

· 临床研究 ·

右美托咪定经门静脉预处理对肝部分切除术患者术中炎症反应和氧化应激的影响

邢现良 朱妍梦 汤斌铨 邓欢玲 邓福谋 胡衍辉

【摘要】 目的 探讨右美托咪定经门静脉预处理对肝部分切除术患者术中肝脏缺血-再灌注损伤中炎症反应和氧化应激的影响。**方法** 拟在全麻下行肝部分切除术患者 60 例,男 34 例,女 26 例,年龄 25~64 岁,体重 55~70 kg,ASA II 级,肝功能 Child-Pugh A 级。采用随机数字表法将患者分为三组,每组 20 例。DP 组在游离出门静脉后经门静脉输注右美托咪定 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,DJ 组在游离出门静脉后经颈内静脉输注右美托咪定 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,C 组给予等容量生理盐水。分别于肝门阻断前 10 min、肝门开放后 1、6、12、24 h 经颈内静脉采血检测血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、血红素氧合酶-1 (HO-1) 浓度和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。**结果** 与肝门阻断前 10 min 比较,肝门开放后 1、6、12、24 h 三组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 和 HO-1 浓度明显升高,SOD 活性明显降低($P<0.05$)。与 C 组比较,肝门开放后 1、6、12、24 h DP 组和 DJ 组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 浓度明显降低,HO-1 浓度和 SOD 活性明显升高($P<0.05$)。与 DJ 组比较,肝门开放后 1、6、12、24 h DP 组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 浓度明显降低,HO-1 浓度和 SOD 活性明显升高($P<0.05$)。**结论** 经门静脉输注右美托咪定能更有效抑制炎症反应和氧化应激,增强机体抗炎抗氧化能力,减轻肝部分切除术患者肝缺血-再灌注损伤。

【关键词】 右美托咪定;门静脉;肝脏缺血-再灌注损伤;氧化应激;炎症反应

Effects of dexmedetomidine via portal vein preconditioning on inflammatory response and oxidative stress in hepatic ischemia-reperfusion injury XING Xianliang, ZHU Yanmeng, TANG Binqian, DENG Huanling, DENG Fumou, HU Yanhui. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China
Corresponding author: HU Yanhui, Email: 1282254282@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of dexmedetomidine via portal vein preconditioning on inflammatory response and oxidative stress in hepatic ischemia-reperfusion injury. **Methods** Sixty patients with partial hepatectomy under general anesthesia, 34 males and 26 females, aged 25–64 years, weighing 55–70 kg, ASA physical status II, and liver function Child-Pugh grade A, were divided into three groups ($n = 20$ each) by using a random number table method: dexmedetomidine via the portal vein infusion group (group DP), dexmedetomidine via the internal jugular vein infusion group (group DJ) and control group (group C). In group DP, dexmedetomidine 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was infused via the portal vein after the portal vein was released. In group DJ, dexmedetomidine was 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ via the internal jugular vein after the portal vein was released. Group C was given an equal volume of normal saline. Serum ALT, AST, TNF- α , IL-33, high mobility group protein 1 (HMGB1), heme oxygenase-1 (HO-1) and superoxide dismutase (SOD) activity were detected at internal jugular vein 10 min before hepatic portal occlusion and 1, 6, 12 and 24 hours after hepatic portal opening. **Results** Compared with 10 min before hepatic portal occlusion, the serum concentrations of ALT, AST, TNF- α , IL-33, HMGB1 and HO-1 were significantly increased and the activity of SOD was significantly decreased in the three groups at 1, 6, 12 and 24 hours after hepatic portal occlusion ($P < 0.05$). Compared with group C, the serum concentrations of ALT, AST, TNF- α , IL-33 and HMGB1 were decreased significantly, while HO-1 concentration and SOD activity were increased significantly in group DP and group DJ at 1, 6, 12 and 24 hours after porta hepatis opening ($P < 0.05$). Compared with group DJ, the concentration of ALT, AST, TNF- α , IL-33 and HMGB1 were decreased significantly, while the concentration of HO-1 and the activity of SOD were increased significantly in group DP at 1, 6, 12 and 24 hours after porta hepatis opening ($P < 0.05$). **Conclusion** Portal intravenous infusion

DOI:10.12089/jca.2020.04.001

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院麻醉科(邢现良、汤斌铨、邓欢玲、邓福谋、胡衍辉);南昌大学玛丽女王学院(朱妍梦)

通信作者:胡衍辉,Email: 1282254282@qq.com

of dexmedetomidine can more effectively inhibit inflammatory reaction and oxidative stress, enhance the ability of anti-inflammation and antioxidation, and reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in patients with partial hepatectomy.

