

肝脏缺血再灌注损伤与脂质过氧化反应的关系

郭建荣, 王继亮

郭建荣, 王继亮, 华中科技大学同济医学院附属协和医院
胃肠外科 湖北省武汉市 430022

国家自然科学基金资助项目, No. 81570568

作者贡献分布: 本文综述由郭建荣完成; 王继亮审校。

通讯作者: 王继亮, 教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市
沌口开发区神龙大道58号, 华中科技大学同济医学院附属协
和医院胃肠外科. wang_jiliang@126.com

收稿日期: 2016-01-10

修回日期: 2016-01-28

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-03-18

Relationship between hepatic ischemia-reperfusion injury and lipid peroxidation

Jian-Rong Guo, Ji-Liang Wang

Jian-Rong Guo, Ji-Liang Wang, Department of Gastroin-
testinal Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji
Medical College, Huazhong University of Science and
Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81570568

Correspondence to: Ji-Liang Wang, Professor, Associate
Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery,
Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, 58
Shenlong Avenue, Zhuankou Development Zone, Wuhan
430022, Hubei Province, China. wang_jiliang@126.com

Received: 2016-01-10

Revised: 2016-01-28

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-03-18

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury results

in a mixture of apoptosis or necrosis which are caused by various mechanisms such as mitochondrial injury, endoplasmic reticulum stress, burst of reactive oxygen species, calcium overload, and release of various cytokines that induce the change of intracellular or extracellular signal transduction pathways. Lipid peroxidation can be described generally as a process in which oxidants such as free radicals attack lipids containing carbon-carbon double bond(s), especially polyunsaturated fatty acids (PUFAs) which mainly form the plasma membrane system. Lipid peroxidation occurring throughout the entire biological reaction process during HIRI, especially the mitochondrial lipid peroxidation, may be the central molecular event that is worthy of further exploration and research.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic ischemia-reperfusion injury; Lipid peroxidation; Mitochondria; Reactive oxygen species; Lipid homeostasis

Guo JR, Wang JL. Relationship between hepatic ischemia-reperfusion injury and lipid peroxidation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1191-1197
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1191.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1191>

摘要

肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)是由多种因素如: 线粒体损伤、内质网应激、活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)大量生成、钙超载、各种细胞因子释放等引起胞内或胞外信号转导途径改变共同造成的细胞凋

■背景资料

多种原因如肝癌、肝胆管结石等导致的肝切除以及针对终末期肝病的肝脏移植手术, 常会导致肝脏的缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)甚至肝移植物的功能衰竭或无能。如何减轻HIRI, 是当前肝脏外科面临的重要问题。HIRI涉及诸多机制, 脂质损伤是其核心环节。脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LP)及代谢异常几乎贯穿HIRI的全部生物学反应过程。研究脂质损伤与HIRI的关系, 从中发现预防HIRI的对策、方法, 对促进肝脏移植术的发展和患者的健康恢复有着重要的意义。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■ 研发前沿

近年来,随着肝脏移植的应用日益增多,HIRI造成的移植后肝功能不良一直是制约着肝移植术成功率的一个重要因素.如何减轻HIRI,是当前肝脏外科面临的重要问题.在过去40年里,有关脂质损伤的研究热度与日俱增,如何预防脂质损伤一直是细胞生理学、病理学乃至医学界的研究热点.

亡或细胞坏死的病理现象.脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LP)可以笼统的描述为脂质尤其是质膜系统的主要组成成分-多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)中的碳碳双键被氧化物如ROS攻击的生物学反应.在HIRI中,LP贯穿整个生物学反应过程,尤其是线粒体的脂质过氧化(mitochondrial lipid peroxidation, MLP),可能是HIRI的中心分子事件,值得进一步的探索与研究.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝脏缺血再灌注损伤; 脂质过氧化; 线粒体; 活性氧自由基; 脂稳态

核心提示: 肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)作用机制复杂多样,而脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LP)尤其是线粒体的脂质过氧化几乎贯穿其全部过程.有效预防HIRI,减少或者防止LP,维持线粒体或者细胞膜的脂稳态可能成为新的靶点.

