

肝脏缺血再灌注损伤的研究进展

李伟男, 彭慈军, 舒德军, 梅永, 李雄雄, 谢万桃

■背景资料

在各种肝外科手术中, 如复杂肝切除、严重肝外伤的处理、肝血管重建、肝移植等, 都不可避免地发生了缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI), 研究缺血再灌注发生机制及预防措施将为肝外科手术中缺血再灌注的防治提供理论依据, IRI的研究对促进肝脏外科手术的发展有重要的意义。

李伟男, 彭慈军, 舒德军, 梅永, 李雄雄, 谢万桃, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003
李伟男, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。
贵州省科学技术基金资助项目, No. 黔科合J字LKZ[2011]26
作者贡献分布: 本文撰写主要由李伟男完成; 舒德军、梅永、李雄雄及谢万桃共同参与文献检索及整理工作; 彭慈军审校。
通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆外科。
doctorpengcijun@163.com
电话: 0851-28608244
收稿日期: 2015-05-04 修回日期: 2015-07-03
接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-08

Progress in research of liver ischemia-reperfusion injury

Wei-Nan Li, Ci-Jun Peng, De-Jun Shu, Yong Mei, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie

Wei-Nan Li, Ci-Jun Peng, De-Jun Shu, Yong Mei, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Supported by: Science and Technology Project of Guizhou Province, No. J-LKZ[2011]26
Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com
Received: 2015-05-04 Revised: 2015-07-03
Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-08

Abstract

Liver resection is widely used in the treatment of benign and malignancy tumors of the liver, intrahepatic bile duct stones, liver trauma and other diseases, and liver transplantation is the only effective way to treat end-stage liver disease. However, ischemia-reperfusion injury is one of the main restricting factors of liver resection and liver transplantation, and

effective control of intraoperative ischemia-reperfusion injury will help to reduce the effects of surgery on the liver function. In this paper, we review the recent advances in research of ischemia-reperfusion injury in terms of staging, pathogenesis, adverse effects and preventive measures.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Ischemia-reperfusion injury; Mechanism; Preventive measures

Li WN, Peng CJ, Shu DJ, Mei Y, Li XX, Xie WT. Progress in research of liver ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(22): 3554-3559 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i22.3554>

摘要

肝部分切除是广泛运用于治疗肝脏良恶性肿瘤、肝内胆管结石、肝外伤等疾病, 肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效方式, 但缺血再灌注损伤是肝切除术及肝移植的主要制约因素之一, 其病理生理过程复杂, 如何有效减轻术中缺血再灌注损伤将有助于降低手术对肝脏功能的影响。本文就缺血再灌注损伤分期、发生机制、对肝脏的不良影响及预防措施的相关研究作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝; 缺血再灌注损伤; 机制; 预防措施

核心提示: 缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)的病理生理过程复杂, 包含了肝脏缺血过程中的损伤及肝脏血流得到再灌注而产生

■同行评议者

李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

的一系列损伤, 近年来IRI研究对发展肝脏疾病有重要的临床意义, 通过对其综述, 加深对其了解, 为临床工作提供参考意见。

李伟男, 彭慈军, 舒德军, 梅永, 李雄雄, 谢万桃. 肝脏缺血再灌注损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(22): 3554-3559
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3554>

0 引言

肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)是肝部分切除及肝移植的主要制约因素之一^[1], 是指肝脏组织缺血一段时间后血流重新恢复, 损伤却进一步加重的现象^[2]. 可分为热缺血和冷保存缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)^[3], 其中热缺血主要对肝实质细胞产生伤害^[4], 临床常见于肝脏外科手术及失血性休克, 冷IRI则发生于肝移植过程中^[5]. HIRI是导致肝部分切除和肝移植术后肝功能衰竭的主要原因, 减轻术中HIRI有助于降低手术对肝功能的影响^[6], 其病理生理过程复杂, 迄今尚认识不足. 本文就HIRI的研究进展综述如下.

