

肝脏缺血再灌注损伤机制及治疗进展

袁刚¹, 郑思源², 龚建平^{2*}

¹重庆大渡口区人民医院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月16日

摘要

1960年, Jennings首先提出缺血再灌注损伤相关概念, 即组织器官缺血后再灌注, 细胞经历短暂的血供丧失后, 组织器官功能不一定恢复, 而且组织器官的功能和结构都会受到再次损伤, 这种情况在很多重要的组织器官里都会发生。其中, 肝脏外科手术中, 比如失血性休克和复苏、创伤、肝切除、肝移植等, 肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)常有发生。HIRI是手术后肝功能障碍、衰竭甚至是死亡的主要原因, 它无疑对肝脏外科手术的成功率和预后有极大的负面影响, 如何减少HIRI的不良反应对提高肝脏手术成功率至关重要。因此, HIRI一直是近年研究者探索和解决的热门话题之一。但到目前为止, 肝的缺血再灌注损伤是临床实践中尚未解决的问题。通过对HIRI的机制和最新的潜在治疗方法进行综述有助于为临床研究与新治疗方法提供思路。

关键词

肝脏, 缺血再灌注损伤, 机制, 综述

Mechanism and Treatment Progress of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury

Gang Yuan¹, Siyuan Zheng², Jianping Gong^{2*}

¹Dadukou People's Hospital, Chongqing

²Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 16th, 2022

Abstract

In 1960, Jennings proposed the concept of ischemia-reperfusion injury firstly, that is, after ischemia-reperfusion of tissues and organs, the functions of tissues and organs may not be recovered,

*通讯作者。

and then the functions and structures of tissues and organs will be damaged again, which may happen in many important tissues and organs. Among them, hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) often occurs during liver surgery, such as hemorrhagic shock and resuscitation, trauma, liver resection, and liver transplantation and so on. HIRI is the main cause of liver dysfunction, failure and even death after surgery, which undoubtedly has a great negative impact on the success rate and prognosis of liver surgery. How to reduce the adverse reactions of HIRI is crucial to improve the success rate of liver surgery. Therefore, HIRI has been one of the hot topics to explore and solve by researchers in recent years. But up to now, liver ischemia-reperfusion injury is an unsolved problem in clinical practice. The mechanism of HIRI and the latest potential treatment methods are reviewed to provide ideas for clinical research and new treatment methods.

Keywords

Liver, Ischemia-Reperfusion Injury, Mechanism, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)是肝脏外科手术后严重影响患者术后康复的重要因素。HIRI 发生时,能迅速引起急性炎症应答反应,造成显著的肝细胞损伤和肝脏功能障碍,甚至会导致多器官功能衰竭和死亡。肝缺血再灌注损伤主要分为前期和后期,前期主要是缺血性损伤,后期主要是再灌注损伤。缺血性器官损伤是指器官因供血不足而缺氧,可破坏细胞代谢。缺血-再灌注损伤是指血流恢复后,由于氧和营养供应不足而引起的器官损伤以及代谢副产物的参与。随着近年来对 HIRI 的深入研究,缺血再损伤机制通路的相关研究逐渐涌现。近年来,如何更好地保护缺血的肝细胞,减少 I/RI 发生,是目前肝脏疾病治疗领域研究的热点,目前 HIRI 的干预方法主要有缺血预处理、药物干预、单克隆抗体、信号通路抑制剂、细胞因子拮抗剂、基因敲除和 RNA 干扰等,这些研究思路和方法大多还处于研发阶段,要真正用于临床实践,削弱或消除 HIRI 的功效,还有很长的路要走,故对近期的相关研究作此综述。