郭建荣, 王继亮. 肝脏缺血再灌注损伤与脂质过氧化反应的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(8): 1191-1197 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1191>

0 引言

多种原因如肝癌、肝胆管结石等导致的肝切除以及针对终末期肝病的肝脏移植手术,常会导致肝脏的缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)甚至肝移植物的功能衰竭或无能^[1].如何减轻HIRI,是当前肝脏外科面临的重要问题. HIRI涉及诸多机制,脂质损伤是其核心环节.脂质过氧化及代谢异常几乎贯穿HIRI的全部生物学反应过程.研究脂质损伤与HIRI的关系,从中发现预防HIRI的对策、方法,对促进肝脏移植术的发展和患者的健康恢复有着重要的意义.

1 缺血再灌注损伤现象

近年来,随着休克治疗的进步及溶栓治疗、心脏外科体外循环、心肺脑复苏、断指再植、器官移植的建立和应用,使组织器官的血液循环重建,功能得到恢复.由于受损组织结构的恢复,患者的病情得到好转和恢复;但有时缺血后得到灌注,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.这种在缺血基础上恢复血流灌注后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象称缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)^[2].

2 IRI目前所涉及的学说

研究表明,细胞凋亡与细胞坏死是HIRI的重要机制之一.其中涉及各种活性氧生成、线粒体通透性增加、细胞因子因素、钙超载等多种机制^[3],本文从不同水平阐述.

2.1 细胞水平 现已证明,心、脑、肝、肺、肾、胃肠道、肢体及皮肤等多种组织器官都存在缺血-再灌注损伤现象.本文则重点讨论肝脏的HIRI.肝脏是一个高度需氧的器官,肝细胞从门静脉和肝动脉混合的肝窦血摄取氧,排出代谢物质,构成汇管区和中央区这些物质的梯度变化.肝脏缺血后,氧浓度急剧下降,无氧酵解替代了有氧代谢提供能量.当三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)只有正常的15%-20%时,细胞仍可以避免坏死,葡萄糖可以防止肝窦内皮细胞死亡,但肝细胞仍然会发生缺氧性损伤^[4].

2.2 亚细胞(细胞器)水平

2.2.1 线粒体损伤: Honda等^[5]认为作为细胞能量代谢工厂及细胞程序性死亡调节因子的线粒体对细胞的存活至关重要.线粒体损伤是缺血再灌注损伤中细胞死亡或凋亡的重要因素^[6].线粒体含有大量可使氧分子转化为过氧化物或过氧化物衍生物的酶类.线粒体内膜上的氧化呼吸链是机体正常细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的主要来源^[7].Turrens^[8]估计正常细胞中约95%左右的来源于electron leak的ROS都是由线粒体内膜上的氧化呼吸链酶复合物产生的.当肝脏缺血缺氧时,线粒体内膜通透性发生改变,其跨膜电位下降,线粒体肿胀、变形、破裂,并释放细胞色素c,凋亡诱导因子等.至于细胞是走向凋亡还是坏死则取决于细胞内ATP水平,若缺血缺氧状态下仍能通过无氧酵解提供ATP,则细胞走向凋亡,否则细胞坏死^[9].

线粒体损伤与缺血再灌注损伤中的各个环节息息相关.线粒体是细胞内ROS产生的主要来源,越来越多证据表明,HIRI缺血期,线粒体功能障碍,ATP生成减少,细胞膜上质子泵功能受阻,Ca²⁺及Na⁺,H⁺滞留于细胞内,同时无氧酵解增强,Ca²⁺超载及酸中毒引发肝细胞坏死

及凋亡^[10]。同时, 钙超载还能破坏线粒体结构和功能, 引起能量代谢受阻, 促进氧自由基的产生, 进一步加重缺血再灌注损伤^[10]。

再灌注期, 当氧分子重新进入缺血组织, 在NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶、氧化呼吸链功能紊乱、NOS解偶联、单胺氧化酶的作用下, ROS爆发生成。在过量的ROS刺激下, 内皮细胞与白细胞表达黏附分子, 释放炎症介质, 并激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和其他蛋白酶使其与相应蛋白质或者受体结合而破坏其功能。这些ROS依赖的分子事件都是在线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTPs)打开后发生的, 并导致了细胞肿胀、溶解。

