

脂肪变性供肝缺血-再灌注损伤的发生机制及修复策略

张黄燕 江杰 胡宗强

【摘要】 供肝短缺已成为限制肝移植临床发展的主要阻碍。边缘供肝的合理利用是缓解供肝短缺的一个有效途径。随着社会发展及人们生活饮食结构的改变，肥胖患病率及脂肪性肝病发生率不断上升，脂肪变性肝脏为扩大供者库提供了一个缓解供肝短缺的机会。较多研究表明，与正常供肝相比，脂肪变性供肝对缺血-再灌注损伤更敏感。本综述将总结目前脂肪变性肝脏缺血-再灌注损伤的发生机制及修复策略，为脂肪变性供肝的合理利用提供参考，同时为扩大肝移植供者池提供思路。

【关键词】 脂肪变性供肝；缺血-再灌注损伤；边缘供肝；活性氧簇；线粒体功能障碍；炎症反应；铁死亡；非酒精性脂肪肝

【中图分类号】 R617, R575 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0015-06

Mechanisms and repair strategies of ischemia-reperfusion injury in steatotic donor livers Zhang Huangyan*, Jiang Jie,

Hu Zongqiang. *School of Medicine, Kunming University, Kunming 650000, China

Corresponding authors: Hu Zongqiang, Email: 2509484088@qq.com

Jiang Jie, Email: 20211838@kmmu.edu.cn

【Abstract】 The shortage of donor livers has become the main obstacle restricting the clinical development of liver transplantation. The rational use of marginal donor livers is an effective way to alleviate the shortage of donor livers. With the development of society and the changes in people's diet and lifestyle, the incidence of obesity and steatotic liver disease are continuously increasing. Steatotic livers provide an opportunity to alleviate the shortage of donor livers by expanding the donor pool. Many studies have shown that compared with normal donor livers, steatotic donor livers are more sensitive to ischemia-reperfusion injury. This review will summarize the current mechanisms and repair strategies of ischemia-reperfusion injury in steatotic livers, providing references for the rational use of steatotic donor livers and ideas for expanding the donor pool for liver transplantation.

【Key words】 Steatotic donor liver; Ischemia-reperfusion injury; Marginal donor liver; Reactive oxygen species; Mitochondrial dysfunction; Inflammatory response; Ferroptosis; Non-alcoholic steatotic liver

肝移植是全球范围内公认的治疗终末期肝病最有效的手段之一^[1]，然而供肝短缺已成为限制肝移植临床发展的主要阻碍。2019 年世界卫生组织统计结果

显示，全球范围内患者逝世后器官捐献共完成 41 695 例，仅满足约 10% 的器官移植需求^[2]。据中国器官移植发展报告统计，2021 年等待肝移植患者有 17 788 例，

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025093

基金项目：国家自然科学基金（82360529）；云南省科学技术厅中青年学术和技术带头人后备人才项目（202205AC160089）

作者单位：650000 昆明，昆明学院医学院（张黄燕）；昆明医科大学附属甘美医院（江杰）；楚雄彝族自治州人民医院肝胆外科（胡宗强）

作者简介：张黄燕（ORCID 0009-0007-3685-5413），硕士研究生，研究方向为动物疾病模型模拟实验及大鼠肝移植研究，Email: 2352794968@qq.com

通信作者：胡宗强（ORCID 0000-0002-7927-7007），博士，主任医师，研究方向为肝病与移植研究，Email: 2509484088@qq.com；江杰（ORCID 0000-0002-7046-8384），博士研究生，研究方向为边缘供肝修复及肝纤维化发病机制的研究，Email: 20211838@kmmu.edu.cn

仅有 5 834 例患者接受肝移植手术^[3]。目前解决供肝短缺的途径包括边缘供肝、劈离式肝移植及异种肝移植等^[4]。随着肥胖性和非酒精性脂肪性肝病患病率的增加^[5-6]，边缘供肝中脂肪变性供肝的数量也在不断增加，为当下扩大供肝的来源提供了宝贵的机会。《中国肝移植供肝获取技术规范》表明，中度脂肪变性（大泡性脂肪空泡比例 30%~60%）供肝移植术后移植物原发性无功能（primary nonfunction, PNF）的发生率远高于轻度脂肪变性（大泡性脂肪空泡比例 <30%）供肝^[7]，其中缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）是引起肝损伤的重要原因之一^[8]。脂肪变性供肝因不同于正常供肝的病理学特征，对 IRI 的敏感性更高，导致原发性移植物失功（primary graft dysfunction, PGD）及 PNF 等发生率显著升高，严重影响受者的预后^[9]。本文将从活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）、线粒体功能障碍、炎症反应以及铁死亡 4 个方面探讨脂肪变性供肝 IRI 的发生机制，为脂肪变性供肝的修复提供参考方案。