2. 机制

2.1. 氧化应激反应/细胞凋亡

造成缺血-再灌注损伤的主要原因是血流停止之后,血流再恢复这个过程中造成的损伤。正常情况下,灌注的停止引起了肝脏细胞的缺氧,随后的血供恢复再灌注反而会加重细胞缺氧的严重程度,进而会诱导不同的信号级联反应。氧化应激反应是机体产生超过自身抗氧化防御能力的过多 ROS 从而损伤蛋白质、脂质和 DNA 的反应。而在缺血时期,细胞的抗氧化防御机制受到下调。早期 HIRI 中,ROS 的主要来源于 Kupffer 细胞,而在后期和终末期,ROS 的主要由中性粒细胞和巨噬细胞产生。细胞受损后产生的细胞内黄嘌呤氧化酶和 NADPH 氧化酶也有利于活性氧(ROS)的产生。ROS 包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($OH\cdot$)和臭氧(O_3)等在内的氧化还原产物。当 I/RI 持续发生时,代偿反应不足以纠正失衡的氧化还原状态,则引起氧化应激损伤,进而导致无菌性炎症反应和肝细胞凋亡、坏死。再灌注期间,细胞 pH 的升高对线粒体过渡孔的开放有去抑制作用,导致细胞色素 C 的释放、线粒体肿胀

和 caspases 的活化, 最终诱导了细胞凋亡。

2.2. 中性粒细胞的聚集

肝脏作为人体最大的免疫器官, 其含有许多不同类型的免疫细胞, 如常驻巨噬细胞(Kupffer 细胞; KCs)、树突状细胞(DCs)、自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤 T 细胞(NKT), 这些细胞都在肝脏缺血再灌注损伤起到了重要作用[1]。在肝缺血 - 再灌注损伤晚期, 中性粒细胞在缺血后被招募到肝脏, 通过产生 ROS 和蛋白酶损伤肝细胞。内皮细胞可以分泌趋化因子吸引中性粒细胞粘附。接下来, 招募的中性粒细胞和肝细胞相互作用, 激活中性粒细胞中的 NADPH 氧化酶或髓过氧化物酶, 产生过氧化氢(H_2O_2)或次氯酸(HOCl)等 ROS。关于中性粒细胞的作用, 它可以直接进入肝细胞, 增强内皮素的缩血管作用并通过颗粒胞吐作用向外释放蛋白酶, 破坏细胞基底膜和细胞外基质, 造成对肝脏的损伤。

利多卡因作为一种广泛应用的抗心律失常药物, 是一种有效的自由基清除剂, 对细胞膜稳定起着重要作用。利多卡因可抑制人中性粒细胞超氧阴离子的释放以及抑制中性粒细胞的粘附内皮过程, 从而发挥组织保护作用, 在活体肝脏缺血再灌注损伤中起到保护作用[2]。

2.3. 钙超载

正常情况下, 细胞内部的钙离子通过膜对钙离子的低通透性、膜钙泵主动转运、钠/钙交换系统及钙/氢交换系统维持在相对低浓度的状态[3]。肝细胞在缺血再灌注情况下, 线粒体呼吸链被阻断, 导致胞内 ATP 缺乏[4], 钠钾泵 ATP 酶活性降低, 细胞内离子的不平衡进而导致 Ca^{2+} 内流增加, 胞浆内钙离子出现超载现象。钙超载激活 Ca^{2+} 依赖蛋白酶、蛋白激酶 C、磷脂酶 C, 破坏细胞骨架与胞膜联接的完整性, 使细胞膜双分子层紊乱、干扰线粒体氧化磷酸化及 ROS 增加, 导致肝细胞受损[5]。随着肝细胞内钙的不断积累, Na^+ 也发生了积累, 造成细胞和组织水肿, 进而导致细胞受损。而在再灌注时期, 由于冲刷作用和氧水平的升高, pH 迅速恢复, 细胞间离子不平衡进一步加剧, 会导致 Ca^{2+} 更严重的积累。

