

# 药物治疗在肝切除术中预防缺血再灌注损伤的研究进展



杨尚明, 雷 杰, 陈 鹏, 尹娇莲

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科 (昆明 650101)

**【摘要】** 肝切除术中常采用肝门阻断和控制中心静脉压的方法减少出血, 保证手术视野清晰, 从而使手术顺利进行, 但在肝门阻断和开放过程中会导致肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)、胃肠道淤血、肠源性细菌移位等问题。因此, 围术期采取各种措施减轻因肝门阻断引起的 HIRI 进而提高手术的安全性成为肝切除术的研究热点。缺血预处理、亚低温处理、药物治疗、抗凋亡基因治疗等方法应运而生, 其中药物治疗具有可操作性强、相对安全、临床上易操作等优势, 因而受到广泛关注。本文对有助于改善 HIRI 的部分代表药物及作用机制进行总结, 为 HIRI 的临床诊治提供参考。

**【关键词】** 肝脏缺血再灌注损伤; 肝切除术; 药物治疗; 防治策略

## Progress of pharmacotherapy in the prevention of ischemia-reperfusion injury during hepatectomy

YANG Shangming, LEI Jie, CHEN Peng, YIN Jiaolian

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: CHEN Peng, Email: 398031131@qq.com

**【Abstract】** Hepatic portal blockade and central venous pressure control were often used in hepatectomy to reduce bleeding and ensure a clear surgical field so that the operation can be carried out smoothly, but the process of hepatic portal blockade and opening can lead to hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI), gastrointestinal stagnation, and intestinal bacterial translocation. Therefore, perioperative measures to alleviate HIRI caused by hepatic portal blockade and to improve the safety of surgery have become a hot research topic in hepatic resection. Methods such as ischemic preconditioning, subcooling, drug therapy, and anti-apoptotic gene therapy have emerged, among which drug therapy has the characteristics of strong operability, relative safety, and easy access in clinic, and thus it has received extensive attention. This article summarizes the drugs and mechanisms that are representative of the improvements in HIRI, to provide reference for clinical diagnosis and treatment of HIRI.

**【Keywords】** Hepatic ischemia-reperfusion injury; Hepatectomy; Drug therapy; Prevention and treatment strategies

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202401019

通信作者: 陈鹏, 主任医师, 博士研究生导师, Email: 398031131@qq.com

肝脏缺血再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 主要见于肝切除术、肝移植术及低血糖容量性休克患者, 分为热 HIRI 和冷 HIRI。其中, 热 HIRI 在肝切除术和低血容量性休克的病理生理反应中扮演着重要角色, 在肝脏血供减少或中断时, 肝细胞进行无氧酵解, 腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 合成相对减少, 引起细胞膜上的钠钾泵活性减低或失活, 最终导致细胞水肿、变性甚至坏死, 当血供恢复时, 肝细胞损伤并未得到改善, 反而因炎症反应引起损伤进一步加重, 各种激活的炎症因子使肝细胞遭受二次损伤。而冷 HIRI 在肝移植术患者中常见, 主要原因在于肝脏在体外低温保存过程中, 低温环境会导致肝窦内皮细胞损伤, 在移植术后血供恢复引起的再灌注损伤类似于热 HIRI。目前 HIRI 的分子发生机制尚未明确, 临床上也无确切药物来预防 HIRI, 基于既往研究, 主要发生机制归纳为以下几方面: 氧化应激、钙离子超负荷、无菌性炎症反应、微循环障碍。针对上述引起 HIRI 的相关机制, 本文对减轻 HIRI 的相关药物进行分类阐述。

## 1 抗氧化剂

正常情况下, 机体内氧化还原反应处于动态平衡, 该平衡状态破坏是引起 HIRI 的主要机制之一。肝脏缺血期肝细胞处于缺血缺氧状态, 特别是对于肝硬化、脂肪肝患者, 因其术前肝细胞已有不同程度损害, 对低氧耐受性会更低, 在这种低氧状态下细胞进行无氧酵解将产生大量乳酸, 与此同时, 随着细胞内 ATP 消耗亦会生成大量嘌呤产物, 如黄嘌呤和次黄嘌呤, 上述产物的堆积将诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 使得体内 ROS 大量增加; 在再灌注期早期, 随着血供恢复, 会生成部分一氧化氮 (nitric oxide, NO) 扩张肝血窦, 改善微循环, 但大量 ROS 与 NO 反应生成过氧亚硝酸盐<sup>[1-2]</sup>。机体内存在天然的抗氧化物质, 如谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、维生素 C、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶, 当机体内抗氧化剂不足以清除过多的 ROS 时, 就会导致氧化应激反应。ROS 不仅会攻击细胞膜磷脂双分子层、细胞质及细胞核中的 DNA, 使其结构破坏, 还会诱导炎症细胞及血小板在肝血窦聚集, 从而导致微循环障碍。因此, 临床上可