1 活性氧簇

ROS 诱发的氧化应激反应是导致肝脏 IRI 的重要机制。缺血期间三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的消耗增加、再灌注期间枯否细胞和巨噬细胞的激活及线粒体的损伤，导致黄嘌呤和次黄嘌呤产生和释放大量的 ROS。细胞中 ROS 过量产生和抗氧化能力减弱均会诱发氧化应激反应，损伤 DNA、蛋白质和脂质，加剧炎症反应、细胞凋亡和线粒体损伤等^[10]。

对于 ROS 诱发的氧化应激反应，可通过多种机制保护肝脏少受 IRI^[11]：（1）抗氧化剂的使用。常见的抗氧化剂有超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和维生素 C 等。谷胱甘肽过氧化物酶将过氧化氢转化为水和谷胱甘肽，维持细胞内谷胱甘肽的水平，从而保护肝细胞少受氧化损伤^[12]，N-乙酰半胱氨酸增加还原性谷胱甘肽相关酶的活性，减少 ROS，改善脂肪肝脏 IRI^[13]。血红素加氧酶（heme oxygenase, HO）-1 诱导剂上调抗氧化酶基因 HO-1 的表达，保留肝细胞的完整性、改善门静脉血流及增加胆汁的产生，亦减轻大鼠脂肪变性肝脏 IRI^[14]。（2）抑制过量 ROS 的产生。Zhang 等^[15]使用鸢尾素作用于小鼠脂肪变性肝脏 IRI 模型及 HL7702 脂肪变

性细胞缺氧/复氧模型，结果显示鸢尾素明显降低脂肪变性肝脏肝细胞内 ROS 的产生，改善线粒体功能、抑制肝细胞炎症反应及坏死，最终缓解脂肪变性肝脏 IRI。鞘氨醇激酶 1 的敲低抑制了肝脏鞘脂代谢途径中 1-磷酸鞘氨醇的表达，神经酰胺发生堆积，导致肝脏氧化应激反应增强和 ROS 增加，通过外源性补充 1-磷酸鞘氨醇可减轻肝细胞 IRI^[16]。（3）二甲双胍的使用。已有研究报道，二甲双胍可减少脂肪肝脏急性氧化应激相关的线粒体损伤和细胞死亡^[17]。Cahova 等^[18]研究发现，二甲双胍的作用主要基于 3 种机制的组合——增加抗氧化酶的活性、减少线粒体复合物 I 产生的 ROS 和减轻 IRI 后的炎症反应。二甲双胍治疗可预防急性氧化应激诱导的坏死性炎症反应，降低血清中丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）和天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）的表达水平，减少脂质过氧化，最终减轻脂肪变性肝脏移植术后 IRI^[19]。

总而言之，ROS 诱发的氧化应激反应贯穿整个脂肪变性供肝 IRI 过程，促进抗氧化剂的合成或抑制 ROS 的产生，可减少 ROS 对脂肪变性供肝的损伤或增强修复作用，提高肝移植术的成功率。

2 线粒体功能障碍

线粒体是细胞产生能量的场所，主要通过氧化磷酸化反应提供 ATP^[20]。肝脏处于缺血缺氧的状态下，氧化磷酸化反应受到抑制，ATP 主要通过无氧糖酵解途径产生，这一过程不能满足细胞的能量需求，导致 PGD 及移植物 PNF 的发生率显著升高，严重影响受者预后。在脂肪变性肝脏再灌注的过程中，氧气重新进入肝组织中，线粒体抗氧化酶系统——锰超氧化物歧化酶的活性降低，ROS 过量产生导致线粒体功能受损，细胞内环境稳态失衡，细胞骨架、膜结构和整体细胞功能遭受破坏，严重影响细胞代谢和生理过程^[21]。

在 IRI 中，线粒体自噬的调节与线粒体功能的稳定性密切相关^[22]。研究表明，线粒体自噬的调节能维持线粒体功能，进而保护肝细胞和减轻肝脏 IRI^[23]。例如，PTEN 诱导假定激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1, PINK1）介导的线粒体自噬通过抑制 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）炎症小体的激活来防止肝脏 IRI^[24]。京尼平和芒柄花黄素增强 PINK1/Parkin（E3 泛素连接酶）介导的线

