

肾缺血再灌注损伤机制及保护研究进展

陈文浩^{1,2} 何立群^{1,2}

(1 上海中医药大学,上海,200123; 2 上海中医药大学附属曙光医院肾内科,上海,200021)

摘要 本文就5年来对肾缺血再灌注损伤(Renal Ischemic Reperfusion Injury, RIRI)的机制的研究及保护机制进行了综述。肾缺血再灌注损伤的主要分为缺血和再灌注2个阶段,主要病理机制已知与自由基、细胞内钙超载、炎症反应以及细胞凋亡等有关。多是由于RIRI初期自由基的过度富集引起的血管内皮损伤,同时自由基的富集进一步引起炎症反应因子的释放并引起细胞凋亡,新兴的一些研究药物如奥曲肽、蛇床子素等可以通过减少活性氧的生成,抑制炎症反应因子的表达,抑制细胞凋亡来减少肾缺血再灌注损伤,从而保护肾脏。现代医学与传统医药结合应用对RIRI的防治方面的研究显示了一定的优越性,对临床肾移植和急性肾损伤时对肾脏的保护具有一定的提示和借鉴意义。

关键词 肾缺血再灌注损伤;自由基;钙超载;炎症反应;细胞凋亡;中医学;机制;保护

Research Progress on Mechanism and Protection of Renal Ischemia-reperfusion Injury

Chen Wenhao^{1,2}, He Liqun^{1,2}

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200123, China; 2 Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Abstract This paper reviewed the mechanism and protective mechanism of renal ischemic reperfusion injury (RIRI) over the past 5 years. Renal ischemia-reperfusion injury is mainly divided into 2 stages: ischemia and reperfusion. The main pathological mechanisms are known to be related to free radicals, intracellular calcium overload, inflammatory reaction and apoptosis. Most of them are due to the excessive enrichment of free radicals in the early stage of RIRI, and the accumulation of free radicals further causes the release of inflammatory factors and causes apoptosis. Some emerging research drugs such as octreotide and osthole can reduce the production of reactive oxygen species, inhibit the expression of inflammatory factors and inhibit apoptosis to reduce renal ischemia-reperfusion injury, thereby protecting the kidneys. The combination of modern medicine and traditional medicine has shown certain advantages in the prevention and treatment of RIRI. It has certain hints and reference significance for the protection of kidney in clinical kidney transplantation and acute kidney injury.

Key Words Renal ischemic reperfusion injury; Free radicals; Calcium overload; Inflammatory response; Apoptosis; Traditional medicine; Mechanism; Protection

中图分类号: R256.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.002

缺血再灌注损伤(Ischemic Reperfusion Injury, IRI)是指由于各种原因引起的缺血和血液灌注恢复引起的组织或器官的损伤。肾脏是临床缺血再灌注损伤的常见器官之一。肾缺血再灌注损伤(Renal Ischemic Reperfusion Injury, RIRI)临床上常见于急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)和肾移植术后,是影响AKI治疗预后及肾移植术后移植物的早期功能恢复和长期存活的主要因素之一。RIRI的机制和保护研究日渐被关注,本文就RIRI的机制和保护研究作一综述。

1 RIRI的病理机制

RIRI的病理机制复杂,尚未完全阐明。已知主

要的病理机制涉及自由基,细胞内钙超载,炎症反应和细胞凋亡。

1.1 自由基 自由基分为2大类:活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和活性氮(Active Nitrogen Species, RNS)。ROS是从氧气(O_2)衍生出来的分子,极易氧化其他分子,大多数细胞内活性氧源自超氧化物($O_2^{\cdot-}$),包含氧的一电子还原产物超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、二电子还原产物过氧化氢(H_2O_2)、三电子还原产物羟基自由基($\cdot OH$)以及一氧化氮(NO)等^[1-2],是一类具有高度活性的氧代谢产物,与机体细胞的抗氧化能力相作用,过量则引起氧化应激(Oxidative Stress, OS),是多种疾病的发病机制

基金项目:上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS-2017027)

作者简介:陈文浩(1993.04—),男,硕士研究生在读,研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病, E-mail: 654943792@qq.com

