

## 肝移植围术期器官损伤机制及器官保护策略研究进展

黑子清

(中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630)



**作者简介:**黑子清,中山大学附属第三医院麻醉手术中心科主任;中山大学中山医学院麻醉学系副主任,博士研究生及博士后导师、研究员、主任医师,广东省医学领军人才,广东省医学会麻醉学分会候任主委,《中华麻醉学杂志》《临床麻醉学杂志》《国际麻醉与复苏杂志》《中山大学学报(医学版)》杂志编委。主持国家自然科学基金6项,广东自然科学基金重点项目2项;发表Anesthesiology等SCI收录论文81篇;主持项目获广东省科技进步二等奖、中华医学三等奖和广州市科技进步二等奖,是教育部和广东省科技进步一等奖重要成员;实用新型专利19项,国际专利1项。研究方向为围术期器官损伤机制及保护策略研究,危重病人手术预后的预测因子及影响因素研究,手术患者围术期大数据研究及人工智能在麻醉领域的应用。E-mail: heiziqing@sina.com。

**摘要:**我国麻醉学已从传统的麻醉学科向围术期医学科迈进,围术期医学以更加全面的理念,从“以人为本”的角度,以患者的舒适、无痛、快速康复及良好的预后为目标,个体化的针对每个患者提出围术期治疗的方案。而器官保护是围术期医学的核心之一,维持良好的器官功能状态及防治损伤引起的器官功能不全为患者的快速康复及早期预后提供良好的支撑。随着外科发展,器官移植手术是我国未来医疗重点领域之一,肝移植作为主要的移植术种,可引起患者围术期各种器官功能的损伤,阐明其损伤机制及制定相关保护策略是围术期医学的重点难题及亟待解决的问题。

**关键词:**围术期;麻醉;器官保护;肝移植;损伤机制

**中图分类号:**R61 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2019)04-0487-06

## Advances in Mechanisms of Perioperative Organ Injury and Organ Protective Strategies of Liver Transplantation

HEI Zi-qing

(Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: HEI Zi-qing; E-mail: heiziqing@sina.com

**Abstract:** Anesthesiology in China is transforming from traditional anesthesia only to perioperative medicine. Perioperative medicine has a more comprehensive idea from the perspective of being patient-oriented, regarding comfort and aponia, rapid recovery and good prognosis of patients as the goal. It also requires individualized perioperative treatment scheme. Since organ protection is a critical issue in perioperative medicine, patients benefit from maintaining favorable organ function and preventing failure induced by injury. Organ transplantation will become one of the hotspots in future medicine with the development of surgery. Liver transplantation, as the main type of transplantation, causes multiple organ dysfunctions during the perioperative period. It is an urgent and key point of perioperative medicine to illustrate its mechanisms and establish relevant protections.

**Key words:** perioperative; organ protection; liver transplantation; mechanisms of organ injury

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(4): 487-492]

收稿日期:2019-04-16

基金项目:国家自然科学基金(81170449, 81372090, 81571926, 81772127)

目前肝脏疾病已经成为我国卫生事业急需解决的问题之一,肝移植是终末期肝病唯一有效治疗途径。2014年中国肝移植注册系统(china liver transplant registry, CLTR)的数据显示中国大陆肝移植规模已居全球第2位,中山大学附属第三医院肝脏移植中心是全国第3大肝移植中心,肝移植技术目前已经成熟。围术期器官保护、患者的快速康复促进肝移植患者的恢复及减轻患者的负担,是肝移植发展的重要基石,而相应的基础及临床研究为器官保护策略的制定提供重要依据。针对麻醉管理策略是否能实现移植手术的器官保护目前尚存在争论。虽然近年有临床研究提示一些保护性的策略可确保器官保护和改善患者的预后,如减少血液制品的需求,适当的血糖控制或在可能的情况下使用区域麻醉。然而,因为研究设计和终点指标在不同的研究中有差异较大,使得这些保护性的措施仍需要进一步的验证<sup>[1]</sup>。同时,肝移植围术期多器官损伤的机制复杂,涉及缺血再灌注损伤、肠道菌群移位及内毒素血症、胆红素血症及全身炎症反应失控等,明确移植肝损伤及远隔器官损伤的机制能为临床策略的制定提供理论基础。本科室从20年前便开始围绕肝移植围术期器官保护进行临床试验及基础研究,取得阶段性的成果,本综述将对本科系列研究进行综述,与同行共同探讨肝移植围术期器官损伤机制及器官保护策略。