再灌注后期, 组织修复开始激活与氧化物的产生同时存在。然而, 此时的ROS产生处于一个低水平状态, 此时的氧化物是作为信号分子参与激活生长因子的转录, 促进细胞增殖、分化和迁移。这个阶段的净效应是组织修复和血管生成^[10]。

2.2.2 内质网应激: 内质网是细胞质膜系统, 外与细胞膜相连, 内与细胞核膜相通, 其具有折叠合成好的蛋白质、参与蛋白质运输及摄取和释放Ca²⁺功能^[11]。王阳阳等^[4]认为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是内质网在应激条件下为维持内环境稳定与细胞存活而启动的自我保护机制。其主要表现为未折叠或错误折叠的蛋白质聚集在内质网腔及Ca²⁺释放紊乱等。实验证明, 在缺血再灌注损伤中, 由于ATP产生的减少导致细胞膜系统受到损伤, 内质网同样不能幸免, 导致合成好的蛋白质不折叠或错误折叠, 引发ERS。同时肌浆网对Ca²⁺的摄取和释放也会受到ATP生成减少的影响, 诱发ERS。过强或过久的ERS会引发细胞凋亡, 其过程与Caspase有密切的关系^[12]。

2.3 分子水平 缺血再灌注损伤中涉及各种各样生物学分子, 包括ROS、Ca²⁺、各种细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等, 下面介绍充当缺血再灌注损伤中“导火线”角色的ROS、Ca²⁺以及诱导细胞凋亡的细胞因子之一: TNF。

2.3.1 活性氧自由基: ROS可以与线粒体以及细胞内的其他细胞器发生反应造成损伤, 并引

起凋亡, 包括各种脂质、蛋白质和DNA。ROS可以与细胞膜磷脂发生反应, 反应产物可以进一步损伤细胞膜, 影响线粒体内膜的通透性, 引发凋亡; 这样同时增加了电子传递链的损伤, 产生更多H₂O₂^[13]。另外, 嘧啶核苷酸的氧化改变细胞膜的通透性, 使氧化磷酸化解偶联, 不能产生ATP, 导致许多蛋白质的功能无法正常发挥, 引发凋亡; ROS可以直接造成DNA的断裂^[9]。

2.3.2 钙超载: 在缺血再灌注初期, 由于缺氧导致细胞内ATP生成减少, 细胞膜表面的质子泵功能紊乱, Ca²⁺入细胞而K⁺出细胞, 同时Na⁺-K⁺-ATP酶及Ca²⁺-ATP酶失活, 导致Ca²⁺及Na⁺滞留于细胞内。马毅等^[9]认为滞留于细胞内的Ca²⁺既是损伤因子, 又能充当第二信使。一方面激活钙离子依赖性的核酸内切酶, 从而使双链DNA在核小体之间的连接区裂解, 形成DNA断片。另一方面, 钙超载时可活化蛋白酶c, 令其转移至细胞膜, 使G蛋白磷酸化, G蛋白减少, 胞内cAMP浓度减低, 导致细胞凋亡。此外, 钙超载还能破坏线粒体结构和功能, 引起能量代谢受阻, 促进氧自由基的产生, 进一步加重缺血再灌注损伤^[14]。

2.3.3 Kuffer细胞产生的肿瘤坏死因子: 目前研究表明, 在肝脏缺血再灌注期间, Kupffer细胞产生大量细胞因子, 如TNF、IL-6、IL-8、TGF等, 这些细胞因子可引起肝损害^[9]。TNF-α既可以引起细胞坏死又可以引发细胞凋亡。不仅如此, TNF-α还可以介导肝窦内皮细胞发生凋亡^[15]。HIRI中TNF的产生机制尚不明确, 但是有证据表明在肝脏缺血再灌注过程中是Kupffer细胞产生或者说“泄露”出这种细胞因子到循环系统中^[16]。尽管大部分细胞在合适的刺激下都能产生TNF, 但是Kupffer细胞才是此过程中TNF的主要来源^[17]。

