

肺移植后缺血再灌注损伤发病机制的研究进展

孙加源 白春学

【摘要】 本文综述了肺移植后缺血再灌注损伤(IRD)发病机制的研究进展,包括:①白细胞活化;②转录因子激活;③细胞膜分子的上调;④促炎症反应介质的释放;⑤蛋白酶的释放;⑥IRI的保护性物质。肺移植IRI中表现为多基因改变导致的疾病,对肺移植IRI进行基因治疗的策略,靶标应选择具有调控其致病基因功能的关键基因。

【关键词】 肺移植;肺损伤;发病机制

自1983年成功地完成第一例长期生存的人类肺移植后的20年间,肺移植已经成为有效治疗大多数终末期肺病的主要手段。在过去的20年里,肺保存技术的改善明显减少了肺移植后缺血再灌注损伤(IRI)的发生,但缺血再灌注导致的肺损伤仍是肺移植后早期发病和死亡的首要原因,而且严重的IRI存在增加急性排斥反应和移植后阻塞性细支气管炎的风险并可能导致远期移植物的功能异常^[1]。在肺移植前,供体脏器功能的损害,供体脑死亡,低温保存等导致的因素都可以加重移植后IRI,因此减轻移植后IRI的策略重点应集中在选择性地评估供肺的质量,有效的肺保存技术,再灌注后移植肺的仔细管理。不幸的是目前仅10%~30%的供肺适合移植^[2],在当前需要供肺的受体远大于供体的情况下,需要扩大供肺的选择条件,但此举势必增加严重IRI发生的风险,使得当前防治肺移植后IRI显得更有意义。本文就近年来肺移植后IRI的发病机制研究进展作一综述,以期探寻防治肺移植IRI的治疗策略,提高临床肺移植的成功率。

1 白细胞活化

临床和实验证据表明IRI表现为双相模式。再灌注早期主要决定于供体的特性,晚期(指24小时后)主要决定于受体的因素。在缺血期供体的巨噬细胞活化介导了早期的再灌注损伤,而受体的淋巴细胞和中性粒细胞主要在再灌注损伤的晚期起作用^[3]。肺脏淋巴细胞和中性粒细胞的募集来自于再灌注前后细胞因子和其它因子的释放^[4]。有证据表明淋巴细胞可能在IRI中起重要作用。最近的研究发现在同基因大鼠肺移植模型中,再灌注1小时后即可发现受者CD4⁺T细胞浸润肺脏移植物,在随后的12小时即有CD25表达的上调。采用裸鼠(rnu/

rnu)和杂合子大鼠(rnu/+)研究发现经过12小时灌注后,裸鼠组具有较高的氧合作用,并且气道峰压力要低于杂合子鼠组。用来自杂合子大鼠的T细胞来改造裸鼠受体,则12小时灌注后IRI再次出现。T细胞的作用与移植肺中的中性粒细胞的募集和活化无关。该结果证实在大鼠肺移植中,受者T细胞被活化,并介导了IRI^[5]。

2 转录因子激活

核转录因子是一类蛋白质,它们可与某些基因启动子区和增强子区上的固定核苷酸序列相结合而启动基因的转录。核因子- κ B(NF- κ B)和激活蛋白-1(AP-1)是广泛存在的多功能的核转录因子,能够促进多种细胞因子、黏附分子等基因转录,在炎症反应中起重要作用。研究发现在肺泡上皮细胞冰冻后复温30分钟时细胞核区域NF- κ B即有升高。复温1~3小时白介素(IL)-8 mRNA表达即有显著升高。随着复温时间持续到20小时,细胞培养基上的IL-8浓度逐渐升高。通过导入细胞培养基NF- κ B反义寡核苷酸,吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(PDTC)等处理后,冻存/复温过程中IL-8产物大约降低50%。提示冻存肺泡细胞的复温过程本身就是炎症链式反应的启动因子,这个过程包括了NF- κ B的激活和IL-8的释放。NF- κ B抑制剂有可能对控制过多的IL-8产生和移植肺炎症反应有帮助^[6]。类似的研究结果发现NF- κ B抑制剂PDTC在移植猪肺组织保存期间有效的抑制NF- κ B激活,明显改善肺功能和氧合状况。这些结果证实在移植肺IRI中,NF- κ B被快速激活并存不良的移植物功能,以NF- κ B为靶标可能是减少肺损伤和提高肺功能的有效治疗方法^[7]。有关AP-1的研究发现在大鼠肺移植中,在缺血时AP-1的活性仅持续片刻,而在再灌注时其活性持久存在,并导致了严重的肺损伤和细

