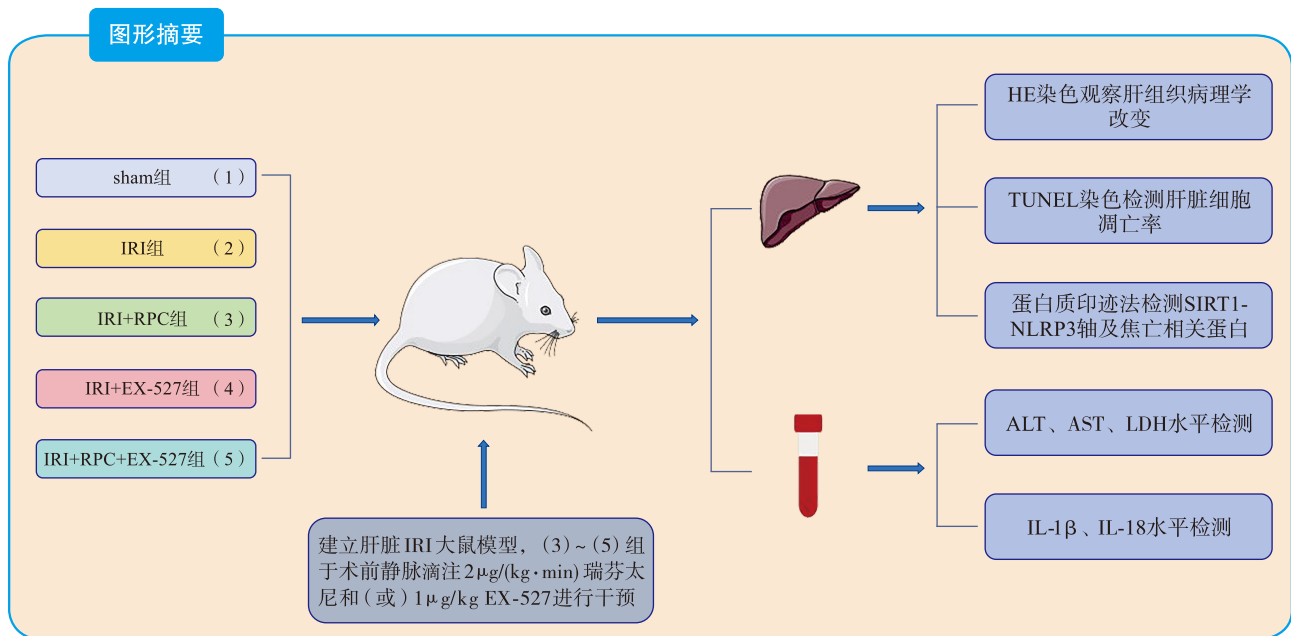


· 论著 ·

SIRT1-NLRP3 轴介导的细胞焦亡在瑞芬太尼抗肝脏缺血-再灌注损伤中的作用研究

李秀芳 郝泉水 高雄 游丽娟 秦玲 吴耀华 张喜华



【摘要】 目的 探讨沉默信息调节因子1 (SIRT1)-NOD样受体蛋白3 (NLRP3)轴在瑞芬太尼抗大鼠肝脏缺血-再灌注损伤 (IRI) 中的作用及机制。**方法** 将SD大鼠随机分为假手术组 (sham组)、IRI组、IRI+瑞芬太尼预处理组 (IRI+RPC组)、IRI+SIRT1抑制剂EX-527组 (IRI+EX-527组)和IRI+RPC+EX-527组,每组8只。检测各组大鼠血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)和乳酸脱氢酶 (LDH)、白细胞介素 (IL)-1β和IL-18水平;观察肝组织病理;检测大鼠肝细胞凋亡率;检测大鼠肝组织SIRT1、NLRP3、裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Cleaved Caspase-1)和Gasdermin D (GSDMD)蛋白表达。**结果** 与sham组比较,IRI组大鼠肝组织病理评分及肝细胞凋亡率升高,血清ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18水平升高,肝组织SIRT1蛋白相对表达量降低,NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD蛋白相对表达量升高 (均为 $P<0.05$)。与IRI组比较,IRI+RPC组肝组织病理评分及肝细胞凋亡率下降,血清ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18水平降低,肝组织SIRT1蛋白相对表达量升高,NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD蛋白相对表达量降低;IRI+EX-527

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024128

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2021M084、WJ2023M176); 湖南省人民医院医联体专项科研项目 (2022YLT006)

作者单位: 438000 湖北黄冈, 长江大学附属黄冈市中心医院麻醉科 (李秀芳、郝泉水、高雄、游丽娟、吴耀华), 妇产科 (秦玲), 肝胆外科 (张喜华)

作者简介: 李秀芳 (ORCID 0009-0006-1641-0145), 本科, 主治医师, 研究方向为神经病理痛, Email: 17786189249@163.com

通信作者: 张喜华 (ORCID 0009-0005-9696-9258), 硕士, 主治医师, 研究方向为肝脏缺血-再灌注损伤保护, Email: 420536483@qq.com

组肝组织病理评分及肝细胞凋亡率升高, ALT、AST、LDH、IL-1 β 、IL-18 水平升高, 肝组织 SIRT1 蛋白相对表达量下降, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量升高 (均为 $P<0.05$)。与 IRI+RPC 组比较, IRI+RPC+EX-527 组肝组织病理评分及肝细胞凋亡率升高, ALT、AST、LDH、IL-1 β 、IL-18 水平升高, 肝组织 SIRT1 蛋白相对表达量下降, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量升高 (均为 $P<0.05$)。

