基地建设,以对注册护士进行骨科专科培训,使其尽快从通科护士成为骨科专科护士,并开展专业化护理;④骨科专科护理相应的协会、认证机构也要应运而生,通过制定统一的骨科专科护理培训教材、计划、手册等,加强骨科专科护理基本理论和技能培训,同时加强护理边缘学科的相关知识(如人文、社会、法律、伦理、沟通等方面)、疾病护理常规、护理操作规程、护理文件书写规范等培训,而对组织的运行,也可以借鉴美国的经验,由相应的基金来赞助;⑤骨科专科护士要借鉴糖尿病和伤口造口护理门诊的工作经验,了解出院患者的病情、用药和心理情况,为他们的家庭康复、社区教育等提供后续的护理服务,让护理工作突破传统的服务领域,走进家庭和社区;⑥要加大与护理国际合作组织的合作,以推动我国骨科专科护理的快速发展;⑦骨科专科护士的培训和认证,也可以借鉴美国的经验,分为初级专科护士和高级实践专科护士。

[参考文献]

[1] 周娅颖,曾 俊,程 勤,等. 手术室专科护士资质准入与维护手册的设计与应用[J]. 局解手术学杂志,2014,23(5):547 - 548.

[2] 尤黎明. 专科护士在护理专业中的角色和地位[J]. 中华护理杂志,2002,37(2):85 - 88.

[3] 项丽娟,王 珺. 国内外肿瘤专科护士发展现状与进展[J]. 上海护理,2015,15(1):61 - 65.

[4] Reiter F. The nurse-clinician[J]. Am J Nurs,1966,66(2):274 - 280.

[5] McClelland M, McCoy MA, Burson R. Clinical nurse specialists then, now, and the future of the profession[J]. Clin Nurse Spec, 2013, 27(2):96 - 102.

[6] 王淑粉,杨培常,张 艳. 美国临床护理专家发展近况[J]. 卫生职业教育,2014,32(10):47.

[7] Ormond-Walshe SE, Newham RA. Comparing and contrasting the clinical nurse specialist and the advanced nurse practitioner roles[J]. J Nurs Manage,2001,9(4): 205 - 207.

[8] 王晓杰,沈 宁. 我国专科护士的培养及相关问题研究[J]. 中国护理管理,2006,6(12):8 - 11.

[9] Castledine G. The role of nurses in the 21st century[J]. Brit J Nurs, 1994,3(12):621 - 622.

[10] 王晓杰,沈 宁. 我国 Clinical Nurse Specialist 的培养及相关问题研究[J]. 护理研究,2007,21(12):3197 - 3201.

[11] 马 慧,姜安丽. 文献研究临床专科护士的发展及启示[J]. 护理研究,2007,21(4):3197 - 3201.

[12] Bashford CW. Breaking into orthopaedic nursing: preceptorship for novice nurses[J]. Orthop Nurs,2002,21(3): 14 - 20.

[13] Altmiller G. Application of the quality and safety education for nurses competencies in orthopaedic nursing implications for preceptors[J]. Orthop Nurs,2013,32(2):98 - 103.

[14] 胡三莲,钱会娟,许燕玲,等. 美国骨科专科护士的发展现状及对我国的启示[J]. 护理研究,2013,27(12): 4217 - 4219.

[15] Flanagan M. The role of the clinical nurse specialist in tissue viability[J]. Brit J Nurs,1996,5(11):676 - 681.

[16] Meehan AJ, Maher AB, Hommel A. The international collaboration of orthopaedic nursing: advancing nursing through technology[J]. Int Nurs Rev,2015,62(2): 203 - 206.

[17] Cronenwett L, Sherwood G, Bornsteiner J, et al. Quality and safety education for nurses[J]. Nurs Outlook,2007,55(3):122 - 131.

[18] 罗翱翔,彭刚艺,张广清. 广东省骨科专科护士工作现状调查分析[J]. 护理学报,2011,18(8A): 44 - 46.

[19] 甘玉云,李伦兰,江尚燕,等. 安徽省首届骨科专科护士培训后自我认知评价[J]. 临床护理杂志,2013,12(8):62 - 64.

