

李昕,王芷宁,付璐,等. 缺血-再灌注氧化损伤机制及其对不同器官功能的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 149-154.

Li X, Wang ZN, Fu L, et al. Oxidative injury mechanism of ischemia-reperfusion and its effect on various organ functions [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 149-154.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.021

缺血-再灌注氧化损伤机制及其对不同器官功能的影响

李 昕¹, 王芷宁¹, 付 璐¹, 张林波^{1,2}, 肖盛元^{3,4*}, 张文慧^{1*}

(1. 吉林农业大学生命科学学院, 长春 130118; 2. 吉林农业大学食药用菌教育部工程研究中心, 长春 130118; 3. 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 4. 人参新品种选育与开发国家地方联合工程技术研究中心, 长春 130118)

【摘要】 缺血是由于机体组织器官梗死或者血液供应障碍等原因造成的一种局限性缺血性坏死或软化, 常发生在肝、肾、脑等器官。在恢复血流供应的初期, 往往会引起“缺血-再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)”。氧化应激是诱发缺血-再灌注损伤的重要原因之一, 相关研究证实缺血-再灌注氧化损伤会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 而 ROS 可相应引起器官损伤及功能障碍。本综述主要从氧化应激角度对近年来有关缺血-再灌注氧化损伤的研究进展进行总结, 分析这种损伤对各组织器官的影响, 旨在进一步揭示缺血-再灌注氧化损伤机制, 为相应疾病的预防和治疗提供思路。

【关键词】 缺血再灌注; 氧化损伤; 活性氧; 器官

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0149-06

Oxidative injury mechanism of ischemia-reperfusion and its effect on various organ functions

LI Xin¹, WANG Zhining¹, FU Lu¹, ZHANG Linbo^{1,2}, XIAO Shengyuan^{3,4*}, ZHANG Wenhui^{1*}

(1. College of Life Sciences, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China. 2. Engineering Research Center of Edible and Medicinal Fungi, Ministry of Education, Jilin Agricultural University, Changchun 130118. 3. College of Chinese Materia Medica, Jilin Agricultural University, Changchun 130118. 4. National and Local Joint Engineering Research Center of Remote Breeding and Development of Ginseng New Varieties, Changchun 130118)

【Abstract】 Ischemia is a kind of localized ischemic necrosis or softening caused by infarction of tissues and organs or blood supply disturbance, which often occurs in the liver, kidney, brain, and other organs. In the early stage of restoring blood supply, it often causes ischemia-reperfusion injury. Oxidative stress is a major causes of ischemia-reperfusion injury. Studies have confirmed that ischemia-reperfusion leads to the production of reactive oxygen species, which causes organ injury and dysfunction. This review summarizes the research progress of ischemia-reperfusion oxidative injury in recent years from the perspective of oxidative stress and analyzes the effect of this injury on various tissues and organs. It aims to further reveal the mechanism of oxidative injury caused by ischemia-reperfusion and provide ideas for the prevention and treatment of related diseases.

【Keywords】 ischemia reperfusion; oxidative damage; reactive oxygen species; organ

【基金项目】 吉林省科技发展计划重点研发项目(20210202084NC)。

【作者简介】 李昕(1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 生物与医药研究。E-mail: 1109007142@qq.com

【通信作者】 肖盛元(1970—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 生物与医药研究。E-mail: bmit615@sina.com

张文慧(1977—)女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 生物与医药研究。E-mail: wenhui_changchun@163.com