粒体自噬,改善肝脏 IRI 所致的肝细胞氧化损伤和线粒体功能障碍,促进 AST 和 ALT 水平的恢复,抑制细胞凋亡及减轻炎症反应,保护肝脏少受 IRI 诱导的损伤^[25-26]。线粒体通透性转换是介导肝脏 IRI 后细胞死亡的关键环节。实验证明,肉碱棕榈酰转移酶 1A 是脂肪变性供肝移植 IRI 期间线粒体功能障碍的关键代谢参与者,能修复氧化应激期间线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的失调,减轻脂肪变性供肝移植损伤,为肝移植术后移植功能不佳的患者提供潜在的治疗策略^[27]。环孢素是一种普遍的抑制钙调磷酸酶的免疫抑制药,具有抑制 mPTP 开放的作用,防止线粒体肿胀和损伤。NIM-811 是环孢素的非免疫抑制类似物,对 mPTP 的开放也具有抑制作用,Hefler 等^[28] 术前使用环孢素或 NIM-811 显著减轻了脂肪变性肝脏小鼠的 IRI。

在脂肪变性肝脏 IRI 中,线粒体功能遭受破坏,线粒体通透性转换孔打开、细胞内环境稳态失衡,最终导致肝细胞死亡。增强线粒体自噬和保持线粒体通透性转换孔完整性的机制,在改善脂肪变性肝脏 IRI 中发挥重要作用。

3 炎症反应

脂肪变性供肝 IRI 会加剧炎症反应。肝脏血流恢复时,继发代谢紊乱及炎症信号通路激活,促进肝脏多种免疫细胞的浸润,引发免疫系统紊乱并加重肝细胞损伤。研究表明,炎症因子的表达和炎症细胞的浸润均为脂肪变性肝脏 IRI 肝细胞发生损伤的重要机制^[29]。

赖氨酸甲基转移酶 8 与微管亲和调节激酶 4 (microtubule-affinity regulating kinase 4, Mark4) 是肝脏 IRI 中 NLRP3 炎症小体激活的关键调节因子。赖氨酸甲基转移酶 8 通过抑制 Mark4/NLRP3 炎症小体通路,负性调节 IRI 介导的肝细胞炎症反应,为治疗肝脏 IRI 提供新策略^[30]。此外,Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活的核因子 (nuclear factor, NF) - κ B 是肝脏 IRI 的关键调控分子,TLR4 的阻断能抑制炎症反应相关细胞因子的释放,枯否细胞和肝细胞的损伤得到改善^[31-32]。二甲双胍在脂肪变性肝脏 IRI 降低炎症反应方面也具有潜在的治疗作用,能有效减少肝脏 IRI 中 TLR4/NF- κ B 通路中 NF- κ B、p65、TLR4 和磷酸化 I κ B 激酶的表达。此外,抑制或敲低细胞分裂周期蛋白 42 的表达可以减少髓系巨

噬细胞浸润、抑制炎症反应及促进 M2 型巨噬细胞极化来保护肝脏少受 IRI^[33]。

脂肪变性肝脏 IRI 时,炎症反应相关细胞如枯否细胞、肝窦内皮细胞等发生浸润,释放大量炎症因子,激活炎症相关信号通路,肝细胞的结构和功能遭受破坏,肝移植术后肝功能发生障碍甚至衰竭。研究上述与炎症反应进展相关的调节因子和信号通路,有望挖掘新的治疗靶点。

4 铁死亡

铁死亡是肝脏和肾脏 IRI 的重要驱动因素,其中铁堆积增加、脂质修复系统受损及脂质过氧化均可导致细胞膜破坏和细胞死亡^[34]。HO-1 修饰的骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 及其衍生物在抑制铁死亡减轻脂肪变性肝脏 IRI 方面的应用较为广泛^[35]。BMSC 衍生外泌体中的微小 RNA (micro RNA, miR) -124-3p 抑制前列腺 6 跨膜上皮抗原 3 和 miR-29a-3p 下调铁反应元件结合蛋白 2 (iron-regulatory protein 2, IRP2) 的表达均可降低肝脏铁死亡的程度进而减轻移植 IRI^[36-37]。HO-1 修饰的 BMSC 及其衍生细胞外囊泡通过 miR-214-3p-COX2 通路抑制铁死亡,从而减轻脂肪变性肝脏 IRI^[38]。此外,IRP2 通过转录后调节机制调节编码铁蛋白的翻译和编码转铁蛋白受体 1 的稳定性,在细胞铁稳态中发挥重要作用^[39]。浙江大学研究团队揭示了新的肝脏 IRI 的发生机制及干预方法,瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) M2 是一种 Ca^{2+} 可渗透、非选择性的阳离子通道,能介导肝脏 IRI,使用 TRPM2 特异性抑制剂 A10 能显著减少线粒体脂质过氧化和铁死亡,提示 TRPM2 是肝切除和移植诱导的肝脏 IRI 的潜在治疗靶点^[40]。另有研究发现抑制铁死亡能预防急性 IRI 和长期胆道纤维化^[41],提示铁死亡的干预可作为相关治疗策略。