通信作者:何立群(1959.08—),男,博士,主任医师,博士研究生导师,教授,研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病, Tel: (021) 53821650, E-mail: heliqun59@163.com

中的促成因素^[3]。OS 主要来源于 ROS 和 RNS 的积累,并通过超氧化物歧化酶(SOD)和其他内源性抗氧化蛋白消除 ROS 和 RNS 来稳定 OS 反应^[4],维持氧化还原平衡。过量生成的 ROS 主要来自 4 个途径:线粒体链呼吸链;NADPH 氧化酶;由环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)催化的花生四烯酸(Arachidonic Acid, ARA)反应;黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidoreductase, XOR)系统^[5]。大量证据表明线粒体是 ROS 产生最主要来源^[6-8],此前的研究报道了 IRI 中线粒体来源的 ROS 主要生成机制,在缺血期间线粒体中琥珀酸积累,在血液再灌注期间它被琥珀酸氢化酶迅速氧化,并且通过线粒体复合物 I 的反向电子转移产生大量的 ROS,引起 OS^[1]。

NADPH 氧化酶(NOXs)是一类主要生成自由基的酶,被认为是 ROS 的生成来源之一。其主要功能是生成自由基。目前认为人体内有 7 种 NOX, NOX1-5 和双氧化酶 1-2(DUOX1-2)。含有 NOXs 的细胞可以产生大量的 ROS,引起并加重 OS 损伤^[9-10]。其中 NOX4 在肾近端小管细胞中高度表达,与其他产生超氧化物的 NOX 比较,NOX4 的最终产物主要是过氧化氢。有研究通过对敲除小鼠 NOX4 基因并进行 RIRI 造模后发现,与对照组(RIRI 造模的普通小鼠)比较,NOX4 敲除小鼠显示出显著的肾损伤和严重的肾小管细胞凋亡。同时对肾小管细胞的 NOX4 体外沉默的实验中表现出细胞凋亡增加的倾向^[11]。而此前的证据表明 NOX4 对肾小管细胞是具有保护作用^[10]。此外,对急性大鼠海马的研究表明,NADPH 氧化酶涉及 p38 MAPK 的激活,同时促进 ROS 的产生。但不能排除一氧化氮合酶(NOS)和其他 ROS 对 p38MAPK 的潜在作用^[12]。

MDA 是一种过氧化反应终产物,常用来评估机体氧化应激损伤水平。有研究对慢性阻塞性肺疾病(COPD)并有肺动脉高压(PH)的患者的氧化应激反应观察研究中发现,相较于对照组单纯性 COPD 患者,观察组 COPD 合并 PH 患者的单核细胞中 NADPH 氧化酶活性明显升高,MDA 和 SOD 的结果表明在 OS 损伤中 NADPH 氧化酶-ROS-NF- κ B 转导途径介导的抗氧化基因的转录可能是细胞响应 OS 的重要机制^[13]。

COX 是花生四烯酸代谢的限速酶,COX-2 触发巨噬细胞和淋巴细胞产生自由基^[14]。同时由 COX 介导的 ARA 代谢产生的类花生酸类是目前被认为促进和维持炎症反应信号级联反应的生物活性脂

质。而 COX 生成的和其他来源的 ROS 共同引起 ARA 过氧化,促进前列腺烷和异构体的生成,较低的 ARA 水平也可能导致线粒体功能障碍^[6],加重 OS 及肾脏损害。

黄嘌呤氧化还原酶(XOR)是嘌呤代谢,催化并氧化生成尿酸的关键酶。一些证据表明,XOR 在产生尿酸和 ROS 中起关键作用^[15-16]。一项用 XOR 抑制剂(XOis)对脂多糖(LPS)刺激的大鼠的实验中发现,给予 XOis 的大鼠的 ROS、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平较未给予 XOis 的大鼠均有显著增高^[17]。提示 XOR 能降低组织的炎症反应和 OS 水平。另一项对小鼠心脏 IRI 的研究中指出,黄嘌呤氧化酶(XOR)通过介导线粒体转换孔(mPTP)的开放和细胞凋亡,引起细胞 ROS 的病理性升高。同时研究也指出 IRI 可显著上调受体相互作用蛋白 3(Ripk3)的表达,同时上调的 Ripk3 可介导细胞内 Ca^{2+} 和 XOR 水平的升高,诱发内质网应激。其最终都是引起 OS 和细胞凋亡^[18]。

