

缺血后处理对肠缺血 / 再灌注损伤大鼠回肠胱硫醚- γ -裂解酶 / 硫化氢通路的影响

卢根林¹ 傅志红¹ 曾莹¹ 吴爱兵² 王宏宾³

¹龙游县人民医院外一科, 浙江衢州 324400; ²广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心, 广东湛江 523808;

³青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海西宁 810001

通信作者: 卢根林, Email: lugenlin007@163.com

【摘要】目的 探讨缺血后处理(PC)对肠缺血/再灌注(I/R)损伤大鼠回肠组织胱硫醚- γ -裂解酶/硫化氢(CSE/H₂S)通路的影响。**方法** 将30只健康雄性Wistar大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham组)、I/R组和I/R+PC组,每组10只。采用无损伤血管夹阻断肠系膜上动脉(SMA)后恢复血流的方法建立肠I/R损伤模型;Sham组仅分离SMA后关腹。I/R+PC组于制模1h后采用反复阻断SMA并恢复血流的方法进行PC;I/R组持续阻断SMA血流2h。实验结束后处死大鼠,取下腔静脉血和回肠组织,苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察回肠组织病理学改变,并进行病理学评分;采用原位末端标记法(TUNEL)观察回肠上皮细胞凋亡情况;采用敏感硫电极法测定血浆和回肠组织H₂S水平;采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)及蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测回肠组织CSE、胱硫醚- β -合成酶(CBS)的mRNA和蛋白表达。各指标间相关性采用直线相关分析。**结果** 与Sham组比较,I/R组HE染色显示有大量腺上皮细胞脱落,绒毛水肿、出血,TUNEL染色显示有大量棕黄色的凋亡回肠上皮细胞,病理学评分和凋亡指数(AI)均显著升高,血浆和回肠组织H₂S水平明显降低,回肠组织CSE的mRNA和蛋白表达显著下降。给予PC干预后,I/R+PC组回肠组织病理学改变明显减轻,凋亡细胞明显减少,定量分析显示病理学评分和AI均较I/R组明显降低[病理学评分(分): 2.34 ± 0.23 比 4.25 ± 0.37 , AI: 0.32 ± 0.07 比 0.55 ± 0.04 ,均 $P < 0.01$];同时I/R+PC组血浆和回肠组织H₂S水平均较I/R组明显升高[$\mu\text{mol/L}$:血浆为 31.25 ± 3.62 比 21.43 ± 3.17 ,回肠组织为 38.24 ± 3.48 比 25.39 ± 3.41 ,均 $P < 0.01$];RT-PCR和Western Blot结果显示,I/R+PC组回肠组织CSE的mRNA和蛋白表达均较I/R组明显上调[CSE mRNA (CSE/GAPDH): 0.45 ± 0.03 比 0.27 ± 0.04 , CSE蛋白 (CSE/GAPDH): 0.62 ± 0.02 比 0.42 ± 0.04 ,均 $P < 0.01$]。各组回肠组织CBS的mRNA和蛋白表达差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。相关性分析显示,血浆和回肠组织H₂S水平与回肠病理学评分、AI均呈显著负相关(血浆: r 值分别为 -0.59 、 -0.67 ;回肠组织: r 值分别为 -0.65 、 -0.61 ,均 $P < 0.01$);CSE的mRNA和蛋白表达与回肠病理学评分、AI均呈显著负相关(CSE mRNA: r 值分别为 -0.59 、 -0.62 , CSE蛋白: r 值分别为 -0.63 、 -0.56 ,均 $P < 0.01$)。**结论** PC可以通过上调肠I/R损伤大鼠CSE/H₂S通路表达对肠组织发挥保护作用。

【关键词】 缺血/再灌注损伤; 回肠; 缺血后处理; 硫化氢; 胱硫醚- γ -裂解酶

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81201672);浙江省衢州市科技指导性项目(2019136);浙江省义乌市人才引进立项项目(2012-R-04)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.004

Effects of post ischemic conditioning on cystathionine- γ -lyase/hydrogen sulfide pathway in rats with intestinal ischemic/reperfusion injury Lu Genlin¹, Fu Zhihong¹, Zeng Ying¹, Wu Aibing², Wang Hongbin³