[20] 侯天勇,罗 飞,许建中. 研讨课在骨科临床见习中的实施初探[J]. 局解手术学杂志,2014,23(3):316 - 317.

[21] 吴昕霞,汪亚兵,甘玉云. 安徽省首届骨科专科护士现状调查与分析[J]. 中国当代医药,2014,21(11):150 - 152.

[22] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 数字[J]. 中国卫生人才,2015,6(5):5.

[23] 李素莲,汪建英,李同莲. 浅析影响骨科专科护士培养的原因及对策[J]. 内蒙古中医药,2010,29(20):140 - 141.

[24] 彭爱萍,包良笑. 广东省骨科专科护士在单病种质量管理中的工作现状分析[J]. 护理学报,2012,19(7A):30 - 31.

(编辑:左艳芳)

肝缺血再灌注对胆管细胞凋亡及胆汁淤积的影响

Effects of liver ischemia reperfusion on the apoptosis of bile duct cell and the cholestasis

刘小帅[1,2],张万星[2],郭怀斌[2] (1. 河北医科大学研究生学院,河北 石家庄 050017;2. 河北省人民医院普外三科,河北 石家庄 050051)

[关键词] 肝缺血再灌注损伤;细胞凋亡;胆汁淤积;综述
[中图分类号] R575 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)05-0568-04

缺血再灌注损伤是指缺血后的再灌注不仅不能使组织、器官功能恢复,反而加重了组织、器官功能障碍和结构损伤的一种病理生理过程,是影响移植肝存活率的一个重要因素。肝再灌注时不仅对肝细胞产生损伤作用,同时对肝内胆道的胆管细胞也有损伤,从而使胆道发生病变[1]。本文旨在讨论缺血再灌注损伤中 Bcl-2 通过对胆管细胞凋亡的保护作用,从而进一步探讨肝缺血再灌注对胆汁淤积的影响。

doi:10.11659/jjssx.11E014048
[收稿日期] 2014-12-18 [修回日期] 2015-01-11

1 肝缺血再灌注与胆管细胞凋亡

1.1 缺血再灌注中胆管的损伤

肝缺血再灌注对胆管的损伤机制主要包括钙超载、氧自由基损伤、炎性损伤、血液循环障碍、ATP 耗竭、胆汁和疏水性胆盐加重损伤、细胞的凋亡等机制[2]。而胆管细胞的凋亡与肝缺血再灌注损伤有着密切的关系,抑制细胞凋亡可以有效减轻移植肝缺血再灌注损伤。目前已证明肝在遭受缺血再灌注打击时,组织的损伤不仅来自缺血再灌注的直接作用,同时凋亡机制的启动与放大后造成的组织坏死同样也参与了肝组织的损伤过程[3]。Zhu 等[4]在研究肝缺血再灌注损伤的动物实验时也发现,热缺血时可使大鼠胆道细胞发生凋亡,从而对其产生损伤作用。因此通过探讨肝缺血再灌注时胆管细胞细胞凋亡机制,可以更好地为我们提供 IR 的保护机制,减少肝缺血再灌注的胆道损伤。

1.2 缺血再灌注中 Bcl-2 对胆管细胞凋亡的影响

胆管细胞的凋亡过程受许多蛋白因子的影响,而 Bcl-2 蛋白家族是胆管细胞凋亡中重要的调控蛋白,在胆管细胞凋亡中起到了关键的作用。Bcl-2 是一种膜整合蛋白,能防止多种原因引起的凋亡 ,从而抑制细胞凋亡的发生。目前国内外已有大量实验证实,通过调控基因 Bcl-2 蛋白的表达可以抑制胆管上皮细胞的凋亡[5-7]。因此从 Bcl-2 蛋白方向对胆管细胞的凋亡进行研究,将更有利于我们对于胆管细胞凋亡机制的了解,从而为临床工作提供更好的预防及保护措施。

