

文章编号: 1005-6947(2013)01-0098-06

· 文献综述 ·

热休克蛋白 70 保护肝缺血再灌注损伤的研究进展

韩效帆 综述 张培建 审校

(扬州大学附属第二临床医院 普通外科研究室, 江苏 扬州 225002)

摘要

肝缺血再灌注(IR)损伤是引起肝脏损害的重要因素,已成为研究的热点和难点。近年来研究发现HSP70在组织、器官的IR损伤中起了重要的保护作用,笔者就其在肝IR损伤中的作用作一综述,并重点阐述其作用机制,如调控炎症因子、抗细胞凋亡以及抗氧化作用等。

关键词

再灌注损伤,肝;HSP70热休克蛋白质类;综述文献

中图分类号:R657.3 文献标志码:A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.023

<http://www.zpwz.net/Jweb-zgptwk/CN/abstract/abstract3370.shtml>

Role of HSP70 in hepatic ischemia-reperfusion injury: recent progress

HAN Xiaofan, ZHANG Peijian

(Research Institute of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225002, China)

Corresponding author: ZHANG Peijian, Email: yzu.edu.pjz@163.com

ABSTRACT

Hepatic ischemia-reperfusion (IR) injury is a major cause of liver damage, and has become a hot and difficult field of study. Recent investigations reveal that heat shock protein 70 (HSP70) plays a critical role in protection of tissues and organs against IR injury. This paper overviews the actions of HSP70 in liver IR injury, which puts a special emphasis on the mechanisms underlying its protective effect such as regulation of inflammation factors, and anti-apoptotic and antioxidative effect.

KEY WORDS

Reperfusion Injury, Liver; HSP70 Heat-Shock Proteins; Review

CLC number: R657.3 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.023

在肝脏外科手术中,肝脏热缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是导致术后残余肝功能异常,甚至肝衰竭的重要因素之一^[1],

直接影响肝脏手术成败。肝切除术中常采用肝血流阻断方式防止大量出血,这一技术历经改良,取得了良好止血效果,但常导致部分肝组织不同程度地产生肝IR损伤。为减轻肝IR损伤,学者们长期以来尝试了短暂预缺血、药物、热应激等各种干预措施^[2-5],其中热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP70)因可被多种干预措施诱导,并产生调控炎症因子释放、抑制细胞凋亡、抗氧化及发挥分子伴侣等细胞保护作用^[6-9],因而越来越受到专家们的重视。现就近年来研究发现的HSP70在肝IR损伤中的作用综述如下。

基金项目:江苏省扬州市社会发展科技攻关项目基金资助项目(YZ2010087)。

收稿日期:2012-09-19; 修订日期:2012-12-22。

作者简介:韩效帆,扬州大学附属第二临床医院主治医师,主要从事肝胆胰疾病基础与临床方面的研究。

通信作者:张培建, Email: yzu.edu.pjz@163.com

1 HSP70 概述

HSP 家族成员按分子质量可以分为: HSP100s, HSP90s, HSP70s, HSP60s, 小分子质量 HSPs (small HSPs, sHSPs) 等亚家族^[10]。其中, HSP70 被认为是最重要、最保守的一类蛋白质, 在大多数生物中含量最多, 在细胞应激后生成最显著, 具有多种生物学功能。HSP70 亚家族包括相对分子质量 72~80 kD, 共有 21 种。人类 HSP70 家族的部分基因定位于第 1, 5, 6, 9, 14 和 21 号等染色体上。HSP70 是生物细胞在不利环境下, 受到各种刺激时发生应激反应而高效表达的一簇蛋白, 其结构具有高度的保守性, 因最先在热应激反应中被发现而得名。此外, HSP70 还能被其他应激因素如缺血、缺氧、感染、低温等诱导合成^[11], 机体相应的适应能力如耐热、耐低温、抗感染等能力明显增加。有研究^[12]证明, HSP70 的一级结构由 2 个功能域组成, 近氨基端为 45 kD 大小 ATP 结合的结构域, 近羧基端 25 kD 大小功能域可再细分为 1 个 15 kD 大小的 β -夹层结构亚区和 1 个 10 kD 大小的 α -螺旋结构亚区。