¹First Department of General Surgery, Longyou County People's Hospital, Quzhou 324400, Zhejiang, China; ²Oncology Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 523808, Guangdong, China; ³Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai, China

Corresponding author: Lu Genlin, Email: lugenlin007@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of post ischemic conditioning (PC) on the expression of cystathionine- γ -lyase/hydrogen sulfide (CSE/H₂S) pathway in rats with intestinal ischemic/reperfusion (I/R) injury. **Methods** Healthy female Wistar rats ($n = 30$) were randomly divided into sham operation (Sham) group, I/R group, and I/R+PC group with 10 rats in each group. The animal model of intestinal I/R injury was reproduced by blocking superior mesenteric artery (SMA) with non-invasive vascular clamp followed by restoration of blood flow. SMA in I/R+PC group was continually restored blood flow after 1-hour ischemia while SMA in I/R group was blocked for 2 hours. Rats were sacrificed 2 hours after experiment. Blood in inferior vena cava and ileum were harvested. The pathologic change in ileum was observed with hematoxylin-eosin (HE) staining, and the pathology score was evaluated. Apoptosis index (AI) of ileum epithelial cells was measured by TdT-mediated dUTP Nick-end labeling (TUNEL) assay. The levels of H₂S in plasma and ileum were measured by sensitive sulfur electrode. The expressions of CSE and cystathionine- β -synthase (CBS) at mRNA and protein levels were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western Blot. Linear correlation analysis was used to analyze the correlation among the parameters. **Results** Compared with Sham group, there were apoptotic, exfoliated glandular epithelial cells and edematous, hemorrhagic villi showed by HE and TUNEL staining. Ileum pathologic score and AI sharply increased, while H₂S in plasma and ileum and CSE mRNA in ileum strikingly decreased. As PC was adopted, pathologic change in I/R+PC group ameliorated and

apoptotic epithelial cells diminished. Quantitative analysis showed that ileum pathologic score and AI in I/R+PC group were strikingly lower than those in I/R group (pathologic score: 2.43 ± 0.23 vs. 4.25 ± 0.37 , AI: 0.32 ± 0.07 vs. 0.55 ± 0.04 , both $P < 0.01$). The H_2S levels in plasma and ileum in I/R+PC group were significantly higher than those in I/R group ($\mu\text{mol/L}$: 31.25 ± 3.62 vs. 21.43 ± 3.17 in plasma, 38.24 ± 3.48 vs. 25.39 ± 4.41 in ileum, both $P < 0.01$). The results of RT-PCR and Western Blot showed that the expressions of CSE mRNA and protein in I/R+PC group were sharply higher than those in I/R group [CSE mRNA (CSE/GAPDH): 0.45 ± 0.03 vs. 0.27 ± 0.04 , CSE protein (CSE/GAPDH): 0.62 ± 0.02 vs. 0.42 ± 0.04 , both $P < 0.01$]. There was no statistical significance in CBS mRNA or protein among three groups (all $P > 0.05$). Correlation analysis showed that H_2S levels in plasma and ileum were negatively correlated with ileum pathologic score and AI (plasma: r value was -0.59 and -0.67 , ileum: r value was -0.65 and -0.61 , respectively, all $P < 0.01$), and the expressions of CSE mRNA and protein were negatively correlated with ileum pathologic score and AI (CSE mRNA: r value was -0.59 and -0.62 , CSE protein: r value was -0.63 and -0.56 , respectively, all $P < 0.01$).

Conclusion PC plays a protective role in attenuating intestinal I/R injury by up-regulating CSE/ H_2S pathway.

【Key words】 Ischemic/reperfusion injury; Ileum; Post ischemic conditioning; Hydrogen sulfide; Cystathionine- γ -lyase

Fund program: National Natural Science Youth Foundation of China (81201672); Qizhou City Science Guidance Foundation of Zhejiang of China (2019136); Yiwu City Talent Introduction Project of Zhejiang Province of China (2012-R-04)
DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.004

研究表明,缺血后处理(PC)可减轻缺血/再灌注(I/R)诱导的肠黏膜细胞凋亡^[1]。硫化氢(H_2S)是由胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)、胱硫醚- β -裂解酶(CBS)等催化 L-半胱氨酸合成的,对肠 I/R 损伤大鼠肠黏膜屏障具有保护作用^[2-3]。目前有关 PC 能否通过影响 CSE/ H_2S 通路表达减轻肠 I/R 损伤的研究鲜见报道,因此开展本研究,为肠 I/R 疾病的治疗提供实验依据,报告如下。