* 共同通信作者

目前,相关研究已经证实缺血-再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)发生的机制主要与活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生、细胞内 Ca^{2+} 超载、白细胞损伤、中性粒细胞活化、高能磷酸化合物生成障碍等有关。缺血缺氧阶段组织器官出现损伤性病理变化^[1], ATP 合成减少, 分解代谢产物增多, 刺激 ROS 的产生, 而缺氧时机体 ROS 清除能力不足, 活性氧物质在体内会与有机大分子等成分发生反应, 使氧化损伤增强^[2]; 在某些情况下再灌注会加重血液与缺血组织之间的损伤和病理变化^[3], 再灌注复氧阶段大量产生自由基, 由于细胞 Ca^{2+} 超载、白细胞作用、缺乏高能磷酸化合物、无复流等原因^[4]使损伤进一步加重, 而前期产生的 ROS 可直接造成细胞损伤(坏死、膜破坏)或通过诱导炎症反应相关细胞信号通路激活进而造成间接损伤, 导致损伤双相进展^[5]。在 IRI 部位, 氧化作用会导致组织器官功能出现障碍, 由于不同组织器官结构和能量代谢过程不同, 由缺血-再灌注引起的损伤机制也存在一定程度的差别, 因此本综述主要从氧化应激角度对近些年来有关缺血-再灌注氧化损伤的研究进展进行总结, 并分析这种损伤对各组织器官的影响。

1 缺血-再灌注损伤中活性氧产生的几种途径

1.1 线粒体途径

线粒体是许多组织器官中 ROS 产生的主要场所^[6]。缺血缺氧期间, 由于 ATP 含量减少, Ca^{2+} 浓度变化增多, 对线粒体功能造成损伤^[7], 导致呼吸链复活体活性受损, 呼吸链传递电子的效能下降, 不能产生足够电子, 使自由基生成增加; 再灌注提供氧时会产生大量 ROS, 此时呼吸链复合体 I、II、III 均可产生 ROS。

1.2 黄嘌呤氧化酶途径

正常情况下次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)作用下代谢生成黄嘌呤^[8], 黄嘌呤在 XO 作用下生成尿酸, 尿酸经过肾排出, 同时该过程释放大量电子, 生成大量自由基。组织或者器官在缺氧情况下, ATP 产生不足, ATP 代谢又会生成大量次黄嘌呤, ATP 减少会导致生物膜 ATP 依赖钙泵功能障碍, 从而引起细胞内 Ca^{2+} 增多, 细胞内高浓度的 Ca^{2+} 会促使黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)的构象变为 XO; 再灌注后, O_2 恢复供应, 次黄嘌呤在 XO 的作用下代谢产生大量自由基和 O_2 , 二者共同作用形成超氧自由基和过氧化氢, 后者在金属离子参与下生成更活跃的羟基自

由基($\cdot\text{OH}$), 从而使组织内的 $\cdot\text{OH}$ 、过氧化氢(H_2O_2)、超氧自由基($\text{O}_2\cdot^-$)、单态氧(O^-)等 ROS 大量增加。

1.3 中性粒细胞途径

缺血-再灌注时, XO 途径产生的 ROS 对细胞膜造成损伤, 机体会相应产生大量炎症介质等趋化因子, 吸引中性粒细胞在缺血组织局部聚集并激活^[9], 再灌注期间激活的中性粒细胞耗氧量显著增加, 通过 NADPH/NADH 系统形成过多的氧自由基, 从而导致组织细胞膜损伤^[10]。

1.4 细胞内 Ca^{2+} 超载的双重影响途径

ROS 会损害细胞膜结构, 使细胞膜对 Ca^{2+} 通透性增高, 细胞内的 Ca^{2+} 浓度发生变化, Ca^{2+} 过度蓄积成为 Ca^{2+} 超载。 Ca^{2+} 超载会使线粒体功能受损, 线粒体氧化酶系统被抑制, 氧经单电子还原成氧自由基增多。组织缺血时, ATP 产生减少, 膜泵功能失灵, 使细胞内 Ca^{2+} 、 Na^+ 增多^[11]会影响细胞功能, 甚至造成细胞死亡。缺氧导致细胞中抗氧化酶活性降低, 氧自由基清除减少, 是氧自由基增多的原因之一。大量的 Ca^{2+} 会激活磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)使膜磷脂降解为花生四烯酸(arachidonic acid, AA), 后者在环氧酶的作用下生成前列腺素和白三烯的过程中产生大量的 $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 、 $\text{O}_2\cdot^-$, 说明 Ca^{2+} 超载反过来又会影响自由基的产生。

