

血流阻断的缺血预处理技术在肝癌切除术中的应用

季锡清 李朝龙 杨进城 袁兴国 袁孟龙 袁智琪 袁建华 第一军医大学南方医院肝胆血管外科 广东 广州 510515

摘要 目的 探讨缺血预处理(ischemic preconditioning, IP)在血流阻断的伴有肝硬化的肝癌切除中的保护作用机制及临床应用价值。方法 将本院手术切除的34例原发性肝癌患者随机分为2组。A组18例肝门阻断切肝前先给予缺血5 min,再灌注5 min的缺血预处理。B组16例单纯肝门阻断切肝。手术由同一组医师完成。比较2组患者手术前后肝功能的变化和肝灌注1 h时肝组织 Fas-mRNA 表达、caspase-3 活性变化和细胞凋亡的情况。结果 术后1 d A组的血清天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)和丙氨酸氨基转移酶(AST)水平明显低于对照组($t=6.985, P<0.01$)。术后3 d A组的总胆红素明显低于对照组 ($t=3.447, P<0.05$)。术后1 d A组的白蛋白高于对照组 ($t=3.360, P<0.05$)。术后1 h A组肝组织 Fas-mRNA 表达、caspase-3 活性和细胞凋亡均明显低于对照组($t=3.771, P<0.05$)。结论 IP 对肝癌患者入肝血流阻断肝切除术后的肝功能有良好的保护作用。其保护机制是通过下调 Fas-mRNA 表达和抑制 Caspase-3 的活性从而抑制肝细胞凋亡。该技术简便易行值得临床推广应用。

关键词 缺血预处理 肝癌 原发性肝癌 切除 血流阻断 凋亡 Fas-mRNA 表达 Caspase-3

中图分类号 R657.31 文献标识码 B 文章编号 000-2588(2004)01-0066-03

Application of ischemic preconditioning before hepatic vascular exclusion for resection of hepatocellular carcinoma

Ji Xi-qing, Li Chao-long, Yang Jin-cheng, Liu Xing-guo, Wang Meng-long, Liu Zhi-qi, Lin Jian-hua

Department of Hepatobiliary Surgery, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To assess the value of clinical application of ischemic preconditioning (IP) before hepatic vascular exclusion for resection of hepatocellular carcinoma (HCC) accompanied by cirrhosis and explore the possible mechanism underlying the protective effect of this maneuver. Methods Thirty-four consecutive patients with resectable HCC were randomized into IP group to receive IP with a 5-min ischemia followed by 5-min perfusion before hepatic vascular exclusion and the control group with simply hepatic vascular exclusion. The liver function, hepatic Fas mRNA expression, caspase-3 activity, apoptosis of the hepatocytes were compared between the two groups. Results In the IP group, the aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels on postoperative day 1, 3 and 7 were all significantly higher than those of the control group ($t=6.985, P<0.01$). The total bilirubin levels were also higher in the former group on postoperative day 3 and 7 ($t=3.447, P<0.05$). The IP group had higher albumin levels on postoperative day 1 than the control group ($t=3.360, P<0.05$). After 1 hour's reperfusion, the hepatic mRNA expression of Fas, caspase-3 activity and apoptotic sinusoidal endothelial cells were all significantly higher than those of the control group ($t=3.771, P<0.05$). Conclusions IP has a protective effect on liver function after hepatic resection with hepatic vascular exclusion in HCC patients, possibly due to the inhibition of hepatocyte apoptosis by down-regulating hepatic Fas mRNA expression and caspase-3 activity, and is a convenient technique applicable in such operations as hepatic transplants and hepatectomy.