同时有研究发现 KB-R7943 (异硫脲衍生物), 可通过抑制细胞膜钠/钙的反向交换和线粒体 MPT 孔的开放, 减轻细胞内钙的超载[5]。

2.4. 细胞焦亡

细胞焦亡(pyroptosis)是一种由 Gasdermin D (GSDMD)介导的不同于凋亡和坏死的程序性细胞死亡方式, 是细胞炎性坏死, 依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)及促炎因子。其特征是 caspase-1 的成熟, 最终导致成孔蛋白 GSDMD 的裂解, 细胞膜形成细胞毒性孔洞, 并释放细胞因子 IL-1 β 和 IL-18。越来越多的实验表明, 炎性小体的激活是导致焦亡发生的原因, 其中 NLRP3 炎症小体是最重要和最具代表性的炎症小体[6]。NLRP3 炎症小体的形成是由胞质扰动引起的, 如钾离子流出、线粒体 ROS 产生和细胞体积的变化, 而不是任何直接的信号。NLRP3 检测细胞病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs), 与 ASC 组装, 复合体通过自身蛋白裂解招募和激活前 caspase-1, 导致 GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的裂解和释放, 进而引发炎症反应。有研究结果显示, NLRP3 的沉默主要通过下调 caspase-1 的激活, 降低 IL-1 β 、IL-18 和 HMGB1 的释放, 对小鼠肝脏 I/RI 起到保护作用, 提示 NLRP3 可能在肝细胞焦亡中发挥作用[7]。

2.5. Kupffer 细胞

肝实质器官中巨噬细胞的比例最大, 肝巨噬细胞在维持肝脏本身和全身的内稳态方面起着非常重要的作用[8], 肝脏中的巨噬细胞也可以分为驻留在肝脏组织中的 Kupffer 细胞和血液中的单核细胞来源的巨噬细胞(MDMs)。肝脏巨噬细胞根据其表型和功能的不同可分为 M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞, M1 巨

噬细胞促进炎症进展, M2 巨噬细胞抑制炎症进展。两种表型均可调节无菌性肝炎症, 在触发、维持和改善肝缺血-再灌注损伤中发挥关键作用[9]。巨噬细胞有能力改变表型, 以响应周围微环境的变化。Kupffer 细胞是肝内数量最多的定居巨噬细胞, 也是肝内最主要的固有免疫细胞[9]。Kupffer 细胞可产生炎症因子和趋化因子并激活中性粒细胞, 共同参与炎症相关损伤[10], 通过识别介导 Kupffer 细胞内炎症级联反应的关键受体——Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 4 及其补体的参与下, Kupffer 细胞能够激活并上调介导炎症反应的细胞因子的表达。Kupffer 细胞还促进了表面蛋白质多糖复合物减少, 也能增加黏附分子的暴露, 导致微循环障碍, 加剧缺血再灌注损伤。

2.6. 炎症因子

在肝缺血再灌注早期, TLR 及其补体系统被激活, 炎症细胞被召集到损伤部位, 产生大量肿瘤坏死因子 TNF 和白细胞介素等炎症因子, 导致了细胞损伤的恶性循环。肿瘤坏死因子(TNF) α 对触发炎症级联反应起着关键作用, 其诱导产生大量上皮嗜中性粒细胞趋化因子, 活化 protein-78 和 ROS、NF- κ B、促分裂原活化蛋白激酶, 造成直接肝损伤; 还可上调细胞间黏附分子 ICAM1、血管细胞黏附分子 VCAM 1 以及 P 选择素等黏附分子的表达[11], 激活中性粒细胞损伤肝细胞。同时肝细胞的缺血期, 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)诱导活化 B 细胞核因子 κ -轻链增强子(NF- κ B), 导致肝细胞受损。

损伤相关分子模式(DAMP)信号已被发现在 HIRI 发病机制中起关键作用[12]。DAMPs 是由凋亡和坏死的肝细胞产生的。在再灌注开始时, DAMPs 可以迅速激活固有免疫系统并启动炎症反应。内源性 DAMP 释放的增加被发现对器官功能有害, 对 HMGB1 和 TLRs 活性产生负面影响。

3. 治疗进展

3.1. ROS 的调节

PI3K (磷脂酰肌醇激酶)是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成二聚体。当它与生长因子受体(如 EGFR)结合后, 可改变 Akt 的蛋白结构并使其活化, 并以磷酸化作用激活或抑制下游一系列底物如凋亡相关蛋白 Bad、Caspase9 活性, 从而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等表型。但有研究显示, 低浓度的 ROS 可通过激活自噬反应、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在 HIRI 中对肝脏起到保护作用[13]。所以, 将 ROS 控制在适量浓度利于减少 HIRI, 但适量浓度的范围目前还待进一步研究。不过如鸢尾素、三氯化钆、SOD 模拟物、ECMO 技术等可减少肝移植过程中产生的 ROS, 可能对 I/RI 有所帮助[14]。