结论 SIRT1 可通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡参与调节瑞芬太尼抗大鼠肝脏 IRI。

【关键词】 缺血-再灌注损伤; 肝脏; 瑞芬太尼; 细胞焦亡; 沉默信息调节因子 1; NOD 样受体蛋白 3; 炎症因子; 炎症小体

【中图分类号】 R617, R971 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0008-08

Study on SIRT1-NLRP3 axis-mediated pyroptosis in the role of remifentanyl against liver ischemia-reperfusion injury

Li Xiufang*, Hao Quanshui, Gao Xiong, You Lijuan, Qin Ling, Wu Yaohua, Zhang Xihua. *Department of Anesthesiology, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Huanggang 438000, China

Corresponding author: Zhang Xihua, Email: 420536483@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the role and mechanism of silent information regulator 1 (SIRT1)-NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) axis in the effect of remifentanyl against ischemia-reperfusion injury (IRI) in rat livers. SD rats were randomly divided into sham operation group (sham group), IRI group, IRI+remifentanyl pretreatment group (IRI+RPC group), IRI+SIRT1 inhibitor EX-527 group (IRI+EX-527 group) and IRI+RPC+EX-527 group, with 8 rats in each group. The levels of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin (IL)-1 β and IL-18 of rats in each group were detected. The liver tissue pathology was observed. The apoptosis rate of hepatocytes in rats was detected. The expressions of SIRT1, NLRP3, cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase-1 (Cleaved Caspase-1) and Gasdermin D (GSDMD) proteins in rat liver tissue were detected. **Results** Compared with the sham group, the liver tissue pathological score and hepatocyte apoptosis rate of rats in the IRI group were increased, the serum ALT, AST, LDH, IL-1 β , and IL-18 levels were increased, the relative expression of SIRT1 protein in liver tissue was decreased, and the relative expression of NLRP3, Cleaved Caspase-1, and GSDMD proteins were increased (all $P<0.05$). Compared with the IRI group, the liver tissue pathological score and hepatocyte apoptosis rate of rats in the IRI+RPC group were decreased, the serum ALT, AST, LDH, IL-1 β , and IL-18 levels were decreased, the relative expression of SIRT1 protein in liver tissue was increased, and the relative expression of NLRP3, Cleaved Caspase-1, and GSDMD proteins were decreased; the liver tissue pathological score and hepatocyte apoptosis rate of rats in the IRI+EX-527 group were increased, the ALT, AST, LDH, IL-1 β , and IL-18 levels were increased, the relative expression of SIRT1 protein in liver tissue was decreased, and the relative expression of NLRP3, Cleaved Caspase-1, and GSDMD proteins were increased (all $P<0.05$). Compared with the IRI+RPC group, the liver tissue pathological score and hepatocyte apoptosis rate in the IRI+RPC+EX-527 group were increased, the levels of ALT, AST, LDH, IL-1 β , and IL-18 were increased, the relative expression of SIRT1 protein in liver tissue was decreased, and the relative expression of NLRP3, Cleaved Caspase-1, and GSDMD proteins were increased (all $P<0.05$). **Conclusions** SIRT1 may participate in the regulation of remifentanyl against rat liver IRI by inhibiting NLRP3 mediated cell pyroptosis.

【Key words】 Ischemia-reperfusion injury; Liver; Remifentanyl; Pyroptosis; Silent information regulator 1; NOD-like receptor protein 3; Inflammatory factor; Inflammasome

肝脏缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是肝脏外科手术中常见的一种临床病理生理过程, 影响肝脏手术后的肝功能恢复, 严重者可引发休克、感染甚至肝衰竭^[1-2]。近年来研究发现, 药物预处理能有效改善肝脏 IRI, 于术前给予合适药物干预对预防肝脏 IRI 具有重要意义^[3-5]。既往研究表明, 肝脏发生 IRI 时, 各种焦亡相关因子通过识别受

体感知肝脏内的刺激信号, 引发过度的肝细胞焦亡, 最终导致炎症因子大量产生加重肝损伤, 提示抗焦亡可能是治疗肝脏 IRI 的一个潜在途径^[6-8]。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) -NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 轴已被证实在肝细胞焦亡中发挥作用, 激活 SIRT1 可抑制 NLRP3 活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶

(cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase)-1介导的细胞焦亡过程,显著减少油酸和胆固醇联合诱导的肝细胞焦亡^[9-10]。瑞芬太尼是一种具有起效快、作用时间短、体内无积蓄等优点的新型镇痛药,在临床上被广泛应用于外科手术中或术后镇痛。既往研究报告,瑞芬太尼对脑、心脏和肝脏等器官 IRI 均有改善作用^[11-14]。廖瑶等^[15] 研究结果显示,瑞芬太尼可通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡改善椎间盘退变模型大鼠的椎间盘退变。然而,瑞芬太尼是否可以通过调控 SIRT1-NLRP3 轴介导的细胞焦亡途径改善肝脏 IRI,目前尚未见报道。因此,本研究通过建立大鼠肝脏 IRI 模型,探讨 SIRT1-NLRP3 轴介导的细胞焦亡在瑞芬太尼抗肝脏 IRI 中的作用,旨在为瑞芬太尼在肝脏 IRI 中的临床应用提供更多依据。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

