

呼吸系统疾病多学科研究专题

离体灌注模型氢气预处理对心脏死亡器官捐献
移植供体肺组织的保护作用

晁 栋, 齐 琦, 胡 磊, 张 斌, 王占鹏, 田华山, 李庆新

(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 心胸外科, 甘肃 兰州, 730050)

摘要: 目的 探讨离体灌注模型氢气预处理对心脏死亡器官捐献(DCD)移植供体肺组织的保护作用。方法 选用新西兰大耳白兔 18 只,构建离体肺灌注(EVLP)模型,采用空气或含 2% 氢气的空气进行通气,并对动脉和气道压力连续监测;每小时取灌注液以检查氧合情况。EVLP 模型建立后,将肺移植体正位移植到同龄大耳白兔体内,并检查肺功能。结果 EVLP 灌注 4 h 时,2 组氧合指数 $[p_a(O_2)/FiO_2]$ 、肺血管阻力(PVR)和动态肺顺应性比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EVLP 期间,氢气组肺移植体白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的 mRNA 表达水平高于假手术组,但低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组 EVLP 灌注 4 h 时葡萄糖消耗量较 1、2、3 h 时降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);EVLP 灌注 4 h 时,对照组乳酸水平较 1、2、3 h 时升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);氢气组 1、2、3、4 h 时乳酸水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EVLP 4 h 后,对照组、氢气组肺组织中中线粒体复合物 I 酶活性较假手术组降低,线粒体复合物 II、IV 活性、ATP 水平较对照组、假手术组均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EVLP 期间,氢气组血红素氧合酶(HO)-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC)-1 和核呼吸因子-1(NRF-1)的 mRNA 表达水平均高于对照组、假手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 EVLP 肺移植表现出显著的促炎变化和代谢谱受损。氢气预处理肺移植体可明显减轻促炎反应,促进肺移植整个过程中肺内线粒体的生物合成,并对移植肺功能起到较好的保护作用。

关键词: 离体肺灌注; 氢气; 肺移植; 炎症反应; 代谢水平

中图分类号: R 541; R 617 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)23-013-05 DOI: 10.7619/jcmp.20212855

Protective effects of hydrogen preconditioning
in an *ex vivo* perfusion model on lung tissue
from organ donation donors after cardiac deathCHAO Dong, QI Qi, HU Gawei, ZHANG Bin, WANG Zhanpeng,
TIAN Huashan, LI Qingxin

(Department of Cardiothoracic Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of
the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730050)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of hydrogen preconditioning in an *ex vivo* perfusion model on lung tissue from organ donation donors after cardiac death (DCD). **Methods** Eighteen New Zealand white rabbits were selected to construct *ex vivo* lung perfusion (EVLP) model. Air or air containing 2% hydrogen was used for ventilation, and arterial and airway pressure was monitored continuously. The infusion was sampled hourly to check for oxygenation. After EVLP, lung grafts were transplanted into large-eared rabbits of the same age in positive position, and lung function was examined. **Results** There were statistically significant differences in oxygenation index $[p_a(O_2)/FiO_2]$, pulmonary vascular resistance (PVR) and dynamic lung compliance between the two groups at 4 h after EVLP perfusion ($P < 0.05$). During EVLP, the mRNA expression levels of interleukin (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in lung grafts in the hydrogen group were higher than those in the sham surgery group, but were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with 1, 2 and 3 h after EVLP perfusion,

glucose consumption in both groups was decreased at 4 h ($P < 0.05$). The level of lactic acid in the control group at 4 h after EVLP was higher than that at 1, 2 and 3 h ($P < 0.05$). The lactic acid levels at 1, 2, 3 and 4 h in the hydrogen group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After EVLP for 4 h, the mitochondrial complex I enzyme activity in the lung tissues of the control group and the hydrogen group was lower than that of the sham operation group, while the mitochondrial complex II and IV activities and ATP levels in the hydrogen group were higher than those in the control group and the sham operation group ($P < 0.05$). During EVLP, the mRNA expression levels of heme oxygenase (HO) -1, peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 (PGC-1) and nuclear respiratory factor-1 (NRF-1) in the hydrogen group were higher than those in control group and the sham operation group ($P < 0.05$). **Conclusion** EVLP lung transplantation shows significant pro-inflammatory changes and impaired metabolic profile. Hydrogen pretreated lung graft can significantly reduce the proinflammatory reactions, promote the biogenesis of mitochondria in the lung during the whole process of lung transplantation, and play a better role in protecting the function of the transplanted lung.