以应用一些外源性具有抗氧化作用或增强机体内源性抗氧化作用的药物, 以拮抗体内产生过多的 ROS, 从而减轻因过度氧化应激产生大量 ROS 造成的 HIRI。

GSH 是体内天然的抗氧化剂, 不仅可以有效清除体内 ROS, 维持氧化还原反应动态平衡, 还可以保护含巯基蛋白质或酶免受氧化剂损害。炎症和氧化应激是 HIRI 的关键机制。Xia 等研究发现, 刺激迷走神经可通过 GSS/GSH/GST 信号通路上调抗氧化剂 GSH, 从而缓解 HIRI<sup>[3]</sup>。蔡林林等在大鼠 HIRI 模型的研究结果表明, GSH 作为一种强效还原剂可以抑制 ROS 产生, 调节线粒体对氧化反应的敏感性及线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的关闭, 从而减轻 ROS 对肝细胞的损伤<sup>[4]</sup>。有研究表明, 铁死亡是 HIRI 中一种新型的细胞死亡方式, 主要涉及 GSH 生物合成的抑制及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的小分子, GPX4 是一种 GSH 依赖性抗氧化酶, 会导致线粒体损伤<sup>[5]</sup>。褪黑素 (melatonin, MT) 是一种具有抗氧化能力的内源性氧自由基清除剂, 据报道, MT 可以下调 HIRI 过程中 NF- $\kappa$ B 通路活性, 减轻炎症反应, 保护肝脏免受缺血再灌注损伤<sup>[6]</sup>。N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 作为一种抗氧化剂, 已常规用于预防肝移植术后 HIRI, 但 NAC 在肝切除术中 HIRI 的临床益处仍缺乏高质量的临床研究证据<sup>[7-8]</sup>。Liggett 等研究发现, HIRI 后小鼠体内  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 表达水平将升高, NAC 可以调节 PPAR- $\gamma$  通路限制肝脏脂肪变性, 从而改善血清生化水平和 CD45+、CD3+、CD1d+ 细胞中 IFN- $\gamma$  水平<sup>[9]</sup>。相关研究表明, 纳米材料可以在 HIRI 区域内实现造影剂和治疗药物的靶向递送和可控释放, 从而提高成像灵敏度并改善治疗效果, 这是 HIRI 诊断和治疗的新型替代方法<sup>[10]</sup>。Kim 等将聚乙二醇结合的胆红素组成的胆红素纳米颗粒 (BRNP) 对小鼠模型进行预处理, 结果表明, BRNP 纳米颗粒通过降低氧化应激、促炎性细胞因子的产生和嗜中性白细胞的募集, 对肝细胞损伤发挥保护作用<sup>[11]</sup>。

## 2 抗炎药物

肝切除术中因肝门阻断引起的炎症因子过度

释放不仅会损害肝功能, 严重者还会出现全身炎症反应, 因此, 控制围术期过度炎症反应发生是减轻 HIRI 的重要途径之一。在 HIRI 的再灌注阶段, 肝巨噬细胞 (kupffer cells, KCs) 首先被激活, 激活的 KCs 会释放大量内源性趋化因子, 如白三烯 (主要为 LTB<sub>4</sub>)、细胞因子 (主要为 IL-8)、补体成分 (主要为 C5a) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 在这些趋化因子作用下, 炎症细胞 (24 h 内主要为中性粒细胞) 将顺浓度梯度以阿米巴样运动的形式从血管内皮穿出, 向刺激因子定向运动, 速度可达 5~20  $\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ , 在局部高度聚集, 与此同时, 活化的中性粒细胞会释放各种损伤肝细胞的产物, 如生成大量的 ROS 直接攻击肝细胞、生成次氯酸抑制肝细胞内蛋白质合成及加工修饰过程及中性粒细胞聚集加上诱导的血小板堆积, 将造成肝血窦循环障碍, 从而进一步加重组织缺血缺氧<sup>[12]</sup>。因此, 采用药物治疗调节炎症通路相关基因表达或增加体内抑炎因子释放, 从而抑制炎症反应过度表达、减少炎症因子释放, 是减轻 HIRI 的重要措施之一。

