

SP600125对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用**

仇爱刚¹, 徐三荣², 李杰², 张海鸣², 顾小海¹

Protective effect of SP600125 on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats

Qiu Ai-gang¹, Xu San-rong², Li Jie², Zhang Hai-ming¹, Gu Xiao-hai¹

Abstract

BACKGROUND: As JNK kinase inhibitor, SP600125 can specific and selective block JNK signal transduction pathways. However, it is poorly understood the role of SP600125 on hepatic ischemia/reperfusion (IR) injury.

OBJECTIVE: SP600125 was used to interfere in hepatic IR injury and to analyze the mechanism of JNK signaling pathway in this process.

METHODS: Thirty normal male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group, IR group and JNK inhibitor SP600125 group. The left medius lobe was blocked in the IR group. At half hour before operation, 15 mg/kg SP600125 were injected into rats in the SP600125 group. All rats were killed at 2 hours after reperfusion. Routine assays were performed for testing the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST); the pathological changes in the liver was evaluated with hematoxylin-eosin staining and contents of maleic dialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) in liver tissues were detected by colorimetric method.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared to the IR group, the levels of serum ALT, AST, contents of MPO and MDA, as well as expression of p-JNK in hepatic tissues decreased significantly in the SP600125 group. The pathological changes of hepatic IR injury could be alleviated obviously. The activation of JNK signal pathway plays a pivotal role in hepatic IR injury, which can be alleviated by SP600125 treatment.

Qiu AG, Xu SR, Li J, Zhang HM, Gu XH. Protective effect of SP600125 on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(53): 9977-9981. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: SP600125 作为 JNK 激酶抑制剂, 可特异性阻断 JNK 细胞转导通路, 对肝脏缺血再灌注又起到怎样的作用, 目前尚无相关研究。

目的: 应用 SP600125 对肝脏缺血再灌注进行干预, 分析 JNK 信号转导通路在该病理生理过程中的作用。

方法: 将 30 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为 3 组, 假手术组、缺血再灌注组及 SP600125 组各 10 只。假手术组仅行进腹手术; 缺血再灌注组行进腹手术, 阻断肝左中叶的血供; SP600125 组于术前半小时腹腔注射 SP600125 15 mg/kg, 其他操作同缺血再灌注组。于复灌后 2 h 取材, 分别测定各组血清肝功能酶活性, 通过苏木精-伊红切片染色观察肝组织结构的病理变化, 运用免疫组织化学法检测肝组织中 p-JNK 表达并进行半定量分析, 以比色法检测肝脏丙二醛含量及髓过氧化物酶活性。

结果与结论: 相对于缺血再灌注组, SP600125 组血清肝功能酶活性明显下降, 肝脏 p-JNK 表达较低, 肝脏髓过氧化物酶活性以及丙二醛含量下降, 病理损伤有所缓解。提示 JNK 细胞信号转导通路在肝缺血再灌注损伤过程中被广泛激活, 应用 JNK 抑制剂 SP600125 对缺血再灌注损伤有保护作用。

关键词: 缺血再灌注损伤; 肝脏; JNK; SP600125; 信号转导; 保护

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.53.024

仇爱刚, 徐三荣, 李杰, 张海鸣, 顾小海. SP600125 对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(53):9977-9981. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

¹College of Clinical Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu Province, China;

²Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Qiu Ai-gang★, Master, College of Clinical Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu Province, China
qiuai gang@163.com

Correspondence to: Xu San-rong, Chief physician, Master's supervisor, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China
zjxsrong@163.com

Supported by: the Foundation for Society Development of Zhenjiang City, No. sH2007021*

Received:2010-03-01
Accepted:2010-06-22

0 引言

在肝脏外科疾病中肝缺血再灌注损伤是常见的病理生理过程。在肝脏外科手术中, 术中为减少出血量, 目前临床上主要采取各种方法以阻断肝脏血流, 虽然肝脏血流的阻断可有效地控制出血, 但是肝脏再灌注后所造成的肝脏损伤成为术后严重的并发症。目前研究认为它是多种机制共同作用, 相互影响的结果^[1-2]。已有大量研究表明多种信号转导通路参与了缺血再灌注的发生和发展, 介导了相关基因的激活, 炎症递质的释放, 细胞的凋亡多个过程。而

