

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 8 日 第 25 卷 第 34 期 (Volume 25 Number 34)



34/2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

3005 重视非病理因素对ALT测值的影响

程书权

3021 腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧

王卫东

3025 神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用

高广周, 郝英霞

3032 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

3038 快速康复外科研究进展

朱颖, 安利杰, 侯婧悦

基础研究

3046 Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

临床研究

3053 水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用

齐茸茸, 田丽, 韩宇欣

文献综述

3060 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷健, 王继亮

3067 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状

张美凤, 金相任

临床实践

3072 轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅

3080 早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用

楼瑞英

3084 腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察

赵阳

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3020 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3024 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3031 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3045 《世界华人消化杂志》正文要求
3052 《世界华人消化杂志》栏目设置
3059 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3066 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3079 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王卫东, 教授, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良街道蓬莱路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科. 主要从事肝胆胰脾疾病的诊断和治疗的研究. 现任中国医师协会微无创医学专业委员会肝胆外科专业与胰腺专业委员会学组委员、中国肿瘤防治联盟肝癌专业委员会委员、广东省健康管理学会肝胆病学专业委员会副主任委员、广东省医疗行业协会门静脉高压症管理分会副主任委员、广东省医师协会肝胆外科分会常委等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 34 December 8, 2017

EDITORIAL

- 3005 Influence of non-pathological factors on ALT measurements

Cheng SQ

- 3021 Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy

Wang WD

- 3025 Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators

Gao GZ, Hao YX

- 3032 Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

Huang Y, Gao L

- 3038 Research progress of fast track surgery

Zhu Y, An LJ, Hou JY

BASIC RESEARCH

- 3046 Role of T-helper 17 (Th17) and regulatory T (Treg) cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX

CLINICAL RESEARCH

- 3053 Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent

Qi RR, Tian L, Han YX

REVIEW

- 3060 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Gu J, Wang JL

3067 Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis

Zhang MF, Jin XR

CLINICAL PRACTICE

3072 Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study

Jiang FM, Cheng SQ, Huang CJ, Liu PX, Cao YZ, Lin J, Yang JY

3080 Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in

low-birth-weight preterm infants

Lou RY

3084 Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal

lymph node metastasis

Zhao Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 34 December 8, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde District), 1 Penglai Road, Daliang Street, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷 健, 王继亮

谷健, 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

谷健, 在读硕士, 主要从事肝缺血再灌注损伤的基础和靶向治疗方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81570568.

作者贡献分布: 本文综述由谷健完成; 王继亮审校.

通讯作者: 王继亮, 教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科.
jiliang_wang@hust.edu.cn
电话: 027-85351619

收稿日期: 2017-10-24

修回日期: 2017-11-13

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-08

Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Jian Gu, Ji-Liang Wang

Jian Gu, Ji-Liang Wang, Department of Gastrointestinal 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, Wuhan 430022, Hubei Province, China. jiliang_wang@hust.edu.cn

Received: 2017-10-24

Revised: 2017-11-13

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-08

Abstract

Hepatic ischemia-reperfusion injury (IRI) is a crucial cause of liver damage occurring in some surgical procedures including hepatic resection and liver transplantation, and it remains the key potential cause of hepatic failure after liver transplantation. The mechanism of hepatic IRI is diverse and complicated, and involves various stages. Autophagy, an evolutionarily conserved process responsible for the degradation of damaged and dysfunctional cytoplasmic contents such as mitochondrion and lipids, regulates cellular homeostasis and survival during hepatic IRI. This review summarizes the molecular mechanisms underlying hepatic IRI, epitomizes the functions of autophagy, and describes the prospects of using autophagy as a therapeutic target for hepatic IRI.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Ischemia-reperfusion injury; Autophagy; Mitochondria; Lipid

Gu J, Wang JL. Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3060-3068
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3060.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3060>

摘要

肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是包括肝叶切除术和肝移植术在内的外科手术过程中引起肝脏损伤的重要原因,也是导致移植术后肝功能衰竭的主要潜在因素.肝IRI的发生机制复杂而多样,涉及众多环节.自噬是一个进化上高度保守的过程,可降解受损和功能障碍的细胞成分如线粒体与脂质等,调节肝IRI时细胞的稳态和存活能力.本

文系统性介绍肝IRI的分子机制、自噬的功能以及以自噬作为靶点治疗肝IRI的前景。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝; 缺血再灌注损伤; 自噬; 线粒体; 脂质

核心提要: 肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)中自噬活性发生改变, 自噬通过清除受损线粒体和脂质, 减少活性氧自由基生成, 维持细胞膜系统稳定, 调节细胞抵抗应激的能力, 进而影响IRI的发生发展. 探究自噬在IRI中的作用有利于更加深入的理解IRI.

