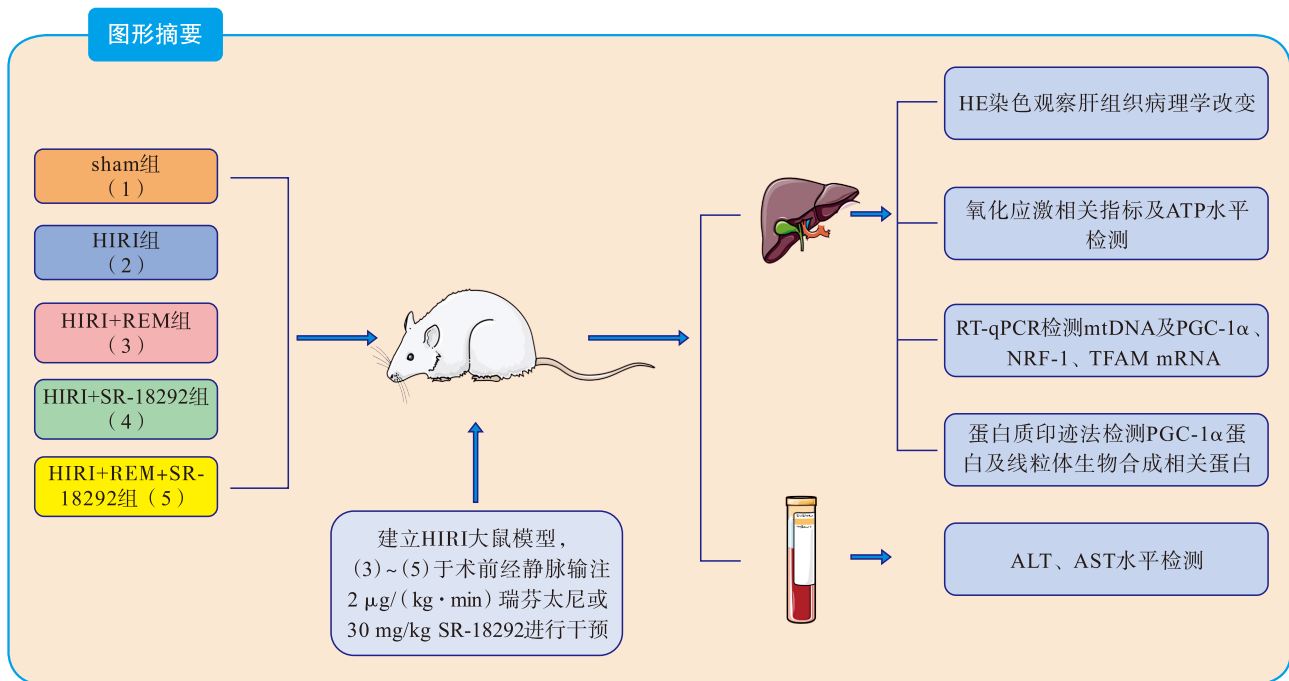


· 论著 ·

# 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ 在瑞芬太尼抗肝脏缺血-再灌注损伤中的作用研究

陈玲利 李秀芳 郝泉水 张喜华



**【摘要】** **目的** 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 在瑞芬太尼 (REM) 抗肝脏缺血-再灌注损伤 (HIRI) 中的作用及其机制。**方法** 将40只SD大鼠随机分为假手术 (sham) 组、HIRI组、HIRI+REM组、HIRI+PGC-1 $\alpha$ 抑制剂SR-18292 (HIRI+SR-18292)组和HIRI+REM+SR-18292组,每组8只。采用无创动脉夹阻断法构建HIRI大鼠模型,并于术前分别静脉注射REM或SR-18292。使用试剂盒检测大鼠血清中肝功能指标及肝组织三磷酸腺苷(ATP)水平;比色法检测大鼠肝组织中中线粒体呼吸链复合物III、IV(COX-III、COX-IV)活性水平;苏木素-伊红染色观察大鼠肝组织病理学改变;荧光探针(DCFH-DA)法和比色法检测大鼠肝组织中活性氧簇(ROS)及氧化应激相关指标水平;实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测大鼠肝组织中中线粒体DNA(mtDNA)拷贝数及PGC-1 $\alpha$ 、核呼吸因子-1(NRF-1)和线粒体转录因子A(TFAM)信使RNA(mRNA)表达水平;蛋白质印迹法检测大鼠肝组织中PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1和TFAM蛋白表达水平。**结果** 与

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024256

基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目(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, 黄冈市黄州区人民医院麻醉科(陈玲利); 黄冈市中心医院麻醉科(李秀芳、郝泉水), 肝胆外科(张喜华)

作者简介: 陈玲利(ORCID 0009-0000-7881-1629), 本科, 主治医师, 研究方向为麻醉药理学, Email: 175921060@qq.com

通信作者: 张喜华(ORCID 0009-0005-9696-9258), 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肝脏缺血-再灌注损伤保护, Email: 17786182594@163.com

sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织病理评分及肝组织细胞坏死程度增加, 血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平和肝组织中 ROS、丙二醛 (MDA) 水平升高, 肝组织中 ATP 含量以及超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、COX-III 和 COX-IV 活性水平降低, 肝组织中 mtDNA 拷贝数以及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平降低 (均为  $P < 0.05$ )。与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织病理评分及肝组织细胞坏死程度下降, 血清中 ALT、AST 水平和肝组织中 ROS、MDA 水平降低, 肝组织中 ATP 含量以及 SOD、GSH-Px、COX-III 和 COX-IV 活性水平升高, 肝组织中 mtDNA 拷贝数以及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平升高 (均为  $P < 0.05$ )。而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织病理评分及肝组织细胞坏死程度增加, 血清中 ALT、AST 水平和肝组织中 ROS、MDA 水平升高, 肝组织中 ATP 含量以及 SOD、GSH-Px、COX-III 和 COX-IV 活性水平降低, 肝组织中 mtDNA 拷贝数以及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平降低 (均为  $P < 0.05$ )。与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠肝组织病理评分及肝组织细胞坏死程度增加, 血清中 ALT、AST 水平和肝组织中 ROS、MDA 水平升高, 肝组织中 ATP 含量以及 SOD、GSH-Px、COX-III 和 COX-IV 活性水平降低, 肝组织中 mtDNA 拷贝数以及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平降低 (均为  $P < 0.05$ )。结论 PGC-1 $\alpha$  通过促进线粒体生物合成, 降低氧化应激水平, 进而参与调节 REM 抗 HIRI 过程。

