

肝脏缺血再灌注损伤与钙超载

岳媛媛, 冯志杰

■背景资料

肝脏缺血再灌注损伤是临床上常见的病理过程, 各种原因导致肝脏血流中断或不足使肝脏缺血, 当恢复血供再灌注后, 肝细胞功能障碍及结构破坏反而加重, 严重影响着肝移植及消化系大出血的预后。

岳媛媛, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 岳媛媛与冯志杰对此文贡献均等; 本综述写作由岳媛媛完成; 文章的修改由冯志杰完成。

通讯作者: 冯志杰, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科. zhijiefeng2005@163.com

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2008-05-18 修回日期: 2008-10-22

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-11-18

Hepatic ischemia reperfusion injury and calcium overload

Yuan-Yuan Yue, Zhi-Jie Feng

Yuan-Yuan Yue, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

Received: 2008-05-18 Revised: 2008-10-22

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-11-18

Abstract

Hepatic ischemia reperfusion injury is a common pathophysiologic process, whose basic mechanism is related to intracellular calcium overload. Calcium overload is related to cell membrane cranny, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, the decreased activity of Ca^{2+} -ATPase, mitochondrial dysfunction and oxygen free radicals. The prophylaxis and treatment options of calcium overload include: ATP-sensitive K^+ channel openers, anesthesia, calcium channel entry blockers, mitochondrial permeability transition inhibitors, heme oxygenase 1 and so on.

Key Words: Ischemia reperfusion injury; Liver; Calcium overload

Yue YY, Feng ZJ. Hepatic ischemia reperfusion injury and calcium overload. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3654-3658

摘要

肝脏缺血再灌注损伤是临床上常见的病理过程, 其发生机制与细胞内钙超载有关。钙超载

的发生与胞质膜裂隙作用、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换、 Ca^{2+} -ATP酶活性下降、线粒体功能障碍以及氧自由基有关。钙超载防治措施包括: 线粒体ATP敏感的 K^+ 通道开放剂、麻醉剂、钙离子拮抗剂、线粒体通透性转换孔抑制剂和血红素氧合酶等。

关键词: 缺血再灌注; 肝脏; 钙超载

岳媛媛, 冯志杰. 肝脏缺血再灌注损伤与钙超载. 世界华人消化杂志 2008; 16(32): 3654-3658

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3654.asp>

0 引言

肝脏缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是指各种原因导致肝脏血流中断或不足使肝脏缺血, 当恢复血供再灌注后, 肝细胞功能障碍及结构破坏反而加重, 为临床上常见的病理过程。肝移植手术造成的IR损伤, 可使得术后8%-20%的肝脏功能不全或无功能^[1]。肝脏功能不全所致的发病率和死亡率日益增高, 约有30%的肝功能不全患者需要在肝移植术后3 mo内进行再移植^[2]。

肝脏IR损伤的发病机制十分复杂, 其中钙离子超载是一个重要的原因。在生理状态下, Ca^{2+} 作为细胞内第2信使, 在维持细胞增殖、分裂、能量代谢、氧代谢发挥着重要作用。肝细胞内液 Ca^{2+} 浓度约为0.2 $\mu\text{mol/L}$, 细胞外液 Ca^{2+} 浓度为1.3 mmol/L 左右, 即肝细胞始终处于胞内外1万倍浓度梯度的内环境中。肝脏IR时, 细胞内钙浓度增加, 形成钙超载。细胞内 Ca^{2+} 稳定的维持对于生命活动是至关重要的。胞质中 Ca^{2+} 浓度平衡和稳定是跨细胞膜 Ca^{2+} 转运和细胞内“钙库”摄取和释放 Ca^{2+} 等过程动态平衡的结果, 在心肌细胞的研究表明, 这一平衡过程中90%依赖于 Ca^{2+} -ATP酶。维持细胞内外钙梯度相对稳定的机制: (1)细胞膜上 Ca^{2+} -ATP酶的外排作用。(2)细胞膜上 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ 的交换, 有赖于 $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -ATP酶所造成的细胞内高 Na^+ 梯度。(3)内质网对 Ca^{2+} 的储存。(4)线粒体对 Ca^{2+} 的储存。肝脏IR时, 细胞内钙

