

New Progress in the Relations between Nitric Oxide and Hepatic Ischemia Reperfusion Injury

Yaqi Zhang¹, Ning Ding², Yuanyuan Xiang³, Yongfen Zeng², Fenfang Hong⁴, Shulong Yang^{5*}

¹Clinical Medicine 1315 Class, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

²The Anaesthesia Class Grade 1202 Class, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

³Clinical Medicine 1314 Class, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

⁴Medical Experimental Teaching Center, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

⁵Department of Physiology, Basic Medical College, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

Email: *slyang@ncu.edu.cn

Received: Oct. 30th, 2017; accepted: Nov. 17th, 2017; published: Nov. 23rd, 2017

Abstract

The levels of eNOS and NO reduced but iNOS increased during hepatic ischemia reperfusion injury (HIRI) *in vivo*. Once NO reduced, the hepatic sinus was contracted and the microcirculation was damaged; in addition, liver cell edema, necrosis and apoptosis were happened; the levels of serum liver enzymes were also changed; nitrite transforming to NO increased and osteopontin upregulated. NO involves the multiple steps of HIRI. During the early injury, activation of eNOS may play a protective role by its producing NO. However, eNOS over-expression or the excessive bioavailability of derivative NO will aggravate liver injury. At the end of the injury, iNOS can produce higher NO levels to protect liver from HIRI. Ischemic preconditioning, ischemic postconditioning and medicine preconditioning can increase serum NO level by increasing eNOS level and decreasing iNOS activity and reduce the MDA level, which play a protective role in the perioperative period of liver. This article summarizes the newest progress in the relations between NO and HIRI.

Keywords

Liver, Ischemia Reperfusion Injury, NO, NOS

一氧化氮与肝缺血再灌注损伤相关性研究新进展

张亚奇¹, 丁宁², 向圆圆³, 曾永芬², 洪芬芳⁴, 杨树龙^{5*}

¹南昌大学医学部, 临床1315班, 江西 南昌

²南昌大学医学部, 麻醉1202班, 江西 南昌

³南昌大学医学部, 临床1314班, 江西 南昌

⁴南昌大学医学部, 医学实验教学中心, 江西 南昌

⁵南昌大学医学部, 基础医学院生理教研室, 江西 南昌

Email: *slyang@ncu.edu.cn

收稿日期: 2017年10月30日; 录用日期: 2017年11月17日; 发布日期: 2017年11月23日

摘要

肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)时, 体内NO、eNOS减少, iNOS增多。NO减少时, 肝窦收缩微循环障碍; 肝脏细胞水肿、坏死、凋亡; 亚硝酸盐还原为NO增多。NO涉及HIRI的多个环节。损伤早期, eNOS激活产生NO有保护作用, 但eNOS过度表达且其衍生NO生物利用度过高可加重肝损伤; 而iNOS晚期因大量产生NO产生保护作用。缺血预处理、缺血后处理以及药物预处理则可通过增强eNOS、降低iNOS活性而增加血清NO并降低丙二醛含量, 发挥肝脏围术期保护功能。本文综述了近年来NO与HIRI相关性新研究进展。

关键词

肝脏, 缺血再灌注损伤, 一氧化氮, 一氧化氮合酶

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 一氧化氮及其合酶

一氧化氮(nitric oxide, NO)半衰期短, 为不稳定自由基分子, 极易氧化为亚硝酸盐、硝酸盐、过氧亚硝酸盐等而失活。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)或酸性条件可增加NO化学稳定性。研究发现细胞NO合成是pH、亚硝酸盐和氧依赖性的[1]。体内NO来源有两个, 一是酶生(enzymstigenese), 一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)催化L-精氨酸与氧分子氧化还原生成; 二是非酶生(non-enzymstigenese), 来自体表或者摄入的无机氮化学降解或转化。当NOS活性随环境缺氧而降低时, NO可以通过其他途径产生, 如亚硝酸盐可被去氧肌红蛋白和血红蛋白、黄嘌呤氧化还原酶以及其他蛋白质还原为NO [2]。外源性NO供体如硝酸甘油、硝普钠、FK409、肝选择性NO供体以及S-亚硝酸硫醇可在体内持续释放NO [3]。