化是平行的。肺损伤的加重和细胞凋亡能够通过抑制 c-Jun 基因 N H₂ 端激酶而减轻^[8]。但在大鼠原位肝移植研究中得出相反的结论,用地塞米松抑制 NF-κB、AP-1 的激活,但同时延迟了细胞周期蛋白 D₁ 的转座,损伤了肝细胞的增殖,提示抑制转录因子激活可能对肝细胞再生有不利影响^[9]。转录因子在器官移植中的矛盾发现,需要进一步探讨转录因子在移植时活性变化情况和在移植后 IRI 中所扮演的角色。

3 细胞膜分子的上调

3.1 黏附分子 黏附分子可以分为三大家族:选择素、免疫球蛋白大家族和整合素。在缺血时肺脏内皮细胞的黏附分子处于正调节的状态,再灌注期血管内皮细胞和白细胞激活进行性增加,血管内皮细胞释放多种细胞黏附分子,促进中性粒细胞黏附和聚集,加重 IRI 的炎症反应和血管内皮损伤。再灌注时阻断黏附分子比如 P 选择素,细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和 CD18 可以减少肺再灌注损伤。Colombat 等^[10] 在人肺移植标本中发现与正常肺一样,P 选择素表达局限于小静脉丛,而 ICAM-1 在所有病例的肺泡毛细血管表达。对比其他患者,血小板有 P 选择素阳性表达的患者以更长期的机械通气,更低的氧合指数及术后被放射学证实的水肿为特征。提示移植早期在再灌注的肺静脉和肺毛细血管内皮表达黏附分子可能影响白细胞和血小板的作用,而且 P 选择素阳性表达的血小板聚集和血小板生长因子的联系可能与移植后管理和治疗策略有意义。

3.2 促血栓形成和抗纤溶蛋白溶解因子 缺氧能诱使内皮细胞和巨噬细胞形成促凝血特性,有可能促使微血管内血栓的形成和阻止再灌注后血流的恢复。体外研究表明,内皮细胞缺氧时能够抑制其自身生成抗凝辅助因子血栓调节素,并可增加膜相关活化因子 X 的生成。给予阻滞 C₃s 补体系统抑制剂,能够抑制补体系统的经典途径及接触时相和内源性凝血途径,在狗的单侧肺移植模型中,早期即可减少 IRI。组织因子(TF)是凝血因子 VI和 VIIa 的受体,在缺氧时内皮细胞和巨噬细胞上的 TF 也显示出正调节的现象,并且在肝脏热缺血模型 IRI 的调节中起着重要作用。在肺移植 IRI 中 TF 途径是否导致外源性凝血途径的激活还有待进一步证实。实验表明置于低氧环境中小鼠可以抑制其溶解纤维蛋白轴,这是通过增加巨噬细胞释放纤溶酶原活化因子抑制剂(PAI-1)和降低巨噬细胞释放组织型

蛋白酶原激活剂实现的。另外小鼠实验表明血红素加氧酶-1(HO-1)一氧化碳(CO)和 IL-10 在肺缺血中的保护作用,部分是通过它们具有增强溶解纤维蛋白轴的作用得到调节的^[11, 12]。促血栓形成和抗纤溶因子的作用是肺 IRI 中较新的研究领域,需要进一步研究来确定其确切作用。

4 促炎症反应介质的释放

4.1 细胞因子 临床和实验研究表明实质脏器比如肾脏、肝脏、心脏和肺脏的 IRI 会引起促炎症细胞因子的迅速释放,见表 1。

表 1 IRI 中释放的细胞因子

细胞因子	主要细胞来源	主要功能
TNF-α	巨噬细胞、淋巴细胞	促炎症反应
IFN-γ	淋巴细胞	促炎症反应
MCP-1	巨噬细胞、上皮细胞、B 细胞	趋化巨噬细胞
IL-1β	巨噬细胞、成纤维细胞	促炎症反应
IL-2	淋巴细胞	促 T 细胞增殖
IL-6	巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞	促炎症反应
IL-8	巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞	趋化中性粒细胞
IL-10	巨噬细胞、淋巴细胞	抗炎反应
IL-12	巨噬细胞	激活 T 细胞
IL-18	巨噬细胞	激活 T 细胞
MIP-1α	巨噬细胞	趋化巨噬细胞
MIP-2	巨噬细胞	趋化巨噬细胞
CINC	巨噬细胞	趋化中性粒细胞
RANTES	T 细胞、血小板	趋化除中性粒细胞外的多种白细胞