1 HIRI与肝脏手术

肝脏外科是一个历史悠久的学科, 自1716年Berta实施了第一例肝脏切除手术以来, 至今已有300多年的历史. 我国肝脏外科是一个新型年轻的学科, 直到20世纪五六十年代才开始起步, 至今还不到50年时间, 但发展很快, 他的发展得益于外科解剖学的进步, 离不开基础外科的支持, 更需要新材料、新技术的应用, 带动肝脏外科突飞猛进发展. 尤其是在21世纪以来的今天, 在切除肝脏肿瘤、处理肝脏严重创伤及肝脏移植手术过程中, 通常需要阻断肝门而发生HIRI^[7], 因此, HIRI的研究是肝脏外科的研究热点之一^[8]. IRI不仅不能使组织、器官功能恢复, 反而加重组织、器官的功能障碍和结构损伤^[9]. IRI病理生理过程复杂, 是缺氧器官细胞损伤在恢复氧供后反而更加严重的现象^[10]. 且随着肝脏外科的迅猛发展, 肝脏切除的手术日益增多, 加上肝脏血供丰富, 术者为了获得清晰无血的视野, 术中常常需行肝门阻断以控制和减少出血, 故肝脏血流控制技术如Pringle止血法、全肝血流阻断法、Glisson蒂阻断法、控制性低中心静脉压技术等相继问世,

大大减少了手术出血和输血量, 减轻了对肝脏的损害, 减少并发症和降低死亡率, 也为HIRI的发展奠定了基石.

2 HIRI的分期

HIRI是肝脏外科手术中常见的病理过程, 多见于需要肝断流的肝脏外科手术^[11], 其过程按时间可分为缺血期和再灌注期, 亦可分为2期, 早期, 发生在肝脏再灌注2-4 h内, Kupffer细胞(KC)首先被激活^[12], 并以KC介导的氧化应激为特征. KC产生并释放活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和炎性细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1等; 晚期, 是指发生于再灌注后6 h或更长时间, 主要包括中性粒细胞的激活^[13], 此期肝脏内中性粒细胞聚集达到高潮, 引起长时间的蛋白酶的释放和氧化应激, 造成肝脏的损伤^[14]. 目前在HIRI的研究中, 再灌注损伤主要分为两个阶段: 第一个阶段是再灌注开始到6 h以内的急性损伤. 此阶段主要是由自由基和TNF- α 导致的肝脏实质细胞凋亡和坏死; 第二个阶段是从6-24 h内, 此阶段主要是由中性粒细胞造成的肝实质细胞的损伤.

3 HIRI的发生机制

HIRI的病理生理过程复杂, 其发生的机制既包含了肝脏缺血过程中的损伤, 更重要的是当肝脏血流得到再灌注而产生的一系列损伤^[15]. 实验研究表明, HIRI与以下机制相关.

3.1 代谢性酸中毒 肝脏发生缺血后, 会造成肝脏细胞的供氧不足和代谢终产物不能及时排出, 无氧糖酵解增加, 造成细胞间pH值降低和酸中毒, 导致肝细胞损伤^[16]. 同时ATP的生成减少将会造成细胞内钠增加, 导致细胞水肿, 影响膜的稳定性^[17].

3.2 氧自由基 正常生理条件下, 机体自身不断产生氧自由基, 又不断将其清除, 使氧自由基维持在一个动态平衡状态^[18]. 组织缺血缺氧时, 产生大量的氧自由基, 对细胞造成损伤^[19], 研究^[20]证实, 氧自由基在HIRI时发挥重要作用, 其损伤肝细胞的机制主要有: 氧化细胞膜, 改变细胞膜的流动性和通透性; 引起膜脂质过氧化损害, 从而加重肝脏损害^[21]; 直接作用于肝窦内皮细胞膜, 导致微循环障碍; 氧化核酸酶, 加快DNA双链断裂. 由此可见, 及时有效地清除肝组织内积存的氧自由基将可能成为HIRI

■ 研究前沿

HIRI是肝脏外科临床常见的病理生理过程, 可引起不可逆的肝功能衰竭, 针对其预防及治疗在临床上已取得一定的疗效, 重视多种机制的预防及多药物的联合运用在临床上可获得良好效果. 深入开展综合性研究, 探索能够防治疾病的最佳干预手段是目前研究的热点.