谷健, 王继亮. 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3060-3068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3060.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3060>

0 引言

缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是指各种原因造成的组织血液灌注不足, 在恢复血供后, 组织损伤反而加重的现象^[1]. IRI现象已在心、脑、肺、肠、肝、肾等多个器官中证实存在^[2-5]. 目前其发生机制虽尚未完全阐明, 但普遍认为是活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成过多、钙超载、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、炎症反应、线粒体损伤、脂质过氧化(lipid peroxidation, LP)、细胞凋亡和坏死等环节共同作用的结果^[6]. 其中线粒体损伤和LP与IRI的各个环节都具有紧密的联系, 是IRI发生发展的中心环节. 最新研究^[7-9]发现, 在肝IRI过程中, 由于缺氧、钙超载等刺激因素作用, 作为细胞重要自稳机制的自噬水平发生明显改变. 自噬水平的动态改变与肝IRI具有十分密切的联系. 自噬通过降解细胞成分如蛋白质、脂质、细胞器等, 转化细胞内损伤或过多成分, 调节细胞的物质平衡与能量代谢, 从而影响着细胞的存活能力和肝脏恢复能力等, 对肝脏起到了保护作用 and 损伤作用两种相互矛盾的结果^[10]. 本文主要探讨肝IRI与自噬的关系, 为治疗肝IRI寻找有效的途径.

1 IRI

目前, 外科手术仍是治疗肝脏肿瘤、终末期肝病等肝脏疾病的主要手段. 肝叶切除术或者肝移植术需要暂时阻断组织血供, 在组织恢复灌注后, 损伤没有缓解, 而进一步加重的现象叫做肝IRI. 肝IRI是我们亟待解决的关键问题, 因其一旦发生, 可能严重影响患者的术后恢复, 肝脏的正常功能, 甚至导致患者死亡. 肝IRI发

生机制涉及多个环节, 包括ROS生成过多、线粒体损伤、钙超载、ER应激、炎症反应、凋亡、坏死等.

1.1 IRI的发生机制

1.1.1 ROS生成过多: ROS是细胞在代谢过程中产生一系列自由基, 在肝IRI中发挥着重要的作用^[11]. 肝缺血再灌注时, 由于黄嘌呤氧化酶生成过多, 中性粒细胞聚集及激活、线粒体膜损伤等因素, 导致ROS大量生成^[12-14]. 其中, 线粒体是ROS产生的主要来源. ROS与细胞内各个组分如蛋白质、脂质、核酸和细胞器相互作用, 导致蛋白质功能抑制、LP、核酸及染色体破坏、线粒体损伤和ER损伤等^[15]. ROS与细胞基质反应后, 可经其中间代谢产物持续不断生成新的自由基, 形成连锁反应, 进一步加重肝IRI^[4].

1.1.2 钙超载: Ca^{2+} 对于调节细胞的增殖、分裂、能量代谢等起到重要的作用^[16]. 细胞外游离 Ca^{2+} 浓度是细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的数万倍, 细胞内 Ca^{2+} 的轻微升高都可能引起细胞功能的变化. 肝缺血再灌注时, 由于钠泵、钠-钙交换泵等功能失常, 细胞膜受损等因素, 导致胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 细胞钙超载^[15]. 胞质内的 Ca^{2+} 进入线粒体后与含磷酸根的化合物结合, 形成不溶性磷酸钙盐, 抑制线粒体功能, 损伤线粒体. 钙超载可激活磷脂酶类, 促使膜磷脂降解. 钙超载可增强钙依赖性蛋白的活性, 如激活蛋白酶, 导致蛋白质的分解; 激活核酸酶, 导致染色体损伤等^[6].