1 材料和方法

1.1 动物分组及处理:SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠,6 周龄,体质量 200~250 g,由浙江大学医学院动物中心提供,动物合格证号:SCXK(浙)2010-1018。

将 30 只大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、I/R 组及 I/R+PC 组,每组 10 只。腹腔注射 20% 乌拉坦 5 g/kg 麻醉大鼠,Sham 组动物仅分离肠系膜上动脉(SMA)后关腹;I/R 组和 I/R+PC 组建立动物肠 I/R 损伤模型^[4]:游离 SMA,用无损伤血管夹阻断 SMA 血供 1 h 后关腹,1 h 后从原切口重新进腹并松开动脉夹恢复 SMA 血供 2 h;I/R+PC 组参考文献^[5]报道的方法,阻断 SMA 血供 1 h,松开动脉夹 10 s 后重新夹闭,如此反复 6 次。本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经过医院实验动物伦理委员会审查(审批号:2019-9)。

1.2 检测指标及方法:实验结束 2 h 后处死大鼠,取距回盲瓣内 30 cm 回肠,用焦炭酸二乙酯(DEPC)清洗,取一部分回肠标本置于 -80°C 液氮保存备检;取另一部分回肠标本用甲醛溶液固定用于进行组织病理学观察。处死大鼠前取下腔静脉血 10 mL,离心后置于 -20°C 冰箱保存。

1.2.1 回肠组织病理学观察:在苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下观察回肠组织病理学改变,采用

Chiu 评分法^[6]评价肠黏膜损伤程度。

1.2.2 原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测回肠上皮细胞凋亡:制备回肠组织切片,染色后光镜下随机取 5 个视野,计数细胞总数和凋亡细胞数(细胞核呈棕黄色染色即为凋亡细胞),计算凋亡指数(AI=凋亡细胞数/细胞总数),取 5 个视野的平均值。

1.2.3 血浆和回肠组织 H_2S 水平测定:取末端回肠组织制备匀浆,采用敏感硫电极法测定血浆及回肠组织 H_2S 水平。

1.2.4 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测回肠组织 CSE、CBS 的 mRNA 表达:实验过程按试剂盒说明书步骤完成。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,采用 UVPGD 800 图像分析处理系统进行分析,以 CSE 或 CBS 与 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)灰度值比值表示 CSE 和 CBS 的 mRNA 表达量。

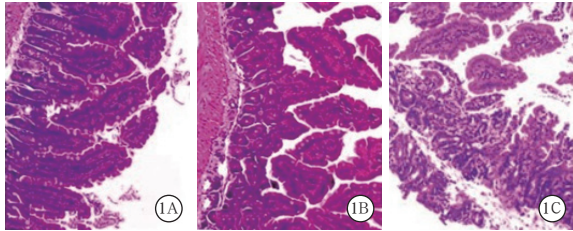
1.2.5 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测回肠组织 CSE 和 CBS 的蛋白表达:实验过程按试剂盒说明书操作步骤完成。使用 BandScan 软件分析灰度值,以 CSE 或 CBS 与 GAPDH 的灰度值比值表示 CSE 和 CBS 的蛋白表达量。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),进一步两两比较采用 SNK- q 检验。各指标间相关性采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠回肠组织病理学改变(图 1,表 1):光镜下显示,Sham 组回肠黏膜形态正常;I/R 组绒毛水肿明显,大量上皮细胞脱落,腺体明显受损、出血,腺上皮细胞间隙明显增大,固有层水肿、充血、

出血; I/R+PC 组腺体轻度受损、少量脱落,绒毛轻度水肿。定量分析显示, I/R 组回肠组织病理学评分显著高于 Sham 组 ($P<0.01$); 而 I/R+PC 组病理学评分则较 I/R 组明显下降 ($P<0.01$)。



注: Sham 组 (A) 为假手术组, I/R 组 (B) 为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组 (C) 为 I/R+ 缺血后处理组

图 1 光镜下观察各组大鼠回肠组织病理学改变 (HE 染色 低倍放大)