OS 也涉及到 RNS 的积累。一氧化氮(Nitric Oxide, NO)作为一种 RNS,是由 NOS 产生的内皮细胞舒血管因子(EDRF),较多的证据表明其具有抗炎、抗氧化等作用^[19-21],而肾脏和肺是 EDRF 代谢最为活跃的部位。此外一些对 OS 的研究为我们防治 RIRI 提供了新的思路。

在一项对肺的体外实验中发现,降钙素基因相关肽(CGRP)能增加 MDA 水平和降低 SOD 活性,抑制高氧诱导的 ROS 产生^[22]。此外,生长抑素(SST)作为一种内源性肽,SST 可能影响白细胞的浸润,黏附和趋化性的活性,它还抑制白细胞产生活性氧,并具有抗炎和抗氧化作用^[23]。

奥曲肽(OCT)作为一种 SST 类似物,可以通过增强 SOD 的活性来降低 ROS 水平,保护肾免受氧化应激。可降低 RIRI 肾脏中的 TNF- α 和 IL-6 水平,抑制凋亡进程。并下调 NF- κ B p65 的表达,增强了抗氧化、抗炎的能力。同时表明 OCT 可能通过 Nrf2, HO-1 和 NQO1 信号通路来保护肾脏^[24]。

1.2 钙超载 在 RIRI 中细胞内钙超载主要机制与 OS 和炎症反应及细胞凋亡相联系。正常生理状态下,机体由于钙泵的主动转运及 Na^{+} - Ca^{2+} 交换蛋白等的共同作用下维持着细胞内外 Ca^{2+} 浓度的动态平衡。在 RIRI 的过程中 ATP 合成减少, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶的活性降低,无法保持正常的 Na^{+} - K^{+} 交换,导致细胞内 Na^{+} 浓度增高,进一步开放 Na^{+} - Ca^{2+} 通道,致使大量 Ca^{2+} 进入细胞内,引起细胞内钙超载,

破坏细胞内线粒体结构和功能,引起代谢途径障碍,促进 ROS 的生成。一项研究表明在发生 IRI 前施用尿苷-5'-三磷酸(UTP)可以低胞质 Ca 超载,减轻细胞损伤,其可能的机制是 UTP 预处理可减少 NF- κ B 抑制剂的降解^[25]。

王红雷等对心肌微循环内皮细胞缺氧复氧(Hypoxia/reperfusion, HR)处理后发现,HR 可能通过激活三磷酸肌醇受体(IP3R)-细胞内钙超载($[Ca^{2+}]_c$)/VDAC 蛋白-线粒体钙($[Ca^{2+}]_m$)信号通路诱导内皮细胞凋亡^[26]。提示 ISIS 可能存在钙超载和肾脏损害。

而另一项对从大鼠皮质中分离的纯脑线粒体的研究中发现,高浓度的谷氨酸通过谷氨酸受体/通道诱导过量的 Ca^{2+} 从细胞外流入细胞质,过量的 Ca^{2+} 进入线粒体,轻度线粒体去极化可降低 Ca^{2+} 进入线粒体,从而减弱线粒体钙超载。而若能引起线粒体的轻度去极化即可有效阻断该途径的线粒体钙超载及引起的 ROS 过量生成和氧化应激反应,为我们在 RIRI 的进一步研究中作出提示^[27]。

1.3 炎症反应 炎症反应是致炎因子作用于机体后,引发组织细胞的损坏和诱导机体清除致炎因子的反应,主要涉及中性粒细胞浸润和炎症因子释放。IRI 时嗜中性粒细胞可进入缺血区并在再灌注期间被激活,多种炎症因子如白细胞介素(IL)-6, IL-1b 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等有助于这一进程。