【Key words】 Dexmedetomidine; Portal vein; Hepatic ischemia-reperfusion injury; Oxidative stress; Inflammatory response

肝脏缺血-再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 是指肝移植、肝切除、严重肝外伤和失血性休克等导致肝血流短暂下降引发肝细胞缺血性损伤,在血液供应恢复后加重代谢紊乱和肝细胞结构损伤^[1],是肝部分切除术患者术后肝功能异常、肝功能衰竭的重要原因之一。右美托咪定作为一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体 (α_2 -AR) 激动药,具有镇静、抑制交感神经和潜在的神经保护作用,已广泛成为临床麻醉的辅助用药^[2]。研究表明,右美托咪定经外周或中心静脉输注可以通过 TLR4/NF- κ B、NLRP5 等途径,抑制库普弗细胞活化、中性粒细胞浸润,减少活性氧的产生和细胞因子的释放,达到减轻 HIRI 作用^[2-3],但其经门静脉输注减轻 HIRI 的有效性及其作用机制尚不明确。本研究拟探讨经门静脉输注右美托咪定对肝部分切除术患者 HIRI 氧化应激和炎症反应的影响。

资料与方法

一般资料 本研究已通过本院医学伦理委员会批准 (2018023),并与患者签署知情同意书。选择本院择期需肝门阻断行肝部分切除术的患者,性别不限,年龄 25~64 岁,体重 55~70 kg,ASA II 级,肝功能 Child-Pugh A 级,心、肾功能正常。排除标准:既往有严重系统疾病史、糖尿病史,使用抗凝药物史,肝胆手术史或外伤史,凝血功能异常或血小板异常。剔除标准:静脉输注右美托咪定过程中血流动力学不稳定 ($HR < 60$ 次/分或 $MAP < 60$ mmHg,包括阿托品或血管加压药物在内的常规治疗无效);术中出血量 > 800 ml 或需要输血制品;术中需要两次及以上肝门阻断;术后需使用抗凝药物。

麻醉方法 所有患者常规禁饮禁食,入室后常规监测 HR、ECG、 SpO_2 ,局麻下行左侧桡动脉穿刺置管术监测有创动脉血压,局麻下行右侧颈内静脉穿刺置管术并监测 CVP。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、丙泊酚 2.0 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,面罩给氧去氮 5 min 后行气管插管术机械通气。麻醉维持:经颈内静脉输注丙泊酚 $4 \sim 6$ mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹、瑞芬太尼 $0.1 \sim 0.3$ μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹、顺式阿曲库铵 0.1 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹

复合吸入 1%~2% 七氟醚。术中根据血流动力学变化调整麻醉药物用量,使 HR、MAP 波动幅度不超过基础值的 20%。所有手术均由同一组手术医师完成。开腹充分暴露手术部位后,采用 Pringle 阻断法^[4]阻断肝脏血供,且每次阻断时间 ≤ 20 min。

分组与处理 采用随机数字表法将患者分为三组,DP 组在游离出门静脉后经门静脉输注右美托咪定 1.0 μ g/kg,DJ 组在游离出门静脉后经颈内静脉持续输注右美托咪定 1.0 μ g/kg,C 组在游离出门静脉后经颈内静脉输注等量生理盐水。所有患者在 10~15 min 静脉输注完毕,且均要维持血流动力学稳定 ($HR \geq 60$ 次/分和 $MAP \geq 60$ mmHg,包括阿托品或血管加压药物在内常规治疗有效)。患者在输注右美托咪定或生理盐水过程中,密切关注 HR、MAP 的变化。当 $HR < 60$ 次/分时,静脉注射阿托品 0.5 mg;当 $MAP < 60$ mmHg 时,静脉注射麻黄碱 6 mg 或去氧肾上腺素 0.04 mg,可重复多次给药。如果常规治疗仍无法维持血流动力学稳定时,则停止输注右美托咪定或生理盐水,并记录为不良反应事件。