无特定病原体级雄性 SD 大鼠,8 周龄,体质量 220~240 g,购自华中农业大学动物实验中心,生产许可证号:SCXK(鄂)2020-0019。使用普通辐照饲料饲养于恒温恒湿(温度 22~24 ℃,湿度 40%~70%)环境中,每笼饲养动物数量不超过 4 只。

主要试剂包括注射用盐酸瑞芬太尼(江苏恩华药业股份有限公司),SIRT1 抑制剂 EX-527(美国 Sigma 公司),丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(上海吉至生化科技有限公司),白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)检测试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司),脱氧核糖核酸末端转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司),SIRT1 抗体、NLRP3 抗体、Gasdermin D(GSDMD)抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(英国 Abcam 公司),Cleaved Caspase-1 抗体(美国 ImmunoWay Biotechnology 公司)。主要仪器包括

R500IE 小动物呼吸麻醉机(深圳市瑞沃德生命科学有限公司),GFM-580 荧光显微镜(上海光密仪器有限公司),DNM-9606 酶标仪(北京普朗新技术有限公司),Gel DocTM EZ 全自动成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验分组与处理

将 40 只 SD 大鼠随机分为假手术组(sham 组)、IRI 组、IRI+瑞芬太尼预处理组(IRI+RPC 组)、IRI+SIRT1 抑制剂 EX-527 组(IRI+EX-527 组)和 IRI+RPC+EX-527 组,每组 8 只。其中 IRI+RPC 组、IRI+EX-527 组和 IRI+RPC+EX-527 组大鼠于术前 30 min 静脉滴注瑞芬太尼 2 μ g/(kg·min)^[16],持续 15 min,IRI+EX-527 组和 IRI+RPC+EX-527 组在给予瑞芬太尼处理前 5 min 静脉注射 EX-527 1 μ g/kg^[17],sham 组和 IRI 组大鼠给予等剂量溶剂干预,瑞芬太尼停药 10 min 后造模。参考文献[18]建立大鼠肝脏 IRI 模型,120 min 后对大鼠进行取材,sham 组大鼠开腹腔后立即缝合,不进行肝脏缺血操作。本研究符合动物实验医学伦理要求,已通过长江大学医学部伦理委员会审批(批号:202201014)。

1.3 研究内容与方 法

1.3.1 肝损伤标志物检测 麻醉大鼠后经腹主动脉取血,1 500 \times g 离心 10 min 分离血清,按照试剂盒说明书,检测各组大鼠血清 ALT、AST、LDH 水平。

1.3.2 炎症因子检测 按照 ELISA 试剂盒说明书,检测各组大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 水平。

1.3.3 组织病理学检查 取各组大鼠肝大叶于 4% 多聚甲醛中固定 24 h,石蜡包埋并作连续切片,脱蜡水洗后进行 HE 染色,于显微镜下观察各组大鼠肝组织病理学改变。选取 5 个视野进行病理学改变评分,观察项目包括细胞核固缩、空泡形成、细胞质染色消失、细胞核消失红细胞淤积、炎性细胞浸润,根据所占视野百分比分别计 0~3 分并累加,评分为 5 个视野的平均分,得分越高则肝组织损伤越严重^[19]。

1.3.4 细胞凋亡检测 各组大鼠肝组织石蜡切片经二甲苯和梯度乙醇脱蜡至水,去掉样本周围多余液体后,使用组化笔标记样本范围,通透处理后滴加末端脱氧核苷酸转移酶与含荧光素核苷酸混合液避光孵育 1 h,随后置入苏木素中染色 5 min,清洗后去除多余液体,滴加抗荧光淬灭封片剂封片,显微镜下观察细胞染色情况,计算阳性细胞百分比。

1.3.5 肝组织蛋白表达检测 取各组大鼠肝组织匀

浆，提取蛋白，对蛋白进行定量。凝胶电泳分离蛋白，转膜后脱脂奶粉封闭，1:1 000 稀释的一抗（SIRT1、NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD、GAPDH）孵育过夜，洗涤后加入二抗室温孵育 1 h，洗涤后进行显影。采用 Image J 软件分析条带灰度值，计算蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示，多组间数据比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清肝损伤标志物及炎症因子表达水平

与 sham 组比较，IRI 组 ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18 水平升高；与 IRI 组比较，IRI+RPC 组 ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18 水平降低，IRI+EX-527 组 ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18 水平升高；与 IRI+RPC 组比较，IRI+RPC+EX-527 组 ALT、AST、LDH、IL-1β、IL-18 水平升高（均为 *P*<0.05，表 1）。

2.2 各组大鼠肝组织病理学改变及病理评分

sham 组大鼠肝组织细胞形态正常，胞质胞核染

色均匀，未见炎症细胞浸润；IRI 组和 IRI+EX-527 组大鼠肝组织细胞核固缩明显，空泡大量形成，胞质胞核染色不均，伴随大量炎症细胞浸润；IRI+RPC 组和 IRI+RPC+EX-527 组大鼠肝组织细胞核固缩及空泡情况有所改善，炎症细胞浸润减少；IRI+RPC+EX-527 组大鼠肝组织损伤较明显（图 1）。

sham 组、IRI 组、IRI+RPC 组、IRI+EX-527 组及 IRI+RPC+EX-527 组大鼠肝组织病理评分分别为（2.6±0.9）分、（11.9±1.6）分、（4.9±1.3）分和（14.0±1.1）分和（7.0±1.2）分，组间比较差异有统计学意义（*F*=118.323，*P*<0.001）。与 sham 组比较，IRI 组评分升高；与 IRI 组比较，IRI+RPC 组评分降低，IRI+EX-527 组评分升高；与 IRI+RPC 组比较，IRI+RPC+EX-527 组评分升高（均为 *P*<0.05）。

