

# 缺血后处理对肝脏缺血再灌注的保护机制研究进展

林杰, 曾仲

林杰, 曾仲, 昆明医学院第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032

云南省自然科学基金资助项目, No. 2007C137M

作者贡献分布: 本文综述由林杰完成; 曾仲审核。

通讯作者: 曾仲, 副教授, 650032, 云南省昆明市, 昆明医学院第一附属医院器官移植中心, zong@medmail.com.cn

电话: 0871-5359202

收稿日期: 2010-03-21 修回日期: 2010-05-16

接受日期: 2010-05-25 在线出版日期: 2010-06-18

## Advances in research on the protective mechanisms of ischemic postconditioning against hepatic ischemia-reperfusion injury

Jie Lin, Zhong Zeng

Jie Lin, Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China.

Supported by: the Natural Science Foundation of Yunnan Province, No. 2007C137M

Correspondence to: Associate Professor Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zong@medmail.com.cn

Received: 2010-03-21 Revised: 2010-05-16

Accepted: 2010-05-25 Published online: 2010-06-18

## Abstract

Liver transplantation is the only effective treatment for end-stage liver diseases. Ischemia-reperfusion injury remains a major cause of post-transplantation liver dysfunction and even failure. Ischemic postconditioning is defined as rapid intermittent periods of reperfusion and ischemia in the early phase of reperfusion after long ischemia of the tissues and organs. Many investigations have demonstrated that ischemic postconditioning has a protective effect against hepatic ischemia-reperfusion injury. Ischemic postconditioning exerts protective effects through many possible mechanisms such as oxygen free radicals, calcium overload, polymorphonuclear neutrophils, cytokines, cell apoptosis and mitochondria.

**Key Words:** Ischemic postconditioning; Liver; Ischemia-reperfusion injury

Lin J, Zeng Z. Advances in research on the protective mechanisms of ischemic postconditioning against hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(17): 1799-1803

## 摘要

肝脏移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段, 缺血再灌注损伤是移植肝功能受损乃至丧失的主要因素之一。缺血后处理是在组织器官长时间缺血后再灌注早期, 对组织器官进行数次短暂的再灌注/阻断的处理方法。众多研究显示, 缺血后处理对肝脏缺血再灌注损伤有保护作用。其发挥作用的可能机制, 主要是通过氧自由基、钙超载、中性粒细胞、细胞因子、细胞凋亡、线粒体等几个方面的作用来实现。

**关键词:** 缺血后处理; 肝脏; 缺血再灌注损伤

林杰, 曾仲. 缺血后处理对肝脏缺血再灌注的保护机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(17): 1799-1803

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1799.asp>

## 0 引言

Jennings于1960年首先提出缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)的概念: 缺血器官、组织重新获得血液供应, 不仅不能使组织、器官功能恢复, 反而加重了功能代谢障碍及结构破坏, 这种现象称之为IRI。如何减轻移植器官的IRI并提高器官移植患者的术后生存时限已成为学者研究的目的。1986年Murry等<sup>[1]</sup>首先提出缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)概念, 即一次或多次短暂重复心肌缺血再灌注, 能提高心肌对此后发生较长时间缺血的耐受性, 减轻组织器官的再灌注损伤。近年来学者研究发现组织器官缺血后再灌注之前给予短暂的再灌注也能保护组织器官, 并且出现与IPC相似的保护作用, 遂提出了缺血后处理(ischemic postconditioning, IPO)的概念<sup>[2]</sup>。但是组织器官损伤一旦形成, IPC失去了治疗的最佳时间, 而IPO是缺血后的措施, 在治疗IRI上正好弥补IPC的不

## ■背景资料

1986年Murry等首先提出缺血预处理(IPC)概念, 即一次或多次短暂重复心肌缺血再灌注, 能提高心肌对此后发生较长时间缺血的耐受性, 减轻组织器官的再灌注损伤。近年来学者研究发现组织器官缺血后再灌注之前给予短暂的再灌注也能保护组织器官, 并且出现与IPC相似的保护作用, 遂提出了缺血后处理(IPO)的概念。但是组织器官损伤一旦形成, IPC失去了治疗的最佳时间, 而IPO是缺血后的措施, 在治疗IRI上正好弥补IPC的不足, 所以在临床上有更大的应用价值。