1.1.3 ER应激: ER是细胞内一个精细的膜细胞器, 与 Ca^{2+} 稳态, 蛋白质的折叠, 糖类脂质的代谢等有密切的关系. 肝缺血再灌注时, 由于ROS和缺血等大量的刺激因素的作用, 导致ER功能障碍. ROS可以直接攻击ER内折叠酶等, 进而导致ER折叠酶或分子伴侣的功能异常, 引起未折叠蛋白堆积, 滞留于ER腔内, 触发了ER应激^[17]. 随着ER应激的加剧, ER的 Ca^{2+} 调节功能和蛋白质加工运输功能障碍, 导致ER内促凋亡转录因子C/EBP同源蛋白激活, 进而抑制蛋白激酶B的活性, 诱导细胞凋亡.

1.1.4 炎症反应: 肝缺血再灌注时, 中性粒细胞和Kupffer细胞数量明显增加^[11]. 激活的中性粒细胞释放ROS和溶酶体酶, 不仅改变自身结构和功能, 而且引起周围细胞的损伤. Kupffer细胞产生大量细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、转化生长因子等^[18]. TNF引起细胞凋亡和坏死. IL-8聚集和激活中性粒细胞, 从而引起细胞损伤^[4,6,19].

1.2 IRI与线粒体 线粒体是细胞内重要的双层膜细胞器, 与细胞的能量代谢, 存活关系密切^[20]. 肝缺血再灌注时, 由于缺氧、ROS、 Ca^{2+} 等因素的作用, 导致线粒体肿

胀、变形、破裂、跨膜电位下降、功能障碍, 而线粒体损伤进一步诱导ROS生成, 凋亡等多个肝IRI环节^[6].

肝缺血再灌注时, ROS主要来源于线粒体^[12]. 缺血期, 由于氧气等物质的供应不足, 导致细胞转为无氧代谢, 产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)不足, 大量ATP依赖的代谢活动停止, 线粒体稳态发生改变, 线粒体内Ca²⁺、Na⁺、H⁺等浓度紊乱. 再灌注期, 由于线粒体内Ca²⁺浓度升高等因素, 线粒体氧化磷酸化水平下调, 呼吸链上的电子传递被阻断, 细胞色素氧化酶系统功能障碍, 进入细胞的氧气经单电子还原形成ROS.

肝缺血再灌注时, 线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放是诱导细胞凋亡或者坏死的中心环节^[20,21]. 缺血期, 由于细胞pH降低等影响, mPTP持续保持关闭状态. 再灌注期, 细胞pH恢复正常, Ca²⁺和ROS激活mPTP开放^[15]. mPTP开放后, 小于1500 kDa的可溶性小分子如细胞色素C从线粒体内释放到胞质中, 诱导细胞凋亡^[20].

1.3 IRI与LP LP是自由基引发的脂质链式氧化反应^[15,22]. 其过程为ROS与生物膜磷脂、多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)等分子发生氧化反应, 形成多种LP产物^[22]. LP破坏脂质分子的结构和功能, 改变细胞膜的流动性和通透性, 形成的中间代谢产物还可与其他分子反应, 再次形成ROS, 进一步破坏脂质稳态. 尤其作为质膜系统重要组成成分的PUFAs, 其长碳链, 多不饱和和碳-碳键结构使其对ROS更为敏感, 更易受到ROS攻击, 引发LP^[23].

在肝IRI中普遍存在LP现象. 肝缺血再灌注时, LP发生于任何生物膜, 包括细胞膜、线粒体膜、ER系统、过氧化物酶体、溶酶体膜甚至核膜中. ROS与细胞膜、细胞器膜上的脂质反应, 增加膜通透性, 降低膜稳定性, 从而影响细胞的功能和结构, 引起一系列的细胞损伤.

2 自噬

自噬是细胞内物质循环利用的动态过程^[10]. 在生理和病理情况下, 自噬降解细胞内成分如蛋白质、脂质、受损细胞器等, 降解后的基质如氨基酸、核酸、脂肪酸等可用于合成新的细胞成分, 维持细胞内物质与能量平衡^[10,24,25]. 其对于细胞的发育、分化、存活都发挥着重要的作用^[24,26].

2.1 自噬的主要过程 自噬主要为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬3种, 他们的不同点主要在于所降解的物质和降解的过程, 本文主要介绍大自噬^[27-30].