1.3 Bcl-2 抑制胆管细胞凋亡的机制

目前关于 Bcl-2 在抑制胆管细胞的凋亡的机制尚未完全明确,可能与以下因素相关[5]:①通过调节抗氧化途径来抑制胆管细胞凋亡。在组织严重缺氧时,会导致 ATP 的减少,引起其分解产物次黄嘌呤在缺氧组织中大量堆积。另外氧自由基既可以直接导致 DNA 的损伤,从而诱导细胞的凋亡,也可以诱发细胞膜脂质过氧化,影响信号转导系统,使相关促凋亡基因激活,从而导致细胞死亡。而 Bcl-2 蛋白位于氧自由基产生的部位,即线粒体等亚细胞器膜上,可以抑制氧自由基,也可以起到一种抗氧化剂的作用[8]。在细胞凋亡中,线粒体的巯基可能组成了胞内氧化还原电位的传感器, Bcl-2 可能是通过抑制谷胱甘肽(GSH)的外泄,降低胞内的氧化还原电位,来抑制胆管细胞的凋亡[9]。②维持细胞内钙离子(Ca^{2+})稳态,细胞凋亡的始动因素是细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高, Ca^{2+} 在促进细胞凋亡中可以激活 Ca^{2+} 依赖性的核酸内切酶,从而使双链 DNA 在核小体之间的连接区裂解,形成 DNA 断片,而 Bcl-2 可以抑制内质网释放 Ca^{2+},使依赖于 Ca^{2+} 的核酸内切酶活性降低,从而阻断细胞凋亡。研究证实通过 Bcl-2 能够抑制钙泵特异性抑制剂 Thapsigargin(TG)诱导细胞的凋亡,因为 Bcl-2 能抑制 Ca^{2+} 的跨膜流动。因此 Bcl-2 可以通过对 Ca^{2+} 的影响来抑制胆管细胞的凋亡[10]。③通过调节线粒体膜上通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,MPTP),从而调节线粒体膜通透性来抑制胆管细胞凋亡, Bcl-2 与 Bax 是定位于线粒体膜上的一对主要的抑凋亡成员和促凋亡成员。Bcl-2 为凋亡抑制基因,而 Bax 则可拮抗 Bcl-2 的功能,促进细胞凋亡的发生。Bcl-2 与 Bax 可形成同源二聚体或异源二聚体来改变线粒体的通透性,从而决定细胞的生存与死亡[11-13]。两者在线粒体外膜上的浓度比例,调节着线粒体 MPTP 的开闭,这与细胞的存亡有着密切的关系。Bcl-2/Bax比值高抑制细胞凋亡,Bcl-2/Bax 比值低促进细胞凋亡[14]。MPTP 开放而引发的线粒体膜通透性转换(mitochondrial permeability transition,MPT)作用可能是胆管细胞凋亡过程中的关键环节[15-17]。MPT 作为死亡的闸门,可以造成线粒体基质蛋白的渗透压升高,从而导致基质水肿、线粒体外膜损伤和线粒体双膜间隙中的细胞色素 C 和凋亡诱导因子释放到胞质,细胞色素 C 进入胞质后,可水解 Caspase-9 酶原成 Caspase-9,又进一步水解 Caspase-3 酶原,最终引发 Caspase-3 的激活,从而导致 DNA 修复蛋白、细胞骨架蛋白及其他 Caspase 相关蛋白的裂解等一系列瀑布式级联反应,诱导细胞凋亡的发生[18]。而 Bcl-2 表达增加时,可以通过蛋白与蛋白作用,增强线粒体膜稳定性,可减少细胞色素 C 等线粒体内容物释放入胞质,从而避免 Caspase-9 活化以及 Caspase-3 的激活,以达到抑制细胞凋亡的目的。④Bcl-2 蛋白与线粒体内 ATP 产量正相关,提示 Bcl-2 蛋白可能通过调节细胞的能量代谢状态,降低细胞凋亡的敏感性。有研究证实,Bcl-2的表达可阻止 ATP 下降时导致的细胞死亡。这可能也是 Bcl-2 抑制胆管细胞凋亡的一个方面[19]。