## 1 肝移植围术期器官损伤发生发展相关机制

### 1.1 移植肝损伤

本研究团队前期临床研究显示<sup>[2]</sup>,肝移植手术后,移植肝损伤呈现动态性变化,术后6 h达到高峰,其后逐渐恢复,28 d后肝功能基本恢复正常,且移植肝损伤的动态性变化与缝隙连接蛋白32(Cx32)蛋白表达一致。更进一步地,本研究通过基础研究发现,缝隙连接蛋白Cx32组成的缝隙连接通道(gap junction, GJ)通过传递活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的线粒体凋亡加重了肝缺血再灌注损伤,敲除Cx32蛋白或使用丙泊酚抑制Cx32通道功能皆可减轻肝缺血再灌注损伤。除了探讨Cx32与移植肝损伤之间的关系,本团队还对移植肝损伤的氧化应激及炎症反应机制进行了研究,发现NADPH氧化酶Nox2可

激活炎症反应和氧化应激并参与肝移植肝损伤。同时,也发现染色质重构复合物核心催化亚基(Brg1)介导的Nrf2/HO-1抗氧化应激系统能够减轻缺血再灌注损伤,其在移植肝损伤过程中发挥重要作用<sup>[3-5]</sup>;而且,高糖状态可能通过诱导慢性氧化应激和炎症加重肝缺血再灌注损伤<sup>[6]</sup>。前期研究<sup>[7]</sup>还表明,终末期肝病患者在接受骨髓间充质干细胞(BMSC)移植后可减轻移植肝损伤,且右美托咪定、咪达唑仑能通过与受体结合调节干细胞的旁分泌作用、迁移能力和NF- $\kappa$ B p65的核转位作用,从而增强干细胞对移植肝的保护。

### 1.2 远隔器官损伤

为了探讨肝移植围术期发生远隔器官损伤的具体机制,本研究团队通过构建肝移植动物模型来观察肝移植引起的肾脏、肺脏、小肠损伤的动态变化。

研究结果<sup>[8]</sup>提示再灌注早期的氧化失控和炎症反应是导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的重要始动因素:①肾损伤的严重程度与谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量呈负相关;Trx2的表达升高促进了GSH、GSH-PX的合成,从而减轻了由肝移植引起的肾损伤。②Cx32-GJ通过传递ROS诱导内质网应激、线粒体损伤、细胞凋亡,同时产生更多ROS,这一“旁细胞效应”使损伤范围不断扩大,在移植后AKI的发生发展中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。

氧化应激反应及炎症失控也参与了肝移植术后急性肺损伤的发生发展<sup>[10]</sup>。在门腔静脉阻断和开放后60 min,大量毒性物质释放导致肺病理学损伤的出现,血浆和肺组织的血栓素和前列环素、内皮素和一氧化氮的比例失调是重要的原因。同时,研究<sup>[11]</sup>发现磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶介导的氧化应激和炎症反应、外周血多形核白细胞(PMN)和单核细胞中TLR2/4信号通路的激活以及肥大细胞脱颗粒都介导了急性肺损伤<sup>[12]</sup>。除此之外,研究<sup>[13]</sup>发现肝移植术后肺脏中抗氧化酶系统受抑制,增强染色质重塑因子(Brahma-related gene1, Brg1)介导的核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/Nrf2/HO-1抗氧化应激系统能够减轻移植术后急性肺损伤。同时,肝移植术后有大量炎症细胞浸润及炎症因子释放,研究<sup>[14]</sup>发现

Serpinb1 蛋白可通过激活 HO-1 及 STAT3 和 ERK 1/2 通路,减轻自体原位肝移植大鼠的炎症反应及氧化应激。

肝移植过程可引起不同程度的小肠缺血再灌注损伤。研究结果<sup>[15]</sup>表明,TLR4/NF- $\kappa$ B 活化诱导的细胞凋亡介导了肝移植后肠损伤,Nrf2/HO-1 通路激活降低了肝移植诱导的肠粘膜损伤和紧密连接功能障碍。