MPO 是一种在中性粒细胞活化期间浸润的特异性酶,被用作检测炎症反应的替代标记物,在肾缺血状态期间,中性粒细胞开始渗入受损的肾组织并刺激促炎标志物,从而加重中性粒细胞浸润^[28]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)作为调节炎症反应的因素之一,存在着 3 种亚型:PPAR α (NR1C1),PPAR β/δ (NR1C2)和 PPAR γ (NR1C3)。其中 PPAR γ 被多种内源性脂质代谢物以及外源配体如噻唑烷二酮类激活。影响细胞代谢,增殖,分化和炎症反应发生,通过促炎细胞因子的反式阻遏来影响炎症反应^[29]。

PPAR γ 参与各种疾病的发展。用 PPAR γ /磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 抑制剂治疗的大鼠表现出严重的 OS 和炎症反应,而使用他克莫司可有效激活 PPAR γ /PI3K/Akt 途径来保护大鼠^[30]。PPAR γ 激动剂可以保护血管内皮并减少血管炎症反应。PPAR γ 激动剂可显著减少 IRI 诱导的 iNOS 和 MMP-9 免疫反应性, TNF α 和 IL-6 水平以及细胞的凋亡^[31]。

核因子 κ B (NF- κ B) 是已知介导炎症反应的关键转录因子,由 5 个亚基组成:RelA (P65), RelB, c-Rel, NF- κ B1 (P50) 和 NF- κ B2 (P52)。而最常见的二聚体形式是 P50-P65 异二聚体, P65 是与 NF- κ B 抑制剂(I κ B)相结合的关键并调节其在体内的转录。NF- κ B 主要在激活前存在于细胞质中并与 I κ B 家族结合。在激活后,刺激磷酸化包含 2 个催化亚基(包括 IKK α 和 IKK β , 连接物 IKK γ /NEMO)的关键调节复合物 I κ B 激酶(IKK),在泛素依赖性降解后, I κ B 被该复合物磷酸化,然后 NF- κ B 被释放到细胞核中,从而激活如 IL-6 和 TNF- α 等促炎基因的表达,介导炎症反应的发生^[32-34]。

而一项对 RIRI 大鼠的研究中发现, RIRI 大鼠的肾组织中 NF- κ B, IL-1b, IL-6 和 TNF- α 的炎症反应标志物核因子 NF-p65 亚基的浓度较正常对照组的水平有显著增加。通过减少 NF-p65 的活化,可以下调各种促炎蛋白如 TNF- α , IL-1b 和 IL-6 的水平。同时通过上调 PI3K/Akt 途径来减轻 OS 和炎症反应^[28]。

此外 ROS 是 NF- κ B 的重要影响因子,而 NF- κ B 通过调节促炎因子包括 iNOS, COX, TNF- α , 以及其他如 PARP-1 等^[35],同时激活小胶质细胞和免疫细胞,引起炎症反应^[9]。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是细胞内外的信使,调节细胞的生长、分化等多种过程。MAPKs 家族由 3 个主要类别组成:细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2), c-Jun N-末端激酶(JNK)和 p38。磷酸化后触发 NF- κ B 的转录激活, NF- κ B 和 MAPK 通路共同作用可加重炎症反应的发生^[33,36]。大量证据表明,通过调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路可以抑制促炎因子 TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 等的表达水平^[37-40],因此在 OS 过程中,通过下调 ROS/p38MAPK/TGF- β 1 和 ROS/p38MAPK/NF- κ B 等途径的表达水平可改善 OS 和炎症反应造成的肾损伤^[41-42]。

1.4 细胞凋亡 细胞凋亡近些年正逐渐被人所重视。RIRI 中通过多种途径形成的 ROS 被认为是参与细胞生长、分化和凋亡的新型信号递质^[43],在 OS 中,ROS 可以调节一些主要的细胞坏死、凋亡的途径。p53 被认为是 ROS 诱导细胞死亡过程中的关键分子。ROS 可以通过与亲环蛋白 D(CypD)反应来活化 p53,从而引起线粒体膜通道的开放和坏死^[44]。通过 p53 和 Bcl-2 家族蛋白如 Bax 和 Bid 反应期间形成的抑制性复合物,ROS 可以来增加线粒体膜的通透性并引起细胞色素 c 释放。细胞色素 c 通过与