2 肝缺血再灌注与胆汁淤积

2.1 胆汁淤积原因

在复杂的肝脏外科手术中(如肝叶切除、肝移植等),不可避免地要遭受肝脏缺血再灌注损伤,而这常常会导致胆汁淤积,术后产生高胆红素血症,肝功能衰竭等后果,成为影响疾病预后、手术成功率和患者存活率的主要原因。各种原因引起胆汁的形成、分泌和排泄障碍时均可导致胆汁淤积。胆汁淤积主要是指胆汁酸在肝脏或者血液中的浓度异常升高。而导致胆汁淤积的因素有很多方面,主要包括:①肝细胞性胆汁淤积,主要是由于肝细胞形成胆汁的功能性缺陷所导致的;②胆管性胆汁淤积,其最终成因是胆汁流动障碍,主要由于肝内胆管或肝外胆管因结石或肿瘤闭阻导致胆汁淤积;③其他原因,如与细胞内信号传导途径损伤、膜流动性降低细胞骨架、囊泡运输损伤紧密连接的缺陷有关[20]。

2.2 缺血再灌注中胆管动力对胆汁淤积的影响

从胆管动力学对胆汁影响方面来看,胆汁主要由肝细胞形成后,首先排入毛细胆管,再由小叶间胆管进入胆总管,其中胆小管是胆汁排泄的最小管道,在胆汁分泌过程中起着重要作用,胆汁在肝内的排泄依赖于胆小管的收缩。黎一鸣等[21]现已证明胆小管微绒毛包含的纤维形肌动蛋白(Factin)微丝是促进胆汁的排泄重要组织。Factin 微丝连续地聚合与解聚作用能够实现胆小管的收缩,进而促进胆汁排泄。并且他们发现再灌注时可造成胆小管 Factin 微丝破坏、微绒毛丧失,导致胆小管收缩减弱,胆汁排泄功能受损。这可能导致肝脏缺血再灌注后胆汁淤积的发生。因此肝缺血再灌注时因胆小管的损伤可导致胆汁分泌减少、发生胆汁淤积。并且在肝脏缺血时,可以破坏胆道上皮

细胞的膜性结构;而再灌注产生的大量超氧阴离子,可以生成大量的氧自由基,造成线粒体损伤,从而导致胆道上皮的损伤,包括小胆管直径变小,内皮平均面积、微绒毛数量减少,这种形态学改变是肝移植术后早期发生胆管炎的原因,能导致胆管的狭窄,从而导致胆汁的淤积。

2.3 缺血再灌注时胆汁酸转运蛋白的表达对胆汁淤

肝细胞和胆小管细胞膜上具有许多胆汁成分转运功能的蛋白质分子,共同完成胆汁的形成和分泌,这些蛋白质分子对抑制胆汁的淤积有着重要的作用。其中胆盐输出泵蛋白(bile salt export pump,BSEP)和多耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein,MRP)是胆汁酸转运过程中重要的两个蛋白分子。这两种蛋白表达异常是临床上多种胆汁淤积性疾病的根本原因。

2.3.1 BSEP 对胆汁淤积的影响 胆盐输出泵(BSEP)蛋白是肝脏特异性的转运体蛋白,只在肝细胞毛细胆管膜上表达,毛细胆管侧细胞膜上的 BSEP 可以将被重吸收后的胆汁酸分泌到胆汁中,它在胆汁形成和肝脏功能的正常运作中起着非常重要的作用,是胆小管内胆汁分泌的主要输出泵[22-23],其表达及功能异常将导致脏胆汁分泌代谢异常,造成肝细胞内胆汁淤积、血清胆汁酸盐浓度升高等。而 BSEP 的转录激活与细胞内法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor,FXR) 含量密切相关: FXR 能反式激活 BSEP 基因的启动子,如在胆汁淤积条件下,通过 FXR 能直接活化人和其他动物 BSEP 基因,表达的 BSEP 可依赖 ATP 将胆汁酸通过肝细胞毛细胆管膜分泌至胆汁中。并且有研究报道[24-25]BSEP 启动子上含有 FXR 的反应元件,这就可以使 FXR 直接结合在 BSEP 的启动子上。同时通过灭活小鼠 FXR 将导致 BSEP 低水平表达,而这种低水平表达不能通过喂服胆酸诱导上调。这也就表明了,BSEP 基因表达的诱导不是所有胆酸所具有的普遍特性,其与 FXR 配体特异性相关。作为疏水性胆汁酸和胆汁淤积症潜在的诱导物石胆酸(lithocholic acid,LCA)是细胞内法尼醇 X 受体(FXR)的拮抗剂,它能明显降低 BSEP 的表达,使肝胆汁酸分泌减少,这也就导致了肝脏胆汁酸浓度增加,从而引起肝内胆汁淤积症发生及肝脏受损。这些结果提示我们作为 FXR 直接的靶基因的 BSEP,只有其启动子被 FXR 激活后,才能发挥胆汁成分的转运功能,预防胆汁的淤积[26-27]。