2 HSP70 的保护作用机制

已有文献^[9,12-14]报道, HSP70 对肝组织、脾脏、肌肉、肾脏、脑组织及心肌细胞均有一定的保护作用。其主要功能机制有如下表现。(1) 分子伴侣作用: 在各种应激中, HSP70 通过伴随蛋白质分子在线粒体、内质网等细胞器间转运, 稳定胞浆内蛋白质多肽链, 阻止受损蛋白质的凝集, 加速发生折叠紊乱的蛋白重新折叠, 参与合成新的蛋白而取代那些破坏严重不可修复的蛋白; 同时通过阻碍变性蛋白疏水区的聚集、增强其溶解性等方式促使其恢复或加速其降解和清除, 从而提高了细胞对应激的耐受作用^[12,15]。(2) 抗炎作用: HSP70 能抑制中性粒细胞 (polymorph nuclear leukocyte, PMN) 浸润^[16], 下调促炎细胞因子的表达, 参与调控如白细胞介素 1 (IL-1), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等多种炎症因子释放, 调节一氧化氮 (NO) 的生成^[17], 防止炎症反应过度地对组织造成二次损伤, 引导机体炎症反应趋于稳定及缓和。(3) 免疫调节作用: HSP70 可在抗原提呈、免疫细胞分化及免疫球蛋白的组装等环节中

参与免疫调节。HSP 在细胞内与蛋白降解产物形成二肽复合物, 当细胞出现应激或细胞坏死时, HSP 二肽复合物暴露在细胞表面或释放入细胞外环境中, 被周围的抗原提呈细胞摄取, 并通过独特的 MHC I 类途径交叉呈递到细胞表面, 激活机体产生免疫应答^[18], 协助清除受损严重难以修复的细胞。(4) 抑制细胞凋亡: 现已知 HSP70 能通过抑制 Jun 氨基末端激酶 (JNK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase-3) 活化、阻碍 Fas 蛋白信号及调控 Bcl-2 蛋白家族成员^[19-21]等多种途径抑制应激诱发的细胞凋亡。(5) 抗氧化作用: HSP70 抑制氧自由基产生, 提高或保持内源性超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 减轻机体的氧化应激^[22]。

3 HSP70 在肝 IR 中的诱导表达

关于 HSP70 在肝 IR 中的诱导表达情况各家报道不一。较早前国内动物实验研究^[23]发现, HSP70 mRNA 的于肝缺血 60 min 末即启动转录, 再灌注 2 h 开始升高, 持续时间 >5 h, 再灌注 15 h 后消失。HSP70 在再灌注 3 h 时主要在细胞核被检测到, 表达的高峰时间段为 48~72 h, 96 h 后开始消失。肝缺血 120 min 后引起细胞不可逆损伤, 而导致细胞坏死。编码 HSP70 基因转录在缺血 60 min 和 120 min 时都出现增强, 区别在于前者基因转录维持时间较长。另有学者研究表明^[24], 长时间 (90~120 min) 单纯肝缺血并不能激活 HSP70 基因, 仅在约 60 min 时肝 IR 区才发现 HSP70 mRNA 有表达, 而在非缺血区则无表达。提示肝 IR 损伤主要发生在再灌注期。有报道^[25]在应用 Pringle 法阻断第一肝门行肝段切除术的研究中发现: 正常肝组织几乎无 HSP70 mRNA 表达; 而在术中肝 IR 的早期 [(24.4 \pm 5.68) min] 肝组织中 HSP70 mRNA 即出现表达, 且随再灌注时间的延后呈上升趋势。虽然目前的报道有关 IR 后 HSP70 诱导出现的时间、变化规律及分布有所不同, 但均提示 HSP70 与肝 IR 损伤的发生和发展有一定关系。

