doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.005

缺血预处理通过激活自噬保护肾缺血 - 再灌注损伤 *

陈 钊 田李芳 马晓桃 马芳霞 姚 恬 王 莉△

（西安交通大学医学院第二附属医院 肾病内科 陕西 西安 710000）

摘要 目的：探讨缺血预处理对缺血 - 再灌注所致急性肾损伤的保护作用与可能机制。**方法：**将健康雄性 SD 大鼠 18 只随机分为三组：假手术组(Sham 组)、肾缺血组(I/R 组)、实验组，Sham 组大鼠开腹后游离左侧肾蒂血管，不夹闭，观察 60 min 关闭腹部。I/R 组大鼠开腹后切除右肾，左肾蒂血管分离，观察 15 min 后用无损伤动脉夹持续夹闭左肾蒂血管 45 min 后，关闭腹部，恢复左肾血流。实验组开腹后切除切除右肾，左肾蒂血管分离，行 4 个循环夹闭左肾蒂血管 1 min/ 再灌注 4 min 预处理后，无损伤动脉持续夹闭 45 min，关闭腹部，恢复左肾血流。比较各组大鼠术后尿素氮值(Burea nitrogen，BUN)与肌酐值(Serum creatinine，SCR)水平，肾组织病理学评分及微管相关蛋白轻链 3(Microtubule-associated protein l light chain 3，LC3)和自噬基因 Beclin-1 的表达。**结果：**所有大鼠在实验过程无死亡。I/R 组、实验组再灌注后 4 h、24 h 的 BUN 与 SCr 值显著高于 Sham 组(P<0.05)，肾脏组织病理学评分显著高于 Sham 组(P<0.05)，实验组以上指标均显著低于 I/R 组(P<0.05)；I/R 组 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达量显著高于 Sham 组(P<0.05)，实验组以上指标均显著低于 I/R 组(P<0.05)。实验组大鼠再灌注后 24h LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达量与肾组织病理学评分、BUN、SCr 值呈显著相关性(P<0.05)。**结论：**缺血预处理可能通过激活自噬，减轻缺血 - 再灌注所致急性肾损伤，并改善肾功能。

关键词：缺血预处理；自噬；肾损伤；肾功能

中图分类号：R-33；R692 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)23-4421-04

Ischemic Preconditioning Protects ischemia-reperfusion-induced acute Kidney Injury and Renal Fibrosis by Activating Autophagy*

CHEN Zhao, TIAN Li-fang, MA Xiao-tao, MA Fang-xia, YAO Tian, WANG Li△

(Department of nephrological, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect and possible mechanism of Ischemic preconditioning on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. **Methods:** 18 healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: sham operation group (Sham group), renal ischemia group (I/R group), and experimental group. The rats in the Sham group were freed from the left renal pedicle after laparotomy, without clipping, and the abdomen was observed for 60 min. In the I/R group, the right kidney was excised after laparotomy, and the left renal pedicle was separated. After 15 minutes, the left renal pedicle was continuously clamped with a non-injured artery clip for 45 min, then the abdomen was closed and the left renal blood flow was restored. In the experimental group, the right kidney was removed after laparotomy, and the left renal pedicle was separated. After 4 cycles of clamping the left renal pedicle for 1 min/reperfusion for 4 min, the injured artery was continuously clamped for 45 min, and the abdomen was closed and restored. Left renal blood flow. The levels of BUN and SCR, renal histopathology score and expression of LC3 and Beclin-1 were compared between the groups. **Results:** All rats did not die during the course of the experiment. The BUN and SCr values in the I/R group and the experimental group were significantly higher than those in the Sham group at 4 h and 24 h after reperfusion (P<0.05). The histopathological scores of the kidneys were significantly higher than those in the Sham group (P<0.05). The indicators were significantly lower than the I/R group (P<0.05). The ratio of LC3-II/LC3-I and the relative expression of Beclin-1 were significantly higher than Sham group (P<0.05). The above indexes in the experimental group were significantly lower than those in the I/R group (P<0.05). At 24 h after reperfusion, the LC3-II/LC3-I ratio and the relative expression of Beclin-1 in the experimental group were significantly correlated with renal histopathological scores, BUN and SCr values (P<0.05). **Conclusions:** Ischemic preconditioning may attenuate acute renal injury and induced by ischemia-reperfusion and improve renal function by activating autophagy.