2.3.2 Mrp 对胆汁淤积的影响 Mrp 是位于多种极性细胞膜表面介导其底物依赖 ATP 自细胞内转运至细胞外的一类膜糖蛋白, 胆红素主要转运子 Mrp2 与 Mrp3 都是其中的成员。Mrp2 主要表达在肝细胞基膜上,对胆汁内所含的一些具有生物活性的重要有机阴离子共扼结合物的分泌起关键作用,负责胆红素和其他胆汁成分的排泄。Mrp3 存在于肝细胞基侧膜,在正常肝脏中微弱表达,胆汁淤积时的表达显著增高,能够从肝细胞中排出结合胆盐。目前已有学者发现,当毛细胆管膜上 Mrp2 的转运功能缺乏或受限,将导致结合胆红素从肝细胞向毛细胆管转运发生障碍[28]。此时肝细胞基底外侧膜上的 Mrp3 表达上调,转运结合胆红素反流入血,从而减少肝细胞中胆红素的累积,但这导致了血中结合胆红素水平升高,这在一定程度上会引发结合型高胆红素血症。并有研究表明,地塞米松在上调大鼠体内 Mrp2 表达的同时下调 Mrp3 的表达,从而大大增加结合胆红素的胆汁排泄,同时减少血中结合胆红素[29]。因此我们认为通过对 Mrp2 的调控也可以影响 Mrp3 的表达,从而促进胆汁的排泄和预防高胆红素血症。吴晓平等[30]则证明,人肝组织中 Mrp2 表达的减弱使胆汁酸及其他有毒物质排出体外的量减少,引起一些相关疾病的发生,可能与核受体 RXRa、RARa 表达减弱有密切关系。这说明 Mrp 对胆汁的转运需要核受体的参与。

2.3.3 缺血再灌注对 BSEP 和 Mrp 的影响 BSEP、Mrp 作为毛细胆管膜上的主要转运蛋白,分别将胆汁主要成分胆盐胆红素、葡萄糖醛酸酯转运入小胆管内,这两种蛋白表达异常是多种疾病中胆汁淤积的原发事件,而其参与的胆汁排泌是肝脏胆汁流形成的主要过程和限速步骤[31-32]。王召华等[33]已证明缺血再灌注损伤术后 BSEP 在肝细胞膜上表达下调,引起了胆汁酸转运和分泌的减少,是胆汁淤积的重要机制;Mrp2 蛋白在肝细胞膜上定位减少,且向胞浆内转运,这种定位的改变导致了肝缺血再灌注后毛细胆管膜胆盐的排泌障碍,也是再灌注后胆汁淤积的发生的重要原因之一。Donner 等[34]也发现肝脏缺血再灌注后的胆汁淤积与缺血再灌注时导致的 BSEP 与 Mrp2 表达降低有着密切的关系。这提示我们缺血再灌注可导致 BSEP 与 Mrp 表达异常,二者变化是胆汁淤积的重要原因,因此观察其肝脏术后二者的变化情况可以有助于了解缺血再灌注后是否会有胆汁淤积的发生。