4 HSP70 在肝 IR 中的作用及其机制

随着研究的深入, 多数报道偏向于认为 HSP70 在肝 IR 中发挥保护作用。某些学者^[26-27]在早前的实验中观察到, 经高温预处理显著诱导

HSP70 表达后,在动物肝热 IR 后,肝细胞坏死程度、微循环障碍、7 d 存活率、炎性细胞浸润的观察指标均明显优于对照组。最近的研究^[4]认为 HSP70 高表达是不同缺血预处理对肝硬化兔肝 IR 损伤的保护作用的可能机制。一般认为,HSP70 在肝脏手术中出现的 IR 能调整应激过程中细胞的存活功能,保护细胞免受损伤,有利于细胞结构、功能的恢复,进而维持内环境的稳定。其主要可能的具体作用机制如下。

4.1 HSP70 在调控炎症因子中的作用

肝 IR 后,促炎症因子 TNF- α , IL-1 β , 黏附分子,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等介质的激活、表达启动并放大了炎症反应,是导致肝细胞二次损伤的重要因素。上述介质和细胞因子在基因转录水平受到核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的调控^[28]。有研究^[28-31]证明,HSP70 主要通过抑制 NF- κ B 的活化而实现抑制炎症反应。正常情况下 NF- κ B 在细胞浆中与其抑制蛋白 I κ B 结合处于无活性状态,而活化的 NF- κ B 被认为在细胞的炎症应答中扮演始动角色^[32]。在肝 IR 时,Kupffer 细胞中的 NF- κ B 和 I κ B 解离后转移至细胞核内,转录激活下游炎症性细胞因子的基因,释放 TNF- α 和 IL-1 等大量促炎性因子^[33-34];细胞因子可激活肝窦内皮细胞和肝细胞,诱导趋化因子和黏附因子(ICAM-1)表达。ICAM-1 可介导白细胞和肝窦内皮细胞的黏附,至少可引发下列两方面的病理变化:(1)机械性阻塞肝窦腔,引起再灌注后微循环障碍;(2)滞留的白细胞被激活并释放大量的损伤介质,进一步损伤肝组织^[35]。Yoshidom 等^[33]研究发现,在肝 IR 2~3 h, NF- κ B 与其特异调节基因序列的结合活性最高,且 NF- κ B 的激活程度与肝组织损伤有着良好的相关性。Karin 等^[36]研究表明,在肝 IR 损伤中发挥作用的一个重要转录因子是 NF- κ B。陈皓等^[28]应用亚硝酸钠预处理,诱导大鼠肝脏产生 HSP72 表达后肝脏部分热缺血 90 min,细胞核内 NF- κ B 活性显著降低,7 d 存活率、肝功能生化指标及病理改变程度均明显优于对照组。同时还认为 HSP72 抑制 NF- κ B 的激活及细胞核内 NF- κ B 与 DNA 的结合,中断其下游炎症因子的基因转录;通过下调炎症性细胞因子抑制了炎症反应的扩大,使肝脏减轻了 IR 损伤。已有的研究^[29,31]推测 HSP70 抑制 NF- κ B 活化可能的机制为:(1) HSP70 可与 I κ B 激酶 (IKK) 的亚单位

IKK γ 结合抑制其活性,阻碍 I κ B 降解;(2) 热休克反应可增强细胞胞浆内游离 I κ B 的数量从而干扰激活的 NF- κ B 向细胞核内移位;(3) HSP70 与 NF- κ B 竞争核膜孔通道,阻碍 NF- κ B 向细胞核内转移而阻碍其功能发挥。

