

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200409.1351.002.html\(2020-04-09\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200409.1351.002.html(2020-04-09))

脂质代谢与肝脏缺血再灌注损伤的防治*

方 凯¹, 魏爱萍^{1#} 综述, 何雅丽², 杨明星², 杨树龙^{1△} 审校
(南昌大学: 1. 基础医学院生理教研室; 2. 医学实验教学中心, 南昌 330006)

[摘要] 脂质代谢包括脂类在小肠内消化、吸收,由淋巴系统进入血循环通过脂蛋白转运,经肝脏转化储存于脂肪组织,需要时被组织利用。脂类物质不仅参与机体的供能与储能,而且是机体的重要结构成分,还能转变为各种衍生物参与代谢活动。肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是肝脏切除和肝移植等手术过程中不可避免的并发症。研究发现,缺血阶段会影响机体的脂质代谢,进而影响机体的各项生命活动,因此,可以说,脂质代谢紊乱是 HIRI 的早期决定性触发因素,会直接导致肝脏移植术后出现器官衰竭和急慢性组织排异现象。HIRI 的防治是临床上的热点、难点问题。在肝脏缺血前对实验动物进行预处理,可以增强肝脏对缺血的耐受力,减轻再灌注损伤,从而对机体起到保护作用。此外,某些内源性或者外源性物质可以通过不同方式影响脂质代谢的过程,减轻缺血再灌注损伤,这些方式包括信号分子途径、作用于某些酶影响代谢、作用于某些基因影响其表达等。其保护作用机制主要与减少氧化应激,降低细胞内钙超载及减少炎症和凋亡等有关。现就近几年脂质代谢与 HIRI 防治的研究进展作一综述。

[关键词] 脂质代谢;缺血再灌注损伤;肝脏;防治
[中图法分类号] R363.2+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-2013-05

Lipid metabolism and prevention and treatment of liver
ischemia-reperfusion injury*

FANG Kai¹, WEI Aiping^{1#}, HE Yali¹, YANG Mingxing², YANG Shulong^{1△}

(1. Teaching and Researching Section of Physiology, School of Basic Medicine;

2. Medical Experimental Teaching Center, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] Lipid metabolism includes the digestion and absorption of lipids in the small intestine, the transport of lipids from the lymphoid system to the blood circulation through lipoprotein, the transformation and storage of lipids in adipose tissue through the liver, and the lipids in adipose tissue are utilized when needed. The lipid materials are not only involved in the energy supply and energy storage of the body, but also the important structural component of the body, and can also be transformed into various derivatives to participate in metabolic activities. The hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) is an inevitable complication in hepatectomy and liver transplantation. The studies find that the ischemic stage will affect the lipid metabolism of the body, and thus affect the life activities of the body. Therefore, it can be said that the disorder of lipid metabolism is the early decisive trigger factor of HIRI, which will directly lead to organ failure and acute and chronic tissue rejection after liver transplantation. The prevention and treatment of HIRI is a hotspot and difficult problem in clinic. The pretreatment of experimental animals before liver ischemia can enhance the tolerance of liver to ischemia, alleviate the injury of reperfusion, and thus play a protective role in the body. In addition, some endogenous or exogenous substances can affect the process of lipid metabolism and reduce ischemia-reperfusion injury in different ways, including signal molecular pathway, acting on some enzymes affecting metabolism, affecting the expression of some genes, and so on. Its protective mechanism is mainly related to the reduction of oxidative stress, the decrease of intracellular calcium overload and the reduction of inflammation and apoptosis. In this paper, the research progress of lipid metabolism and the prevention and treatment of

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81660151、81260504、81660751); 江西省重点研发计划(20161BBG70067); 江西省自然科学基金项目(20171BAB205085)。
作者简介: 方凯(1996—), 在读本科, 主要从事肝脏缺血再灌注的基础研究。 # 共同第一作者: 魏爱萍(1996—), 在读本科, 主要从事肝脏缺血再灌注的基础研究。 △ 通信作者, E-mail: slyang@ncu.edu.cn。

HIRI in recent years is reviewed.