■ 相关报道

目前大量研究证明许多介质参与了IRI的病理生理过程, 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/I- κ B细胞内信号传导通路在肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)的发展中, 对一些促炎症因子基因的表达式起着重要的调节作用.

■ 创新盘点

本文对HIRI的分期、发病机制、不良影响、防治措施进行了系统性的阐述, 有一定的参考价值, 需要特别指出的HIRI是许多介质参与的病理生理过程, 应重视多种机制的预防及多药物的联合运用, 深入开展综合性研究, 促进肝外科的发展。

干预的有效途径^[22]。

3.3 中性粒细胞 肝脏缺血再灌注后中性粒细胞在各种炎性因子作用下被激活、上调, 激活的中性粒细胞可释放大量的氧自由基^[23]、ROS^[24], 分泌蛋白酶和细胞因子对肝细胞产生毒性作用, 最终导致大量的肝实质细胞丧失功能或者死亡^[25]。

3.4 钙超载 正常情况下, 细胞内钙浓度比细胞外低。细胞内Ca²⁺稳定的维持对于生命活动是至关重要的^[26]。HIRI时细胞内钙超载是HIRI主要的病理生理机制^[27]。其造成肝细胞损伤的机制有: 线粒体内Ca²⁺异常升高, 造成线粒体功能紊乱, 可干扰线粒体氧化磷酸化, 增加ATP消耗并抑制ATP合成; 细胞ATP不足使得Ca²⁺潴留于细胞内; 激活钙依赖性降解酶, 干扰细胞膜的流动性; 钙超载激活Ca²⁺依赖蛋白酶, 破坏细胞骨架结构, 导致细胞损伤, 同时钙超载促进氧自由基生成、激活肝脏KC, 最终加速肝脏损伤。

3.5 KC KC是肝血窦内的巨噬细胞, 约占体内的80%-90%, 肝脏缺血再灌注后KC被激活, 释放炎性介质, 促进白细胞、血小板与肝窦内皮细胞的黏附, 导致肝脏持续性缺血缺氧, 造成肝细胞损伤, 故KC激活及肝血窦内皮细胞的损伤是HIRI两个重要环节^[28-30]。

3.6 细胞因子 研究表明细胞因子可加重炎症反应、损伤细胞, 并且参与HIRI的整个病理生理过程, 主要包括TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、内皮素(endothelin, ET)及血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)等, 其中TNF- α 和IL-1是引起HIRI的两个最重要细胞因子。

3.7 ET和一氧化氮 肝脏再灌注损伤与一氧化氮(NO)/ET平衡关系破坏有关, 调节其平衡关系可影响HIRI的程度^[31], 同时NO和ET是一对调节血管舒缩功能的血管活性物质, 其中ET是具有强力收缩血管的作用的一种肽类物质, 可引起肝脏微循环功能障碍; 而NO是由血管内皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等多种细胞分泌的介质^[32], 他能引起具有调节血管张力、调节微循环、抑制血小板聚集, 抑制白细胞的黏附的作用^[33,34]。HIRI期间血浆NO水平持续下降, ET水平逐渐升高, 二者呈显著负相关, 且HIRI随时间的延长, 两者相关性增强^[35]。

3.8 微循环功能障碍 肝脏微循环功能障碍可加重肝脏的缺血缺氧症状, 引起肝窦内皮细胞肿胀、死亡及脱落^[36], 并迅速激活KC及中性粒细胞产生大量炎性介质、细胞因子及氧自由基, 使肝细胞发生不可逆的损伤和死亡。

3.9 细胞凋亡 细胞凋亡在HIRI中发挥着重要的作用^[37]。研究^[38]表明再灌注时50%-70%肝窦内皮细胞和40%-60%肝细胞出现凋亡, 肝细胞凋亡受P53、Fas、Myc、B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)家族等的调控, 其最主要的途径是受体介导。目前已知参与肝细胞凋亡的主要有Fas受体、TNF1和TNF2、DR-4、TGF- β 受体等^[39]。故有效阻断肝脏细胞凋亡的信号传导通路, 可降低肝细胞损伤的数目, 维持或改善肝功能^[40]。