自噬的过程大致分为4个阶段: (1)起始阶段: 在生

理或病理因素刺激下, 双层隔膜结构在需降解的细胞成分周围形成; (2)延长阶段: 双层膜结构延伸、弯曲、变长, 将目的细胞组分完全隔离, 形成自噬体; (3)自噬体加工、修饰、成熟阶段; (4)降解阶段: 自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解所包裹细胞成分. 现将参与自噬的基因和相关基因命名为自噬相关基因 (autophagy-related genes, *Atg*). *Atg*基因通过控制Atg12-Atg5和LC3-II等复合体的形成进而调节自噬过程^[10].

丝氨酸/苏氨酸激酶UNC-51-激酶(ULK)与Atg13以及骨架蛋白FIP200共同形成一个复合体, 主要在自噬形成起始阶段发挥作用^[31,32].

Beclin 1与3型磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K Class III)、Atg14形成复合体, 主要负责参与双层膜的延伸并招募其他自噬相关蛋白^[33].

在Atg7和Atg10的作用下, Atg12通过类泛素化途径与Atg5相结合. Atg12-Atg5再与Atg16通过非共价作用形成一个大的复合体, 主要参与隔离膜的延伸和自噬体的成熟^[34,35].

LC3/Atg8在Atg4蛋白酶的作用下羧基端被切断, 形成LC3-I. 在Atg7和Atg3的作用下, LC3-I通过类泛素化途径与磷脂酰乙醇胺相结合, 形成LC3-II复合体, 主要参与隔离膜的延伸和自噬体的成熟. 目前LC3-II/LC3-I比值是检测细胞自噬水平较为可靠的生物学指标^[36].

2.2 线粒体自噬 2005年Lemasters^[37]首次提出线粒体自噬概念. 在饥饿、缺氧、营养不足、外源性感染等情况下, 自噬体识别并特异性包裹细胞内损伤或功能障碍线粒体, 并与溶酶体融合降解受损线粒体, 减少ROS的生成和线粒体内促凋亡因子的释放, 防止细胞进一步损伤, 促进细胞存活. 同其他形式的自噬一样, 线粒体自噬与自噬的形成过程大致相同, 调节因子也大致相同, 但存在一些特异性调节蛋白如第10号染色体同源丢失磷酸酶张力蛋白诱导激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)^[38].

2.3 脂质自噬 线粒体自噬可以选择性降解受损或功能障碍的线粒体, 相应地, 脂质自噬可以选择性降解细胞内过多的脂质. 自噬小体可包裹隔离小脂滴或者大脂滴的一部分, 将其降解为脂肪酸^[39,40]. 尽管脂质自噬如何选择性识别和降解脂质的具体机制尚未阐明, 但是目前普遍认为在脂滴表面泛素相关蛋白的相互作用诱导脂质自噬的开始^[25].

3 IRI与自噬

肝缺血再灌注时, 由于缺氧、ROS、Ca²⁺等因素的作用, 导致线粒体损伤、LP. 自噬选择性清除受损线粒体

和脂质, 减少ROS的产生, 抑制线粒体内促凋亡因子的释放, 回收再利用所降解细胞组分, 维持细胞各种膜结构的稳定性, 维持细胞的能量和物质平衡, 与肝IRI的各个发生环节关系密切^[10,24,41].

目前主要有两种实验模型用于模拟临床肝IRI情况: (1)肝部分阻断血流或全部阻断血流30 min到90 min, 后恢复血流灌注30 min到3 h^[42-44]; (2)肝取出后冷缺血24 h, 随后复流^[45-47].

有研究^[48-51]表明, 肝缺血再灌注时, ROS大量生成, LP促进LC3- I 向LC3- II 转化, 缺氧应激等因素增加Beclin-1水平, 细胞内Atg3、Atg7、PINK1、自噬小体等都有所增加, 自噬水平上调. 但也有研究^[44,51,52]发现与前者恰恰相反的结果, 肝缺血再灌注时, Atg3、Atg7、PINK1、自噬小体、LC3- II 等数量下降, 自噬水平下降. 有研究^[51-54]表明, 在诱导自噬水平升高后, 缺血再灌注损伤得到缓解, 自噬调节细胞内紊乱的物质能力代谢, 提高细胞的存活能力, 对缺血再灌注状态下器官起到了保护作用; 但也有研究^[49,50,55]证实, 在诱导自噬水平降低后, 缺血再灌注损伤得到缓解, 自噬对缺血再灌注状态下器官起到了损伤作用.