Key words: Ischemic preconditioning; Autophagy; Renal injury; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R692 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)23-4421-04

* 基金项目：陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-176)

作者简介：陈钊(1983-)，女，硕士，主治医师，主要研究方向：慢性肾脏病，电话：13992820681，E-mail：chenzz0681@163.com

△ 通讯作者：王莉(1977-)，女，博士，副主任医师，主要研究方向：重症肾脏病，E-mail：lemonwine@126.com

(收稿日期：2019-06-06 接受日期：2019-06-30)

前言

急性肾衰竭是一种常见的临床危重病症，多伴随有急性肾损伤和肾纤维化，缺血再灌注(I/R)损伤是导致肾衰竭的重要因素[1]。肾组织组织缺血后，氧供应突然减少，葡萄糖酵解代谢途径供能并不能满足机体需要，代谢底物的减少更进一步加重能量的短缺，可导致细胞水肿、细胞内钙超载，从而引发一系列的细胞损伤[2,3]。而当缺血原因去除后，血液氧气、营养物质再次供应，高浓度氧可激活髓过氧化物酶激，增加了细胞组织的损伤，且多为不可逆损伤[4,5]。

缺血后处理(Ischemic postconditioning，IPTC)预先通过反复短暂的 I/R，组织器官对随后长时间缺血产生耐受，从而诱导机体产生内源性保护机制，减轻脏器损伤[6,7]。在 IPTC 过程中，机体组织与细胞自噬增强。自噬是指隔离膜将细胞质或(和)细胞器包裹而形成的自噬体，接着融合溶酶体而形成了自噬溶酶体，从而促使降解[8-10]。本研究主要探讨了缺血预处理对缺血 - 再灌注所致急性肾损伤和肾纤维化的保护作用与可能机制。结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

健康雄性 SD 大鼠 18 只，体重 250-280 g，购自西安交通大学，许可证 SCXK(2018-0007)。动物房通风良好，自由饮食饮水，预适应 3 d 后进行手术，术前 12 h 禁食不禁水。

1.2 动物分组与处理

将上述大鼠随机平分为三组：假手术组(Sham 组，n=6)、肾缺血组(I/R 组，n=6)、IPTC 组(实验组，n=6)。

Sham 组：开腹后游离左侧肾蒂血管，不夹闭，观察 60 min 关闭腹部。

I/R 组：开腹后切除右肾，左肾蒂血管分离，观察 15 min 后用无损伤动脉夹持续夹闭左肾蒂血管 45 min 后，关闭腹部，恢复左肾血流。

实验组：开腹后切除切除右肾，左肾蒂血管分离，行 4 个循环夹闭左肾蒂血管 1 min/ 再灌注 4 min 预处理后，无损伤动脉持续夹闭 45 min，关闭腹部，恢复左肾血流。

所有大鼠用 75 %酒精消毒后将大鼠放回鼠笼，给予正常饮食。

1.3 观察指标

三组大鼠于再灌注后 4 h、24 h 分别采血和肾脏标本，每个时间点各组各处死 3 只大鼠。将血液标本注入离心管，静置 30 min，2500 r/min 离心 15 min，取上层血清标本，采用全自动生化分析仪测定尿素氮值(BUN)与肌酐值(SCR)。

肾脏标本也装入 1.5 mL 离心管，-70 ℃冰箱保存，其中部分组织其重量加生理盐水制成 10 %的组织匀浆，采用 Western blotting 检测肾组织中 LC3、Beclin-1 的表达，蛋白印迹荧光强度采用积分光密度定量分析，以 β-actin 作为内标。另外，部分组织采用 4 %多聚甲醛固定，然后经脱水、透明、浸蜡、包埋，用苏木精 - 伊红染色，然后光镜下观察肾组织病理学变化，肾脏的病理损害评分标准，1 分：肾小管显著扩张、细胞扁平；1 分：上皮细胞颗粒变性；2 分；肾小管腔内有脱落、坏死的细胞；1 分：空泡变性；1 分：细胞核固缩；1 分：肾阀质充血；1 分：肾间质炎性细胞浸润；0 分：正常肾小管。分数越高，肾脏功能越差。

1.4 统计学分析

用 SPSS22.00 软件分析数据，计量数据用均数± 标准差表示，多组间对比采用单因素多样本均数方差分析，两组间比较采用 t 检验，计数数据用%表示，组间比较采用卡方检验，经以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 造模情况