观察指标 分别于肝门阻断前 10 min、肝门开放后 1、6、12、24 h 经颈内静脉采血,采用自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 浓度,ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-33 (IL-33)、高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 浓度,免疫组织化学法检测血红素氧合酶-1 (HO-1) 浓度,黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量数据方差分析,两两比较采用 q 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 60 例,每组 20 例。三组患者性别、年龄、体重、病种、手术时间、肝门阻断时间和术中出血量差异均无统计学意义 (表 1)。

DP 组和 DJ 组各有 1 例患者在输注右美托咪定

表 1 三组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	原发性肝癌/ 肝胆管结石(例)	手术时间 (min)	肝门阻断 时间(min)	出血量 (ml)
DP 组	20	13/7	45.1±3.0	60.3±3.1	11/9	143.7±13.1	12.3±1.3	574.0±16.5
DJ 组	20	10/10	43.6±3.2	61.2±4.2	10/10	151.2±12.5	11.9±1.5	561.1±19.7
C 组	20	11/9	44.7±2.7	57.9±6.4	9/11	148.3±15.7	12.7±1.1	549.5±17.1

过程中出现 HR<60 次/分,静脉注射阿托品 0.5 mg 后 HR>60 次/分。DJ 组有 1 例患者在输注右美托咪定过程中出现 MAP<60 mmHg,静脉注射去氧肾上腺素 0.08 mg 后 MAP>60 mmHg。三组均未发生严重的不良反应。

与肝门阻断前 10 min 比较,肝门开放后 1、6、12、24 h 三组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 和 HO-1 浓度明显升高,SOD 活性明显降低($P<0.05$)。与 C 组比较,肝门开放后 1、6、12、24 h DP 组和 DJ 组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 浓度明显降低,HO-1 浓度和 SOD 活性明显升高($P<0.05$)。与 DJ 组比较,肝门开放后 1、6、12、24 h DP 组血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-33、HMGB1 浓度明显降低,HO-1 浓度和 SOD 活性明显升高($P<0.05$) (表 2—4)。

讨 论

右美托咪定作为临床麻醉中最常使用的镇静药物之一,已广泛用于器官功能的保护,特别是在重大手术或重要脏器功能不全需行全身麻醉患者中,右美托咪定在维护器官功能、避免脏器功能恶化有着至关重要的作用^[5]。右美托咪定经外周静脉或颈内静脉输注,需经过全身循环后才到达肝脏,作用时间长,且到达肝脏血药浓度较低,对 HIRI

的保护作用大大减弱。肝的血液供应有肝动脉和门静脉,其中 70%~75% 来自门静脉。右美托咪定经门静脉输注后,可在肝脏中迅速达到较高的血药浓度,保护了 HIRI,且减少右美托咪定引起的不良反应。曹建等^[6]研究发现,经门静脉给予银杏叶提取物具有高选择性区域导向治疗的作用,其直接作用于肝窦内皮细胞和肝实质细胞,有效抑制库普弗细胞活化,减少 TNF- α 释放,减轻肝脏缺血-再灌注损伤。本研究结果显示,经门静脉输注右美托咪定可有效减轻 HIRI,保护了肝功能,且不会发生血流动力学紊乱、肝功能障碍等并发症。

IL-33 是具有双重功能的细胞因子,它既是细胞核中的转录调节因子,也是参与炎症反应的细胞炎症因子。正常情况下,IL-33 作为核蛋白,通过与组蛋白、组蛋白甲基转移酶或核因子 κ B (NF- κ B) 的结合来调节基因表达^[7-8],其表达水平通常比较低。但在缺血-再灌注的应激下,肝细胞释放的 IL-33 通过 IL-33/ST2 信号传导途径驱动浸润的嗜中性粒细胞形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs),从而促进全身炎症反应的发生^[9-10],其表达水平显著增加。因此 IL-33 在 HIRI 过程中起着重要的作用。HMGB1 是一种损伤相关的分子模式(damage-related molecular pattern, DAMP)分子,在 HIRI 过程中引发炎症反应,其通过晚期糖基