2. 肝缺血再灌注损伤

肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是一种主要通过调节活性氧和细胞炎症因子生成引起细胞损伤和器官功能衰竭的临床问题[4], 主要由氧化应激、反应性氧化物物质释放、白细胞聚集介导的炎症紊乱等引起, 涉及大量信号转导分子和各细胞间相互作用。常见于肝移植、失血性休克、肝脏严重创伤手术、肝脏肿瘤切除、静脉阻塞性疾病、毒性肝损害等, 其后果往往取决于缺血时间的长短、肝脏储备功能的强弱、器官获取和移植手术等[5], 肝稳态失衡可能导致较高的致病率和死亡率。肝IR期间肝组织发生显著病理改变以及血清转氨酶和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性升高, 脂质过氧化物、NO与炎性细胞因子IL-1 β 、IL-6的生成增加, 谷胱甘肽(glutathione, GSH)和IL-10含量减少[4]。在肝缺血期间细胞发生厌氧代谢, 高磷酸盐产生不充足, 低水平的高磷酸盐减弱细胞功能如信号相

互作用、细胞增殖、凋亡和死亡周期等。肝缺血过程中产生有毒的代谢物，吸引游离水进入缺血细胞和细胞器，造成细胞水肿[6]。如果缺血持续时间大于 24 小时，血液中磷酸合成酶恢复活性，导致细胞坏死、凋亡[7]。缺血增加粘附分子表达，导致内皮细胞和中性粒细胞的粘附，引起血管闭塞[8]。

3. NO/NOS 与 HIRI

3.1. NO 与 HIRI

血流动力学不稳定在 HIRI 过程中是一种常见情况。肝稳态不仅需要足量的氧供和营养灌注，也要血管舒缩平衡的控制以及适当的细胞间交流。研究表明在肝稳态失衡状态下，器官衰竭会导致微循环紊乱，包括：1、血管舒缩的调节异常，伴随内皮素和 NO 平衡的失调，动脉和肝窦收缩，以及微循环关闭；2、大量的炎症反应伴随白细胞聚集、血小板粘附以及枯否细胞激活。结果生成大量活性氧簇和 TNF- α 等促炎介质，导致微循环功能衰竭和再灌注损伤[9]。

Hide D 等人发现肝冷、热缺血(CS + WR)之后，肝脏内皮细胞有 NO 水平的降低和超氧化物阴离子的积累[10]。增加 NO 含量能够改善肝微循环，这对 HIRI 至关重要。

BNIP3 (一种与细胞死亡相关的 Bcl-2 基因家族的成员)在体内或体外可增强氧化还原应激，其上调是肝细胞损伤坏死的机制之一。肝损伤时下降的 NO 含量上调 BNIP3 表达，诱发肝细胞低氧损伤[11]。

与标准肝切除术相比，间歇性选择性夹闭可改善 SOD 分泌，促进肝细胞增殖。这种有益影响限制线粒体损伤和凋亡，与 ATP 恢复、NO 生成增加、抗氧化活性增强和内质网适应相关[10]。

Ijaz S 等研究连续大剂量应用 L-精氨酸对脂肪肝微循环和组织氧结合能力产生的影响时，发现脂肪肝中渐增的 NO 可增加肝血流量、促进微循环和肝组织氧结合[12]。