1.5 儿茶酚胺自身氧化途径

再灌注是一种应激状态, 儿茶酚胺作为一种神经递质, 正常生理条件下其自动氧化速度很慢, 但在应激条件下如缺氧, 交感-肾上腺髓质系统会大量释放和分泌大量儿茶酚胺并伴有酸中毒现象^[12], 儿茶酚胺加速氧化, 增加了氧自由基的含量, 导致 ROS 含量增多, 从而引起细胞损伤。

2 缺血-再灌注氧化损伤对不同器官功能的影响

2.1 对心脏的影响

及时再灌注是治疗缺血性心脏病最有效的策略, 然而再灌注本身会导致致命的心脏损伤。在心肌 IRI 中观察到氧化应激和抗氧化机制之间存在不平衡性, 缺血缺氧会破坏氧磷、ATP 合成和利用, 腺苷、肌酐及碱基(次黄嘌呤等)明显增加^[13]; 再灌注后恢复氧供应, 由于 ROS 和 Ca^{2+} 超载的增加, 线粒体功能不断改变, 再灌注恢复后一段时间内会出现可逆性收缩, 由于氧化应激导致 ROS 爆发性生成, 最终使心肌缺血现象更加严重, 甚至发生严重的心律失常进而导致猝死。

Li 等^[14]对内质网应激参与糖尿病心肌 IRI 的影响进行研究,结果发现糖尿病心肌 IRI 与内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和 ROS 密切相关,并且内质网和活性氧的产生互为因果关系,作为糖尿病患者的病理生理学特征,ROS 生成增加和氧化应激发生可显著降低心肌对 IRI 的耐受性。ERS 破坏内质网中的 Ca^{2+} 稳态,进一步导致线粒体钙超载和 ROS 生成增加,ROS 的积累通过级联放大激活下游 caspase 家族蛋白,从而启动细胞损伤过程。此外,关键 ERS 分子(ATF4 和 CHOP)上调,CHOP 可在 ERS 期间进一步诱导促凋亡蛋白的表达。因此,控制 ERS 和 ROS 对心肌细胞的损伤对于治疗心肌缺血再灌注损伤至关重要。Senthamizhselvan 等^[15]利用大鼠模型探讨氧化应激对心肌损伤的影响机制,结果发现长时间缺血后进行再灌注会加重氧化应激,因此氧化应激可能是心肌损伤的主要原因,而口服地奥司明通过抑制心肌损伤可以为心脏提供保护。与对照组相比,缺血后心室恢复改善,心肌酶渗漏减少,IRI 损伤后 Bcl-2 表达增加,抗氧化防御增强,因此地奥司明可能通过氧化损伤的清除作用从而对再灌注后大鼠心脏功能不全和氧化应激相关的脂质过氧化等方面起到保护作用。

2.2 对肾的影响

肾移植时会立即发生缺血-再灌注损伤导致“早期移植植物功能障碍”,并由此引发慢性移植植物肾病^[16],缺血是急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)最常见的原因,主要表现为术后血清肌酐升高^[17],其中肾组织中的近曲小管对缺血最为敏感^[18],肾血流降低、肾小管堵塞严重时会发生坏死;再灌注会加重其病变,引起缺血性急性肾衰竭。在肾移植术后,IRI 期间 ROS 生成增加,超过了机体的正常能力,导致细胞氧化损伤。此外,ROS 引发的微血管损伤和功能障碍会造成缺氧环境,从而触发肾小管间质细胞的非纤维化反应,最终导致移植失败。