## ■同行评议者

何裕隆, 教授, 中山大学附属第一医院胃肠胰脾外科

## ■ 研发前沿

IPO作为当前抗HIRI研究的热点,其保护HIRI的某些机制尚未完全明了,最终明确其起保护作用的机制,使之能够应用于临床,还有待于进一步研究。

足,所以在临床上有更大的应用价值。

## 1 IPO概念的提出

Zhao等<sup>[2]</sup>在2003年首先在心脏缺血再灌注研究中证明在心肌较长时间缺血后,开始再灌注前,对心脏进行3个短周期的再灌注30 s/阻断30 s处理,然后全面恢复心脏的再灌注,能对再灌注心脏产生抗损伤作用,从而得出一种新的外科干预措施,即IPO。孙凯等用IPO方式对肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)的大鼠研究证实IPO有保护作用<sup>[3-6]</sup>。薛聪龙等<sup>[7]</sup>对于IPO与IPC对大鼠肝脏保护作用的比较研究得出, IPO与IPC一样对肝脏都有保护作用,并且两者的保护作用相似,无明显性差异。在抗HIRI的方法中, IPO是一种在时机选择上不同于IPC的处理方式,他对于减轻HIRI在肝脏器官移植临床应用中有更好的可预知性和可操作性。

## 2 IPO的处理的时机、时间、循环次数

Vinten-Johansen等认为, IPO的保护作用是反复短暂的再灌注在组织器官恢复血流的最初几分钟干涉才发挥效应也最为关键<sup>[8-10]</sup>。大鼠肝脏IPO的处理时间和循环次数究竟为多少,才能最大限度的保护肝脏,目前文献报道不一。根据我们既往研究认为(待发表),“再灌注/阻断”时间是IPO的一个关键性因素,6次循环“再灌注60 s/阻断60 s”的IPO方式对肝脏具有明显的保护作用,时间太短和太长都不利于HIRI的恢复,只有恰当的“再灌注/阻断”时间才能发挥IPO的保护作用。但也有学者认为<sup>[11]</sup>,6次循环“再灌注10 s/阻断10 s”IPO对肝脏的保护作用较好。上述IPO方式结果的差异可能是由于试验条件不同而引起的。关于IPO的循环次数亦存在争议<sup>[7,12]</sup>,但不同循环次数的IPO方式对保护HIRI的效果是否一样,目前尚无比较研究。

## 3 IPO对HIRI保护作用的机制

IPO的确切机制目前仍在研究探讨之中, IPO的保护机制可能与以下几个方面有关。

**3.1 氧自由基** 组织器官的IRI主要是一种氧化应激反应<sup>[13]</sup>,氧自由基在HIRI时发挥重要作用可能是HIRI组织中最早出现和最重要的成分之一<sup>[14]</sup>,大量的氧自由基的产生是HIRI的主要直接原因<sup>[15]</sup>。在生理情况下,身体内不断产生氧自由基,而又不不断将其清除以维持在一个动态平衡状态。HIRI时,由于细胞缺血、缺氧可使ATP