■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

浓度增加, 形成钙超载。

1 IR钙超载的机制

1.1 胞质膜裂隙的作用 电镜下观察到, 缺血后细胞质膜存在细小裂隙。镧(La^{3+})探针方法发现大量 La^{3+} 可以通过缺血心肌细胞间隙进入受损细胞及线粒体内。由于 La^{3+} 具有与 Ca^{2+} 相似的离子直径, 因此 La^{3+} 颗粒的出现可能是过量 Ca^{2+} 可以进入质膜裂隙细胞的证据。再灌注后, 在电镜下也可见胞质膜出现裂隙, 但 Ca^{2+} 超负荷可被小分子物质如镍所抑制, 提示胞质膜裂隙可能是再灌注后 Ca^{2+} 超载的一个原因。

1.2 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换的作用 Na^+/H^+ 交换被激活: 哺乳动物 Na^+/H^+ 通道^[3]有7种亚型, Na^+/H^+ 每排出一个 H^+ 就有一个 Na^+ 进入细胞。 Na^+ 渗入的一个重要途径是 Na^+/H^+ 交换。当组织细胞缺血时, 糖酵解增加, 细胞内产生大量 H^+ , 细胞内酸度提高, Na^+/H^+ 被激活; 再灌注时, 血液复流使细胞外液 H^+ 浓度迅速下降, 造成细胞内外 H^+ 浓度梯度增大, 这会再度激活 Na^+/H^+ 通道。 Na^+/H^+ 激活后, 大量 Na^+ 流入细胞内, $[\text{pH}]$ 迅速恢复; 与之伴随的是细胞内 Na^+ 浓度升高及细胞肿胀, Na^+ 跨质膜梯度降低和 $[\text{pH}]$ 的升高又迅速使 Na^+/K^+ -ATP酶和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 通道激活, 以便更好地清出细胞内过高的 Na^+ ^[3-4]; 由于肝细胞缺血时ATP合成减少, Na^+/K^+ -ATP酶活性降低, 无法通过正常的 Na^+/K^+ 交换将过多的 Na^+ 排出细胞外, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换便活跃起来^[4]。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白(NCX)是一非ATP依赖的双向转运蛋白, 包括3个亚型, 以3个 Na^+ 交换1个 Ca^{2+} 的方式进行, 具有双向性, 抑制NCX可明显改善缺血再灌注损伤^[5]。

研究结果表明^[6], Na^+/H^+ 抑制剂HOE642可以降低钙超载, 同时保持 Na^+ 平衡减轻细胞肿胀和组织水肿, 从而减少40%-50%由氧化应激诱导的细胞死亡, 起到抗IR损伤的作用。选择性 Na^+/H^+ 抑制剂benzamide(BIIB 513)^[7]可以减轻代谢性酸中毒, 增加组织氧供, 同时较对照组心激酶水平和肌钙蛋白-1水平均显著下降, 从而改善再灌注后的心脏功能, 提高了生存率。由此说明 Na^+/H^+ 交换蛋白(NHE)的活性在IR钙超载中扮演着重要的角色, 而NHE的抑制剂KR-32570可以通过抑制细胞内 Ca^{2+} 超载, 阻断线粒体死亡, 明显减轻细胞死亡和细胞凋亡, 减轻再灌注损伤, 提高生存率^[8]。大量的资料支持 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换在再灌注损伤中起着一定作用^[9], 在大鼠心脏IR模型组, 给予KB-R7943(KBR)选择性 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换抑制剂, 可以减轻缺血缺氧导致的钙超载, 改善心脏收缩