JNK 细胞信号转导通路就是其中重要的一个亚型, 其在缺血再灌注中的作用越发引起相关的关注。SP600125 作为 JNK 激酶抑制剂, 可特异性阻断 JNK 细胞转导通路^[3], 对肝脏缺血再灌注又起到怎样的作用, 目前尚无相关的研究。本文旨在应用 SP600125 对肝脏缺血再灌注进行干预, 探讨 JNK 信号转导通路在该病理生理过程中的具体作用。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于 2009-04/11 在江苏大学附

¹ 江苏大学临床医学院, 江苏省镇江市 212013;
² 江苏大学附属医院普外科, 江苏省镇江市 212001

仇爱刚★, 男, 1984年生, 江苏省盐城市人, 汉族, 2010年江苏大学临床医学院毕业, 硕士, 主要从事肝胆外科方面的研究。
qiaigang@163.com

通讯作者: 徐三荣, 主任医师, 硕士生导师, 江苏大学附属医院普外科, 江苏省镇江市 212001
zjxsrong@163.com

中图分类号: R617
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)53-09977-05

收稿日期: 2010-03-01
修回日期: 2010-06-22
(20100118018/G·Z)

属医院中心实验室完成。

材料: 健康雄性清洁级 SD 大鼠 30 只, 质量 250~300 g, 由江苏大学动物实验中心提供, 实验动物机构许可证号: SCX (苏) 2002-0045。p-JNK 单克隆抗体购自 Sata Cruz 公司, JNK 抑制剂(SP600125)购自 Sigma 公司, DAB 购自北京中山试剂公司, 丙二醛和 MPO 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

方法:

实验分组: 将 30 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 3 组, 假手术组、缺血再灌注组及 SP600125 组每组 10 只。

模型制作: 其中假手术组仅行进腹手术, 分离暴露肝十二指肠韧带, 不做结扎; 缺血再灌注组行进腹手术, 分离肝门部血管, 无损伤血管夹阻断肝左中叶的血供; SP600125 组于术前半小时内腹腔注射 SP600125 15 mg/kg, 其他操作同缺血再灌注组。术前 12 h 大鼠禁食可自由饮水, 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉。固定后, 常规消毒, 铺无菌巾, 取腹部正中切口, 暴露肝脏, 分离肝门部血管, 用无损伤血管夹夹闭肝左叶、中叶的血管。肝叶颜色暗红色变为苍白, 说明阻断成功。1 h 后松血管夹, 恢复肝叶血供。于复流 2 h 后取肝脏组织标本, 下腔静脉取血。

肝功能酶活性检测: 下腔静脉采血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 制成血清运用日本 Olympus Au2700 全自动生化分析仪检测下腔静脉血中丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性。

苏木精-伊红染色的组织学检查: 肝脏标本用 100 g/L 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 切片厚度为 4 μm, 苏木精-伊红染色后显微镜下观察肝脏病理变化。

免疫组织化学测定: 取石蜡切片, p-JNK 抗体稀释浓度为 1:100, 常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 先用体积分数 0.3% H₂O₂ 室温作用 10 min, 三蒸水冲洗 5 min, 后浸入柠檬酸/柠檬酸钠中, 95 °C 20 min 后, 滴加正常山羊封闭血清, 室温孵育 1 h, PBS 洗 3 次后滴加一抗放入 4 °C 冰箱过夜, 吸去一抗, PBS 冲洗 3 次, 滴加生物素标记的二抗, 37 °C 温箱孵育 1 h, PBS 冲洗 3 次, 吸干周围水分, 滴加 SABC 复合物, 放入 37 °C 温箱孵育 20 min。三蒸水洗 5 min, 3 次, DAB 显色, 脱水、透明、封固。