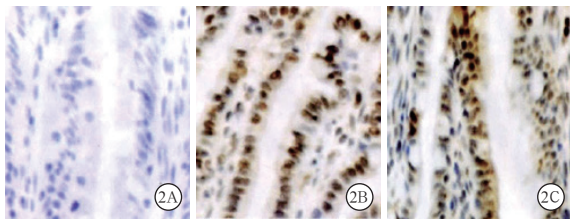
表 1 各组大鼠回肠组织病理学评分、回肠上皮细胞 AI 及血浆和回肠组织 H_2S 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	回肠病理学评分 (分)	回肠上皮细胞 AI
Sham 组	10	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.01
I/R 组	10	4.25 ± 0.37^a	0.55 ± 0.04^a
I/R+PC 组	10	2.34 ± 0.23^b	0.32 ± 0.07^b

组别	动物数 (只)	H_2S ($\mu\text{mol/L}$)	
		血浆	回肠组织
Sham 组	10	42.16 ± 3.54	48.16 ± 3.32
I/R 组	10	21.43 ± 3.17^a	25.39 ± 3.41^a
I/R+PC 组	10	31.25 ± 3.62^b	38.24 ± 3.48^b

注: Sham 组为假手术组, I/R 组为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组为 I/R+ 缺血后处理组; AI 为凋亡指数, H_2S 为硫化氢; 与 Sham 组比较, $^aP<0.01$; 与 I/R 组比较, $^bP<0.01$

2.2 各组大鼠回肠上皮细胞 AI (图 2, 表 1): 光镜下显示, Sham 组偶有棕黄色凋亡细胞; I/R 组有较多回肠腺上皮细胞发生凋亡; 而 I/R+PC 组凋亡细胞明显减少。定量分析显示, I/R 组回肠上皮细胞 AI 明显高于 Sham 组 ($P<0.01$); 而 I/R+PC 组 AI 则较 I/R 组明显降低 ($P<0.01$)。

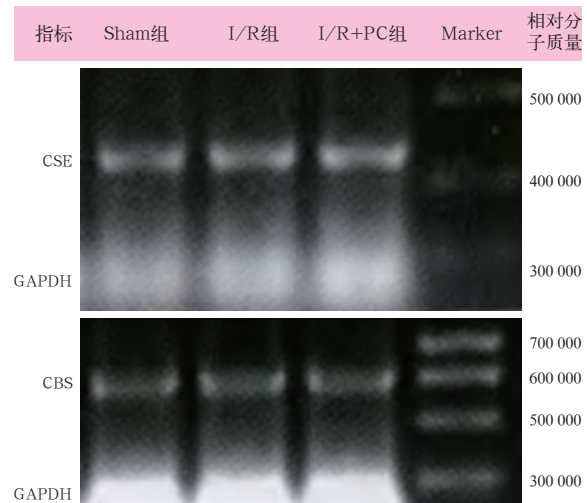


注: Sham 组 (A) 为假手术组, I/R 组 (B) 为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组 (C) 为 I/R+ 缺血后处理组; TUNEL 为原位末端缺口标记法

图 2 光镜下观察各组大鼠回肠上皮细胞凋亡情况 (TUNEL 染色 高倍放大)

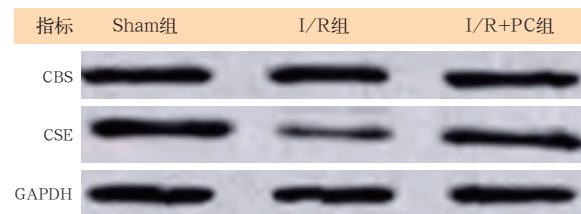
2.3 各组大鼠血浆及回肠组织 H_2S 水平 (表 1): I/R 组大鼠血浆和回肠组织 H_2S 水平显著低于 Sham 组 (均 $P<0.01$); 而 I/R+PC 组 H_2S 水平则均较 I/R 组明显升高 (均 $P<0.01$)。

2.4 各组大鼠回肠组织 CSE、CBS 的表达 (图 3~4, 表 2): I/R 组回肠组织 CSE 的 mRNA 和蛋白表达均显著低于 Sham 组 (均 $P<0.01$); 而 I/R+PC 组 CSE 的 mRNA 和蛋白表达均较 I/R 组明显升高 (均 $P<0.01$)。3 组大鼠回肠组织 CBS 的 mRNA 和蛋白表达差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。