## 2 静脉麻醉药物的器官保护机制

### 2.1 丙泊酚的器官保护机制

丙泊酚是常用的静脉麻醉药物之一,化学名为 2,6-二异丙基苯酚,其苯酚基团具有抗氧化特性。丙泊酚预处理可通过降低组织或细胞内活性氧水平,减轻肝脏缺血再灌注后的肝脏氧化应激,对肝脏具有保护作用。这种保护作用可能是由于丙泊酚增强了 Nrf2、HO-1 和醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, *NQO1*) 的表达而减轻肝脏缺血再灌注损伤,这在临床和实验策略中都得到了证实。此外,HO-1 诱导 Nrf2 的表达依赖于染色质重塑因子 Brg1,而 Brg1 不参与 Nrf2 靶基因 *NQO1* 的诱导<sup>[1,3]</sup>。

肝移植术中剧烈的病理生理变化是急性肾损伤发生的基础,而急性肾损伤的发生可导致肾功能不全及内环境的紊乱,本研究团队认为在急性肾损伤发生发展过程中,肾小管上皮细胞的缝隙连接在损伤的扩散及加剧中起到重要作用。丙泊酚能够降低肝移植术后肾脏组织的氧化应激反应,该保护作用可能是通过抑制 Cx32 所组成的缝隙连接的功能而实现的,这在体外细胞实验中得到证实<sup>[7]</sup>。另外本研究也检测了肾脏组中的 Nrf2 的表达,丙泊酚预处理同样能上调 Nrf2 的表达,这也可能是丙泊酚在肝移植手术中肾脏保护作用的潜在机制<sup>[16]</sup>。提示丙泊酚肾保护作用与其阻断损伤信号传递及激活抗氧化通路相关。

### 2.2 右美托咪定的器官保护机制

右美托咪定是一种  $\alpha$ 2 肾上腺受体激动剂,右美托咪定预处理能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 途径的激活减轻大鼠肝移植术后的肝脏损伤<sup>[17]</sup>和急性肾损伤<sup>[18]</sup>,同时能够通过增强 Nrf2 的抗氧化作用,减轻大鼠肝移植术后的急性肾损伤<sup>[19]</sup>,该保护作用与  $\alpha$ 2A 肾上腺受体亚型相关。

## 3 肝移植围术期器官保护临床策略

### 3.1 肝移植围术期肺循环变化及肺动脉高压的处理

终末期肝病的患者常合并肺动脉高压,严重者会导致右心功能不全和氧弥散障碍、呼吸功能不全,大大影响预后。本研究通过大样本的研究,发现肝硬化患者合并肺动脉高压的发生率为 5.33%<sup>[20]</sup>;新肝早期肺动脉压力和肺血管阻力进行性增加,表现为持续的肺动脉高压状态,甚至会发展成中重度肺高压;而术前没有合并肺动脉高压的患者,其肺动脉压力也会出现一过性的增高。此外,本研究还率先报道了患者血浆中的内皮素水平及中心静脉压与肺动脉高压密切相关<sup>[21]</sup>。本研究通过回顾分析还发现,合并门脉高压症的患者在无肝期体循环与肺循环都相对稳定;但在新肝开放后出现平均肺动脉压和肺循环阻力指数明显升高,高于术前自身的水平以及不合并门脉高压症的患者,且持续时间长,有发生急性肺动脉高压的倾向<sup>[22]</sup>;本研究推测其中的机制可能跟肺血管重构有关。

### 3.2 肝移植围术期肺损伤的处理

肝移植术后急性肺损伤是导致术后死亡及延长住院时间的重要因素。针对这一问题,本研究从以下方面进行了研究。流行病学调查<sup>[23]</sup>发现有高达 35.2% 的患者在术后 1 w 内出现了急性肺损伤 (acute lung injury, ALI),更有 6.6% 的患者发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。通过回顾性研究,认为第 2 版的墨尔本评分系统 (MGS-2) 更加适用于早期诊断患者是否出现了肝移植术后肺部并发症,对于及早的实施治疗有重要意义<sup>[24]</sup>。此外,本研究观察未使用体外静脉-静脉转流术的肝移植手术患者的肺氧合功能和肺内分流率,发现这些患者在术前和术中均存在明显的肺氧合功能障碍,因而提出在肝移植的围术期很有必要加强氧合功能监测以及尽量采取措施纠正下降的功能残气量和通气/血流比例失衡,以避免由此带来的心排量急剧变化<sup>[25]</sup>。不仅如此,通过观察接受原位肝移植手术的患者在围术期混合静脉血氧饱和度 (SvO<sub>2</sub>) 的变化,发现持续 SvO<sub>2</sub> 监测能给 SaO<sub>2</sub>、CO 和 Hb 的调整提供可靠依据,可有效地反映体循