ICAM-1 是细胞黏附分子超家族的成员之一,可由多种刺激因素介导在单核细胞、内皮细胞及激活的淋巴细胞等多种类型细胞中表达,主要作用是促进细胞之间和细胞与组织间的黏附。Casillas-Ramírez 等^[37]认为在肝 IR 时,内毒素、化学介质及多种细胞因子等刺激 ICAM-1 异常表达,介导白细胞与肝窦内皮细胞黏附,进而引发 IR 损伤。有报道^[38]应用中药藜芦碱提取液预处理大鼠,显示藜芦碱可能通过抑制 ICAM-1 减少炎症反应而改善肝 IR 损伤。安冬艳等^[16]通过热应激预处理诱导 HSP70 高表达能明显降低 IR 后肝细胞 ICAM-1 的表达,减轻 PMN 的浸润程度。并认为可能与 HSP70 促进机体内源性抗氧化物触酶的产生,同时可通过抑制生成氧自由基的关键酶—NADPH 氧化酶,减少活性氧物质(radical oxygen species, ROS)产生有关。

另外,HSP70 还可能参与调控 NO^[17], IL-6, IL-8, IL-10, C3 等多种炎症相关蛋白及因子参与的组织损伤作用^[30-31]。

4.2 HSP70 在抗细胞凋亡中的作用

随着对 IR 损伤机制的深入研究发现,除肝细胞坏死以外,还存在细胞凋亡这一重要病理特征,并且与器官功能不全密切相关^[39]。有学者^[40]在大鼠肝脏缺血 20 min,再灌注 22 h IR 损伤时观察到凋亡细胞分布的特点:包膜下区凋亡指数(AI)较中央静脉区和汇管区高;坏死区 AI 高于其他区;并认为这可能与血液循环障碍严重程度有关。有报道^[41]发现在临床应用 Pringle 法阻断肝门的肝脏切除术中,肝门阻断开放时肝细胞的 AI 高于关腹前,HSP70 表达与凋亡呈明显负相关。目前,比较公认的肝细胞凋亡途径有线粒体途径和死亡受体途径,HSP70 主要在前者的各个环节中产生抗凋亡作用。在外界各种应激刺激下,线粒体外膜破坏可导致细胞色素 C 渗出,诱导凋亡活化因子自身多聚化,形成多聚物后与 caspase-9 前体形成凋亡体(apoptosome);在 dATP 的存在下,导致 caspase-9 构象改变而活化,可进一步激活 caspase-3,形成级联放大反应诱导细胞凋亡。HSP70 可能通过加强线粒体完整性或间接作

用于其他途径而降低线粒体外膜的通透性, 从而抑制细胞色素 C 的释放, 阻断 caspase 途径的活化^[19]。HSP70 也可通过竞争性结合凋亡活化因子阻止细胞色素 C 与凋亡活化因子复合体的形成, 抑制 caspase-9 的活化, 而保护细胞免于凋亡。HSP 还可以在凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 通过非依赖 caspase 的方式直接诱导细胞凋亡中发挥抑制作用^[42]。有证据表明, HSP70 在三磷酸腺苷酶 (ATP) 存在的情况下与 HSP40 协同, 阻止 Bax 向线粒体移位, 对抗 NO 诱导的细胞凋亡^[43]。Gabai 等^[44]实验证明, 在 TNF 诱导的细胞凋亡中, 突变型 HSP70 和野生型 HSP70 均可抑制 caspase-8 和 Bcl-2 家族成员促凋亡蛋白 Bid 活化, 产生抗凋亡效应。Beere^[20]的研究提示, HSP70 在 Fas 蛋白信号替代路径中可以抑制调节激酶 (ASK-1) 从而抑制细胞凋亡的发生。早有报道指出, 细胞内 HSP70 水平增高可以阻断应激激酶 (jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 抑制应激诱导的 JNK 激活, 阻碍该路径的细胞凋亡。最近的研究^[45-46]表明 HSP70 减轻了肝 IR 损伤时内质网持续应激导致的细胞凋亡, 并认为与其发挥分子伴侣作用有关。