Key words: ischemic preconditioning; hepatocellular carcinoma, primary; hepatectomy; vascular exclusion; apoptosis; Fas-mRNA expression; Caspase-3

肝脏是人体血流很丰富的器官。临床上切肝手术常须阻断入肝血流以防止难以控制的肝断面出血。在人类和动物界普遍存在缺血预处理(ischemic preconditioning, IP)效应。利用该效应能明显保护因阻断入肝血流所致的肝脏缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion, IR)。已有研究表明肝血流阻

断前给予1个5 min缺血和5 min再灌注的预处理能减小肝细胞缺血性损害^[1-3]。在我国这样一个80%的肝癌伴有肝硬化的大国,引入IP技术处理IR显得尤为重要。本研究旨在利用IP技术从分子水平随机地、前瞻性地探讨常温下肝癌切除术中IP对肝细胞保护作用的临床应用价值,并通过Fas介导的细胞凋亡上游Fas-mRNA表达和下游Caspase-3活性变化来探讨其可能的作用机制,为广泛的临床应用提供研究基础。

1 资料和方法

收稿日期: 2003-06-23

基金项目: 广东省计划攻关项目 2B30204

This study is a Key Research Project of Guangdong Province (02B30204)

作者简介: 季锡清, 男, 1968年, 第一军医大学在读硕士研究生, 主治医师。

电话: 20-61641114-87180

1.1 病例及分组

2002 年 8 月 ~2002 年 12 月我院收治原发性肝癌患者 67 例。其中行手术切除者 34 例。按入院时间的先后随机分为 2 组进行前瞻性研究。IP 组 18 例。术前肝门阻断切肝前先给予 1 个 5 min 缺血和 5 min 再灌注的 IP 处理。对照组 16 例。术前肝门阻断前无 IP 处理。2 组患者术前术中的临床资料具有可比性。手术操作由同一组医师完成。

表 1 2 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical data of the two groups

Item	IP group (n=18)	Control group (n=16)	P
Age (year)	51.6 \pm 7	48.6 \pm 6	0.333
Gender (man/female)	15/3	12/4	0.695
Child-Pugh classification (A/B/C)	16/2/0	14/2/0	0.902
Cirrhosis (+/-)*	15/3/	13/3/	0.875
Tumor size (cm)*	7.5 \pm 3	7.4 \pm 1	0.982
Operation time (min)	106.4 \pm 0.1	96.0 \pm 8.5	0.545
Exclusion time (min)	17.8 \pm 3	17.9 \pm 8	0.917
Average bleeding volume (ml)	154.2 \pm 2.9	147.1 \pm 1.8	0.103

*Visual check in operation and approved by pathology after operation; *Obtained from preceding CT; IP: Ischemic preconditioning

1.2 肝门阻断方法及肝脏标本的取材

用 Pringle 法。入腹后探查证实肿瘤能切除。8 号导尿管 1 根绕肝十二指肠韧带 2 周。切肝时紧缩尿管即可阻断入肝血流。IP 组在切肝前先给予 IP 处理。对照组不给予 IP 处理。2 组患者均在阻断肝门的 16~22 min 内完成切肝。缝合止血后放开阻断。记录肝门阻断的时间。2 组各选取 6 例患者在入腹后。游离肝脏前和肝脏恢复血流灌注后 1 h 的 3 个时间点。各楔型切取肝组织 1 块。共 3 份。送 Fas-mRNA 表达。Caspase-3 活性测定和 TUNEL 检测细胞凋亡。

1.3 检测项目

1.3.1 一般项目 患者术后并发症的发生率。病死率。术后住院时间。

1.3.2 生化检测 检测血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 和白蛋白 (ALB)。于术前、术后第 1 天和 7 天。取患者外周血用本院 HITACHI7170 全自动生化分析仪测定。

1.3.3 Fas-mRNA 含量 肝组织 Fas-mRNA 表达用 Fas 原位杂交试剂盒 (武汉博士德生物工程公司) 按说明书操作。细胞浆呈棕黄色者为阳性。Fas-mRNA 定量分析采用 KONTRONIBAS2.5 全自动图像分析系

统 (德国 Koutron 公司)。在 200 倍视野下每张玻片随机选取 3 个视野。测定每个视野的阳性反应物的灰度及面积。取平均值。将 Fas-mRNA 表达量化。阳性单位 (PU) 表示。计算公式按文献。PU 值越大。表示 Fas-mRNA 相对含量越高。