生成减少,  $\text{Ca}^{2+}$ 进入线粒体增多,使线粒体功能受损,细胞色素氧化酶功能失调、呼吸链功能障碍及超氧化物歧化酶生成减少,从而氧自由基生成增多<sup>[16]</sup>;而在再灌注初的几分钟内突然获得氧,将会增加ATP的合成,但同时也加剧了细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 超载和中性粒细胞呼吸爆发,产生大量氧自由基,从而导致HIRI<sup>[17]</sup>。此外,内皮细胞和Kupffer细胞及多形核白细胞受缺血、缺氧刺激,在活化时出现“呼吸爆发”,通过细胞膜上的NADPH氧化酶亦可释放大量的氧自由基<sup>[18]</sup>。氧自由基对肝细胞损伤机制主要有:(1)氧自由基对细胞膜双层磷脂结构中的重要脂类进行氧化作用,改变膜的流动性和通透性并生成多种毒性很强的脂质过氧化物,从而直接损伤细胞膜,导致细胞破坏释放细胞内容物,从而进一步增加氧自由基的产生;(2)氧自由基能引起血小板、粒细胞在微血管中黏附、聚集,造成微血管障碍;(3)氧自由基可直接氧化肝实质细胞核内DNA双链结构,引起DNA突变而造成肝脏结构和功能损伤;(4)氧自由基还可引发一系列复杂的生物活性分子的产生和反应,如吞噬细胞激活、内毒素的释放等而造成对肝细胞的损伤<sup>[19]</sup>。研究表明<sup>[20]</sup>,抑制氧自由基的堆积,维持活性氧清除系统的平衡是IPO的重要保护机制。Yang等<sup>[21]</sup>报道再灌注开始1 min即有大量氧自由基的爆发产生,在4、5 min达到高峰。IPO通过反复短暂的缺血和再灌注,减少再灌注区氧自由基生成底物的供给,减少了氧自由基生成,同时清除自由基的酶也被大量冲走,使氧自由基的产生/清除趋于平衡。孙凯等<sup>[3]</sup>以大鼠为模型建立肝脏缺血再灌注模型进行IPO实验,发现IPO后组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)有所升高,而脂质过氧化物产物丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)明显降低, IPO组细胞凋亡指数较缺血再灌注组显著降低,肝组织病理形态学损伤亦明显减轻。其对肝脏的保护作用是通过抑制再灌注后氧自由基的过量生成,从而改善肝脏微循环<sup>[22,23]</sup>,进一步证明IPO通过缓解再灌注初期氧自由基的大量产生,抑制细胞膜发生脂质过氧化和细胞凋亡,从而保护再灌注器官。

**3.2 钙超载** 正常生理条件下,细胞内外 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度存在着较大的梯度,细胞内低的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度是维持细胞正常生理机能的前提,缺血/再灌注初期产生大量氧自由基,  $\text{Ca}^{2+}$ 通透性增加,大量流入胞内引起钙超载,  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的升高又激活磷脂酶和

蛋白水解酶,促进氧自由基大量生成,使线粒体内ATP的合成减少,严重影响细胞能量供应并可使细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 进一步滞留,加重再灌注器官的损伤,最终引起细胞坏死、凋亡<sup>[24]</sup>。因此,缺血/再灌注过程中自由基的生成引发 $\text{Ca}^{2+}$ 超载, $\text{Ca}^{2+}$ 超载又促进自由基生成,两者之间相互促进形成了一个恶性的循环。将培养的小鼠心肌细胞缺氧3 h后再复氧,则培养液中的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、MDA的浓度和心肌细胞质内、线粒体内的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度立即上升,如对复氧后的心肌细胞进行处理(低氧5 min, 3个循环),则与未处理相比,ROS、MDA浓度和细胞内、线粒体内的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,IPO组均明显下降<sup>[25]</sup>。说明IPO可通过抑制氧自由基的爆发而抑制细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 超载。

**3.3 中性粒细胞** 中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)的激活、黏附、脱颗粒作用是器官缺血再灌注损伤的重要因素之一<sup>[26]</sup>。PMN在HIRI的早期,由于肝微循环血流速度减慢,肝血窦淤血及白细胞数量增加,引起PMN聚集、黏附、活化,增加了与肝血窦内皮细胞表面的黏附。肝窦是PMN外侵的主要地方,一旦外侵入肝实质,PMN通过淋巴细胞相关抗原与肝细胞上的细胞间黏附分子结合发生作用,引起长时间的蛋白酶的释放和氧化应激,造成肝脏的损伤<sup>[27]</sup>。在缺血缺氧及致炎因子的作用下,内皮细胞表面的黏附分子表达明显升高,使得肝窦内皮细胞和PMN的结合更加紧密,从而使PMN进一步越过内皮细胞,转入肝脏实质,产生炎症反应,加重HIRI。Zhao等<sup>[2]</sup>发现,与缺血/再灌注组相比,IPO组缺血冠状动脉内皮细胞与PMN的黏附能力、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性和P-选择素(黏附分子)的表达均明显降低。褚薇薇等<sup>[28]</sup>在大鼠肠黏膜IRI研究中也发现,IPO能降低MPO活性,进一步说明IPO可以抑制再灌注时PMN的激活、黏附、脱颗粒作用而减轻组织器官的IRI。