表 2 三组患者不同时段 ALT 和 AST 的比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	肝门阻断前 10 min	肝门开放后 1 h	肝门开放后 6 h	肝门开放后 12 h	肝门开放后 24 h
ALT	DP 组	20	59.7±8.9	83.1±7.5 ^{abc}	107.8±10.2 ^{abc}	142.5±9.1 ^{abc}	135.3±11.5 ^{abc}
	DJ 组	20	57.6±10.4	98.2±13.4 ^{ab}	131.8±16.9 ^{ab}	183.1±15.7 ^{ab}	167.1±14.4 ^{ab}
	C 组	20	61.9±7.4	121.1±15.7 ^a	174.4±17.3 ^a	264.6±19.4 ^a	225.6±13.8 ^a
AST	DP 组	20	49.8±6.7	88.3±13.6 ^{abc}	103.6±13.8 ^{abc}	137.7±14.0 ^{abc}	126.3±18.4 ^{abc}
	DJ 组	20	52.7±7.6	109.4±16.4 ^{ab}	148.6±17.7 ^{ab}	171.2±19.7 ^{ab}	157.4±21.4 ^{ab}
	C 组	20	51.2±5.9	145.6±17.2 ^a	186.5±19.4 ^a	249.1±21.2 ^a	221.8±22.7 ^a

注:与肝门阻断前 10 min 比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$;与 DJ 组比较,^c $P<0.05$

表 3 三组患者不同时点 TNF- α 、IL-33 和 HMGB1 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	肝门阻断前 10 min	肝门开放后 1 h	肝门开放后 6 h	肝门开放后 12 h	肝门开放后 24 h
TNF- α (pg/ml)	DP 组	20	62.7 $\pm$ 9.7	98.7 $\pm$ 16.4 ^{abc}	115.7 $\pm$ 11.5 ^{abc}	147.1 $\pm$ 12.1 ^{abc}	89.7 $\pm$ 10.4 ^{abc}
	DJ 组	20	59.5 $\pm$ 8.6	119.2 $\pm$ 13.5 ^{ab}	142.5 $\pm$ 15.4 ^{ab}	192.6 $\pm$ 12.7 ^{ab}	117.8 $\pm$ 11.3 ^{ab}
	C 组	20	63.8 $\pm$ 11.0	152.4 $\pm$ 17.3 ^a	197.6 $\pm$ 14.8 ^a	258.0 $\pm$ 11.7 ^a	162.3 $\pm$ 12.4 ^a
IL-33 (pg/ml)	DP 组	20	11.7 $\pm$ 4.3	29.6 $\pm$ 5.3 ^{abc}	66.7 $\pm$ 9.4 ^{abc}	87.2 $\pm$ 7.0 ^{abc}	56.5 $\pm$ 6.2 ^{abc}
	DJ 组	20	14.3 $\pm$ 4.7	41.5 $\pm$ 7.1 ^{ab}	87.5 $\pm$ 7.0 ^{ab}	113.2 $\pm$ 8.5 ^{ab}	73.6 $\pm$ 9.4 ^{ab}
	C 组	20	12.9 $\pm$ 6.2	57.4 $\pm$ 11.3 ^a	116.1 $\pm$ 13.6 ^a	166.2 $\pm$ 10.8 ^a	97.7 $\pm$ 9.5 ^a
HMGB1 (μ g/L)	DP 组	20	11.2 $\pm$ 5.2	26.7 $\pm$ 3.9 ^{abc}	58.7 $\pm$ 4.5 ^{abc}	78.4 $\pm$ 3.7 ^{abc}	52.6 $\pm$ 5.3 ^{abc}
	DJ 组	20	12.1 $\pm$ 4.6	36.5 $\pm$ 5.4 ^{ab}	77.2 $\pm$ 7.5 ^{ab}	94.6 $\pm$ 6.1 ^{ab}	65.4 $\pm$ 4.8 ^{ab}
	C 组	20	10.4 $\pm$ 3.7	48.1 $\pm$ 6.3 ^a	95.4 $\pm$ 9.6 ^a	126.3 $\pm$ 8.0 ^a	86.5 $\pm$ 6.2 ^a