4.3 HSP70 在抗氧化中的作用

缺血肝脏主要通过黄嘌呤氧化酶系统、吞噬细胞系统、线粒体呼吸链三条途径激发产生大量氧自由基^[47]。氧自由基既可通过损伤蛋白、酶类、核酸、细胞骨架、细胞膜及脂质类超氧化物而对肝细胞产生直接损伤, 也可破坏细胞器膜的完整性, 引起溶酶体、微粒体及线粒体破裂, 还能引起血小板和白细胞在微血管中黏附和聚集, 造成微循环障碍^[48-49]。目前已证实 SOD 是细胞内天然的氧自由基清除剂, 对机体氧化及抗氧化平衡起着至关重要的作用, 能明显减轻肝 IR 损伤。已有的研究^[22, 50]认为, HSP70 一方面能促进机体内源性抗氧化物触酶的产生, 抑制 NADPH 氧化酶, 反馈性地减少 ROS 的产生; 另一方面通过直接释放、增加内源性 SOD 水平, 并提高或保持其活性以减轻机体的氧化应激。国内学者^[51]在研究中发现, 经缺血预处理的硬化肝脏组织在 IR 后 3 h, 还原剂谷胱甘肽 (GSH) 的升高与 HSP70 合成增加具有一致性, 故推测 HSP70 可能增加或提高自由基清除剂的产生和活性, 从而清除大量产生的自由基, 减轻脂质过氧化。

5 肝脏手术中 IR 损伤的发生机制

在肝脏外科手术中, 有效控制术中出血成为顺利完成手术的重要前提。实施肝门血流阻断作为减少肝断面失血量的一项重要技术而被广泛应用, 很大程度上提高了肝脏手术的安全性, 促进了复杂肝脏手术的开展。目前临床已应用的肝血流阻断方式主要有: Pringle 法、全肝血流阻断法、半肝血流阻断法及保留半肝血供的入肝血流阻断法、肝段血流阻断法等。然而, 这些阻断方法大多经历了 IR 过程, 不可避免地会使残余肝脏在代谢、功能及结构上产生一系列不同程度的损伤, 甚至出现肝衰竭。因此对肝 IR 损伤病理生理过程和具体机制进行深入研究, 寻找有效的预防干预措施, 减少术后肝衰竭的发生, 对促进患者恢复意义重大。

肝 IR 损伤的组织病理学改变包括细胞肿胀、空泡形成、内皮细胞破裂、PMN 浸润等。其具体机制错综复杂, 研究报道甚多, 发病机制尚未完全阐明。比较传统的研究理论主要包括: pH 悖论、钙超载、氧自由基损伤、线粒体受损、内皮素和一氧化氮的浓度失衡、微循环功能障碍、普弗细胞和 PMN 活化以及细胞因子的网络协同作用等。数十年来, 一些学者研究发现病理生理过程大致为: 肝脏缺血缺氧期, 肝脏供氧和底物不足妨碍了细胞间能量代谢和酶的功能及代谢产物聚集引起肝细胞损害。组织缺血 30 min 后, 线粒体即出现基质颗粒消失的形态改变^[52]。随后 2~4 h 内, 细胞明显肿胀, 线粒体膜通透性突然增大, 粗面内质网破裂。随着缺氧时间的延长, 线粒体出现不可逆性损伤。氧供应停止, 细胞的代谢产物却不断积累, 线粒体氧化磷酸化受阻, 依赖 ATP 的细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵活性降低, 细胞内 Na^+ 上升, 水分进入细胞内出现细胞肿胀^[53]。细胞内高 Na^+ 迅速激活 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白, 加速 Na^+ 向细胞外转运。同时将大量 Ca^{2+} 运入胞内, 出现钙超载。之后溶酶体肿胀破裂释放各种蛋白水解酶, 导致细胞不可逆性死亡。在再灌注早期, 内皮细胞肿胀, NO、内皮因子失衡^[54]导致血管收缩、白细胞嵌顿, 血小板聚集虽不能完全阻塞管腔, 但对肝的微循环造成了严重损害而引起微循环障碍。肝脏微循环被损害后, 使再灌注开始后的缺血时间延长。细胞膜主动转运障碍, 能量供给障碍造成细胞水肿, 而细胞水肿造成内皮细胞和普弗细