4 HIRI的不良影响

HIRI一般情况下比较安全, 但是偶尔也会发生不良反应。(1)HIRI后可引起肝功能低下或无功能, 这是术后最常见的并发症, 也是术后死亡的主要原因之一, 因此术后应进行严密的临床观察和肝功能指标监测, 可加用异甘草酸镁等保肝药, 或进一步探讨有效改善肝功能的方法;(2)HIRI可引起肠黏膜屏障功能障碍, 导致内毒素血症及肠道细菌移位, 可加重肝脏损伤, 直接导致肝功能衰竭。当前研究认为, 尽量缩短门静脉的阻断时间、应用谷氨酰胺肠道黏膜保护剂及某些中药等能不同程度减轻肠道及肝脏的损伤;(3)钳夹部位的缺血、坏死, 最终引起失血性休克、感染, 如腹膜炎、菌血症等。故术中需操作轻柔, 尽量避免不必要的损伤, 临床上需要严密观察, 预防性使用抗生素;(4)有关HIRI引起的不良反应如暂时性血流动力学紊乱、毒血症、发热、胸闷、腹痛等反应, 也需要进一步加强防范与治疗。

5 HIRI的预防与治疗措施

HIRI可使肝代谢解毒功能降低, 微循环阻力升高, 严重者可导致肝功能衰竭, 直接影响到疾病的预后、手术成功率和患者存活率^[41]。故如何预防与治疗是其手术成功的关键。然而到目前为止尚没有可以治疗HIRI的有效方法^[42], 肝脏再灌注之前给予药物^[43]或短暂缺血^[44,45]的预处理, 可不同程度减轻肝脏的损伤, 基于此, 临床上有以下几方面的对策。

5.1 缺血预处理 缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC): 预先反复短暂缺血可提高组织或器官对后续长期缺血的耐受性, 减轻缺血再灌注所造成的损伤, 这称为IPC^[46]. IPC作为一种简便易行的内源性保护方法受到广泛关注^[41], 因其临床实用价值高, 在肝脏外科领域得到了有效的应用, 可直接对其后的HIRI产生保护作用^[47], 可不同程度地减轻HIRI, 是处理各种严重肝脏疾病、降低肝移植失败率的重要措施. IPC效应已经在脑、小肠、骨骼肌和肝脏中均有证实^[48], 其保护效应可能与腺苷、腺苷A2受体、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、NO、TNF- α 、Bcl-XL、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、敏感性钾通道、蛋白激酶C、氧自由基、前列腺素等因素有关.

5.2 缺血后处理 缺血后处理(ischemic postconditioning, IPO)即在长时间缺血后, 再灌注的起始阶段, 立刻给予一次或多次短暂重复缺血-再灌注处理, 是近年来提出的一种有效减轻IRI的手段^[49]. 目前对IPO的抗IRI作用的研究尚处于初步阶段, 其常用的方法是间断肝门阻断(intermittent portal triad clamping, IC)即术中每隔15-30 min缺血后进行5 min的灌注. 研究证实, 在>75 min的手术中IC对肝脏的保护作用要强于IPC, 尤其对于有肝硬化等病变的患者效果更为明显^[50]. 同时IPO证实通过炎性细胞因子TNF、IL-1 β 的释放, 清除氧自由基, 减轻脂质过氧化程度, 抑制促凋亡基因Fas的表达, 进而减轻细胞凋亡, 发挥保护作用^[49].

5.3 药物预处理 药物预处理是指利用某些活性物质直接或间接的药理作用来达到类似IPC的保护作用, 增强组织或细胞对IRI的耐受性, 从而减轻损伤^[51]. 由于药物预处理安全可靠、方便快捷有效, 已受到医师广泛关注并在临床上普遍运用. 目前临床上针对HIRI药物预处理主要原则有: (1)钙通道阻滞剂, 如维拉帕米; (2)氧自由基清除剂, 如褪黑素; (3)蛋白酶抑制剂, 如乌司他丁; (4)保护生物膜, 改善微循环及细胞能量代谢的药物, 分别包括NO和CO; (5)减轻炎症反应的药物, 如血小板激活因子拮抗剂; (6)中草药制剂的运用, 如丹参、参附、银杏叶提取物、大黄素.