尽管实验模型大致相同, 但是由于各种因素如实验模型种属、生长环境、实验处理时间的不同, 自噬水平表现出升高或降低两种截然相反的情况, 同时通过诱导自噬水平改变得到了减轻肝IRI程度和加重肝IRI程度具有双重性的结果.

虽然自噬是决定细胞继续存活还是凋亡的重要因素之一, 但其在组织脏器IRI处理过程中起到的具体作用尚未阐明. 其双重性作用可能由多种因素所致. 缺血时间的不同与自噬水平的变化关系密切, 短时间缺血如30 min时, 细胞自噬水平普遍上调, 而长时间缺血如90 min以上则导致细胞自噬水平下调, 体现了自噬水平动态变化的特性. 同时, 人为处理调节自噬水平变化程度不同也影响自噬最终所发挥的作用. 在肝IRI时, 适度上调自噬水平, 可以通过自噬途径清除细胞内结构异常脂质、损伤线粒体, 减少线粒体促凋亡因子的释放, 减少ROS产生, 维持细胞内脂质稳态、正常的能量代谢和细胞膜稳定性, 促进细胞存活; 但是超过细胞承受范围的刺激, 导致自噬水平过高, 过度清除细胞内脂质以及正常细胞器, 导致细胞膜、细胞器膜流动性变化, 通透性增高, 线粒体损伤, 引发自噬性细胞损伤, 甚至导致细胞死亡, 此时使用自噬抑制剂降低肝细胞的自噬水平, 可促进细胞的存活. 体外模型与体内模型也存在差异. 在体外模型中, 细胞仅接受单纯的缺氧-复氧处理或氧化剂处理, 缺少体内模型中的一些其他相关因素的综合作用, 如营养物质的缺乏、血流的供应缺失、多器官相互作用等.

4 结论

自噬是决定细胞存活与死亡的核心因素之一, 在肝IRI中发挥着重要的作用. 自噬通过降解再利用受损或功能障碍的细胞成分, 影响IRI时细胞内物质、能量平衡. 其中脂质自噬可选择性降解脂质, 调节脂质代谢, 改变LP水平; 线粒体自噬可选择性降解受损线粒体, 减少线粒体损伤对肝IRI产生的影响. 现自噬与肝IRI的相互作用关系仍存在着矛盾与争议. 自噬与肝IRI关系的二重性突出体现了自噬调节过程的复杂与多样、自噬作用的特异性以及研究工作努力的方向. 今后需更加强调研究的严谨性, 动态分析自噬过程与肝IRI的相互作用, 以更好的理解自噬在肝IRI中的具体作用, 探索通过调节自噬水平减轻肝IRI的可能性, 为肝IRI提供一个新的有效治疗策略.

文章亮点

背景资料

目前, 肝缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是影响肝脏手术患者术后恢复的一个重要因素, 而且缺乏有效的治疗措施. 自噬通过其循环利用细胞基质的功能, 在多种疾病中发挥着重要的作用. 最新研究表明, 自噬与IRI关系密切, 可能为治疗IRI一个潜在的靶点.

研发前沿

自噬在IRI中既表现了保护的作用, 也表现了损伤的作用. 最新研究从缺血时间、药物剂量、自噬的动态过程等方面探讨自噬作用的双面性、特异性、复杂性, 从而寻求恰当的处理模式.

相关报道

越来越多的研究表明自噬在多种疾病中发挥着重要的作用, 如癌症、神经退行性疾病、IRI、炎症等, 自噬缺陷的动物模型在胚胎期即死亡. 现最新研究发现自噬在肝IRI中表现保护性与损伤性双重特性.

创新盘点

本文综述了自噬与IRI的关系, 其中自噬通过清除受损的细胞器和大分子物质, 减少活性氧生成, 维持脂质稳态, 产生促凋亡蛋白, 调节细胞的活性, 产生保护肝脏和损伤肝脏的双重性, 为肝IRI的相关研究提供新的思路.