胞肿胀。随后普弗细胞的活化释放多种炎性因子,如 TNF, 血小板活化因子 (PAF), 白三烯 (LT), IL 等, 引起白细胞聚集、黏附、渗出。白细胞尤其是 PMN 从血管内渗出到组织中, 进而通过释放氧自由基、蛋白水解酶以及过氧化物酶, 进一步损伤肝细胞结构和造成功能代谢障碍^[47]。上述损伤最终可导致肝细胞死亡, 包括坏死或凋亡两种不同病理特征的转归^[55]。

综上所述, 肝 IR 损伤的机制异常复杂, 通过各种预处理方法启动内源性保护作用以增强肝脏自身的耐受性是减轻肝 IR 损伤的理想方法之一, 并在肝脏外科中得到了有效的应用。HSP70 作为具有保护作用并可被诱导产生内源性物质, 进一步深入研究其在肝 IR 损伤中的作用机制, 将有助于寻找可靠而有效的防治方法干预肝 IR 损伤, 为保护残肝功能提供新的治疗手段, 为复杂肝脏外科手术的开展提供安全保障。

参考文献

- [1] 金山, 戴朝六. 三种肝血流阻断法对大鼠肝脏缺血再灌注后肝细胞凋亡的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(5):331-334.
- [2] Terajima H, Kondo T, Enders G, et al. Reduction of hepatic microcirculatory failure caused by normothermic ischemia/reperfusion-induced injury by means of heat shock preconditioning [J]. Shock, 1999, 12(5):329-334.
- [3] Yamagami k, Yamamoto Y, Ishikawa Y, et al. Effects of geranyl-geranyl-acetone administration before heat shock preconditioning for conferring tolerance against ischemia-reperfusion injury in rat livers[J]. J Lab Clin Med, 2000, 135(6):465-475.
- [4] 孟娣娟, 徐桂华, 蒋高霞, 等. 不同预处理对肝硬化兔缺血再灌注肝组织 HSP70 及 ET-1 表达的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(7):825-829.
- [5] 张厚忠, 李红霞, 王汉中. 七氟醚和缺血预处理对大鼠血清 MDA 和肝脏组织 HSP70 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(16):1586-1588.
- [6] Yao YW, Zhang GH, Zhang YY et al. Lipopolysaccharide pretreatment protects against ischemia/reperfusion injury via increase of HSP70 and inhibition of NF- κ B[J]. Cell Stress Chaperones, 2011, 16(3):287-296.
- [7] Han X, Wang F, Yao W, et al. Heat shock proteins and p53 play a critical role in K⁺ channel-mediated tumor cell proliferation and apoptosis[J]. Apoptosis, 2007, 12(10):1837-1846.
- [8] Lee LY, Kaizu T, Toyokawa H, et al. Carbon monoxide induces hypothermia tolerance in Kupffer cells and attenuates liver ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Liver Transpl, 2011, 17(12):1457-1466.
- [9] Bao XQ, Liu GT. Bicyclol: a novel antihepatitis drug with hepatic heat shock protein 27/70-inducing activity and cytoprotective effects in mice[J]. Cell Stress Chaperones, 2008, 13(3):347-355.
- [10] Isolani ME, Conte M, Deri P, et al. Stem cell protection mechanisms in planarians: the role of some heat shock genes[J]. Int J Dev Biol, 2012, 56(1-3):127-133.
