

## 自体原位肝移植术后早期胃氧化损伤及其与 NF-E2 相关因子 2 的关系

葛 緬<sup>1</sup>, 谢汉斌<sup>1</sup>, 黎尚荣<sup>1</sup>, 陆慧琼<sup>2</sup>, 黑子清<sup>1</sup>, 池信锦<sup>1\*</sup>  
(中山大学附属第三医院 1.麻醉科; 2.中心实验室, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨 SD 大鼠自体原位肝移植后 16 h 内胃病理学变化特点, 胃黏膜氧化损伤及 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 表达的变化。【方法】将 24 只 SPF 级 SD 大鼠随机均分为假手术组(Sham,  $n = 6$ )、自体原位肝移植再灌注后 4 h 组(R4h)、自体原位肝移植再灌注后 8 h 组(R8h)和 16 h 组(R16h)。假手术组在麻醉后只进行开腹和血管的分离, 不进行肝脏的阻断和灌注; 其余各自体原位肝移植组则进行自体肝移植手术, 观察胃组织病理学变化特点、羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)及 Nrf2 蛋白表达的变化。【结果】自体原位肝移植引起了各组大鼠明显的胃黏膜损伤, 其中 R4h 组损伤最严重。与假手术组相比, 自体原位肝移植后 4 h 和 8 h 胃黏膜的  $\cdot\text{OH}$  及 MDA 水平均明显升高, 伴随 SOD、CAT 活性的明显降低。Nrf2 蛋白在自体原位肝移植再灌注后 4 h 表达下调, 在 8 h 和 16 h 逐渐恢复至假手术组水平。相关分析显示, 胃黏膜损伤评分与  $\cdot\text{OH}$  和 MDA 含量呈正相关, 与 SOD 和 CAT 活性呈负相关( $P < 0.05$ ); Nrf2 蛋白表达含量与胃黏膜损伤评分、 $\cdot\text{OH}$  含量和 MDA 含量呈负相关, 与 CAT 活性呈正相关( $P < 0.05$ )。【结论】大鼠自体原位肝移植引起胃损伤, 胃损伤与修复与氧化和抗氧化能力变化一致; 胃黏膜 Nrf2 表达增强可能有利于胃的自我修复。

**关键词:** 自体原位肝移植; 胃损伤; 氧化损伤; 抗氧化酶; NF-E2 相关因子 2

**中图分类号:** R617 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2013)04-0547-06

## Patterns of Gastric Oxidative Damage and NF-E2-related Factor 2 Expression Alterations in SD Rats Subjected to Autologous Orthotopic Liver Transplantation

GE Mian<sup>1</sup>, XIE Han-bin<sup>1</sup>, LI Shang-rong<sup>1</sup>, LU Hui-qiong<sup>2</sup>, HEI Zi-qing<sup>1</sup>, CHI Xin-jin<sup>1\*</sup>

(1.Department of Anesthesiology; 2.Department of Central Laboratory, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the dynamical changes of gastric pathology, oxidative damage and NF-E2-related factor 2 (Nrf2) expression after autologous orthotopic liver transplantation (AOLT). 【Method】Twenty-four Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: Sham group, and R4h, 8 h and 16 h groups which were subjected to AOLT. Gastric specimens were collected to assay histopathological changes, levels of hydroxyl radical ( $\cdot\text{OH}$ ), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), and Nrf2 expression. 【Results】AOLT resulted in severe gastric injury in every AOLT group, and most dramatic in group R4h. Accompanied with significant decreases in the activity of SOD and CAT, the levels of  $\cdot\text{OH}$  and MDA increased markedly, at 4 h and 8 h after AOLT, which indicated oxidative damage in gastric tissues. The expressions of Nrf2 in gastric tissues decreases significantly at 4h after AOLT, and then restored gradually at 8 h and 16 h after AOLT. The correlation analysis showed that there were positive correlations between gastric mucosal lesion and the content of  $\cdot\text{OH}$  and MDA, and there were negative correlations between gastric mucosal lesion and the activity of SOD and CAT ( $P < 0.05$ ). However the correlations between the expressions of Nrf2 and gastric mucosal lesion, the content of  $\cdot\text{OH}$  and MDA were negative correlations, and there was positive correlation between the expressions of Nrf2 and the activity of CAT ( $P < 0.05$ ). 【Conclusion】AOLT could resulted in severe gastric injury. The damage and restoration of gastric tissue was according with the changes of oxidation and antioxidant capacity. Up-regulation of Nrf2 expression might be beneficial to the self-healing of gastric tissue.