2.4 信号通路水平 在缺血再灌注损伤的发生涉及众多复杂的信号通路传导改变, 目前仍未研究透彻, 目前比较清楚的参与其中调节的信号途径有Fas信号、Caspase家族以及B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族等。IRI过程中无论发生何种变化, 最后导致细胞死亡无非通过细胞坏死或者细胞凋亡。细胞凋亡主要是由两种类型信号途径介导: 一种是受体介导(胞外), 一种是线粒体相关途径(胞内)^[18]。

2.4.1 受体介导的信号转导途径: 受体介导的

■ 相关报道

调节脂稳态如特异性抑制mTORC2可能具有治疗肥胖和非酒精性脂肪肝等疾病的潜能, 但mTORC2下游调节脂代谢的根本机制尚未研究透彻。通过调节脂稳态来预防HIRI的报道更是少见。

■ 创新盘点

从不同水平由外到内分层次总结HIRI的可能机制,再引出LP在HIRI中的重要地位以及脂稳态尤其是线粒体的脂稳态可能成为有效防止HIRI的突破点。

信号转导途径始发与死亡配体(*e.g.*, CD95/Fas ligand, TNF- α)与细胞表面表达的死亡受体(*e.g.*, CD95/Fas, TNF-receptor)的结合^[19]。死亡适配分子如Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain, FADD)和TNF受体相关死亡结构域蛋白(TNF receptor-associated death domain, TRADD)形成同型三聚体并被募集到死亡受体/配体结合处胞质尾部^[20], Procaspase8募集到复合体附近导致邻近性处理, 形成Caspase8并激活下游效应Caspases如Caspase3导致细胞凋亡^[21]。

2.4.2 线粒体相关途径: 在病理条件下(过强的氧化应激和/或钙超载), 传递给线粒体的死亡信号引起线粒体内膜内的前凋亡蛋白(如: 细胞色素c)释放到细胞液中^[22]。释放入胞质中的细胞色素c与凋亡蛋白酶激活因子1(apoptotic protease activating factor 1, Apaf 1)结合, 在dATP的存在下, Procaspase9募集到复合体附近被激活。激活的Caspase9可以激活下游Caspases导致细胞凋亡^[6,23]。

3 脂质过氧化反应在HIRI中的地位与研究现状

Wilhelm^[24]认为脂质过氧化反应(lipid peroxidation, LP)是自由基引发的不饱和脂肪酸链式氧化反应。由于细胞膜普遍是由不饱和脂肪酸构成, 这种过氧化反应就很有可能影响许多细胞功能。脂质过氧化的引发包括多种生理及病理学机制, 包括饮食、电离辐射、体力劳动、节食与禁食、各种药物等。目前研究最多的当属炎症、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化以及肿瘤。

过去的40年间, 大量关于脂质损伤文献的涌现显示了其在细胞生物学与人类健康上的重要意义。70年代早期出版的关于脂质代谢的文献为98篇(1970-1974年), 而2010-2013年则上升至13165篇^[25]。关于脂质损伤的细胞生理学、病理学以及如何控制脂质损伤的研究与日俱增。

3.1 LP类型、机制以及在HIRI现象中的普遍性 LP包括三类: 自由基依赖性氧化反应、非自由基依赖, 无酶参与型氧化反应以及酶参与型氧化反应^[26]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)以及胆固醇均参与其中。尤其是作为质膜系统的重要组成成分-PUFAs, 其对氧自由基更为敏感, 其碳中心不饱和双键易受到ROS及活性氮(reactive nitrogen species, RNS)攻击, 引发一系列反应^[27]。过渡金属及高