1.3.4 Caspase-3 活性 用 Caspase-3 活性检测试剂盒 (Sigma 公司) 进行。按试剂盒说明书以及文献。

1.3.5 凋亡细胞检测 采取脱氧核苷酸转移酶介导的缺口末端标记法 (TUNEL 法)。用细胞凋亡试剂盒 (武汉博士德生物工程公司) 进行。肝组织用 4% 多聚甲醛固定 24 h。常规石蜡包埋。5 μ m 厚切片。按说明书进行。每张切片光镜 (40 倍) 观察 500 个细胞。计算每 100 个细胞中的平均阳性细胞数。细胞凋亡指数 (apoptosis index, AI)。

1.4 统计学方法

用 SSPS10.0 建立数据库。结果用均数依标准差表示。组间比较用 t 检验或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患者手术前后肝功能的比较

肝损害和肝功能的比较结果见表 2。从术后血清 AST、ALT 的变化可看出。组术后 1 d 血清转氨酶较术前均明显升高 ($t=6.985, P<0.01$)。但以对照组明显。IP 组与对照组相比。升高量减小约一半 ($P<0.01$)。术后 3 d。IP 组的 AST、ALT 仍比对照组低。差异有统计学意义 ($P=6.725, P<0.01$)。IP 组手术前后血清 TBIL 的变化不大。但对照组术后 TBIL 逐渐升高。术后 3 d 为最高。随后逐渐下降。术后 3 d TBIL 与 IP 组比较。有显著差异 ($P=3.447, P<0.05$)。术后 1 d。由于尚未进食。故此时的血清 ALB 浓度可真正反映肝脏的 ALB 合成能力。术后 1 d。组患者 ALB 均有不同程度的降低。对照组低于 IP 组。差异有显著性 ($P=0.002$)。

2.2 术后并发症及术后住院天数

2 组均无手术死亡和住院死亡。术后常见的并发症为肝功能不全、胸腔积液。IP 组术后肝功能不全发生率 11.1% (2/18)。对照组为 12.5% (2/16)。组比较。差异无显著意义 ($P=0.652$)。肝功能不全具体表现为不同程度的术后肝细胞性黄疸、腹水。积极护肝治疗。

表 2 两组患者手术前后血清天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素和白蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Serum AST, ALT, TBIL and ALB levels of two groups before and after the operation (Mean \pm SD)

Time	Control group (n=16)				IP group (n=18)			
	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL (μ mol/L)	ALB(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL (μ mol/L)	ALB(g/L)
BO	58.5 \pm 6.2	52.4 \pm 2.8	20.7 \pm 9	40.5 \pm 8	48.2 \pm 2.0 [#]	52.8 \pm 7.8 [#]	17.6 \pm 4.4 [#]	40.9 \pm 6.6 [#]
POD1	776.2 \pm 95.7	776.5 \pm 84.9	30.9 \pm 4.8	33.3 \pm 8.8*	417.8 \pm 0.5*	420.0 \pm 09.2*	27.4 \pm 6.6 [#]	36.5 \pm 6.6 [#]
POD3	368.5 \pm 18.9	374.5 \pm 8.5	44.8 \pm 2.0		155.4 \pm 2.9*	188.5 \pm 3.4*	26.2 \pm 1.1 [#]	
POD7	83.2 \pm 0.6	131.6 \pm 0.6	43.9 \pm 0.9		54.5 \pm 1.4 [#]	81.9 \pm 6.1*	22.1 \pm 0.0*	

* $P<0.01$, [#] $P<0.05$, \supset $P>0.05$ vs control group; \supset $P<0.01$ vs before operation. AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; TBIL: Total bilirubin; ALB: albumin. BO: Before operation; POD1, 3, 7: 1, 3, 7 days post operation

痊愈遥IP 组切口液化 1 例袁对照组出现 3 例遥

对照组与 IP 组术后的平均住院天数分别为 (19.4依.9) d 和(13.1依.0)d袁者比较有显著差异渊-4.292, P<0.001)遥对照组术后住院时间比 IP 组长的主要原因是术后出现并发症的例数比 IP 组多袁程度相对较重袁并发的治疗使住院时间延长遥