5.4 基因治疗 相对于传统疾病的治疗方式, 基因治疗还处于探索起步阶段, 但已经取得了很

多令人瞩目的成果, 其具有极强的作用特异性, 是一种崭新的治疗理念. 这种理念是将外源基因通过各种特殊处理的载体导入到机体细胞内, 从而发挥目的基因的治疗效果. 随着对HIRI的进一步深入研究, 基因治疗越来越受到人们的重视, 在基因治疗HIRI的过程中, 实验经常使用到转基因治疗和基因敲除技术. 利用该项技术, 可有效清除有害基因, 不同程度减轻炎症反应, 限制排斥反应的发生, 抑制肝窦内皮细胞活化, 最终减轻HIRI. 目前治疗HIRI的基因策略有: (1)直接或者间接地抑制肝细胞凋亡; (2)激活机体的免疫系统杀伤细胞因子; (3)抑制肝组织氧自由基的生成. 研究证实Bcl-2基因是一种抗凋亡基因, 其产生的Bcl-2蛋白可抑制多种细胞因子所诱导产生的细胞凋亡, 使细胞寿命延长, 数量增多. 在HIRI过程中, 肝细胞凋亡和坏死是不可避免的, 因此, 可考虑将抗凋亡基因Bcl-2植入到特定的肝细胞中, 还可通过腺病毒转入抗氧自由基基因超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1), 从根本上抑制细胞凋亡, 进而减轻HIRI并降低相应并发症的发生. Oshiro等^[52]研究结果证实, 大鼠HIRI后通过转基因Bcl-2可明显改善肝功能、保护肝窦内皮细胞与肝实质细胞. 因此基因治疗也为HIRI后肝脏保护的注入了新鲜血液, 显示出了广阔的临床应用前景, 必将推动肝脏外科的发展.

6 结论

HIRI是一个发展迅速的新型学科, 对研究发展肝脏疾病有重要的临床意义. HIRI是肝脏外科临床常见的病理生理过程, 可引起不可逆的肝功能衰竭, 患者预后极差^[53], 针对其预防及治疗在临床上已取得一定的疗效, 重视多种机制的预防及多药物的联合运用在临床上可获得良好效果. 深入开展综合性研究, 探索能够防治疾病的最佳干预手段, 必将为肝脏外科手术提供安全保障, 促进肝脏外科手术的发展^[54]. 同时, 延长人类寿命, 解决患者痛苦, 提高患者生活质量, 是我们每一个临床医师的应尽的职责与义务.

7 参考文献

- 1 刘正, 刘锡玖, 宋建国. 肝脏缺血再灌注损伤及其防治. 皖南医学院学报 2004; 23: 148-150

应用要点

本文系统地介绍了HIRI的机制及防治措施, 对肝脏外科的发展有着重要的意义, 但是仍无确切性的治疗措施, 仍需进一步研究.

■名词解释

肝脏冷缺血再灌注损伤: 常发生于冷灌注期间及移植肝脏的储存期间过程中缺氧缺血可以引起肝组织损伤, 造成肝脏微循环紊乱; 再灌注后, Kupffer细胞被激活, 释放大量的氧自由基、一氧化氮及其他炎症因子入血, 导致白细胞聚集、黏附、渗出, 进一步加剧了肝脏的损伤现象。