表1 肝移植围术期器官保护策略  
Fig.1 Perioperative strategy of liver transplantation

管理部位	策略
肺循环管理策略	围术期控制容量避免超负荷,减轻容量对肺动脉压的影响;在不影响体循环稳定的前提下,持续静脉泵注硝酸甘油 0.5~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 和或前列腺素 E 8~28 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 能明显降低术中肺动脉高压;NO 吸入,临床推荐浓度为 10~80 PPM;避免超容输液及单独或复合使用硝酸甘油和前列腺素。
肺保护策略	术前情况差的患者,应在无肝前期尽量纠正或改善各种紊乱,以减少术中出血,从而达到减少输血和输液量的目的;预防及控制感染,尤其注意控制及避免医源性感染,掌握抗生素的应用指征;乌司他丁、甲基强的松龙,减轻炎症反应;注意液体管理及容量控制,提倡以 PCWP 及 CVP 联合监测结果指导液体输注,围术期少输入晶体液,而以输注新鲜冷冻血浆 (FFP)、压积红细胞悬液、白蛋白和合成的胶体液为主;合适的通气策略,一旦发现出现肺损伤,则使采用低潮气量 (6~8 mL/kg) 加适度呼吸末正压通气 (PEEP 3~5 $\text{cmH}_2\text{O}$ ) 辅助呼吸模式,可结合高浓度氧 (80%~100%) 1 h 与低浓度氧 (30%~40%) 1~4 h 交替氧疗。
体循环管理策略	无肝期 10 min 内快速输注胶体溶液或血液制品后 (400 mL 左右),应更多依靠调节血管活性药物维持循环稳定,如多巴胺 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、肾上腺素和去甲肾上腺素 0.01~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ;新肝期再灌注综合征:开放前补碱、补钙、维持术中体温,开放前 2 min 加大肾上腺素 0.5~0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 和去甲肾上腺素用量 0.3~0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,增强心肌收缩力,能减少再灌注综合征发生率及危重程度;控制新肝期中心静脉压:开放后回心血量骤增使中心静脉压增高,过高的中心静脉压将造成新植入肝淤血肿胀,影响新肝功能恢复和手术操作。当出现 CVP 过高,肝脏肿胀时,应减慢输液速度,及早应用硝酸甘油 0.5~2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 扩容血管,降低 CVP,适当强心利尿;高龄、合并有心脏病、多次肝脏手术史的患者可以考虑采取体外静脉-静脉转流。
心肌保护策略	在手术开始阶段和无肝期使用磷酸肌酸钠,增加心肌供能;围术期持续微量泵注硝酸甘油,增加心肌氧供;控制心率:在无肝期心动过速增加心肌氧耗,舒张期缩短不利心肌供氧,应用受体阻滞剂微量持续泵注,控制心率在 100 次/min 左右;对于长期肝硬化的肝移植患者,应加强心功能的监测与支持治疗。
肝保护策略	提高手术技巧,尽量缩短无肝期,缩短移植肝缺血时间,合理应用乌司他丁、甲基强的松龙等,减轻炎症反应。
肠道保护策略	提高手术技巧,尽量缩短无肝期,缩短肠缺血时间;合理应用乌司他丁、甲基强的松龙等,减轻炎症反应。适当使用稳定肥大细胞的药物如色甘酸钠等。