[Key words] lipid metabolism; ischemia reperfusion injury; liver; prevent and treatment

肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是手术中常见的病理过程,多见于休克、需要阻断肝脏血流的肝外科手术及肝移植术等病理生理过程中。HIRI 一部分是缺血过程中造成的,但是主要原因是再灌注时产生的一系列损伤。脂质过氧化加重、清除氧自由基(OFR)能力降低、凋亡增加是引起 HIRI 的重要因素。缺血再灌注(IR)使肝细胞和 kupffer 细胞、中性粒细胞、贮脂细胞等细胞之间发生相互作用。活化的细胞释放大量的促炎因子、脂质炎性因子,导致炎性介质反应和细胞的凋亡,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及乳酸脱氢酶(LDH)活性明显升高。HIRI 使肝窦状隙内皮细胞(SEC)被破坏,肝脏微循环障碍,进而加重肝脏微循环的缺血并导致肝细胞再生受阻。可以说脂质代谢异常是触发 HIRI 的始动因素。

1 HIRI 相关机制

1.1 HIRI 与氧化应激

氧化应激是 HIRI 中最基本的损伤机制。缺血过程中组织极度缺氧,在再灌注阶段短时间内产生大量的 OFR。OFR 对肝脏的损伤机制主要有:(1)氧化细胞膜磷脂双分子结构中的脂质,直接损伤肝细胞。(2)损伤肝脏血管内皮细胞,引起血小板及粒细胞等聚集,阻碍肝脏微循环。(3)抑制线粒体氧化磷酸化,肝细胞供能减少。

1.2 HIRI 与细胞内钙超载

钙超载是指各种原因引起的细胞内钙含量异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象。钙超载引起肝细胞损伤的机制如下:(1)激活磷脂酶类,促使磷脂膜降解。(2)进入线粒体的 Ca^{2+} 干扰线粒体的氧化磷酸化并损伤线粒体膜,加重细胞能量代谢障碍。(3) Ca^{2+} 增多可增强钙依赖性蛋白酶活性, OFR 生成增多。(4)激活某些三磷酸腺苷(ATP)酶,导致细胞高能磷酸盐水解,释放出大量 H^+ 。

1.3 HIRI 与炎症反应

中性粒细胞在 HIR 的早期聚集到肝脏微循环系统中被活化,加重再灌注损伤。中性粒细胞聚集在缺血再灌注损伤(IRI)中的作用包括:(1)阻塞微循环,中性粒细胞黏附聚集使缺血再灌注组织微循环得不到充分灌注。(2)释放活性氧。(3)中性粒细胞活化后将长时间释放许多颗粒成分。(4)产生各种细胞因子损伤肝细胞及细胞外基质。

2 脂质代谢

脂质及其衍生物是构成机体的重要成分,脂质的结构非常复杂,根据其不同的功能和结构,人们将其分成不同的种类,包括三酰甘油、胆固醇、磷脂、糖脂等。

2.1 三酰甘油代谢

甘油和脂肪酸脱水形成甘油的脂肪酸酯这个过程大部分都在肝细胞内发生,肝脏通过甘油二酯途径合成三酰甘油。胰岛素能够增加乙酰 CoA 羧化酶的活性,促进脂肪酸的合成,而胰高血糖素恰恰相反。肝脏细胞中的腺苷 2A 受体和甾醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP1c)也参与了脂质合成的调节过程。肝脏脂肪酸结合蛋白 1 (FABP1)参与肝脏细胞对脂肪酸的摄取,以及脂肪酸的细胞内转运过程。

2.2 磷脂代谢

含磷的脂类称磷脂,可分为两大类:由甘油构成的磷脂称甘油磷脂,由鞘氨醇构成的称鞘磷脂。甘油磷脂在肝、肾等组织合成最活跃。磷酸胆碱胞苷转移酶(CCT)是磷脂合成途径的关键酶,人体中的 CCT 有两种亚型,分别由 PCYT1A 和 PCYT1B 编码合成,CCT 活性通过游离的形式与膜结合形式之间的转换进行调节。

2.3 胆固醇代谢

几乎全身各组织均可合成胆固醇,肝是主要场所。HMG-CoA 还原酶的活性是胆固醇合成调节的关键点,HMG-CoA 还原酶的活性具有昼夜节律性,并且受到别构调节、化学修饰调节和酶含量调节。饥饿或禁食可减少肝脏胆固醇的合成。甲状腺素能促进 HMG CoA 酶活性增加胆固醇的合成。皮质醇能抑制 HMG-CoA 还原酶活性,减少胆固醇合成。在调节胆固醇平衡和高密度脂蛋白代谢的因素中,核样 X 受体^[1]也起着重要的作用。