3 总结与展望

肝脏的缺血再灌注可以抑制 Bcl-2 的表达,这会造成胆管细胞的凋亡,进而导致胆管的损伤,影响胆道的功能。而细胞内胆汁淤积也可进一步加强炎症反应,促进胆道的损伤[35]。胆管细胞凋亡与胆汁淤积之间有着紧密的联系,对二者机制的研究可以使我们在肝脏外科中更好地预防术后并发症的发生,从而提高手术成功率。尽管近年来此领域有不少进展但许多问题仍未阐明,这有待于我们进一步去研究。从蛋白水平研究胆汁酸转运的过程能从根本上解释因循环紊乱所产生的胆汁淤积性肝损伤,从而更好地为临床工作提供依据。而对胆管细胞凋亡有抑制作用 Bcl-2 的蛋白是否会对胆汁酸转运蛋白有影响呢,需要我们更深入地去研究、探讨。

肝脏缺血再灌注中对胆管细胞凋亡及胆汁淤积方面影响除了上述机制外,还存在很多我们未曾发现的机制,对其更加深入的研究,能更好地使我们在临床中预防损伤的发生。相信通过大量的动物实验及临床实践,我们可以更加深入了解肝脏缺血再灌注时的损伤机制及其影响因子在这些机制中的作用,从而更好地促进临床肝脏外科手术的发展。

[参考文献]

[1] Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation [J]. J Transplant, 2012, 2012:164329. doi:10.1155/2012/164329.

[2] 汤 雨,千年松,周晓东. 肝内胆道缺血再灌注损伤发生机制及防护的研究进展[J]. 新乡医学院学报,2010,27(2):207 -210.

[3] Yang B, Jain S, Ashra SY, et al. Apoptosis and Caspase-3 in Long-Term-

Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Rats and Divergent Effects of Immuno suppressants[J]. Transplantation,2006,81(10):1442 - 1450.

[4] Zhu XH,Pan JP,Wu YF,et al. Effects of warm ischemiatime on biliary injuryinrat liver transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(43):6308 - 6314.

[5] 汪朝晖,芮 景. Bcl-2 在肝内胆管缺血预处理中的研究进展[J]. 辽宁医学院学报,2011,32(4):382 - 384.

[6] Sheng QS, Chen WB, Lin JJ, et al. Effects of autologousbone marrow mononuclear cells implantation oncholangiocytes apoptosis inmodel of intrahepatic ischemictype biliary lesionin rabbits[J]. Transplant Proc, 2012,44(5):1435 - 1438.

[7] Wang C, Chen K, Xia Y, et al. N-acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver via regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway[J]. PLoS One, 2014, 9(9): 1 - 10.

[8] 温海霞,赵 薇,刘国艺,等. 大豆异黄酮对初老大鼠卵巢 Bcl-2 基因和 Caspase-3 基因 mRNA 表达的影响[J]. 沈阳药科大学学报,2007, 11(24):710 - 714.

[9] Tomiyama A,Tachibana K,Suzuki K,et al. MEK-ERK-dependent mu ltiple caspase activation by mitochondrial proapoptotic Bcl-2 family proteins is essential for heavy ionirra dia tion-induced gliomacell death[J]. Cell Death Dis,2010,1(7):1 - 13.

[10] Umaki Y,Mitsui T,Endo I,et al. Apoptosis-related changes in skeletal muscles of patients with mitochondrial diseases[J]. Acta Neuropathol, 2002,103(2):163 - 170.

[11] Chattopadhyay P,Chaud hury P,Wahi AK. Bcl-2 Expression Alters the Mitochondrialtri Carboxyl Acidpath way in hepatic ischemic and reperfusion induced necrosis and apoptosis in rat Liver[J]. Indian J Pharm Sci,2010,72(4):437 - 441.

[12] Inayat-Hussain SH,Chan KM,Rajab NF,et al. Goniot halamin-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosisvia caspase-2 independent and Bcl-2 independent path ways in Jurk at T-cells[J]. ToxicolLett, 2010,193(1):108 - 114.

[13] Zhu Y,Swanson BJ,Wang M,et al. Constitutive association of the pro-apoptotic protein Bim with Bcl-2 related proteins on mitochondria in Tcells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101(20):7681 - 7686.

[14] 林 杰,曾 仲. 缺血后处理对肝脏缺血再灌注的保护机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(17):1799 - 1803.