2.3 手术前后 2 组患者肝组织 Fas-mRNA 表达尧as-

pase-3 活性变化及细胞凋亡结果

2 组患者开放肝门 1 h 时肝组织 Fas-mRNA 表达尧caspase-3 活性均明显升高袁与阻断前比较有显著性差异袁且 IP 组明显低于对照组渊-0.03)遥 组阻断前均未见肝细胞凋亡袁再灌注 1 h 时袁 组均可见肝细胞凋亡袁且对照组明显高于 IP 组渊-7.183, P<0.01, 表3)遥

表 3 手术前后 2 组患者肝组织 Fas-mRNA 表达尧caspase-3 活性变化及肝细胞凋亡的比较 (x依s, n=6)

Tab.3 Comparison of hepatic tissue Fas mRNA expression, caspase-3 activity, and hepatocyte apoptosis between the two groups (Mean依SD, n=6)

Group	Fas-mRNA expression (PU)		Caspase-3 (mol/每单位issue)		AI (%)
	Before exclusion	1 h post operation	Before exclusion	1 h post operation	1 h post operation
IP (n=6)	4.6依.9*	6.5依.8**	4.1依.0	6.7依.6*##	4.1依.9**
Control (n=6)	4.1依.6	9.7依.2**	4.0依.8	9.9依.1**	9.4依.6

*P<0.05, **P<0.01, #P>0.05 vs control group; #P<0.05, ##P<0.01 vs before exclusion. PU:

Positive unit; AI: Apoptosis index

3 讨论

肝脏 IR 是肝脏外科和肝移植等临床工作中常涉及到的病理生理过程袁采取有效的预防措施一直是肝外科关注的问题遥IP 组事先在持续缺血损害之前有一短期缺血和再灌注袁可以保护器官耐受随后的长时间缺血再灌注损伤袁这一处理技术已应用于心脏外科遥实验提示袁持续缺血前间隙阻断肝血供渊即在缺血后有一再灌注过程)是一种有效而简便的保肝措施遥本研究发现 IP 对合并肝硬化的肝癌患者入肝血流阻断切肝术后肝功亦有良好的保护作用袁其机制可能与下调细胞凋亡通路有关遥表现为院1) IP 对术中参数的影响在手术时间尧术中失血量方面袁两组无差别遥渊2)对肝功能的影响袁AST尧ALT 是预测再灌注损伤严重程度的最好评估指标袁术后 1尧和 7 d AST尧ALT 显著低于对照组遥(3)TBIL 术前尧术后 1尧和 7 d 变化不大袁而对照组术后逐渐升高袁 d 达到高峰袁随后慢慢下降袁术后 3尧d 的 TBIL 明显高于 IP 组遥(4)入肝血流阻断能抑制肝脏 ALB 的合成袁能减轻这种抑制作用遥(5)IP 能减少术后并发症的发生袁本研究虽然没有统计学上的差别袁但术后出现并发症程度亦相对较轻遥由于并发症的发生率较低袁程度较轻袁术后住院时间相对较短遥

肝活检标本 TUNELL 染色和电镜检查袁阻断血供前仅偶有一些细胞 TUNEL 染色阳性遥再灌注后 1 h袁对照组见许多肝窦内皮细胞呈染色阳性袁IP 处理的则阳性细胞明显减少袁且肝细胞均无阳性染色遥对照组的肝窦内皮细胞有细胞凋亡现象袁凋亡最常见的表现为核 / 细胞质比例明显增加袁肝窦内皮细胞从窦面脱离袁少数细胞有染色质凝集袁 组均不见上述现象遥究其原因袁肝窦内皮细胞对缺

血比肝细胞更敏感袁缺血早期可发生不可逆损伤曰渊1)内皮细胞和 Kupffer 细胞产生炎症介质袁吸引中性粒细胞和红细胞在缺血区肝窦内粘附袁聚集袁堵塞肝窦造成解除缺血后微循环不能再灌注遥本研究由于在灌注 1 h 时取标本袁主要见内皮细胞凋亡袁而肝细胞凋亡一般发生在灌注 2 h 后袁与已有的研究成果一致遥

