

- [14] Malmjö M, Ingemansson R, Martin R, et al. Negative-pressure wound therapy using gauze or open-cell polyurethane foam; similar early effects on pressure transduction and tissue contraction in an experimental porcine wound model[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(2):200-205.
- [15] Fracalvieri M, Zingarelli E, Ruka E, et al. Negative pressure wound therapy using gauze and foam: histological, immunohistochemical and ultrasonography morphological analysis of the granulation tissue and scar tissue. Preliminary report of a clinical study[J]. *Int Wound J*, 2011, 8(4):355-364.
- [16] Borgquist O, Ingemansson R, Malmjö M. Individualizing the use of negative pressure wound therapy for optimal wound healing: a focused review of the literature[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2011, 57(4):44-54.
- [17] Dorafshar AH, Franczyk M, Gottlieb LJ, et al. A prospective randomized trial comparing subatmospheric wound therapy with a sealed gauze dressing and the standard vacuum-assisted closure device[J]. *Ann Plast Surg*, 2011 Jun 27. [Epub ahead of print]
- [18] Gabriel A, Shores J, Bernstein B, et al. A clinical review of infected wound treatment with Vacuum Assisted Closure (V. A. C.) therapy: experience and case series [J]. *Int Wound J*, 2009, 6 Suppl 2; S1-25.
- [19] Jeffery SL. Advanced wound therapies in the management of severe military lower limb trauma: a new perspective [J]. *Eplasty*, 2009, 9: e28.
- [20] Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, et al. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine[J]. *Ann Plast Surg*, 2001, 47(5):547-551.
- [21] Borgquist O, Ingemansson R, Malmjö M. Wound edge microvascular blood flow during negative-pressure wound therapy: examining the effects of pressures from -10 to -175 mm Hg[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(2):502-509.
- [22] Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, et al. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion [J]. *Ann Plast Surg*, 2005, 55(6):665-671.
- [23] Wackenfors A, Gustafsson R, Sjögren J, et al. Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(5):1724-1730.
- [24] Borgquist O, Ingemansson R, Malmjö M. The influence of low and high pressure levels during negative-pressure wound therapy on wound contraction and fluid evacuation [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127(2):551-559.
- [25] Birke-Sorensen H, Malmjö M, Rome P, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer)—steps towards an international consensus [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64 Suppl: S1-16.
- [26] Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, et al. Short periodic applications of the vacuum-assisted closure device cause an extended tissue response in the diabetic mouse model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 124(5):1458-1465.
- [27] Borgquist O, Ingemansson R, Malmjö M. The effect of intermittent and variable negative pressure wound therapy on wound edge microvascular blood flow [J]. *Ostomy Wound Manage*, 2010, 56(3):60-67.

(收稿日期:2011-12-06 修回日期:2012-01-22)

· 综 述 ·

抗氧化剂在肝缺血-再灌注损伤保护机制中的研究进展

王金涛, 刘伟综述, 郑军[△]审校

(三峡大学第一临床医学院普外科, 湖北宜昌 443003)

关键词: 抗氧化剂; 再灌注损伤; 缺血预处理; 肝

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)08-0816-04

临床上对于肝脏某些病变需行部分肝切除或进行肝移植时,为了减少术中出血,常需要阻断相应肝段或肝叶入肝血流。这些患者常存在不同程度的肝硬化,而硬化肝脏对缺血更为敏感,也更易发生缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤及肝功能衰竭^[1]。I/R损伤是肝脏部分切除或肝移植术后患者的主要死亡原因之一。在术前或手术过程中给予相应的预处理,可最大限度降低 I/R 损伤。如何防治肝脏 I/R 损伤是处理各种肝脏切除、肝移植术后一系列后续问题的关键所在。当前,将抗氧化剂应用作为预处理措施是防治 I/R 损伤研究的热点,

本文将抗氧化剂在肝 I/R 损伤保护机制中的作用机制及研究进展做一综述。

1 肝 I/R 损伤的机制

肝 I/R 损伤是指肝缺血后再灌注加重了组织、器官功能障碍和结构损伤的一种病理生理过程,严重时导致肝功能衰竭。复杂的肝切除术、严重肝创伤的处理及肝移植术等均可导致急性肝缺血和随后的再灌注问题。肝 I/R 损伤机制目前尚未完全清楚,但其可能与以下因素有关。