Key words: *ex vivo* lung perfusion; hydrogen gas; lung transplantation; inflammatory reaction; metabolism

离体肺灌注(EVLP)已被证明是对可能存在排斥反应的移植供体肺进行再评估的重要工具,具有很高的应用价值,彻底改变了肺移植面临的难题^[1]。EVLP可作为评估多种治疗干预修复受损供体肺效果的重要技术^[2]。虽然EVLP的价值已经在全世界得到了广泛的关注,但EVLP相关的副作用却很少被提及,如EVLP可导致体外循环与凝血功能障碍,并和炎症反应有关,均可导致移植器官损伤^[3]。EVLP肺移植中支气管动脉循环中断,目前研究^[4]表明,支气管动脉循环丧失可能是造成气道缺氧从而诱发支气管闭塞综合征的重要因素。尽管使用EVLP进行器官修复有利于肺组织脱水、剩余供体血液的去除、肺不张的恢复,但在EVLP上进行肺移植也可能引起一些与手术相关的副作用^[5]。大量实验和临床研究^[6-7]表明,氢气可用于治疗急性肺损伤等多种疾病。氢气表现出强大的抗炎和抗凋亡特性,并可能作为一种气体信号分子起到重要作用。本研究探讨离体灌注模型氢气预处理对心脏死亡器官捐献(DCD)移植供体肺组织的保护作用,旨在为肺移植过程中减轻炎症反应、改善代谢水平和保留良好肺功能提供新的策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选用新西兰大耳白兔(CBWR/B)18只,2~4月龄,体质量2.0~3.0 kg,单笼饲养,每个兔笼

均配有饮水和饮食设施,室温为20~24℃,相对湿度为55%~70%,标准颗粒饲料喂养。雌雄随机选用,于实验前适应实验室环境1周。所有操作均按照机构动物护理指南进行,严格遵守伦理委员会人道关怀和实验动物理事会指南。

1.2 EVLP模型

麻醉受体动物,气管插管。左或右侧股动脉、静脉套管针穿刺置管,分离左侧颈内动脉、右侧颈静脉,并分别置管,丝线固定。以新鲜肝素化动物血液预充管道,转机充分排气,保存后的心肺组织取出并悬置于恒温灌注箱内。冷缺血时插气管,在EVLP系统上应用心肺阻滞4 h。EVLP期间,采用空气(对照组, $n = 6$)或在37℃下补充含2%氢气的空气进行肺通气(氢气组, $n = 6$),并灌注Steen溶液(XVIVO Perfusion AB, Göteborg, 瑞典)。以目标流量10%的平缓速度开始灌注,并逐渐增加至整个目标流量(以20%的心输出量计算)1 h。连续监测肺动脉压、气道峰值压、气道流量,分析肺动态顺应性和肺血管阻力(PVR)。假手术动物(假手术组, $n = 6$)接受麻醉、气管切开术和100%氧气的机械通气,并立即取出肺组织进行检测分析。

1.3 肺功能及生理参数检测

研究氢气预处理对移植肺的影响。EVLP 4 h后,夹住初肺,通过呼吸机吸入100%氧气5 min,然后从移植肺静脉采血,进行血气分析。比较EVLP灌注空气通气和EVLP灌注氢气通气的移

植体移植后功能指标,包括氧合指数 $[p_a(O_2)/FiO_2]$ 、PVR 和动态肺顺应性。EVLP 期间,每小时采集灌注液,使用乳酸测定试剂盒 II (BioVision, Mountain View, CA) 测量灌注液乳酸水平。

1.4 实时逆转录-聚合酶链反应

EVLP 4 h 后,通过 SYBR Green 2 步法实时逆转录-聚合酶链反应评估移植肺组织中白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、血红素氧合酶(HO)-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC)-1 和核呼吸因子-1 (NRF-1) 和甘油醛 3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的 mRNA 水平^[9]。同样,测定再灌注 2 h 后,移植肺组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 GAPDH mRNA 水平。

1.5 线粒体酶活性及 ATP 含量测定

EVLP 4 h 后,使用线粒体分离试剂盒 (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL) 从肺组织中分离线粒体。切碎肺组织,然后加入冷的线粒体分离缓冲液匀浆。线粒体收集后,采用双喹啉酸法 (Pierce Chemical Co., Rockford, IL) 测定蛋白浓

度。提取线粒体蛋白,采用微孔板测定线粒体复合物 I、II 和 IV (Abcam, Cambridge, MA) 的酶活性。使用 ENLITEN ATP 检测系统生物发光试剂盒 (Promega, Madison, WI) 测定 EVLP 4 h 后肺组织中的腺苷三磷酸(ATP) 含量。