我们比较再灌注 1 h 肝组织 Fas-mRNA 表达尧Caspase-3 活性袁二者均比血流阻断前明显升高袁且对照组升高更为显著遥再灌注 1 h 时袁对照组和 IP 组肝窦内皮细胞凋亡的平均数分别为 9.4% 和 4.1%袁有统计学差异遥说明 IP 保护机制可能由于下调由 Fas 介导的肝细胞凋亡途径中上游 Fas-mRNA 表达和下游 Caspase-3 活性袁从而减少肝细胞凋亡来减轻肝脏 IR 损伤遥因此袁P 作为一种新的有前途的控制肝血流方法袁应用简便尧副作用小袁可在肝切除术尧肝移植等肝脏外科中发挥重要作用袁值得临床推广应用遥

参考文献院

咱暂 冀亚琦, 朱 平, 童 健, 等. 缺血预适应对未成熟大鼠心肌线粒体及能量代谢的影响咱暂第一军医大学学报, 2001, 21(1): 22-4.

Ji YQ, Zhu P, Tong J, et al. Protective effects of ischemic preconditioning on mitochondria and energy metabolism in immature rat myocardial cells against subsequent ischemia and reperfusion咱暂J FirstMilMedUniv/DiYiJun YiDaXueXueBao, 2001, 21(1): 22-4.

咱暂 Fan YD, Leroux RG, Praet M, et al. Evaluation of graft viability in heterotopic auxiliary liver transplantation in the rat咱暂J Inv Surg, 1999, 12(6): 327-34.

咱暂 欧阳伟, 钱学贤, 李志梁, 等. 降钙素基因相关肽在整体大鼠心肌缺血预适应中的作用及其与 ATP 敏感钾通道的关系咱暂第一军医大学学报, 2001, 21(1): 25-8.

- bedside 哨暂 Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(5): 605-19.
- 哨暂 American society for Reproduction Medicine. Revised American society for reproduction medicine classification of endometriosis 哨暂 Fertil Steril, 1997, 67(8): 817-21.
- 哨暂 Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis 哨暂 Am J Pathol, 1995, 146(11): 1029-39.
- 哨暂 Dhanabal M, Ramchandran R, Waterman MJ, et al. Endostatin induces endothelial cell apoptosis 哨暂 J Biol Chem, 1999, 274(17): 11721-6.
- 哨暂 夏虎, 张琳, 文金序, 等. 人内皮抑素在毕赤酵母中的表达尧纯化及其对小鼠肺腺癌 LA795 细胞生长的抑制 哨暂 第一军医大学学报, 2002, 22(5): 393-6.
- Xia H, Zhang L, Wen JX, et al. Expression and purification of human endostatin in *Pichia pastoris* and its inhibition on the growth of mouse pulmonary adenocarcinoma cell line LA795 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(5): 393-6.
- 哨暂 McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis 哨暂 Hum Reprod Update, 2000, 6(1): 44-5.
- 哨暂 Giudice LC, Tazuke SI, Swiersz LT. Status of current research on endometriosis 哨暂 J Reprod Med, 1998, 43(3 Suppl): 252-62.
- 哨暂 宗利丽, 李亚里, 哈小琴. 子宫内位异位症患者腹水与血清中肝细胞生长因子的检测 哨暂 第一军医大学学报, 2003, 23(8): 757-60.
- Zong LL, Li YL, Ha XQ. Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(8): 757-60.
- 哨暂 Kupker W, Schultze-Mosgau A, Diedrich K. Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis 哨暂 Hum Reprod Update, 1998, 4(5): 719-23.
- 哨0暂 Barcz E, Kaminski P, Marianowski L. VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis 哨暂 Ginekol Pol, 2001, 72(5): 442-8.
- 哨1暂 覃先杰, 郎景和, 刘东远, 等. 血管内皮生长因子及血小板反应素在异位内膜组织中的表达 哨暂 中华妇产科杂志, 2001, 36(12): 737-40.
- Tan XJ, Lang JH, Liu DY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis 哨暂 Chin Obst Gynecol J, 2001, 36(12): 737-40.
- 哨2暂 Shaarawy M, El-Sharkawy SA. Biomarkers of intrinsic angiogenic and anti-angiogenic activity in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer 哨暂 Acta Oncol, 2001, 40(4): 513-8.
- 哨3暂 徐丹, 孟凡义, 张燕. 血管内皮生长因子在急性髓系白血病细胞中的表达 哨暂 第一军医大学学报, 2002, 22(4): 357-9.
- Xu D, Meng FY, Zhang Y. Expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow cells of patients with acute myeloid leukemia 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(4): 357-9.