阳性反应为胞浆和胞核染色, 为棕黄色。图像分析: 在光镜下随机挑选 10 个高倍视野 (×400), 用 HPIAS-1000 型全自动医学彩色图像分析系统测定肝细胞内棕黄色颗粒的平均吸光度(A)值, 对 p-JNK 进行半定量分析。

肝脏丙二醛含量以及髓过氧化物酶活性检测: 肝组织中的髓过氧化物酶采用髓过氧化物酶试剂盒进行检测, 具体操作按试剂盒说明书进行。

主要观察指标: ①肝功能 ALT, AST 活性。②肝脏苏木精-伊红染色常规病理变化。③肝脏 p-JNK 的表达及半定量分析结果。④肝脏丙二醛含量及髓过氧化物酶活性。

统计学分析: 所有数据由第一作者均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 17.0 软件检验方差齐性, 组间比较采用单因素方差分析及 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 将 30 只 SD 大鼠分为 3 组, 全部进入结果分析, 如模型制作过程中出现死亡, 则续用另外大鼠, 保持组数和数量不变。

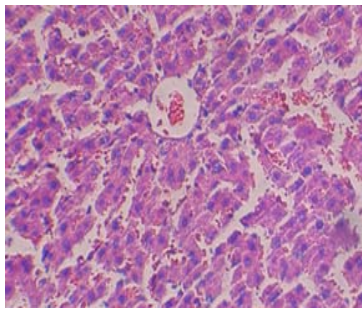
2.2 血清肝功酶指标的变化 见表 1。

Group	ALT	AST
Sham operation	1.17±0.10	2.79±0.41
Ischemia/reperfusion	32.78±3.07 ^a	41.62±4.25 ^a
SP600125	21.20±2.25 ^{ab}	30.38±3.21 ^{ab}

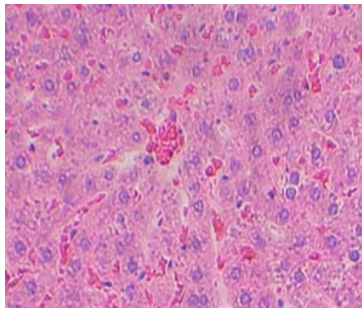
^a $P < 0.01$, vs. sham operation group; ^b $P < 0.05$, vs. ischemia/reperfusion group

表 1 可见, 与假手术组相比, 缺血再灌注组和 SP600125 组血清 ALT、AST 活性均升高 ($P < 0.01$); SP600125 组则明显低于缺血再灌注组 ($P < 0.05$)。

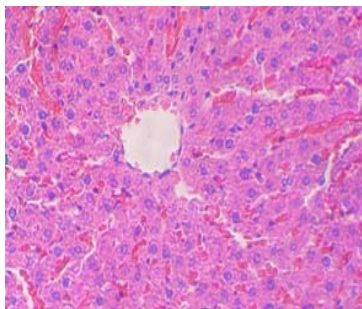
2.3 肝脏病理学变化 假手术组呈正常肝脏组织, 无明显病理改变, 见图 1a。缺血再灌注组正常肝小叶结构严重破坏, 轮廓模糊不清, 肝细胞以及肝窦部血管内皮细胞高度水肿, 变形, 同时伴有少量炎性细胞的浸润, 见图 1b。SP600125 组肝细胞肿胀, 肝小叶结构模糊, 肝脏呈淤血改变, 肝细胞坏死不明显, 见图 1c。