3 HIRI 的防治

HIRI 的防治的主要是针对氧化应激、细胞内钙超载及炎症反应等方面。在肝脏缺血前预处理,可以增强器官对缺血的耐受力,减轻再灌注损伤,对机体起到保护作用。此外,某些内源性或者外源性物质可以通过不同方式影响脂质代谢的过程,减轻 IRI,包括信号分子、相关酶及基因位点等。

3.1 预处理通过影响脂质代谢产生对 HIRI 的保护作用

3.1.1 缺血预处理(IPC)

IPC 是指在长时间缺血再灌注之前,通过 1 次或者几次短暂且重复的缺血灌注,可以增强缺血器官对长时间缺血的耐受力,缺血预处理可以降低肝脏缺血时 ATP 的降解,减少糖酵解中间产物和乳酸的堆积。IPC 对 HIRI 的保护作用包括抑制脂质过氧化,减少氧化应激,减轻炎症反应,抑制肝细胞凋亡和减轻线粒体损伤。STEENKS 等^[2]、JIN 等^[3]构建大鼠间歇性缺血(INT)模型。INT 导致肝脏脂肪含量迅速且显著降低,表明脂肪被迅速氧化。测定 IPC 预处理的

肝脏坏死区肝细胞和 SEC 凋亡情况,以及 ALT、AST、透明质酸、肿瘤坏死因子(TNF)、髓过氧化物酶(MPO)的水平后发现 IPC 显著降低了血清 AST、ALT 和组织 MPO 水平,肝细胞和 SEC 凋亡程度受到显著抑制,黏附白细胞数量减少,减轻了炎症反应。RAZA 等^[4]研究发现 IPC 诱导的谷胱甘肽 S-转移酶 mu 转录物的过表达伴随着蛋白质表达的增加,并且可能有助于降低氧化应激。DUENSCHÉDE 等^[5]、LEE 等^[6]发现 IPC 后肝组织中的脂质过氧化水平下降,IPC 可以减轻 IR 后氧化应激导致的线粒体损伤。

3.1.2 药物预处理

药物预处理是利用外源性生物活性物质和转化产物的生理作用来增强组织对 IR 的耐受性。研究证明某些药物预处理或者其他方式预处理实验动物,可以减轻 IRI。乳化异氟醚预处理^[7]可减少大鼠肝脏缺血再灌注(HIR)引起的肺损伤,并显著抑制肺组织 MPO 活性,血清和肺组织 TNF- α 水平均降低。细胞内钙超载对细胞膜、线粒体膜均有损伤作用,可以激活某些蛋白酶及加重酸中毒。因此,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度对减轻 HIR 具有重要意义。SONG 等^[8]发现降钙素基因相关肽(CGRP)预处理的大鼠血清 ALT 水平显著降低,肝脏脂质过氧化和 NO 的含量也显著降低。CGRP 可有效抑制肝 caspase-3 活性和减少细胞凋亡。乙醇^[9]、胺碘酮(AM)^[10]及 ATP^[11]预处理可减轻 HIRI。乙醇预处理组血清 ALT、AST、白细胞介素-1(IL-1)显著降低,血清总补体活性和血浆 C3 水平均明显降低,补体激活系统被抑制,肝脏病理组织学变化也明显减轻。AM 预处理能有效地降低脂质过氧化、应激蛋白表达并抑制细胞凋亡,这是由于 AM 介导的丙二醛(MDA)减少、血红素氧合酶-1(HO-1)和 caspase-3 活化降低所致。ATP 预处理可以改善缺血再灌注过程中的能量代谢,减轻脂质过氧化过程中细胞和亚细胞膜的功能损伤。

3.1.3 其他方式预处理

电针预处理能够促进肝脏血流量的恢复,抑制脂质过氧化。ZHOU 等^[12]研究发现电针预处理可以抑制肝脏诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的产生,降低 NO 和 MDA 的含量,从而减轻肝脏损伤。而 SHI 等^[13]研究发现电针可以促进脓毒症大鼠肝脏血流量的恢复,并且发现预处理组肝脏中 MDA,黄嘌呤氧化酶,ALT 水平有所降低,脂质过氧化减轻,脓毒症大鼠肝脏水肿和功能障碍有所改善。