浓度膜相关PUFAs在氧化应激条件下扮演着LP导火索角色^[28]。

在生物膜氧化反应中, 花生四烯酸途径被激活, 产生多种高度活性物质如: 白三烯、前列腺素等, 并且产生了ROS, 这些代谢产物又参与进LP, 形成恶性循环, 进一步加重脂质损害^[28]。在HIRI现象中普遍存在脂质损伤, 在有关肝脏IRI的各种机制中, 脂质损伤及代谢异常几乎贯穿其中的全部生物学反应过程^[29]。

3.2 LP与线粒体损伤 LP可以发生在任何生物膜, 包括细胞膜、线粒体膜、内质网系统、过氧化物酶体甚至核膜, 其中亚细胞质膜系统对LP更为敏感。线粒体功能障碍与脂质代谢的改变有着密不可分的关系^[30]。以下介绍线粒体与LP之间的关系。

研究^[31]表明线粒体是体内ROS产生的主要来源, 线粒体产生及其他来源的ROS又能反过来诱发线粒体膜发生LP, 破坏其结构。大量证据显示HIRI过程中线粒体的脂质层存在明显的破坏, 通透性增加, 脂质氧化快速上升, 大量ROS产生, 进一步加剧了脂质氧化过程, 致使脂质层严重损伤。肝细胞出现凋亡、坏死、自噬等^[10,32]。

脂质损伤引发线粒体功能障碍的机制包括ROS介导的LP及线粒体内膜流动性改变。Simonson等^[33]认为早期线粒体氧供和氧耗的改变时肝脏线粒体代谢功能障碍的原因。在HIRI过程中产生的ROS可以与细胞膜磷脂发生反应, 反应产物可以进一步损伤细胞膜, 影响线粒体内膜的通透性。在凋亡、坏死过程中, 线粒体通透性转变(mitochondrial permeability transition, mPT)被认为是中心环节^[34]。他直接导致了线粒体膜破裂及功能障碍。Kim等^[35]在用培育的大鼠肝细胞制造IR模型, 然后加入糖酵解底物果糖和具有细胞保护作用的氨基乙酸。观察组发现阻止了细胞坏死, 但12 h内观察到了细胞凋亡: 细胞核固缩、TUNEL法染色阳性细胞和Caspase3的激活。实验证明, 在IR中增加糖分解产物ATP可以降低细胞坏死, 但同时可引起mPT, mPT可引发细胞凋亡, 此方法引起的细胞凋亡可以被环孢菌素A(mPT抑制剂)抑制。mPT是IR的共同通路之一。

Slater等^[36]研究表明线粒体膜流动性与其呼吸链电子传递过程及氧化磷酸化耦联过程密切相关。膜流动性越大, 呼吸链电子传递越

快. 在HIRI中, 由多种机制导致的线粒体内膜脂质成分的改变, 降低了膜流动性而从而线粒体功能障碍, 进而造成线粒体损伤.

4 治疗前景

近年来, 随着肝脏移植的应用日益增多, 为各种晚期肝功能障碍的患者带来了生机. HIRI造成的移植后肝功能不良一直是制约着肝移植术成功率的一个重要因素^[37]. 如何减轻HIRI, 是当前肝脏外科面临的重要问题. 随着生活水平的提高, 非酒精性脂肪性肝病患者的数量也逐年提升^[38]. Ibrahim等^[39]通过研究发现脂肪肝对缺血再灌注损伤具有更高的敏感性, 如何改善脂肪肝的缺血再灌注损伤显得日益紧迫.