凋亡酶激活因子 (Apoptotic Protease Activating Factor-1, APF-1)、前 caspase-9 和 ATP 形成复合物来激活 caspase, 引起细胞坏死。同时 ROS 可以影响 MAPK 的表达, 从而调节细胞凋亡。作为 MAPK 途径之一, p38 MAPK 途径被凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 激活, 在 IRI 期间引起细胞坏死^[9]。

此外 ROS 还可引起 Klotho 的表达下降。Klotho 蛋白主要在远曲小管 (DCT) 中产生, 是一种抗衰老蛋白, 可对抗 IRI 中引起的细胞凋亡^[45]。有研究通过对小鼠双侧肾蒂钳夹 35 min 后再通进行 RIRI 造模和对小鼠肾小管上皮细胞缺氧复氧实验, 发现 RIR 导致血液及肾脏中的 Klotho 蛋白减少, 尿量增多。Klotho 蛋白可以降低 RIRI 后的坏死标志物 RIP1, RIP3, IL-1 β 和 TUNEL 阳性细胞的水平, 改善肾脏损伤。有研究指出 Klotho 蛋白减少 IRI 时细胞凋亡其可能的机制与抑制 OS 有关^[46]。

临床的一些研究表明 AKI 患者及 CKD 患者的 Klotho 蛋白均低于正常水平, 且 Klotho 缺乏是加剧 AKI 并导致长期后果的致病因素^[46-48]。而之前的动物实验研究也表明 Klotho 单倍体不足的小鼠肾脏在 IRI 造模后比野生型小鼠存在更严重的肾功能障碍和更广泛的组织学异常^[49], 同时 Klotho 蛋白的减少可诱发肾细胞凋亡和钙化^[50], 同样支持了前面的观点。

2 中医学对 RIR 损伤的研究进展

RIR 损伤于中医学中未见明确病证命名, 归属中医学中“风水”“癃闭”等范畴, 总体病机本虚标实, 而以“气滞”“瘀血”“湿浊”等实证为主。近年来应用中医学防治 RIRI 逐渐成为热点, 主要是以中药单体提取物和中药复方对 RIRI 的预防研究为主。有研究表明, 通过对小鼠提前应用丹参酮 I, 可抑制 RIRI 引起的 MDA 升高, 并增加了 SOD 活性^[51]。

一项使用甘木通提取物总黄酮 (TFCD) 的研究表明, TFCD 可以减少大鼠心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 中血清 MDA 含量, 并增加 NO、eNOS、SOD 和 GSH-Px 的水平, 提示 TFCD 具有清除 ROS, 抗 OS 的功能。其作用机制可能与抗氧化、清除氧自由基、调控 NO 生成和激活 PI3K/Akt-eNOS 信号通路有关^[52]。

蛇床子素是中草药蛇床的提取物, 是一类香豆素类物质, 能有效抗炎、抗凋亡、抗氧化应激。一些提前给予大鼠蛇床子素 (Osthole) 的研究, 经 Osthole 处理的 RIRI 大鼠可明显减少 Cr、BUN、Cleaved-Caspase9、CleavedCaspase3、Bax、ROS、TUNEL 和线粒

体胞质中细胞色素 C (CytC) 的表达水平以及肾组织病理损伤, 增加 Caspase3、Caspase9 和 BCL-2 的表达水平以及线粒体膜电位和 ATP 酶的活性。这表明 Osthole 可能通过下调 ROS 介导的线粒体凋亡途径来保护肾脏。同时一些研究提示蛇床子素能够有效减少肾脏的炎症反应和氧化应激的发生, 对大鼠肾脏 IRI 有保护作用^[53-54]。

此外有证据表明 Osthole 可以保护急性损伤时的肾功能和肾脏的病理改变, 以及下调由 IRI 导致的 TNF- α 、IL-8、IL-6 的表达^[55]。同时蛇床子素可增加 CAT、GPx 和 SOD 表达, 减少 Cr、BUN、MDA、TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 的表达以及肾脏病理形态的改变^[56]。

葛根素是葛根的主要成分, 研究表明对大鼠进行 IRI 模型制备后腹腔注射葛根素可降低大鼠血浆中 CRP、TNF- α 、IL-6 水平, 同时上调 AKT 基因表达、抑制 Caspase-3 蛋白表达, 抑制了 IRI 后的炎症反应^[57]。