1.1 代谢性酸中毒 肝缺血后,肝脏细胞供氧不足,无氧糖酵

解增加,导致肝组织代谢性酸中毒。再灌注后,代谢性酸中毒迅速纠正,反而增强了 pH 依赖性酶类,如磷脂酶、蛋白水解酶等的活性,导致细胞死亡,这种现象称为 pH 反常。Uhlmann 等^[2]发现 pH 值与 I/R 损伤程度呈负相关,人们可通过对 pH 值的监测,了解肝脏 I/R 损伤的程度。

1.2 氧自由基损伤 肝脏在 I/R 过程中,黄嘌呤氧化酶、中性粒细胞、线粒体及儿茶酚胺通过自身氧化产生大量氧自由基,氧自由基可直接作用于肝窦内皮细胞膜,增加血小板及中性粒细胞的黏附位点,激活磷脂酶 A₂ 而催化膜表面的磷脂成分,产生血小板激活因子及白三烯;也可损伤蛋白质、核酸、细胞骨架、细胞膜及脂类超氧化物。Chen 等^[3]研究发现,七氟烷通过降低氧自由基的释放,降低脊髓 I/R 损伤。丙二醛是机体内氧自由基代谢中产生的脂质过氧化产物,它可反映该体系中脂质过氧化自由基的存在及其反应的程度,测定 I/R 损伤前后组织中丙二醛含量可间接了解体内氧自由基水平,在肝 I/R 损伤后肝组织丙二醛含量增加,表明肝 I/R 期存在明显的自由基损伤。

1.3 中性粒细胞的活化 正常血液循环中的中性粒细胞处于非活化状态,肝组织间隙中性粒细胞少见,I/R 过程中产生的活性炎症因子和前炎症因子如白介素、补体、免疫复合物和氧自由基等,与中性粒细胞上的受体结合,使中性粒细胞活化。活化的中性粒细胞在肝 I/R 损伤过程中的损伤机制主要为:(1)产生大量活性氧代谢产物;(2)释放脂类介质如白三烯、血小板活化因子及蛋白酶类,白三烯可诱导中性粒细胞作用于血管壁,增加其通透性,导致组织水肿及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生;(3)大量中性粒细胞还可聚集于全身各脏器的毛细血管中,引起机械性阻塞,导致全身组织器官缺血、缺氧;(4)激活中性粒细胞诱导的肝血窦血小板黏附,造成微循环障碍;(5)中性粒细胞生成次氯酸,后者扩散到肝细胞,介导 I/R 损伤的发生及对细胞内的蛋白质氧化修饰^[4-7]。相关实验也进一步证明,降低肝 I/R 损伤过程中中性粒细胞的活化,对肝功能损害具有积极的治疗作用^[8]。

1.4 Kupffer 细胞的激活 I/R 时,Kupffer 细胞被激活,活化的 Kupffer 细胞可产生并释放氧自由基和促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白介素等,这些炎症因子趋化、聚集中性粒细胞,损伤肝组织。Zeng 等^[9]证实,应用 kupffer 细胞活化抑制剂钴卟啉可抑制 Kupffer 细胞释放细胞因子,增强血红素氧化酶的表达,可明显减轻肝 I/R 损伤。另外 Ellett 等^[10]认为 Kupffer 细胞可通过平衡促炎性细胞因子和活性氧化物来降低 I/R 应激反应时肝细胞的损伤,而激活的 Kupffer 细胞不具有此功能。