渊 接 68 页 冤

- Ouyang YW, Qian XX, Li ZL, et al. Role of calcitonin gene-related peptide in myocardial ischemic preconditioning and its relation with ATP-sensitive K⁺ channel in intact rats 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2001, 21(1): 25-8.
- 哨暂 Yamamoto S, Yang G, Zablocki D, et al. Activation of Mst1 causes dilated cardiomyopathy by stimulating apoptosis without compensatory ventricular myocyte hypertrophy 哨暂 J Clin Invest, 2003, 111(10): 1463-74.
- 哨暂 Gho BC, Shoemaker RG, van Dendoel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in non-cardiac tissues 哨暂 Circulation, 1996, 94: 2193-200.
- 哨暂 Nisson B. Preconditioning protects against ischemia reperfusion injury of the liver 哨暂 J Gastrointest Surg, 2000, 4(1): 44-9.
- 哨暂 Clavien PA, Yadav S, Sindram D, et al. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under hepatic blood inflow occlusion in humans 哨暂 Ann Surg, 2000, 232(2): 155-62.
- 哨暂 欧阳伟, 钱学贤, 李志梁. 失血预适应对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的保护作用 哨暂 第一军医大学学报, 2003, 23(1): 65-7.
- Ouyang YW, Qian XX, Li ZL. Protective effects of preconditioning phlebotomy against myocardial ischemia-reperfusion injury in rat 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(1): 65-7.
- 哨暂 Marce P, Mingyao L, Thomas KW, et al. Ischemia reperfusion induced lung injury 哨暂 Am Res Critil Care Med, 2003, 167(4): 490-512.
- 哨0暂 Marcelo DG, Douglas VC, Marise RM, et al. Ischemic preconditioning of renal tissue: Identification of early up-regulated genes 哨暂 Nephron. Basel, 2003, 93(3): 107-17.
- 哨1暂 王群力, 王钢, 王华民, 等. 腺苷尧一氧化氮及缺血预处理对缺血再灌注损伤肢体的作用 哨暂 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 617-9.
- Wang QL, Wang G, Wang HM, et al. Effect of pretreatment with adenosine, diazoxide or ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion injury in the limbs of rats 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(7): 617-9.
- 哨2暂 Pring P, Changxu S, Jun Z, et al. Formation of protein kinase C (epsilon)-Lek signaling modules confers cardioprotection 哨暂 Clin Invest, 2002, 109(5): 499-507.
- 哨3暂 小永建, 王前, 裴国献, 等. 热应激预处理对大鼠肢体缺血再灌注后血清丙二醛尧超氧化物歧化酶的影响 哨暂 第一军医大学学报, 2002, 22(6): 506-8.
- Sun YJ, Wang Q, Pei GX, et al. Changes of serum MDA and SOD levels in ischemia-reperfusion injuries of the limbs in rats preconditioned with heat stress 哨暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(6): 506-8.
- 哨4暂 申洪. 免疫组织化学染色定量方法研究 哨暂 中国组织化学与细胞化学杂志 (Chin Histochemist Cytochemst), 1995, 4(1): 89-91.
- 哨5暂 Takehara T, Hayashi N, Mita E, et al. Delayed Fas-mediated hepatocyte apoptosis during liver regeneration in mice: hepatoprotective role of TNF 哨暂 Hepatology, 1998, 27(6): 1643-51.
- 哨6暂 Gao W, Bentley R, Madden J, et al. Apoptosis of sinusoidal cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation 哨暂 Hepatology, 1998, 27(45): 1652-60.
- 哨7暂 Kohli V, Madden J, Bentley R, et al. Calpain mediated ischemic injury of the liver through modulation of apoptosis and necrosis 哨暂 Gastroenterology, 1999, 116(2): 168-78.