I/R 组、实验组大鼠肾缺血后肉眼观察肾脏颜色变为暗红色肾脏血流阻断，造成双侧肾缺血，缺血模型都建立成功，所有大鼠在实验过程无死亡情况。

2.2 各组肾功能生化指标变化对比

I/R 组、实验组再灌注后 4 h、24 h 的 BUN 与 SCr 值显著高于 Sham 组($P<0.05$)，实验组以上指标显著低于 I/R 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同组别在不同时间点的肾功能指标变化的对比

Table 1 Comparison of the changes of renal function at different time points among different groups

Groups	4 h		24 h	
	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
Sham group	7.22± 1.33	61.44± 10.31	7.42± 1.02	61.38± 9.54
I/R group	18.42± 2.18	128.04± 15.02	33.42± 6.31	256.09± 33.18
Experimental group	14.13± 2.49	92.76± 15.22	20.37± 4.52	171.09± 24.76
F	14.202	11.002	23.014	27.001
P	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 各组肾脏组织病理学评分的对比

I/R 组、实验组再灌注后 4 h、24 h 的肾脏组织病理学评分显著高于 Sham 组($P<0.05$)，实验组以上指标均显著低于 I/R 组($P<0.05$)。见表 2。

2.4 各组肾组织 LC3、Beclin-1 表达的对比

I/R 组、实验组再灌注后 4 h、24 h 的 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达量均显著高于 Sham 组($P<0.05$)，实验组以上指标明显显著低于 I/R 组($P<0.05$)。见表 3 和图 1。

表 2 不同组别在不同时间点的肾脏组织病理学评分的对比(分)

Table 2 Comparison of the renal histopathology scores at different time points among different groups (scores)

Groups	4 h	24 h
Sham group	0.53± 0.14	0.59± 0.10
I/R group	5.46± 0.40	7.28± 0.98
Experimental group	4.51± 0.42	5.76± 0.46
F	34.022	43.101
P	0.000	0.000

表 3 不同组别在不同时间点的肾组织 LC3、Beclin-1 表达的对比

Table 3 Comparison of the expression of LC3 and Beclin-1 in the renal tissues at different time points among different groups

Groups	4 h		24 h	
	LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ	Beclin-1	LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ	Beclin-1
Sham group	1.03± 0.24	0.89± 0.22	1.11± 0.32	0.92± 0.14
I/R group	5.20± 0.83	4.28± 1.44	6.88± 1.42	5.67± 1.09
Experimental group	2.67± 0.61	2.09± 0.55	4.21± 1.44	3.87± 0.61
F	9.832	7.553	7.314	10.032
P	0.000	0.008	0.010	0.000

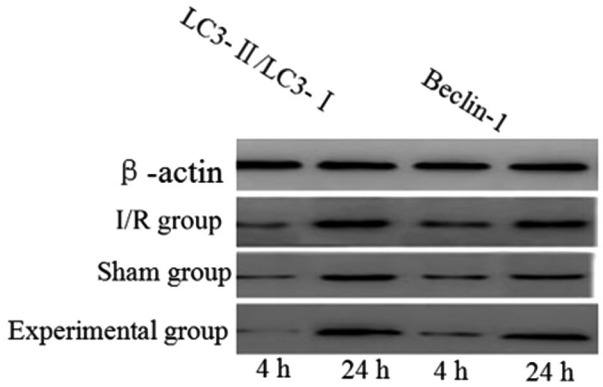

图 1 各组不同时间点的肾组织 LC3、Beclin-1 表达的 western blot 图

Fig.1 Shows the western blot of the expression of LC3 and Beclin-1 in renal tissues at different time points in each group

2.5 相关性分析

实验组大鼠再灌注后 24 h LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达与肾组织病理学评分、BUN、SCr 值均呈显著相关性(P<0.05),见表 4。

3 讨论

肾脏对缺血及 I/R 均非常敏感,再灌注可继续加重肾功能损伤[11]。但肾缺血 45 min 左右的再灌注损伤是可逆的,超过 60 min 的损伤基本为不可逆的。肾 I/R 损伤是影响肾衰竭患者的主要因素,因此对于肾脏再灌注损伤机制和治疗措施的研究一直是医学领域的热点。当前研究显示肾 I/R 损伤是由多种因素造成的复杂病理生理过程,缺血损伤可形成炎性介质前体并损伤亚致死性细胞,进一步加重损伤淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞,可导致无灌流区域的形成和引起缺血损伤[12,13]。本研究采用夹闭双侧肾蒂的方法建立肾脏 I/R 损伤模型,I/R 组 Cr、BUN 浓度水平显著升高,提示肾功能严重受损,且肉眼观察到肾脏组织颜色变为暗红色,且血流阻断,双侧肾缺血,提示肾缺血模型建立成功。