[15] Lin HC,Lee TK,Tsai CC,et al. Ischemic postconditioning protectsliver-from ischemia-reperfusion injurybymodulating mitochondrial permeabilitytransition[J]. Transplantation,2012,93(3):265 - 271.

[16] Gujral JS,Bucci TJ,Farhood A,et al. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosisornecrosis? [J]. Hepatology,2001,33(2):397 - 405.

[17] Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: acommon path way to necrosis and apoptosis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2003,304(3):463 - 470.

[18] 高建虎,卢绮萍. 丹参预处理对肝脏缺血再灌注损伤后磷酸化真核生物翻译起始因子 2α 和 caspase12 的影响[J]. 中华消化外科杂志,2013,12(6):460 - 464.

[19] Faustin B,Chen Y,Zhai D,et al. Mechansm of Bcl-2 and Bcl-XL inhibition of NLRP1 in flam masome: Loop domain-dependent suppression of ATP binding and ol-igomerization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(10):3935 - 3940.

[20] 陆伦根. 胆汁淤积的发生机制和诊治策略[J]. 胃肠病学,2005, 10(3):188 - 191.

[21] 黎一鸣,刘继东,吉 鸿,等. 大鼠肝脏缺血再灌注对胆小管纤维形肌动蛋白微丝的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2009, 30(2):210 - 213.

[22] Hayashi H,SugiyamaY. Bilesalt exportpump(BSEP/ABCB11): trafficking and sorting disturbances[J]. Curr Mol Pharmacol,2013,6(2): 95 - 103.

[23] Zinchuk V, Okada T, Akimaru K, et al. Asynchronous expression and localization of Bsep and Mrp2 during development of rat liver[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2002,282(3):540 - 548.

[24] Ananthanarayanan M,Balasubramanian N,Makishima M,et al. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor[J]. J Biol Chem,2001,276(31):28857 - 28865.

[25] Sinal CJ,Tohkin M,Miyata M,et al. Targeteddisruptionof thenuclear receptor FXR/BARimpairs bile acidandlipidhomeostasis[J]. Cell,2000, 102(6):731 - 744.

[26] 王火平,舒 明. BSEP 蛋白表达及调控与胆汁淤积的关系[J]. 医学综述,2012,18(7):967 - 969.

[27] 叶少华,芮 景. FXR、BSEP、MRP2 在阻塞性黄疸中的作用[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(2):147 - 149.

[28] Kock K,brouwer KL. A perspective on efflux transport proteins in the liver[J]. Clin pharmacal Ther,2012,92(5):599 - 612.

[29] Fuk6sa L, Brcakova E, Kolouchova G, et al. Dexamethasone reduces methotrexate biliary elimination and potentiates its hepatotoxicity in rats[J]. Toxicology,2010,267(3):165 - 171.

[30] 吴晓平,张保新,张晓娟,等. 多耐药相关蛋白 MRP2 与核受体 RXRa、RARa 在人阻塞性胆汁淤积肝组织中的表达变化[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(8):769 - 770.

[31] Arrese M,Accation L. From blood to bile: recent advance inhepatobiliary transport[J]. AnnalsofHepatology,2002,1(2):64 - 71.

[32] Arrese M,Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis[J]. Trendsin Molecular Medicine,2003,9(12):558 - 564.

[33] 王召华,钱叶本. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤后胆汁酸转运体 Bsep 与 Mrp2 的表达及意义[J]. 肝胆外科杂志,2011,19(2):136 - 140.

[34] Donner MG, Topp SA, Cebula P. HbG200-mediated preinduction ofhemeoxygenase-1improves bileflow andamelioratespericentral downregulation of Bsep and Mrp2 followingexperimentalliver ischemiaand reperfusion[J]. BiolChem,2013,394(1):97 - 112.

[35] Hoekstra H,Porte RJ,Tian Y,et al. Bile salt toxicity aggravates cold ischemic injury of bileducts after liver transplantation in Mdr 2 +/ - mice[J]. Hepatology,2006,43(5):1022 - 1031.

(编辑:周小林)