Sham 组为假手术组, I/R 组为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组为 I/R+ 缺血后处理组; RT-PCR 为反转录 - 聚合酶链反应, CSE 为胱硫醚 - γ - 裂解酶, CBS 为胱硫醚 - β - 裂解酶, GAPDH 为 3- 磷酸甘油醛脱氢酶

图 3 RT-PCR 检测各组大鼠回肠组织 CSE 和 CBS 的 mRNA 表达



Sham 组为假手术组, I/R 组为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组为 I/R+ 缺血后处理组; Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, CSE 为胱硫醚 - γ - 裂解酶, CBS 为胱硫醚 - β - 裂解酶, GAPDH 为 3- 磷酸甘油醛脱氢酶

图 4 Western Blot 检测各组大鼠回肠组织 CSE 和 CBS 的蛋白表达

表 2 各组大鼠回肠组织 CSE、CBS 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	CSE mRNA (CSE/GAPDH)	CSE 蛋白 (CSE/GAPDH)
Sham 组	10	0.64 ± 0.02	0.83 ± 0.03
I/R 组	10	0.27 ± 0.04^a	0.42 ± 0.04^a
I/R+PC 组	10	0.45 ± 0.03^b	0.62 ± 0.02^b

组别	动物数 (只)	CBS mRNA (CBS/GAPDH)	CBS 蛋白 (CBS/GAPDH)
Sham 组	10	0.38 ± 0.03	0.39 ± 0.03
I/R 组	10	0.32 ± 0.05	0.35 ± 0.02
I/R+PC 组	10	0.36 ± 0.07	0.37 ± 0.03

注: Sham 组为假手术组, I/R 组为肠缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤组, I/R+PC 组为 I/R+ 缺血后处理组; CSE 为胱硫醚 - γ - 裂解酶, CBS 为胱硫醚 - β - 裂解酶, GAPDH 为 3- 磷酸甘油醛脱氢酶; 与 Sham 组比较, $^aP<0.01$; 与 I/R 组比较, $^bP<0.01$

2.5 相关性分析:血浆和回肠组织 H_2S 水平与回肠病理学评分、AI 均呈显著负相关(血浆: r 值分别为 -0.59 、 -0.67 ;回肠组织: r 值分别为 -0.65 、 -0.61 , 均 $P < 0.01$); CSE 的 mRNA 和蛋白表达与回肠病理学评分、AI 均呈显著负相关(CSE mRNA: r 值分别为 -0.59 、 -0.62 , CSE 蛋白: r 值分别为 -0.63 、 -0.56 , 均 $P < 0.01$)。

3 讨论

研究表明,肠 I/R 损伤后出现的细菌毒素移位、氧自由基生成增加等均可使肠黏膜细胞凋亡增加,从而导致肠黏膜屏障功能障碍,其严重程度与 AI 呈正相关,说明肠黏膜细胞凋亡增加与肠 I/R 损伤关系密切^[7]。凋亡是由基因控制的程序性细胞死亡。本研究显示, I/R 组大鼠回肠组织病理学评分显著高于 Sham 组,且 AI 也显著高于 Sham 组,与本课题组前期研究结果一致^[3, 8-9];给予 PC 后,大鼠回肠病理学评分显著降低, AI 也显著下降,说明 PC 能减轻肠 I/R 损伤,与文献报道结果一致^[1]。

第三气体信号分子 H_2S 是由 CSE 和 CBS 等催化 L-半胱氨酸生成的^[10]。本课题组前期研究表明, H_2S 可通过下调 Toll 样受体 4 (TLR4)、核转录因子 κB (NF- κB) 及下游基因表达^[2, 8], 抑制内源性凋亡途径线粒体-细胞色素 C (Cyt C) 途径, 下调天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3)、Cyt C 和 Bax 的蛋白表达, 上调 Bcl-2 蛋白表达^[11]; 下调细胞外信号调节激酶 (ERK) 的 mRNA 表达及磷酸化, 上调 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 的 mRNA 表达, 促进 JNK、p38MAPK、NF- κB 磷酸化, 减轻肠 I/R 损伤大鼠肠上皮细胞凋亡^[9]。本研究结果显示, CSE 的 mRNA 和蛋白表达与血浆及回肠组织 H_2S 水平变化趋势一致, 但 3 组 CBS 表达差异无统计学意义, 说明回肠组织 CSE 是催化 L-半胱氨酸生成 H_2S 的关键酶。