研究表明, 糖皮质激素 (glucocorticosteroid, GC) 主要通过以下途径来减轻 HIRI: ① GC 进入细胞核后介导炎症相关 mRNA 的表达抑制炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 及促进抗炎因子 (IL-10) 释放; ② GC 可以降低毛细血管的通透性, 从而抑制炎症细胞局部聚集和细胞水肿; ③ GC 具有拮抗内毒素作用, 为肝细胞再生创造良好的内环境, 减轻肝细胞损伤。关于围术期应用 GC 治疗减轻 HIRI 的药物类型、剂量及时机尚无统一标准<sup>[13]</sup>。国外研究大多在术前给予 500 mg 的甲泼尼龙, 其原因是术中为减少出血行肝门阻断是影响术后肝功能的重要因素之一, 研究结果表明, 应用激素治疗的患者术后胆红素水平、肝细胞损伤指标、血清炎症介质水平显著降低<sup>[14-16]</sup>。而国内学者则认为, 肝切除术后应用小剂量的 GC 治疗更为合理, 其原因是 GC 在人体内的分泌具有昼夜节律性, 每天上午 8—9 点出现分泌高峰, 随着时间推移, 分泌逐渐下降且到凌晨 12 点时分泌最少, 而手术创伤使机体处于应激状态, 在这种应激状态下, GC 分泌水平将进一步升高, 因此, 术后应用小剂量 GC 治疗可以最大程度减少对肾上腺皮质功能的抑制作用及 GC 相关不良反应<sup>[17-18]</sup>。研究发现, 应用 GC 药物可以显著抑制血清炎症介质产生、

减轻肝细胞损伤, 术后患者住院时间明显缩短, 肝脏合成功能、排泄功能均明显改善<sup>[19-22]</sup>。

### 3 减轻细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超负荷药物

在生理状态下, 机体内环境 Ca<sup>2+</sup> 维持动态平衡主要依赖于以下几个方面: ①在通道蛋白的作用下, 顺浓度梯度经 Ca<sup>2+</sup> 通道进行易化扩散, 该过程中 Ca<sup>2+</sup> 通道有开放和关闭两种状态且不存在饱和现象; ②直接或间接利用钠泵分解 ATP 供能, 逆浓度梯度进行 Ca<sup>2+</sup> 的跨膜主动转运; ③钙泵, 又称为 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶, 不仅存在于细胞膜, 还分布在细胞质内的肌质网或其他内质网膜上。其具备特异性的 Ca<sup>2+</sup> 结合靶点, 当 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高时, 可与之结合, 从而激活钙泵, 每分解 1 分子的 ATP 可将 1 个 Ca<sup>2+</sup> 从细胞内转运至细胞外或 2 个 Ca<sup>2+</sup> 从细胞质转运至内质网中; ④肾小管、集合管对 Ca<sup>2+</sup> 的重吸收及排泄作用, 其中, 近端小管以溶剂拖曳的方式将 80% 的 Ca<sup>2+</sup> 重吸收进入小管液, 另外 20% 主要通过细胞膜的跨膜转运回收到体液中, 每天只有 < 1% 的 Ca<sup>2+</sup> 随尿液排出体外。在肝切除术中, 入肝血流阻断时肝细胞处于缺血缺氧状态, 细胞进行无氧酵解, 此时 1 mol 的葡萄糖分解只能产生 2 分子 ATP, 相比之下, 细胞进行有氧氧化时, 1 mol 的葡萄糖分解可以产生 30/32 分子 ATP。因此, 依赖 ATP 进行 Ca<sup>2+</sup> 转运的离子泵及跨膜主动转运过程将受到抑制, 从而导致细胞质及线粒体内的 Ca<sup>2+</sup> 超负荷。细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超负荷造成肝细胞损害的机制如下<sup>[23]</sup>: ①线粒体内生物氧化过程不同于细胞质或微粒体, 该过程伴随着大量 ATP 的生成, 而线粒体内 Ca<sup>2+</sup> 超负荷将阻断或抑制电子传递链或 ADP 磷酸化过程, 最终导致生成的 ATP 减少; ② Ca<sup>2+</sup> 依赖的磷脂酶 A2、磷脂酶 C 和蛋白酶被激活, 造成细胞膜磷脂双分子层及细胞骨架的破坏。