Legrand 等^[19]利用大鼠模型探讨氧化应激对肾损伤的影响机制时发现,在缺血后的肾中,氧化应激增加导致肾不同区域的内皮和上皮细胞中血管舒张和收缩介质失衡,肾小动脉对乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)等血管扩张剂的反应表现为血管舒张功能受损,对内皮素、白三烯 C4 和内皮衍生前列腺素 H2 等血管收缩剂的反应性增强,缺血损伤后内皮细胞和平滑肌细胞都会迅速受损;再灌注后,由于内皮细胞破裂或充血,管周毛细血管的血流可能受损,间质水肿压迫毛细血管,使血管腔变窄,增加血流量,白细胞的激活和聚集通过维持炎症和细

胞毒性反应增强内皮损伤^[20]。Huang 等^[21]通过建立转基因动物模型探讨锡钙蛋白-1(satellite test center 1, STC1)转基因过度表达是否能保护双侧肾 IRI 氧化损伤机制,结果发现,野生型小鼠的这种损伤导致肌酐清除率减半、有严重的管状空泡化和铸型形成、巨噬细胞和 T 细胞浸润增加、血管通透性高、产生更多的超氧化物和过氧化氢,与假手术对照组相比,激活(活性细胞外调节激酶)ERK/激活(活性细胞间激酶)JNK 和活性 P38(p38 激酶)的比率更高,而敲除锡钙蛋白-1(satellite test center 1 Tg, STC1 Tg)基因小鼠的肾 IRI 不会增加超氧化物和过氧化氢,这说明 STC1 抑制自由基是保护肾 IRI 损伤的主要机制。细胞表面受体 CD47 广泛表达于血管细胞和组织中,应激释放的基质细胞蛋白凝血酶反应蛋白-1(thrombospondin 1, TSP1)是 CD47 的配体激活剂^[22],Rogers 等^[22]研究表明肾 IRI 的发展需要完整的 CD47 信号传导。组织缺血模型中,通过阻断 CD47 信号传导调节一氧化氮活性可减少 IRI 引发的氧化损伤,用 CD47 抗体阻断 CD47 信号通路后,可减少氧化应激,减轻肾 IRI 并为肾移植提供肾保护^[23]。肾小管上皮细胞修复缺陷也可以导致肾 IRI,造成急性肾损伤,并促进慢性肾疾病的发生。Rogers 等^[24]研究表明,TSP1-CD47 阻断剂在降低肾 IRI 方面也具有一定作用,利用 CD47 抗体阻断可减轻促炎细胞因子的产生,上调多种自我更新转录因子,从而改善肾功能。

2.3 对脑的影响

中风在临床上发生率较高,严重危害人们的生命安全^[25],有效的中风治疗需要再通闭塞的脑血管,然而,脑部血管恢复血流供应可能造成脑 IRI,进而导致脑损伤,出现脑水肿及脑细胞坏死。脑的耗氧量和 ROS 生成量高,同时含有大量多不饱和脂肪酸,修复机制较少,神经元细胞不可复制^[26],内源性抗氧化剂水平较低^[27],因此脑对 IRI 非常敏感。氧化应激是诱导神经元凋亡的病理因素,缺血期间抗氧化剂水平降低,再灌注后自由基产生增加,脑组织因参与清除自由基的抗氧化剂少、缺乏过氧化氢酶等酶系统等原因使其更易受到活性氧的影响而发生损伤。此外,氧化应激与脑 IRI 中的炎症反应密切相关,过多的氧自由基可刺激炎症因子的表达,诱导产生更多的氧自由基,而这些自由基反过来会增强炎症级联反应,加剧脑损伤。

Wang 等^[28]研究发现,炎症相关分子如细胞膜 toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)和核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB)也参与缺血再灌注诱