注:与肝门阻断前 10 min 比较,^a $P < 0.05$;与 C 组比较,^b $P < 0.05$;与 DJ 组比较,^c $P < 0.05$

表 4 三组患者不同时点 SOD 活性和 HO-1 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	肝门阻断前 10 min	肝门开放后 1 h	肝门开放后 6 h	肝门开放后 12 h	肝门开放后 24 h
SOD (U/L)	DP 组	20	171.4 $\pm$ 13.7	149.3 $\pm$ 9.6 ^{abc}	121.2 $\pm$ 8.3 ^{abc}	107.3 $\pm$ 10.4 ^{abc}	92.2 $\pm$ 7.9 ^{abc}
	DJ 组	20	166.8 $\pm$ 11.5	122.3 $\pm$ 10.2 ^{ab}	105.3 $\pm$ 9.3 ^{ab}	92.4 $\pm$ 8.3 ^{ab}	75.0 $\pm$ 6.2 ^{ab}
	C 组	20	169.3 $\pm$ 12.6	104.6 $\pm$ 9.8 ^a	87.3 $\pm$ 7.8 ^a	70.1 $\pm$ 5.8 ^a	56.6 $\pm$ 4.8 ^a
HO-1 (μ mol/L)	DP 组	20	35.7 $\pm$ 6.1	192.6 $\pm$ 27.4 ^{abc}	237.5 $\pm$ 25.5 ^{abc}	204.7 $\pm$ 15.6 ^{abc}	181.7 $\pm$ 21.6 ^{abc}
	DJ 组	20	38.5 $\pm$ 6.7	158.3 $\pm$ 31.6 ^{ab}	201.4 $\pm$ 19.4 ^{ab}	175.2 $\pm$ 13.7 ^{ab}	158.1 $\pm$ 18.4 ^{ab}
	C 组	20	34.2 $\pm$ 8.0	126.4 $\pm$ 24.8 ^a	163.1 $\pm$ 22.7 ^a	134.1 $\pm$ 14.2 ^a	116.5 $\pm$ 13.7 ^a

注:与肝门阻断前 10 min 比较,^a $P < 0.05$;与 C 组比较,^b $P < 0.05$;与 DJ 组比较,^c $P < 0.05$

化终产物和 Toll 样受体家族成员的 HMGB1 信号传导可选择性激活巨噬细胞、单核细胞等产生促炎细胞因子^[11],包括 NF- κ B^[12],丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的家族成员产生促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 等^[13-14]。Tan 等^[15]研究表明,IL-33/ST2 信号通路作为 NF- κ B 的上游信号通路,其可通过抑制 NF- κ B 信号通路来降低 HMGB1 的表达,这表明 IL-33 可通过抑制 HMGB1 的释放来保护肝细胞免受炎症反应和缺血-再灌注损伤。因而 HMGB1 是引起 HIRI 另一重要炎性因子。因此,本研究将 IL-33 和 HMGB1 作为 HIRI 的炎性指标。本研究结果提示肝脏在缺血-再灌注的应激下,出现了严重的炎症反应。

HO-1 是一种可诱导的内源性细胞保护酶,正常时活性较低,在各种细胞应激过程中被激活,包括

炎症、缺血缺氧等^[16]。当肝门阻断解除时,血液和氧气重新进入肝脏,肝细胞产生高水平 ROS,胞内 Ca^{2+} 浓度增加,从而导致肝细胞的凋亡和坏死^[17]。SOD 作为体内第一道抗氧化酶反应体系,正常时活性较高,其通过清除 ROS 等氧自由基对 HIRI 产生保护作用^[18],而 HO-1 通过血红素降解为 CO,抑制库普弗细胞活化而发挥显著抗氧化作用^[19]。因此,本研究将 SOD 和 HO-1 作为 HIRI 的氧化应激指标。本研究结果表明,肝脏在缺血-再灌注的应激下 HO-1 被激活,出现了严重的氧化应激反应,而被激活的 HO-1 和 SOD 发挥着抗氧化应激的作用。

本研究经门静脉和颈内静脉两种不同的途径给予右美托咪定,通过观察并比较两种给药途径对肝脏炎症反应和氧化应激的影响,明确右美托咪定经门静脉泵注减轻 HIRI 的有效性。本研究结果表

明,右美托咪定可以抑制炎症因子的释放,促进 HO-1 的产生、增强 SOD 活力,增强机体抗氧化能力,减轻 HIRI。右美托咪定经门静脉比颈内静脉输注对减轻 HIRI 作用更为显著,其原因可能是经门静脉输注右美托咪定可使其直接作用于肝实质细胞和肝窦 Kupffer 细胞,抑制 TNF- α 、IL-3、HMGB1 等炎症因子和促进 HO-1 的释放,增强 SOD 活性,增强其抗炎抗氧化能力,而且经门静脉泵注右美托咪定可持续维持肝内右美托咪定的血药浓度,扩张肝内动静脉,减轻肝窦淤血,改善微循环,从而更有效减轻肝脏炎症反应和氧化应激。