有研究应用黄芪当归合剂防治大鼠 RIRI, 研究结果表明与模型组比较, 提前应用黄芪当归合剂可降低血清中的 MDA 水平, 同时降低了 ICAM-1、MCP-1 的表达, 提示黄芪当归合剂可能通过抑制机体的氧化应激水平和炎症反应途径来保护肾脏^[58]。

提前应用当归补血汤灌胃可减少 RIRI 大鼠肾脏中 TLR4 mRNA 和 NF- κ B p65 mRNA 的表达量, 提示大鼠 RIRI 可能与 TLR4/NF- κ B 通路相关, 提前应用当归补血汤可以抑制该信号通路从而缓解 RIRI^[59]。

3 总结

RIRI 是临床常见的病症和病理因素, 其主要的病理机制主要包括自由基损伤、细胞内钙超载、炎症反应和细胞凋亡这几个方面。多是由于 RIR 初期自由基的过度富集引起的血管内皮损伤, 同时自由基的富集进一步引起炎症反应因子的释放并引起细胞凋亡。虽然近年来日渐被重视, 对 RIRI 时 OS 损伤和炎症反应的研究也日渐深入, 但临床上对应的治疗措施仍显匮乏。多是在 RIRI 前或发生时给予抗氧化剂或抗炎药, 可减少 OS 和炎症反应以及细胞凋亡等对肾脏的损伤, 保护肾脏功能。故近年来传统中医药对 RIRI 的防治作用研究日渐兴起, 从中医学角度来看, RIRI 的总体病机本虚标实, 而以“气滞”“瘀血”“湿浊”等实证为主, 多以行气活血, 健脾益肾等中药单体或汤剂的药物研究为主要方向, 在对 RIRI 的防治方面的研究取得了一定的成果。此外

现代医学与传统医药结合应用对 RIRI 的防治方面的研究显示了一定的优越性,对临床肾移植和急性肾损伤时对肾脏的保护具有一定的提示和借鉴意义。然而,这些研究仍未能很好地解释 RIRI 的机制变化和病机改变。因此,对 RIRI 进一步的机制变化和病机改变仍需系统地研究和总结,对临床的应用具有重大的意义。