一个前瞻性随机小组试验结果表明，肝移植接受者在围手术期吸入 NO 有效抑制肝细胞凋亡、坏死，加速移植肝功能的恢复以及缩短病人住院时间[13]。Srinivasan 等首次表明冷藏心脏停搏供体的肝脏过程中，经静脉系统吹入氧气结合 NO 气体(VSOP-NO)的方法比单独 VSOP 更能降低门静脉压力。Yagi 等证实体内进行 30%小体积肝脏移植时，VSOP-NO 改善肝微循环的效果比 VSOP 更优越[3]。VSOP-NO 降低内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)的表达和减少氧化损伤有效修复移植物的热缺血损伤[3]。

针对 HIRI，外源性 NO 主要起保护作用。基于 NO 治疗心功能不全和肺动脉高压的方法已有多年，但近些年才开始使用外源性 NO 治疗 HIRI [14]。

3.2. NOS 与 HIRI

肝缺血损伤时 iNOS 的表达升高，eNOS 生成减少，而总 NOS 含量增加[15]。NO 的不稳定状态也可降低 eNOS 含量水平[16]。Miyake T 等首次证实了反复肝 IR 时，磷酸化 eNOS (phosphorylation eNOS, p-eNOS)的水平和 iNOS 的活性将发生改变，即在肝 IR 早期 p-eNOS 增加，中后期减少，iNOS 生成在 IR 过程逐步增加[17]。

3.2.1. eNOS 与 HIRI

肝 IR 早期 eNOS 一过性激活产生少量 NO 可减轻肝损伤。研究表明 IR 早期 eNOS 活化，促发短暂少量的 NO 生成，可能与氧气、L-精氨酸和细胞内 Ca^{2+} 浓度升高有关。活性蛋白 C (APC)上调肝内 eNOS 表达和下调 iNOS 表达增加肝 NO 水平，因其抗炎和抗细胞凋亡能力而被认为有细胞保护作用[18]。

研究表明 eNOS 衍生的 NO 生物利用度过高不利于肝移植物的保存反而加重 HIRI [19]。有报道称，HIRI 过程中，eNOS 过度表达降低肝 ATP 含量造成肝损伤，导致血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)含量升高[20]。

3.2.2. iNOS 与 HIRI

IR 不仅引起肝损伤, 还刺激循环系统和造成门静脉毒症[21]。IR 期间门静脉高压有助于肠道细菌移位, 导致肠内毒素频繁产生, 加速 iNOS 激活[22]。重复 IR 过程可致使肝微循环障碍, 低氧应激可加速 iNOS 基因表达[23]。

IR 早期 iNOS 转录与表达需要较长时间, 可能至少 1 小时[17]。iNOS 参与 IRI 过程并对早期 IRI 肝有害, iNOS 抑制剂可减轻大鼠 HIRI。在 IR 早期, 可使用外源性 NO 或抑制 iNOS 表达, 减轻肝损伤。Abu-Amara 等采用再灌注时间长度实验模型, 显示在 HIRI 晚期, iNOS 衍生的 NO 发挥保护作用[13]。

4. 临床与 NO 有关的 HIRI 防治措施

目前主要的防治措施有缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)、缺血后处理(ischemic postconditioning, IPO)和药物预处理。

4.1. 肝脏缺血预处理

缺血预处理是指肝脏短暂缺血事件能对随后的长时间 IR 损伤产生保护并提高其再生能力。IPC 改善肝脏微循环, 减轻组织炎症反应, 减少白细胞浸润、肝窦内皮细胞凋亡, 保护线粒体结构和促进肝脏细胞再生[24]。IPC 发挥作用可能是通过释放腺苷和 NO, 以及激活随后的蛋白激酶(protein kinases, PK)相关信号网络, 下调粘附分子的表达, 减弱炎性细胞和肝窦内皮细胞间的粘附作用以及降低缺血肝叶氮氧化物水平[25]。Xue Q 等在健康雄性大鼠常规肝移植术肝缺血前分别进行 IPC 和给予腺苷, 测得大鼠血清 NO 水平皆升高, 观察到 IPC 诱发 NO 肝血窦内皮细胞[26]。