目前关于 Ca<sup>2+</sup> 拮抗剂对抗缺血再灌注损伤的药物主要为 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂, 如维拉帕米、氨氯地平、尼莫地平等。研究主要报道了 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂改善心肌缺血再灌注损伤, 而对于 HIRI 的研究较少。比较氨氯地平和西尼地平对预防 HIRI 大鼠的研究结果表明, 两种药物均可改善再灌注过程中氧化应激标记物、肝酶, 但西尼地平同时具有 L 型和 N 型钙通道阻断作用, 效果也更为显著<sup>[24]</sup>。汪泽通过实验证明, 维拉帕米作

为一种  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂，可以有效抑制  $\text{Ca}^{2+}$  通过易化扩散入胞，阻断细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷的扳机点，增加心肌细胞中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）对 ROS 的清除，从而减轻心肌细胞损伤<sup>[25]</sup>。

## 4 改善肝脏循环药物

NO 又称为内皮舒张因子，作为一种信号分子，通过调节血管张力参与内脏血流量调节。NO 通过促进细胞内环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）释放来抑制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  聚集，而细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低将使兴奋收缩耦联机制受到抑制，从而引起血管平滑肌舒张。内皮素（endothelin, ET）是血管内皮细胞分泌的多肽类物质，主要通过以下机制调节血管张力：①促进血管紧张素 II（angiotensin II, AGT-II）释放，AGT-II 作用于相应受体引起血管收缩；② ET 直接参与血管收缩过程；③ AGT-II 和 ET 之间具有相互调节作用，两者相辅相成，AGT-II 的释放受到 ET 的正性反馈，AGT-II 分泌也可以增强 ET 对血管的收缩作用。此外，在炎症反应激活过程中，释放的炎症因子前列腺素和血栓素 A2（thromboxane A2, TXA2）在调节肝脏微循环中也发挥着重要作用。当 HIRI 发生时，肝血窦内皮细胞合成更多的 ET，这将打破 ET 和 NO 之间的动态平衡，使得毛细血管收缩，激活的炎症细胞、KCs 在细小的毛细血管内聚集，肝脏微循环将进一步恶化，肝细胞缺血缺氧加重，最终导致肝细胞发生不可逆性损害。因此，可以采取药物干预改善 HIRI 过程中微循环障碍来提高局部组织血氧含量，避免肝细胞因严重缺血缺氧而坏死。

左旋精氨酸在 HIRI 再灌注阶段可以明显抑制乳酸合成，刺激内源性 NO 产生，从而改善微循环障碍<sup>[26]</sup>。波生坦作为 ET 非选择性受体拮抗剂，通过竞争 ET 受体发挥扩张血管的作用，但对于在肝切除术中应用该药物是否可以改善因 ET 和 NO 失衡导致的微循环障碍尚未报道<sup>[27]</sup>。此外，前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 具有扩张血管平滑肌、拮抗 TXA2 从而抑制血小板聚集的作用，可以降低血管阻力，改善微循环。

## 5 麻醉药

肝脏血供极为丰富，可占到心排量的 25% 左

右，而肝脏本身对血流量调节极为有限，主要依赖入肝及出肝血流压力来维持。对于术前未合并肝实质损伤的患者在静吸复合麻醉下行肝切除术时，虽然麻醉药物对肝脏血流有一定影响，但不足以引起严重的肝功能损害，但对于长期肝硬化、重度脂肪肝的患者，由于术前肝实质细胞已遭受到不同程度损害，麻醉药物对肝脏血流的影响将对肝功能造成更大损害。同时，手术造成的机体应激将激活体内的交感-肾素-血管紧张素-醛固酮系统，此时体内的儿茶酚胺、肾上腺皮质激素等大量分泌，从而使胃肠道血管收缩，进一步减少入肝血流。因此，需要综合评估各种麻醉药物对肝脏血流的影响，尽可能减少术中因麻醉作用造成的肝功能损害。