注: TNF(肿瘤坏死因子), IFN(干扰素), MCP(单核细胞趋化蛋白), MIP(巨噬细胞炎症蛋白), CINC(细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子), RANTES(正常 T 细胞表达和分泌的调节性激活因子)

IL-10 是重要的抗炎因子,研究表明在临床肺移植中供体的年龄与再灌注后 IL-10 的水平呈负相关,这或许可以解释为什么来自大龄供体的肺脏更易于出现 IRI,而且手术后死亡率更高^[13]。在行缺血再灌注的大鼠发现,再灌注 2 小时后 IL-4 和 IL-10 含量是明显的,联用 IL-4 或 IL-10 抗体增强对 IRI 的炎症反应,相反使用重组 IL-4 或 IL-10 治疗或经气管给予大鼠供肺转染人 IL-10 的重组腺病毒载体,对 IRI 有保护作用。提示 IL-4 和 IL-10 在肺缺血再灌注表达,具有降低 IRI 严重性的功能,部分是由于调控早期炎症细胞因子表达的结果^[14, 15]。以上研究表明 Th2 类细胞因子对肺移植 IRI 具有保护作用。

有关趋化因子的研究表明在人肺移植中 IL-8 水平在再灌注后迅速上升。IL-8 在再灌注后 2 小时肺内的水平与肺功能呈负相关,与在重病监护病房术后第一个 24 小时内的急性生理和慢性健康评分

泡灌洗液高水平的 IL-8 与移植后因原发性移植物无功能导致的死亡危险增加相关^[4, 16]。研究发现在缺血再灌注的大鼠再灌注之前使用阻断 2 个 α 亚族趋化因子, MIP-2 或 CINC 的抗体, 和阻断 β 亚族趋化因子, MIP-1 α , MCP-1 或 RANTES 的抗体, 结果发现使用 MIP-2 抗体, CINC 抗体, MIP-1 α 抗体降低肺毛细血管通透性, 减少肺组织中性粒细胞的聚集, 和支气管肺泡灌洗液中肺泡白细胞的含量, 且使用 MIP-1 α 抗体降低损伤肺的 TNF- α 的表达。而 MCP-1 抗体和 RANTES 抗体仅能轻微降低肺毛细血管通透性, 以上研究提示在 α 亚族趋化因子中 IL-8、MIP-2 和 CINC, β 亚族趋化因子中 MIP-1 α 在肺 IRI 中功能上是明显重要的, 而 β 类趋化因子中 MCP-1 和 RANTES 似乎在肺 IRI 中扮演次要的角色^[17, 18]。

4.2 脂质 细胞损伤伴有膜的迅速重建, 产生生物活性的脂质, 起到细胞内和细胞外调节剂的作用。其中磷脂酶 A₂ 的激活诱使血小板活化因子(PAF)的生成, 动员膜脂质库中的花生四烯酸通过两大途径降解为类花生酸类物质。PAF 是一个特别强烈的炎症调节剂, 通过激活 PAF 受体发挥其生物学效应, 从而激活白细胞, 刺激血小板凝集, 诱导细胞因子的释放和细胞黏附分子的表达。研究证明在缺血保存期和再灌注后给予 PAF 拮抗剂可以减轻 IRI, 提高肺功能¹⁹。花生四烯酸代谢产物, 如白细胞三烯和血栓素, 在狗的肺脏热缺血模型缺血再灌注中有所增加。血栓素有可能促成了 IRI, 加重肺水肿。另外释放大量白三烯、组胺的肥大细胞在肺缺血再灌注后数量增加。给予肥大细胞膜稳定剂证明可以在再灌注后改善肺功能, 间接证明了白三烯的重要性^[20]。