2.3 各组大鼠肝细胞凋亡率

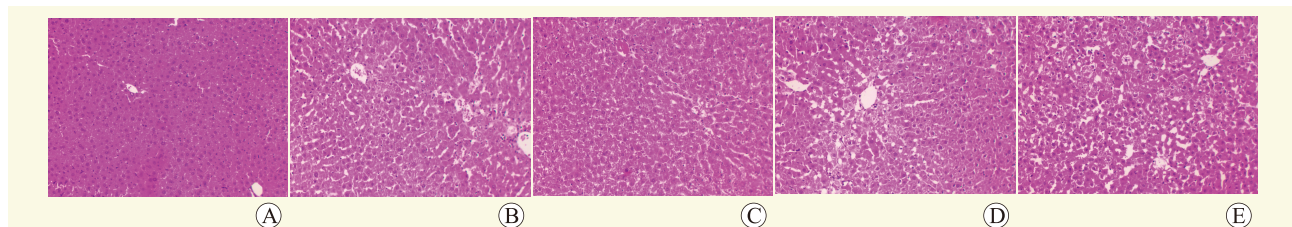
sham 组、IRI 组、IRI+RPC 组、IRI+EX-527 组及 IRI+RPC+EX-527 组大鼠肝细胞凋亡率分别为（3.5±1.0）%、（41.3±3.0）%、（10.6±1.2）%、（60.3±4.4）%和（28.6±2.4）%，组间比较差异有统计学意义（*F*=581.859，*P*<0.001，图 2）。与 sham 组比较，IRI 组细胞凋亡率升高；与 IRI 组比较，IRI+RPC 细胞凋亡率降低，IRI+EX-527 组细胞凋亡

表 1 各组大鼠血清学指标比较

Table 1 Comparison of serological index of rats among different groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | ALT (U/L) | AST (U/L) | LDH (U/L) | IL-1β (pg/mL) | IL-18 (pg/mL) |
|-----------------|----------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| sham组 | 8 | 182±14 | 256±22 | 208±16 | 26.1±2.1 | 63±5 |
| IRI组 | 8 | 325±22 ^a | 476±35 ^a | 524±31 ^a | 87.6±6.3 ^a | 174±10 ^a |
| IRI+RPC组 | 8 | 198±15 ^b | 249±20 ^b | 236±14 ^b | 30.1±2.4 ^b | 75±6 ^b |
| IRI+EX-527组 | 8 | 366±26 ^b | 547±41 ^b | 616±42 ^b | 124.5±7.9 ^b | 191±12 ^b |
| IRI+RPC+EX-527组 | 8 | 281±20 ^c | 382±34 ^c | 415±30 ^c | 69.5±5.2 ^c | 137±9 ^c |

注：与 sham 组比较，^a*P*<0.05；与 IRI 组比较，^b*P*<0.05；与 IRI+RPC 组比较，^c*P*<0.05。



注：A 图为 sham 组；B 图为 IRI 组；C 图为 IRI+RPC 组；D 图为 IRI+EX-527 组；E 图为 IRI+RPC+EX-527 组。

图 1 各组大鼠肝组织病理学变化 (HE, ×200)

Figure 1 Pathological changes of liver tissues of rats in each group

率升高;与 IRI+RPC 组比较, IRI+RPC+EX-527 组细胞凋亡率升高(均为 $P<0.05$)。

2.4 各组大鼠肝组织蛋白表达水平

与 sham 组比较, IRI 组 SIRT1 蛋白相对表达量降低, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量升高;与 IRI 组比较, IRI+RPC 组 SIRT1 蛋白相对表达量升高, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量降低, IRI+EX-527 组 SIRT1 蛋白相对表达量降低, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量升高;与 IRI+RPC 组比较, IRI+RPC+EX-527 组 SIRT1 蛋白相对表达量降低, NLRP3、Cleaved Caspase-1、GSDMD 蛋白相对表达量升高(图 3, 均为 $P<0.05$)。

3 讨论

IRI 过程中由于代谢紊乱和炎症信号通路激活等

原因, 肝脏组织受多种炎症因子浸润, 导致肝细胞损伤, ALT、AST 和 LDH 是主要存在于肝组织内的酶类, 当其被大量释放入血时提示有肝实质损伤^[20-22]。近年来, 瑞芬太尼对肝脏 IRI 的保护作用引起人们的关注。Liu 等^[23]研究表明, 瑞芬太尼可通过调节 IL-18 与其结合蛋白平衡和抑制 IL-18 信号传导, 减轻炎症损伤, 发挥减轻肝脏 IRI 的作用。Yang 等^[24]研究发现, 瑞芬太尼可通过调节 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 介导的炎症反应的负性调节因子 β -arrestin2, 抑制 TLR4 表达, 通过减少细胞死亡, 改善肝脏 IRI。本研究结果显示, 瑞芬太尼可降低 IRI 大鼠血清中 ALT、AST 和 LDH 水平, 改善肝组织细胞空泡化和坏死, 减少肝组织中炎症细胞浸润, 其机制可能是通过激活 SIRT1 抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡。