3.2. miRNA 的调节

小分子非编码单链 RNA, 也就是 miRNA, 与临床疾病有着密切的联系。HIRI 中, 已发现 miRNA 存在差异表达, 例如, miR-223 在 HIRI 中明显上调, 而 miR-122 和 miR-146a 明显下调。有研究表明 miR-494 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路进而减轻大鼠 HIRI 中的细胞凋亡[15]。同时, miR-219a-5p 被发现可以通过损伤小鼠 TP53BP2 来减弱 HIRI 诱导的肝细胞凋亡[16]。Xing 等发现 miR-27a-5p 上调可能通过靶向 Bach1 减轻小鼠肝脏 I/R 损伤的凋亡[17]。有数据表明, Sevo 通过 miR-218-5p/GAB2/PI3K/AKT 轴发挥对 HIRI 的保护作用[18]。

3.3. 降低炎症因子的产生

近期有研究表明, 在大鼠 HIRI 发展过程中用一定浓度的外源性瘦素预处理, 能够减少 ROS 的产生, 同时可降低 IL-6、TNF- α 、MDA 的水平, 提高 SOD 活性、IL-10 水平, 减轻炎症反应, 但术后应用瘦素

可能会加重炎症介导的损伤[19][20]。也有研究表明,右美托咪定能够通过抑制 IL-1、IL-6、TNF- α 产生来减轻肝缺血再灌注损伤模型大鼠的肝损伤[21]。对于炎症导致的 HIRI,近期中医药研究也发现,雷公藤(TP)预处理大鼠的 IL-6 表达明显降低, Th17 细胞比例下降而 Treg 细胞比例增加,从而抑制炎症保护肝细胞[22]。雷公藤多甙(GTW)抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,并下调 TNF- α 、IL-6、IL-17 等炎症因子表达,抑制中性粒细胞激活与迁移[23],减轻了炎症反应,同样对 HIRI 起到保护作用。在热 HIRI 条件下抑制炎症小体激活可以减少 caspase-1/IL-1 β 、TNF、IL-18 和 HMGB1 的产生,这反过来又可以保护肝脏免受 NLRP3 或 ASC 损伤[24]。有实验证明,靶向 RAP1/NLRP3 炎症小体可以保护肝脏免受 I/R 损伤。未来对炎症小体激活的分子机制的研究,以识别特异性和有效的 NLRP3 抑制剂或抑制通路,或许也是缓解乃至防治 HIRI 的新方法[25]。

3.4. 自噬调节

肝细胞线粒体作为 ATP 和活性氧(ROS)的主要生产者,对正常的肝功能有着不可或缺的作用。因此,以肝线粒体功能稳态为目标的临床干预目前也在探索中。有学者通过研究得出,用 ALDH2 激活剂 Alda-1 进行预处理可减少 HIRI 的负面影响,包括肝酶损伤、4-HNE 水平、氧化应激、肝细胞凋亡和炎症。HIRI 诱导的肝坏死、氧化应激和炎症反应的减少与自噬抑制有关。此外, Alda-1 被发现可以通过增强自噬和恢复自噬通量来保护 HIRI 后的肝脏[26]。自噬是一种通过将受损的老化或变性的蛋白质和细胞器运送到溶酶体进行消化和清除来维持体内平衡的途径,最新研究表明, HMGB1 可通过介导线粒体自噬参与 I/R 的发生和发展[27]。

3.5. 抑制细胞焦亡

肝细胞可能通过释放 HMGB1 激活 Caspase-1/GSDMD 通路,从而触发肝细胞焦亡,进而导致 HIRI [28]。而 ASC/Caspase-1/IL-1 β 信号轴可通过促进 HMGB1 向胞浆外释放而触发机体炎症反应,从而诱导 HIRI 和细胞焦亡。所以,通过甘草酸(GA)抑制 HMGB1 向胞外释放可能在 HIRI 发挥作用。类似研究发现,齐墩果酸预处理通过减少 HMGB1 释放、抑制细胞凋亡和自噬减轻 HIRI。