参考文献

- [1] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527):431-435.
- [2] 杨洁, 高飞. 活性氧与细胞凋亡的研究进展[J]. *国外医学:肿瘤学分册*, 2002, 29(4):248-251.
- [3] Phull AR, Nasir B, Haq IU, et al. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 281:121-136.
- [4] 成月英. 肾脏缺血再灌注损伤发病机制研究进展[J]. *齐鲁医学杂志*, 2014, 29(1):87-89.
- [5] Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3804979.
- [6] Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, et al. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2017, 133:68-78.
- [7] Garcia I, Innis-Whitehouse W, Lopez A, et al. Oxidative insults disrupt OPA1-mediated mitochondrial dynamics in cultured mammalian cells[J]. *Redox Rep*, 2018, 23(1):160-167.
- [8] Yu W, Xu M, Zhang T, et al. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(1):113-127.
- [9] Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3804979.
- [10] Rajaram RD, Dissard R, Jaquet V, et al. Potential benefits and harms of NADPH oxidase type 4 in the kidneys and cardiovascular system[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(4):567-576.
- [11] Nlandu-Khodo S, Dissard R, Hasler U, et al. NADPH oxidase 4 deficiency increases tubular cell death during acute ischemic reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38598.
- [12] Beske PH, Byrnes NM, Astruc-Diaz F, et al. Identification of NADPH oxidase as a key mediator in the post-ischemia-induced sequestration and degradation of the GluA2 AMPA receptor subunit[J]. *J Neurochem*, 2015, 132(5):504-519.
- [13] Zhuan B, Yu Y, Yang Z, et al. Mechanisms of oxidative stress effects of the NADPH oxidase-ROS-NF- κ B transduction pathway and VPO1 on patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(15):3459-3464.
- [14] Farhood B, Goradel NH, Mortezaee K, et al. Intercellular communications-redox interactions in radiation toxicity; potential targets for radiation mitigation[J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(1):3-16.
- [15] Watanabe K, Shishido T, Otaki Y, et al. Increased plasma xanthine oxidoreductase activity deteriorates coronary artery spasm[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(1):1-8.
- [16] Pelin M, Fusco L, Martín C, et al. Graphene and graphene oxide induce ROS production in human HaCaT skin keratinocytes: the role of xanthine oxidase and NADH dehydrogenase[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(25):11820-11830.
- [17] MFP R, de Barros ADCM M, Razvickas CV, et al. Xanthine oxidase inhibitors and sepsis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32:2058738418772210.
- [18] Zhu P, Hu S, Jin Q, et al. Ripk3 promotes ER stress-induced necroptosis in cardiac IR injury: A mechanism involving calcium overload/XO/ROS/mPTP pathway[J]. *Redox Biol*, 2018, 16:157-168.
- [19] El DES, AKM H, Salem SY, et al. Cardioprotective effect of atorvastatin alone or in combination with remote ischemic preconditioning on the biochemical changes induced by ischemic/reperfusion injury in a mutual prospective study with a clinical and experimental animal arm[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:866-873.
- [20] Oleshchuk OM. Protective effect of ischemic preconditioning on hepatic state in its ischemic-reperfusion injury[J]. *Klin Khir*, 2013, 2013(4):76-78.
- [21] Xue Q, Yuan Z, Chen Z, et al. Protective role of nitric oxide induced by ischemic preconditioning on cold ischemic-reperfusion injury of rat liver graft[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(4):948-951.
- [22] Bai YX, Fang F, Jiang JL, et al. Extrinsic Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibits Hyperoxia-Induced Alveolar Epithelial Type II Cells Apoptosis, Oxidative Stress, and Reactive Oxygen Species (ROS) Production by Enhancing Notch 1 and Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Protein (HERP) Expression[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:5774-5782.
- [23] Wang J, Sun Z, Shen J, et al. Octreotide Protects the Mouse Retina against Ischemic Reperfusion Injury through Regulation of Antioxidation and Activation of NF- κ B[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:970156.
- [24] Xu Z, Zhao K, Han P, et al. Octreotide Ameliorates Renal Ischemia/Reperfusion Injury via Antioxidation and Anti-inflammation[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(8):1916-1922.
- [25] Ben-Ari Z, Pappo O, Yitzhaki S, et al. Uridine-5'-triphosphate protects against hepatic-ischemic/reperfusion injury in mice[J]. *Transplantation*, 2009, 87(8):1155-1162.
- [26] 王红雷, 韩延辉, 贾静静, 等. 利拉鲁肽降低心肌微循环内皮细胞缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(8):858-866.
- [27] Lee JH, Amarsanaa K, Wu J, et al. Nobiletin attenuates neurotoxic mitochondrial calcium overload through K^+ influx and $\Delta\Psi_m$ across mitochondrial inner membrane[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3):311-319.
- [28] Ma ZG, Xia HQ, Cui SL, et al. Attenuation of renal ischemic reperfusion injury by salvianolic acid B via suppressing oxidative stress and