**Key words:** autologous orthotopic liver transplantation; gastric injury; oxidative damage; antioxidative enzyme; NF-E2-related factor-2

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(4): 547-552]

收稿日期: 2013-02-28

基金项目: 广东省自然科学基金(S2012010008930); 广东省中医药局课题(20121143)

作者简介: 葛緬, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肝移植围术期器官保护, E-mail: gemiansums@163.com; \* 通信作者: 池信锦, 副教授, E-mail: chixinjin@yahoo.com.cn

由于门脉血流的阻断造成门脉压力的增高,肝移植手术会引起胃肠道淤血而导致胃肠道毛细血管高压性受损,造成内毒素血症及消化道细菌移位,而影响肝移植手术的最终效果。目前对肝移植术后早期胃损伤的研究较少。肝移植围术期胃损伤是一个动态发展的过程,它的发生发展与多种因素有关。以往研究认为器官缺血再灌注损伤与活性氧(ROS)的作用密切相关<sup>[1-3]</sup>。为应对氧化应激,机体通过超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、还原型谷胱甘肽(GSH)等抗氧化酶<sup>[3]</sup>抑制 ROS 的产生或促进其还原,使氧自由基变成低毒性物质<sup>[4-5]</sup>。近年研究发现,NF-E2 相关因子 2(NF-E2 related factor 2, Nrf2)调控抗氧化酶生成和活性,在维持机体抗氧化能力起着重要作用<sup>[6-7]</sup>。本实验通过观察自体原位肝移植大鼠不同时期胃黏膜活性氧、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)等活性以及 Nrf2 蛋白表达的变化,探讨肝移植术后胃黏膜氧化损伤及 Nrf2 蛋白表达的变化规律。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物及分组

健康 SPF 级 SD 大鼠 24 只,体质量 215 ~ 275 g,由广东省实验动物中心提供。大鼠随机分为 4 组:假手术组(Sham)、自体原位肝移植再灌注后 4 h 组(R4h)、自体原位肝移植再灌注后 8 h 组(R8h)和自体原位肝移植再灌注后 16 h 组(R16h)。

### 1.2 自体原位肝移植动物模型的建立

大鼠常规禁食 12 h,自由饮水;给予乙醚吸入麻醉,建立肝移植动物模型<sup>[8-9]</sup>;采用腹部正中切口,进腹后按逆时针方向游离肝脏,切断左三角韧带、左膈静脉,接着向左翻转肝脏,打开右侧后腹膜并解剖出肝上下腔静;游离和结扎右肾上腺静脉,然后恢复肝脏解剖位置,进一步游离肝下下腔静脉。在暴露出第一肝门后,剪开肝十二指肠韧带,游离门静脉到肝门部,接着游离肝动脉和胆管。在完成各项游离解剖工作后,经尾静脉注射肝素生理盐水(50  $\mu$ /mL)1 mL,然后在肝动脉、脾静脉及肠系膜上静脉汇合处夹上微血管夹,并使用针头(4 号)刺入门静脉,然后推注常温肝素盐水(25 U/mL)3 mL,驱使肝内血液进入体循环。在开始冷灌注前,分别在肝上下腔静脉和肝下下腔静

