

Research on the Mechanism of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury

Dong Niu Xidong Wang*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

The injury of organs caused by ischemia-reperfusion is closely related to clinical factors and environmental factors, many conditions in clinical treatment can cause ischemia-reperfusion injury, such as organ transplantation, heart bypass surgery, myocardial infarction and so on. Ischemia-reperfusion injury is mainly due to the production of acute reactive oxygen species in the process of reperfusion, which causes direct damage to the body, and then causes a series of inflammation, apoptosis and even organ failure symptoms. Dry ischemia-reperfusion injury is a common condition in liver surgery, especially in liver resection and liver transplantation, which belongs to postoperative abnormal liver function. Liver ischemia-reperfusion injury is divided into cold ischemia-reperfusion and warm ischemia-reperfusion, cold ischemia-reperfusion means that the liver is cryopreserved outside the body and the blood flow is reperused to the liver after transplantation, the organ ischemia-reperfusion injury in the body is warm ischemia-reperfusion injury.

Keywords

hepatic ischemia-reperfusion; injury mechanism; research methods

肝脏热缺血再灌注损伤机制研究

牛栋 王焱冬*

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

摘要

缺血再灌注会引发的机体脏器损伤, 与临床因素、环境因素等都有密切联系, 临床治疗中很多状况都会引发缺血再灌注损伤, 如器官移植、心脏搭桥术、心肌梗死等。缺血再灌注损伤主要是因为灌注的过程中产生了急性活性氧, 给机体造成直接的损伤, 然后引发一系列的炎症、细胞凋亡甚至器官衰竭症状。干缺血再灌注损伤是肝脏外科常见的情况, 如实施肝切除术、肝脏移植等手术中最为常见, 属于术后肝功能异常情况。肝脏缺血再灌注损伤分为冷缺血再灌注和热缺血再灌注, 冷缺血再灌注表示肝脏在机体外冷藏保存和移植后血流再灌注到肝脏是引发的损伤, 机体内的脏器缺血再灌注损伤均为热缺血再灌注损伤。

关键词

肝脏热缺血再灌注; 损伤机制; 研究方法

1 引言

肝脏热缺血再灌注损伤的生理和病理机制不够明确, 根据多年临床经验可知, 肝脏热缺血再灌注损伤与无氧代谢、代谢性酸中毒、钙离子超载、氧化应激反应、线粒体结构功能损伤、中性粒细胞激活、细胞凋亡等因素密切相关。干窦内皮细胞的损害会引发微循环障碍, 从而会加重肝脏局部的缺血, 在细胞应激反应中, 血红素氧化酶具有保护细胞、抗氧化、促进微循环的效果。因此, 像热休克蛋白、一氧化氮等保护物质已获得极高的重视。

2 肝脏热缺血再灌注损伤的发病机制分析

2.1 无氧代谢与代谢酸中毒

肝脏组织缺血后主要就是进行无氧代谢, 糖无氧酵解会产生丙酮酸, 在缺氧的情况下丙酮酸氧化脱羧和三羧酸循环受到严重的抑制, 丙酮酸则被还原成为大量的乳酸, 从而导致 ATP 分泌量下降、PH 降低和代谢性酸中毒情况的发生。氢离子的提高导致钠离子与氢离子的交换率提高, Na-K-ATP 泵活性明显降低, 细胞中的钠离子浓度会提升, 因此细胞则会发生水肿或死亡^[1]。患者机体出现酸中毒时, 蛋白水解酶与磷脂酶活性会明显降低, 从而避免细胞受到损伤, 但

是缺血再灌注后 PH 值会明显提高, 以来 PH 的酶活性也会提高, 从而引发细胞的大量凋亡、坏死。

2.2 钙离子超载

由于多种因素引发的细胞内钙含量增多引发的细胞结构发生损伤、功能代谢障碍情况则称为钙离子超载, 钙离子超载属于细胞损伤的关键机制。钙离子在细胞中的分布具有区域化特点, 细胞外液游离的钙离子浓度明显高于细胞内的钙离子浓度, 细胞中的钙离子有 90% 以上会存储在细胞内钙库中, 也就是内质网和线粒体中, 细胞中的钙离子浓度非常低^[2]。当钙离子进入到细胞质中, 可以通过细胞质膜、钙库膜的钙泵返回到细胞外和细胞内钙库中, 保证细胞质保持低钙状态。组织细胞在缺血、缺氧的情况下, 细胞中的 ATP 水平下降, $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性会明显降低, 细胞中的钠离子浓度提高从而会导致细胞发生水肿, 提高细胞膜的通透性, 细胞外的钙离子向细胞中转移, 细胞中的钠离子浓度提高会提高钠钙的逆向转换, 导致细胞中的钙离子明显提升。缺血和缺氧还会直接破坏线粒体的结构和功能, 导致内质网中释放大量的钙离子^[3]。钙离子超载引发肝脏热缺血再灌注损伤的机制包括以下几点。