1.5 Ca²⁺ 超载 I/R 时,细胞缺血、缺氧,ATP 减少,细胞膜上 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,细胞内 Na⁺ 上升,激活 Na⁺-Ca²⁺ 逆向转运蛋白,向细胞内大量转运 Ca²⁺,细胞内 Ca²⁺ 超载。目前,认为 Ca²⁺ 超载引起的肝细胞损伤机制有:(1)激活 Ca²⁺ 依赖的磷脂酶 C 和磷脂酶 A₂,破坏磷脂双分子层结构,从而导致膜结构破坏;(2)激活 Ca²⁺ 依赖的蛋白酶,破坏细胞骨架与细胞膜连接的完整性,损伤肝细胞;(3)线粒体 Ca²⁺ 超载使其膜电位丧失,氧化磷酸化脱耦联,且 Ca²⁺ 可与含磷酸根的化合物结合,干扰线粒体的氧化磷酸化,引起严重的代谢障碍^[11]。

1.6 线粒体损伤 肝 I/R 首先导致肝细胞缺氧,使线粒体功能受到影响,在线粒体电子传递链的终末阶段,接受电子的氧的供应停止。随着缺氧时间延长,线粒体出现不可逆的损伤。

Pastorino 等^[12]研究认为缺氧时线粒体膜通透性突然增大,出现线粒体肿大的线粒体膜通透性转运(mitochondria membrane permeability transition, MMPT)现象与线粒体的不可逆损伤密切相关。在 MMPT 发展过程中,线粒体内 Ca²⁺ 的聚集、氧自由基的生成以及线粒体通透性增加均介导肝细胞的程序性死亡或坏死^[13]。

1.7 其他相关细胞因子

1.7.1 核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)^[14] 在正常细胞中,NF-κB 能阻碍 TNF-α 反应中活性氧自由基的聚集;在 I/R 过程中,大量 NF-κB 被激活,缺乏 NF-κB 活性的细胞,其氧自由基聚集并且耗尽谷胱甘肽(glutathione, GSH)和储存的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH),在 TNF-α 的刺激下,这些细胞发生凋亡或坏死。Li 等^[15]研究发现,通过抑制 Kupffer 细胞 NF-κB 的活性,可明显减轻大鼠肝脏移植过程中的 I/R 损伤。

1.7.2 TNF-α^[16] 在 I/R 过程中,TNF-α 由激活的 Kupffer 细胞大量释放。TNF-α 可通过下列机制引起肝细胞死亡^[17]:(1)诱导或上调血管内皮细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和内皮细胞白细胞黏附分子-1(endothelial-leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)的表达,促进血管内皮细胞对白细胞的黏附,引起组织损伤;(2)促进中性粒细胞表达 I 型补体受体(complement receptor type 1, CR1)和 CR3,增强中性粒细胞对内皮细胞的黏附,加剧组织损伤;(3)激活 Kupffer 细胞产生过氧化物,释放白介素-1、白介素-6、前列腺素 E2(prostaglandin-E2, PGE2)及 TNF 等,过量的氧自由基可改变细胞膜的通透性,损伤肝细胞,而 TNF 也可通过与其他细胞因子的相互诱生,参与 I/R 损伤;(4)其毒性作用可直接导致肝窦内皮细胞肿胀,引起肝血窦微循环障碍,损伤肝细胞。

1.7.3 ICAM-1^[18] 在 I/R 过程中上述细胞表达 ICAM-1, ICAM-1 可通过与其配体淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function association antigen-1, LFA-1)结合,介导中性粒细胞和血管内皮细胞的黏附、迁移、趋化,造成中性粒细胞的大量浸润,中性粒细胞可通过呼吸爆发、蛋白酶释放以及 kupffer 细胞激活等机制损伤肝细胞。

2 人体抗氧化系统

正常肝脏 I/R 损伤过程中,一个显著的特征就是氧化应激反应的发生,并伴有内源性抗氧化剂的缺失。机体内复杂的抗氧化系统包括细胞内酶类或非酶类的自由基清除剂以及饮食中的物质等。人体内的抗氧化系统可使机体免受自由基的损害。内源性抗氧化物质主要是一些小分子物质,能够预防氧化应激的发生。在正常环境下,细胞的氧化还原反应处于平衡状态,但是,当机体组织发生缺血、缺氧以及 I/R 时,这种平衡就会被打破,导致氧化应激反应,从而损伤脂质、蛋白质、碳水化合物和核苷酸。

