

· 论 著 ·

术前应用去甲斑蝥素诱导自噬减轻肝切除患者术后肝功能损伤

王云¹, 熊轩轩², 田庆中¹, 张前进¹, 李相成³, 牛广才¹, 郭浩¹

1. 东南大学附属徐州医院肿瘤外科, 江苏 徐州 221009; 2. 东南大学附属徐州医院消化内科, 江苏 徐州 221009;
3. 南京医科大学第一附属医院肝脏外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨肝切除患者术前应用去甲斑蝥素对机体自噬水平的影响及对肝切除患者术后肝功能损伤改善的作用。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月需行肝切除术的肝细胞肝癌患者共 60 例,按随机数字表法分为对照组、实验组 1、实验组 2,各 20 例。对照组仅行常规肝切除术;实验组患者术前给予注射用去甲斑蝥酸钠静脉滴注(每日 20 mg,连续 1 周为实验组 1,隔日 20 mg,连续 1 周为实验组 2)。术后监测患者肝功能水平;行 Western blotting 检测患者肝脏组织自噬蛋白-微管相关蛋白轻链 3(LC3)-I、LC3-II 及凋亡相关分子(Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9)蛋白表达的变化;比较患者平均住院时间。**结果** (1)肝功能:术后对照组患者肝功能损害严重。实验组患者的肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)]水平较对照组患者术后水平降低(P 均 <0.05),且实验组 2 低于实验组 1(P 均 <0.05)。(2)三组患者肝脏标本中 LC3-I 及 LC3-II 蛋白均有一定程度的表达,对照组患者肝组织中 LC3-I 及 LC3-II 蛋白少量表达,且对照组二者相对表达量明显少于实验组 1、2(P 均 <0.05);而实验组 1、2 间比较,二者相对表达量相近(P 均 >0.05)。(3)三组中 Caspase-8 蛋白相对表达量无明显差异($P>0.05$);Caspase-3 及 Caspase-9 蛋白在对照组相对表达水平明显低于实验组 1、2(P 均 <0.05);且在实验组 2 明显低于实验组 1(P 均 <0.05)。(4)平均住院日:实验组 1、2 和对照组的平均住院日分别为(15.3±2.7)d、(14.1±1.7)d 和(19.5±3.8)d,实验组 1 和 2 分别短于对照组(P 均 <0.05),两实验组间无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 术前应用去甲斑蝥素可以诱导机体自噬蛋白的表达,在一定程度上可以减轻肝切除患者术后肝缺血再灌注的损伤及肝细胞凋亡,且术前间隔使用注射用去甲斑蝥酸钠对肝功能损伤缓解的效果更加明显,拟可为临床减轻肝切除术后患者肝功能损伤提供新思路。

关键词: 去甲斑蝥素;肝癌;肝切除术;自噬;微管相关蛋白轻链 3;凋亡蛋白;肝脏缺血再灌注损伤

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1315-05

Effect of preoperative application of norcantharidin on reducing postoperative liver damage of hepatectomy patients via inducing autophagy

WANG Yun*, XIONG Xuan-xuan, TIAN Qing-zhong, ZHANG Qian-jin, LI Xiang-cheng, NIU Guang-cai, GUO Hao

* Department of Tumor Surgery, Xuzhou Hospital Affiliated to Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Corresponding author: GUO Hao, E-mail: 18952170908@189.cn

Abstract: Objective To investigate the effect of preoperative application of norcantharidin on organism autophagy level and improvement of postoperative liver damage in hepatectomy patients. **Methods** Sixty patients with hepatocellular carcinoma underwent hepatectomy from January 2017 to January 2018 were selected. The patients were divided into control group ($n=20$) and experimental group ($n=40$) which was re-divided into experimental group 1 and experimental group 2 ($n=20$ each). The patients in control group underwent routine hepatectomy only, and the patients in experimental group were administered by disodium norcantharidate preoperative infusion (experimental group 1: continuous infusion for one week; experimental group 2: one day interval for one week consecutively). Postoperative liver function levels of patients were monitored. Western blot was used to detect the expressions of autophagy protein-microtubule associated protein light