表 4 实验组大鼠再灌注后 24 h 自噬水平与肾功能的相关性

Table 4 Correlation between the autophagy level and renal function at 24 h after reperfusion in the experimental group

Indexes	BUN	SCr	Renal histopathology scores
LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ-r	0.564	0.453	0.782
P	0.001	0.010	0.000
Beclin-1 expression -r	0.489	0.413	0.673
P	0.005	0.013	0.000

如果机体对缺血产生耐受,则不会发生缺血性损伤或损伤的程度显著减轻,特别是短时间的 IPTC 能显著减轻缺血引起的损伤,但针对单一介质或机制的保护措施较难使机体获益[14,15]。有研究显示 IPTC 的保护时间是短暂的,仅在缺血和再灌注 120 min 有保护作用[16]。但也有研究显示延迟保护在最初缺血后 12 h 开始起效,12-24 h 达高峰[17]。本研究显示 I/R 组、实验组再灌注后肾功能均较假手术组显著降低,而缺血预处理的大鼠肾功能明显改善。I/R 后肾脏形态结构可能受损,镜下可见肾小

管扩张及部分结构损伤，肾小管上皮细胞肿胀和空泡变性，少量管腔内有蛋白性液体积聚，出现大量炎性细胞浸润等，这与研究报道一致[18]，而缺血预处理可显著减轻以上病理变化。在大鼠心肌 I/R 模型中，预处理(缺血 5 min 后再灌注 5 min)联合 3 次后处理(再灌注 30 s 后再夹闭 30 s)对缺血 60 min 再灌注 3 h 心肌具有相同程度的保护作用，特别是 IPTC 可以增加环氧化酶 -2 的活性，也具有更好的肺脏保护作用[19,20]。

IPTC 的机制可能与直接清除自由基和抑制细胞凋亡有关[21-23]。肾脏 IPTC 的保护作用会随缺血预处理与再缺血时间间隔的延长而减弱甚至丧失。自噬是一种降解和回收利用细胞中大分子和受损细胞器的过程[24-26]。自噬对肿瘤形成与炎症因子表达具有抑制作用，自噬性细胞死亡的形态学特征细胞质中出现自噬溶酶体与自噬体。在生理情况下，自噬活性保持在较低基础水平，在毒性物质、氧化应激等病理状态下，可使细胞自噬活性显著上调[27]。自噬作为细胞的一种保护性机制，在 I/R 损伤等诱导的多种肾衰竭模型中的近端小管上皮细胞中都有自噬形成。本研究显示 I/R 组、实验组再灌注后 4 h、24 h 的 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达量显著高于 Sham 组，实验组显著低于 I/R 组，表明 IPTC 对缺血肾脏的早期保护作用可能是通过上调自噬作用实现。同时，本研究显示实验组大鼠再灌注后 24 h，LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1 相对表达量与肾组织病理学评分、BUN、SCr 值都呈显著相关性。自噬作为凋亡的上游通路调控凋亡发生发展，可在特定条件下自噬与凋亡通路拥有不同的信号通路，形成相互独立的调控通路[28,29]。同时，自噬与凋亡调控通路存在多重的交叉，两者可相互影响从而起到保护机体的作用[30,31]。

总之，缺血预处理可能通过激活自噬，减轻缺血 - 再灌注所致急性肾损伤，并改善肾功能。本研究也有一定的不足，如 IPTC 有一定的时间窗，而本研究的时间点不足，且样本数量较少，具体机制分析还不够明确，将在后续研究中深入。

参 考 文 献(References)

[1] Arantes VM, Bueno RT, Modolo RP, et al. Effects of Ischemic Preconditioning and Postconditioning in a Renal Ischemia-Reperfusion Injury Model: A Comparative Experimental Study in Rats [J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3811-3815

[2] 王磊, 刘浩, 刘洋, 等. 臭氧联合缺血后处理对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3): 369-374, 379

[3] Cao B, Wang H, Zhang C, et al. Remote Ischemic Postconditioning (RIPC) of the Upper Arm Results in Protection from Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury Following Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1017-1026

[4] Cao B, Zhang C, Wang H, et al. Renoprotective effect of remote ischemic postconditioning in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 369-375