**3.4 细胞因子** 研究表明有多种细胞因子参与HIRI的病理生理过程。这些细胞因子在肝内以自分泌、旁分泌和类似激素方式而发挥生物学效应,他们既可单个形式也可通过彼此间网络状的协同作用形式而引起肝脏损伤。包括有肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor - $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素1(interleukin-1, IL-1)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素10(interleukin-10, IL-10)、血小板激活因子(platelet activating

factor, PAF)等细胞因子。其中TNF- $\alpha$ 及IL-1是目前研究最活跃的两个细胞因子。TNF- $\alpha$ 在HIRI中起着起始激发的作用,并与HIRI伤程度高度相关<sup>[29]</sup>,TNF- $\alpha$ 不仅可直接导致肝窦内皮细胞肿胀,而且能显著地增加肝窦内皮细胞表面黏附分子表达,提高PMN与肝窦内皮细胞相互作用的能力,致肝脏微循环障碍<sup>[30]</sup>。此外,TNF- $\alpha$ 尚可激活黏附于肝窦内的PMN释放氧自由基而造成肝脏损伤<sup>[31]</sup>。IL-1不仅能促使Kupffer细胞产生TNF- $\alpha$ ,上调PMN释放氧自由基的能力,还能与TNF- $\alpha$ 协同作用于内皮细胞,诱导其合成凝血酶及纤维蛋白酶,从而破坏内皮细胞的骨架作用<sup>[32]</sup>,加重HIRI。王楠等认为IPO能够减少再灌注后氧自由基的产生并提高肝脏的抗氧化能力,同时抑制了肝脏Kupffer细胞产生和释放TNF- $\alpha$ ,减少了氧自由基和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)等多种活性因子的释放,减少PMN的聚集,从而减轻移植后的HIRI<sup>[5,33]</sup>。程江霞等<sup>[34]</sup>研究认为IPO抑制了早期TNF- $\alpha$ 再灌注的升高,IPO首先通过抑制TNF- $\alpha$ 的上升,进一步抑制了IL-6和IL-1的增高,从而抑制了促炎症细胞因子之间相互作用,形成许多正反馈环,进一步抑制了“炎症级联反应”的发生,从而减轻IRI达到对再灌注器官的保护作用。

**3.5 细胞凋亡和线粒体结构** 肝缺血再灌注早期肝脏细胞死亡主要发生在肝窦内皮细胞,且以细胞凋亡为主。近年来研究表明,细胞凋亡在HIRI的病理过程中起着重要作用<sup>[35,36]</sup>,HIRI后细胞凋亡是一个多因素、多环节、多途径的径的复杂过程,而这其中氧自由基的爆发性形成是关键因素。有研究认为,IPO通过多次循环复灌、复停减少了突然再灌注时活性氧自由基的爆发性产生,保护线粒体超微结构<sup>[22]</sup>,降低了PMN和内皮细胞的交互作用<sup>[2]</sup>,或通过刺激机体内抗氧化剂和自由基清除剂的释放等途径而发挥保护作用。此外缺血再灌注后线粒体膜通透性转换孔道(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放而引发的线粒体膜通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)作用可能是细胞凋亡过程中的关键环节<sup>[36-38]</sup>,MPT的发生,造成线粒体基质蛋白的渗透压升高,从而导致基质水肿、线粒体外膜损伤和线粒体双膜间隙中的细胞色素C(cytochrome C, CytC)和凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)释放到胞质,活化半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3),引起

#### ■ 相关报道

Argaud等在兔缺血模型中证实,IPO可抑制缺血区心肌MPTP的开放,缩小心肌梗死面积,而缺血后给予MPTP特异性阻断剂具有和IPO相似的结果,提示IPO是通过抑制MPTP开放产生的心肌保护作用。