chain 3(LC3)- I、LC3- II and apoptosis related molecules Caspase-3, Caspase-8 and Caspase-9 proteins in liver tissues. The average length of stay was compared. **Results** (1) The postoperative liver damage in control group was the most serious among three groups. The levels of liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB)] in experimental group decreased significantly compared with control group (all $P < 0.05$), and the levels of liver function in experimental group 2 were significantly lower than those in experimental group 1 (all $P < 0.05$). (2) The relative expression levels of LC3- I and LC3- II in liver tissues in both experimental group 1 and experimental group 2 were significantly higher than that in control group (all $P < 0.05$), while it was similar between experimental group 1 and experimental group 2 (all $P > 0.05$). (3) There was no significant difference in the relative expression level of Caspase-8 among three groups ($P > 0.05$). The relative expression levels of Caspase-3 and Caspase-9 in liver tissues in both experimental group 1 and experimental group 2 were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$), and they in experimental group 2 were significantly lower than those in experimental group 1 (all $P < 0.05$). (4) The average lengths of stay in both experimental group 1 and experimental group 2 were significantly shorter than that in control group [(15.3 ± 2.7) d vs (19.5 ± 3.8) d; 14.1 ± 1.7) d vs (19.5 ± 3.8) d, all $P < 0.05$], and it was similar between experimental group 1 and experimental group 2 ($P > 0.05$). **Conclusions** Preoperative application of norcantharidin could induce autophagy protein expression and reduce postoperative hepatic ischemia reperfusion injury and hepatocyte apoptosis of patients after hepatectomy to some extent, and the effect of preoperative application of disodium norcantharidate for injection at intervals on liver function improvement is more obvious. This can possibly provide new ideas for reducing liver damage of patients after hepatectomy.

Key words: Norcantharidin; Hepatocellular carcinoma; Hepatectomy; Autophagy; Microtubule associated protein light chain 3; Apoptosis protein; Hepatic ischemia-reperfusion injury

肝恶性肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一,其中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝脏恶性肿瘤,手术治疗仍是肝癌治疗的首选及最有效的方法。随着医学技术的进步,精准肝切除是目前的首选方法,已广泛应用于 HCC 的临床治疗^[1-3]。肝切除过程中,往往需要阻断肝门,由此而造成的肝脏损伤,即为肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)。肝脏的缺血损伤机制主要指在肝脏发生缺血后,肝脏细胞的供氧不足和代谢终产物不能及时排出,无氧糖酵解增加,造成细胞间 pH 值降低和酸中毒,而引起肝细胞损伤^[4],肝功能出现异常,严重者可导致肝功能衰竭,影响患者预后。我们团队之前的基础研究发现,去甲斑蝥素的应用可在一定程度上调节自噬信号的表达,进而促进肝癌细胞的凋亡^[5];团队先前的另一项研究发现,自噬信号的诱导可在一定程度上减轻肝脏的 HIRI^[6]。综合以上因素,我们假设,通过外源性给予机体去甲斑蝥素,以诱导自噬,进而减轻肝切除患者术后的肝损伤。因此本研究通过对需要行肝切除的肝癌患者术前应用注射用去甲斑蝥酸钠(主要有效成分为去甲斑蝥素),并检测患者肝脏组织的自噬蛋白—微管相关蛋白轻链 3(LC3)- I、LC3- II 及凋亡蛋白—线粒体凋亡通路相关蛋白 (Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9) 的表达水平,比较术后患者肝功能的指标,以期为临床 HCC 肝切除患者的肝脏保护提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组 采用前瞻性研究方法,选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月入院诊断为 HCC、需行肝切除手术、自愿参与研究的患者共 60 例,按照随机数字表法将患者分为对照组、实验组 1、实验组 2,各 20 例。对照组中,男 13 例,女 7 例;中位年龄 51.2 岁;文化程度:初中及以下 13 例,高中及以上 7 例;婚姻状况:已婚 18 例,其他(未婚、离异、丧偶)2 例,给予常规行肝切除手术。实验组 1 中,男 12 例,女 8 例;中位年龄 52.6 岁;文化程度:初中及以下 15 例,高中及以上 5 例;婚姻状况:已婚 20 例,其他(未婚、离异、丧偶)0 例;患者行常规肝切除术前 1 周,给予注射用去甲斑蝥酸钠 20 mg(沈阳药大药业;规格:20 mg;国药准字:H20061069)静脉滴注, qd, 连续 1 周。实验组 2 中,男 11 例,女 9 例;中位年龄 51.6 岁;文化程度:初中及以下 14 例,高中及以上 6 例;婚姻状况:已婚 17 例,其他(未婚、离异、丧偶)3 例;患者行常规肝切除术前 1 周,给予注射用去甲斑蝥酸钠 20 mg(沈阳药大药业;规格:20 mg;国药准字:H20061069),静脉滴注, qod, 连续 1 周。本研究经医院伦理委员会批准,实施前均签订知情同意书。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 入选与排除标准 入选标准:(1)临床诊断为肝占位,且 AFP 符合 HCC 表现;(2)单发肝癌,切除肝脏面积 $< 50%$;(3)多发性肿瘤,结节 < 3 个,且局