3.6. 昼夜/肠-肝轴

另外,有研究发现了小鼠 HIRI 模型的一个新的病理生理特征: ZT12 时 HIRI 比 ZT0 时更严重(昼夜规律)。肠道微生物区系(GM)是一个由细菌、原生动、古菌、真菌和病毒组成的多样化生态系统。GM 对胃肠道、肝脏、呼吸、心血管、内分泌等多种疾病的发病机制都产生了一定影响。近年来,肠-肝轴开始受到人们关注,其主要通过门静脉循环,由复杂的代谢、免疫和神经内分泌之间的相互作用调节和稳定,肠-肝轴在 NAFLD、纤维化进展、CHB、肝硬化、HE、HCC 等慢性肝病的发病过程中发挥着重要作用[29]。在 HIRI 期间,肠道微生物代谢产物 3,4-dhppa、巨噬细胞活化和炎症减弱,至少部分通过抑制 HDAC 活化,为 HIRI 背景下的“肠-肝”轴提供了新的见解。更详细的规律和位点还待进一步研究 [30]。

4. 研究展望

综上所述,肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是一个复杂的多因素共同作用的过程,目前的研究方向主要分布在氧化应激反应和炎症相关作用,然而其具体机制尚未完全明确,由于 HIRI 在肝脏相关手术中的关键性, I/R 仍是肝脏外科的研究热点。但 HIRI 更为详细的机制与潜在的干预措施都待进一步的探索,前提是一切新技术与新理念都应当以患者为中心进行开展。未来的探索中应该有更多的分子和临床研究,来进一步明确 HIRI 的机制,找寻控制或者调解 HIRI 的关键分子或者位点,从体外实验到活体实验,最