和舒张功能。

1.3 Ca^{2+} -ATP酶数量及活性下降 肝细胞膜 Ca^{2+} -ATP酶定位于细胞膜基底外侧区, 是非肌肉细胞维持胞内钙稳态的关键之一。肝脏缺血时, 随着ATP含量的下降, 细胞膜 Ca^{2+} -ATP酶活力及钙摄取能力下降; 再灌注60 min后进一步下降^[10]。IR过程严重影响了肝细胞 Ca^{2+} -ATP酶蛋白及其基因的表达, 其变化状态与肝功能改变一致。造成 Ca^{2+} -ATP酶这种变化的原因在于, 缺血和再灌注后不断产生的氧自由基损伤了细胞膜和线粒体膜, 使 Ca^{2+} -ATP酶活性不断降低, 不能将胞内的 Ca^{2+} 泵出胞外, 从而导致细胞内的 Ca^{2+} 浓度明显增加。此外, 钙泵活性的发挥还依赖于巯基, 并与细胞内巯基池状态密切相关。谷胱甘肽(GSH)是肝细胞最丰富的巯基来源, 参与过氧化物酶清除过氧化氢和脂质过氧化物, 抑制氧自由基生成, 还原型GSH可防止巯基氧化。IR损伤产生氧自由基, 引起GSH氧化从而导致巯基氧化, 破坏了 Ca^{2+} -ATP酶的结构, 抑制了 Ca^{2+} -ATP酶的活性^[11]。

1.4 线粒体结构和功能障碍 线粒体通过多种钙转运机制, 从内膜摄取和释放钙, 调节细胞内局部和整个细胞的 Ca^{2+} 浓度。线粒体的变化比较复杂。肝脏缺血后线粒体 Ca^{2+} -ATP酶活性减弱, 且伴相应程度的结构异常, 如水肿、基质颗粒丧失、嵴紊乱、断裂、基质密度减小甚至消失。在正常生理条件下, 线粒体内膜只对少数可选择性的代谢产物和离子具有通透性。在缺血期氧的缺乏, 干扰了细胞内氧化能量的产生, 导致ATP水平的下降。与大量胞质钙结合耗损了ATP并最终导致线粒体钙通道的开放, 允许大量的钙被摄入线粒体。再灌注可使线粒体迅速水肿, 胞质 Ca^{2+} 增加引起磷脂酶触发的膜损伤, 大量 Ca^{2+} 通过损伤的线粒体膜进入线粒体内, 以磷酸钙形式形成多形致密小体而沉积于线粒体基质, 钙颗粒的出现, 尤以再灌注后为重。再灌注时, 胞质 Na^+ 超载可以导致线粒体中 Ca^{2+} 释放, 从而使胞质 Ca^{2+} 浓度增高。

细胞内钙离子和ATP的变化都将干扰线粒体内膜的静息电位, 胞质中钙离子的浓度增高即可使得高电导性通道-通透性转换孔(permeability transition pore, PTP)开放, 大量的钙离子进入线粒体, 线粒体也将出现钙超载^[12]。另有研究表明, 高浓度的线粒体 Ca^{2+} 、氧自由基能使PTP开放, 允许线粒体 Ca^{2+} 外流, 减少ATP形成, 并导致触发凋亡的膜间蛋白释放入胞质。在IR损伤中, PTP的开放导致了氧化磷酸化的崩解, 加重了钙超载、氧化应激和ATP的耗损^[13]。导致PTP开放的

■研究前沿

肝脏缺血再灌注损伤的发病机制及防治措施是目前研究的热点, 但仍不十分明确。钙超载是其的重要发病机制之一, 目前多集中于动物实验方面, 其临床应用尚需进一步研究。

■应用要点

本文详细论述了钙超载的防治措施,并取得了较好的疗效,对肝脏缺血再灌注损伤的临床应用具有一定指导价值。

关键因素就是线粒体钙超载,尤其是同时伴有氧化应激^[14]。PTP开放时许多大分子非选择性地由胞质向线粒体扩散,导致线粒体膜电位的破坏和功能障碍,细胞内钙超载时, Ca^{2+} 也可与PTP相结合,导致线粒体肿胀,功能失调,均能引起细胞死亡^[15]。而PTP的开放可以引起凋亡前体蛋白、化学毒物及细胞色素C的释放。特定蛋白酶的级联瀑布式反应可诱导凋亡,如天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspases)系统。Caspases-9前体是由他的激活酶和凋亡激活因子-1(Apaf-1)组成。细胞色素C在脱氧ATP的存在下,激活Apaf-1,从而使前体Caspases-9成为有活性的Caspases-9,进而激活Caspases-3^[16]。Caspases-3是凋亡的执行者,其作用主要是消化破坏细胞内多种蛋白酶复合体,激活核内核酸酶,造成DNA裂解破坏形成DNA片段;破坏细胞的 Ca^{2+} -ATP酶功能,造成细胞内钙超载^[17]。研究结果提示,Caspases-3的激活依赖于胞质游离钙的参与,因此细胞内钙超载是发生Caspases-3激活之前的一个重要早期分子事件,并且是促进Caspases-3激活的重要条件之一。