【关键词】 肝脏缺血-再灌注损伤; 瑞芬太尼; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$ ; 线粒体呼吸链复合物; 活性氧簇; 线粒体 DNA; 线粒体转录因子 A; 核呼吸因子-1

【中图分类号】 R617, R971 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445 (2025) 02-0009-10

**Study on the role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  in remifentanil against hepatic ischemia-reperfusion injury** Chen Lingli\*, Li Xiufang, Hao Quanshui, Zhang Xihua. \*Department of Anesthesiology, Huangzhou District People's Hospital in Huanggang City, Huanggang 438000, China

Corresponding author: Zhang Xihua, Email: 17786182594@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the role and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) in remifentanil (REM) resistance to hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI). **Methods** Forty SD rats were randomly divided into sham surgery group, HIRI group, HIRI+REM group, HIRI+PGC-1 $\alpha$  inhibitor SR-18292 (HIRI+SR-18292) group and HIRI+REM+SR-18292 group, 8 rats in each group. HIRI rat models were constructed using non-invasive arterial clip occlusion method, and REM or SR-18292 were intravenously injected before surgery. The liver function indicators and liver tissue adenosine triphosphate (ATP) levels in the serum of rats were detected by assay kits. The activity levels of mitochondrial respiratory chain complexes III and IV (COX-III, COX-IV) in rat liver tissue were assessed by colorimetric methods. The pathological changes in rat liver tissue were observed by hematoxylin-eosin staining. Reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress-related indicators in rat liver tissue were measured using the fluorescent probe (DCFH-DA) method and colorimetric methods. The mitochondrial DNA (mtDNA) copies and the expression levels of PGC-1 $\alpha$ , nuclear respiratory factor-1 (NRF-1) and mitochondrial transcription factor A (TFAM) messenger RNA (mRNA) in rat liver tissue were quantified by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). And the protein expression levels of PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 and TFAM in rat liver tissue were assessed by Western blotting. **Results** Compared with the sham group, rats in the HIRI group showed increased pathological scores and hepatic cell necrosis in liver tissue, elevated levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum, and increased levels of ROS and malondialdehyde (MDA) in liver tissue. Additionally, there was a decrease in ATP content and the activity levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), COX-III and COX-IV in liver tissue, as well as a decrease in mtDNA copies and the expression levels of PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 and TFAM mRNA and protein (all  $P < 0.05$ ). Compared with the HIRI group, rats in the HIRI+REM group exhibited decreased pathological scores and hepatic cell necrosis, reduced levels of serum ALT and AST, and decreased levels of ROS and MDA in liver tissue. There was also an increase in ATP content and the activity levels of SOD, GSH-Px, COX-III and COX-IV in liver tissue, as well as an increase in mtDNA copies and the expression levels of PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 and TFAM mRNA and protein (all  $P < 0.05$ ). In contrast, rats in the HIRI+SR-18292 group showed increased pathological scores and

hepatic cell necrosis, elevated levels of serum ALT and AST, and increased levels of ROS and MDA in liver tissue. There was a decrease in ATP content and the activity levels of SOD, GSH-Px, COX-III and COX-IV in liver tissue, as well as a decrease in mtDNA copies and the expression levels of PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 and TFAM mRNA and protein (all  $P < 0.05$ ). Compared with the HIRI+REM group, rats in the HIRI+REM+SR-18292 group had increased pathological scores and hepatic cell necrosis, elevated levels of serum ALT and AST, and increased levels of ROS and MDA in liver tissue. There was a decrease in ATP content and the activity levels of SOD, GSH-Px, COX-III and COX-IV in liver tissue, as well as a decrease in mtDNA copies and the expression levels of PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 and TFAM mRNA and protein (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** PGC-1 $\alpha$  plays a role in regulating the process of REM resistance to HIRI by promoting mitochondrial biogenesis and reducing the levels of oxidative stress.

**【 Key words 】** Hepatic ischemia-reperfusion injury; Remifentanil; Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; Mitochondrial respiratory chain complex; Reactive oxygen species; Mitochondrial DNA; Mitochondrial transcription factor A; Nuclear respiratory factor-1

肝脏缺血-再灌注损伤 (hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI) 是肝脏手术和肝脏移植期间的常见并发症, 其引起的肝功能障碍可进一步影响远端器官并引起全身性损伤<sup>[1]</sup>, 因此, 预防和治疗 HIRI 是众多临床医师共同关注的问题。HIRI 的发生涉及多细胞、多机制的共同影响, 近年来研究发现, 再灌注期间血管内的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 大量堆积导致线粒体功能障碍, 致肝细胞大量凋亡, 最终进一步加重 HIRI<sup>[2-3]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 是一种转录激活因子, 其通过协调相关转录因子的表达继而在线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 合成中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。大量研究表明, PGC-1 $\alpha$  的缺失及其靶基因失调与肝脏、心脏、脑组织等多器官缺血或再灌注损伤有关, 而上调 PGC-1 $\alpha$  表达可促进线粒体基因组复制和转录, 进而改善相关组织缺血-再灌注损伤, 提示 PGC-1 $\alpha$  可能是预防或治疗 HIRI 的潜在靶点<sup>[6-8]</sup>。瑞芬太尼 (remifentanil, REM) 是一种起效快、代谢快的芬太尼类  $\mu$  型阿片受体激动剂, 被广泛应用于手术的麻醉诱导和镇痛维持<sup>[9]</sup>。既往研究已证实, REM 可改善肝脏等多种器官的缺血-再灌注损伤, 但所涉及的分子机制较为复杂<sup>[10-12]</sup>。同时, 李晓龙等<sup>[13]</sup> 研究发现, REM 对 PGC-1 $\alpha$  的表达具有调控作用, 并进一步改善大鼠心肌损伤。然而, PGC-1 $\alpha$  介导的线粒体生物合成是否参与调节 REM 抗 HIRI 过程, 目前尚不明确。本研究拟建立 HIRI 大鼠模型, 给予 REM 及 PGC-1 $\alpha$  抑制剂 SR-18292 进行预处理, 探讨 PGC-1 $\alpha$  在 REM 抗 HIRI 过程中的作用, 旨在为 REM 的临床应用提供更多的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