已有学者尝试利用抗氧化剂药物对抗各种缺血再灌注损伤中的脂质过氧化以减少缺血再灌注损伤, 并取得了比较好的效果. 我们推断, 如何更有效的防范肝脏的脂质损伤, 可能成为减轻HIRI的关键事件. Moreno等^[40]在研究卡维地洛在心肌缺血再灌注抗氧化性实验中证明了长时间的缺血会导致心肌线粒体功能损伤, 卡维地洛通过对抗氧化应激在心肌缺血过程中能起到保护心肌的作用. 研究结果显示卡维地洛通过防止氧化应激阻断了MPTP的打开并抑制了mPT. 但是该实验只显示了抗氧化剂治疗仅对缺血再灌注损伤中的缺血期具有保护作用, 然而抗氧化剂疗法对缺血后期的组织损伤往往无能为力. 为何抗氧化剂药物未能达到人们期待的治疗效果一直是生物医学研究的热点. 我们认为原因有二: (1)线粒体是体内ROS产生的主要来源, 参与蛋白质组装合成的质膜系统如: 内质网、高尔基体、细胞膜甚至核膜对ROS相关的氧化还原反应极其敏感, 溶酶体与过氧化物酶体参与的降解途径亦是如此. 所以ROS不能单纯的看作细胞代谢改变的产物或外界因子的有害产物^[41]; (2)再灌注后期, ROS产生处于一个低水平状态, 此时的氧化物是作为信号分子参与激活生长因子的转录, 促进细胞增殖、分化和迁移. 这个阶段的净效应是组织修复和血管生成^[10].

如果在缺血再灌注损伤缺血期及再灌注期均可以阻断线粒体内膜的脂质过氧化损伤, 进而稳定线粒体内膜, 防止其mPT, 减少细胞内ROS的产生, 是否就能最终达到减少HIRI引

起的细胞和组织损伤及功能障碍? 如果线粒体膜及细胞膜始终能处于一种稳定的状态, 理论上是可以降低甚至预防缺血再灌注损伤. 我们推论, 也许脂稳态对于HIRI具有特别的重要意义. 脂稳态作为一类新的关注点, 涉及HIRI的多方面, 可能成为新的靶点.

5 结论

在HIRI中, LP以及脂质代谢紊乱导致线粒体损伤并释放死亡信号等一系列分子事件与HIRI密切相关, 拮抗脂质过氧化损伤, 维持线粒体脂稳态在HIRI甚至其他器官缺血再灌注损伤中存在着良好的治疗前景^[30].

脂质稳态即细胞内脂肪含量的动态平衡, 是脂质摄取与流出的平衡^[42]. 主要包括脂肪降解、脂肪生成以及脂肪细胞生成^[43]. 二十一世纪以来, 脂质的作用已经远不止人们之前认为的单纯作为一种细胞膜的结构成分^[44], 脂质的生物学作用吸引着各个领域的关注, 研究脂稳态的维持机制拥有很好的前景^[45]. 目前有关脂稳态研究主要集中在胰岛素反应的调节、肥胖症、动脉粥样硬化等心血管疾病、阿尔兹海默症以及脂质代谢的信号通路调节等方面^[46-50], 然而目前国内外在关于脂稳态尤其是线粒体的脂稳态在HIRI方面的研究却并不多见, 有待于更多研究人员的探索与研究.

6 参考文献

- 1 Lemasters JJ, Thurman RG. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 327-338 [PMID: 9131256 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.327]
- 2 金惠铭, 王建枝. 缺血-再灌注损伤. 病理生理学(第七版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 141
- 3 Gracia-Sancho J, Casillas-Ramírez A, Peralta C. Molecular pathways in protecting the liver from ischaemia/reperfusion injury: a 2015 update. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129: 345-362 [PMID: 26014222 DOI: 10.1042/cs20150223]
- 4 王阳阳, 冯志杰, 郝晓. 肝脏缺血再灌注损伤与细胞凋亡. *中国全科医学* 2007; 10: 1660-1663
- 5 Honda HM, Korge P, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1047: 248-258 [PMID: 16093501 DOI: 10.1196/annals.1341.022]
- 6 Bernardi P, Scorrano L, Colonna R, Petronilli V, Di Lisa F. Mitochondria and cell death. Mechanistic aspects and methodological issues. *Eur J Biochem* 1999; 264: 687-701 [PMID: 10491114 DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00725.x]
- 7 Lee HL, Chen CL, Yeh ST, Zweier JL, Chen YR. Biphasic modulation of the mitochondrial electron

应用要点

HIRI一直是制约着肝移植术后成功率的一个重要因素, 而脂肪肝对缺血再灌注尤其敏感. 如果能在缺血再灌注过程中维持肝细胞及其线粒体的脂稳态, 将有可能极大程度减轻HIRI, 提高肝移植或其他肝脏手术成功率, 改善此类患者病情.