1.5 氧自由基 肝脏再灌注时产生的氧自由基对钙超载有很大影响。大量氧自由基由于其极高的化学活性,可攻击大分子诸如核酸、蛋白质、脂质和细胞膜,造成膜脂质过氧化损害,从而加重肝脏损害^[18]。氧自由基对质膜产生的脂质过氧化反应,使膜的渗透性发生改变并可使质膜形成新的钙通道,促使 Ca^{2+} 大量内流。同时,氧自由基破坏线粒体结构、干扰氧化磷酸化功能、加速ATP等高能磷酸化合物的耗竭,使依赖能量的离子泵活性降低,这些均使细胞内 Ca^{2+} 增加。超氧化物歧化酶(SOD)及过氧化氢酶(CAT)可使 Ca^{2+} -ATP酶活性增高, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换下降;而黄嘌呤及黄嘌呤氧化酶使 Ca^{2+} -ATP酶活性受明显抑制,胞质 Ca^{2+} 明显增高。氧自由基能直接作用于 Ca^{2+} -ATP酶和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换载体蛋白,促使钙超载。

钙池操纵的钙通道(store-operated Ca^{2+} channels, SOC)几乎存在所有非兴奋细胞上^[19],研究发现肝细胞存在SOC,且对钙离子具有高度选择性,该离子通道本质是瞬时受体电位通道蛋白家族^[20],大鼠肝脏IR后产生大量的氧自由基,进而与肝细胞膜上的受体结合引起膜磷脂酶C的激活,然后激活细胞膜上的SOC通道,使大量 Ca^{2+} 内流,导致肝细胞内钙超载,从而引起肝细胞损伤。

2 钙超载的防治

2.1 线粒体ATP敏感的K通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, mitoKATP)开放剂

mitoKATP存在于线粒体内膜,并与浆膜mitoKATP有一些共同属性。mitoKATP在IR损伤中扮演着重要的角色,被认为是细胞保护信号转导机制的终末效应因子之一。mitoKATP被认为是钙超载保护作用的靶点,对减轻钙超载起着一定的作用。mitoKATP通道激活使钾内流引起膜电位变化,基质容量增加,激活氧化呼吸链式能量增加,阻止释放过量 Ca^{2+} ,使得线粒体钙超载减弱^[21]。Holmuhamedov *et al*^[22]证实,mitoKATP的开放剂二氮嗪可以减轻线粒体和细胞内的钙超载,更重要的是二氮嗪的这种作用可以被mitoKATP阻断剂5HD所阻断。Jahangir *et al*^[23]认为二氮嗪还可以抑制钙超载所诱导的氧化磷酸化,抑制氧化应激引起的凋亡,从而起到保护组织、细胞的作用。

2.2 麻醉剂 麻醉剂是现在研究较多的应用于预处理的药物。挥发性麻醉药具有阻断电压依从性慢钙通道的作用。Novaliya *et al*^[24]应用七氟醚对缺血的心脏进行预处理后发现再灌注后线粒体ATP酶活性较处理组增高,氧自由基生成降低,再灌注心肌细胞内钙超载减轻,可能是阻断了电压依从性慢钙通道的作用。七氟醚明显减少了氧自由基的生成,间接保护了线粒体的氧化磷酸化,减轻了再灌注损伤。研究表明^[25]异氟烷可以提高线粒体膜的流动性,减轻PTP的开放抑制钙内流,同时可以抑制蛋白激酶,从而改善再灌注后的组织和细胞功能。挥发性麻醉药^[26]可能通过抑制Kupffer细胞和中性粒细胞产生肝细胞外的氧自由基,减轻中性粒细胞和肝细胞内钙超载,提高肝细胞缺血再灌注期间的能量储备,对肝脏缺血再灌注损伤有保护作用。