- 2 Qian Y, Liu Z, Geng X. Lack of protection of ischaemic preconditioning in the rat model of major hepatectomy with ischaemia reperfusion injury. *Asian J Surg* 2008; 31: 140-147 [PMID: 18658013 DOI: 10.1016/S1015-9584(08)60075-5]
- 3 刘永平, 刘景诗. 肝脏缺血再灌注损伤机制的研究进展. *医学临床研究* 2008; 25: 1904-1907
- 4 彭承宏, 陈皓. 肝脏手术中肝血流阻断与肝脏缺血-再灌注损伤. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 53-57
- 5 宋建生, 夏先明. 肝脏缺血再灌注损伤机制的研究进展. *泸州医学院学报* 2013; 36: 409-412
- 6 Liu A, Fang H, Dahmen U, Dirsch O. Chronic lithium treatment protects against liver ischemia/reperfusion injury in rats. *Liver Transpl* 2013; 19: 762-772 [PMID: 23696274 DOI: 10.1002/lt.23666]
- 7 李斌, 钱海鑫. 肝脏缺血再灌注损伤保护机制的研究进展. *中国现代医生* 2011; 49: 28-31
- 8 Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Le Moine O, Devière J, Goldman M, Gelin M, Gianello P. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation* 2003; 75: 902-904 [PMID: 12660523 DOI: 10.1097/01.TP.0000056633.50445.AC]
- 9 崔巍, 熊奇如. 预防肝脏缺血再灌注损伤的研究现状. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 638-640
- 10 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: 1589-1591
- 11 马菁璠, 赵英鹏, 李晓延. 促红细胞生成素与肝缺血再灌注损伤. *吉林医学* 2013; 34: 1146-1147
- 12 Wanner GA, Ertel W, Müller P, Höfer Y, Leiderer R, Menger MD, Messmer K. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock* 1996; 5: 34-40 [PMID: 8821101 DOI: 10.1097/00024382-199601000-00008]
- 13 Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990; 4: 3355-3359 [PMID: 2253850]
- 14 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 [PMID: 10845670 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80252-4]
- 15 刘国岩, 英卫东, 许戈良, 马金良, 葛勇胜, 李建生, 余继海. 肝脏缺血再灌注损伤的机制及防治进展. *国际外科学杂志* 2013; 40: 50-53
- 16 Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676 [PMID: 3282347 DOI: 10.1097/00007890-198804000-00001]
- 17 张荣传, 罗地来. 肝脏缺血再灌注损伤机制与相关细胞因子研究进展. *实用临床医学* 2007; 8: 130-131
- 18 王冰, 汪根树, 陈规划. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展. *器官移植* 2010; 1: 317-320
- 19 李小刚, 吕新生. 肝脏缺血再灌注损伤的保护机制. *中国现代医学杂志* 2000; 10: 31-32
- 20 Brass CA, Roberts TG. Hepatic free radical production after cold storage: Kupffer cell-dependent and -independent mechanisms in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1167-1175 [PMID: 7698585 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90216-3]
- 21 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 [PMID: 12873932 DOI: 10.1213/01.ANE.0000067407.25527.B7]
- 22 麻勇, 姜洪池. 肝脏缺血再灌注损伤的实验研究现状与展望. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 1880-1882
- 23 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 DOI: 10.1097/00007890-199711270-00004]
- 24 Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-G26 [PMID: 12488232 DOI: 10.1152/ajpgi.00342.2002]
- 25 Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2000; 32: 169-173 [PMID: 10915720 DOI: 10.1053/jhep.2000.9323]
- 26 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: 3654-3658
- 27 Papadimitriou JC, Phelps PC, Shin ML, Smith MW, Trump BF. Effects of Ca²⁺ deregulation on mitochondrial membrane potential and cell viability in nucleated cells following lytic complement attack. *Cell Calcium* 1994; 15: 217-227 [PMID: 8194101 DOI: 10.1016/0143-4160(94)90061-2]
- 28 Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998; 28: 281-285 [PMID: 9695988 DOI: 10.1002/hep.510280201]
- 29 Gao W, Bentley RC, Madden JF, Clavien PA. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 1652-1660 [PMID: 9620339 DOI: 10.1002/hep.510270626]
- 30 Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Superoxide generation by Kupffer cells and priming of neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. *Free Radic Res Commun* 1991; 15: 277-284 [PMID: 1666625 DOI: 10.3109/10715769109105223]
- 31 吕平, 陈道达, 田源, 张景辉, 吴毅华. 肝脏缺血再灌注损伤与一氧化氮和内皮素平衡关系的研究. *中华实验外科杂志* 2000; 17: 161-162
- 32 张强, 张瑞明, 李德平. 肝脏缺血再灌注损伤机制研究进展. *内蒙古医学杂志* 2007; 39: 831-834
- 33 吕国庆, 刘秉义, 丁田贵, 张英. 缺血预处理对肝脏缺血再灌注损伤中MPO、TNF- α 、ET、NO的影响. *中华肝胆外科杂志* 2001; 7: 231-233
- 34 Li SQ, Liang LJ. Protective mechanism of L-arginine against liver ischemic-reperfusion injury in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 549-552 [PMID: 14627517]
- 35 王万铁, 林丽娜, 谢克俭, 陈锡文. 异丙酚对兔肝缺血/再灌注损伤中一氧化氮和内皮素的干预. *中国急救医学* 2004; 24: 4-6
- 36 梁浩晖, 王成友, 倪勇. 肝脏缺血再灌注损伤发生机制的研究进展. *肝胆外科杂志* 2002; 10: 478-479
- 37 李冲, 赵海芳. 抗凋亡策略在肝脏缺血再灌注损伤中的研究进展. *医学研究杂志* 2014; 43: 183-185
- 38 蔡利芬, 杨俊山. 肝脏缺血一再灌注损伤的治疗进展.