限在肝脏的一段或一叶。排除标准:有严重合并症、并发症及精神异常者。

1.3 手术方法 所有患者均给予统一标准的肝切除术。(1)电刀将肝镰状韧带切开,将肝圆韧带、冠状韧带、三角韧带切断,并用丝线将肝圆韧带及三角韧带结扎,以游离患者左半肝或右半肝使其充分暴露。(2)分别小心游离肝脏第一肝门及第二肝门。(3)阻断肝门后,依据肝段、肝叶临床解剖学特点,根据预切平面以电刀切开肝表面 0.5 cm 厚组织,然后用血管钳每 0.1 cm 进行钳夹肝实质,显露断面脉管结构,然后根据脉管的管径粗细进行处理,直径 < 2 mm 的管道直接电凝, > 2 mm 的管道应予结扎。对肝进行实质离断。(4)将病肝切除,并对创面进行冲洗,明显出血及胆漏需缝扎处理。(5)检查确认剩余肝组织血运良好,无活动性出血后清点器械、纱布,逐层关腹。

1.4 检测指标 分别于患者术前、术后第 2 天和第 5 天清晨空腹各抽静脉血 2 ml,检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)值,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测。在术中取患者门静脉开放后 2 h 的肝脏组织,液氮保存,用于检测肝组织中自噬蛋白 LC3-I、LC3-II 及凋亡蛋白的表达。观察 3 组患者的平均住院日。

1.5 Western blotting 检测患者肝脏组织 LC3-I、LC3-II 及 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 蛋白表达的变化 部分肝脏标本切至 4 mm × 4 mm 的小块,迅速放入冻存管,置 -80 °C 中保存,用强蛋白裂解液处理组织,后 12 000 转/min 离心,吸取上清,即蛋白,定量后加入配好的胶孔中,电泳后进行转膜,之后封闭 2 h,一抗(LC3-II, Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9; 1/

1 000, Abcam, America) 过夜,后加二抗及曝光。采用电泳图灰度值分析,观察各组肝脏中的蛋白相对表达水平。各组均进行 3 次以上检测。

1.6 统计学分析 应用 SPSS15.0 软件分析处理数据。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个时点多种处理方法间的比较用重复测量多因素方差分析及两两比较的 SNK-*q* 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清生化检测结果 三组患者术后第 2 天肝功能损伤较重,第 5 天逐渐好转。且对照组患者肝功能损害在三个组别中最重,各项数值最高;而在实验组 1 和实验组 2, ALT、AST、LDH、TB 及 DB 数值仍偏高,但较对照组明显下降(P 均 < 0.05)。实验组 2 与实验组 1 相比, LT、AST、LDH、TB 及 DB 数值明显降低(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 LC3-I、LC3-II 蛋白表达 LC3-I 及 LC3-II 蛋白在三组患者肝脏标本中均有一定程度的表达,在对照组中少量表达,且表达量明显低于实验组 1、2(P 均 < 0.05);而实验组 1、2 间比较, LC3-I 及 LC3-II 蛋白表达量相近(P 均 > 0.05)。见图 1。