Datta G 等发现 IPC 在肝移植等 IR 损伤过程中可能介导 eNOS 发挥保护作用[27]。但仍存在一些矛盾的报道, 且 IPC 减轻肝脏 IR 的机制尚未完全阐明。

4.2. RIPC 的保护作用

NO 是后肢远程缺血预处理(RIPC)对抗 HIRI 的重要介质。Abu-Amara M 等研究发现 RIPC 激活 sGC (可溶性鸟苷酸环化酶)-cGMP(环磷酸鸟苷)途径, 维持肝微循环血流量[28]。表明 RIPC 增加细胞内 cGMP 含量, 促进 NO 生成, 减轻 HIRI。

4.3. 缺血后处理

缺血后处理是在组织器官长时间缺血后再灌注早期, 对组织器官进行数次短暂的再灌注/阻断的处理方法。IPO 的确切机制尚不明了, AKT-eNOS-NO-HIF(低氧诱导因子, hypoxia inducible factor)通路的激活是 IPO 减轻肝热缺血再灌注(WIR)损伤的可能机制之一。AKT 磷酸化及其下游 eNOS 磷酸化是肝内皮细胞合成 NO 的重要途径[29]。IPO 激活 AKT 增加 NO 浓度, 进一步诱导 HIF-1 α 转录和表达, 抑制促炎介质、粘附分子过度生成, 最终减轻 HIRI [30]。

4.4. 药物预处理

药物预处理的保肝作用多与 NO 上调、TNF- α 、iNOS、eNOS 和 caspase-3 的调节、氧化应激反应以及环氧酶-1 (COX-1)激活、K-ATP 通道开放有关。

4.4.1. 亚硝酸盐与 HIRI

NO 的半衰期极短, 治疗 HIRI 方面效果不理想, 相比之下 NO 供体药物如亚硝酸盐和硝普钠等则表现明显的优越性[14]。增强亚硝酸盐的含量可以恢复 NO 的生物利用度。人体中 NO 主要来源于亚硝酸盐, 病理状态下极易还原为 NO。Pluta RM 等发现长时间静脉滴注亚硝酸钠可为人体持续提供 NO [31]。亚硝

酸盐在缺氧过程中进入组织,作为 NO 供体保持 NO 持续形成,保护缺氧/复氧细胞[12]。大鼠肝缺血前进行亚硝酸盐处理能够降低厌氧代谢和减少细胞坏死[32]。

S-亚硝酸硫酸醇作为血管内 NO 储蓄池,不会引起氧化应激、呼吸困难以及血管耐受现象[33],此优点增加其使用范围。

4.4.2. 阿片类药物与 HIRI

阿片类制剂模拟 IPC 的保护作用,对缺血后器官的保护作用在机制上与 IPC 有共同之处。研究发现瑞芬太尼预处理可降低血清转氨酶和细胞因子的浓度,以及肝丙二醛(Malondialdehyde; malonic dialdehyde, MDA)浓度和过氧化物酶活性,增加活体内 SOD、NO 和 iNOS 表达[34]。吗啡预处理有阿片受体、PI3K、Akt 以及血红素氧合酶-1 (haem oxygenase-1, HO-1)参与[35]。吗啡主要通过磷酸化 PKC 和增加 HO-1 表达以及降低 iNOS 含量以减轻 HIRI [35]。

4.4.3. 人参皂苷与 HIRI

人参皂苷 Rb1 后处理激活 ROS (reactive oxygen specoes, 活性氧簇)-NO-HIF 通路,明显增加肝组织内 HIF-1 α 和 Akt 表达,上调血清 NO 浓度以及 iNOS 和 SOD 活性,显著降低血清 ALT 水平和 MDA 含量(P < 0.05),抑制 TNF- α 、ICAM-1 mRNA 和蛋白表达,发挥肝脏保护作用[30]。