a: Sham operation group

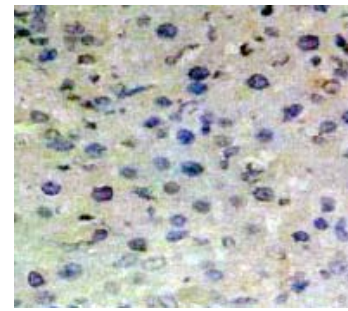


b: Ischemia/reperfusion group

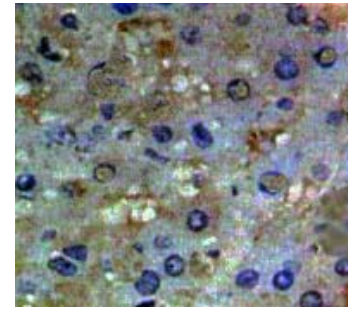


c: SP600125 group

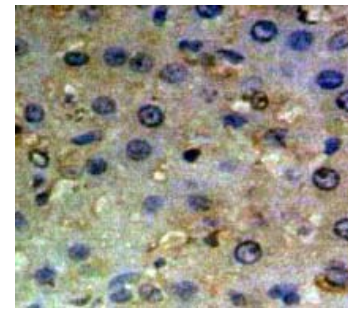
Figure 1 Pathological changes in each group (Hematoxylin-eosin staining, $\times 400$)
图 1 各组肝脏病理切片(苏木精-伊红染色, $\times 400$)



a: Sham operation group



b: Ischemia/reperfusion group



c: SP600125 group

Figure 2 Expression of P-JNK in liver tissue by immunohistochemistry in each group ($\times 400$)
图 2 各组 p-JNK 的表达(免疫组织化学法, $\times 400$)

2.4 免疫组织化学变化 假手术组肝脏 P-JNK 基本无明显表达, 见图 2a。

缺血再灌注组 P-JNK 在肝细胞浆和胞核中有大量表达, 且染色较深, 见图 2b。

SP600125 组仅在细胞浆中表达, 染色较缺血再灌注组浅, 见图 2c。

假手术组、缺血再灌注组及 SP600125 组 A 值分别为 0.18 ± 0.03 , 0.54 ± 0.12 , 0.33 ± 0.05 , 假手术组显著低于缺血再灌注组 ($P < 0.05$)。

2.5 肝脏丙二醛含量和髓过氧化物酶活性变化 见表 2。

表 2 可见, 与假手术组相比, 缺血再灌注组和 SP600125 组丙二醛含量及髓过氧化物酶活性均显著升高 ($P < 0.01$); SP600125 组则明显低于缺血再灌注组 ($P < 0.05$)。

表 2 各组肝脏丙二醛含量及髓过氧化物酶活性比较
Table 2 Contents of maleic dialdehyde (MDA) and myeloperoxidase (MPO) in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Group	MDA ($\mu\text{mol/g}$)	MPO (nkat/g)
Sham operation	1.84 ± 0.32	3.33 ± 0.83
Ischemia/reperfusion	4.75 ± 1.56^a	24.17 ± 3.00^a
SP600125	3.17 ± 1.06^{ab}	14.50 ± 1.00^{ab}

^a $P < 0.01$, vs. sham operation group; ^b $P < 0.05$, vs. ischemia/reperfusion group

3 讨论

自 20 世纪中后期肝移植的问世以来, 肝移植技术的发展拓宽了肝脏治疗的范畴及领域、极大地推动了肝脏外科技术的飞跃。随着技术的日趋成熟, 肝脏移植已经成为治疗肝脏终末期疾病惟一有效的治疗手段。然而

由缺血再灌注导致的不良反应甚至急性供肝衰竭也被证明是一个影响移植器官长期存活的重要临床风险因素。

缺血再灌注损伤最早是于 1960 年由 Jenings 首先提出, 缺血一定时间的组织和器官, 在重新恢复血液供应之后, 不仅不能使组织器官的功能得到恢复和改善, 反而加重了功能代谢障碍以及组织结构的破坏, 甚至其他组织器官的损伤。其损伤因素包括两个阶段的病理过程: 一是缺血缺氧本身对组织的损伤, 二是再灌注早期, 产生化学物质对组织、细胞的损害。此后学者们对缺血再灌注损伤进行了大量的研究和报道, 目前大家一致认为: 缺血再灌注损伤是一个由多种因素, 多种机制交互式作用, 相互影响而导致的极其复杂的病理生理过程。缺血再灌注损伤的发生可能和以下机制有关: 巨噬细胞和淋巴细胞的激活, 中性粒细胞的浸润, 炎性细胞因子的释放, 细胞内的钙超载, 活性氧自由基的大量生成和破坏, 微循环障碍, 内源性的保护物质生成减少等^[4-10]。