■ 名词解释

脂稳态: 细胞内脂肪含量的动态平衡, 是脂质摄取与流出的平衡。

- 8 Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep* 1997; 17: 3-8 [PMID: 9171915]
- 9 马毅, 何晓顺. 肝脏缺血再灌注损伤与细胞凋亡. *中国病理生理杂志* 2003; 19: 1005-1008
- 10 Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol* 2014; 2: 702-714 [PMID: 24944913 DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006]
- 11 Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab* 2012; 15: 623-634 [PMID: 22560215 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.007]
- 12 Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS J* 2015 Nov 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26587781 DOI: 10.1111/febs.13598]
- 13 Nohl H, Gille L, Staniek K. The mystery of reactive oxygen species derived from cell respiration. *Acta Biochim Pol* 2004; 51: 223-229 [PMID: 15094844]
- 14 Peng TL, Jou MJ. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1201: 183-188 [PMID: 20649555 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05634.x]
- 15 Tsukidate K, Yamamoto K, Snyder JW, Farber JL. Microtubule antagonists activate programmed cell death (apoptosis) in cultured rat hepatocytes. *Am J Pathol* 1993; 143: 918-925 [PMID: 8362985]
- 16 Jang MK, Kim HS, Chung YH. Clinical aspects of tumor necrosis factor- α signaling in hepatocellular carcinoma. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2799-2808 [PMID: 23944370]
- 17 Colletti LM, Remick DG, Burtch GD, Kunkel SL, Strieter RM, Campbell DA. Role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 1936-1943 [PMID: 2161433 DOI: 10.1172/jci114656]
- 18 Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. The interplay between pro-death and pro-survival signaling pathways in myocardial ischemia/reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20: 445-462 [PMID: 17149555 DOI: 10.1007/s10557-006-0583-7]
- 19 Schmitz I, Kirchhoff S, Krammer PH. Regulation of death receptor-mediated apoptosis pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 1123-1136 [PMID: 11137452 DOI: 10.1016/s1357-2725(00)00048-0]
- 20 Muzio M, Stockwell BR, Stennicke HR, Salvesen GS, Dixit VM. An induced proximity model for caspase-8 activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 2926-2930 [PMID: 9446604 DOI: 10.1074/jbc.273.5.2926]
- 21 Stennicke HR, Salvesen GS. Caspases - controlling intracellular signals by protease zymogen activation. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 299-306 [PMID: 10708865 DOI: 10.1016/s0167-4838(99)00281-2]
- 22 Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-1312 [PMID: 9721092 DOI: 10.1126/science.281.5381.1309]
- 23 Lim ML, Lum MG, Hansen TM, Roucou X, Nagley P. On the release of cytochrome c from mitochondria during cell death signaling. *J Biomed Sci* 2002; 9: 488-506 [PMID: 12372987 DOI: 10.1159/000064722]
- 24 Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990; 137: 1-53 [PMID: 1966309]
- 25 Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 360438 [PMID: 24999379 DOI: 10.1155/2014/360438]
- 26 Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 668-676 [PMID: 16126168 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.072]
- 27 Bastone P, Bravo IG, Löchelt M. Feline foamy virus-mediated marker gene transfer: identification of essential genetic elements and influence of truncated and chimeric proteins. *Virology* 2006; 348: 190-199 [PMID: 16443252 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.044]
- 28 Bhattacharjee S. Membrane lipid peroxidation and its conflict of interest: the two faces of oxidative stress. *Current Science* 2014; 107: 1811-1823
- 29 Papadopoulos D, Siempis T, Theodorakou E, Tsoulfas G. Hepatic ischemia and reperfusion injury and trauma: current concepts. *Arch Trauma Res* 2013; 2: 63-70 [PMID: 24396796 DOI: 10.5812/at.12501]
- 30 Vamecq J, Dessein AF, Fontaine M, Briand G, Porchet N, Latruffe N, Andreolotti P, Cherkaoui-Malki M. Mitochondrial dysfunction and lipid homeostasis. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 1388-1400 [PMID: 22978394]
- 31 Anderson EJ, Katunga LA, Willis MS. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 179-193 [PMID: 22066679 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x]
- 32 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 819-824 [PMID: 23274236 DOI: 10.1016/j.bbali.2012.12.009]
- 33 Simonson SG, Welty-Wolf K, Huang YT, Griebel JA, Caplan MS, Fracica PJ, Piantadosi CA. Altered mitochondrial redox responses in gram negative septic shock in primates. *Circ Shock* 1994; 43: 34-43 [PMID: 7982271]
- 34 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 [PMID: 15800626 DOI: 10.1038/nature03317]
- 35 Kim JS, Qian T, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in the switch from necrotic to apoptotic cell death in ischemic rat hepatocytes. *Gastroenterology* 2003; 124: 494-503 [PMID: 12557154 DOI: 10.1053/gast.2003.50059]
- 36 Slater EC, Berden JA, Herweijer MA. A