脉上微血管夹;同时在肝下下腔静脉血管夹稍上方静脉壁剪开大约 1 mm 作为灌注液的流出道。以 2 mL/min 的速度经输液泵通过门静脉穿刺处缓慢持续灌注肝素醋酸林格氏液(0 ~ 4 $^{\circ}$ C,12.5 U/mL)20 mL,并同时给予冰生理盐水喷洒肝脏表面以降低温度,待肝脏颜色全部变为土黄色提示灌注完成。拔出穿刺针,分别使用 8-0 Prolene 线和 9-0 Prolene 线修补肝下下腔静脉流出道和门静脉穿刺点,修补成功后,松开各处微血管夹,结束无肝期(20  $\pm$  1) min,同时给予温热生理盐水喷洒肝脏表面以快速复温。止血后,腹腔内给予庆大霉素生理盐水(800 U/mL)1 mL,最后缝合腹壁切口,并使用台灯照射至大鼠苏醒,自由饮水。

### 1.3 胃组织病理检查

取各大鼠胃体部一条胃壁组织(约 5 mm 宽,包括胃大弯和胃小弯),置于 40 g/L 多聚甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋、切片和苏木素-伊红法(HE)染色,在光镜下( $\times$ 100)每张切片随机抽取 10 个视野,观察胃黏膜损伤深度。参照 Mascuda 等<sup>[10]</sup>的标准进行胃黏膜损伤程度累积计分,标准如下:正常黏膜为 0 分;黏膜表层上皮损伤为 1 分;黏膜浅层充血和水肿为 2 分;黏膜深层充血、出血和水肿为 3 分;黏膜浅层腺体结构紊乱或坏死为 4 分;出现深层的坏死、溃疡为 5 分。

### 1.4 胃组织匀浆和蛋白浓度测定

取大鼠胃体部一条胃壁组织,给予生理盐水冲洗,滤纸吸干后置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中储存备用。检测前将该标本由-80 $^{\circ}$ C 冰箱中取出置于冰上,解融后给予冰冷的生理盐水冲洗,以滤纸吸干后取约 100 mg 组织,制作胃组织匀浆。使用南京凯基生物科技发展有限公司的试剂盒,以 BCA 法测定胃组织总蛋白浓度。

### 1.5 胃组织羟自由基( $\cdot$ OH)的检测

Fenton 反应时常用的产生羟自由基的化学反应, $H_2O_2$  的量和 Fenton 反应产生的  $\cdot$ OH 量成正比,当给予电子受体后,通过 gress 试剂显色,生成红色物质,其显色程度与  $\cdot$ OH 的多少成正比,测定其吸光度可计算出  $\cdot$ OH 的含量。检测使用南京凯基生物科技发展有限公司的试剂盒,具体操作按说明书要求进行。

### 1.6 胃组织丙二醛(MDA)的检测

采用硫代巴比妥酸反应法测定 MDA 含量,按试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司)的说明

书进行操作。

### 1.7 胃组织超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的测定

通过黄嘌呤及黄嘌呤氧化酶反应系统产生超氧阴离子自由基,后者氧化羟胺形成亚硝酸盐,在显色剂的作用下呈现紫红色,用可见分光光度计测定其吸光度,然后通过公式计算求出胃组织中的SOD活力。过氧化氢酶(CAT)分解 $H_2O_2$ 的反应可通过加入钼酸铵作用产生一种淡黄色的络合物,在405 nm处测定其生成量,可计算出CAT的活力。检测使用南京凯基生物科技发展有限公司的试剂盒,具体操作按说明书要求进行。

### 1.8 Western Blotting 检测胃组织 Nrf2 蛋白表达

制备成组织匀浆,按蛋白提取试剂盒说明书分别提取核蛋白,用Bradford法测定其浓度,-80℃贮存备用。聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、5%脱脂奶粉封闭后,加入1:200鼠Nrf2抗体(Santa Cruz,美国),脱色摇床上4℃过夜,弃去一抗。加入1:1000羊抗兔IgG抗体,室温下放置1h,显色。用BIO-RAD公司的quantity one软件对Western blot结果进行图像分析,并量化了Western blot的结果<sup>[11]</sup>。

### 1.9 统计学处理

所有数据使用SPSS16.0软件处理,并对数据进行正态性检验、方差齐性检验,正态分布的计量

资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,组间均数的比较使用单因素方差分析。胃黏膜损伤程度计分、·OH、MDA、SOD、CAT、Nrf2蛋白表达含量等检测指标之间的关联采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 胃组织病理学改变