应用要点

自噬是决定细胞存活与死亡的核心因素之一, 在肝脏IRI中发挥着重要的作用. 根据自噬与肝IRI的相互

作用关系, 探究以自噬为靶点, 治疗肝IRI的前景与挑战。

名词解释

自噬: 自噬小体包裹、隔离细胞成分, 与溶酶体融合后将其降解, 所降解基质可用于合成新的细胞成分。自噬在细胞的增殖、发育、分化等方面都发挥着重要的作用, 自噬功能的紊乱导致许多疾病, 如神经退行性疾病、癌症和IRI等。

同行评价

文章从肝脏IRI谈起, 进而简述自噬, 最后讨论自噬在IRI中功能与研究前景, 条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论, 为治疗IRI提供一个新策略。

同行评议者

李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

5 参考文献

- Lee SH, Culbertson C, Korneszczyk K, Clemens MG. Differential mechanisms of hepatic vascular dysregulation with mild vs. moderate ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1219-G1226 [PMID: 18325981 DOI: 10.1152/ajpgi.00527.2007]
- Jung JE, Kim GS, Chen H, Maier CM, Narasimhan P, Song YS, Niizuma K, Katsu M, Okami N, Yoshioka H, Sakata H, Goeders CE, Chan PH. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2010; 41: 172-179 [PMID: 20157789 DOI: 10.1007/s12035-010-8102-z]
- Weyker PD, Webb CA, Kiamanesh D, Flynn BC. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to bedside review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17: 28-43 [PMID: 23042205 DOI: 10.1177/1089253212458329]
- Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S57-S70 [PMID: 27255130 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050]
- Heusch G. Critical Issues for the Translation of Cardioprotection. *Circ Res* 2017; 120: 1477-1486 [PMID: 28450365 DOI: 10.1161/circresaha.117.310820]
- Lejay A, Fang F, John R, Van JA, Barr M, Thaveau F, Chakfe N, Geny B, Scholey JW. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 91: 11-22 [PMID: 26718721 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.020]
- Wang JH, Ahn IS, Fischer TD, Byeon JI, Dunn WA Jr, Behrns KE, Leeuwenburgh C, Kim JS. Autophagy suppresses age-dependent ischemia and reperfusion injury in livers of mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 2188-2199.e6 [PMID: 21854730 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.005]
- Zaouali MA, Boncompagni E, Reiter RJ, Bejaoui M, Freitas I, Pantazi E, Folch-Puy E, Abdennebi HB, Garcia-Gil FA, Roselló-Catafau J. AMPK involvement in endoplasmic reticulum stress and autophagy modulation after fatty liver graft preservation: a role for melatonin and trimetazidine cocktail. *J Pineal Res* 2013; 55: 65-78 [PMID: 23551302 DOI: 10.1111/jpi.12051]
- Domart MC, Esposti DD, Sebah M, Olaya N, Harper F, Pierron G, Franc B, Tanabe KK, Debuire B, Azoulay D, Brenner C, Lemoine A. Concurrent induction of necrosis, apoptosis, and autophagy in ischemic preconditioned human livers formerly treated by chemotherapy. *J Hepatol* 2009; 51: 881-889 [PMID: 19765849]
- Yin XM, Ding WX, Gao W. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.06.028]
- 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]
- Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol* 2015; 6: 524-551 [PMID: 26484802 DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020]
- Khalid MA, Ashraf M. Direct detection of endogenous hydroxyl radical production in cultured adult cardiomyocytes during anoxia and reoxygenation. Is the hydroxyl radical really the most damaging radical species? *Circ Res* 1993; 72: 725-736 [PMID: 8383013 DOI: 10.1161/01.RES.72.4.725]
- Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. *Arch Toxicol* 2015; 89: 651-657 [PMID: 25566829 DOI: 10.1007/s00204-014-1437-x]
- 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-]
- He X, Bi XY, Wang H, Yu XJ, Zang WJ. [Progress in calcium regulation in myocardial and vascular ischemia-reperfusion injury]. *Shengli Xuebao* 2012; 64: 321-326 [PMID: 22717637 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x]
- Zhou YT, Xiao HB, Bi MG. ROS and endoplasmic reticulum stress. *Zhongguo Yaolixue Tongbao* 2011; 27: 597-600 [PMID: 201100500642 DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2011.05.002]
- Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 2013; 59: 1094-1106 [PMID: 23811302 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017]
- Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.trre.2011.10.006]
- Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, Hausenloy DJ. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 78: 23-34 [PMID: 25446182 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.005]
- 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]
- 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]