8 周龄雄性的无特定病原体 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体质量为 220~240 g, 共 40 只, 购自华中农业大学动物实验中心, 生产许可证号为 SCXK (鄂) 2020-0019。将 SD 大鼠饲养于屏障环境中, 使其自由饮水摄食。本动物实验研究已获得长江大学医学部伦理委员会批准 (批号: 202201036)。

主要试剂包括注射用盐酸 REM 购自江苏恩华药业股份有限公司; PGC-1 $\alpha$  抑制剂 SR-18292 购自美国 MedChemExpress 公司; 线粒体呼吸链复合物 (mitochondrial respiratory chain complex, COX) - III、COX-IV 试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; 兔抗 PGC-1 $\alpha$ 、核呼吸因子-1 (nuclear respiratory factor-1, NRF-1)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自英国 Abcam 公司; ROS、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司; 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 检测试剂盒购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒、实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 试剂盒购自武

汉赛维尔生物科技有限公司。

主要仪器包括: HistoCore BIOCUT 病理切片机购自德国 Leica 公司; AU5800 全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司; Fluoroskan 荧光酶标仪、7500 RT-qPCR 系统均购自美国 Thermo Fisher 公司; ChemiScope 6000 化学发光成像系统购自上海勤翔科学仪器有限公司。

## 1.2 实验分组和处理

将 40 只大鼠随机分为假手术 (sham) 组、HIRI 组、HIRI+REM 组、HIRI+SR-18292 组和 HIRI+REM+SR-18292 组, 每组 8 只。其中 HIRI+REM 组和 HIRI+REM+SR-18292 组于术前 30 min 静脉注射 REM 2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ <sup>[12]</sup>, 持续 15 min, 停药 10 min。HIRI+SR-18292 组和 HIRI+REM+SR-18292 组于术前 35 min 静脉注射 SR-18292 30 mg/kg<sup>[14]</sup>, sham 组注射等量生理盐水。

HIRI 模型构建如下, 大鼠于术前 16 h 禁食不禁水, 药物预处理结束后麻醉大鼠, 用气管插管来维持呼吸, 通过腹中线切口进行剖腹手术, 暴露肝脏。使用无创血管夹阻断门静脉和肝动脉分支的相应血管蒂, 使中叶和左叶肝脏缺血 45 min, 观察到肝叶表面颜色由红色变为灰白色即为缺血成功, 随后移除血管夹, 使血液恢复灌注<sup>[15]</sup>, 再灌注 120 min 后处死大鼠, 取血清和肝组织保存备用。所有模型大鼠均造模成功, sham 组暴露肝脏后立即关闭腹腔, 不进行缺血再灌注操作。

## 1.3 研究内容与方法

1.3.1 肝功能检测 取大鼠全血室温静置 1 h, 1 500  $\times$  g 离心 10 min 后分离血清, 用全自动生化仪自动测定各组血清中 ALT 和 AST 的含量。

1.3.2 组织病理学检查 将大鼠肝左叶完全浸泡于 10% 多聚甲醛中固定 24 h, 取部分固定好的组织进行石蜡包埋并制成切片, 将切片分别浸入二甲苯和梯度乙醇溶液中脱蜡、脱水, 行 HE 染色, 滴加中性树胶进行封片。显微镜下观察 6 项病理变化并评分, 计算每只大鼠评分总和: 细胞核固缩 (0~3 分), 空泡形成 (0~3 分), 细胞质染色消失 (0~3 分), 细胞核消失 (0~3 分), 红细胞淤积 (0~3 分), 炎症细胞浸润 (0~3 分)<sup>[16]</sup>。

1.3.3 肝组织 ROS 水平检测 取新鲜肝组织清洗血迹, 制备单细胞悬液, 离心弃上清, 设置阴性对照管、阳性对照管和样本管, 阴性对照管细胞用磷酸盐

缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 重悬, 阳性对照管用 2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA) 重悬, 同时加入活性氧供氢体诱导细胞, 样本管用 DCFH-DA 重悬, 调整细胞密度为  $1 \times 10^6/\text{mL}$ 。37  $^{\circ}\text{C}$  条件下孵育 30 min, 1 500  $\times$  g 离心 5 min, 收集细胞沉淀并用 PBS 重悬, 利用酶标仪检测 488 nm 处的相对荧光度值 (relative fluorescence unit, RFU), ROS 活性结果以 RFU 表示。

1.3.4 氧化应激相关指标及 ATP 检测 取部分肝组织并准确称量质量, 将组织与双蒸水按 1:9 的比例混合, 在冰上充分匀浆, 制成 10% 的组织匀浆液, 1 500  $\times$  g 离心 10 min, 取部分上清液测定蛋白浓度。剩余上清液根据试剂盒说明书操作, 分别检测各组肝组织中 MDA、SOD、GSH-Px 和 ATP 的水平。

1.3.5 线粒体呼吸链复合物检测 应用 RT-qPCR 法按照试剂盒说明书操作, 首先提取肝组织线粒体蛋白, 并采用 BCA 法测定蛋白浓度, 再取 30  $\mu\text{L}$  待测样本至测定孔中, 按照试剂盒说明书操作表依次加入各试剂, 采用酶标仪测定 550 nm 处吸光度值, 计算各组肝组织中 COX-III 和 COX-IV 活性水平。

## 1.3.6 mtDNA 及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 检测

应用 RT-qPCR 法, 按照试剂盒说明书操作, 分别提取各组肝组织中总 RNA 和 mtDNA, 将 RNA 反转录成互补 DNA (complementary DNA, cDNA), 采用线粒体编码基因细胞色素 b 的拷贝数作为 mtDNA 拷贝数。引物序列如表 1, 设置反应条件, 98  $^{\circ}\text{C}$  2 min、98  $^{\circ}\text{C}$  15 s、65  $^{\circ}\text{C}$  20 s 条件下循环 40 次进行扩增。以  $\beta$ -actin 为内参,  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算各组肝组织中 mtDNA 相对拷贝数以及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相对表达水平。