铁稳态维持相关蛋白在铁死亡调控中发挥重要作用,这些蛋白的表达或功能异常会引起铁吸收增加或铁输出受限,使得细胞内铁堆积,加剧铁相关脂质过氧化,导致肝细胞死亡进而影响组织修复。铁死亡参与了脂肪变性肝脏 IRI 的发生发展,铁死亡的调节有望成为其治疗靶点。

5 小结

IRI 是肝移植过程中不可避免的问题,可影响肝

移植受者术后疗效。相比于正常供肝,脂肪变性供肝肝细胞对 IRI 更加敏感,主要体现在 IRI 过程中 ROS 的产生增加,而脂肪变性供肝肝细胞内抗氧化系统相对较弱,无法及时清除过多的 ROS 并大量堆积,细胞结构和功能遭受严重破坏;线粒体功能障碍导致 ATP 生成减少,无法满足肝细胞在再灌注后功能恢复的能量需求,加剧细胞损伤;枯否细胞等免疫细胞被激活,释放大量炎症因子,引发强烈炎症反应;肝细胞内铁堆积,脂质过氧化增强,铁死亡信号通路异常激活等,导致肝功能进一步恶化。多种机制导致脂肪变性肝脏的利用更容易出现不良情况,这给临床工作带来了巨大挑战,针对以上机制对脂肪变性肝脏 IRI 进行缓解、修复,能为临床脂肪变性肝脏 IRI 的治疗提供参考方案。肝脏 IRI 是肝移植领域最重要的挑战之一,随着研究人员对脂肪变性肝脏 IRI 研究的深入,有望开发出更有效的临床预防和治疗策略。

参考文献:

- [1] 徐晓. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)解读[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2024, 12(3): 250. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2024.03.012.
XU X. Interpretation of clinical practice guidelines for liver cancer liver transplantation in China (2021 Edition)[J/OL]. Pract J Organ Transplant(Electr Vers), 2024, 12(3): 250. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2024.03.012.
- [2] 仲福顺, 方咏康, 刘麟炯, 等. 国外器官捐献及器官获取组织工作的特点和现状[J]. 中华器官移植杂志, 2024, 45(1): 47-56. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20230724-00032.
ZHONG F S, FANG Y K, LIU L J, et al. Clinical characteristics and current status of organ donations and Organ Procurement Organizations in foreign countries [J]. Chin J Organ Transplant, 2024, 45(1): 47-56. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20230724-00032.
- [3] 窦科峰, 张玄, 杨志鹏. 中国肝移植的发展与挑战[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231030-00202.
DOU K F, ZHANG X, YANG Z P. Developments and challenges of liver transplantation in China[J]. Chin J Surg, 2024, 62(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231030-00202.
- [4] 汪恺, 高逢强, 徐晓. 拓展供肝来源的临床实践与若干思考[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(10): 826-832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230607-00228.
WANG K, GAO F Q, XU X. The clinical practice and consideration for donor liver expansion[J]. Chin J Surg, 2023, 61(10): 826-832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230607-00228.
- [5] 陶丽华, 莫国程, 李柏林, 等. 饮食和运动干预防治肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(1): 93-96. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240422-00220.
TAO L H, MO G Z, LI B L, et al. Research progress on dietary and exercise intervention for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in obese children[J]. Chin J Hepatol, 2025, 33(1): 93-96. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240422-00220.
- [6] KAYA E, YILMAZ Y. 累及全身多系统的疾病: 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(1): 77-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250103-00003.
KAYA E, YILMAZ Y. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): a multisystemic disease beyond the liver[J]. Chin J Hepatol, 2025, 33(1): 77-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250103-00003.
- [7] YOUNOSSI Z M, MARCHESINI G, PINTO-CORTEZ H, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(1): 22-27. DOI: 10.1097/TP.0000000000002484.
- [8] 赖金惠, 刘忠忠, 李玲, 等. 肝脏缺血再灌注损伤分子机制的研究进展[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2018, 12(4): 188-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.04.011.
LAI J H, LIU Z Z, LI L, et al. Advances in molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury[J/OL]. Chin J Transplant (Electr Edit), 2018, 12(4): 188-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2018.04.011.
- [9] 胡浩然, 徐健, 周浩明. STING 信号通路在缺血-再灌注损伤中的作用研究进展[J]. 器官移植, 2022, 13(5): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.007.
HU H R, XU J, ZHOU H M. Research progress on the role of STING signal pathway in ischemia-reperfusion injury[J]. Organ Transplant, 2022, 13(5): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.007.
- [10] 闵远骞, 李娜, 刘湘花, 等. 活性氧/活性氮与 NF-κB 信号通路级联交互在肝纤维化中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
MIN Y Q, LI S, LIU X H, et al. Research advances in the cascade interaction between reactive oxygen species/reactive nitrogen species and the NF-κB signaling pathway in liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [11] JOMOVA K, ALOMAR S Y, ALWASEL S H, et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple

- enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants[J]. *Arch Toxicol*, 2024, 98(5): 1323-1367. DOI: 10.1007/s00204-024-03696-4.
- [12] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499-2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
- [13] CHAVES CAYUELA N, KIYOMI KOIKE M, JACYSYN J F, et al. N-acetylcysteine reduced ischemia and reperfusion damage associated with steatohepatitis in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4106. DOI: 10.3390/ijms21114106.
- [14] AMERSI F, BUELOW R, KATO H, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(11): 1631-1639. DOI: 10.1172/JCI7903.
- [15] ZHANG J, REN Y, BI J, et al. Involvement of kindlin-2 in irisin's protection against ischaemia reperfusion-induced liver injury in high-fat diet-fed mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13081-13092. DOI: 10.1111/jcmm.15910.
- [16] LI Q, QIAN J, LI Y, et al. Generation of sphingosine-1-phosphate by sphingosine kinase 1 protects nonalcoholic fatty liver from ischemia/reperfusion injury through alleviating reactive oxygen species production in hepatocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 136-149. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.004.
- [17] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820. DOI: 10.1038/414813a.
- [18] CAHOVA M, PALENICKOVA E, DANKOVA H, et al. Metformin prevents ischemia reperfusion-induced oxidative stress in the fatty liver by attenuation of reactive oxygen species formation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(2): G100-G111. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2014.
- [19] 丁洪基, 李龙龙, 王灿, 等. 活性氧与疾病关系的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(2): 212-215. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.016.
- DING H J, LI L L, WANG C, et al. Research progress on the relationship between reactive oxygen species and diseases[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2023, 39(2): 212-215. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.016.
- [20] LI J, LIU W, ZHANG J, et al. The role of mitochondrial quality control in liver diseases: dawn of a therapeutic era[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(4): 1767-1783. DOI: 10.7150/ijbs.107777.
- [21] JASSEM W, FUGGLE S V, RELA M, et al. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 2002, 73(4): 493-499. DOI: 10.1097/00007890-200202270-00001.
- [22] ZHOU Y, QIU T, WANG T, et al. Research progress on the role of mitochondria in the process of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Gastroenterol Rep*, 2024, 12: goae066. DOI: 10.1093/gastro/goae066.
- [23] 张祥鑫, 李文. 线粒体自噬在肝脏缺血再灌注损伤中的作用[J]. *基础医学与临床*, 2024, 44(6): 877-881. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.06.0877.
- ZHANG X X, LI W. Mitophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Basic Clin Med*, 2024, 44(6): 877-881. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.06.0877.
- [24] XU Y, TANG Y, LU J, et al. PINK1-mediated mitophagy protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by restraining NLRP3 inflammasome activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 871-886. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.015.
- [25] LIU Z, WANG M, WANG X, et al. XBP1 deficiency promotes hepatocyte pyroptosis by impairing mitophagy to activate mtDNA-cGAS-STING signaling in macrophages during acute liver injury[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102305. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102305.
- [26] LI H, PAN Y, WU H, et al. Inhibition of excessive mitophagy by N-acetyl-L-tryptophan confers hepatoprotection against ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8665. DOI: 10.7717/peerj.8665.
- [27] XUE Y, LIU H, YANG X X, et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase 1A aggravates fatty liver graft injury via promoting mitochondrial permeability transition[J]. *Transplantation*, 2021, 105(3): 550-560. DOI: 10.1097/TP.0000000000003437.
- [28] HEFLER J, PAWLICK R, MARFIL-GARZA B A, et al. Protective effects of cyclosporine and its analog NIM-811 in a murine model of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Liver Res*, 2024, 8(1): 46-53. DOI: 10.1016/j.livres.2024.02.002.
- [29] 王永康, 魏诗雨, 刘昌, 等. 脂肪性肝病新定义: 从非酒精性脂肪性肝病到代谢功能障碍相关脂肪性肝病[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(S1): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230909-00080.
- WANG Y K, WEI S Y, LIU C, et al. A new definition of fatty liver disease: from nonalcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(S1): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230909-00080.
- [30] 张云飞, 吐尔洪江·吐逊. NLRP3 炎症小体及其在肝脏缺血-再灌注损伤中的作用机制[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2024, 13(3): 398-403. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.024.
- ZHANG Y F, TUERHONGJIANG T X. NLRP3 inflammasome and its mechanism in liver ischemia-reperfusion injury[J/OL]. *Chin J Hepatic Surg (Electr*