丙泊酚是最常用的静脉麻醉药，因其起效快、半衰期短、持续泵入无积蓄的特点受到广泛关注。Ge 等研究发现，可以通过降低肝脏氧化应激和激活 Nrf2/HO-1 通路，降低经丙泊酚处理大鼠的 HIRI，同时上调 *BRG1* 基因表达<sup>[28]</sup>。Wu 等研究发现，右美托咪定可以通过 miR-494/JUND/PI3K/AKT/Nrf2 轴抑制 NLRP3 炎症体，减轻 HIRI<sup>[29]</sup>。铁死亡在脑组织、肾脏及肝脏的缺血再灌注损伤中发挥重要作用，研究表明，部分麻醉药物可以抑制 HIRI 及铁死亡。其中，丙泊酚可以通过激活 AKT/p53 信号通路提高细胞对铁死亡的敏感性，从而减轻 HIRI 诱导的肝细胞凋亡<sup>[30-31]</sup>。右美托咪定可以显著改善小鼠神经学行为评分、脑梗死面积及 GSH 含量，对脑缺血性损伤具有一定保护作用，其相关机制可能与调控 Nrf2 的表达对铁死亡产生抑制作用有关<sup>[32]</sup>。然而，目前关于铁死亡在 HIRI 中的作用机制还处于动物或细胞实验阶段，有待高级别的研究证据加以支持。

## 6 小结

大量研究已证实临床上可以应用多种药物来减轻肝切除术中因肝门阻断引起的 HIRI，其可能参与了 HIRI 一种或者多种分子机制，但尚未明确提出具体药物及相应的治疗方案，大多基于既往研究经验用药，药物治疗预防 HIRI 的安全性和有效性存在争议，今后的临床研究应该更多关注与药物的精确给药方案，以及肝切除术围术期应用药物治疗的患者选择，即围术期应用药物治疗改善 HIRI 的最佳剂量、安全剂量和有效剂量

及患者术前是否合并肝硬化、良恶性疾病差异、术中肝切除范围差异、手术方式选择（腹腔镜 / 开腹）、术中肝门阻断时间不同等，从而针对肝切除术围术期应用药物治疗形成标准建议或共识。

## 参考文献

- 1 谭思由, 陈文雁, 苏颖颖, 等. 肝脏缺血-再灌注损伤防治策略研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(10): 1106-1110. [Tan SY, Chen WY, Su YY, et al. Research progress on prevention and treatment strategies of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Clinical Anaesthesiology, 2021, 37(10): 1106-1110.] DOI: [10.12089/jca.2021.10.021](https://doi.org/10.12089/jca.2021.10.021).
- 2 邓银芝, 倪利华, 周中银, 等. 肝脏缺血再灌注损伤的机制及防治策略的研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33(2): 109-115. [Deng YZ, Ni LH, Zhou ZY, et al. Research progress on the mechanism and prevention strategies of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2023, 33(2): 109-115.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-1740.2023.02.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-1740.2023.02.020).
- 3 Xia H, Liu Z, Liang W, et al. Vagus nerve stimulation alleviates hepatic ischemia and reperfusion injury by regulating glutathione production and transformation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1079129. DOI: [10.1155/2020/1079129](https://doi.org/10.1155/2020/1079129).
- 4 蔡林林, 傅海龙, 张卿卿, 等. 还原型谷胱甘肽保护线粒体并减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(12): 1300-1303. [Cai LL, Fu HL, Zhang QQ, et al. Glutathione protects mitochondrion and alleviates liver ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Academic Journal of Naval Medical University, 2015, 36(12): 1300-1303.] DOI: [10.3724/SP.J.1008.2015.01300](https://doi.org/10.3724/SP.J.1008.2015.01300).
- 5 Luo L, Mo G, Huang D. Ferroptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury: regulatory mechanisms and new methods for therapy (Review)[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(3): 225. DOI: [10.3892/mmr.2021.11864](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11864).
- 6 Gao Y, Li ZT, Jin L, et al. Melatonin attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2021, 20(6): 551-560. DOI: [10.1016/j.hbpd.2021.04.001](https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2021.04.001).
- 7 Croome KP. N-acetylcysteine and reduction of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation[J]. Transplantation, 2023, 107(9): 1874. DOI: [10.1097/TP.0000000000004598](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004598).
- 8 Jia D, Guo S, Jia Z, et al. N-Acetylcysteine in the donor, recipient, or both donor and recipient in liver transplantation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Transplantation, 2023, 107(9): 1976-1990. DOI: [10.1097/TP.0000000000004597](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004597).
- 9 Liggett JR, Kang J, Ranjit S, et al. Oral N-acetylcysteine decreases IFN- $\gamma$  production and ameliorates ischemia-reperfusion injury in steatotic livers[J]. Front Immunol, 2022, 13: 898799. DOI: [10.3389/fimmu.2022.898799](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898799).
- 10 Guan Y, Yao W, Yi K, et al. Nanotheranostics for the management of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Small, 2021, 17(23): e2007727. DOI: [10.1002/sml.202007727](https://doi.org/10.1002/sml.202007727).
- 11 Kim JY, Lee DY, Kang S, et al. Bilirubin nanoparticle preconditioning protects against hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Biomaterials, 2017, 133: 1-10. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.04.011).
- 12 Choi EK, Lim DG. Hepatic ischemia-reperfusion injury with respect to oxidative stress and inflammatory response: a narrative review[J]. J Yeungnam Med Sci, 2023, 40(2): 115-122. DOI: [10.12701/jyms.2022.00017](https://doi.org/10.12701/jyms.2022.00017).
- 13 Liu L, Zhang C, Lu T, et al. The efficacy and safety of glucocorticoid for perioperative patients with hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 17(1): 59-71. DOI: [10.1080/17474124.2023.2162878](https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2162878).
- 14 Donadon M, Molinari AF, Corazzi F, et al. Pharmacological modulation of ischemic-reperfusion injury during Pringle maneuver in hepatic surgery. A prospective randomized pilot study[J]. World J Surg, 2016, 40(9): 2202-2212. DOI: [10.1007/s00268-016-3506-1](https://doi.org/10.1007/s00268-016-3506-1).
- 15 Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, et al. Glucocorticoid use and ischemia-reperfusion injury in laparoscopic liver resection: randomized controlled trial[J]. Ann Gastrointest Surg, 2019, 4(1): 76-83. DOI: [10.1002/ags3.12298](https://doi.org/10.1002/ags3.12298).
- 16 Bressan AK, Isherwood S, Bathe OF, et al. Preoperative single-dose methylprednisolone prevents surgical site infections after major liver resection: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2022, 275(2): 281-287. DOI: [10.1097/SLA.0000000000004720](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004720).
- 17 伍俊妍, 余晓霞, 林茵. 围手术期糖皮质激素医-药专家共识 [J]. 今日药学, 2021, 31(10): 721-732. [Wu