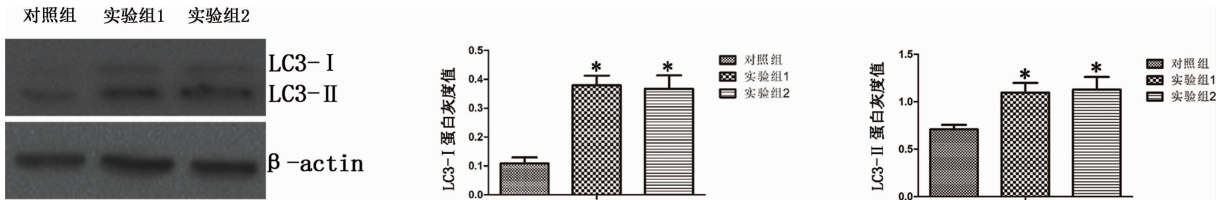
2.3 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 蛋白表达 三组中 Caspase-8 蛋白相对表达量无明显差异($P > 0.05$);Caspase-3 及 Caspase-9 蛋白在对照组相对表达水平明显低于实验组 1、2(P 均 < 0.05),且在实验组 2 明显低于实验组 1(P 均 < 0.05)。见图 2。

2.4 患者的平均住院日 实验组 1、2 和对照组的平均住院日分别为(15.3 ± 2.7) d、(14.1 ± 1.7) d 和(19.5 ± 3.8) d,实验组 1 和 2 分别短于对照组(P 均 < 0.05),两实验组间无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 各组患者血清生化指标 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

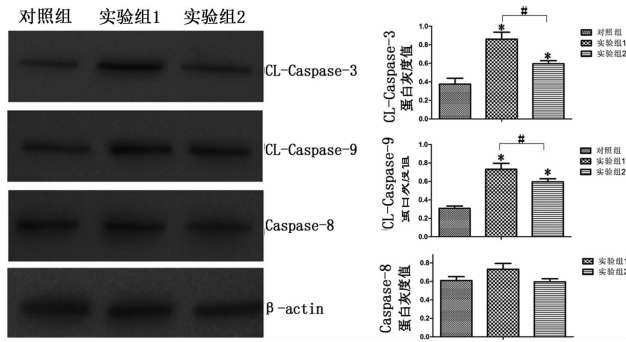
组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	TB (μmol/L)	DB (μmol/L)
对照组					
术前	56 ± 15	68 ± 11	278 ± 45	36 ± 9	18 ± 3
术后第 2 天	463 ± 19	546 ± 30	438 ± 24	76 ± 15	38 ± 11
术后第 5 天	332 ± 43	325 ± 69	355 ± 51	36 ± 15	18 ± 11
实验组 1					
术前	68 ± 13	63 ± 12	248 ± 54	37 ± 7	17 ± 3
术后第 2 天	332 ± 43 *	425 ± 69 *	355 ± 51 *	56 ± 11 *	28 ± 6 *
术后第 5 天	156 ± 35 *	128 ± 71 *	278 ± 45 *	36 ± 15 *	20 ± 6 *
实验组 2					
术前	53 ± 19	76 ± 30	268 ± 44	38 ± 9	28 ± 5
术后第 2 天	162 ± 53 **	205 ± 59 **	215 ± 61 **	46 ± 15 **	22 ± 6 **
术后第 5 天	86 ± 25 **	78 ± 31 **	178 ± 35 **	26 ± 9 **	18 ± 8 **

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与实验组 1 比较, # $P < 0.05$ 。



注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

图1 三组 LC3-I 和 LC3-II 蛋白相对表达水平比较



注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 实验组 2 和 1 比较, # $P < 0.05$ 。

图2 三组 Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 蛋白相对表达水平比较

3 讨论

肝癌是指发生于肝脏的恶性肿瘤,包括原发性肝癌和转移性肝癌两种。按照细胞分型,原发性肝癌又分为肝细胞型肝癌、胆管细胞型肝癌及混合型肝癌,临床上,肝细胞型肝癌占 80% 以上,也就是本文所述的肝癌类型。肝癌治疗,尤其是早期肝癌的治疗还是以手术治疗为有效方法^[7-9]。