细胞焦亡是机体的一种天然免疫反应, 是由

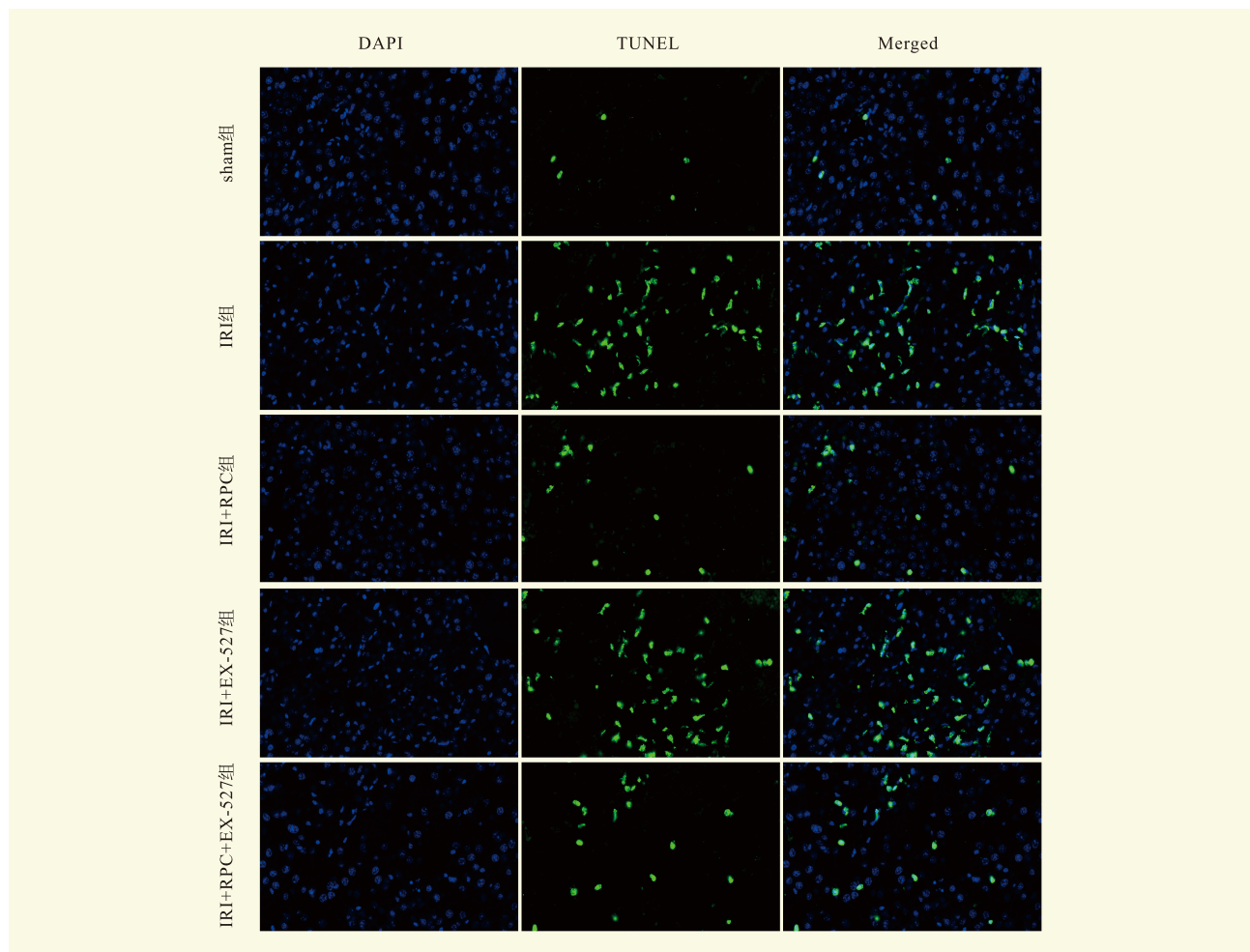
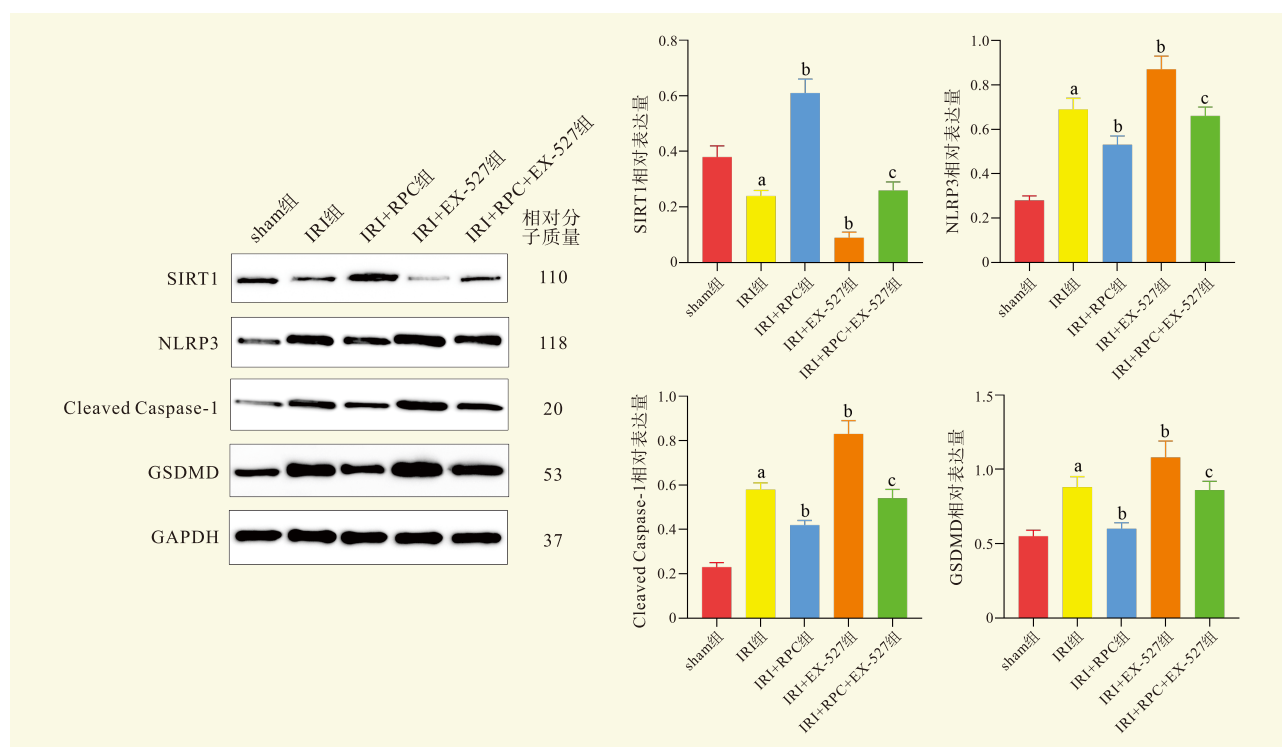