[5] Chen Y, Zhao L, Jiang S, et al. Cystathionine gamma-Lyase Is Involved in the Renoprotective Effect of Brief and Repeated Ischemic Postconditioning After Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetes Mellitus[J]. Transplant Proc, 2018, 50(5): 1549-1557

[6] 孙雯怡, 罗旺辉, 周铖, 等. 三七总皂苷预处理对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(1): 21-26

[7] Costa F, Yamaki VN, Teixeira RKC, et al. Perconditioning combined with postconditioning on kidney ischemia and reperfusion [J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(8): 599-606

[8] Hou J, Rao M, Zheng W, et al. Advances on Cell Autophagy and Its Potential Regulatory Factors in Renal Ischemia-Reperfusion Injury[J]. DNA Cell Biol, 2019[Epub ahead of print]

[9] 赵姣妹, 欧册华, 周军, 等. 阿片受体在肢体远程缺血后处理对脊髓保护中的作用[J]. 广东医学, 2018, 39(9): 1337-1341

[10] 黄璐璐, 周芳芳, 罗群. SIRT1 对急性肾损伤保护机制的研究进展[J].中华急诊医学杂志, 2018, 27(7): 811-814

[11] 王天宇, 周江桥. 线粒体自噬在肾缺血 - 再灌注损伤中的作用[J]. 器官移植, 2018, 9(3): 239-241

[12] Gao S, Zhu Y, Li H, et al. Remote ischemic postconditioning protects against renal ischemia/reperfusion injury by activation of T-LAK-cell-originated protein kinase (TOPK)/PTEN/Akt signaling pathway mediated anti-oxidation and anti-inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 38: 395-401

[13] Hosszu A, Antal Z, Lenart L, et al. σ1-Receptor Agonism Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 152-165

[14] Jiang BT, Chen QZ, Guo ZH, et al. Ischemic post-conditioning attenuates renal ischemic reperfusion injury via down-regulation of toll-like receptor 4 in diabetic rats [J]. Ren Fail, 2016, 38 (9): 1425-1431

[15] 刘启祥, 谢家恩, 张立冬, 等. 丁香酚对大鼠肾缺血再灌注性损伤保护作用的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(13): 1261-1264

[16] Jonker SJ, Menting TP, Warle MC, et al. Preclinical Evidence for the Efficacy of Ischemic Postconditioning against Renal Ischemia-Reperfusion Injury, a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150863

[17] Pontes HBD, Pontes J, Azevedo Neto E, et al. Evaluation of the Effects of Atorvastatin and Ischemic Postconditioning Preventing on the Ischemia and Reperfusion Injury: Experimental Study in Rats[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2018, 33(1): 72-81

[18] Yang H, Li R, Zhang L, et al. p53-cyclophilin D mediates renal tubular cell apoptosis in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019[Epub ahead of print]

[19] 樊雪梅, 容松. 巨噬细胞表型转换及其在肾缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 89-92

[20] 崔龙海, 李浩, 韩龙哲, 等. 乌司他丁预处理对肝缺血再灌注大鼠急性肾损伤的预防作用[J]. 山东医药, 2018, 58(31): 52-55

[21] Yamaki IN, Pontes RV, Costa FL, et al. Kidney ischemia and reperfunsion syndrome: effect of lidocaine and local postconditioning[J]. Rev Col Bras Cir, 2016, 43(5): 348-353

[22] 杨开银, 冷玉芳, 刘振臻, 等. 右美托咪定对肾缺血 / 再灌注损伤保护作用的研究现状 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(8): 755-758

[23] Zhang S, Tan X, Chen Y, et al. Postconditioning protects renal fibrosis by attenuating oxidative stress-induced mitochondrial injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(10): 1628-1636

(下转第 4433 页)

[13] Parlak E, Koksal A S, Kucukay F, et al. A novel technique for the endoscopic treatment of complete biliary anastomosis obstructions after liver transplantation: through-the-scope magnetic compression anastomosis[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85: 841-847

[14] 严小鹏, 史爱华, 王善佩, 等. 磁压榨技术治疗复杂性胆道狭窄的临床应用探索[J].中华肝胆外科杂志, 2019, 25(3): 237-240

[15] 李宇, 孙昊, 严小鹏, 等. 磁压榨吻合治疗六例良性胆管狭窄 [J].中华消化杂志, 2018, 38(12): 848-851

[16] Fan C, Yan X P, Liu S Q, et al. Roux-en-Y choledochojejunostomy using novel magnetic compressive anastomats in canine model of obstructive jaundice[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012,11: 81-88