第一, 钙超载可以让氧化磷酸化解偶联, 能量代谢则会发生障碍。

第二, 钙超载激活磷脂酶会破坏磷脂双分子层结构, 水解细胞膜, 激活蛋白酶从而对细胞骨架和细胞膜连接造成损害。

第三, 激活黄嘌呤氧化系统从而产生大量活化酶, 生成了大量的氧自由基, 激活库普弗细胞产生氧自由基。

关于钙超载的大量实验研究, 证明了钙通道阻滞剂对肝脏热缺血再灌注损伤有极高的保护效果, 按照 MUchida 的研究, 维拉帕米在缺血前给药治疗, 能促进血管舒张从而提高肝循环、抑制血小板聚集的效果, 动物的存活率非常高, 这与维拉帕米能减少氧需求量有直接关系。根据 Abdel-Mtotaal-Fouda 等人员研究, 氨氯地平与西尼地平两种药物都对保护肝脏热缺血再灌注损伤有积极效果, 西尼地平的保护效果优于氨氯地平, 但是持续的时间比较短^[4]。

2.3 氧化应激反应

氧化应激反应主要表示患者机体中的氧化与抗氧化发生失衡的情况, 主要倾向于氧化。氧化应激反应是引发肝脏热缺血再灌注损伤的关键因素之一。在缺血的过程中, 黄嘌呤

氧化酶系统、巨噬细胞系统、线粒体呼吸链等都在肝脏缺血再灌注后产生大量的活性氧自由基。血流恢复到缺血组织的时候, 黄嘌呤氧化酶与氧气结合, 将氧气作为最终的电子受体, 引发次黄嘌呤转变为黄嘌呤和尿酸^[5]。黄嘌呤和尿酸在形成的过程中, 会释放出超氧化物和过氧化氢, 引发氧化应激反应的发生。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸会产生过量的 ROS 从而诱发肝脏热缺血再灌注损伤的出现, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的非吞噬细胞氧化酶家族是 ROS 的主要来源, 具有抑制 NOX 活性, 改善氧化应激反应的效果, 从而可有效预防肝脏缺血再灌注损伤的发生。氧化应激反应引发肝脏缺血再灌注损伤的发病机制包括以下几点。

第一, ROS 能通过细胞成分和细胞膜的氧化造成细胞膜流动性和通透性的改变。直接氧化肝实质中的核 DNA 双链结构会引发 DNA 的损伤和转变。导致肝细胞坏死从而导致肝脏功能出现损害^[6]。

第二, ROS 介导脂质过氧化, 产生大量的高毒性脂质对细胞造成直接损害。

第三, ROS 通过提供血小板、嗜中性粒细胞对肝窦内皮细胞表面的粘附从而对其造成直接影响, 破坏了肝脏的微循环。

2.4 线粒体损伤

肝脏缺血再灌注损伤与线粒体通透性转变空开口引发的线粒体功能障碍有密切关系。线粒体内膜的渗透性屏障会受到损害, 线粒体去极化、解偶联会引发 ATP 的消耗和坏死细胞的死亡。根据 Cai LinLin 的研究, 天然抗氧化剂红景天苷通过激活 GSK-3 β /Nrf2 依赖的抗氧化反应能有效改善肝脏细胞的凋亡。根据夏乐强的研究, 丙泊酚能有效保护线粒体呼吸链减少 ATP 的消耗^[7]。

2.5 细胞凋亡

凋亡是人活体中局部组织的当爱细胞程序性死亡的过程, 受体外因素的影响细胞中的预存死亡程序导致的细胞主动性死亡方式。细胞凋亡包括信号传递、中央调控以及细胞改变三种类型。肝脏缺血再灌注损伤过程中 MPTP 开放, Bcl-2 家族的蛋白是调节 MPTP 的关键因素, 线粒体膜功能障碍激活了凋亡级联反应。

3 结论

肝脏缺血再灌注损伤设计的病理生理机制非常复杂, 深

人研究并掌握这些机制对治疗肝脏缺血再灌注损伤有重要意义,目前常用的治疗方法包括纠正缺氧、纠正酸中毒、抑制钙离子超载、抗氧化、抗炎症、保护线粒体功能等综合手段,未来会有更多的机制被发掘和研究,也会有更多的防治手段应用在临床,提高患者的治疗效果。

参考文献

- [1] 金涛,胡宇,刘超.缺血预适应对肝脏热缺血再灌注损伤保护作用的机制研究[J].天津医药,2016(10):1233-1237.
- [2] 龚建华,袁观斗,何松青.肝脏缺血再灌注损伤机制研究进展[J].中华实验外科杂志,2018(01):179-181.
- [3] 彭沙沙,夏丰,王进,等.三氯化钇抑制Kupffer细胞活化减轻小鼠肝脏部分热缺血再灌注损伤[J].中华实验外科杂志,2019(10):1770-1773.
- [4] 李文川,浦润.肝细胞热缺血及再灌注损伤的机制研究现状[J].广西医学,2016(02):233-236.
- [5] 王猛,陈良,屠政斌,等.远端缺血预处理对老龄大鼠肝脏热缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国医师杂志,2018(07):1010-1012+1016.
- [6] 李文川,高良奎,李浩航,等.左卡尼汀通过激活Nrf2/HO-1途径减轻大鼠肝脏热缺血再灌注损伤[J].中华肝胆外科杂志,2017(02):121-125.
- [7] 施敏敏,朱沂,张博森,等.氯喹在小鼠肝脏热缺血-再灌注损伤中的保护作用[J].外科理论与实践,2015(03):206-210.