1.3.7 PGC-1 $\alpha$  蛋白及 NRF-1、TFAM 蛋白检测 采用蛋白质印迹法, 取部分肝组织并准确称量质量, 将组织与裂解液按 1:10 的比例混合, 研磨, 1 500  $\times$  g 离心 10 min, 收集上清, 测定总蛋白浓度。将蛋白溶液置于 95  $^{\circ}\text{C}$  金属浴变性, 装配制胶器, 上样进行凝胶电泳, 恒压 200 V, 30 min, 至溴酚蓝离底部约 1 cm 时终止, 随后进行转膜操作。将转印后的聚偏二氟乙烯膜放入 5% 脱脂奶粉孵育盒中封闭 30 min, 按照 1:1 000 的比例稀释一抗, 倒掉孵育盒中的封闭液并加入一抗, 4  $^{\circ}\text{C}$  慢摇过夜。回收一抗, 再加入

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	上游引物 (5'→3')	下游引物 (5'→3')
mtDNA	AGCTATTAATGGTTCGTTTGT	AGGAGGCTCCATTTCTCTTGT
PGC-1 $\alpha$	CGGTGGATGAAGACG GATTGCC	ATTGTAGCTGAGCTGAGAGTTGGC
NRF-1	CGAAAGAGACAGCAGACACG	AAGACAGGGTTGGGTTTGG
TFAM	CAGAGTTGTCATTGGGATTGG	TTCAGTGGGCAGA AG TCCAT
$\beta$ -actin	TTCCTGGGTATGGAATCCTG	CAGCAATGCCT GGGTACAT

1 : 5000 稀释的二抗, 室温慢摇孵育 30 min, 回收二抗, 用含吐温 20 的 Tris-HCl 缓冲液洗 3 次。将膜置于 ECL 发光液中反应 1 min, 使用化学发光仪曝光条带, Image J 软件分析条带灰度值, 目的蛋白相对表达量用目的蛋白与内参蛋白灰度值的比值表示。

#### 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采用均数 $\pm$ 标准差表示, 多组间计量资料比较采用单因素方差分析, 两组间计量资料比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

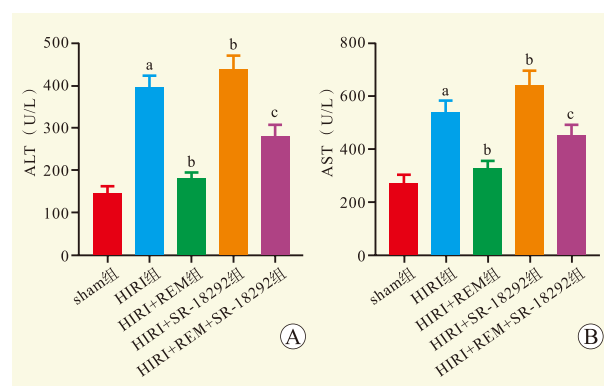
## 2 结果

### 2.1 各组大鼠血清中 ALT 和 AST 水平比较

与 sham 组比较, HIRI 组大鼠血清中 ALT 和 AST 水平升高; 与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠血清中 ALT 和 AST 水平降低, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠血清中 ALT 和 AST 水平升高; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠血清中 ALT 和 AST 水平升高 (均为  $P < 0.05$ , 图 1)。

### 2.2 各组大鼠肝组织病理特征和病理损伤评分比较

sham 组大鼠肝组织细胞形态正常, 未见红细胞淤积或炎症细胞浸润; HIRI 组和 HIRI+SR-18292 组肝组织细胞广泛变性坏死、核固缩, 肝窦内多处淤血, 大量炎症细胞浸润; HIRI+REM 组肝组织偶见细胞呈空泡样变性及炎症细胞浸润, 未见明显的组织结构破坏; HIRI+REM+SR-18292 组肝组织较 HIRI+REM 组损伤情况又更为严重 (图 2A)。与 sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织病理损伤评分升高; 与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织病理损伤评分降低, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织病理损伤评分升高; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-



注: 与 sham 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 HIRI 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 HIRI+REM 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 各组大鼠血清 ALT 和 AST 水平

Figure 1 The ALT and AST levels in serum of rats in each group

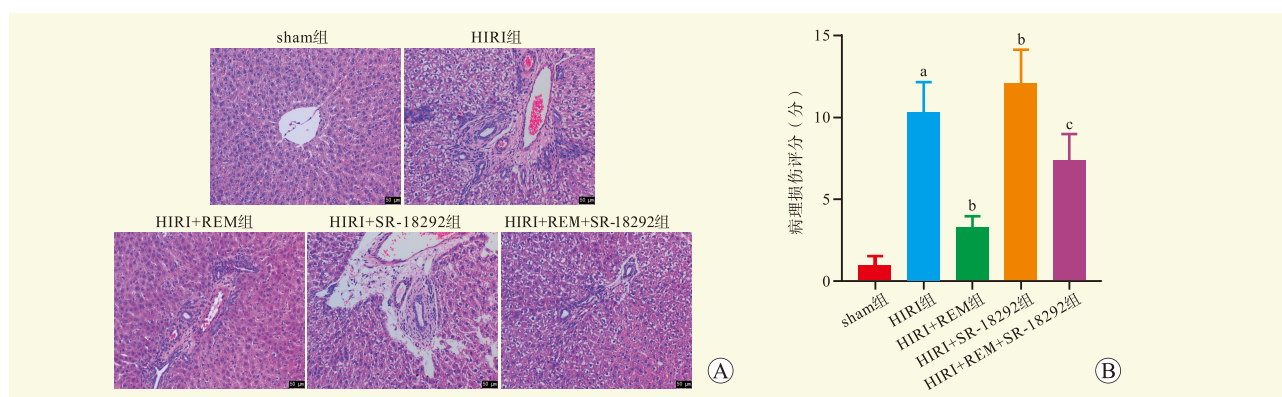
18292 组大鼠肝组织病理损伤评分升高 (均为  $P < 0.05$ , 图 2B)。

### 2.3 各组大鼠肝组织中氧化应激相关指标比较

与 sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织中 ROS 和 MDA 水平升高, SOD 和 GSH-Px 活性降低; 与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织中 ROS 和 MDA 水平降低, SOD 和 GSH-Px 活性升高, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织中 ROS 和 MDA 水平升高, SOD 和 GSH-Px 活性降低; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠肝组织中 ROS 和 MDA 水平升高, SOD 和 GSH-Px 活性降低 (均为  $P < 0.05$ , 图 3)。