3.2 通过脂质代谢信号分子途径减轻损伤

有些药物或治疗措施作用于信号分子影响脂质代谢从而起到减轻损伤的作用。迄今发现了 5 种核因子- κ B(NF- κ B)蛋白家族: NF- κ B2(p52)、NF- κ B1(p50)、c-Rel,RelA(p65)和 RelB。这些蛋白通过与多种基因的启动子和增强子序列位点特异性结合,调节基因的转录和表达,参与免疫、炎症、应激等反应,同

时也参与调控细胞分化、增殖、凋亡等过程。NF- κ B 蛋白是介导肝外部炎症因子,刺激 Kupffer 细胞引发 HIRI 的效应分子。LI 等^[14]的研究表明,肝细胞中雷帕霉素(mTOR)的活性是通过依赖 NF- κ B 促炎细胞因子信号通路的机制来降低肝细胞对损伤的易感性的。mTOR 激活通过 NF- κ B 通路保护肝缺血再灌注损伤。GENDY 等^[15]发现雷巴米皮德(REBA)可以降低血清 ALT,减轻肝脏脂质过氧化,升高肝组织内 ATP 水平,抗氧化能力。REBA 降低了 TNF- α 、IL- γ 、细胞黏附分子-1(CAM-1)、MPO、前列腺素 E2(PGE2)、HO-2 等信号分子的表达。REBA 通过抑制 NF- κ B p65 的表达及阻断其信号分子传递减轻 HIRI。JIN 等^[16]实验发现白术多糖(AMP)不但可抑制 IRI 诱导的脂质过氧化,降低 MDA 的水平,而且可抑制大鼠 IL-1 和 NF- κ B 的表达。

NO 是能够使粒细胞发生黏附作用的重要介质。GROSSINI 等^[17]发现左西孟旦通过 NO 产生和线粒体 ATP 依赖性 K^{+} 通道开放的机制保护大鼠肝脏免受过氧化损伤,实质上是减轻氧化应激,并调节 NOS 的活性来减少 NO 释放。HUSSEIN 等^[18]发现 NO 合酶抑制剂可显著提高血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、MDA 水平,加重肾组织损伤,同时显著降低 NO 和谷胱甘肽(GSH)水平。L-精氨酸可显著降低血清 Cr、BUN 以及 GSH 水平,升高 NO 和肝组织 MDA 水平,由此可以认为内源性 NO 参与 IRI 的过程。

3.3 通过影响脂质代谢酶途径减轻损伤

某些内源性或者外源性药物可能作用于某些关键酶,影响脂质代谢,减轻 HIRI。氧化应激是 HIRI 中最基本的损伤机制,在氧化应激中 OFR 发挥主要作用。HO-1 的激活已被证明可减轻缺血再灌注损伤对肝脏的损害^[19-21]。研究发现谷氨酰胺、黄芩苷、血红蛋白-谷氨酸(HbG)可诱导 HO-1 的合成或激活,明显改善肝脏血流量,降低肝组织脂质过氧化,抑制肝组织坏死和凋亡。此外 HbG 还能增加胆红素的产生,胆红素能清除缺血再灌注过程中产生的 OFR 减轻氧化应激。KIM 等^[22]研究发现内源性 HO-1 的下调会加重脂质过氧化,从而增加乙醇对缺血再灌注的肝脏损伤作用。LV 等^[23]研究发现异氟醚可以通过增加 HO-1 表达和活性来减轻 IR 所致的肝损伤和炎症反应,而用 HO-1 抑制剂 ZnPP 选择性抑制 HO-1 可阻断异氟醚的保护作用。

3.4 通过脂质代谢有关基因途径减轻损伤

有些药物或治疗措施可以作用于某些基因,影响这些基因的表达,从而减轻 IRI。JIANG 等^[24]研究了脂质体纳米粒靶向性沉默 TLR4 基因对肝 IRI 的保护作用,发现血清 ALT 和 AST 水平显著降低,肝脏组织病理学损伤面积总体减少。DÜNSCHÉDE 等^[25]研究了 3-硝基丙酸(3-NPA)预处理后 B 淋巴细