2.3 钙离子拮抗剂 Nauta *et al*^[27]在大鼠肝脏缺血前给予钙拮抗剂维拉帕米可阻滞肝细胞的钙内流,减轻钙超载,从而抑制黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的转化,减少再灌注时氧自由基的产生;阻止缺血期细胞内 Ca^{2+} 的有害再分配,是线粒体不释放 Ca^{2+} 入胞质;扩张血管,改善微循环,可明显减轻肝脏的缺血再灌注损伤。钙拮抗剂的应用,不仅有助于保持细胞内稳态平衡、保护细胞的能量代谢以及拮抗依赖有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)家族激活的细胞凋亡^[28],而且还有实验证明可以抑制Caspases-3的激活,从而阻断细胞凋亡。因此钙离子拮抗剂可抑制Caspases-3的激活和拮抗细胞钙超载措施的联合应用,将可能在防治缺血性肝脏损伤的临床实践中有重要的

应用价值。

2.4 线粒体通透性转换孔(PTP)抑制剂 PTP是近年来发现的, 它是一种位于线粒体膜上的复合物, 结构非常复杂, 他含有环亲和素cyclophilin D(Cyp D), 也可能包括肌酸酐激酶、线粒体外膜蛋白以及己糖激酶。PTP在组织再灌注的前几分钟时开放时间延长, 是导致细胞死亡的关键因素, 从药理学抑制PTP的开放具有保护意义^[29]。Cyp D缺乏的大鼠具有显著的抗I/R的作用, 从而揭示了Cyp D是非常有用的药物靶点^[30-31]。Gomez *et al*通过动物试验发现, 抑制PTP的开放可以加快缺血再灌注损伤造成的功能恢复, 同时减少死亡率^[32]。环孢素A(CsA)是常用的免疫抑制剂, 他可以通过黏合Cyp D, 从而抑制PTP的开放, 同时具有修补线粒体内膜的功能, 减轻钙超载。Plin *et al*^[33]实验证实, 在大鼠肝脏再灌注损伤的模型中, 给予CsA的实验组较对照组有明显的保护线粒体功能的作用, 从而有效的保护了呼吸链的完整性, 限制了细胞色素C的释放, 减少了肝细胞的凋亡和坏死。CsA的类似物NIM811不具有免疫抑制作用, 具有比较广阔的治疗前景。

2.5 血红素氧合酶(heme oxygenase, HO) HO-1在体内可催化血红素降解, 其主要产物是一氧化碳、胆红素和铁。他们均是重要的生物效应分子。其中一氧化碳和胆红素单独应用均可以明显减轻肝脏缺血再灌注损伤^[34]。有研究表明^[35], 对大鼠肝脏的缺氧预处理后发现, HO-1 mRNA和蛋白水平明显升高, 而再灌注后肝脏损伤的生化指标普遍下降, 两者具有相关性, 可能通过HO的活化来减轻肝脏的缺血缺氧后的再灌注损伤。在肝移植手术中, HO-1基因表达的强弱与手术成功率关系密切。在大鼠肝移植术前, 以重组腺病毒为载体基因植入HO-1, 可增加细胞凋亡相关基因(Bcl-2)的水平, 减少CD95/Fas介导的凋亡, 从而对肝脏功能的恢复起到显著的作用^[36]。HO基因水平的上调对大鼠肝脏IR损伤起到明显的保护作用, 这种保护作用同样也存在于肺、心、肾、胰腺等组织的IR损伤^[37]。HO的保护作用可能归因于一氧化碳和胆红素的抗氧化作用。也有可能是可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的激活, 导致环磷酸鸟苷(cGMP)水平的增高和钙超载的降低^[38]。

3 结论

肝脏IR损伤是临床上常见的病理过程, 严重威胁着患者的生命安全, 钙超载是其发病的主要

机制之一, 应用mitoKATP通道激活剂、麻醉剂的预处理、钙离子拮抗剂、线粒体通透性转换孔抑制剂以及血红素氧合酶等均可减轻钙超载, 从而减轻肝脏IR损伤, 这些多为动物实验方面的结果, 若将其应用于临床还需要进行大量的研究。