### 2.4 各组大鼠肝组织中 ATP 含量和 mtDNA 拷贝数比较

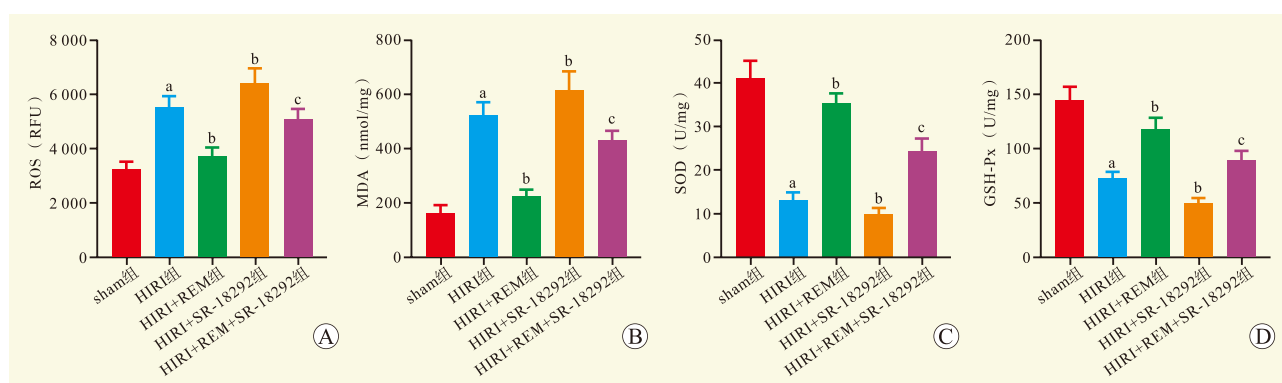
与 sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织中 ATP 含量和 mtDNA 拷贝数降低; 与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织中 ATP 水平和 mtDNA 拷贝数升高, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织中



注: A 图为各组病理学图片 (HE,  $\times 200$ ); B 图为各组病理损伤评分。与 sham 组比较,  $^aP < 0.05$ ; 与 HIRI 组比较,  $^bP < 0.05$ ; 与 HIRI+REM 组比较,  $^cP < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠肝组织病理特征和病理损伤评分

Figure 2 The pathological characteristics and pathological injury scores of rats' liver tissues in each group



注: A 图为各组 ROS 水平; B 图为各组 MDA 水平; C 图为各组 SOD 水平; D 图为各组 GSH-Px 水平。与 sham 组比较,  $^aP < 0.05$ ; 与 HIRI 组比较,  $^bP < 0.05$ ; 与 HIRI+REM 组比较,  $^cP < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠肝组织氧化应激相关指标水平

Figure 3 The levels of oxidative stress related indicators in liver tissues of rats in each group

ATP 水平和 mtDNA 拷贝数降低; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠肝组织中 ATP 水平和 mtDNA 拷贝数降低 (均为  $P < 0.05$ , 图 4)。

### 2.5 各组大鼠肝组织中线粒体呼吸链复合物活性水平比较

与 sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织中 COX-III、COX-IV 活性水平降低; 与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织中 COX-III、COX-IV 活性水平升高, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织中 COX-III、COX-IV 活性水平降低; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠肝组织中 COX-III、COX-IV 活性水平降低 (均为  $P < 0.05$ , 图 5)。

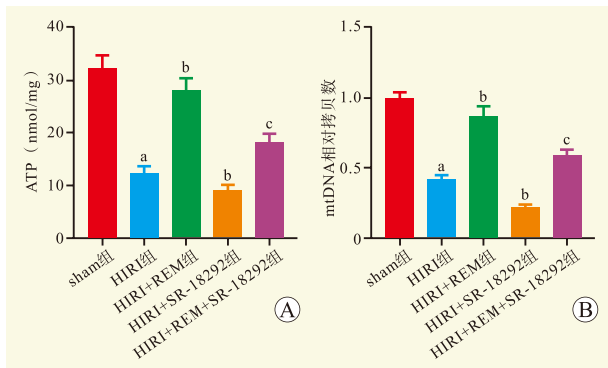
### 2.6 各组大鼠肝组织中 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平比较

与 sham 组比较, HIRI 组大鼠肝组织中 PGC-

1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均降低。与 HIRI 组比较, HIRI+REM 组大鼠肝组织中 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均升高, 而 HIRI+SR-18292 组大鼠肝组织中 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均降低; 与 HIRI+REM 组比较, HIRI+REM+SR-18292 组大鼠肝组织中 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均降低 (均为  $P < 0.05$ , 图 6~7)。

## 3 讨论

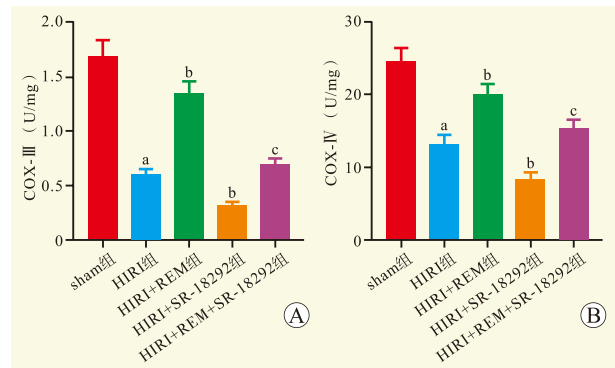
HIRI 包含缺血阶段损伤和再灌注阶段损伤两部分, 许多情况下, 缺血后再灌注导致的组织损伤可能比缺血更严重, 这与自由基大量生成、细胞凋亡、线粒体功能障碍等多种因素有关<sup>[17-18]</sup>。相关研究已证实, 丙泊酚、右美托咪定等常用临床麻醉药物可在一



注：与 sham 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI+REM 组比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠肝组织 ATP 含量和 mtDNA 拷贝数