- [11] Molvarec A, Tamási L, Losonczy G, et al. Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies[J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(3):237-247.
- [12] Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(6):670-684.
- [13] 华金双, 李丽萍, 孙忠人. 艾灸预处理对脑缺血大鼠 HSP70 蛋白及 HSP70 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(1):86-87.
- [14] 张立元, 刘剑华, 张林, 等. 不同缺血预处理方案对大鼠肾脏缺血再灌注损伤组织 HSP70 表达的研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(24):2946-2948.
- [15] Odashima M, Otaka M, Matsushashi T, et al. Mechanical strain stress suppresses expression of HSP70 and wound restoration in gastric mucosal cells[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11):3087-3091.
- [16] 安冬艳, 赵祯, 曹宇. HSP70 对大鼠肝脏局部缺血再灌注后炎症反应的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(9):1820-1824.
- [17] Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity[J]. Circulation, 2002, 106(20):2601-2607.
- [18] 王同国, 史斌. 热休克蛋白调控的研究进展 [J]. 现代免疫学, 2007, 27(1):73-76.
- [19] Clemons NJ, Buzzard K, Steel R, et al. Hsp72 inhibits Fas-mediated apoptosis upstream of the mitochondria in type II cells[J]. J Biol Chem, 2005, 280(10):9005-9012.
- [20] Beere HM. "The stress of dying": the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 13):2641-2651.
- [21] Jiang B, Liang P, Deng G, et al. Increased stability of Bcl-2 in HSP70-mediated protection against apoptosis induced by oxidative stress[J]. Cell Stress Chaperones, 2011, 16(2):143-152.
- [22] 孙经建, 吴孟超. 热休克蛋白 70 对肝缺血再灌注损伤的作用及机制探讨 [J]. 消化外科, 2002, 1(3):175-177.
- [23] Wu S, Li HY, Wong TM. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocyte. Involvement of kappa-opioid receptor[J]. Circ Res, 1999, 84(12):1388-1395.
- [24] Sakai T, Takaya S, Fukuda A, et al. Evaluation of warm ischemia-reperfusion injury using heat shock protein in the rat liver[J]. Transpl Int, 2003, 16(2):88-99.
- [25] 郭雅, 段佳佳, 文张, 等. 肝缺血再灌注后 HSP70 mRNA 的表达及其与凋亡关系的临床研究 [J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 1(2):114-116, 120.
- [26] Terajima H, Kondo T, Enders G, et al. Reduction of hepatic microcirculatory failure caused by normothermic ischemia/reperfusion-induced injury by means of heat shock