HIRI 是指组织或器官在缺血后紧接着得到血液供应,但是这时血液的供应不利于缺血的组织、器官功能的恢复,甚至加重了代谢的障碍、结构的破坏。而肝癌患者肝切除手术过程中往往需要阻断肝门,因此容易造成 HIRI^[10-12]。HIRI 的程度对于患者肝脏术后肝功能恢复、是否导致肝衰竭密切相关,因此如何减轻患者 HIRI 是学者一直致力研究的热点。

我们先前的研究发现,远端肢体的缺血预处理可以诱导自噬的表达,进而减轻小鼠的 HIRI,说明自噬的表达变化与 HIRI 的程度有着密切的联系;同时在肝癌细胞的研究中,发现去甲斑蝥素的应用无论对肝癌细胞的凋亡,还是对细胞自噬蛋白的调控均有着一定程度的影响^[5-6],因此本研究选取临床中拟行肝切除手术的 HCC 患者,研究去甲斑蝥素预处理对于患者自噬蛋白及肝切除术后肝功能的影响。

首先我们分别构建了 3 个组:正常肝切除组(对照组)、注射用去甲斑蝥酸钠连续输液 + 肝切除组(实验组 1)、注射用去甲斑蝥酸钠间隔输液 + 肝切除组(实验组 2)。同时对患者肝切除术后肝功能损伤、

患者肝脏标本自噬蛋白、凋亡蛋白相对表达水平及平均住院日进行了比较。我们发现三个组患者肝切除术后肝功能均有一定程度损伤,其中常规肝切除组患者术后血清 ALT、AST、LDH、TB 及 DB 数值最高,而在实验组 1 和 2, 5 个指标值仍偏高,但较对照组明显下降。而实验组 2 较实验组 1 5 个指标值明显降低。

自噬是存在于细胞内维持细胞内环境稳态的一个重要的病理生理过程。它是指自身细胞质蛋白或细胞器被吞噬并被包入囊泡,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,通过降解代谢实现细胞代谢的需要和某些细胞器的更新。正常状态下细胞中即存在自噬,而在一些条件下,自噬可被诱导,如:代谢性应激、老化或损坏的细胞器、营养物质的缺乏、缺氧等^[13-14]。去甲斑蝥素的应用,可抑制 HCC 细胞的凋亡,刚好起着应激状态的作用,有诱导自噬信号的条件。研究发现,自噬水平的上调可以增加肝脏对 HIRI 的敏感性,自噬对于 HIRI 是一种抑制细胞死亡和器官损害的应激性反应,其在器官及其细胞处于养分缺乏及应激状态时发挥着重要的作用,无论是前人的多项研究,还是我们团队的发现,均提示了自噬在 HIRI 中的重要保护作用,因此,我们提出了一个新的减轻 HIRI 的方法,即通过外源性的措施诱导自噬^[15]。

为进一步研究去甲斑蝥素预处理后影响肝功能变化的可能机制,我们对 HCC 患者肝脏组织标本的自噬蛋白及凋亡蛋白进行了检测,通过 Western blotting 检测发现,LC3-I 和 LC3-II 在三组的肝脏标本中均有一定程度表达,对照组呈蛋白少量表达,实验组 1、2 的表达量较对照组明显增高,两实验组比较无统计学差异。三组中 Caspase-8 蛋白表达无明显差异;而 Caspase-3 及 Caspase-9 蛋白在对照组表达明显低于对照组 1、2,且在实验组 2 低于实验组 1。因此,本实验进一步验证了我们先前的研究成果,即去甲斑蝥素的预处理可在一定程度上诱导机体自噬蛋白的表达及抑制线粒体凋亡通路,进一步减少肝细胞凋亡,减轻机体肝脏 HIRI。

综上所述,本研究结果显示,术前应用去甲斑蝥

(下转第 1322 页)