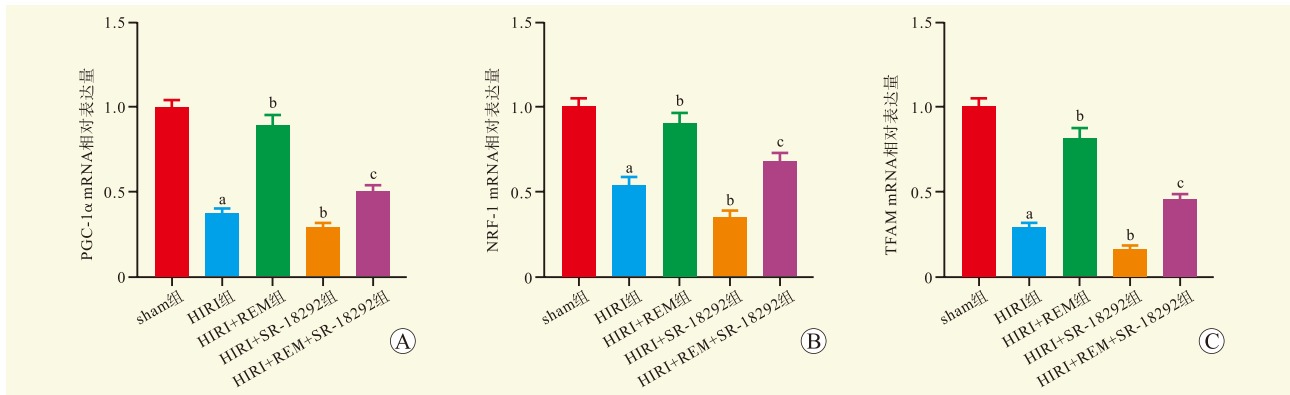
Figure 4 The ATP content and mtDNA copies in liver tissue of rats in each group



注：与 sham 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI+REM 组比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠肝组织线粒体呼吸链复合物活性水平

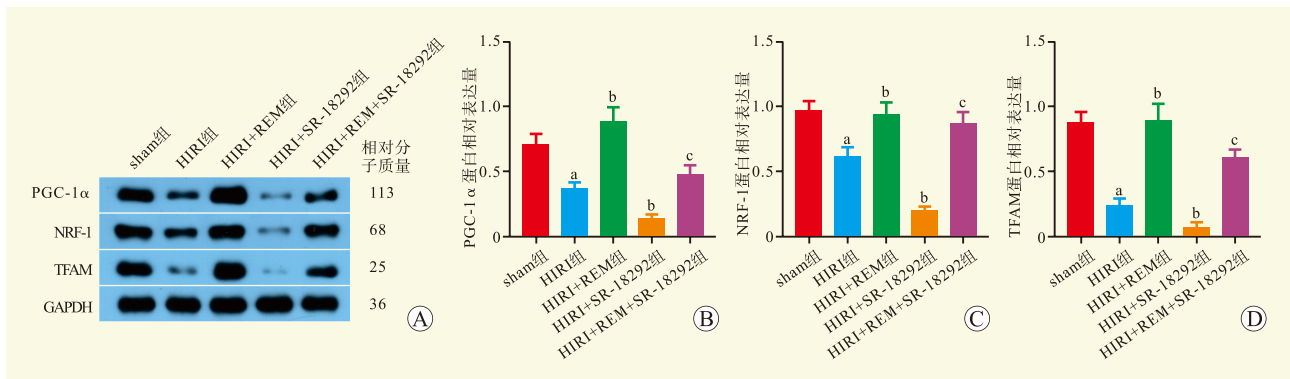
Figure 5 The mitochondrial respiratory chain complex activity levels in liver tissue of rats in each group



注：与 sham 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI+REM 组比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠肝组织 PGC-1α、NRF-1 和 TFAM mRNA 表达水平

Figure 6 The mRNA expression levels of PGC-1α, NRF-1 and TFAM in liver tissue of rats in each group



注：与 sham 组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI 组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与 HIRI+REM 组比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

图 7 各组大鼠肝组织 PGC-1α、NRF-1 和 TFAM 蛋白表达水平

Figure 7 The protein expression levels of PGC-1α, NRF-1 and TFAM in liver tissue of rats in each group

定程度上改善 HIRI，但均应用于缺血后，导致治疗效果有限<sup>[19-20]</sup>。而在肝脏即将长时间血流阻断前进行

缺血预处理，比缺血后处理对肝脏的保护效果更好，患者预后更理想<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup> 研究从网络药理学方

面, 分析 REM 可能通过触发 Fmol/Parkin 信号级联反应激活肝细胞自噬, 最终减轻 HIRI。同时, Yang 等<sup>[23]</sup>研究分别从体外和体内水平证实了 REM 对 HIRI 的改善作用, 但对其作用机制研究均不深入。本研究建立 HIRI 大鼠模型, 旨在探究 PGC-1 $\alpha$  在 REM 改善 HIRI 中的作用及其可能机制。结果显示, PGC-1 $\alpha$  在 HIRI 大鼠肝组织中表达量低, 并且 HIRI 大鼠肝组织线粒体生物合成水平明显降低, 同时氧化应激水平升高, 而 REM 预处理可以提高 HIRI 大鼠肝组织中线粒体生物合成能力, 并降低氧化应激水平, 但联合 PGC-1 $\alpha$  抑制剂 SR-18292 干预后则部分减弱 REM 对 HIRI 大鼠的改善作用, 表明 PGC-1 $\alpha$  介导的线粒体生物合成可能是 REM 抗 HIRI 的机制之一。

ATP 是细胞内的一种高能磷酸化合物, 由细胞呼吸时生成, 当组织缺血时, 一方面 ATP 生成减少并分解出大量次黄嘌呤并堆积, 再灌注后次黄嘌呤以分子氧作为电子受体继续转化产生大量 O<sub>2</sub>, 最终导致氧自由基爆发; 另一方面 ATP 生成减少后, 大量涌入的钙离子使线粒体功能受损, MDA 水平上升, SOD、GSH-Px 活性下降, 对自由基的清除能力降低, 最终导致细胞氧化应激损伤<sup>[24-26]</sup>。既往研究表明, 在心肌、肝脏等组织缺血-再灌注过程中, ATP 生成减少和 ROS 堆积打破机体氧化平衡状态, 氧化应激导致线粒体功能受损<sup>[27-28]</sup>。然而, 细胞内的 ATP 合成过程反过来也受到线粒体呼吸链复合物的调控, COX-III 和 COX-IV 均是细胞色素 C 氧化酶复合体, 通过氧化磷酸化产生 ATP, 呼吸链的作用代表着线粒体最基本的功能, 呼吸链功能紊乱在一定程度上提示线粒体功能受损<sup>[29-30]</sup>。本研究结果显示, HIRI 大鼠肝组织中 ROS、MDA 水平均升高, ATP 含量降低, SOD、GSH-Px、COX-III 和 COX-IV 活性水平降低, 说明 HIRI 大鼠肝组织发生氧化应激且损伤组织细胞, 而线粒体功能受损是其可能原因, 这与 Hu 等<sup>[31]</sup>研究结果一致。REM 预处理的 HIRI 大鼠肝组织中 ROS、MDA 水平降低, ATP 含量升高, SOD、GSH-Px、COX-III 和 COX-IV 活性水平升高, 说明 REM 改善 HIRI 大鼠肝组织损伤可能是通过调节氧化平衡实现的, 其机制可能与增强线粒体功能有关。