- preconditioning[J]. Shock, 1999, 12(5):329-334.
- [27] Yamagami K, Yamamoto Y, Ishikawa Y, et al. Effects of geranylgeranyl-acetone administration before heat shock preconditioning for conferring tolerance against ischemia-reperfusion injury in rat livers[J]. J Lab Clin Med, 2000, 135(6):465-475.
- [28] 陈皓, 邱伟华, 邓侠兴, 等. 大鼠肝脏热缺血-再灌注损伤中 HSP72 对肝细胞的保护作用[J]. 中国微循环, 2006, 10(5):318-321.
- [29] de Jong PR, Schadenberg AW, Jansen NJ, et al. HSP70 and cardiac surgery: molecular chaperone and inflammatory regulator with compartmentalized effects[J]. Cell Stress Chaperones, 2009, 14(2):117-131.
- [30] Nakada J, Matura T, Okazaki N, et al. Oral administration of geranylgeranylacetone improves survival rate in a rat endotoxin shock model: administration timing and heat shock protein 70 induction[J]. Shock, 2005, 24(5):482-487.
- [31] Wheeler DS, Wong HR. Heat shock response and acute lung injury[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42(1):1-14.
- [32] Kuboki S, Schuster R, Blanehard J, et al. Role of heat shock protein 70 in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(4):1141-1149.
- [33] Yoshidome H, Kato A, Edwards MJ, et al. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappaB[J]. Hepatology, 1999, 30(1):203-208.
- [34] Sun K, Chen Y, Liang SY, et al. Effect of taurine on IRAK4 and NF-kappa B in Kupffer cells from rat liver grafts after ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Surg, 2012, 204(3):389-395.
- [35] 汤礼军, 田伏洲, 汪涛, 等. 肝细胞糖原拮抗肝缺血损伤及其与细胞间黏附分子-1 基因的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(11):858-860.
- [36] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092):431-436.
- [37] Casillas-Ramírez A, Mosbah IB, Ramalho F, et al. Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation[J]. Life Sci, 2006, 79(20):1881-1894.
- [38] Wang ZZ, Zhao WJ, Zhang XS, et al. Protection of *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai alkaloids against ischemia-reperfusion injury of the rat liver[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(4):564-571.
- [39] 金山, 韩喜春, 张弘, 等. MG132 对核因子- κ B 介导的大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(10):791-792.
- [40] 徐凯进, 李兰娟, 邢卉春, 等. 大鼠肝缺血再灌注损伤中肝细胞凋亡的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(4):725-729.
- [41] 文张, 段佳佳, 李家荃, 等. 肝脏缺血再灌注后 HSP70 蛋白的表达及其与凋亡关系的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(1):93-95.
- [42] Gurbuxani S, Schmitt E, Cande C, et al. Heat shock protein 70 binding inhibits the nuclear import of apoptosis-inducing factor[J]. Oncogene, 2003, 22(43):6669-6678.
- [43] Gotoh T, Terada K, Oyadomari S, et al. hsp70-DnaJ chaperone pair prevents nitric oxide - and CHOP-induced apoptosis by inhibiting translocation of Bax to mitochondria[J]. Cell Death Differ, 2004, 11(4):390-402.
- [44] Gabai VL, Mabuchi K, Mosser DD, et al. Hsp72 and stress kinase c-jun N-terminal kinase regulate the bid-dependent pathway in tumor necrosis factor-induced apoptosis[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(10):3415-3424.
- [45] Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease [J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 795-809.
- [46] Inoue H, Maeda-Yamamoto M, Nesumi A, et al. Delphinidin-3-O-galactoside protects mouse hepatocytes from (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cytotoxicity via up-regulation of heme oxygenase-1 and heat shock protein 70[J]. Nutr Res, 2012, 32(5):357-364.
- [47] Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(6):G1083-G1088.
- [48] Lehmann TG, Wheeler MD, Froh M, et al. Effects of three superoxide dismutase genes delivered with an adenovirus on graft function after transplantation of fatty livers in the rat[J]. Transplantation, 2003, 76(1):28-37.
- [49] 刘永平, 刘景诗. 肝脏缺血再灌注损伤机制的研究进展[J]. 医学临床研究, 2008, 25(10):1904-1907.
- [50] Shen SQ, Zhang Y, Xiang JJ, et al. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(13):1953-1961.
- [51] 朱兴, 戴朝六, 淮明生. 缺血预处理对肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(5):5-6.
- [52] Que X, Debonera F, Xie J, et al. Pattern of ischemia reperfusion injury in a mouse orthotopic liver transplant model[J]. J Surg Res, 2004, 116(2):262-268.
- [53] Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, et al. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury[J]. J Invest Surg, 2009, 22(1):46-55.
- [54] Uhlmann D, Pietsch UC, Ludwig S, et al. Assessment of hepatic ischemia-reperfusion injury by simultaneous measurement of tissue pO₂, pCO₂, and pH[J]. Microvasc Res, 2004, 67(1):38-47.
- [55] Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths?[J]. Hepatology, 2006, 43 (2 Suppl 1):S31-S44.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 韩效帆, 张培建. 热休克蛋白 70 保护肝缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(1):98-103. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.023

Cite this article as: HAN XF, ZHANG PJ. Role of HSP70 in hepatic ischemia-reperfusion injury: recent progress[J]. Chin J Gen Surg, 2013, 22(1):98-103. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.023