- in calcific aortic valve disease[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(3): 177-182.
- [6] Krawczynska A, Olczak E, Rembiszewska A, et al. Time-dependent supplementation of vitamin E influences leptin expression in the aortic layers of rats fed atherogenic diet[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(1): 33-39.
- [7] Liu GY, Liang QH, Cui RR, et al. Leptin promotes the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells from female mice by increasing RANKL expression[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(2): 558-567.
- [8] 吴自昌, 刘会良, 蔡杰. 80 岁以上老年人退行性心瓣膜病与主动脉钙化关系的探讨[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(2): 169-170.
- [9] Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology[J]. *Recent Prog Horm Res*, 2004, 59: 287-304.
- [10] Basak S, Duttaray AK. Leptin induces tube formation in first-trimester extravillous trophoblast cells[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 164(1): 24-29.
- [11] Zeadin MG, Butcher MK, Shaughnessy SG, et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)-3 β [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(4): 924-930.
- [12] Liu GY, Liang QH, Cui RR, et al. Leptin promotes the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells from female mice by increasing RANKL expression[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(2): 558-567.
- [13] Monzack EL, Masters KS. Can valvular interstitial cells become true osteoblasts? A side-by-side comparison[J]. *J Heart Valve Dis*, 2011, 20(4): 449-463.
- [14] Zeng Q, Song R, Ao L, et al. Notch1 promotes the pro-osteogenic response of human aortic valve interstitial cells via modulation of ERK1/2 and nuclear factor- κ B activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1580-1590.
- [15] Zhou J, Zhu J, Jiang L, et al. Interleukin 18 promotes myofibroblast activation of valvular interstitial cells[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 998-1003.

收稿日期: 2018-05-15 修回日期: 2018-06-05 编辑: 周永彬

(上接第 1318 页)

素可一定程度缓解 HCC 肝切除患者术后肝功能的损伤, 且术前间隔使用较连续使用方法对肝功能的改善效果更加明显, 但其是否通过激活抗炎通路、减轻炎症反应发生作用, 以及自噬及凋亡两者的关系, 是我们下一步需要研究的重点。

参考文献

- [1] Dubois-Pot-Schneider H, Fekir K, Coulouarn C, et al. Inflammatory cytokines promote the retrodifferentiation of tumor-derived hepatocyte-like cells to progenitor cells[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2077-2090.
- [2] Su YH, Lin SY, Song W, et al. DNA markers in molecular diagnostics for hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14(7): 803-817.
- [3] Bruix J, Sherman M, AASLD. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [4] Teoh NC. Hepatic ischemia reperfusion injury: Contemporary perspectives on pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection—the good, bad and deadly[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 180-187.
- [5] Xiong X, Wu M, Zhang H, et al. Atg5 siRNA inhibits autophagy and enhances norcantharidin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1321-1328.
- [6] Wang Y, Shen J, Xiong X, et al. Remote ischemic preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury via heme oxygenase-1-induced autophagy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98834.
- [7] White JA, Redden DT, Bryant MK, et al. Predictors of repeat transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(12): 1095-1101.
- [8] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [9] 范上达, 邱宗祥, 潘冬平. 肝癌的综合治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(4): 241-246.
- [10] 林福生, 沈世强, 闫瑞承, 等. 17- β 雌二醇对大鼠肝切除肝缺血再灌注损伤肝细胞凋亡和 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18(3): 215-219.
- [11] Serizawa A, Nakamura S, Suzuki, et al. Involvement of platelet-activating factor in cytokine production and neutrophil activation after hepatic ischemia-reperfusion[J]. *Hepatology*, 1996, 23(6): 1656-1663.
- [12] Vardanian AJ, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Molecular mediators of liver ischemia and reperfusion injury: a brief review[J]. *Mol Med*, 2008, 14(5/6): 337-345.
- [13] Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, et al. Autophagy in liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1123-1134.
- [14] Nivon M, Richet E, Codogno P, et al. Autophagy activation by NF κ B is essential for cell survival after heat shock[J]. *Autophagy*, 2009, 5(6): 766-783.
- [15] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.

收稿日期: 2018-04-16 修回日期: 2018-06-02 编辑: 王国品