1.6 统计学分析

本研究结果采用均值 \pm 标准差表示。所有数据均使用 SPSS Version 22 统计软件 (SPSS Inc., Chicago, IL) 进行分析。当方差分析表明整体效应显著时,使用 Bonferroni 事后检验评估个体均值之间的差异,以进行多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EVLP 肺移植对肺功能及生理参数的影响

EVLP 常温放置肺移植体,氢气组 $p_a(O_2)/FiO_2$ 、PVR 和动态肺顺应性在 EVLP 的 4 h 内基本保持稳定, EVLP 灌注 4 h 时,2 组 $p_a(O_2)/FiO_2$ 、PVR 和动态肺顺应性比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组离体肺灌注后肺功能及生理参数变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	$[p_a(O_2)/FiO_2]/\text{mmHg}$	PVR/ $[\text{mmHg}/(\text{mL} \cdot \text{min})]$	动态肺顺应性/ $(\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O})$
对照组	1 h	396.13 \pm 9.02	0.21 \pm 0.05	0.60 \pm 0.05
	2 h	391.22 \pm 7.10	0.22 \pm 0.04	0.58 \pm 0.07
	3 h	389.24 \pm 8.07	0.23 \pm 0.05	0.57 \pm 0.06
	4 h	305.30 \pm 11.34	0.43 \pm 0.11	0.38 \pm 0.04
氢气组	1 h	398.50 \pm 7.06	0.20 \pm 0.04	0.59 \pm 0.04
	2 h	396.64 \pm 5.51	0.21 \pm 0.05	0.60 \pm 0.06
	3 h	393.37 \pm 9.07	0.22 \pm 0.04	0.58 \pm 0.05
	4 h	389.15 \pm 8.26	0.23 \pm 0.08*	0.59 \pm 0.06*

$p_a(O_2)/FiO_2$: 氧合指数; PVR: 肺血管阻力。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 EVLP 期间氢气预处理对肺移植炎症因子的 mRNA 表达水平的影响

EVLP 期间,氢气组肺移植体 IL-6、IL-1 β 、

TNF- α 和 HIF-1 α 的 mRNA 表达水平高于假手术组,但低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 EVLP 期间氢气预处理对肺移植炎症因子的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 mRNA	IL-1 β mRNA	TNF- α mRNA	HIF-1 α mRNA
对照组 ($n=6$)	400.92 \pm 32.10*	385.60 \pm 39.75*	587.47 \pm 67.12*	161.96 \pm 12.43*
氢气组 ($n=6$)	100.51 \pm 12.33	116.40 \pm 12.51	109.20 \pm 13.43	43.25 \pm 4.38
假手术组 ($n=6$)	3.51 \pm 0.30*	10.36 \pm 1.64*	11.53 \pm 1.33*	25.41 \pm 2.10*

IL-6: 白细胞介素-6; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α 。与氢气组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 EVLP 期间氢气预处理对肺移植代谢水平的影响

2 组 EVLP 灌注 4 h 时葡萄糖消耗量较 1、2、3 h 时降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 氢气

组 1、2、3、4 h 时葡萄糖消耗量均低于对照组,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); EVLP 灌注 4 h 时,对照组乳酸水平较 1、2、3 h 时升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 氢气组组 1、2、3、4 h 时乳酸

水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); 氢气组 1、2、3、4 h 时乳酸水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 EVLP 期间氢气预处理对肺移植代谢水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	葡萄糖/(mg/dL)	乳酸/(mmol/L)
对照组($n=6$)	1 h	160.25 ± 6.17*	0.40 ± 0.12*
	2 h	145.16 ± 5.45*	0.43 ± 0.11*
	3 h	137.70 ± 6.62*	0.50 ± 0.09*
	4 h	125.24 ± 10.15	0.58 ± 0.13
氢气组($n=6$)	1 h	159.67 ± 7.33*	0.19 ± 0.02#
	2 h	143.35 ± 6.24*	0.21 ± 0.03#
	3 h	135.12 ± 9.19*	0.18 ± 0.02#
	4 h	123.04 ± 12.56	0.20 ± 0.03#

与 4 h 时点比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 EVLP 期间氢气预处理对肺移植线粒体酶活性及 ATP 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	线粒体复合物 I / %	线粒体复合物 II / %	线粒体复合物 IV / %	ATP / (mmol/L)
对照组($n=6$)	42.40 ± 5.50#	45.60 ± 6.20*	102.40 ± 16.60*	5.00 ± 0.60*
氢气组($n=6$)	85.60 ± 12.30#	118.40 ± 12.60	120.20 ± 15.20	16.80 ± 5.80
假手术组($n=6$)	100.00 ± 9.40	100.00 ± 13.20*	100.00 ± 12.80*	10.20 ± 1.50*