4.4.4. 电针预处理与 HIRI

Zhou J 等采用家兔肝 IR 损伤模型实验发现电针预处理(EA)抑制 iNOS 产生,减少丙二醛含量,增加 SOD 表达活性[36]。同时,轻微局部热应力上调肝基因表达热休克蛋白 70 (HSP70),减轻缺血再灌注损伤[37]。

5. 总结

NO 在机体 HIRI 中起着重要作用,HIRI 过程中 eNOS 基因表达活性上调并随时间推移而下降,而 iNOS 含量随时间延长而上调,最后趋于稳定。从代偿逐步走向失代偿期 NO 浓度先增高后下降。NO 对于肝脏血管舒缩平衡的调控及细胞间交流有着极有意义的作用。肝血窦血清 NO 浓度上升可增加肝血流量,促进肝代谢;肝血清 NO 含量下降,肝血管收缩,细胞肿胀,炎性细胞聚集。增加组织内 NO 含量可成为预防与治疗 HIRI 方法之一,可使用外源性 NO 供体或提高组织 NO 利用率来达到目的。但 NO 是一把双刃剑,涉及到缺血及再灌注的多个环节,与其它多种因素相互作用而共同发挥作用,因而不能一概而论其利或是弊。IPC、IPO 及药物预处理发挥其对 HIRI 保护作用是多位点、多途径、交互作用的结果。根据不断深入完善的研究成果,在消除 NO 有害作用的同时发挥其积极作用,为 HIRI 的预防和治疗提供一个重要手段。NO 将会使 HIRI 的研究和临床治疗步入一个崭新的阶段。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 81660151, 81660751, 81260504);江西省重点研发计划项目(No. 20161BBG70067);江西省自然科学基金项目(No. 20171BAB205085)。

参考文献 (References)

- [1] Maia, L.B., Pereira, V., Mira, L., *et al.* (2015) Nitrite Reductase Activity of Rat and Human Xanthine Oxidase, Xanthine Dehydrogenase, and Aldehyde Oxidase: Evaluation of Their Contribution to NO Formation *in Vivo*. *Biochemistry*, **54**, 685-710. <https://doi.org/10.1021/bi500987w>
- [2] Jensen, F.B., Hansen, M.N., Montesanti, G., *et al.* (2014) Nitric Oxide Metabolites during Anoxia and Reoxygenation in the Anoxia-Tolerant Vertebrate *Trachemys scripta*. *Journal of Experimental Biology*, **217**, 423-431. <https://doi.org/10.1242/jeb.093179>