- 山东医药 2009; 49: 113-114
- 39 庞利群, 房平承, 刘大彪. 重组腺病毒Ad.VSG-hBCL-2对大鼠移植肝缺血/再灌注损伤的保护作用. 徐州医学院学报 2008; 28: 493-496
 - 40 王建珍, 杨贺, 陈琳. 丙泊酚联合瑞芬太尼对肝硬化大鼠肝脏缺血一再灌注损伤的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 709-712
 - 41 张敏, 全晖. 缺血预处理对肝脏缺血再灌注损伤的保护机制探讨. 河南职工医学院学报 2008; 20: 321-324
 - 42 孔瑞, 孙备, 潘尚哈, 王刚, 陈华, 王双佳, 陈平, 姜洪池. 缺血预处理联合丹酚酸B对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 951-953
 - 43 Nordström G, Seeman T, Hasselgren PO. Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery* 1985; 97: 679-684 [PMID: 4002116]
 - 44 Lloris-Carsí JM, Cejalvo D, Toledo-Pereyra LH, Calvo MA, Suzuki S. Preconditioning: effect upon lesion modulation in warm liver ischemia. *Transplant Proc* 1993; 25: 3303-3304 [PMID: 8266552]
 - 45 刘秀华, 庞永政, 陈魁, 苏静怡, 唐朝枢. 预处理对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响. 北京医科大学学报 1996; 28: 208-210
 - 46 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136 [PMID: 3769170 DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124]
 - 47 Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999; 30: 1223-1231 [PMID: 10534344 DOI: 10.1002/hep.510300513]
 - 48 冷建军, 韩本立, 董家鸿. 肝脏缺血再灌注损伤机制和缺血预处理保护作用. 消化外科杂志 2005; 4: 142-148
 - 49 罗进, 张劲. 肝脏缺血再灌注损伤机制及其防治. 现代医药卫生 2013; 29: 548-550
 - 50 孙备, 秦嵩, 许军, 姜洪池. 肝脏缺血再灌注损伤与药物预处理的研究进展. 哈尔滨医科大学学报 2003; 37: 85-87
 - 51 陈李玉, 于恒超, 韩骅. 肝脏缺血再灌注损伤研究进展. 中国健康月刊 2011; 30: 271-273
 - 52 Oshiro T, Shiraishi M, Muto Y. Adenovirus mediated gene transfer of antiapoptotic protein in hepatic ischemia-reperfusion injury: the paradoxical effect of Bcl-2 expression in the reperfused liver. *J Surg Res* 2002; 103: 30-36 [PMID: 11855914 DOI: 10.1006/jsre.2001.6313]
 - 53 华晨, 傅永清, 傅天啸, 周剑, 兰菲, 任大为. 四君子汤联合缺血预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究. 浙江实用医学 2014; 19: 83-86
 - 54 卜月, 席宏杰. 血红素加氧酶-1在肝脏缺血再灌注损伤研究中新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1121-1123

■同行评价

本文全面的介绍了IRI的机制、分期及预防治疗措施, 参考文献较全面, 有一定的参考意义, 对大家有所裨益。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