线粒体是对各种损伤最为敏感的细胞器之一, 一般情况下线粒体利用氧分子维持细胞的有氧呼吸, 同

时也不断受到氧毒性伤害, 而线粒体损伤超过一定程度时就会导致正常细胞发生大面积凋亡, 进而损伤组织器官<sup>[32-33]</sup>。PGC-1 $\alpha$  是线粒体代谢和 ROS 的主要调节因子, 其通过与下游基因 NRF-1 的结合激活 TFAM 表达, 从而调节线粒体的转录过程, 因此, 组织中 TFAM 表达水平与 mtDNA 复制水平呈正相关关系<sup>[34-36]</sup>。Sánchez-Ramos 等<sup>[37]</sup>研究发现, PGC-1 $\alpha$  在脂肪肝中低表达, 这是导致脂肪肝对缺血-再灌注损伤更敏感的主要原因, 上调 PGC-1 $\alpha$  水平可诱导抗氧化基因的表达, 从而保护肝脏免受缺血-再灌注损伤。本研究结果显示, HIRI 大鼠肝组织 mtDNA 拷贝数及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均显著降低, 提示线粒体生物合成能力严重受损。REM 预处理后的 HIRI 大鼠肝组织 mtDNA 拷贝数及 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1、TFAM mRNA 和蛋白表达水平均显著升高, 说明 REM 可提高 mtDNA 复制水平和线粒体生物合成能力, 其途径可能是通过上调 PGC-1 $\alpha$  表达水平实现的, 这与 Joe 等<sup>[38]</sup>研究结果一致。为了验证这一结果, 本研究采用 PGC-1 $\alpha$  抑制剂 SR-18292 联合干预, 结果显示, SR-18292 可明显减弱 REM 对 HIRI 大鼠肝组织的保护作用及其线粒体生物合成能力。

综上所述, 本研究结果证实了 PGC-1 $\alpha$  在 REM 抗 HIRI 过程中能促进线粒体生物合成和抑制氧化应激发生, 为临床使用 REM 预防 HIRI 提供了更充分的依据。而 PGC-1 $\alpha$  是否还通过其他途径在 REM 抗 HIRI 过程中发挥作用, 还需进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] MAO X L, CAI Y, CHEN Y H, et al. Novel targets and therapeutic strategies to protect against hepatic ischemia reperfusion injury[J]. *Front Med*, 2021, 8: 757336. DOI: 10.3389/fmed.2021.757336.
- [2] 林杰, 曾仲. 线粒体途径在肝脏缺血再灌注损伤中的作用的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.01.018. LIN J, ZENG Z. Effect of mitochondrial pathway on hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2020, 26(1): 69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.01.018.
- [3] WANG L, FENG Z J, MA X, et al. Mitochondrial quality control in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17702. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17702.
- [4] FU Y, TAO L, WANG X, et al. PGC-1 $\alpha$  participates in regulating mitochondrial function in aged sarcopenia through effects on the Sestrin2-mediated mTORC1 pathway[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 190: 112428. DOI: 10.