自体原位肝移植后R4h、R8h以及R16h组内镜下胃黏膜损伤病理评分均明显升高增高( $P < 0.05$  vs Sham),其中R4h组损伤最严重( $P < 0.05$  vs R8h and R16h)。具体表现如下:Sham组大多数胃黏膜上皮结构完整,排列整齐,仅有少部分出现胃黏膜表层上皮损伤(图1A);R4h组大部分糜烂深达胃黏膜下层及肌层,腺体排列紊乱,部分区域出血、坏死,并见较多的炎细胞浸润(图1B);R8h(图1C)和R16h组(图1D)胃损伤较R4h组有所恢复,主要表现为胃黏膜浅层和深层充血和水肿。

### 2.2 胃组织·OH水平的变化

自体原位肝移植后R4h、R8h以及R16h组·OH水平均明显升高( $P < 0.05$  vs Sham),增幅达40%~60%(图2)。

### 2.3 胃组织MDA含量的变化

自体原位肝移植肝脏再灌注后4hMDA含量开始明显升高( $P < 0.05$  vs Sham and R16h),在再

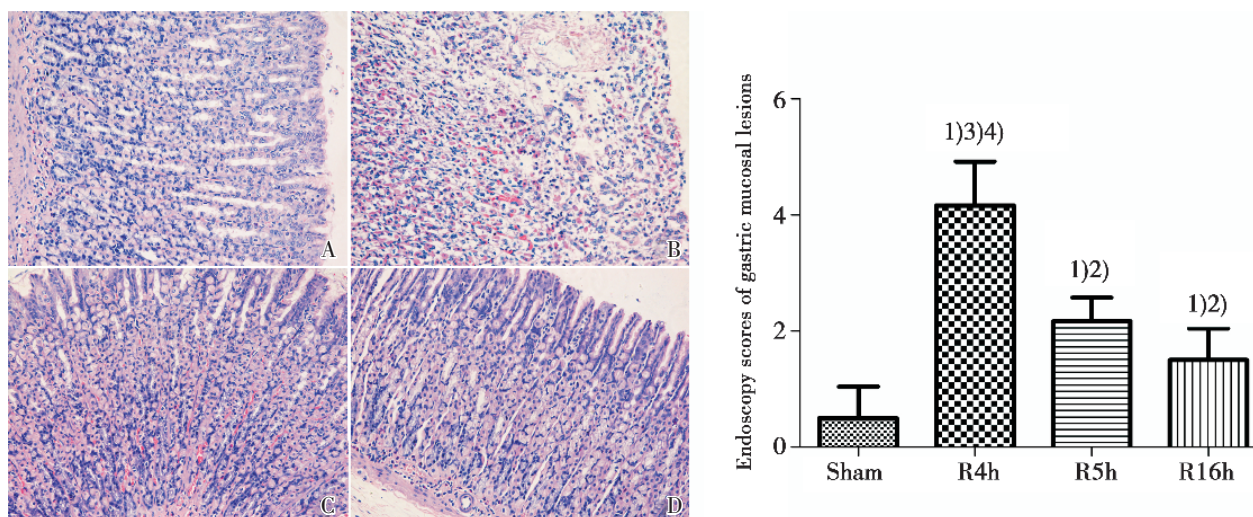


图1 各组SD大鼠胃组织病理学改变及评分图

Fig.1 Change of pathology and score of gastric mucosa after H&E staining

A, B, C, and D are respectively representative images of sham group, R4h group, R8h group and R16h group,  $\times 100$ . 1) $P < 0.05$  vs Sham group; 2) $P < 0.05$  vs R4h group; 3) $P < 0.05$  vs R8h group; 4) $P < 0.05$  vs R16h group