研究表明, PC 可激活磷脂酰肌醇-3-激酶/苏氨酸蛋白激酶 (PI3K/Akt) 通路, 减轻 I/R 损伤诱导的肠黏膜细胞凋亡^[1]。本研究结果显示, 给予 PC 干预后, 肠 I/R 损伤大鼠回肠组织 CSE 表达及 H_2S 水平均显著高于 I/R 组, 表明 PC 可上调 CSE/ H_2S 通路表达。相关性分析显示, CSE/ H_2S 通路表达与回肠病理学评分、AI 均呈显著负相关。因此, PC 减轻肠 I/R 损伤的机制之一是上调 CSE/ H_2S 通路表达。

综上所述, PC 可能是通过上调肠 I/R 损伤大鼠的 CSE/ H_2S 通路表达对肠组织发挥保护作用。但其他的保护机制仍需进一步研究明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈榕, 孟庆涛, 夏中元, 等. PI3K/Akt 通路在缺血后处理减轻小鼠肠缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2015, 36 (5): 694-698. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.05.006.
- [2] Chen R, Meng QT, Xia ZY, et al. Role of PI3K/Akt signal pathway in the protective effect of ischemia preconditioning on intestinal ischemia-reperfusion-induced intestinal injury [J]. Med J Wuhan Univ, 2015, 36 (5): 694-698. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.05.006.
- [3] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 硫化氢对肠缺血/再灌注损伤大鼠核转录因子 κB 及下游基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (3): 265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.011.
- [4] Lu GL, Wu AB, Wang HB. Influence of hydrogen sulfide on expressions of nuclear factor- κB and downstream gene in rats with intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (3): 265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.011.
- [5] 闫兴军, 卢根林, 邓勇. 硫化氢在肠缺血-再灌注损伤大鼠肠黏膜屏障功能障碍中的作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27 (1): 71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2010.01.029.
- [6] Yan XJ, Lu GL, Deng Y. Role of hydrogen sulfide in gut mucosal barrier dysfunction during gut ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Exp Surg, 2010, 27 (1): 71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2010.01.029.
- [7] Liu KX, Rinne T, He W, et al. Propofol attenuates intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat [J]. Can J Anaesth, 2007, 54 (5): 366-374. DOI: 10.1007/BF03022659.
- [8] Teke Z, Sacar M, Yenisey C, et al. Activated protein C attenuates intestinal reperfusion-induced acute lung injury: an experimental study in a rat model [J]. Am J Surg, 2008, 195 (6): 861-873. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.06.025.
- [9] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal [J]. Arch Surg, 1970, 101 (4): 478-483. DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009.
- [10] Lopez-Neblina F, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion [J]. J Invest Surg, 2005, 18 (6): 335-350. DOI: 10.1080/08941930500328862.
- [11] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 硫化氢对缺血-再灌注损伤大鼠回肠 Toll 样受体 4、核因子 κB 表达的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33 (2): 542-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.02.080.
- [12] Lu GL, Wu AB, Wang HB. Influence of hydrogen sulfide on expressions of Toll-like receptor 4 and nuclear factor- κB during ileal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Exp Surg, 2016, 33 (2): 542-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.02.080.
- [13] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. H_2S 通过 MAPK 信号通路影响缺血再灌注损伤大鼠回肠上皮细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (4): 691-695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.04.018.
- [14] Lu GL, Wu AB, Wang HB. Role of hydrogen sulfide in ileal epithelial cell apoptosis by MAPK signaling pathway in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32 (4): 691-695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.04.018.
- [15] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 急性胰腺炎患者内源性硫化氢水平的变化及与凝血功能的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 217-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.005.
- [16] Lu GL, Wu AB, Wang HB. Change in endogenous hydrogen sulfide in patients with acute pancreatitis and its relationship to coagulation function [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 217-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.005.
- [17] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 硫化氢对肠缺血再灌注损伤大鼠回肠上皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.021.
- [18] Lu GL, Wu AB, Wang HB. Influence of hydrogen sulfide on ileal epithelial cell apoptosis in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32 (1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.021.

(收稿日期: 2019-09-12)