图 2 各组大鼠肝细胞凋亡水平 (TUNEL, $\times 200$)

Figure 2 Apoptosis level in liver cells of rats in each group



注：与 sham 组比较，^a $P < 0.05$ ；与 IRI 组比较，^b $P < 0.05$ ；与 IRI+RPC 组比较，^c $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠肝组织蛋白表达情况

Figure 3 Protein expression in liver tissue of rats in each group

GSDMD 介导的细胞程序性死亡，又称细胞炎症坏死，但病理过程中细胞过度焦亡则会导致组织损伤，参与心肌、脑组织等多种器官 IRI 过程^[25-27]。细胞焦亡发生的特征是 NLRP3 炎症小体形成，NLRP3 通过剪切活化 Caspase-1 并使其裂解下游的 GSDMD 蛋白释放 N-末端结构域，在细胞膜中形成孔洞，使细胞肿胀、胞质流出，引起细胞膜破裂焦亡，进而促使 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子大量释放，导致肝脏发生更严重的炎症损伤^[28-30]。Wang 等^[31]研究表明，调控 Caspase-1/GSDMD 轴可下调 IL-1 β 和 IL-18 水平，通过抑制细胞焦亡改善小鼠肝脏 IRI。本研究结果显示，瑞芬太尼干预后，IRI 大鼠肝细胞凋亡率显著降低，肝组织中 NLRP3、Cleaved Caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达水平显著降低，同时血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平显著降低，表明瑞芬太尼是通过抗细胞焦亡途径抑制炎症因子反应，从而改善大鼠肝脏 IRI。

SIRT1 是一种高度保守的蛋白去乙酰化酶，通过对组蛋白的去乙酰化作用参与细胞代谢、DNA 修复、凋亡、应激反应等调节过程^[32-33]。既往研究发现，SIRT1 可通过调控核因子（nuclear factor, NF）- κ B 等核转录因子，减轻炎症反应和氧化应激反应，

起到对肝脏的保护作用^[34-36]。Zhou 等^[37]研究表明，SIRT1 通过靶向调控 NF- κ B，抑制 NLRP3 炎症小体和 NLRP3 的免疫上游调节因子 IL-18 活化，在各种神经系统炎症性疾病中发挥脑保护作用。孙琳琳等^[38]研究结果显示，SIRT1 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子（peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC）-1 α 乙酰化使其转录因子与核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2）基因结合，进而抑制 NLRP3 介导的细胞凋亡途径，减轻小鼠肾 IRI。本研究结果显示，经瑞芬太尼干预后，肝组织中 SIRT1 蛋白表达水平显著升高，NLRP3 蛋白表达水平显著降低，然而，经 SIRT1 抑制剂干预后，NLRP3 蛋白表达水平明显回升，且瑞芬太尼对 IRI 大鼠肝脏损伤的保护作用被逆转，表明瑞芬太尼可能是通过激活 SIRT1 抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡改善肝脏 IRI。

综上所述，本研究通过建立肝脏 IRI 大鼠模型，验证了瑞芬太尼对肝脏 IRI 的改善作用，其机制可能是通过激活 SIRT1 抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡。这为瑞芬太尼临床治疗肝脏 IRI 提供了新的数据支持。

参考文献:

- [1] HUANG M, CAI H, HAN B, et al. Natural killer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870038. DOI: 10.3389/fimmu.2022.870038.
- [2] INGRAM H, DOGAN M, EASON JD, et al. MicroRNAs: novel targets in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 791. DOI: 10.3390/biomedicines10040791.
- [3] 曾侯帅, 王运兵, 陈刘璇子, 等. Maresin 1 抑制核因子 κ B/胱天蛋白酶-3/焦孔素 E 信号途径减轻肝脏缺血再灌注损伤[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 594-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221208-00596.
- ZENG HS, WANG YB, CHEN LXZ, et al. Maresin1 inhibits the NF- κ B/Caspase-3/GSDME signaling pathway to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(6): 594-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221208-00596.
- [4] LI R, XIE L, LI L, et al. The gut microbial metabolite, 3, 4-dihydroxyphenylpropionic acid, alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via mitigation of macrophage pro-inflammatory activity in mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 182-196. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.029.
- [5] LI K, FENG Z, WANG L, et al. Chlorogenic acid alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress, inflammation, and mitochondria-mediated apoptosis in vivo and in vitro[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 1061-1076. DOI: 10.1007/s10753-023-01792-8.
- [6] 陈栋, 麻勇. 细胞焦亡在肝脏缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(2): 243-247.
- CHEN D, MA Y. Research advances of pyroptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2022, 29(2): 243-247.
- [7] WANG Y, PIAO C, LIU T, et al. Effects of the exosomes of adipose-derived mesenchymal stem cells on apoptosis and pyroptosis of injured liver in miniature pigs[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 169: 115873. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115873.
- [8] LIANG C, PENG Y, SUN H, et al. Silencing lncRNA KCNQ1OT1 reduced hepatic ischemia reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating miR-142a-3p/HMGB1 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(6): 1293-1305. DOI: 10.1007/s11010-022-04586-y.
- [9] 李洁, 郑明明, 裴李圆, 等. α -亚麻酸植物甾醇酯调节 SIRT1 抑制油酸和胆固醇联合诱导的 HepG2 细胞焦亡[J]. *营养学报*, 2023, 45(3): 264-272. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2023.03.006.
- LI J, ZHENG MM, PEI LY, et al. Plant sterol ester of α -linolenic acid inhibits pyroptosis induced by oleic acid plus cholesterol by regulating sirt1 in HepG2 cells[J]. *Acta Nutr Sin*, 2023, 45(3): 264-272. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2023.03.006.
- [10] HAN H, LI J, TIAN L, et al. Through regulation of the SIRT1 pathway plant sterol ester of α -linolenic acid inhibits pyroptosis thereby attenuating the development of NASH in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 119: 109408. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109408.
- [11] 李艳, 侯梓杰, 阮中繁. 基于 NF- κ B iNOS-COX-2 信号通路探究瑞芬太尼对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3232-3235. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.13.042.
- LI Y, HOU ZJ, RUAN ZF. Based on NF- κ B iNOS-COX-2 signaling pathway, the mechanism of remifentanyl on neurological function in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury was explored[J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(13): 3232-3235. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.13.042.
- [12] CHENG L, WU Y, TANG J, et al. Remifentanyl protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-205-mediated regulation of PINK1[J]. *J Toxicol Sci*, 2021, 46(6): 263-271. DOI: 10.2131/jts.46.263.
- [13] 赵鸽, 陈正春, 申新, 等. p38MAPK 信号通路在瑞芬太尼或缺血预处理减轻大鼠肝缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(1): 99-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2012.01.026.
- ZHAO G, CHEN ZC, SHEN X, et al. Role of p38MAPK pathway in protective effect of remifentanyl or ischemic preconditioning against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2012, 32(1): 99-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2012.01.026.
- [14] ZHOU R, LI S, MEI X, et al. Remifentanyl up-regulates HIF1 α expression to ameliorate hepatic ischaemia/reperfusion injury via the ZEB1/LIF axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13196-13207. DOI: 10.1111/jcmm.15929.
- [15] 廖瑶, 涂婷, 曾惜羽, 等. 瑞芬太尼对椎间盘退变模型大鼠椎间盘的影响及机制[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(7): 760-764. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003281.
- LIAO Y, TU T, ZENG XY, et al. Effect of remifentanyl on the intervertebral disc of rats with intervertebral disc degeneration and its mechanism[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2023, 48(7): 760-764. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003281.
- [16] 赵鸽, 陈正春, 申新, 等. 瑞芬太尼预处理对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响及机制[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(12): 2016-2020.
- ZHAO G, CHEN ZC, SHEN X, et al. Protective effect of remifentanyl preconditioning against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J South Med Univ*, 2011, 31(12): 2016-2020.
- [17] LIN Y, SHENG M, WENG Y, et al. Berberine protects against ischemia/reperfusion injury after orthotopic liver transplantation via activating Sirt1/FoxO3 α induced autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(2): 885-891. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.028.
- [18] CABAN A, WIADERKIEWICZ R, KAMIŃSKI M, et al. Arterial ketone index in assessing liver function and its detoxicative capability after ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Biochim Pol*, 2000, 47(4): 1137-1146. DOI: 10.18388/abp.2000_3966.
- [19] HEIJNEN BH, STRAATSBURG IH, GOUMA DJ, et al. Decrease in core liver temperature with 10 degrees C by in situ hypothermic perfusion under total hepatic vascular exclusion reduces liver ischemia and reperfusion injury during partial hepatectomy in pigs[J]. *Surgery*, 2003, 134(5): 806-817. DOI: 10.1016/s0039-6060(03)00125-9.