- hypothesis for the mechanism of respiratory-chain phosphorylation not involving the electrochemical gradient of protons as obligatory intermediate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 811: 217-231 [PMID: 2861851 DOI: 10.1016/0304-4173(85)90012-6]
- 37 Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53: 957-978 [PMID: 1585489 DOI: 10.1097/00007890-199205000-00001]
- 38 Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4597246 [PMID: 26770987 DOI: 10.1155/2016/4597246]
- 39 Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci* 2013; 92: 114-118 [PMID: 23159641 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.11.004]
- 40 Moreno AJ, Santos DJ, Palmeira CM. Ischemic heart disease: the role of mitochondria--carvedilol prevents lipid peroxidation of mitochondrial membranes. *Rev Port Cardiol* 1998; 17 Suppl 2: II63-II77 [PMID: 9835783]
- 41 Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 395-412 [PMID: 15452718 DOI: 10.1007/s00418-004-0676-y]
- 42 张倩, 张暄, 潘杰. 细胞因子与巨噬细胞脂质稳态. *现代生物医学进展* 2009; 9: 3986-3987
- 43 Lamming DW, Sabatini DM. A Central role for mTOR in lipid homeostasis. *Cell Metab* 2013; 18: 465-469 [PMID: 23973332 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.002]
- 44 Hannich JT, Umebayashi K, Riezman H. Distribution and functions of sterols and sphingolipids. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3: pii a004762 [PMID: 21454248 DOI: 10.1101/cshperspect.a004762]
- 45 Nielsen J. Systems biology of lipid metabolism: from yeast to human. *FEBS Lett* 2009; 583: 3905-3913 [PMID: 19854183 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.10.054]
- 46 Buckley ML, Ramji DP. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1498-1510 [PMID: 25887161 DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.04.011]
- 47 Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr Rev* 2008; 29: 381-402 [PMID: 18451260 DOI: 10.1210/er.2007-0025]
- 48 Poirier J, Miron J, Picard C, Gormley P, Thérout L, Breitner J, Dea D. Apolipoprotein E and lipid homeostasis in the etiology and treatment of sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35 Suppl 2: S3-S10 [PMID: 24973118 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.037]
- 49 Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 43-58 [PMID: 24417945 DOI: 10.1016/j.beem.2013.11.003]
- 50 Warnakula S, Hsieh J, Adeli K, Hussain MM, Tso P, Proctor SD. New insights into how the intestine can regulate lipid homeostasis and impact vascular disease: frontiers for new pharmaceutical therapies to lower cardiovascular disease risk. *Can J Cardiol* 2011; 27: 183-191 [PMID: 21459267 DOI: 10.1016/j.cjca.2010.12.020]

同行评价

本文逻辑较为清晰, 从分析HIRI可能机制, 再引出脂质过氧化反应对于HIRI的作用. 从细胞水平分析到信号通路水平, 论述条理较清晰. 脂稳态的提出使读者对现阶段HIRI研究进展有更为准确的了解.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