近年来研究发现缺血再灌注损伤与丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路密切相关^[11-12]。丝裂原活化蛋白激酶是细胞内的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 它受到刺激后磷酸化而活化。活化前的丝裂原活化蛋白激酶位于胞浆, 一旦活化即进入核内激活靶基因。而 JNK/SAPK 是哺乳类细胞中丝裂原活化蛋白激酶中极为重要一个亚类, 逐渐引起普遍的关注。已有大量研究表明 JNK 信号通路可被应激刺激(如紫外线、热休克、高渗、缺血再灌注等)、细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1)、生长因子及某些 G 蛋白偶联受体激活。JNK 细胞信号转导途径和心、肾脏, 脑等组织缺血再灌注损伤有密切联系^[13-15]。而其与肝脏缺血再灌注的关系, 报道相对较少。Shinoda 等^[16]在大鼠肝脏缺血再灌注模型中, JNK 的活性在再灌注 60 min 时较缺血前高 12.4 倍。国内周正^[17]以及肖建生等^[18]的研究均表明, 在缺血再灌注损伤过程中 JNK 被活化, p-JNK 及其 mRNA 表达均显著升高。

髓过氧化物酶与缺血再灌注损伤的关系: 中性粒细胞在肝脏缺血再灌注损伤的早期聚集到肝脏微循环系统中被活化, 加重再灌注损伤。中性粒细胞的聚集外侵需要肝窦内皮细胞和中性粒细胞之间的相互作用, 通过中性粒细胞和内皮细胞表面黏附分子的上调使得两者的结合更加紧密, 从而使中性粒细胞进一步越过内皮细胞, 转入肝脏实质, 产生炎症反应^[19]。髓过氧化物酶是中性粒细胞所特有, 即使在有强吞噬作用的巨噬细胞中也极少或完全没有这种酶。它在每个细胞中所含的量是一定的, 约占细胞干质量的 5%, 该酶具有使过氧化氢还原的能力, 利用这一特点可以分析该酶的活力, 并定量测定中性白细胞的数目。因此, 组织髓过氧化物酶是中性粒细胞的标志酶, 其升高程度间接反映了肝脏中性粒细胞的浸润程度。

丙二醛与缺血再灌注损伤的关系: 在机体缺血再灌注损伤过程中, 通过酶系统和非酶系统产生大量氧自由基, 后者能攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化作用, 并因此形成脂质过氧化物。如醛基、酮基、羟基、氢过氧基, 以及新的自由基等。氧自由基不但通过生物膜中的多不饱和脂肪酸过氧化引起细胞损伤, 而且还能通过脂质过氧化物的分解产物引起细胞损伤^[20]。因而测试丙二醛的量常常可反映机体内脂质过氧化的程度, 间接反映出细胞损伤的程度。通过对肝脏髓过氧化物酶和丙二醛含量的检测, 可以分别为肝缺血再灌注损伤中肝脏中性粒细胞的浸润程度, 氧自由基的产生数量提供客观依据, 并以此作为一项肝损伤的评价标准。

本实验通过应用 JNK 细胞信号转导通路抑制剂 SP600125 对肝脏缺血再灌注损伤进行干预, 通过观察其对肝功能酶、肝脏病理学、P-JNK 表达、肝脏丙二醛和髓过氧化物酶等指标, 来进一步探究 JNK 细胞信号转导通路在肝缺血再灌注损伤中的机制, 从而为临床上肝脏外科手术中(特别是肝移植)出现的缺血再灌注损伤提供新的治疗措施。