- inflammation through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6):e5954.
- [29] Guirado E, Rajaram MV, Chawla A, et al. Deletion of PPAR γ in lung macrophages provides an immunoprotective response against *M. tuberculosis* infection in mice [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 111: 170-177.
- [30] Li X, Bilali A, Qiao R, et al. Association of the PPAR γ /PI3K/Akt pathway with the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial ischemic/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):6759-6767.
- [31] Kaundal RK, Sharma SS. GW1929: a nonthiazolidinedione PPAR γ agonist, ameliorates neurological damage in global cerebral ischemic-reperfusion injury through reduction in inflammation and DNA fragmentation [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2):606-612.
- [32] Gu L, Ge Z, Wang Y, et al. Double-stranded RNA-dependent kinase PKR activates NF- κ B pathway in acute pancreatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1563-1569.
- [33] Harikrishnan H, Jantan I, Haque MA, et al. Anti-inflammatory effects of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in LPS-induced human macrophages [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):224.
- [34] Lu S, Li H, Li K, et al. HDAC9 promotes brain ischemic injury by provoking I κ B α /NF- κ B and MAPKs signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1322-1329.
- [35] Ramamoorthy H, Isaac B, Abraham P. Tenofovir induced renal damage is associated with activation of NF- κ B inflammatory signaling pathway and PARP overactivation [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2014, 14(3):E5.
- [36] He J, Lu X, Wei T, et al. Asperuloside and Asperulosidic Acid Exert an Anti-Inflammatory Effect via Suppression of the NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in LPS-Induced RAW 264.7 Macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7).
- [37] Yang X, Gao X, Du B, et al. *Ilex asprella* aqueous extracts exert in vivo anti-inflammatory effects by regulating the NF- κ B, JAK2/STAT3, and MAPK signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225:234-243.
- [38] Wang H, Zhang L, Xu S, et al. Surface-Layer Protein from *Lactobacillus acidophilus* NCFM Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation through MAPK and NF- κ B Signaling Pathways in RAW264.7 Cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(29):7655-7662.
- [39] Lee CY, Chen SP, Su CH, et al. Zerumbone from *Zingiber zerumbet* Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced ICAM-1 and Cytokines Expression via p38 MAPK/JNK-I κ B/NF- κ B Pathway in Mouse Model of Acute Lung Injury [J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(3):171-180.
- [40] Huang WC, Wu LY, Hu S, et al. Spilanthol Inhibits COX-2 and ICAM-1 Expression via Suppression of NF- κ B and MAPK Signaling in Interleukin-1 β -Stimulated Human Lung Epithelial Cells [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5):1934-1944.
- [41] Wang WJ, Chang CH, Sun MF, et al. DPP-4 inhibitor attenuates toxic effects of indoxyl sulfate on kidney tubular cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93447.
- [42] Jiang M, Zhang H, Zhai L, et al. ALA/LA ameliorates glucose toxicity on HK-2 cells by attenuating oxidative stress and apoptosis through the ROS/p38/TGF- β 1 pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):216.
- [43] Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2):158-167.
- [44] Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K, et al. p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis [J]. *Cell*, 2012, 149(7):1536-1548.
- [45] Panah F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, et al. Ischemic acute kidney injury and klotho in renal transplantation [J]. *Clin Biochem*, 2018, 55:3-8.
- [46] Qian Y, Guo X, Che L, et al. Klotho Reduces Necroptosis by Targeting Oxidative Stress Involved in Renal Ischemic-Reperfusion Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2268-2282.
- [47] Hu MC, Moe OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(7):423-429.
- [48] Panah F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, et al. Ischemic acute kidney injury and klotho in renal transplantation [J]. *Clin Biochem*, 2018, 55:3-8.
- [49] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12):1240-1251.
- [50] Ohnishi M, Razzaque MS. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging [J]. *FASEB J*, 2010, 24(9):3562-3571.
- [51] 高文强, 邱雪峰, 李凯, 等. 丹参酮 I 在肾脏缺血再灌注损伤中的保护作用研究 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2018, 37(3):372-379.
- [52] 聂阳, 黄海潮, 陈新颖, 等. 甘木通总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *中成药*, 2016, 38(12):2677-2679.
- [53] 张炯, 王佳, 王芳, 等. 蛇床子素对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(11):1731-1735, 1740.
- [54] 张炯, 王佳, 陈丽朱, 等. 蛇床子素对大鼠肾脏缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(11):687-691.
- [55] 解德琼, 张臣丽, 吴娅琳, 等. 蛇床子素预处理对肾脏缺血再灌注损伤炎症反应因子表达的影响? [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(2):102-105.
- [56] 赵佰桥, 刘剑华. 蛇床子素对肾脏缺血-再灌注损伤的作用研究 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(1):11-14.
- [57] 朱敏杰, 郝海英, 陈洁, 赵京梅, 郝晓娟. 葛根素对肾缺血再灌注大鼠肾脏组织细胞凋亡的影响及其机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(23):127-132.
- [58] 熊益权, 陈清. 1978 ~ 2014 年我国登革热的流行病学分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(12):1822-1825.
- [59] 刘福和, 倪文娟, 王国康, 等. 当归补血汤对大鼠肾缺血-再灌注损伤后 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国药业*, 2016, 25(21):7-9, 10.