3 5 种抗氧化剂在肝 I/R 损伤中的保护作用机制

3.1 α-硫辛酸 α-硫辛酸是已知天然抗氧化剂中效果最强的一种,已有国外文献报道^[19],α-硫辛酸在肝 I/R 损伤中,可通过增加内源性还原型 GSH 及改善肝脏微循环而对肝细胞具有保护作用。黎一鸣等^[20]研究发现,肝脏 I/R 损伤可造成胆小管纤维状肌动蛋白(fibrous actin, F-actin)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,这可能是大鼠肝脏 I/R 后缺血型胆道病变发生的主要机制,而 α-硫辛酸通过清除氧自由基,降低脂质过氧化反应,调节细胞内氧化剂与抗氧化剂的含量,保护胆小管 F-actin 微丝结构免遭 I/R 损伤破

坏,进而预防和治疗缺血型胆道病变。

3.2 维生素 E 维生素 E 是一种脂溶性维生素,又称生育酚,是主要的抗氧化剂之一。维生素 E 减轻 I/R 损伤主要通过以下机制:(1)减少氧自由基产生^[21]; (2)抑制 NF- κ B 及活性氧的作用^[22]; (3)减轻肝 I/R 损伤时的炎症反应^[23]。

3.3 还原型 GSH 还原型 GSH, 全称 5-L-谷氨酰-L-半胱氨酰甘氨酸,是人类细胞质中自然合成的一种肽,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,含有巯基(-SH),广泛分布于机体各器官内,为维持细胞生物功能发挥重要作用。目前,关于 GSH 在肝功能保护方面的研究相对成熟,将其应用于贫血、中毒或组织炎症造成的全身或局部低氧血症患者,可有效减轻组织损伤,促进组织修复。GSH 主要通过 2 种方式发挥抗氧化作用:一是直接与自由基反应,自身则氧化成氧化型 GSH,这个过程不需要酶的参与即可完成;二是作为 GSH-过氧化物酶(GSH-*Px*)底物发挥抗活性氧自由基作用。研究发现,GSH 能抑制 NF- κ B 表达,对肝 I/R 损伤有积极的保护作用^[24-25]。还原型 GSH 通过上调 Bcl-2 蛋白的表达,抑制 Bax 蛋白的表达,从而抑制肝细胞凋亡^[26]。

3.4 褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺) 褪黑素是人脑松果体腺分泌的一种激素,具有广泛的药理作用,对人的生长、发育、生殖及代谢都起着重要的调节作用。近年来研究发现,褪黑素是一种强大的抗氧化剂及内源性自由基清除剂,在肝 I/R 损伤中发挥保护作用的机制一方面可能与其本身的抗氧化、抗自由基作用有关^[27-28],另一方面可能与其可减轻 I/R 损伤过程中对线粒体的损害相关^[29]。Kang 等^[30]研究证实,褪黑素还可通过抑制 Toll 样受体信号转导通路来降低肝 I/R 损伤程度。这些研究表明,褪黑素作为一种强大的抗氧化剂,在防治肝 I/R 损伤方面具有很大的开发应用前景。

3.5 依达拉奉 依达拉奉是一种新型的自由基清除剂,具有清除和抑制脂质过氧化和减轻 I/R 损伤的作用。作为自由基清除剂,依达拉奉对组织、器官 I/R 损伤具有保护作用。目前,依达拉奉主要应用于脑缺血的治疗,它可有效改善脑组织 I/R 损伤^[31-32]。随着该药的脑保护作用逐渐得到临床肯定,其适应证进一步扩大,延伸到其他 I/R 引起的组织、器官病变,如心肌缺血、肺缺血及肾脏缺血等。最新实验研究表明,依达拉奉对大鼠肝脏 I/R 损伤有保护作用,其机制可能通过清除氧自由基,抑制脂质过氧化和抑制 NF- κ B 的活化来实现^[33]。

4 问题与展望

关于肝 I/R 损伤预处理的研究很多,缺血预处理、基因治疗、加氧灌注预处理、热休克预处理等,但是任何单因素预处理效果都不甚理想,应该综合应用相关处理措施,最大限度降低 I/R 的损伤。由于抗氧化剂预处理经济、操作简单,疗效相对可靠,在处理 I/R 损伤中具有独特的优势,对防止 I/R 损伤的发生、发展有非常重要的作用,随着对 I/R 损伤机制研究的不断深入,抗氧化剂的作用途径将越来越明确,它在 I/R 损伤预处理中具有很大的研究价值及开发前景。