ATP: 腺苷三磷酸。与氢气组比较, * $P < 0.05$; 与假手术组比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 EVLP 期间氢气预处理对肺移植 HO-1、PGC-1 α 和 NRF-1 的 mRNA 表达水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	HO-1 mRNA	PGC-1 α mRNA	NRF-1 mRNA
对照组	90.20 ± 10.80*	43.60 ± 5.40*	124.50 ± 13.70*
氢气组	120.60 ± 13.50	128.40 ± 13.20	200.80 ± 16.60
假手术组	20.60 ± 3.50*	39.80 ± 5.80*	156.20 ± 15.30*

PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α ;

HO-1: 血红素氧合酶-1; NRF-1: 核呼吸因子-1。

与氢气组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究^[8-9]表明, EVLP 技术可改善肺移植预后,但 EVLP 可激活肺移植物的炎症反应,影响代谢水平^[10],对肺移植植物可能会产生影响,从而对移植器官造成重大损伤。研究^[11]报道,IL-10 的腺病毒载体应用于 EVLP 能够改善炎症反应,具有较好的移植效果。然而,载体所引起的相关炎症反应仍然存在,特别是在移植后免疫缺陷肺的患者中表现得尤为突出。氢气作为一种医疗气体,可以通过呼吸机循环吸入,副作用小,不仅应用于肺相关疾病,也在肾、肝、脑和心脏等疾病中应用广泛^[12]。因此,在 EVLP 中进行氢气预处理肺移植具有重要价值。本研究探讨 EVLP 对肺移植物的不良影响,提出在 EVLP 过程中采用氢气预处理肺移植植物尚存在的问题,同时证明氢气预处理有利于保护肺移植组织。

本研究将浓度为 2% 的氢气应用于白兔肺移

2.4 EVLP 期间氢气预处理对肺移植线粒体酶活性及 ATP 含量的影响

EVLP 4 h 后,对照组、氢气组肺组织中线粒体复合物 I 酶活性较假手术组降低,氢气组线粒体复合物 II、IV 活性和 ATP 水平较对照组、假手术组均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 EVLP 期间氢气预处理对肺移植 HO-1、PGC-1 α 和 NRF-1 的 mRNA 表达水平的影响

EVLP 期间,氢气组 HO-1、PGC-1 α 和 NRF-1 的 mRNA 表达水平均高于对照组、假手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

植中,较 4% 浓度的氢气安全性更高。研究^[13]结果显示,吸入氢气可以降低 EVLP 中肺移植物的炎症反应,并且这种作用在移植后也持续存在。HO-1 是一种众所周知的抗氧化关键酶,氢气增高了肺移植植物中 HO-1 的表达^[14]。氢诱导的细胞保护和抗炎作用可能是暴露于氢气中的 EVLP 肺移植植物移植后功能改善的潜在机制,原因为动物和人类肾、肝、心和肺移植模型中,缺血再灌注损伤可导致释放 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等物质,同时还会释放 IL-8、IL-11 和干扰素- γ 等促炎细胞因子和趋化因子^[15]。更重要的是,肺移植中移植植物组织或血液中这些促炎因子水平的升高似乎与严重的原发性移植植物功能障碍等有关^[16]。EVLP 患者的肺组织中发现促炎因子水平升高。研究^[17]表明,IL-10 基因转染可抑制促炎细胞因子分泌,成功阻断 EVLP 上肺移植植物的炎症过程,促进肺泡-血液屏障恢复,更好地保留了移植植物的功能。HAAM S 等^[18]研究同样表明, EVLP 过程中吸入氢气可保护肺组织,但研究主要探讨氢气通过减轻炎症和细胞凋亡改善肺功能。本研究发现, EVLP 肺移植表现出显著的促炎变化和代谢谱受损,氢气预处理可明显减轻促炎反应,促进肺内线粒体的生物发生,进而对肺功能起到较好的保护作用,为进一步了解氢气处理保护肺功能的具体机制提供了另外的证据。氢气吸入后能够激活 PGC-1 α 、NRF-1 和 HO-1 等关键酶的表达,促进线粒体的合成,有