导的脑损伤,转录因子 NF- κ B 可移位到细胞核并调节炎症基因的表达,而炎症因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)可刺激 NF- κ B 通路活化,加重炎症反应,从而诱导产生更多的氧自由基,加剧脑损伤。异黄酮 A 是一种植物雌激素,具有神经保护作用,Guo 等^[29]通过大鼠脑 IRI 模型研究了异黄酮 A 对实验性中风大鼠的神经保护作用,结果表明异黄酮 A 可以显著改善脑 IRI 大鼠的神经功能,减少梗死体积和脑水肿。异黄酮 A 治疗可有效抑制脑氧化应激水平,促进核转录因子(nuclear factor erythroid 2, Nrf2)核易位,增加血红素氧合酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)的表达,并抑制缺血脑组织中 NF- κ B 通路的激活。这说明异黄酮 A 主要通过调节氧化应激进而对脑的神经功能起到保护作用。

2.4 对肝的影响

作为机体内最重要的代谢性和解毒性器官^[30],肝移植时常发生 IRI,损伤特征为凝血功能障碍、转氨酶水平升高、肝功能不全等。肝血管内皮细胞、kupffer 细胞、中性粒细胞均可产生氧自由基,缺血 90 min 之内造成的损伤为可逆损伤,表现为肝窦淤血、干细胞肿胀变性^[31]。再灌注开始的数秒内,组织和血液中的 ROS 可增加数倍,ROS 易和蛋白质、核酸等多种细胞成分发生反应造成细胞损伤。早期阶段主要以 ROS 产生、实质功能障碍和促炎细胞因子分泌为特征,而再灌注后期主要以中性粒细胞浸润为特征,会进一步诱导 ROS 生成,破坏肝细胞结构和功能从而加剧肝损伤^[5]。

Bi 等^[32]研究发现肝 IRI 导致 ROS 过量产生,当 ROS 积累超过了机体自己可以清除的范围,就加剧了氧化应激,ROS 依赖的线粒体信号通路在肝细胞凋亡或坏死途径中发挥着关键作用。Zhang 等^[33]建立大鼠肝 IRI 模型,利用一种具有抗氧化、抗炎作用的化合物-环烯醚萜苷桃叶珊瑚甙(aucubin, AU)对氧化应激与肝 IRI 相关性进行了探究,结果发现 AU 可通过降低肝转氨酶活性和肝组织病理学改变降低肝 IRI 的发生,同时也发现 AU 可显著降低肝中丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 ROS 水平、增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平以抑制氧化应激,这说明 AU 可能是通过抗氧化作用降低肝 IRI 的程度进而对肝的代谢、解毒功能起到保护作用。

3 以氧化损伤为靶点的最新缺血再灌注治疗策略

3.1 清除氧自由基

由于氧化应激在 IRI 损伤过程中发挥重要作用,

自由基可能是引起 IRI 的关键因素,因此防止自由基引起的氧化损伤对 IRI 的治疗至关重要。通过抑制对氧化敏感的信号转导途径已成为防治 IRI 的基本策略之一。其中 Nrf2/ARE 途径被认为是降低氧化应激的最重要途径^[34],可以降低 IRI 损伤。

IRI 损伤中的氧化应激可能导致机体出现越来越多的氧化应激指示分子标记物如 MDA 等,同时导致包括(human thioredoxin 1, Trx1)在内的抗氧化剂的耗尽,Trx1 是迄今为止已知的最为重要的一种细胞抗氧化剂,在心肌细胞防御 ROS 损伤中起着关键作用。Wu 等^[35]通过构建离体大鼠心脏 IRI 诱导的心肌损伤和 H9c2 心肌细胞 OGD/R 诱导的损伤模型,结果发现右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)预处理能够通过激活 Trx1/Akt 通路显著降低氧化应激和心肌细胞凋亡,从而证明 Dex 可以通过 Trx1 依赖的 Akt 途径保护心脏免受 IRI 损伤。