- 10.1155/2014/360438]
- 23 Bhattacharjee S. Membrane lipid peroxidation and its conflict of interest: the two faces of oxidative stress. *Current Science* 2014; 107: 1811-1823 [PMID: 000346691100015]
 - 24 Rautou PE, Mansouri A, Lebre C, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123-1134 [PMID: 20810185 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.006]
 - 25 Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 282041 [PMID: 22536247 DOI: 10.1155/2012/282041]
 - 26 Chun SK, Lee S, Yang MJ, Leeuwenburgh C, Kim JS. Exercise-Induced Autophagy in Fatty Liver Disease. *Exerc Sport Sci Rev* 2017; 45: 181-186 [PMID: 28419000 DOI: 10.1249/jes.0000000000000116]
 - 27 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93 [PMID: 19653858 DOI: 10.1146/annurev-genet-102808-114910]
 - 28 Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, Potolicchio I, Nieves E, Cuervo AM, Santambrogio L. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Dev Cell* 2011; 20: 131-139 [PMID: 21238931 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.12.003]
 - 29 Santambrogio L, Cuervo AM. Chasing the elusive mammalian microautophagy. *Autophagy* 2011; 7: 652-654 [PMID: 21460618 DOI: 10.4161/auto.7.6.15287]
 - 30 Cuervo AM, Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Res* 2014; 24: 92-104 [PMID: 24281265 DOI: 10.1038/cr.2013.153]
 - 31 Kabeya Y, Kamada Y, Baba M, Takikawa H, Sasaki M, Ohsumi Y. Atg17 functions in cooperation with Atg1 and Atg13 in yeast autophagy. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 2544-2553 [PMID: 15743910 DOI: 10.1091/mbc.E04-08-0669]
 - 32 Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, Iemura S, Natsume T, Takehana K, Yamada N, Guan JL, Oshiro N, Mizushima N. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 1981-1991 [PMID: 19211835 DOI: 10.1091/mbc.E08-12-1248]
 - 33 Kihara A, Noda T, Ishihara N, Ohsumi Y. Two distinct Vps34 phosphatidylinositol 3-kinase complexes function in autophagy and carboxypeptidase Y sorting in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol* 2001; 152: 519-530 [PMID: 11157979 DOI: 10.1083/jcb.152.3.519]
 - 34 Geng J, Klionsky DJ. The Atg8 and Atg12 ubiquitin-like conjugation systems in macroautophagy. 'Protein modifications: beyond the usual suspects' review series. *EMBO Rep* 2008; 9: 859-864 [PMID: 18704115 DOI: 10.1038/embor.2008.163]
 - 35 Romanov J, Walczak M, Ibricu I, Schüchler S, Ogris E, Kraft C, Martens S. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation. *EMBO J* 2012; 31: 4304-4317 [PMID: 23064152 DOI: 10.1038/emboj.2012.278]
 - 36 Slobodkin MR, Elazar Z. The Atg8 family: multifunctional ubiquitin-like key regulators of autophagy. *Essays Biochem* 2013; 55: 51-64 [PMID: 24070471 DOI: 10.1042/bse0550051]
 - 37 Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res* 2005; 8: 3-5 [PMID: 15798367 DOI: 10.1089/rej.2005.8.3]
 - 38 Ding WX, Yin XM. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem* 2012; 393: 547-564 [PMID: 22944659 DOI: 10.1515/hsz-2012-0119]
 - 39 Dall'Armi C, Devereaux KA, Di Paolo G. The role of lipids in the control of autophagy. *Curr Biol* 2013; 23: R33-R45 [PMID: 23305670 DOI: 10.1016/j.cub.2012.10.041]
 - 40 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]
 - 41 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial Dysfunction and Autophagy in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
 - 42 Shin T, Kuboki S, Huber N, Eismann T, Galloway E, Schuster R, Blanchard J, Pritts TA, Lentsch AB. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma during hepatic ischemia is age-dependent. *J Surg Res* 2008; 147: 200-205 [PMID: 18498870 DOI: 10.1016/j.jss.2008.02.004]