肾保护策略	尽可能缩短无肝期,有助于减轻肾损害;多巴胺:静脉泵注小剂量多巴胺 1~3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ;脱水利尿药:当无肝前期和新肝期出现少尿时,对输液无反应,应尽早给予强效髓祥利尿剂速尿 (20~110 mg),以预防肾衰发生,如使用大剂量速尿后尿量仍无增加时可加用甘露醇 (100~200 mL),以增加肾血流量和 GFR;对无尿肾衰患者,甘露醇应慎用;去甲肾上腺素:去甲肾上腺素 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 以下时,对血管起扩张作用,可明显改善肾功能,在循环不稳定时,应及时使用去甲肾上腺素;血管加压素类似物:特利加压素可激活动脉壁平滑肌细胞 V1 受体,使内源性血管收缩系统活性接近正常;同时可增加肾血流量、GFR、尿量以及尿 $\text{N}^+$ ,使肾功能得到改善;静脉-静脉转流 (VVB):术前出现肾功能不全,又不准备同时接受肾移植的受者,无肝期 VVB 因能维持血流动力学稳定,可能对保护肾功能有一定的作用;术后尽早进行血液透析;乌司他丁:围术期应用乌司他丁对重型肝炎患者肝移植围术期的肾功能具有保护作用,能减少肝移植相关性肾衰的发生率。
脑保护策略	术前低钠血症的患者,晶体液选择低钠或不含钠液体;血液制品均含有钠,因此术中不会出现血钠进一步降低;高通气量,保持 $\text{PCO}_2$ 在 30 mmHg 以下,可能对减少脑血流量、降低颅内压、减轻脑水肿有一定帮助;神经营养药:大剂量的维生素 B、磷酸肌酸钠等;脱水利尿:使用少量的甘露醇和利尿剂,及早脱水利尿,对减轻脑水肿有帮助。
凝血功能管理策略	无肝前期,根据术前凝血四项与正常值的比较,偏离正常水平越大,在无肝前期输入血液制品越多 (如新鲜血浆、冷沉淀液和血小板);严重凝血功能障碍的病人,加用凝血因子 VII;新肝早期治疗:使用鱼精蛋白 30~50 mg 拮抗内源性肝素;氨基己酸 0.5 g/h 改善凝血功能和拮抗纤溶亢进,显著地减少出血;新肝后期出血和渗血多,大剂量的血液制品输入十分必要,具体数量多少依出血量、凝血监测及术野渗血情况来确定,部分患者输入量十分巨大;输注过程中循环监测十分重要,血液制品的输入速度和输入量应考虑心功能状态。
水电解质管理策略	低钠血症:如果血钠浓度在 125 mmol/L 以上时,一般不主张积极纠正低钠血。若血钠浓度在 120 mmol/L 以下时,钠离子的补充速度不易超过 0.2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,快速纠正低血钠有可能引起神经脱髓鞘,病人死亡率高;低血钙:持续静脉泵注 $\text{Ca-Cl}_2$ 1~2 g/h 和辅助单次静脉推注,保持血钙浓度在 1.1 mmol/L 以上,比间断单次推注更易于保持血钙稳定;低血钾:当术中尿量多时,低血钾时常发生,3.0 mmol/L 以上时一般不需补钾;若血钾过低,可在监测情况下适当补钾,补至正常低限值即应停止补钾;高钾血症:开放后常有一过性高钾血症,一般不需特别处理,数分钟后迅速降低;轻度代谢性酸中毒可不予处理,随着新肝的作用术后往往表现为碱中毒。严重代谢性酸中毒可补充 5% 碳酸氢钠。
防治 SIRS 策略	术前的肠道准备十分重要,能够显著减少腹腔内毒素的产生,减少 SIRS 的发生率;本研究在一项回顾性研究中发现肝功能 child 分级 C 级、术前高钙血症、术中酸中毒等是脓毒血症及 SIRS 的危险因素,提示本研究遇到合并上述情况的患者应该高度重视;保护胃肠粘膜,减轻肠道损伤,如使用抗酸药等;提高手术技能,减少失血、缩短无肝期时间、手术时间;出血和输血大、无肝期长和术前情况差者,可加大乌司他丁等抗蛋白酶类药物的用量;术前存在严重的内毒素血症和炎症反应较强烈的患者,术后若确诊为 SIRS,应及早使用持续性血液净化治疗,有利提高生存率。

环变化以及机体VO<sub>2</sub>的情况,还能较敏感地获悉氧供需平衡状况,持续SvO<sub>2</sub>监测能够即时准确地提供实际数据,对肝移植围术期改善氧代谢的管理具有重要意义<sup>[26]</sup>。