- [3] Kageyama, S., Yagi, S., Tanaka, H., *et al.* (2014) Graft Reconditioning with Nitric Oxide Gas in Rat Liver Transplantation from Cardiac Death Donors. *Transplantation*, **97**, 618-625. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000025>
- [4] Zaki, H.F. and Abdelsalam, R.M. (2013) Vinpocetine Protects Liver against Ischemia-Reperfusion Injury. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology*, **91**, 1064-1070. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0097>
- [5] Dziodzio, T., Biebl, M. and Pratschke, J. (2014) Impact of Brain Death on Ischemia/Reperfusion Injury in Liver Transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, **19**, 108-114. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000061>
- [6] Jennings, R.B., Shen, A.C., Hill, M.L., *et al.* (1978) Mitochondrial Matrix Densities in Myocardial Ischemia and Autolysis. *Experimental & Molecular Pathology*, **29**, 55-65. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(78\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0014-4800(78)90026-6)
- [7] Sammut, I.A., Burton, K., Balogun, E., *et al.* (2000) Time-Dependent Impairment of Mitochondrial Function after Storage and Transplantation of Rabbit Kidneys. *Transplantation*, **69**, 1265-1275. <https://doi.org/10.1097/00007890-200004150-00011>
- [8] Yadav, S.S., Howell, D.N., Gao, W., *et al.* (1998) L-Selectin and ICAM-1 Mediate Reperfusion Injury and Neutrophil Adhesion in the Warm Ischemic Mouse Liver. *American Journal of Physiology*, **275**, G1341-G1352.
- [9] Vollmar, B. and Menger, M.D. (2009) The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in Liver Injury and Repair. *Physiological Reviews*, **89**, 1269-1339. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2008>
- [10] Hide, D., Ortega-Ribera, M., Fernández-Iglesias, A., *et al.* (2014) A Novel Form of the Human Manganese Superoxide Dismutase Protects Rat and Human Livers Undergoing Ischaemia and Reperfusion Injury. *Clinical Science*, **127**, 527-537. <https://doi.org/10.1042/CS20140125>
- [11] Metukuri, M.R., Beer-Stolz, D., Namas, R.A., *et al.* (2009) Expression and Subcellular Localization of BNIP3 in Hypoxic Hepatocytes and Liver Stress. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, **296**, G499-G509. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90526.2008>
- [12] Sandvik, G.K., Nilsson, G.E. and Jensen, F.B. (2012) Dramatic Increase of Nitrite Levels in Hearts of Anoxia-Exposed Crucian Carp Supporting a Role in Cardioprotection. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, **302**, R468-R477. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00538.2011>
- [13] Abu-Amara, M., Yang, S.Y., Seifalian, A., *et al.* (2012) The Nitric Oxide Pathway—Evidence and Mechanisms for Protection against liver Ischaemia Reperfusion Injury. *Liver International Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **32**, 531-543. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02755.x>
- [14] Guan, L.Y., Fu, P.Y., Li, P.D., *et al.* (2014) Mechanisms of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Effects of Nitric Oxide. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **6**, 122-128. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v6.i7.122>
- [15] Wang, B.Q., Kan, Y.F. and Yang, Q.H. (2010) The Protective Effect of the Limb Ischemia Preconditioning on the Hepatic Injury Related to NO/ET-1 System in Rats. *Chinese Journal of Applied Physiology*, **26**, 376-379.
- [16] Siriussawakul, A., Zaky, A. and Lang, J.D. (2010) Role of Nitric Oxide in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 6079-6086. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6079>
- [17] Miyake, T., Yokoyama, Y., Kokuryo, T., *et al.* (2013) Endothelial Nitric Oxide Synthase Plays a Main Role in Producing Nitric Oxide in the Superacute Phase of Hepatic Ischemia Prior to the Upregulation of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Journal of Surgical Research*, **183**, 742-751. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.048>
- [18] Kuriyama, N., Isaji, S., Hamada, T., *et al.* (2010) The Cytoprotective Effects of Addition of Activated Protein C into Preservation Solution on Small-for-Size Grafts in Rats. *Liver Transplantation*, **16**, 1-11. <https://doi.org/10.1002/lt.21923>
- [19] Ben, A.H., Zaouali, M.A., Alfany-Fernandez, I., *et al.* (2011) How to Protect Liver Graft with Nitric Oxide. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 2879-2889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i24.2879>
- [20] Palanisamy, A.P., Cheng, G., Sutter, A.G., *et al.* (2014) Adenovirus-Mediated eNOS Expression Augments Liver Injury after Ischemia/Reperfusion in Mice. *PLoS One*, **9**, e93304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093304>
- [21] Filos, K.S., Kirkilesis, I., Spiliopoulou, I., *et al.* (2004) Bacterial Translocation, Endotoxemia and Apoptosis Following Pringle Maneuver in Rats. *International Journal of the Care of the Injured*, **35**, 35-43. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(03\)00288-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(03)00288-2)
- [22] Hu, M., Wang, Z., Rao, J., *et al.* (2010) Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Worsens Liver Damage Regardless of Lipopolysaccharide Treatment in Small-for-Size Liver Transplantation. *Transplant Immunology*, **23**, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2010.02.001>
- [23] Vargiu, C., Belliardo, S., Cravanzola, C., *et al.* (2000) Oxygen Regulation of Rat Hepatocyte iNOS Gene Expression. *Journal of Hepatology*, **32**, 567-573. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80217-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80217-2)
- [24] 金丽明. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤及缺血预处理对缺血肝脏损伤保护和再生作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文

论文]. 杭州: 浙江大学, 2010.