4 参考文献

- Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, van Bockel JH, Thorogood J, Persijn GG, Hermans J, Terpstra OT. Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction. *European Multicentre Study Group. Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1: S164-S167
- Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Whiting JF, Tesi RJ, Lowell JA. The economic impact of preservation time in cadaveric liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 360-365
- Baetz D, Bernard M, Pinet C, Tamareille S, Chattou S, El Banani H, Coulombe A, Feuvray D. Different pathways for sodium entry in cardiac cells during ischemia and early reperfusion. *Mol Cell Biochem* 2003; 242: 115-120
- Schäfer C, Ladilov Y, Inserre J, Schäfer M, Haffner S, Garcia-Dorado D, Piper HM. Role of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 241-250
- Luo J, Wang Y, Chen H, Kintner DB, Cramer SW, Gerdtz JK, Chen X, Shull GE, Philipson KD, Sun D. A concerted role of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 737-746
- Luo J, Chen H, Kintner DB, Shull GE, Sun D. Decreased neuronal death in Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1-null mice after in vitro and in vivo ischemia. *J Neurosci* 2005; 25: 11256-11268
- Wu D, Bassuk J, Arias J, Doods H, Adams JA. Cardiovascular effects of Na⁺/H⁺ exchanger inhibition with BIIB513 following hypovolemic circulatory shock. *Shock* 2005; 23: 269-274
- Kim MJ, Moon CH, Kim MY, Lee S, Yi KY, Yoo SE, Lee SH, Baik EJ, Jung YS. KR-32570, a novel Na⁺/H⁺ exchanger-1 inhibitor, attenuates hypoxia-induced cell death through inhibition of intracellular Ca²⁺ overload and mitochondrial death pathway in H9c2 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 525: 1-7
- Seki S, Taniguchi M, Takeda H, Nagai M, Taniguchi I, Mochizuki S. Inhibition by KB-r7943 of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger reduces Ca²⁺ overload in ischemic-reperfused rat hearts. *Circ J* 2002; 66: 390-396
- Ruiz-Stewart I, Tiyyagura SR, Lin JE, Kazerounian S, Pitari GM, Schulz S, Martin E, Murad F, Waldman SA. Guanylyl cyclase is an ATP sensor coupling nitric oxide signaling to cell metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 37-42
- Muriel P, Sandoval G. Hepatic basolateral plasma high-affinity Ca²⁺-ATPase is inhibited by nitric oxide and peroxynitrite anion. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 435-439
- Belous A, Knox C, Nicoud IB, Pierce J, Anderson C, Pinson CW, Chari RS. Altered ATP-dependent mitochondrial Ca²⁺ uptake in cold ischemia is

■名词解释

通透性转换孔(PTP): 一种位于线粒体膜上的复合物, 结构复杂, 高浓度的线粒体Ca²⁺、氧自由基能使PTP开放, 在IR损伤中, PTP的开放导致了氧化磷酸化的崩解, 加重了钙超载、氧化应激和ATP的耗损。