经本实验证实, 应用 SP600125 对缺血再灌注干预后, 由于此细胞转导通路被阻断, 肝脏 p-JNK 较缺血再灌注组明显下降, 血清肝功能酶水平则显著降低, 病理损伤缓解, 肝脏丙二醛和髓过氧化物酶活性下降。由此推测缺血再灌注的损伤与 JNK 的激活密切相关, SP600125 对缺血再灌注起保护作用。其可能的机制为: 当作为应激源的缺血再灌注可迅速激活 JNK 信号转导通路, JNK 活化后, 磷酸化原癌基因 c-fos 和 c-jun, 从而启动和提高 AP-1 的转录, 进一步促进 p53、Bax、FasL、肿瘤坏死因子等促凋亡蛋白的表达^[21]。此外 JNK 的活化使肿瘤坏死因子的表达上调, 而肿瘤坏死因子可以加剧肝脏微循环的障碍和细胞凋亡, 引起严重的肝脏损伤^[22]。SP600125 是一种非常有效的选择性抑制 JNK-I, 2, 3 的抑制剂, 通过可逆性地竞争 ATP 从而抑制 JNK 的磷酸化, 降低 p-JNK 的水平, 达到抑制 JNK 细胞转导通路的作用。SP600125 通过抑制 JNK 活化, 抑制炎症因子环氧合酶 2、白细胞介素 2、 γ -干扰素、肿瘤坏死因子表达, 减轻组织的炎症反应, 缓解肝细胞的凋亡^[23]。另外有学者发现已经应用 JNK 激酶基因敲除的小鼠发现血红素氧化酶 1 过度表达, 从而对肝脏缺血再灌注起到保护作用。由此也可以推断 JNK 的激活与血红素氧化酶 1 的表达可能也存在着一定的联系。

4 参考文献

- [1] Lin F, Fu ZR. Gandanyi Waike Zazhi. 2009;21(1): 78-80. 林峰, 傅志仁. 肝移植缺血再灌注损伤分子机制的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(1): 78-80.
- [2] Su M. Zhongguo Keji Xinx. 2005; 17(9):128. 苏明. 肝脏缺血再灌注损伤的机理与治疗[J]. 中国科技信息, 2005, 17(9):128.