助于 EVLP 中在肺移植中建立一个高能系统, 加速 ATP 的产生。氢气吸入最终导致肺移植组织中 HIF-1 α 表达降低, 从代谢的角度说明肺移植质量提高, 因为 HIF-1 α 是 O₂ 稳态的主要调节因子和组织缺氧的重要标记。线粒体功能控制部分由 HO-1 系统通过氧化还原调控的 NF- κ B 相关因子-2 (Nrf2) 转录因子调控。氢气可以通过诱导 Nrf2 介导的 HO-1 系统改善高氧肺损伤, Nrf2 介导的 HO-1 系统为氢诱导的线粒体生物合成提供了解释。

综上所述, EVLP 肺移植表现出显著的促炎反应, 并降低了细胞代谢活性, 使用吸入氢气预处理肺移植, 可通过抑制促炎反应和增强线粒体生物发生, 降低 EVLP 相关的不良反应, 对移植肺功能的保护起到重要的作用。

参考文献

- [1] TANE S, NODA K, SHIGEMURA N. *ex vivo* lung perfusion: a key tool for translational science in the lungs[J]. Chest, 2017, 151(6): 1220-1228.
- [2] ALI A, PETTEUZZO T, RAMADAN K, *et al.* Surfactant therapy in lung transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. Transplantation Reviews, 2021, 35(4): 100637-100637.
- [3] 陈英伦, 卫栋, 王梓涛, 等. IL-10 改善心脏死亡大鼠离体肺灌注后供肺功能的实验研究[J]. 器官移植, 2021, 12(04): 421-427.
- [4] LIU W C, ZHAN Y P, WANG X H, *et al.* Comprehensive preoperative regime of selective gut decontamination in combination with probiotics, and smectite for reducing endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: A pilot randomized, controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(46): e12685.
- [5] GALASSO M, FELD J J, WATANABE Y, *et al.* Inactivating hepatitis C virus in donor lungs using light therapies during normothermic *ex vivo* lung perfusion[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 481.
- [6] SAGE A T, RICHARD G M, ZHONG K, *et al.* Prediction of donor related lung injury in clinical lung transplantation using a validated *ex vivo* lung perfusion inflammation score [J]. J Heart Lung Transpl, 2021, 40(7): 687-695.
- [7] 唐宏涛, 李德涵, 王俊杰, 等. 大鼠左肺原位肺移植改良模型的学习曲线及步骤解析[J]. 器官移植, 2021, 12(5): 556-562.
- [8] 闫学美, 郎堡, 袁方, 等. 肺缺血/再灌注损伤及肺保护策略的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(3): 306-311.
- [9] NODA K, TANE S, HAAM S J, *et al.* Optimal *ex vivo* lung perfusion techniques with oxygenated perfusate[J]. J Heart Lung Transpl, 2017, 36(4): 466-474.
- [10] SHAVER C M, WARE L B. Primary graft dysfunction: pathophysiology to guide new preventive therapies[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(2): 119-128.
- [11] KOBAYASHI E, SANO M. Organ preservation solution containing dissolved hydrogen gas from a hydrogen-absorbing alloy canister improves function of transplanted ischemic kidneys in miniature pigs[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0222863.
- [12] KIANG J G, SMITH J T, ANDERSON M N, *et al.* Hemorrhage enhances cytokine, complement component 3, and caspase-3, and regulates microRNAs associated with intestinal damage after whole-body gamma-irradiation in combined injury [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184393.
- [13] TAKAHAGI A, MIYAMOTO E, JOE B, *et al.* Development of a Regulatory T Cell-Permissive Immunosuppression Protocol in a Rat Model of *ex vivo* Lung Perfusion Followed by Lung Transplantation[J]. J Heartlung Transpl, 2021, 40(4S): S52-S53.
- [14] AADIL A, YUI W, MARCOS G, *et al.* An extracellular oxygen carrier during prolonged pulmonary preservation improves post-transplant lung function[J]. J Heartlung Transpl, 2020, 39(6): 595-603.
- [15] DERAMAUDT T B, ALI M, VINIT S, *et al.* Sulforaphane reduces intracellular survival of Staphylococcus aureus in macrophages through inhibition of JNK and p38 MAPK-induced inflammation[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(6): 1927-1941.
- [16] CREMERS N A, WEVER K E, WONG R J, *et al.* Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Heme Oxygenase-1 Expression and Cutaneous Wound Repair[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 438.
- [17] MENG Q T, CAO C, WU Y, *et al.* Ischemic post-conditioning attenuates acute lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in mice: role of Nrf2[J]. Lab Invest, 2016, 96(10): 1087-1094.
- [18] HAAM S, LEE J G, PAIK H C, *et al.* Hydrogen gas inhalation during *ex vivo* lung perfusion of donor lungs recovered after cardiac death[J]. J Heart Lung Transpl, 2018, 37(10): 1271-1278.

(本文编辑: 周冬梅)