胞瘤-2 蛋白质(Bcl-2)表达增加,组织切片显示 3-NPA 预处理后肝组织凋亡和肿胀组织损伤减少,HIRI 减轻。有研究发现吡咯烷二硫氨基甲酸酯^[26]可以抑制 NF- κ B 的表达。缺血再灌注后,血清中 iNOS、TNF- α 和 COX-2 的 mRNA 表达显著增加,而吡咯烷二硫氨基甲酸酯可使这些信号分子的表达减弱。

3.5 通过其他途径减轻损伤

有些药物或治疗措施通过其他途径影响脂质代谢从而减轻 HIRI,其中最重要的是硫化氢(H_2S)。SHIMADA 等^[27]研究发现 NaHS 可以通过 Nrf-2 机制增强抗凋亡、抗炎作用,加速肝细胞再生,并且通过直接和间接的抗氧化应激作用来改善 HIRI。同样类似的,CHEN 等^[28]观察到的外源 NaHS 可以减轻缺血再灌注后心肌和肾脏炎性反应及减少氧化电位。 H_2S 通过抑制心肌 IRI 和脂质过氧化物的产生显示出抗炎和细胞保护活性。KANG 等^[29]研究发现 HIR 可以增加肝组织中 H_2S 、 H_2S 生成活性和相关 mRNA 的表达水平,NaHS 通过抑制脂质过氧化、血清炎症因子的产生、细胞凋亡和凋亡相关蛋白的表达,显著减轻肝损伤。

4 结 语

HIRI 是多细胞、多介质共同参与的反应过程,其损伤效应远超机体的保护作用,必须通过人为干预才能减少 HIRI。脂质代谢异常是促使 HIRI 的因素之一,实验预处理、某些内源性或者外源性药物可以通过不同途径作用于脂质代谢过程减轻机体损伤,对缓解 HIRI 具有重要意义。进一步深入探索脂质代谢异常与 HIRI 之间的关系和具体机制显得较为迫切,将为研究临床治疗肝脏疾病的相关药物提供帮助。

参考文献

- [1] LEIVA A, CONTRERAS-DUARTE S, AMIGO L, et al. Gugulipid causes hypercholesterolemia leading to endothelial dysfunction, increased atherosclerosis, and premature death by ischemic heart disease in male mice[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184280.
- [2] STEENKS M, VAN BAAL M C, NIEUWENHUIJS V B, et al. Intermittent ischaemia maintains function after ischaemia reperfusion in steatotic livers[J]. HPB(Oxford), 2010, 12(4): 250-261.
- [3] JIN L M, LIU Y X, ZHOU L, et al. Ischemic preconditioning attenuates morphological and biochemical changes in hepatic ischemia/reperfusion in rats[J]. Pathobiology, 2010, 77(3): 136-146.
- [4] RAZA A, DIKDAN G, DESAI K K, et al. Global gene expression profiles of ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2010, 16(5): 588-599.
- [5] DUENSCHEDI F, ERBES K, RIEGLER N, et al. Protective effects of ischemic preconditioning and application of lipoic acid prior to 90 min of hepatic ischemia in a rat model[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(27): 3692-3698.
- [6] LEE W Y, LEE J S, LEE S M. Protective effects of combined ischemic preconditioning and ascorbic acid on mitochondrial injury in hepatic ischemia/reperfusion[J]. J Surg Res, 2007, 142(1): 45-52.
- [7] LV X, WANG Z M, HUANG S D, et al. Emulsified isoflurane preconditioning reduces lung injury induced by hepatic ischemia/reperfusion in rats[J]. Int J Med Sci, 2011, 8(5): 353-361.
- [8] SONG S, LIU N, LIU W, et al. The effect of pretreatment with calcitonin gene-related peptide on attenuation of liver ischemia and reperfusion injury due to oxygen free radicals and apoptosis[J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(96): 1724-1729.
- [9] MA Z W, FENG X B, ZHENG S G, et al. Ethanol preconditioning reduces hepatic I/R injury by inhibiting the complement system activation[J]. J Surg Res, 2011, 166(2): 314-323.
- [10] MOUSSAVIAN M R, KOLLMAR O, SCHMIDT M, et al. Amiodarone pretreatment of organ donors exerts anti-oxidative protection but induces excretory dysfunction in liver preservation and reperfusion[J]. Liver Transpl, 2009, 15(7): 763-775.
- [11] TAHA M O, SIMÕES M J, MENDONÇA M V, et al. Role of purines on hepatic ischemia-reperfusion lesions in rabbit[J]. Transplant Proc, 2009, 41(3): 807-811.
- [12] ZHOU J, CHEN Y. Effect of electroacupuncture preconditioning on nitric oxide, nitric oxide synthase and oxyradical during hepatic ischemia-reperfusion injury in rabbits[J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2011, 31(2): 149-152.
- [13] SHI X, ZHANG L J, BAI H Y, et al. Effects of electroacupuncture on hepatic blood flow and lipid peroxidation in septic rats[J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2010, 30(5): 397-400.
- [14] LI Z, ZHANG J, MULHOLLAND M, et al. mTOR activation protects liver from ischemia/reperfusion-induced injury through NF- κ B pathway[J]. FASEB