丹酚酸 B(salvianolic acid B, Sal B)具有清除自由基活性的作用,其抗氧化能力与其对氧化应激引起的细胞损伤的保护作用一致。Qiao 等^[36]利用 Sal B 预处理建立大鼠模型探讨氧化应激对心脏损伤的影响机制,结果发现 Sal B 可以改善心脏收缩力、减轻过度收缩、降低舒张压,这被认为是氧气增加的主要原因,通过检测氧化指标发现,IRI 治疗后大鼠的抗氧化系统发生了改变,这些酶共同作用以消除 ROS,生理浓度的微小偏差可能会对细胞脂质、蛋白质和 DNA 的抗氧化损伤产生显著影响,Sal B 治疗可消除 IRI 产生的自由基,这可能是由于 Sal B 的抗氧化性能,减少氧化应激发生,从而减少细胞死亡,对心肌 IRI 氧化损伤起到保护作用。

近年来,有部分研究者采用抗氧化剂如维生素 E 等用于 ROS 诱导氧化损伤的预防和治疗。Sun 等^[37]研究发现,长期高脂饮食(high fat feed, HFD)喂养可诱导小鼠肾损伤,而 ROS 清除剂可改善高糖(high sugar, HG)、棕榈酸(palmitic acid, PA)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)对肾小管细胞(renal tubular cells, HK-2)和系膜细胞的作用。也有研究发现,单参、甘露醇、银杏内酯等物质具有很强的抗氧化能力,可以有效清除氧自由基,对组织器官 IRI 损伤均有很好的保护作用。

3.2 缺血预处理和缺血后处理

组织器官经反复短暂缺血后,会明显增强抵抗较长时间 IRI 的现象称为缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC),短暂缺血预处理可保护器官免受长期 IRI,提高器官再生能力^[38]。氧化功能受损和缺血损伤耐受性差有关,局部缺血预适应

(ischemic preconditioning, LIPC)通过调节内源性氧化剂/抗氧化系统的失衡来保护肝窦内皮细胞和肝细胞,可以减少手术中失血,降低氧化反应和过氧化物产生等,IPC 的效果针对脑、小肠、肝等组织的治疗效果明显,但由于缺血事件的不可预知性,使其应用受到一定限制。

全面恢复再灌注前短暂多次预再灌或停灌处理的现象称为缺血后处理(ischemic posttreatment, I-Post),I-Post 能够缩小心肌梗死的范围,降低心率失常的发生率^[39],一般认为 I-Post 可减少 ROS 在再灌注过程中自由基的爆发性生成,促进内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,并可保护多次循环复灌、复停后的线粒体超微结构^[40],减少中性粒细胞与内皮细胞相互作用^[41],此外 I-Post 还可以活化再灌注损伤补救激酶(the reperfusion injury salvage kinase, RISK),这些激酶被激活后可抑制细胞的凋亡,诱导 eNOS 等产生从而起到缺血再灌注氧化损伤保护作用。

4 小结与展望

由于各组织器官的结构、功能、代谢特点不同,ROS 产生的途径和机制也不尽相同。针对 IRI 过程中的各种复杂的病理生理变化,现有通过抑制 IRI 过程中氧化损伤介导的不同组织器官损伤的治疗方法还非常有限。目前针对 IRI,临床主要以对症支持治疗为主,主要是直接应用具有抗炎抗氧化性的药物,但迄今为止临床疗效还不令人十分满意。近年来,中草药已成为研究热点,诸多研究发现中药中含有的青蒿琥酯、灵芝多糖、茶多酚、人参皂苷等成分具有抗氧化、抗炎、抗衰老、抗肿瘤、抗凋亡和护肝等广谱药理活性作用^[42],有效控制和预防缺血-再灌注中氧化应激的发生具有一定的潜力和研究价值。此外,根据缺血-再灌注氧化应激发生的不同机制对药物进行筛选也是一种选择,如有研究发现非诺贝特作为一类降血脂药物具有较强的抗氧化应激作用,可有效减轻大脑、心脏、肾的 IRI 损伤^[43]。因此开展以氧化损伤为靶点的缺血再灌注治疗策略和相应药物研发对于临床 IRI 治疗具有十分重要的意义和广阔的应用前景。