[17] Dorman R M, Vali K, Harmon C M, et al. Repair of esophageal atresia with proximal fistula using endoscopic magnetic compression anastomosis (magnamosis) after staged lengthening[J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32: 525-528

[18] 严小鹏, 高燕凤, 邹余粮, 等. 基于磁压榨技术的直肠阴道瘘一期修补装置[J].生物医学工程学杂志, 2015, 32(5): 1096-1099

[19] Yan XP, Zou YL, She ZF, et al. Magnet compression technique: a novel method for rectovaginal fistula repair [J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31: 937-938

[20] 付珊, 马佳, 赵广宾, 等. 磁压榨直肠阴道瘘闭合修补装置的改良设计[J].中国医疗设备, 2018, 33(04): 46-49

[21] 严小鹏, 吕毅, 马佳, 等. 基于磁压榨技术的介入下肝外门腔分流器械的研制[J].中国医疗器械杂志, 2013, 37(6): 421-422, 436

[22] 严小鹏, 任冯刚, 刘雯雁, 等. 磁压榨技术联合内镜实施犬胃造瘘术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(8): 832-834

[23] 严小鹏, 任冯刚, 刘雯雁, 等. 磁锚定技术联合磁压榨技术实现超微创胃造瘘[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(2): 291-294

[24] 高慧敏, 邱明龙, 张砚超, 等. 磁压榨超微创技术建立兔获得性气管食管瘘动物模型[J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(2): 223-227

[25] Zadeh J, Andreoni A, Treitl D, et al. Spotlight on the Linx™ Reflux Management System for the treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence and research [J]. Med Devices (Auckl), 2018, 11: 291-300

[26] Alicuben ET, Tatum JM, Bildzukewicz N, et al. Regression of intestinal metaplasia following magnetic sphincter augmentation device placement[J]. Surg Endosc, 2019, 33(2): 576-579

[27] Asti E, Aiolfi A, Lazzari V, et al. Magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease: review of clinical studies [J]. Updates Surg, 2018, 70(3): 323-330

[28] Schwameis K, Nikolic M, Morales Castellano DG, et al. Results of magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease [J]. World J Surg, 2018, 42(10): 3263-3269

[29] 单丽宇, 雷蕾, 邓博, 等. 基于磁压榨技术的先天性肛门闭锁再通吻合装置的设计[J].中国医疗设备, 2019, 34(3): 12-14

[30] Ma F, Ma J, Ma S, et al. A novel magnetic compression technique for small intestinal end-to-side anastomosis in rats [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(4): 744-749

[31] Bai J, Huo X, Ma J, et al. Magnetic compression technique for colonic anastomosis in rats[J]. J Surg Res, 2018, 231: 24-29

[32] 刘豪, 付珊, 付琴琴, 等. 医用钕铁硼体内植入表面改性研究现状[J].现代生物医学进展, 2019, 19(1): 175-179

[33] 田波彦, 刘豪, 付珊, 等. 不同表面改性钕铁硼磁体抗胃液腐蚀的体外研究[J].中国医疗设备, 2019, 34(3): 5-8

(上接第 4424 页)

[24] 黎明, 巴图德力根, 马凤艳, 等. 肝缺血再灌注损伤对大鼠心肾能量代谢的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3): 275-278

[25] Diao C, Wang L, Liu H, et al. Aged kidneys are refractory to autophagy activation in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury [J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 525-534

[26] Tan X, Zhu H, Tao Q, et al. FGF10 Protects Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Autophagy and Inflammatory Signaling[J]. Front Genet, 2018, 9: 556

[27] Zhang YL, Zhang J, Cui LY, et al. Autophagy activation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(12): 1590-1598

[28] Qiu S, Chen X, Pang Y, et al. Lipocalin-2 protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice through autophagy activation mediated by HIF1α and NF-κb crosstalk [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 244-253

[29] Kaushal GP, Shah SV. Autophagy in acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2016, 89(4): 779-791

[30] Varga G, Ghanem S, Szabo B, et al. Renal ischemia-reperfusion-induced metabolic and micro-rheological alterations and their modulation by remote organ ischemic preconditioning protocols in the rat[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 71(2): 225-236

[31] Zhang YL, Qiao SK, Wang RY, et al. NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats[J]. V Chem Biol Interact, 2018, 289: 40-46