# 同行评价

本文综述了缺血后处理对肝脏缺血再灌注的保护机制研究进展,文章创新性强,具有一定的临床价值。

瀑布式级联反应,诱导细胞凋亡的发生。MPTP具有感受器的功能,钙超载、氧化应激均对MPTP有调控作用。同时大量的研究表明,在依赖线粒体的凋亡途径中,Bcl-2家族蛋白对MPTP的开放和关闭亦起着关键的调节作用。Bcl-2基因是一种原癌基因,在细胞凋亡过程中,Bcl-2基因抑制细胞凋亡,而Bax则可拮抗Bcl-2的功能,促进细胞凋亡的发生<sup>[39]</sup>。两者调节线粒体MPTP的开闭决定细胞的存活或死亡与两者在线粒体外膜上的浓度比例密切相关<sup>[40,41]</sup>,Bcl-2/Bax比值高抑制细胞凋亡,Bcl-2/Bax比值低促进细胞凋亡。Argaud等<sup>[42]</sup>在兔缺血模型中证实,IPO可抑制缺血区心肌MPTP的开放,缩小心肌梗死面积,而缺血后给予MPTP特异性阻断剂具有和IPO相似的结果,提示IPO是通过抑制MPTP开放产生的心肌保护作用。IPO减轻肝移植的HIRI机制可能是通过在线粒体途径中提高Bcl-2家族蛋白的表达,增加Bcl-2/Bax的比值,从而抑制MPTP的开放减少Cyt-c等凋亡蛋白的释放,保护线粒体的结构与功能减少肝细胞凋亡并最终减轻移植肝的HIRI。

## 4 结论

HIRI并非单一的病理生理过程,而是一个多细胞参与、多种介质共同发挥作用的反应过程。其损伤因素远超过机体的自我保护,所以有必要通过外界干预来减少损伤因素。IPO发挥其对HIRI保护作用也并非单一的作用于上述的某一环节,而是多位点、多途径、交互作用的结果。但是,IPO作为当前抗HIRI研究的热点,其保护HIRI的某些机制尚未完全明了,最终明确其起保护作用的机制,使之能够应用于临床,还有待于进一步研究。

## 5 参考文献

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-H588
- 孙凯,刘志苏,孙权. 缺血后处理对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用. *武汉大学学报* 2004; 25: 104-107
- 武步强,褚薇薇,贺国洋,李健,王殿华. 缺血后处理对缺血-再灌注肝脏的抗损伤作用研究. *昆明医学院学报* 2005; 26: 64-67
- 王楠,马庆久,鲁建国,褚延魁,赖大年. 缺血后处理对大鼠移植肝缺血再灌注损伤的保护作用. *中华外科杂志* 2005; 43: 1533-1536

- Liu X, Chen H, Zhan B, Xing B, Zhou J, Zhu H, Chen Z. Attenuation of reperfusion injury by renal ischemic postconditioning: the role of NO. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 628-634
- 薛聪龙,付晓光,齐志敏. 缺血后处理与缺血预处理对大鼠肝脏保护作用比较研究. *辽宁医学院学报* 2007; 28: 23-26
- Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 235-244
- Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 74-85
- Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007; 115: 1895-1903
- 王楠,马庆久,褚延魁,鲁建国,何显力,杜锡林. 缺血后处理对大鼠移植肝细胞凋亡的影响. *外科理论与实践* 2005; 10: 535-538
- Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, Tsai BM, Morrell ED, Meldrum DR. Preconditioning versus postconditioning: mechanisms and therapeutic potentials. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 797-812
- Kotani T, Kobata A, Nakamura E, Amagase K, Takeuchi K. Roles of cyclooxygenase-2 and prostacyclin/IP receptors in mucosal defense against ischemia/reperfusion injury in mouse stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 547-555
- Brass CA, Roberts TG. Hepatic free radical production after cold storage: Kupffer cell-dependent and -independent mechanisms in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1167-1175
- Romanque U P, Uribe M M, Videla LA. [Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning] *Rev Med Chil* 2005; 133: 469-476
- Khandoga A, Biberthaler P, Enders G, Teupser D, Axmann S, Luchting B, Hutter J, Messmer K, Krombach F. P-selectin mediates platelet-endothelial cell interactions and reperfusion injury in the mouse liver in vivo. *Shock* 2002; 18: 529-535
- Zatta AJ, Kin H, Lee G, Wang N, Jiang R, Lust R, Reeves JG, Mykytenko J, Guyton RA, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signalling. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 315-324
- 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
- 张群华,芮晓晖,蔡端,孙鹏,张延龄. 金纳多对非协调性异种大鼠肝移植缺血再灌注损伤的防治作用. *中华医学杂志* 2000; 80: 706-708
- Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci* 2007; 81: 1223-1227
- Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions

- during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1103-1110
- 22 Sun K, Liu ZS, Sun Q. Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1934-1938
  - 23 Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 74-85
  - 24 陶凌, 李源, 高峰, 王跃民, 龚卫琴. 缺血后处理对急性心肌缺血再灌注兔心脏的保护作用. 第四军医大学学报 2000; 21: 116-118
  - 25 Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 361-367
  - 26 Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 595-606
  - 27 Rentsch M, Post S, Palma P, Lang G, Menger MD, Messmer K. Anti-ICAM-1 blockade reduces postsinusoidal WBC adherence following cold ischemia and reperfusion, but does not improve early graft function in rat liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 821-828
  - 28 褚薇薇, 武步强, 沙焕臣, 王殿华. 缺血后处理对缺血-再灌注大鼠肠黏膜的抗损伤作用. 西安交通大学学报(医学版) 2007; 28: 149-151
  - 29 康俊生, 杨甲梅, 吴孟超. 原位肝移植后肿瘤坏死因子 $\alpha$ 与供肝及肺损伤关系的实验研究. 中华外科杂志 1999; 37: 22-24
  - 30 Menger MD, Richter S, Yamauchi J, Vollmar B. Role of microcirculation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 Suppl 2: 1452-1457
  - 31 Shibuya H, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S. Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 113-120
  - 32 Shito M, Wakabayashi G, Ueda M, Shimazu M, Shirasugi N, Endo M, Mukai M, Kitajima M. Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation* 1997; 63: 143-148
  - 33 Jiang Y, Gu XP, Qiu YD, Sun XM, Chen LL, Zhang LH, Ding YT. Ischemic preconditioning decreases C-X-C chemokine expression and neutrophil accumulation early after liver transplantation in rats. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2025-2029
  - 34 程江霞, 彭晓红, 秦汉, 缪希莉. 缺血后处理对大鼠心肌缺血再灌注时血清TNF- $\alpha$ 、IL-1和IL-6浓度的影响. 武汉大学学报(医学版) 2008; 29: 576-578
  - 35 Tsuchihashi S, Ke B, Kaldas F, Flynn E, Busuttill RW, Briscoe DM, Kupiec-Weglinski JW. Vascular endothelial growth factor antagonist modulates leukocyte trafficking and protects mouse livers against ischemia/reperfusion injury. *Am J Pathol* 2006; 168: 695-705
  - 36 Gujral JS, Bucci TJ, Farhood A, Jaeschke H. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosis or necrosis? *Hepatology* 2001; 33: 397-405
  - 37 Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 463-470
  - 38 Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, Peng TL, Jones DP, Wang X. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science* 1997; 275: 1129-1132
  - 39 Amstad PA, Liu H, Ichimiya M, Berezesky IK, Trump BF, Buhimschi IA, Gutierrez PL. BCL-2 is involved in preventing oxidant-induced cell death and in decreasing oxygen radical production. *Redox Rep* 2001; 6: 351-362
  - 40 Selzner M, Rüdiger HA, Selzner N, Thomas DW, Sindram D, Clavien PA. Transgenic mice overexpressing human Bcl-2 are resistant to hepatic ischemia and reperfusion. *J Hepatol* 2002; 36: 218-225
  - 41 Imahashi K, Schneider MD, Steenbergen C, Murphy E. Transgenic expression of Bcl-2 modulates energy metabolism, prevents cytosolic acidification during ischemia, and reduces ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2004; 95: 734-741
  - 42 Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005; 111: 194-197

编辑 曹丽鸥 电编 吴鹏联

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.