- [25] Björnsson, B., Winbladh, A., Bojmar, L., *et al.* (2014) Conventional, But Not Remote Ischemic Preconditioning, Reduces iNOS Transcription in Liver Ischemia/Reperfusion. *World Journal Gastroenterology*, **20**, 9506-9512. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9506>
- [26] Xue, Q., Yuan, Z., Chen, Z., *et al.* (2012) Protective Role of Nitric Oxide Induced by Ischemic Preconditioning on Cold Ischemic-Reperfusion Injury of Rat Liver Graft. *Transplantation Proceedings*, **44**, 948-951. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.040>
- [27] Datta, G., Luong, T.V., Fuller, B.J., *et al.* (2014) Endothelial nitric Oxide Synthase and Heme Oxygenase-1 Act Independently in Liver Ischemic Preconditioning. *Journal of Surgical Research*, **186**, 417-428. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.08.019>
- [28] Abu-Amara, M., Yang, S.Y., Quaglia, A., *et al.* (2012) The Hepatic Soluble Guanylyl Cyclase-Cyclic Guanosine Monophosphate Pathway Mediates the Protection of Remote Ischemic Preconditioning on the Microcirculation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation*, **93**, 880-886. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31824cd59d>
- [29] Tabka, D., Bejaoui, M., Javellaud, J., *et al.* (2015) Effects of Institut Georges Lopez-1 and Celsior Preservation Solutions on Liver Graft Injury. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 4159-4168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4159>
- [30] Guo, Y., Yang, T., Lu, J., *et al.* (2011) Rb1 Postconditioning Attenuates Liver Warm Ischemia-Reperfusion Injury through ROS-NO-HIF Pathway. *Life Sciences*, **88**, 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.022>
- [31] Lin, J., Zeng, Z. and Center, O.T. (2010) Advances in Research on the Protective Mechanisms of Ischemic Preconditioning against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *World Chinese Journal of Digestology*, **18**, 1799-1803.
- [32] Murata, I., Nozaki, R., Ooi, K., *et al.* (2012) Nitrite Reduces Ischemia/Reperfusion-Induced Muscle Damage and Improves Survival Rates in Rat Crush Injury Model. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **72**, 1548-1554. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31824a76b5>
- [33] Pluta, R.M. (2013) Prolonged Intravenous Infusion of Sodium Nitrite Delivers Nitric Oxide (NO) in Humans. *Acta Neurochirurgica Supplement*, **115**, 49-51. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_11
- [34] Yang, L.Q., Tao, K.M., Liu, Y.T., *et al.* (2011) Remifentanyl Preconditioning Reduces Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats via Inducible Nitric Oxide Synthase Expression. *Anesthesiology*, **114**, 1036-1047. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182104956>
- [35] Wang, Y., Wong, G.T., Man, K., *et al.* (2012) Pretreatment with Intrathecal or Intravenous Morphine Attenuates Hepatic Ischaemia-Reperfusion Injury in Normal and Cirrhotic Rat Liver. *British Journal of Anaesthesia*, **109**, 529-539. <https://doi.org/10.1093/bja/aes209>
- [36] Zhou, J. and Chen, Y. (2011) Effect of Electroacupuncture Preconditioning on Nitric Oxide, Nitric Oxide Synthase and Oxyradical during Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, **31**, 149-152.
- [37] Lin, J.G. and Chen, Y.H. (2011) The Mechanistic Studies of Acupuncture and Moxibustion in Taiwan. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **17**, 177-186. <https://doi.org/10.1007/s11655-011-0664-8>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org