### 3.3 肝移植围术期心肌损害

本研究在流行病学研究中发现<sup>[27]</sup>,肝移植术后早期死亡的病人中,心血管事件高达20%以上。在本研究1 000多例肝移植临床实践中,有16例发生心跳骤停,13例发生在开放后再灌注早期,3例发生在无肝期30 min左右,开放期的心跳骤停能很快复苏,而3例发生于无肝期均术中死亡,本研究认为无肝期低容量不利于心脏复苏;通过对围术期心肌酶和血清肌钙蛋白研究,发现在肝移植围术期,心肌酶呈进行性增加,新肝期和术毕时达到高峰,肌钙蛋白在术后24 h达到高峰,提示心肌在肝移植围术期损害明显<sup>[28]</sup>。同时本研究注意到肝硬化性心肌病病人的心肌功能在肝移植围术期的变化较大,是围术期不应忽视的问题,应予严密监测和及时的处理。

### 3.4 肝移植围术期肠损伤

肠缺血/再灌注是肝移植围术期中几乎必然发生的一种病理生理过程,这其中产生的氧自由基造成的细胞膜损伤会引起肠粘膜的破坏、肠道屏障功能的减弱以及肠道细菌移位甚至感染性休克等等,还可能引起远隔器官如心、肺、肾、脑等的损害,所以应该引起足够的重视。

### 3.5 临床保护策略制订

针对各个器官的损伤特点,本研究制订了相应的“肝移植围术期器官保护策略”(表1),在肺循环、体循环、心、肾、脑、肠道、凝血功能、水电解质等方面进行总结归纳,以期在围术期达到减轻脏器损伤<sup>[29]</sup>的目的。

## 4 目前国内外其它先进的保护手段

如何更好的进行供肝的保存是移植手术器官保护的另一个重点,在摘取供肝前将连接肝脏的血管接入“多器官功能修复系统”,模拟人体的供血机制,使供肝从供体到受体过程中始终处于最接近生理状态的血液循环中。甚至利用体外膜肺装置接入供肝,在保证血流的同时保证肝细胞的氧供。然而,由于这些技术操作复杂和费用昂贵,目前未得到推广使用。

## 5 展 望

如何及时及有效的施行肝移植围术期器官保护的任务任重道远,随着人工智能及大数据时代的到来,越来越多的规范的临床研究将进一步为指导围术期器官保护提供新的数据和新的方法,同时,通过基础研究的探索,也有望进一步明确损伤的机制,为保护性药物的开发提供实验室证据。

### 参考文献

- [1] Hovaguimian F, Schlapfer M, Beck-Schimmer B. Organ protection in allograft recipients: anesthetic strategies to reduce postoperative morbidity and mortality[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2014, 19(2): 121-130.
- [2] Wu S. The research of connexin 32 and apoptosis which is induced by connexin 32 on the hepatic ischemia reperfusion injury after liver transplantation [D]. Guangzhou: The Third Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, 2017.
- [3] 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.
- [4] Ge M, Yao W, Yuan D, et al. Brg1-mediated Nrf2/HO-1 pathway activation alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2841.
- [5] Ge M, Yao W, Wang Y, et al. Propofol alleviates liver oxidative stress via activating Nrf2 pathway [J]. *J Surg Res*, 2015, 196(2): 373-381.
- [6] Zhang Y, Yuan D, Yao W, et al. Hyperglycemia aggravates hepatic ischemia reperfusion injury by inducing chronic oxidative stress and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3919627.
- [7] Feng J, Yao W, Zhang Y, et al. Intravenous anesthetics enhance the ability of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury in a receptor-dependent manner [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 556-566.
- [8] Li X, Li X, Chi X, et al. Ulinastatin ameliorates acute kidney injury following liver transplantation in rats and humans [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 411-416.