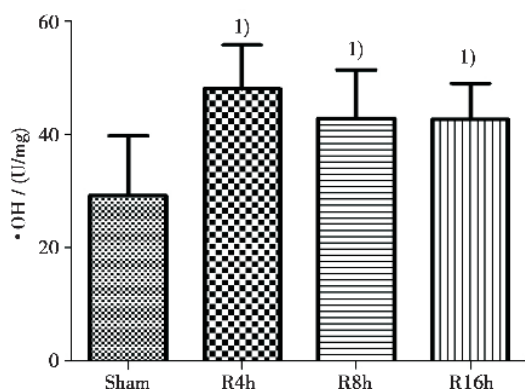


图 2 各组 SD 大鼠胃组织·OH 的变化

Fig.2 The change of ·OH in the gastric of SD rats

$n = 6, \bar{x} \pm s, 1)P < 0.05$  vs Sham group

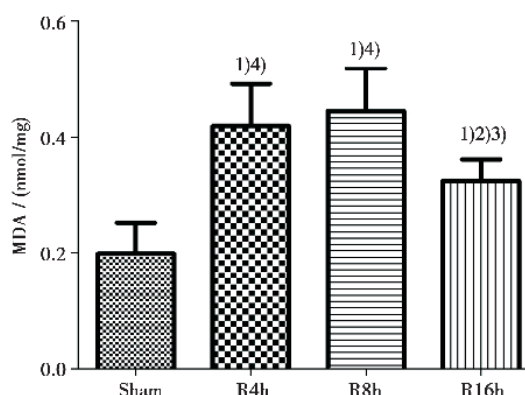


图 3 各组 SD 大鼠胃组织 MDA 的变化

Fig.3 The change of MDA in the gastric of SD rats

$n = 6, \bar{x} \pm s, 1)P < 0.05$  vs Sham group; 2) $P < 0.05$  vs R4h group; 3) $P < 0.05$  vs R8h group; 4) $P < 0.05$  vs R16h group

灌注后 8 h 达顶峰 ( $P < 0.05$  vs Sham and R16h), 增幅达 120%;MDA 含量的升高持续到再灌注后 16 h, 再灌注后 16 h 较 4 h 和 8 h 有所恢复 ( $P < 0.05$  vs R4h and R8h),但仍较 sham 组明显升高 ( $P < 0.05$  vs Sham),增幅降到 60%左右(图 3)。

#### 2.4 胃组织 SOD 和 CAT 活性的变化

自体原位肝移植后 R4h 和 R8h 组 SOD 和 CAT 活性均明显降低 ( $P < 0.05$  vs Sham),降低幅度约为 40%左右。R16h 开始逐渐恢复,其中 CAT 活性较 R4h 和 R8h 组明显升高 ( $P < 0.05$  vs R4h and R8h;图 4)。

#### 2.5 胃组织 Nrf2 蛋白表达

自体原位肝移植后 R4h 组 Nrf2 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.05$  vs Sham);R8h 和 R16h 组逐渐恢

复,与 R4h 组相比 Nrf2 蛋白表达明显升高 ( $P < 0.05$  vs R4h),与假手术组相比无明显差别 ( $P > 0.05$  vs Sham;图 5)。

#### 2.6 相关分析

胃黏膜损伤程度计分与·OH 含量呈正相关 ( $r = 0.5061, P = 0.012$ ),与 MDA 含量呈正相关 ( $r = 0.668, P = 0.000$ ),与 SOD 活性呈负相关 ( $r = -0.450, P = 0.027$ ),与 CAT 活性呈负相关 ( $r = -0.628, P = 0.001$ )。Nrf2 蛋白表达含量与胃黏膜损伤程度计分呈负相关 ( $r = -0.665, P = 0.005$ ),与·OH 含量呈负相关 ( $r = -0.519, P = 0.039$ ),与 MDA 含量呈负相关 ( $r = -0.524, P = 0.045$ ),与 CAT 活性呈正相