4.3 补体 肺 IRI 的研究显示, 再灌注后补体系统的活化可以通过直接、间接的机制导致细胞损伤。补体激活后的产物引起平滑肌收缩。血管通透性增加, 诱导吞噬细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞脱颗粒。激活的补体片段 C_{5a} 也可以通过其化学趋化特性, 诱导吞噬细胞释放颗粒, 中性粒细胞和单核巨噬细胞产生毒性氧化代谢产物, 加重炎症反应。补体 C₃ 和 C₅ 的片段对于激活补体级联反应和形成攻膜复合体也很重要。在猪单侧肺移植模型中, 发现在再灌注前对受体给予可溶的补体受体 1, 通过抑制 C₃ 和 C₅ 转化酶抑制补体激活, 可以降低肺水肿, 减少中性粒细胞的聚集, 改善移植肺的氧合作用^[21]。

2. ET-3, 其中 ET-1 由内皮细胞, 平滑肌细胞释放, 主要在肺内表达。除了作为强烈的血管收缩剂外, ET-1 可以刺激单核细胞/巨噬细胞分泌细胞因子, 促使肺部中性粒细胞的停滞。临床和实验研究已经表明, ET-1 可以在肺移植再灌注之前以及刚开始的几个小时内在肺组织中聚集^[22]。高水平的 ET-1 可以导致血管内皮生长因子表达和血管渗透性的增加^[23]。在再灌注前及过程中给予内皮素受体拮抗剂时, 肺功能得到改善, 也说明 ET-1 在 IRI 中的作用。给予内皮素受体拮抗剂, 与再灌注后诱导性的一氧化氮合酶的表达下降、凋亡细胞的比例较低相关^[24]。

5 基质金属蛋白酶的活化

基质金属蛋白酶(MMP)是一组具有高度同源性的内肽酶家族, 并对锌离子有依赖性, 它能降解基膜的细胞外基质成分。MMP 的表达和活性受酶原合成、酶原活化、抑制剂的调节, 它的活性可被组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)所抑制。MMP 涉及到基底膜破坏和再灌注损伤已有报道, 在肺的实验性 IRI 的动物模型中, 也观察到了 MMP2 和 MMP9 的表达增强, MMP 的激活可能增加了肺组织细胞外基质降解, 从而参与了微血管通透性的增强和炎症细胞的外渗^[25]。在肺移植 IRI 中, 在原位肺移植大鼠使用非选择性 MMP 抑制剂并加到保存液中, 在缺血再灌注后, 明显降低肺泡毛细血管通透性, 中性粒细胞的移行和改善气体交换^[26]。有关 MMP 在肺移植中激活的机制及其和 TIMP 的关系尚需进一步研究。

6 IRI 的保护性物质

6.1 一氧化氮(NO) NO 是一种气体分子信使, 具有许多生理功能, 包括强烈的血管调节和免疫调控特性。NO 是由一类酶家族即一氧化氮合酶产生的, 诱导产生的一氧化氮合酶在许多细胞中被发现, 如巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞。NO 能降低血管紧张度, 阻止中性粒细胞和血小板黏附, 在人体和动物实验中发现内源性 NO 在缺血再灌注后减少^[27]。提示内源性 NO 可以被氧自由基在再灌注后迅速破坏, 和(或)缺血再灌注可以导致肺内皮细胞一氧化氮合酶的抑制剂的释放^[28]。吸入 NO 在临床上用于治疗 IRI 非常有用, 因为它可以改善通气/血流不匹配, 降低肺动脉压, 但不影响全身血压^[29]。然而, 吸入 NO 在临床肺移植中防治 IRI 的作用仍有争议。