本研究为小样本单中心研究,有待多中心大样本研究的进一步证实。本研究对象为肝功能 Child-Pugh A 级的肝胆管结石或原发性肝癌患者,而右美托咪定由肝内葡萄糖醛酸化和细胞色素 P450 (CYP2A6) 进行生物转化代谢,对于肝功能受损的患者,经门静脉持续输注右美托咪定是否会影响右美托咪定的代谢及患者预后有待进一步研究。

综上所述,经门静脉持续输注右美托咪定能更有效抑制 TNF- α 、IL-33、HMGB1 等炎症因子和促进 HO-1 的释放,增强 SOD 的活性,增强机体抗炎和抗氧化能力,减轻肝脏炎症反应和氧化应激,减轻 HIRI,这对需经肝门阻断行肝部分切除术患者具有重要的参考意义。

参 考 文 献

- [1] Zhou Z, Chen Q, Wan L, et al. Dexmedetomidine protects hepatic cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury via lncRNA CCAT1. *Cell Biol Int*, 2018, 42(9): 1250-1258.
- [2] Wang Y, Wu S, Yu X, et al. Dexmedetomidine protects rat liver against ischemia-reperfusion injury partly by the α 2A-adrenoceptor subtype and the mechanism is associated with the TLR4/NF- κ B pathway. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): E995.
- [3] Chen Z, Ding T, Ma CG. Dexmedetomidine (DEX) protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury by suppressing inflammation and oxidative stress in NLRC5 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2): 1143-1150.
- [4] 李秋生,邢中强,冯峰,等.腹腔镜 Pringle 法肝门阻断下肝血管瘤剥除术 221 例临床分析. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(9): 633-635.
- [5] 吴新民,薛张纲,马虹,等.右美托咪定临床应用专家共识 (2018). *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 820-823.
- [6] 曹建,邓美玲,梁应平,等.银杏叶提取物经门静脉预处理对肝脏手术中氧化应激的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7): 652-655.
- [7] Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat Immunol*, 2016, 17(2): 122-131.
- [8] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(11): 676-689.
- [9] Li S, Zhu FX, Zhang HB, et al. Pretreatment with interleukin-33 reduces warm hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(10): 1855-1859.
- [10] Yazdani HO, Chen HW, Tohme S, et al. IL-33 exacerbates liver sterile inflammation by amplifying neutrophil extracellular trap formation. *J Hepatol*, 2018, 68(1): 130-139.
- [11] Zaki AM, El-Tanbouly DM, Abdelsalam RM, et al. Plumbagin ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: role of high mobility group box 1 in inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 785-793.
- [12] Yokoi T, Yokoyama Y, Kokuryo T, et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 ameliorates experimental postischemic injury in the cholestatic liver through inhibition of high-mobility group protein b1 (HMGB1) signaling. *Surgery*, 2018, 163(2): 270-276.
- [13] Wu X, Mi Y, Yang H, et al. The activation of HMGB1 as a progression factor on inflammation response in normal human bronchial epithelial cells through RAGE/JNK/NF- κ B pathway. *Mol Cell Biochem*, 2013, 380(1-2): 249-257.
- [14] Dejean E, Foisseau M, Lagarrigue F, et al. ALK+ALCLs induce cutaneous, HMGB-1-dependent IL-8/CXCL8 production by keratinocytes through NF- κ B activation. *Blood*, 2012, 119(20): 4698-4707.
- [15] Tan Y, Wang Q, She Y, et al. Ketamine reduces LPS-induced HMGB1 via activation of the Nrf2/HO-1 pathway and NF- κ B suppression. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(4): 784-792.
- [16] Hong JM, Lee SM. Heme oxygenase-1 protects liver against ischemia/reperfusion injury via phosphoglycerate mutase family member 5-mediated mitochondrial quality control. *Life Sci*, 2018, 200: 94-104.
- [17] Afroz F, Kist A, Hua J, et al. Rapamycin induces the expression of heme oxygenase-1 and peroxiredoxin-1 in normal hepatocytes but not in tumorigenic liver cells. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(3): 334-344.
- [18] Marcelino P, Marinho HS, Campos MC, et al. Therapeutic activity of superoxide dismutase-containing enzymosomes on rat liver ischaemia-reperfusion injury followed by magnetic resonance microscopy. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109: 464-471.
- [19] Li S, Fujino M, Takahara T, et al. Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia-reperfusion injury. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(2): 61-72.

(收稿日期:2019-06-26)