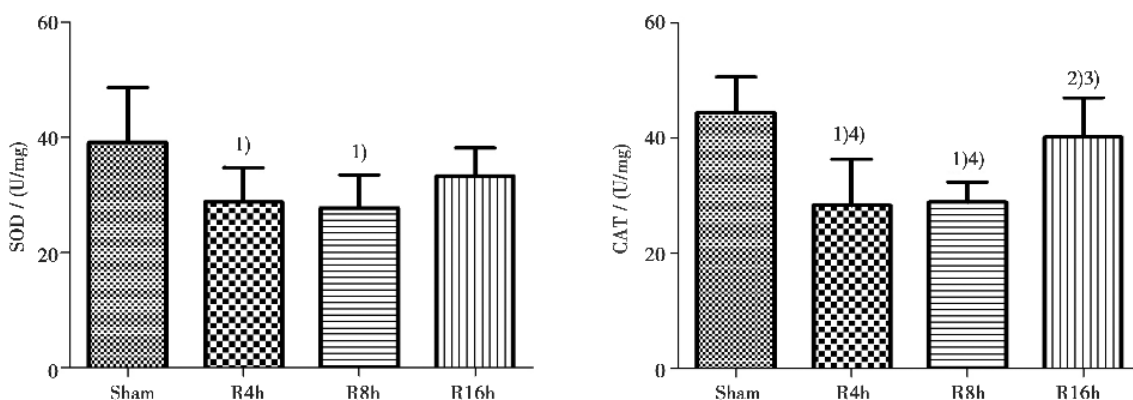


图 4 各组 SD 大鼠胃组织 SOD 和 CAT 活性的变化

Fig.4 The change of SOD and CAT activities in the gastric of SD rats

$n = 6, \bar{x} \pm s, 1)P < 0.05$  vs Sham group; 2) $P < 0.05$  vs R4h group; 3) $P < 0.05$  vs R8h group; 4) $P < 0.05$  vs R16h group

关( $r = 0.532, P = 0.034$ )。

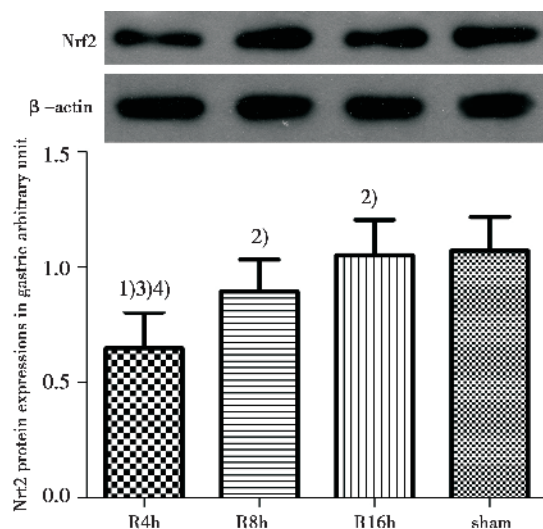


图5 各组SD大鼠胃组织Nrf2表达

Fig.5 Western blot analysis of expression of Nrf2 in gastric tissue

Sham: sham group, R4h: 4h after reperfusion, R8h: 8h after reperfusion, R16h: 16h after reperfusion. Results are expressed as mean  $\pm$  SD ( $n = 6$  per group). 1)  $P < 0.05$  vs Sham group; 2)  $P < 0.05$  vs R4h group; 3)  $P < 0.05$  vs R8h group; 4)  $P < 0.05$  vs R16h group.

### 3 讨论

本次实验参照 Jin 等<sup>[8-9]</sup>学者的研究复制大鼠自体模拟原位肝移植模型, 和以往的全肝缺血再灌注模型不同的是本模型进行了肝脏冷灌注、冷缺血 20 min 后恢复血流灌注, 模拟了肝移植术中血流动力学变化、肠道瘀血和缺氧、门静脉开放后肠道恢复灌注、肝缺血再灌注损伤等主要病理生理变化。肝移植手术无肝前期血流动力学的急剧变化、血液重新分布, 导致胃分配的血液相对或绝对不足; 无肝期对门静脉和下腔静脉的阻断造成胃静脉回流受阻、淤血损伤; 新肝期下腔静脉和门静脉的开放肝脏再灌注后, 来源于肝脏的各种有害物质包括氧自由基、酸性代谢产物、细胞因子等会大量进入血液循环内。这些因素都会造成胃功能在短时间内急剧减退, 出现缺血缺氧、酸碱平衡紊乱等综合征, 表现为急性胃损伤, 严重时可发生消化道大出血, 甚至危及生命。肝移植围术期胃损伤是一个渐进的发展过程, 动态观察肝移植术后早期各时间点胃黏膜病理学改变能更能准确反映