- [20] 马明和, 达哇卓玛, 刘川川, 等. 松果菊苷对雨蛙素诱导的急性胰腺炎大鼠模型胰腺及肝损伤的影响与机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 782-790. DOI: 10.12449/JCH240422.
MA MH, DAWA ZM, LIU CC, et al. Effect of echinacoside intervention on liver and pancreas injury in rats with acute pancreatitis and its mechanism[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 782-790. DOI: 10.12449/JCH240422.
- [21] 徐后云, 余细平, 王俊丽, 等. 肝癌患者 TACE 术后并发胆管损伤早期预测指标的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(7): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230607-00249.
XU HY, YU XP, WANG JL, et al. Clinical study on early predictors of concurrent bile duct injury following TACE in patients with liver cancer[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(7): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230607-00249.
- [22] 杨雪, 涂荣芳, 杨晋辉. 498 例药物性肝损伤患者的临床特点及其预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(7): 735-740. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200720-00399.
YANG X, TU RF, YANG JH. Clinical characteristics and prognosis analysis of 498 cases with drug-induced liver injury[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(7): 735-740. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200720-00399.
- [23] LIU X, PAN Z, SU D, et al. Remifentanyl ameliorates liver ischemia-reperfusion injury through inhibition of interleukin-18 signaling[J]. Transplantation, 2015, 99(10): 2109-2117. DOI: 10.1097/TP.0000000000000737.
- [24] YANG Y, CHEN C, CUI C, et al. Indispensable role of β -arrestin2 in the protection of remifentanyl preconditioning against hepatic ischemic reperfusion injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2087. DOI: 10.1038/s41598-018-38456-9.
- [25] ZHANG J, HUANG L, SHI X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Aging, 2020, 12(23): 24270-24287. DOI: 10.18632/aging.202143.
- [26] 李加善, 杨德兵, 彭志锋. 慢性高脂肪饮食对缺血/再灌注大鼠脑损伤影响及机制[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(20): 2579-2583, 2590. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.20.004.
LI JS, YANG DB, PENG ZF. Effect of chronic high fat diet on brain injury in ischemia/reperfusion rats and its mechanisms[J]. J Pract Med, 2023, 39(20): 2579-2583, 2590. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.20.004.
- [27] 全琳鸽, 秦燕. 细胞焦亡在重要器官缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(7): 1230-1235, 1239. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.030.
TONG LG, QIN Y. Research progress of pyroptosis in ischemia-reperfusion injury of vital organs[J]. Chongqing Med, 2022, 51(7): 1230-1235, 1239. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.030.
- [28] RAO Z, ZHU Y, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329. DOI: 10.7150/thno.71086.
- [29] VASUDEVAN SO, BEHL B, RATHINAM VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101781. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101781.
- [30] COLL RC, SCHRODER K, PELEGRÍN P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(8): 653-668. DOI: 10.1016/j.tips.2022.04.003.
- [31] WANG H, MIAO F, NING D, et al. Ellagic acid alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in C57 mice via the Caspase-1-GSDMD pathway[J]. BMC Vet Res, 2022, 18(1): 229. DOI: 10.1186/s12917-022-03326-0.
- [32] YANG Y, LIU Y, WANG Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 831168. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831168.
- [33] YOU Y, LIANG W. SIRT1 and SIRT6: the role in aging-related diseases[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2023, 1869(7): 166815. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166815.
- [34] 王芝林, 于国英. 基于 SIRT1/NF- κ B 信号通路探究丹参酮 II A 对抗结核药物致小鼠肝损伤的影响[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3151-3156.
WANG ZL, YU GY. Effects of tanshinone II A on anti-tuberculosis drugs-induced mouse liver injury based on study of SIRT1/NF- κ B signaling pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(10): 3151-3156.
- [35] 潘毅, 陈军喜, 闫智杰, 等. 白术内酯 III 调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对脓毒症大鼠肝损伤的影响[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(7): 827-832. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.07.006.
PAN Y, CHEN JX, YAN ZJ, et al. Influence of Atractylide III regulating AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway on liver injury in septic rats[J]. J Pract Med, 2023, 39(7): 827-832. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.07.006.
- [36] LI M, CAI Y, CHEN X, et al. Tamoxifen induced hepatic steatosis in high-fat feeding rats through SIRT1-Foxo1 suppression and LXR-SREBP1c activation[J]. Toxicol Res, 2022, 11(4): 673-682. DOI: 10.1093/toxres/tafac043.
- [37] ZHOU D, ZHANG L, MAO L, et al. Biological mechanism on SIRT1/NLRP3/IL-18 signaling pathway of acupuncture for treatment of ischemic stroke with center poststroke pain[J]. Comput Intell Neurosci, 2022: 8958742. DOI: 10.1155/2022/8958742.
- [38] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. SIRT1/Nrf2 信号通路在小檗碱减轻小鼠肾缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(5): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201228.00521.
SUN LL, HAO MY, SHENG MW, et al. Role of SIRT1/Nrf2 signaling pathway in berberine-induced reduction of renal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Chin J Anesthesiol, 2021, 41(5): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201228.00521.

(收稿日期: 2024-06-24)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)