- JY, Yu XX, Lin Y. Expert consensus on the perioperative glucocorticoids management[J]. *Pharmacy Today*, 2021, 31(10): 721–732. DOI: [10.12048/j.issn.1674-229X.2021.10.001](https://doi.org/10.12048/j.issn.1674-229X.2021.10.001).
- 18 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(4): 289–296. [Chinese Society of Endocrinology, China Endocrinology and Metabolism Specialist Alliance. Principles for clinical application of glucocorticoids (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2023, 39(4): 289–296.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029).
- 19 廖永晖, 钟鼎文, 何勇, 等. 地塞米松联合肝切除术对原发性肝癌患者术后血清炎症介质及肝功能的影响[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(12): 86–88. [Liao YH, Zhong DW, He Y, et al. Effects of dexamethasone combined with hepatectomy on serum inflammatory mediators and liver function in patients with primary liver cancer[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2019, 14(12): 86–88.] DOI: [10.12010/j.issn.1673-5846.2019.12.022](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2019.12.022).
- 20 何承峻, 杨小丁, 刘李, 等. 围手术期糖皮质激素对肝癌肝切除患者术后肝功能恢复的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(9): 553–556. [He CJ, Yang XD, Liu L, et al. Effects of perioperative glucocorticoids on postoperative liver function recovery in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2020, 32(9): 553–556.] DOI: [10.11952/j.issn.1007-1954.2020.09.009](https://doi.org/10.11952/j.issn.1007-1954.2020.09.009).
- 21 夏魏. 小剂量糖皮质激素联合肝部分切除术对肝内胆管结石患者术后残余及肝功能的影响[J]. *微量元素与健康研究*, 2020, 37(3): 30–31, 35. [Xia W. Effects of low-dose glucocorticoids combined with partial hepatectomy on postoperative residual and liver function in patients with intrahepatic bile duct stones[J]. *Studies of Trace Elements and Health*, 2020, 37(3): 30–31, 35.] [https://www.nstl.gov.cn/paper\\_detail.html?id=7e797f650c07f3489314f1685e1d89c5](https://www.nstl.gov.cn/paper_detail.html?id=7e797f650c07f3489314f1685e1d89c5).
- 22 彭浪, 吴兆平, 刘合春, 等. 原发性肝癌术后应用糖皮质激素对肝脏功能保护的临床研究[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(2): 281–284. [Peng L, Wu ZP, Liu HC, et al. Clinical study on the protection of liver function by applying glucocorticoids after primary liver cancer surgery[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2021, 37(2): 281–284.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2021.02.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2021.02.029).
- 23 陈亚茹, 胡宇凡, 闫瑾, 等. 药物预处理在肝脏缺血再灌注损伤中的保护作用研究进展[J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(1): 43–47. [Chen YR, Hu YF, Yan J, et al. Research progress on the protective effect of pharmacological preconditioning on hepatic ischemic-reperfusion injury[J]. *Journal of Air Force Medical University*, 2024, 45(1): 43–47.] DOI: [10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.010](https://doi.org/10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.010).
- 24 Fouda AM, Youssef AR, Sharaf Eldin O. Comparative study of amlodipine vs. cilnidipine for the prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury in rat model[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2018, 32(2): 163–173. DOI: [10.1111/fcp.12335](https://doi.org/10.1111/fcp.12335).
- 25 汪泽. 维拉帕米联合卡托普利对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药物经济学*, 2018, 13(9): 68–70. [Wang Z. Protective effect of Vera Pamy combined with Kato Pury on myocardial ischemia reperfusion injury in rabbits[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2018, 13(9): 68–70.] DOI: [10.12010/j.issn.1673-5846.2018.09.017](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2018.09.017).
- 26 Jones SM, Thurman RG. L-arginine minimizes reperfusion injury in a low-flow, reflow model of liver perfusion[J]. *Hepatology*, 1996, 24(1): 163–168. DOI: [10.1002/hep.510240127](https://doi.org/10.1002/hep.510240127).
- 27 卢嘉宾, 兰祖, 韦庆, 等. 波生坦联合西地那非在先天性心脏病合并肺动脉高压患者中的应用进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(3): 53–56. [Lu GB, Lan Z, Wei Q, et al. Progress of Bosentan combined with Sildenafil in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension[J]. *China Modern Medicine*, 2023, 30(3): 53–56.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4721.2023.03.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4721.2023.03.014).
- 28 Ge M, Chen H, Zhu Q, et al. Propofol post-conditioning alleviates hepatic ischaemia reperfusion injury via BRG1-mediated Nrf2/HO-1 transcriptional activation in human and mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3693–3704. DOI: [10.1111/jcmm.13279](https://doi.org/10.1111/jcmm.13279).
- 29 Wu Y, Qiu G, Zhang H, et al. Dexmedetomidine alleviates hepatic ischaemia-reperfusion injury via the PI3K/AKT/Nrf2-NLRP3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 9983–9994. DOI: [10.1111/jcmm.16871](https://doi.org/10.1111/jcmm.16871).