胃损伤规律。褚延魁等<sup>[12]</sup>实验发现肝缺血再灌注后胃肠道淤血会导致胃黏膜损伤, 该损伤在缺血再灌注后早期以充血及水肿为主, 而灌注后 24 h 内胃黏膜损伤有加重的趋势, 主要表现为胃黏膜水肿、变性及糜烂。在实验中我们发现自体原位肝移植导致胃损伤, 主要表现为胃黏膜浅层、深层及黏膜下层充血、水肿、出血, 部分区域出血、糜烂深达黏膜肌层; 在 16 h 内各观察时点胃黏膜病理损伤表现为早期损伤严重, 然后逐渐恢复的特点。

活性氧造成细胞膜脂质过氧化在缺血再灌注器官损伤起着重要作用<sup>[1-2]</sup>。MDA 是活性氧引起脂质过氧化的产物, 其水平的高低反映氧化损伤的程度<sup>[13]</sup>。为应对氧化损伤, 机体形成了一套完善而复杂的抗氧化酶体系, 主要包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、还原型谷胱甘肽(GSH)等, 这些抗氧化酶通过不同的途径清除氧自由基, 减轻组织损伤<sup>[3-5]</sup>。Erkasap 等<sup>[14]</sup>研究发现阻断腹主动脉 30 min 再灌注 12 h 会导致胃黏膜 MDA 水平明显升高。此外, Cabeza 等<sup>[15]</sup>发现与假手术组相比, 阻断腹主动脉 30 min 再灌注 60 min 胃黏膜 SOD、GSH 及谷胱甘肽还原酶(GSSG-rd)活性明显降低。这些研究结果都提示缺血再灌注损伤造成的胃黏膜损伤与活性氧自由基生成过多及抗氧化酶活性降低有关。在本次研究中, 我们发现肝移植后 4 h 及 8 h 胃黏膜·OH 及 MDA 水平较假手术组明显升高, 增幅约为 40%~120%, 且与胃黏膜损伤程度成正相关; 而肝移植后 4 h 和 8 h 抗氧化酶 SOD 和 CAT 活性明显降低, 降低幅度约为 40%左右, 与胃黏膜损伤程度成负相关; 说明肝移植后 8 h 内氧化和抗氧化严重失衡而出现胃黏膜氧化损伤。移植后 16 h 胃黏膜·OH 及 MDA 水平较假手术组增高 30%~60%, 而抗氧化酶 SOD 和 CAT 活性接近于假手术组水平, 提示内源性抗氧化能力的增强, 氧化和抗氧化失衡一定程度恢复, 促进了胃损伤的修复。

Nrf2 是一种对氧化应激敏感的转录因子, 在活性氧刺激下, Nrf2 的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化后即被转移到细胞核内, 与细胞核内抗氧化反应元件(ARE)结合, 诱导抗氧化酶基因合成和蛋白表达<sup>[16]</sup>。现有观点都有认为 Nrf2 在调控抗氧化酶合成中起着关键的作用<sup>[6-7, 17]</sup>。Lu 等<sup>[18]</sup>应用 Nrf2 基因敲除鼠, 使用 Pyrazole 诱导肝脏氧化损伤, 发现野生型 Nrf2+/+ 鼠肝脏损伤轻, 而 Nrf2-/- 鼠肝