- J,2017,31(7):3018-3026.
- [15] GENDY A M, ABDALLAH D M, EL-ABHAR H S. The potential curative effect of rebamipide in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Nahrungsmittelschmidtebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(7):691-700.
- [16] JIN C, ZHANG P J, BAO C Q, et al. Protective effects of *Atractylodes macrocephala* polysaccharide on liver ischemia-reperfusion injury and its possible mechanism in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(3):489-502.
- [17] GROSSINI E, BELLOFATTO K, FARRUGGIO S, et al. Levosimendan inhibits peroxidation in hepatocytes by modulating apoptosis/autophagy interplay[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124742.
- [18] HUSSEIN A M, KHALED H K, SEISA M O, et al. Possible role of nitric oxide in hepatic injury secondary to renal ischemia-reperfusion (I/R) injury[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2014, 33(2):205-213.
- [19] ZHANG S C, SHI Q, FENG Y N, et al. Tissue-protective effect of glutamine on hepatic ischemia-reperfusion injury via induction of heme oxygenase-1[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(1/2):59-68.
- [20] KIM S J, MOON Y J, LEE S M. Protective effects of baicalin against ischemia/reperfusion injury in rat liver[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(12):2003-2008.
- [21] TOPP S A, KRIEG A, KOCH A, et al. Hemoglobin-glutamer 200 reduces reperfusion injury of the cold preserved rat liver by induction of heme oxygenase-1[J]. *J Surg Res*, 2008, 150(2):243-254.
- [22] KIM S J, PARK J G, LEE S M. Protective effect of heme oxygenase-1 induction against hepatic injury in alcoholic steatotic liver exposed to cold ischemia/reperfusion[J]. *Life Sci*, 2012, 90(5/6):169-176.
- [23] LV X, YANG L, TAO K, et al. Isoflurane preconditioning at clinically relevant doses induce protective effects of heme oxygenase-1 on hepatic ischemia reperfusion in rats[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11:31.
- [24] JIANG N, ZHANG X, ZHENG X, et al. Targeted gene silencing of TLR4 using liposomal nanoparticles for preventin liver ischemia reperfusion injury[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(9):1835-1844.
- [25] DÜNSCHEDE F, TYBL E, KIEMER A K, et al. Bcl-2 upregulation after 3-nitropropionic acid preconditioning in warm rat liver ischemia[J]. *Shock*, 2008, 30(6):699-704.
- [26] LEE C H, KIM S H, LEE S M. Effect of pyrrolidine dithiocarbamate on hepatic vascular stress gene expression during ischemia and reperfusion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 595(1/3):100-107.
- [27] SHIMADA S, FUKAI M, WAKAYAMA K, et al. Hydrogen sulfide augments survival signals in warm ischemia and reperfusion of the mouse liver[J]. *Surg Today*, 2015, 45(7):892-903.
- [28] CHEN Y, LIU Z, XIE X. Hydrogen sulphide attenuates renal and cardiac injury after total hepatic ischemia and reperfusion[J]. *J Surg Res*, 2010, 164(2):305-313.
- [29] KANG K, ZHAO M, JIANG H, et al. Role of hydrogen sulfide in hepatic ischemia-reperfusion-induced injury in rats[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(10):1306-1314.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-03-10)