参考文献:

[1] 张志成,黄志强,孟宪钧,等.肝硬变大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J].中华外科杂志,1997,35(12):753-755.
 [2] Uhlmann D, Pietsch UC, Ludwig S, et al. Assessment of hepatic ischemia-reperfusion injury by simultaneous measurement of tissue pO₂, pCO₂, and pH[J]. *Microvasc Res*, 2004, 67(1): 38-47.
 [3] Chen Q, Wang Q, Song WY, et al. Effect of sevoflurane

postconditioning on spinal cord ischemia reperfusion injury via the release of Oxygen free radicals in rabbits[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(27): 1916-1920.

[4] Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, et al. Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia[J]. *Am J Physiol*, 1993, 264(4 Pt 1): G801-809.
 [5] 葛廷,王小琦,廖世奇,等.肝缺血再灌注损伤机制及与相关细胞因子关系的研究进展[J]. *甘肃医药*, 2010, 29(5): 499-503.
 [6] Pak S, Kondo T, Nakano Y, et al. Platelet adhesion in the sinusoid caused hepatic injury by neutrophils after hepatic ischemia reperfusion[J]. *Platelets*, 2010, 21(4): 282-288.
 [7] Hasegawa T, Malle E, Farhood A, et al. Generation of hypochlorite-modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(4): G760-767.
 [8] Hamada T, Tsuchihashi S, Avanesyan A, et al. Cyclooxygenase-2 deficiency enhances Th2 immune responses and impairs neutrophil recruitment in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *J Immunol*, 2008, 180(3): 1843-1853.
 [9] Zeng Z, Huang HF, Chen MQ, et al. Heme oxygenase-1 protects donor livers from ischemia/reperfusion injury: the role of Kupffer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(10): 1285-1292.
 [10] Ellett JD, Atkinson C, Evans ZP, et al. Murine kupffer cells are protective in total hepatic ischemia/reperfusion injury with bowel congestion through IL-10[J]. *J Immunol*, 2010, 184(10): 5849-5858.
 [11] 千年松,帝振宇,陶开山.肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(8): 1589-1592.
 [12] Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(19): 13791-13798.
 [13] Theruvath TP, Snoddy MC, Zhong Z, et al. Mitochondrial permeability transition in liver ischemia and reperfusion: role of c-Jun N-terminal kinase 2 [J]. *Transplantation*, 2008, 85(10): 1500-1504.
 [14] Chen AC, Arany PR, Huang YY, et al. Low-level laser therapy activates NF- κ B via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22453.
 [15] Li JD, Peng Y, Peng XY, et al. Suppression of nuclear factor-kappaB activity in Kupffer cells protects rat liver graft from ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(5): 1582-1586.
 [16] Durán WN. The double-edge sword of TNF-alpha in ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(6): H2221-2222.
 [17] 韩述岭,于立新.抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体减轻大鼠移植肝缺血再灌注损伤的实验研究[J]. *广东医学*, 2006, 27(2): 169-171.
 [18] Wu YJ, Ling Q, Zhou XH, et al. Urinary trypsin inhibitor

- attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing nuclear factor-kappa B activation[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(1): 53-58.
- [19] Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U, et al. Alpha-lipoic acid protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Pharmacology*, 2007, 79(3): 163-170.
- [20] 黎一鸣, 李华, 姜维明. α -硫辛酸对大鼠肝缺血再灌注后缺血型胆道病变防治作用的实验研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(3): 185-189.
- [21] 赵文波, 任智, 李正中. 维生素 E 在大鼠肝脏缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中国药物与临床*, 2007(2): 115-118.
- [22] Medling BD, Bueno R, Chambers C, et al. The effect of vitamin E succinate on ischemia reperfusion injury [J]. *Hand (N Y)*, 2009, 5(1): 60-64.
- [23] Schuster H, Blanc MC, Bonnefont-Rousselot D, et al. Protective effects of glutamine dipeptide and alpha-tocopherol against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat liver [J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(3): 331-337.
- [24] 郝云龙, 闻勤生, 魏荣荣, 等. 还原型谷胱甘肽对肝缺血再灌注损伤核因子- κ B 影响的实验研究[J]. *武警医学*, 2004, 15(9): 661-664.
- [25] Pratschke S, Angele MK, Grützner U, et al. GSH attenuates organ injury and improves function after transplantation of fatty livers[J]. *Eur Surg Res*, 2010, 45(1): 13-19.
- [26] 郝云龙, 闻勤生. 还原型谷胱甘肽对肝缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(17): 2101-2102.
- [27] Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, et al. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: chemical inactivation versus base-excision repair [J]. *Mutat Res*, 2007, 634(1-2): 220-227.
- [28] Zhao F, Liu ZQ, Wu D. Antioxidative effect of melatonin on DNA and erythrocytes against free-radical-induced oxidation[J]. *Chem Phys Lipids*, 2008, 151(2): 77-84.
- [29] Kanter M. Protective effects of melatonin on testicular torsion/detorsion-induced ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(3): 314-320.
- [30] Kang JW, Koh EJ, Lee SM. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(4): 403-411.
- [31] Matsumoto S, Hanai T, Shimizu N, et al. Effect of edaravone on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder—changes in smooth muscle cell phenotype and contractile function[J]. *Aktuelle Urol*, 2010, 41 Suppl 1(1): S46-S49.
- [32] Yamamoto Y, Yanagisawa M, Tak NW, et al. Repeated edaravone treatment reduces oxidative cell damage in rat brain induced by middle cerebral artery occlusion[J]. *Redox Rep*, 2009, 14(6): 251-258.
- [33] 宋德静, 孔连宝, 卢思聪, 等. 依达拉奉对大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2008, 28(7): 881-884.
- (收稿日期: 2011-11-09 修回日期: 2012-01-07)
-
- (上接第 808 页)
- 例新生儿髋关节超声测量[J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2008, 2(4): 399-406.
- [6] 黄国英, 林其珊, 钱蕾英. 小儿临床超声诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [7] Kamath S, Mehdi A, Wilson N, et al. The lack of evidence of the effect of selective ultrasound screening on the incidence of late developmental dysplasia of the hip in the Greater Glasgow Region[J]. *J Pediatr Orthop B*, 2007, 16(3): 189-191.
- [8] 沈品泉, 陈博昌, 陆美玲, 等. B 超筛查疑似儿童髋关节脱位[J]. *中华小儿外科杂志*, 2007, 28(4): 190-192.
- [9] Engesaeter LB, Wilson DJ, Nag D, et al. Ultrasound and congenital dislocation of the hip. The importance of dynamic assessment[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1990, 72(2): 197-201.
- [10] Sahin F, Aktürk A, Beyazova U, et al. Screening for developmental dysplasia of the hip: results of a 7-year follow-up study[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(2): 162-166.
- [11] Lehmann HP, Hinton R, Morello P, et al. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report. Committee on quality improvement, and subcommittee on developmental dysplasia of the hip [J]. *Pediatrics*, 2000, 105(4): E57.
- [12] 黄冠兰, 李鑫, 王莺, 等. 超声筛查新生儿发育性髋关节异常[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(12): 2250-2253.
- [13] Bialik V, Bialik GM, Blazer S, et al. Developmental dysplasia of the hip: a new approach to incidence[J]. *Pediatrics*, 1999, 103(1): 93-99.
- [14] Felus J, Kowalczyk B. Clinically silent developmental hip dysplasia—significance of the hip ultrasonographic examination[J]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*, 2005, 70(6): 397-400.
- [15] Smergel E, Losik SB, Rosenberg HK. Sonography of hip dysplasia[J]. *Ultrasound Q*, 2004, 20(4): 201-216.
- [16] American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. *American Academy of Pediatrics* [J]. *Pediatrics*, 2000, 105(4 Pt 1): 896-905.
- (收稿日期: 2011-12-28 修回日期: 2012-02-07)