- 1016/j.exger.2024.112428.
- [5] SHI H Z, WANG Y J, WANG Y X, et al. The potential benefits of PGC-1 $\alpha$  in treating Alzheimer's disease are dependent on the integrity of the LLKYL L3 motif: effect of regulating mitochondrial axonal transportation[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 194: 112514. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112514.
- [6] ZHANG Y, ZHANG L, ZHAO Y, et al. PGC-1 $\alpha$  inhibits M2 macrophage polarization and alleviates liver fibrosis following hepatic ischemia reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 337. DOI: 10.1038/s41420-023-01636-2.
- [7] LI Y Q, JIAO Y, LIU Y N, et al. PGC-1 $\alpha$  protects from myocardial ischaemia-reperfusion injury by regulating mitonuclear communication[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(3): 593-600. DOI: 10.1111/jcmm.16236.
- [8] YUAN Y, TIAN Y, JIANG H, et al. Mechanism of PGC-1 $\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1224964. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1224964.
- [9] LI J, ZHU H, WANG Y, et al. Remifentanyl is superior to propofol for treating emergence agitation in adults after general anesthesia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 341-350. DOI: 10.2147/DDDT.S433155.
- [10] YI S, CAO H, ZHENG W, et al. Targeting the opioid remifentanyl: protective effects and molecular mechanisms against organ ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 167: 115472. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115472.
- [11] ZHOU R, LI S, MEI X, et al. Remifentanyl up-regulates HIF1 $\alpha$  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.
- [12] CUI C, YU F, YIN S, et al. Remifentanyl preconditioning attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats via neuronal activation in dorsal vagal complex[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3260256. DOI: 10.1155/2018/3260256.
- [13] 李晓龙, 高青青, 李博, 等. 瑞芬太尼介导 AMPK $\alpha$ 1/PGC-1 $\alpha$ /GLUT4 通路对糖尿病动脉粥样硬化大鼠血脂和炎症的调节作用[J]. *西部医学*, 2020, 32(2): 182-188. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2020.02.006.
- LI X L, GAO Q Q, LI B, et al. Regulatory effects of remifentanyl-mediated AMPK $\alpha$ 1/PGC-1 $\alpha$ /GLUT4 pathway on blood lipids and inflammation in rats with diabetic atherosclerosis[J]. *Med J West China*, 2020, 32(2): 182-188. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2020.02.006.
- [14] 李咏, 刘立, 徐隽, 等. PPAR $\delta$  激动剂 GW501516 通过调节线粒体生物合成对大鼠 I/R 后神经损伤的保护作用[J]. *西部医学*, 2023, 35(10): 1459-1464. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.009.
- LI Y, LIU L, XU J, et al. Protective effect of PPAR $\delta$  agonist GW501516 on neural injury after ischemia/reperfusion in rats by regulating mitochondrial biosynthesis[J]. *Med J West China*, 2023, 35(10): 1459-1464. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.009.
- [15] NAUTA R J, TSIMOYIANNIS E, URIBE M, et al. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1990, 171(2): 120-125.
- [16] 徐志广, 张朴花. 虎杖苷通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. *中成药*, 2021, 43(2): 362-368. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.012.
- XU Z G, ZHANG P H. Attenuation of hepatic ischemia-reperfusion injury by polydatin in rats via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(2): 362-368. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.012.
- [17] 谭思由, 陈文雁, 苏颖颖, 等. 肝脏缺血-再灌注损伤防治策略研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(10): 1106-1110. DOI: 10.12089/jca.2021.10.021.
- TAN S Y, CHEN W Y, SU Y Y, et al. Research progress on prevention and treatment strategies of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2021, 37(10): 1106-1110. DOI: 10.12089/jca.2021.10.021.
- [18] LIU J, LUO R, ZHANG Y, et al. Current status and perspective on molecular targets and therapeutic intervention strategy in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(4): 585-619. DOI: 10.3350/cmh.2024.0222.
- [19] LUO J, LIU J, MOU Y, et al. Propofol improves ischemia reperfusion-induced liver fibrosis by regulating lncRNA HOXA11-AS[J]. *J Toxicol Sci*, 2023, 48(6): 345-354. DOI: 10.2131/jts.48.345.
- [20] ZHANG Y, WEI H, WANG M, et al. Dexmedetomidine alleviates ferroptosis following hepatic ischemia-reperfusion injury by upregulating Nrf2/GPX4-dependent antioxidant responses[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 169: 115915. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115915.
- [21] TIAN C, WANG A, HUANG H, et al. Effects of remote ischemic preconditioning in hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 118. DOI: 10.1186/s12871-024-02506-9.
- [22] CHEN Y, ZHANG J, LI F. Inhibitory role of remifentanyl in hepatic ischemia-reperfusion injury through activation of Fmol/Parkin signaling pathway: a study based on network pharmacology analysis and high-throughput sequencing[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155300. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155300.
- [23] YANG Y, CHEN C, CUI C, et al. Indispensable role of  $\beta$ -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.
- [24] CHISTIYAKOV D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review[J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 121-127. DOI: 10.1080/07853890.2017.1417631.
- [25] 余星霖, 罗苑, 杨丽萍, 等. 对羟基苯甲醇通过 SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /TFAM 信号通路抗脑缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 42-47. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.01.07.
- YU X L, LUO Y, YANG L P, et al. Effect and mechanism of p-hydroxybenzyl alcohol on cerebral ischemia-reperfusion injury by SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /TFAM signaling pathway[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(1): 42-47. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.01.07.
- [26] CHEN Y, GUO X, ZENG Y, et al. Oxidative stress

- induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15515. DOI: 10.1038/s41598-023-42760-4.
- [27] 秦秀男, 秦溱, 冉珂, 等. 七氟醚预处理通过线粒体 NAD<sup>+</sup>-SIRT3 通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(8): 1108-1119. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.200708.
- QIN X N, QIN Q, RAN K, et al. Sevoflurane preconditioning alleviates myocardial ischemia reperfusion injury through mitochondrial NAD<sup>+</sup>-SIRT3 pathway in rats[J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2022, 47(8): 1108-1119. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.200708.
- [28] 张藤娟, 周婉晴, 陈诚, 等. OSGEP 在小鼠肝缺血再灌注损伤中的作用: 与氧化应激反应的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2024, 44(1): 85-90. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20230826.00118.
- ZHANG T J, ZHOU W Q, CHEN C, et al. Role of O-sialoglycoprotein endopeptidase in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice: relationship with oxidative stress[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2024, 44(1): 85-90. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20230826.00118.
- [29] YAN Y, HAN R, GAO J F, et al. Effect of Dihuang Yinzi on mitochondrial biosynthesis and oxidative damage in AD rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2018, 24(21): 105-110. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20182138.
- [30] HSIEH Y C, YANG S, CHOUDHRY M A, et al. Flutamide restores cardiac function after trauma-hemorrhage via an estrogen-dependent pathway through upregulation of PGC-1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H416-H423. DOI: 10.1152/ajpheart.00865.2005.
- [31] HU Y, LI J, HU L, et al. BACH1 impairs hepatocyte regeneration after hepatectomy with repeated ischemia/reperfusion by reprogramming energy metabolism and exacerbating oxidative stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116377. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116377.
- [32] LI Q, LIAO J, CHEN W, et al. NAC alleviates ferroptosis in diabetic nephropathy via maintaining mitochondrial redox homeostasis through activating SIRT3-SOD2/Gpx4 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 158-170. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.024.
- [33] KUZNETSOV A V, MARGREITER R, AUSSERLECHNER M J, et al. The complex interplay between mitochondria, ROS and entire cellular metabolism[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1995. DOI: 10.3390/antiox11101995.
- [34] TAN Y Y, WANG H, WANG Y B, et al. Effect of gualou xiebai banxiatang on mitochondrial dysfunction and AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway in rats with ischemic myocardial injury[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(1): 9-17. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221507.
- [35] BENNETT C F, LATORRE-MURO P, PUIGSERVER P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(12): 817-835. DOI: 10.1038/s41580-022-00506-6.
- [36] LUO Y, BOLLAG W B. The role of PGC-1 $\alpha$  in aging skin barrier function[J]. *Cells*, 2024, 13(13): 1135. DOI: 10.3390/cells13131135.
- [37] SÁNCHEZ-RAMOS C, PRIETO I, TIERREZ A, et al. PGC-1 $\alpha$  downregulation in steatotic liver enhances ischemia-reperfusion injury and impairs ischemic preconditioning[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(16): 1332-1346. DOI: 10.1089/ars.2016.6836.
- [38] JOE Y, ZHENG M, KIM H J, et al. Cilostazol attenuates murine hepatic ischemia and reperfusion injury via heme oxygenase-dependent activation of mitochondrial biogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(1): G21-G29. DOI: 10.1152/ajpgi.00307.2014.

(收稿日期: 2024-10-22)

(本文编辑: 谢诗韵 吴秋玲)