- [9] Luo C, Yuan D, Li X, et al. Propofol attenuated acute kidney injury after orthotopic liver transplantation via inhibiting gap junction composed of connexin 32[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1):72-86.
- [10] Luo C, Yuan D, Yao W, et al. Dexmedetomidine protects against apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation through the inhibition of gap junctions in NRK-52E cells[J]. *Life sci*, 2015, 122:72-77.
- [11] Luo GJ, Yao WF, He Y, et al. Ulinastatin prevents acute lung injury led by liver transplantation [J]. *J surg res*, 2015, 193(2):841-8.
- [12] Luo G, Zhu G, Yuan D, et al. Propofol alleviates acute lung injury following orthotopic autologous liver transplantation in rats via inhibition of the NADPH oxidase pathway[J]. *Molmedrep*, 2015, 11(3):2348-2354.
- [13] Zhang A, Chi X, Luo G, et al. Mast cell stabilization alleviates acute lung injury after orthotopic autologous liver transplantation in rats by downregulating inflammation [J]. *PloS one*, 2013, 8(10):e75262.
- [14] Ge M, Chen C, Yao W, et al. Overexpression of brg1 alleviates hepatic ischemia/reperfusion-induced acute lung injury through antioxidative stress effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:8787392.
- [15] Chi X, Yao W, Xia H, et al. Elevation of HO-1 expression mitigates intestinal ischemia-reperfusion injury and restores tight junction function in a rat liver transplantation model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:986075.
- [16] Ge M, Luo G, Yao W, et al. Propofol pretreatment attenuates remote kidney injury induced by orthotopic liver autotransplantation, which is correlated with the activation of Nrf2 in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5):3962-3968.
- [17] Wang Y, Wu S, Yu X, et al. Dexmedetomidine protects rat liver against ischemia-reperfusion injury partly by the alpha2a-adrenoceptor subtype and the mechanism is associated with the tlr4/nf-kappab pathway[J]. *Int J molesci*, 2016, 17(7), 995.
- [18] Yao H, Chi X, Jin Y, et al. Dexmedetomidine inhibits tlr4/nf-kappab activation and reduces acute kidney injury after orthotopic autologous liver transplantation in rats[J]. *Scirep*, 2015, 5:16849.
- [19] Yu X, Chi X, Wu S, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates kidney injury and oxidative stress during orthotopic autologous liver transplantation in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4675817.
- [20] Hei ZQ, Li SR, Luo GJ, et al. Changes in systemic and pulmonary hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portopulmonary hypertension during liver transplantation [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2006, 26(1):7-10.
- [21] Hei ZQ, Huang HQ, Luo CF, et al. Changes of nitric oxide and endothelin, thromboxane A2 and prostaglandin in cirrhotic patients undergoing liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(25):4049-4051.
- [22] 池信锦, 黑子清, 罗晨芳, 等. 门脉高压症患者肝移植围术期血液动力学的变化特点[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2009, 30(5):595-599.
- Chi XJ, Hei ZQ, Luo CF, et al. Characteristics of hemodynamic changes in patients with portal hypertension during perioperation of liver transplantation [J]. *J Sun Yat-Sen Univ(Med Sci)*, 2009, 30(5):595-599.
- [23] 黎尚荣, 黑子清, 甘小亮, 等. 肝移植术中 BALF 成分和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8 水平的变化及与术后急性肺损伤的关系[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008(2):190-193.
- Li SR, Hei ZQ, Gan XL, et al. Component and levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluid and plasma during liver transplantation and their relation to postoperative acute lung injury [J]. *J Sun Yat-Sen Univ(Med Sci)*, 2008, 29(2):190-193.
- [24] Li X, Chen C, Wei X, et al. Retrospective comparative study on postoperative pulmonary complications after orthotopic liver transplantation using the melbourne group scale (mgs-2) diagnostic criteria [J]. *Anntransplant*, 2018, 23:377-386.
- [25] MaWH, Hei ZQ, Luo CF, et al. Changes in pulmonary gas exchange and intrapulmonary shunt during orthotopic liver transplantation with non-venovenous bypass [J]. *Chin Criti Care Med*, 2005, 17(10):583-585.
- [26] Liu DZ, Hei ZQ, Chen XZ, et al. Change in mixed venous oxygen saturation in patients in perioperative periods of orthotopic liver transplantation and its clinical implication[J]. *Chin Criti Care Med*, 2006, 18(7):391-393.
- [27] Hei ZQ, Liu DZ, Luo CF, et al. Perioperative changes of ventricular function and three indicators of myocardial injury during orthotopic liver transplantation [J]. *Chinmed J*, 2006, 119(11):939-943.
- [28] Hei ZQ. Circulation supporting and myocardium protection during liver transplantation[J]. *J Pract Med*, 2007, 23(16):2453-2455.
- [29] Hei ZQ. Perioperative strategy of liver transplantation: considering from our clinical study[J]. *Nat Med J Chin*, 2008, 88(43):3025-3027.

(编辑 余菁)