脏损伤严重。Jin 等<sup>[19]</sup>证实创伤性脑损伤引起的肠道黏膜损伤, Nrf2 基因敲除小鼠比野生型 Nrf2+/+ 小鼠更严重, 肠道抗氧化酶(NQO1、GST- $\alpha$ ) mRNA 及活性水平明显降低。这些研究证明了 Nrf2 调控抗氧化酶合成中起着关键作用。在本实验中我们发现肝移植肝脏再灌注后 4 h 胃黏膜 Nrf2 表达明显减弱, 再灌注 8 h 开始逐渐恢复, 而且与胃黏膜损伤程度及·OH 和 MDA 的含量呈负相关, 与 CAT 活性呈正相关, 这与病理损伤及抗氧化酶表达的趋势一致, 提示 Nrf2 的增高有助于增强机体的抗氧化能力和活性氧自由的清除, 有利于胃损伤的自我恢复。

#### 参考文献:

- [1] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(6): 749-762.
- [2] He SQ, Zhang YH, Venugopal SK, et al. Delivery of antioxidative enzyme genes protects against ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice [J]. *Liver, Transpl*, 2006, 12(12): 1869-1879.
- [3] Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology [J]. *Toxicology*, 2000, 153(1-3): 83-104.
- [4] Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40(1): 1-12.
- [5] Gałecka E, Jacewicz R, Mrowicka M, et al. Antioxidative enzymes--structure, properties, functions [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2008, 25(147): 266-268.
- [6] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86.
- [7] Shah ZA, Li RC, Thimmulappa RK, et al. Role of reactive oxygen species in modulation of nrf2 following ischemic reperfusion injury [J]. *Neuroscience*, 2007, 147(1): 53-59.
- [8] Jin C, Zhang PJ, Wu XM, et al. Impact of hypoxic preconditioning on apoptosis and its possible mechanism in orthotopic liver autotransplantation in rats [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(1): 40-45.
- [9] 孙国亮, 池信锦, 金亦, 等. 自体原位肝移植大鼠急性肾损伤的研究 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(1): 47-50.
- [10] Sun GL, Chi XJ, Jin Y, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver autotransplantation in SD rat model [J]. *J Sun Yat-sen Uni (Med Sci)*, 2011, 32(1): 47-50.
- [11] Masuda E, Kawano S, Nagano K, et al. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats [J]. *Am J Physiol*, 1993, 265 (3 Pt 1): G474-G481.
- [12] Yoon HY, Kang NI, Lee HK, et al. Sulforaphane protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through induction of the Nrf2-dependent phase 2 enzyme [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(11): 2214-2223.
- [13] 褚延魁, 马庆久, 刘维, 等. 肝缺血再灌注与胃粘膜病理损伤 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(21): 1948-1951.
- [14] Chu YK, Ma QJ, Liu W, et al. Liver ischemia-reperfusion and pathological change of gastric mucosa [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002, 23(21): 1948-1951.
- [15] Bela P, Bahl R, Sane AS, et al. Oxidative stress status: possible guideline for clinical management of critically ill patients [J]. *Panminerva Med*, 2001, 43(1): 27-31.
- [16] Erkasap N, Uzuner K, Serteser M, et al. Gastroprotective effect of leptin on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion is related to gastric histamine content in rats [J]. *Peptides*, 2003, 24(8): 1181-1187.
- [17] Cabeza J, Motilva V, Martín MJ, et al. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats [J]. *Life Sciences*, 2001, 68(12): 1405-1415.
- [18] Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(9): 1304-1309.
- [19] Leonard MO, Kieran NE, Howell K, et al. Reoxygenation-specific activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 mediates cytoprotective gene expression in ischemia-reperfusion injury [J]. *FASEB J*, 2006, 20(14): E2166-E2176.
- [20] Lu YK, Gon PF, Cederbaum AI. Pyrazole induced oxidative liver injury independent of CYP2E1/2A5 induction due to Nrf2 deficiency [J]. *Toxicology*, 2008, 252(1-3): 9-16.
- [21] Jin W, Wang HD, Hu ZG, et al. Transcription factor nrf2 plays a pivotal role in protection against traumatic brain injury-induced acute intestinal mucosal injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2009, 157(2): 251-260.

(编辑 徐杰)