- [3] Bennett BL, Sasaki DT, Murray BW, et al. SP600125, an anthracycline inhibitor of Jun N-terminal kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(24):13681-13686.
- [4] Caldwell CC, Tschoep J, Lentsch AB. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury. J Leukoc Biol. 2007;82(3):457-464.
- [5] Oltean M, Pullerits R, Zhu C, et al. Donor pretreatment with FK506 reduces reperfusion injury and accelerates intestinal graft recovery in rats. Surgery. 2007;141(5):667-677.
- [6] Amersi F, Farmer DG, Shaw GD, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1(rPSGL-1)-mediated blockade of CD62 selectin molecules protects rat steatotic liver grafts from ischemia/reperfusion injury. Am J Transplant. 2002;2(7):600-608.
- [7] Goto M, Takei Y, Kawano S, et al. Tumor necrosis factor and endotoxin in the pathogenesis of liver and pulmonary injuries after orthotopic liver transplantation in the rat. Hepatology. 1992;16(2):487-493.
- [8] Uchida M. Calcium in pig liver following ischemic and reperfusion. J Hepatol. 1994;20(6):714-718.
- [9] Masini A, Gallesi D, Giovannini F, et al. Membrane potential of hepatic mitochondria after acute cocaine administration in rats—the role of mitochondrial reduced glutathione. Hepatology. 1997;25(2):385-390.
- [10] Kaizu T, Nakao A, Tsung A, et al. Carbon monoxide inhalation ameliorates cold ischemia/reperfusion injury after rat liver transplantation. Surgery. 2005;138(2):229-235.
- [11] King LA, Toledo AH, Rivera-Chavez FA, et al. Role of p38 and JNK in liver ischemia and reperfusion. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16(6):763-770.
- [12] Li L, Zhang YM, Qiao WL, et al. Role of mitogen-activated protein kinases in the regulation of paraventricular nucleus to gastric ischemia-reperfusion injuries. Chin Med J. 2007;292:1082-1087.
- [13] Qian HJ, Tang SH, Qin WY, et al. Guangdong Yixue. 2009;30(8):1052-1054.
钱洪津,唐绍辉,秦伟毅,等. JNK抑制剂对缺血/再灌注大鼠心肌梗死面积及心功能的影响[J]. 广东医学,2009,30(8):1052-1054.
- [14] Wang Y, Xia AZ, Ji HX, et al. Jichu Yixue yu Linchuang. 2008;28(3):278-279.
王艳,夏安周,姬怀雪,等. JNK激酶抑制剂抑制大鼠肾脏缺血再灌注诱导的肾小管上皮细胞凋亡[J]. 基础医学与临床,2008,28(3):278-279.
- [15] Wang N, Xue RL, Yao FZ, et al. Disi Junyi Daxue Xuebao. 2007;28(20):1838-1841.
王宁,薛荣亮,姚凤珍,等. SP600125-JNK抑制剂对大鼠脑缺血再灌注神经元的保护作用[J]. 第四军医大学学报,2007,28(20):1838-1841.
- [16] Shinoda M, Shimazu M, Matsuda S, et al. c-Jun N-terminal kinase activation during warm hepatic ischemia/reperfusion injuries in rat model. Wound Rep Reg. 2002;10(5):314-319.
- [17] Zhou Z, Zhu YX. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(15):2919-2922.
周正,朱云祥. MAPK信号转导通路中ERK、JNK和P38在大鼠肝缺血再灌注和缺血后处理中表达的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(15):2919-2922.
- [18] Xiao JS, Shan RF. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi. 2007;17(23):2835-2837.
肖建生,单人峰. 大鼠肝缺血再灌注对JNK通路表达影响的研究[J]. 中国现代医学杂志,2007,17(23):2835-2837.
- [19] Rentsch M, Post S, Palma P, et al. Anti-ICAM-1 blockade reduces postsinusoidal WBC adherence following cold ischemia and reperfusion, but does not improve early graft function in rat liver transplantation. J Hepatol. 2000;32(5):821-828.
- [20] Zhang Q, Zhang RM, Li DP. Neimenggu Yixue Zazhi. 2007;39(7):831-834.
张强,张瑞明,李德平. 肝脏缺血再灌注损伤机制研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2007,39(7):831-834.
- [21] Weitzman JB. Quick guide. Jnk. Curr Biol. 2000;10(8):R2901
- [22] Fuchs SY, Adler V, Buschmann T, et al. JNK targets p53 ubiquitination and degradation in nonstressed cells. Gene Dev. 1998;12(1):2658-2663.
- [23] Bennett BL, Sasaki DT, Murray BW, et al. SP600125, an anthracycline inhibitor of JunN-terminal kinase. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(24):13681-13686.
- [24] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 镇江市社会发展基金资助项目 (sH2007021)“VEGF 在肝脏缺血再灌注损伤中的表达以及干预研究”。负责人: 徐三荣博士。

作者贡献: 实验由第一、二作者设计, 第一作者参与实验的实施, 全部作者参与结果评估, 均经过正规培训, 采用盲法评估方法。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 实验中对动物处置方法符合动物伦理学要求^[24]。

本文创新性: 作者检索 Pubmed 数据库 1992/2010 及中国期刊全文数据库 2005/2010 的相关文献, 发现虽然目前针对肝缺血再灌注损伤机制的研究和报道很多, 但是其分子机制却并不十分清楚。课题创新性地对缺血再灌注损伤的研究深入至分子水平, 定位于细胞信号转导通路的研究上, 为进一步阐明该损伤的机制提供了实验基础, 可以为临床肝脏外科中(特别是肝移植)过程中出现的缺血再灌注损伤提供新的治疗方法和思路。