■同行评价

本文有一定的科学性和可读性,能较好地反映国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- attenuated by ruthenium red. *J Surg Res* 2003; 111: 284-289
- 13 Tang XH, Gao J, Fang F, Chen J, Xu LZ, Zhao XN, Xu Q. Hepatoprotection of oleanolic acid is related to its inhibition on mitochondrial permeability transition. *Am J Chin Med* 2005; 33: 627-637
- 14 Gomez L, Chavanis N, Argaud L, Chalabreysse L, Gateau-Roesch O, Ninet J, Ovize M. Fas-independent mitochondrial damage triggers cardiomyocyte death after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2153-H2158
- 15 Smaili SS, Hsu YT, Youle RJ, Russell JT. Mitochondria in Ca²⁺ signaling and apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 2000; 32: 35-46
- 16 Joza N, Susin SA, Daugas E, Stanford WL, Cho SK, Li CY, Sasaki T, Elia AJ, Cheng HY, Ravagnan L, Ferri KF, Zamzami N, Wakeham A, Hakem R, Yoshida H, Kong YY, Mak TW, Zúñiga-Pflücker JC, Kroemer G, Penninger JM. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature* 2001; 410: 549-554
- 17 Hénaff M, Antoine S, Mercadier JJ, Coulombe A, Hatem SN. The voltage-independent B-type Ca²⁺ channel modulates apoptosis of cardiac myocytes. *FASEB J* 2002; 16: 99-101
- 18 Shimono H, Goromaru T, Kadota Y, Tsurumaru T, Kanmura Y. Propofol displays no protective effect against hypoxia/reoxygenation injury in rat liver slices. *Anesth Analg* 2003; 97: 442-448, table of contents
- 19 Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, Trebak M, Putney JW Jr. The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1742: 21-36
- 20 Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 387-396
- 21 Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca(2+) overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 2001; 89: 891-898
- 22 Holmuhamedov EL, Wang L, Terzic A. ATP-sensitive K⁺ channel openers prevent Ca²⁺ overload in rat cardiac mitochondria. *J Physiol* 1999; 519 Pt 2: 347-360
- 23 Jahangir A, Ozcan C, Holmuhamedov EL, Terzic A. Increased calcium vulnerability of senescent cardiac mitochondria: protective role for a mitochondrial potassium channel opener. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1073-1086
- 24 Novalija E, Kevin LG, Eells JT, Henry MM, Stowe DF. Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003; 98: 1155-1163
- 25 Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H, Matsumoto M, Koji T, Sumikawa K. Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg* 2005; 101: 1584-1589
- 26 Djurberg H, Pothmann Facharzt W, Joseph D, Tjan D, Zuleika M, Ferns S, Rasheed A, Evans DA, Bassas A. Anesthesia care for living-related liver transplantation for infants and children with end-stage liver disease: report of our initial experience. *J Clin Anesth* 2002; 14: 564-570
- 27 Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D, Butterfield A. The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Ann Surg* 1991; 213: 137-142
- 28 Fauvel H, Marchetti P, Chopin C, Formstecher P, Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1608-H1614
- 29 Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 372-385
- 30 Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, Brunskill EW, Sayen MR, Gottlieb RA, Dorn GW, Robbins J, Molkentin JD. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 2005; 434: 658-662
- 31 Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, Inohara H, Kubo T, Tsujimoto Y. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005; 434: 652-658
- 32 Gomez L, Thibault H, Gharib A, Dumont JM, Vuagniaux G, Scalfaro P, Derumeaux G, Ovize M. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1654-H1661
- 33 Plin C, Haddad PS, Tillement JP, Elimadi A, Morin D. Protection by cyclosporin A of mitochondrial and cellular functions during a cold preservation-warm reperfusion of rat liver. *Eur J Pharmacol* 2004; 495: 111-118
- 34 Sass G, Soares MC, Yamashita K, Seyfried S, Zimmermann WH, Eschenhagen T, Kaczmarek E, Ritter T, Volk HD, Tiegs G. Heme oxygenase-1 and its reaction product, carbon monoxide, prevent inflammation-related apoptotic liver damage in mice. *Hepatology* 2003; 38: 909-918
- 35 Lai IR, Ma MC, Chen CF, Chang KJ. The protective role of heme oxygenase-1 on the liver after hypoxic preconditioning in rats. *Transplantation* 2004; 77: 1004-1008
- 36 Ke B, Buelow R, Shen XD, Melinek J, Amersi F, Gao F, Ritter T, Volk HD, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Heme oxygenase 1 gene transfer prevents CD95/Fas ligand-mediated apoptosis and improves liver allograft survival via carbon monoxide signaling pathway. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 1189-1199
- 37 Pileggi A, Molano RD, Berney T, Cattani P, Vizzardelli C, Oliver R, Fraker C, Ricordi C, Pastori RL, Bach FH, Inverardi L. Heme oxygenase-1 induction in islet cells results in protection from apoptosis and improved in vivo function after transplantation. *Diabetes* 2001; 50: 1983-1991
- 38 Masini E, Vannacci A, Marzocca C, Pierpaoli S, Giannini L, Fantappiè O, Mazzanti R, Mannaioni PF. Heme oxygenase-1 and the ischemia-reperfusion injury in the rat heart. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228: 546-549

编辑 李军亮 电编 何基才