 - 43 Cardinal J, Pan P, Dhupar R, Ross M, Nakao A, Lotze M, Billiar T, Geller D, Tsung A. Cisplatin prevents high mobility group box 1 release and is protective in a murine model of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2009; 50: 565-574 [PMID: 19492424 DOI: 10.1002/hep.23021]
 - 44 Kim JS, Nitta T, Mohuczy D, O'Malley KA, Moldawer LL, Dunn WA Jr, Behrns KE. Impaired autophagy: A mechanism of mitochondrial dysfunction in anoxic rat hepatocytes. *Hepatology* 2008; 47: 1725-1736 [PMID: 18311843 DOI: 10.1002/hep.22187]
 - 45 Gotoh K, Lu Z, Morita M, Shibata M, Koike M, Waguri S, Dono K, Doki Y, Kominami E, Sugioka A, Monden M, Uchiyama Y. Participation of autophagy in the initiation of graft dysfunction after rat liver transplantation. *Autophagy* 2009; 5: 351-360 [PMID: 19158494 DOI: 10.4161/auto.5.3.7650]
 - 46 Lu Z, Dono K, Gotoh K, Shibata M, Koike M, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Umeshita K, Uchiyama Y, Monden M. Participation of autophagy in the degeneration process of rat hepatocytes after transplantation following prolonged cold preservation. *Arch Histol Cytol* 2005; 68: 71-80 [PMID: 15827380 DOI: 10.1679/aohc.68.71]
 - 47 Minor T, Stegemann J, Hirner A, Koetting M. Impaired autophagic clearance after cold preservation of fatty livers correlates with tissue necrosis upon reperfusion and is reversed by hypothermic reconditioning. *Liver Transpl* 2009; 15: 798-805 [PMID: 19562717 DOI: 10.1002/lt.21751]
 - 48 Przyklenk K, Dong Y, Undyala VV, Whittaker P. Autophagy as a therapeutic target for ischaemia /reperfusion injury? Concepts, controversies, and challenges. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 197-205 [PMID: 22215722 DOI: 10.1093/cvr/cvr358]
 - 49 Li S, Zhang J, Wang Z, Wang T, Yu Y, He J, Zhang H, Yang T, Shen Z. MicroRNA-17 regulates autophagy to promote hepatic ischemia/reperfusion injury via suppression of signal transductions and activation of transcription-3 expression. *Liver Transpl* 2016; 22: 1697-1709 [PMID: 27541946 DOI: 10.1002/lt.24606]
 - 50 Hong JM, Kim SJ, Lee SM. Role of necroptosis in autophagy signaling during hepatic ischemia and reperfusion. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 308: 1-10 [PMID: 27521978 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.010]
 - 51 Zhou H, Zhu J, Yue S, Lu L, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW, Wang X, Zhai Y. The Dichotomy of Endoplasmic Reticulum Stress Response in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation* 2016; 100: 365-372 [PMID: 26683513 DOI: 10.1097/tp.0000000000001032]
 - 52 Zhao Q, Guo Z, Deng W, Fu S, Zhang C, Chen M, Ju W, Wang D, He X. Calpain 2-mediated autophagy defect increases susceptibility of fatty livers to ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2186 [PMID: 27077802 DOI: 10.1038/cddis.2016.66]
 - 53 Kan C, Liu A, Fang H, Dirsch O, Dahmen U, Boettcher M. Induction of autophagy reduces ischemia/reperfusion injury in steatotic rat livers. *J Surg Res* 2017; 216: 207-218

- [PMID: 28807209 DOI: 10.1016/j.jss.2017.04.012]
- 54 Biel TG, Lee S, Flores-Toro JA, Dean JW, Go KL, Lee MH, Law BK, Law ME, Dunn WA Jr, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Sirtuin 1 suppresses mitochondrial dysfunction of ischemic mouse livers in a mitofusin 2-dependent manner. *Cell Death Differ* 2016; 23: 279-290 [PMID: 26184910 DOI: 10.1038/cdd.2015.96]
- 55 Ma H, Guo R, Yu L, Zhang Y, Ren J. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde. *Eur Heart J* 2011; 32: 1025-1038 [PMID: 20705694 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq253]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