参考文献:

[1] Sherif IO, Alshaalan AA, Al-Shaalan NH. Renoprotective effect of vildagliptin following hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 208-215.
[2] Lartigue A, Burlat B, Coutard B, et al. The megavirus chilensis

Cu, Zn-superoxide dismutase; the first viral structure of a typical cellular copper chaperone-independent hyperstable dimeric enzyme [J]. J Virol, 2015, 89(1): 824-832.
[3] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2012, 298(12): 229-317.
[4] Hu SY, Zhu PJ, Zhou H, et al. Melatonin-induced protective effects on cardiomyocytes against reperfusion injury partly through modulation of IP3R and SERCA2a via activation of ERK1 [J]. Arq Bras Cardiol, 2018, 110(1): 44-51.
[5] Zabala V, Boylan JM, Thevenot P, et al. Transcriptional changes during hepatic ischemia-reperfusion in the rat [J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0227038.
[6] 李欢,熊静,杨树龙,等. 线粒体通路、氧化应激在肝脏缺血再灌注损伤细胞凋亡中作用机制的研究进展 [J]. 山东医药杂志, 2018, 58(40): 99-102.
[7] Zhou H, Du W, Li Y, et al. Effects of melatonin on fatty liver disease: The role of NR4A1/DNA-PKcs/p53 pathway, mitochondrial fission, and mitophagy [J]. J Pineal Res, 2018, 64(1): e12450.
[8] Li H, Yan ZY, Zhu J, et al. Neuroprotective effects of resveratrol on ischemic injury mediated by improving brain energy metabolism and alleviating oxidative stress in rats [J]. Neuropharmacology, 2011, 60(2-3): 252-258.
[9] Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, et al. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. Nat Med, 2018, 24(1): 73-83.
[10] 李勇军,贾菊芳,敖明章,等. 甲基莲心碱对整体大鼠缺血再灌注损伤心肌及单相动作电位的影响 [J]. 同济医科大学学报, 1993, 22(3): 215-215.
[11] 韦武亭. α -硫辛酸通过线粒体途径在大鼠创伤性脑损伤中抑制神经细胞凋亡的作用研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
[12] 王忠. 丙泊酚对离体大鼠工作心脏心肌缺血再灌注损伤后儿茶酚胺释放的抑制作用 [D]. 上海: 第二军医大学, 2002.
[13] Bagur R, Tanguy S, Foriel S, et al. The impact of cardiac ischemia/reperfusion on the mitochondria-cytoskeleton interactions [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(6): 1159-1171.
[14] Li WY, Li W, Leng Y, et al. Ferroptosis is involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress [J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(2): 210-225.
[15] Senthamizhselvan O, Manivannan J, Silambarasan T, et al. Diosmin pretreatment improves cardiac function and suppresses oxidative stress in rat heart after ischemia/reperfusion [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 736(4): 131-137.
[16] Chan GC, Chow KM. Should we use kidneys from donors with acute kidney injury for renal transplantation? [J]. Nephrology, 2020, 25(2): 105-115.
[17] Xu J, Ma L, Fu P. Eriocitrin attenuates ischemia reperfusion-induced oxidative stress and inflammation in rats with acute kidney injury by regulating the dual-specificity phosphatase 14 (DUSP14)-mediated Nrf2 and nuclear factor- κ B (NF- κ B)