胆绿素、CO 和 Fe^{2+} 。铁代谢为铁蛋白,胆绿素代谢为胆红素。现已发现 HO 有三种同工酶,诱导型血红素加氧酶 1(HO-1),又被称为热激蛋白 32,另两个为组成型的同工酶 HO-2 和 HO-3。HO-1 活性对体内体外各种因素导致的氧化应激提供有力的细胞保护效果^[30]。再灌注时,HO-1 的表达被快速上调,它的表达已被作为对抗缺血再灌注细胞保护的标志。用钴原卟啉(HO-1 的诱导剂)诱导或腺病毒诱导的 HO 基因转染疗法引起 HO-1 过表达,已观察到对 IRI 模型的保护作用^[31]。胆红素是一种抗氧化成分,已经证明当 HO-1 被抑制时,胆红素具有保护离体灌注大鼠心脏的作用^[32],近来已证明 CO 通过抑制抗纤溶途径,保护缺血再灌注所致的肺损伤^[11]。总体而言,局部 HO 过度表达后,在移植组织中见到的细胞保护作用可能包括几个因素:抗氧化功能,维持微循环,抗凋亡功能,抗炎症功能。此外,热休克蛋白作为分子伴侣具有直接或间接抗凋亡作用。增强的内源性 HO-1,热休克蛋白的过度表达,HO 的下游产物,都具有抗 IRI 的作用。在肺 IRI 中操纵这种保护性途径的机制亦需进一步研究^[30]。

综上所述,肺移植 IRI 中表现多基因改变所导致的疾病,在临床上,从供体肺选择,供体死亡,冷缺血保存,都对再灌注后发生的 IRI 的程度产生影响。发现有哪些基因参与了肺移植后 IRI 及这些基因改变方式的最好策略是使用基因芯片进行筛选。肺移植 IRI 的多基因致病也提示我们单纯对致病因素的某一个环节进行干扰可能会收效欠明显。基因治疗在肺移植中是可能的,因免疫抑制治疗允许反复使用,目前用病毒载体所进行有效的转染,对肺移植 IRI 进行基因治疗的策略靶标应选择具有调控其它致病基因功能的关键基因。

参 考 文 献

- 1 Fiser SM, Tribble CG, Long SM, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73 (4): 1041-1047; discussion 1047-1048.
- 2 de Perrot M, Keshavjee S. Lung transplantation. *Lung preservation*. *Chest Surg Clin North Am*, 2003, 13(3): 443-462.
- 3 Fiser SM, Tribble CG, Long SM, et al. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(6): 1069-1075.
- 4 de Perrot M, Sekine Y, Fischer S, et al. Interleukin-8 release

- 215.
- 5 de Perrot M, Young K, Imai Y, et al. Recipient T cells mediate reperfusion injury after lung transplantation in the rat. *J Immunol*, 2003, 171(10): 4995-5002.
- 6 Inoue K, Suzuki S, Kubo H, et al. Effects of rewarming on nuclear factor-kappaB and interleukin 8 expression in cold-preserved alveolar epithelial cells. *Transplantation*, 2003, 76(2): 409-415.
- 7 Ross SD, Kron IL, Gangemi JJ, et al. Attenuation of lung reperfusion injury after transplantation using an inhibitor of nuclear factor-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(3): L528-536.
- 8 Ishii M, Suzuki Y, Takeshita K, et al. Inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase activity improves ischemia/reperfusion injury in rat lungs. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2569-2577.
- 9 Debonera F, Krasinkas AM, Gelman AE, et al. Dexamethasone inhibits early regenerative response of rat liver after cold preservation and transplantation. *Hepatology*, 2003, 38 (6): 1563-1572.
- 10 Colombat M, Castier Y, Leseche G, et al. Early expression of adhesion molecules after lung transplantation: evidence for a role of aggregated P-selectin-positive platelets in human primary graft failure. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(9): 1087-1092.
- 11 Fujita T, Toda K, Karimova A, et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. *Nat Med*, 2001, 7(5): 598-604.
- 12 Okada K, Fujita T, Minamoto K, et al. Potentiation of endogenous fibrinolysis and rescue from lung ischemia/reperfusion injury in interleukin (IL)-10-reconstituted IL-10 null mice. *J Biol Chem*, 2000, 275(28): 21468-21476.
- 13 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report; 2000. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(10): 909-931.
- 14 Farivar AS, Krishnadasan B, Naidu BV, et al. Endogenous interleukin-4 and interleukin-10 regulate experimental lung ischemia reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1): 253-259.
- 15 de Perrot M, Fischer S, Liu M, et al. Impact of human interleukin-10 on vector-induced inflammation and early graft function in rat lung transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(5): 616-625.
- 16 Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(1): 259-265.
- 17 Farivar AS, Krishnadasan B, Naidu BV, et al. Alpha chemokines regulate direct lung ischemia-reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(5): 585-591.
- 18 Krishnadasan B, Farivar AS, Naidu BV, et al. Beta-chemokine function in experimental lung ischemia-reperfusion injury. *Ann*