- 30 Wei L, Chen WY, Hu T, et al. Effect and mechanism of propofol in hepatic ischemia/reperfusion injury of rat[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(12): 4185. DOI: [10.26355/eurrev\\_202106\\_26115](https://doi.org/10.26355/eurrev_202106_26115).
- 31 张丽媛, 李芙蓉, 王超, 等. p53 对铁死亡的调节作用及潜在应用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2299–2304. [Zhang LY, Li FR, Wang C, et al. Emerging roles of p53 in ferroptosis and its potential application[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2019, 35(12): 2299–2304.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2019.12.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2019.12.029).
- 32 胡淼, 门运政, 陈蕾, 等. 右美托咪定通过抑制铁死亡发挥对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2022, 47(5): 600–609. [Hu M, Men YZ, Chen L, et al. Dexmedetomidine exerts its protective effect on cerebral ischemia reperfusion injury in mice by inhibiting ferroptosis[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2022, 47(5): 600–609.] DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210443](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210443).

收稿日期: 2024 年 01 月 03 日 修回日期: 2024 年 03 月 20 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 杨尚明, 雷杰, 陈鹏, 等. 药物治疗在肝切除术中预防缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(6): 446–452. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401019](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401019).  
Yang SM, Lei J, Chen P, et al. Progress of pharmacotherapy in the prevention of ischemia-reperfusion injury during hepatectomy[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(6): 446–452. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401019](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401019).