- pathways [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 337–350.
- [18] Zhang YF, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3): 524–535.
- [19] Legrand M, Mik EG, Johannes T, et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney [J]. *Mol Med*, 2008, 14(7–8): 502–516.
- [20] Zhao HL, Alam A, Soo AP, et al. Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival: mechanism and beyond [J]. *Ebiomedicine*, 2018, 28(1): 31–42.
- [21] Huang LP, Belousova T, Chen MY, et al. Overexpression of stanniocalcin-1 inhibits reactive oxygen species and renal ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 867–877.
- [22] Rogers NM, Yao MY, Novelli EM, et al. Activated CD47 regulates multiple vascular and stress responses: implications for acute kidney injury and its management [J]. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2012, 303(8): F1117–F1125.
- [23] Wang XC, Xu M, Jia JL, et al. CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in donation after cardiac death rat kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 843–854.
- [24] Rogers NM, Zhang ZJ, Wang JJ, et al. CD47 regulates renal tubular epithelial cell self-renewal and proliferation following renal ischemia reperfusion [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2): e334–347.
- [25] Kang YC, Sun YP, Li TT, et al. Garcinol protects against cerebral ischemia-reperfusion injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 54(10): 101672.
- [26] 齐磊, 欧阳欣, 于明帅, 等. 丙泊酚对大鼠局灶性脑缺血再灌注模型神经功能改善及 PKA-CREB 通路的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(2): 30–36.
- [27] Shalavadi MH, Chandrashekar VM, Muchchandi IS. Neuroprotective effect of convolvulus pluricaulis choisy in oxidative stress model of cerebral ischemia reperfusion injury and assessment of MAP2 in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249(1): e112393.
- [28] Wang X, An F, Wang S, et al. Orientin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model through the AQP-4 and TLR4/NF- κ B/TNF- α signaling pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10): 2199–2214.
- [29] Guo MM, Lu HL, Qin J, et al. Biochanin A provides neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by Nrf2-Mediated inhibition of oxidative stress and inflammation signaling pathway in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 26(25): 8975–8983.
- [30] Inoue Y, Ai S, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Inflamm Regen*, 2015, 35(2): 061–068.
- [31] Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: what is it, when does it occur, and why does it matter? [J]. *Practical Diabetes Int*, 2011, 24(6): 310–316.
- [32] Bi JB, Zhang J, Ren YF, et al. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2019, 20(10): 296–306.
- [33] Zhang SL, Feng ZJ, Gao WD, et al. Aucubin attenuates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting the HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling pathway, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: e544124.
- [34] Shirley R, Ord EN, Work LM. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke [J]. *Antioxidants*, 2014, 3(3): 472–501.
- [35] Wu ZL, Davis JR J, Zhu Y. Dexmedetomidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by ameliorating oxidative stress and cell apoptosis through the Trx1-dependent akt pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 11(8): 1–12.
- [36] Qiao Z, Xu Y. Myocardium protective function of salvianolic acid B in ischemia reperfusion rats [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 13(4): 157–161.
- [37] Sun Y, Ge X, Li X, et al. High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 901–914.
- [38] Pantazi E, Zaouali MA, Bejaoui M, et al. Silent information regulator 1 protects the liver against ischemia-reperfusion injury: implications in steatotic liver ischemic preconditioning [J]. *Transpl Int*, 2014, 27(5): 493–503.
- [39] Tejima K, Arai M, Ikeda H, et al. Ischemic preconditioning protects hepatocytes via reactive oxygen species derived from Kupffer cells in rats [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1488–1496.
- [40] Sun K, Liu ZS, Sun Q. Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic postconditioning [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(13): 1934–1938.
- [41] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579–H588.
- [42] Zhu D, Wu L, Li CR, et al. Ginsenoside rg1 protects rat cardiomyocyte from hypoxia/reoxygenation oxidative injury via antioxidant and intracellular calcium homeostasis [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(1): 117–124.
- [43] Zhang J, Cheng P, Dai WQ, et al. Fenofibrate ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: involvements of apoptosis, autophagy, and PPAR- α activation [J]. *Ppar Res*, 2021, 2021: 1–16.

[收稿日期]2021-11-12