而我们采用的是活体鼠肝缺血再灌注模型(P r i n g l e ' s maneuver), 无法直接实时检测在体肝脏所产生的NO含量, 这也正是本实验的不足所在. 或许以后我们或者其他研究者也可以先采用离体的鼠肝灌注系统来进行进一步的研究.

尽管对低浓度 $\text{NO} \cdot$ 起保护作用这一概念有相当

多的支持, 但 $\text{NO} \cdot$ 保护动物避免I/R损伤效应的确切机制有待确定. 一个可能的机制可能与 $\text{NO} \cdot$ 的抗氧化特性有关 [17]. 现在普遍认为肝脏I/R损伤初期的特征是库否细胞激活并释放反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS). 已知 $\text{NO} \cdot$ 可抑制活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)-介导的反应, 并且 $\text{NO} \cdot$ 对诸如 O_2^- 、 OH^- 和/或高铁血红蛋白ROS的解毒能力被认为是各种情况下保护效应的原因 [18]. 另有研究认为, $\text{NO} \cdot$ 通过与呼吸链特定的复合体相互作用而致细胞ATP浓度改变来调整线粒体呼吸以提供保护 [19–20]. 这可能是本研究中当eNOS和/或 NO_2^- 来源的 $\text{NO} \cdot$ 因L-NAME和/或别嘌呤醇预处理而受损时, 肝脏I/R后肝脏ATP水平为什么进一步降低的主要原因之一.

我们在开腹前45 min对所有动物进行腹腔注射2 mg/kg的亚硝酸钠(溶于0.2 mL生理盐水). 我们这里所使用的亚硝酸钠剂量仅是一次常规静脉注射剂量的1/6至1/3, 在我们的预实验中该剂量未发现给鼠带来任何异常反应. 本发现表明如果有 NO_2^- 作为不同的底物, XOR在I/R中的最终效应并不预先就确定是损伤的. 总之, 本研究结果表明在肝脏I/R导致的低氧及酸化环境中XOR催化 NO_2^- 生成的 $\text{NO} \cdot$ 可对抗肝脏I/R损伤.

4 参考文献

- 1 Bjorne H H, Petersson J, Phillipson M, Weitzberg E, Holm L, Lundberg JO. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *J Clin Invest* 2004;113:106–114
- 2 Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, Wacławski MA, Zalos G, Xu X, Huang KT, Shields H, Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Cannon RO 3rd, Gladwin MT. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003;9:1498–1505
- 3 Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12814–12819
- 4 Gabel SA, Cross HR, London RE, Steenbergen C, Murphy E. Decreased intracellular pH is not due to increased H^+ extrusion in preconditioned rat hearts. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 2):H2257–H2262
- 5 Li H, Samouilov A, Liu X, Zweier JL. Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrite reduction. Evaluation of its role in nitric oxide generation in anoxic tissues. *J Biol Chem* 2001;276:24482–24489
- 6 Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP, Blake DR, Stevens CR, Eisenthal R, Harrison R. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem* 2000;275:7757–7763
- 7 Banerjee S, Paul P, Talib VJ. Serum prolactin in seizure disorders. *Indian Pediatr* 2004;41:827–831
- 8 Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med* 2002;33:774–797
- 9 吕平, 陈道达, 田源, 张景辉, 吴毅华. 肝缺血预处理保护作用与一氧化氮/内皮素-1系统有关. *中国病理生理杂志* 2000;16:901–905

- 10 Camargo CA Jr, Madden JF, Gao W, Selvan RS, Clavien PA. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent. *Hepatology* 1997;26:1513-1520
- 11 Varadarajan R, Golden-Mason L, Young L, McLoughlin P, Nolan N, McEntee G, Traynor O, Geoghegan J, Hegarty JE, O'Farrelly C. Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:250-256
- 12 Gong JP, Tu B, Wang W, Peng Y, Li SB, Yan LN. Protective effect of nitric oxide induced by ischemic preconditioning on reperfusion injury of rat liver graft. *World J Gastroenterol* 2004;10:73-76
- 13 Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003;199:8-17
- 14 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力. 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究. *世界华人消化杂志* 2003;11:986-989
- 15 郭津生, 古永亮, 王吉耀, 曹之宪. 结构型与诱导型一氧化氮合酶在大鼠胃溃疡模型中的表达和活性变化. *世界华人消化杂志* 2001;9:288-292
- 16 Kawachi S, Hines IN, Laroux FS, Hoffman J, Bharwani S, Gray L, Leffer D, Grisham MB. Nitric oxide synthase and postischemic liver injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:851-854
- 17 Wink DA, Miranda KM, Espey MG, Pluta RM, Hewett SJ, Colton C, Vitek M, Feelisch M, Grisham MB. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2001;3:203-213
- 18 Grisham MB, Jourdain D, Wink DA. Nitric oxide I Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am J Physiol* 1999;276(2 Pt 1):G315-321
- 19 Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:214-20
- 20 Beltran B, Mathur A, Duchon MR, Erusalimsky JD, Moncada S. The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14602-14607

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005年全国胃病诊治研讨会征文通知

为了推动消化内镜及相关专业对各种胃病的诊断与治疗研究进展,中华医学会消化内镜学分会定于2005年6月在大连召开全国胃病诊治研讨会。会议将安排专题报告,论文交流,图像演示及自由讨论等内容。现将征文内容及有关事宜通知如下:

1 征文内容

(1)各种胃病的内镜,病理诊断及分类;分型;(2)各种胃病与 H_{2} (3)各种胃病与胃肠激素;(4)各种胃病与胃肠动力学;(5)放大内镜对胃良性病变,癌前病变及早期胃癌的诊断应用;超声内镜对胃良性,恶性疾病的诊断应用;(6)各种胃病的药物治疗(胃黏膜保护剂,药物根除 H_{2} ,各种抗酸,抑酸剂,改善胃动力失常药剂及抗癌剂等);(7)内镜下对某些胃炎,溃疡病,早期胃癌的治疗;对各种胃病的诊断与治疗以及其他临床研究与基础研究。

2 稿件要求全文及摘要

摘要800-1000字,均用中文打印(要求有光盘);截稿日期为2005-03-20。

3 投稿地址及联系方式

地址:辽宁省沈阳市和平区砂阳路252号,中华医学会辽宁分会学术会务部(邮编:110015)

联系人:刘敏杰 电话:024-23391410,传真:024-23391410(稿件注明:“全国胃病学术会”)

主办:中华医学会消化内镜学分会

承办:中华医学会辽宁分会