- Edit), 2024, 13(3): 398-403. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.024.
- [31] 陈明月, 郑秀良, 乔亚琴, 等. Toll样受体4在对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤过程中对肝脏再生的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1110-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.017.
- CHEN M Y, ZHENG X L, QIAO Y Q, et al. Effect of Toll-like receptor 4 on liver regeneration during acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(5): 1110-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.017.
- [32] TANG Y L, ZHU L, TAO Y, et al. Role of targeting TLR4 signaling axis in liver-related diseases[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 244: 154410. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154410.
- [33] HE J, TANG M Y, LIU L X, et al. Myeloid deletion of Cdc42 protects liver from hepatic ischemia-reperfusion injury via inhibiting macrophage-mediated inflammation in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(6): 965-981. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.01.023.
- [34] 李佳蔚, 许红阳. 铁死亡在器官移植缺血-再灌注损伤中的作用与展望[J]. 器官移植, 2023, 14(5): 662-668. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023058.
- LI J W, XU H Y. Role and prospect of ferroptosis in ischemia-reperfusion injury during organ transplantation [J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(5): 662-668. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023058.
- [35] 陈德成, 侯文, 杨爽, 等. 间充质干细胞来源的外泌体减轻肝缺血再灌注损伤的机制[J]. 中华器官移植杂志, 2023, 44(5): 317-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20221020-00263.
- CHEN D C, HOU W, YANG S, et al. Mechanism of mesenchymal stem cell-derived exosome for alleviating hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2023, 44(5): 317-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20221020-00263.
- [36] WU L, TIAN X, ZUO H, et al. miR-124-3p delivered by exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells inhibits ferroptosis to attenuate ischemia-reperfusion injury in steatotic grafts[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 196. DOI: 10.1186/s12951-022-01407-8.
- [37] LI X, WU L, TIAN X, et al. miR-29a-3p in exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells alleviates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ferroptosis via iron responsive element binding protein 2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022: 6520789. DOI: 10.1155/2022/6520789.
- [38] ZUO H, WANG Y, YUAN M, et al. Small extracellular vesicles from HO-1-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after steatotic liver transplantation by suppressing ferroptosis via miR-214-3p[J]. *Cell Signal*, 2023, 109: 110793. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110793.
- [39] GHOSH M C, TONG W H, ZHANG D, et al. Tempol-mediated activation of latent iron regulatory protein activity prevents symptoms of neurodegenerative disease in IRP2 knockout mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 12028-12033. DOI: 10.1073/pnas.0805361105.
- [40] ZHONG C, YANG J, ZHANG Y, et al. TRPM2 mediates hepatic ischemia-reperfusion injury via Ca²⁺-induced mitochondrial lipid peroxidation through increasing ALOX12 expression[J]. *Research*, 2023, 6: 0159. DOI: 10.34133/research.0159.
- [41] TIAN X, WU L, LI X, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells alleviate biliary ischemia reperfusion injury in fatty liver transplantation by inhibiting ferroptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(4): 881-894. DOI: 10.1007/s11010-023-04770-8.

(收稿日期: 2025-02-24)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)