后应用到人体, 开发出更安全有效防治 HIRI 的方法, 使更多患者受益, 相信这也是所有研究者共同的希望。

参考文献

- [1] Jin, H., Zhang, C., Sun, C., *et al.* (2019) OX40 Expression in Neutrophils Promotes Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *JCI Insight*, **4**, e129736. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129736>
- [2] Conner, J., Lammers, D., Holtestaul, T., *et al.* (2021) Combatting Ischemia Reperfusion Injury from Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta Using Adenosine, Lidocaine and Magnesium: A Pilot Study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **91**, 995-1001. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003388>
- [3] 刘怡静, 柏蓉, 鲍丽琴, 等. 细胞钙转运系统研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(2): 125-130. <https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2020.02.012>
- [4] Teodoro, J.S., Da Silva, R.T., Machado, I.F., *et al.* (2022) Shaping of Hepatic Ischemia/Reperfusion Events: The Crucial Role of Mitochondria. *Cells*, **11**, 688. <https://doi.org/10.3390/cells11040688>
- [5] Wiczner, B.M., Marcu, R. and Hawkins, B.J. (2014) KB-R7943, a Plasma Membrane Na⁺/Ca²⁺ Exchanger Inhibitor, Blocks Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **444**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.009>
- [6] Swanson, K.V., Deng, M. and Ting, J.P. (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- [7] Hua, S., Ma, M., Fei, X., *et al.* (2019) Glycyrrhizin Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing HMGB1-Dependent GSDMD-Mediated Kupffer Cells Pyroptosis. *International Immunopharmacology*, **68**, 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.002>
- [8] Krenkel, O. and Tacke, F. (2017) Liver Macrophages in Tissue Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 306-321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>
- [9] 卢先明, 张水军. 肝脏巨噬细胞极化在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及机制研究进展[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(11): 2109-2111. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2019.11.098>
- [10] Park, J.K., Shao, M., Kim, M.Y., *et al.* (2017) An Endoplasmic Reticulum Protein, Nogo-B, Facilitates Alcoholic Liver Disease through Regulation of Kupffer Cell Polarization. *Hepatology*, **65**, 1720-1734. <https://doi.org/10.1002/hep.29051>
- [11] Abu-Amara, M., Yang, S.Y., Tapuria, N., *et al.* (2010) Liver Ischemia/Reperfusion Injury: Processes in Inflammatory Networks—A Review. *Liver Transplantation*, **16**, 1016-1032. <https://doi.org/10.1002/lt.22117>
- [12] van Golen, R.F., van Gulik, T.M. and Heger, M. (2012) The Sterile Immune Response during Hepatic Ischemia/Reperfusion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **23**, 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2012.04.006>
- [13] Li, Z., Chen, L., Chu, H., Wang, W. and Yang, L. (2022) Estrogen Alleviates Hepatocyte Necroptosis Depending on GPER in Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **78**, 125-137. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00846-5>
- [14] 高伟东, 杨龙龙, 尹清臣. 氧化应激反应在边缘供肝移植缺血-再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *器官移植*, 2022, 13(1): 126-131.
- [15] 陈鑫培, 苏松, 周鹏程, 等. MiR-494 通过激活 PI3K/AKT 通路减轻大鼠肝缺血-再灌注损伤[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 295-301.
- [16] Xiao, Y., Zhang, S., Li, Q., *et al.* (2019) miR-219a-5p Ameliorates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via Impairing TP53BP2. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 2177-2186. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05535-4>
- [17] Xing, Y., Li, J., Li, S.P., *et al.* (2018) MiR-27a-5p Regulates Apoptosis of Liver Ischemia-Reperfusion Injury in Mice by Targeting Bach1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 10376-10383. <https://doi.org/10.1002/jcb.27383>
- [18] Ji, H., Li, H., Zhang, H. and Cheng, Z. (2022) Role of microRNA-218-5p in Sevoflurane-Induced Protective Effects in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury Mice by Regulating GAB2/PI3K/AKT Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **25**, 1. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12517>
- [19] 李盛. 瘦素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(2): 167-171.
- [20] 陈旭光, 温军业, 张曼, 等. 瘦素预处理对小鼠肝脏缺血再灌注损伤炎症因子及肝功能的影响[J]. *河北医药*, 2021, 43(22): 3397-3400.
- [21] Huang, Y.Q., Wen, R.T., Li, X.T., *et al.* (2021) The Protective Effect of Dexmedetomidine against Ischemia-Reperfusion Injury after Hepatectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharma-*

- cology*, **12**, Article ID: 747911. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.747911>
- [22] Wu, C., Xia, Y., Wang, P., *et al.* (2011) Triptolide Protects Mice from Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibition of IL-17 Production. *International Immunopharmacology*, **11**, 1564-1572. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.05.015>
- [23] 韩丽萍, 孙蓓, 李春君, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肝脏 Toll 样受体 4 介导免疫炎症信号通路的干预研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(3): 152-156.
- [24] Jiménez-Castro, M.B., Cornide-Petronio, M.E., Gracia-Sancho, J., *et al.* (2019) Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*, **8**, 1131. <https://doi.org/10.3390/cells8101131>
- [25] Swanson, K.V., Deng, M. and Ting, J.P. (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- [26] Liu, Z., Ye, S., Zhong, X., *et al.* (2020) Pretreatment with the ALDH2 Activator Alda-1 Protects Rat Livers from Ischemia/Reperfusion Injury by Inducing Autophagy. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 2373-2385. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11312>
- [27] 吴云娇, 黄锋, 卢创宏, 等. HMGB1 介导线粒体自噬参与糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(4): 655-661. <https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.04.005>
- [28] 胡莎莎, 刘钰, 王朝阳, 等. HMGB1/Caspase-1/GSDMD 信号轴介导肝细胞焦亡在肝脏缺血-再灌注损伤中的作用[J]. 器官移植, 2022, 13(1): 88-97.
- [29] Milosevic, I., Vujovic, A., Barac, A., *et al.* (2019) Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 395. <https://doi.org/10.3390/ijms20020395>
- [30] Li, R., Xie, L., Li, L., *et al.* (2022) The Gut Microbial Metabolite, 3,4-Dihydroxyphenylpropionic Acid, Alleviates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via Mitigation of Macrophage Pro-Inflammatory Activity in Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 182-196. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.029>