- treatment with endothelin- and PAF-antagonists reduces posttransplant lung ischemia/reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(9): 862-868.
- 20 Vural KM, Liao H, Oz MC, et al. Effects of mast cell membrane stabilizing agents in a rat lung ischemia-reperfusion model. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(1): 228-232.
- 21 Pierre AF, Xavier AM, Liu M, et al. Effect of complement inhibition with soluble complement receptor 1 on pig allotransplant lung function. *Transplantation*, 1998, 66(6): 723-732.
- 22 Taghavi S, Abraham D, Riml P, et al. Co-expression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor mediates increased vascular permeability in lung grafts before reperfusion. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(5): 600-603.
- 23 Abraham D, Taghavi S, Riml P, et al. VEGF-A and -C but not -B mediate increased vascular permeability in preserved lung grafts. *Transplantation*, 2002, 73(11): 1703-1706.
- 24 Shaw MJ, Shennib H, Bousette N, et al. Effect of endothelin receptor antagonist on lung allograft apoptosis and NOSII expression. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(2): 386-390.
- 25 Soccal PM, Gasche Y, Pache JC, et al. Metalloproteinases correlate with alveolar-capillary permeability alteration in lung ischemiareperfusion injury. *Transplantation*, 2000, 70(7): 998-1005.
- 26 Soccal PM, Gasche Y, Miniati DN, et al. Matrix metalloproteinase inhibition decreases ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2004, 4(1): 41-50.
- 27 Le Cras TD, McMurtry IF. Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280(4): L575-L582.
- 28 Yachie A, Niida Y, Wada T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest*, 1999, 103(1): 129-135.
- 29 Hermle G, Schutte H, Walrmath D, et al. Ventilation-perfusion mismatch after lung ischemia-reperfusion; protective effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4): 1179-1187.
- 30 Tsuchihashi S, Fondevila Constantino, Kupiec-Weglinski, et al. Heme oxygenase-1 and heat shock proteins in ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant*, 2004, 9(2): 145-152.
- 31 Amersi F, Buelow R, Kato H, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*, 1999, 104(11): 1631-1639.
- 32 Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(2): H643-651.

(收稿日期: 2005-04-04)

(上接第 124 页)

- 19 Swisher SG, Roth JA, Komaki R, et al. Induction of p53-regulated genes and tumor regression in lung cancer patients after intratumoral delivery of adenoviral p53 (INGN201) and radiation therapy. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 93-101.
- 20 Schuler M, Herrmann R, De Greve JLP, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer; results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*, 2001, 19(6): 1750-1758.
- 21 Tango Y, Fujiwara T, Itoshima T, et al. Adenovirus-mediated p14ARF gene transfer cooperates with Ad5CMV-p53 to induce apoptosis in human cancer cells. *Hum Gene Ther*, 2002, 13(11): 1373-1382.
- 22 Modica-Napolitano JS, Brunelli BT, Koya K, et al. Selective damage to carcinoma mitochondria by the rhodacyanine MKT-077. *Cancer Res*, 1996, 56(3): 544-550.
- 23 Ianniello GP, De Cataldis G, Comella P, et al. Cisplatin, epirubicin and vindesine with or without lonidamine in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma: a multicenter randomized trial. *Cancer*, 1996, 78(1): 63-69.
- 24 Chou RH, Huang H. Restoration of p53 tumor suppressor pathway in human cervical carcinoma cells by sodium arsenite. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(1): 298-306.
- 25 Costantini P, Jacotot E, Decaudin D, et al. Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(13): 1042-1053.
- 26 Ferreira CG, Epping M, Kruyt FA, et al. Apoptosis: target of cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2024-2034.
- 27 Swannie HC, Kaye SB. Protein kinase C inhibitors. *Curr Oncol Rep*, 2002, 4(1): 37-46.
- 28 Kim DM, Koo SY, Jeon K, et al. Rapid induction of apoptosis by combination of flavopiridol and tumor necrosis factor (TNF)-alpha or TNF-related apoptosis-induced ligand in human cancer cell lines. *Cancer Res*, 2003, 63(3): 621-626.

(收稿日期: 2004-10-20)