DOI:10.16016/j.2097-0927.202211207

右美托咪定与氙气改良的 UW 液对猪心脏死亡供肺的保护作用

李翼容[1],刘祥凤[1],陈 倩[1],秦志刚[3],黎洁钰[1],薛正威[1],李 鹏[2],顾健腾[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学):第一附属医院麻醉科[1],药学与检验医学系生药学与中药学教研室[2];400020 重庆,陆军第 958 医院麻醉科[3]

[**摘要**] **目的** 探讨右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)与氙气(Xenon,Xe)添加改良的威斯康星大学保存液(university of Wisconsin solution,UW 液)对猪心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death,DCD)供肺的保护作用。**方法** 4~6 月龄雄性小香猪 4 只,体质量为 13~17 kg,采用静推顺式阿曲库铵及停止供氧建立猪心脏停跳模型,待热缺血(warm ischemia,WI)1 h 后取肺并将其切成薄片。其中部分切片被命名为 WI 组,剩余切片则置于 N_2/DEX/Xe 添加的 4 种 UW 液中 4 ℃冷缺血(cold ischemia, CI)24 h,并分别命名为 WI+CI+N_2 组、WI+CI+DEX 组、WI+CI+DEX+30%Xe 组、WI+CI+DEX+50%Xe 组。5 组肺组织切片行 HE 染色及组织损伤评分;TUNEL 法检测细胞凋亡;Western blot 检测 cleaved Caspase-3、谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)表达;免疫组化检测 GPX4、高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein 1, HMGB1)表达。**结果** 与 WI 组比较:HE 染色显示各组肺泡结构均无明显破坏,肺水肿及炎症细胞浸润不明显,肺损伤评分无显著变化;WI+CI+N_2 组 TUNEL 阳性细胞数、cleaved Caspase-3 蛋白表达显著增加($P<0.05$);各组肺组织 GPX4 蛋白表达无显著变化;WI+CI+N_2 组 HMGB1 蛋白表达量显著增多($P<0.05$)。与 WI+CI+N_2 组比较:WI+CI+DEX 组、WI+CI+DEX+30%Xe 组和 WI+CI+DEX+50%Xe 组的 TUNEL 阳性细胞数显著减少($P<0.001$,$P<0.05$,$P<0.05$);WI+CI+DEX+30%Xe 组 HMGB1 蛋白表达显著降低($P<0.01$)。**结论** DEX 单独或联合 Xe 添加改良的 UW 液可通过抑制细胞凋亡、下调 HMGB1 表达及细胞质内弥散对猪 DCD 供肺发挥更好的细胞保护效果。

[**关键词**] 心脏死亡器官捐献;右美托咪定;氙气

[**中图法分类号**] R322.35; R617; R971.2 [**文献标志码**] A

Protective effects of modified UW solution with dexmedetomidine and xenon on swine lung for donation after cardiac death

LI Yirong[1], LIU Xiangfeng[1], CHEN Qian[1], QIN Zhigang[3], LI Jieyu[1], XUE Zhengwei[1], LI Peng[2], GU Jianteng[1]

[1]Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital; [2]Department of Pharmacognosy and Traditional Chinese Medicine, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [3]Department of Anesthesiology, NO. 958 Hospital of PLA Army, Chongqing, 400020, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the protective effects of dexmedetomidine (DEX) and xenon (Xe) modified university of Wisconsin solution (UW solution) in a pig model of lung donation after cardiac death (DCD). **Methods** Four healthy male mini-musk pigs aged 4-6 months, weighing 13-17 kg, were subjected to cardiac arrest by cis-atracurium infusion and cessation of oxygen supply. After 1 h of warm

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81801900);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2018jcyjAX0007);陆军军医大学人才基金(XZ-2019-505-028)

[**通信作者**] 顾健腾,E-mail:gjt1976@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ischemia (WI), the lungs were harvested and cut into thin slices. Some of the slices served as WI group, while the other slices were preserved in N_2/DEX/Xe added 4 types of UW solutions at 4 ℃ for 24 h of cold ischemia (CI). These slices were divided into WI+CI+N_2 group, WI+CI+DEX group, WI+CI +DEX +30% Xe group, and WI+CI+DEX+50% Xe group. The above 5 group of tissue slices were stained with HE for pathological score. Apoptosis of pulmonary cells were detected by TUNEL. Western blotting was used to detect the expression of cleaved Caspase-3 and glutathione peroxidase 4 (GPX4). The expression of GPX4 and high mobility group protein 1 (HMGB1) were assessed by immunohistochemical staining. **Results** Compared with the WI group, the histology of other groups showed no significant damage to alveolar structures. Pulmonary edema and inflammatory cell infiltration were not obvious. The injury score of lung had no significant change in lung tissues of all groups ($P>0.05$). Compared with the WI group, the number of TUNEL-positive cells and the protein level of cleaved Caspase-3 were increased in the WI+CI+N_2 group ($P<0.05$). However, the protein level of GPX4 had no significant change in lung tissues of all groups. Compared with the WI group, the protein level of HMGB1 was elevated in the WI+CI+N_2 group ($P<0.05$). Compared with the WI+CI+N_2 group, the number of TUNEL-positive cells was significantly reduced in the WI+CI+DEX group, WI+CI+DEX+30% Xe group and WI+CI+DEX+50% Xe group ($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.05$, respectively). The protein level of HMGB1 was significantly reduced in the WI+CI+DEX+30% Xe group ($P<0.01$). **Conclusion** The UW solution added with DEX alone or in combination with Xe can provide better cell protection on swine DCD lung through inhibiting cell apoptosis, down-regulating expression and restraining cytoplasmic translocation of HMGB1.

[**Key words**] donation after cardiac death; dexmedetomidine; xenon

Supported by the Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81801900), the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2018jcyjAX0007) and the Talent Foundation of Army Medical University (XZ-2019-505-028). Corresponding author: GU Jianteng, E-mail: gjt1976@163.com

肺移植术是目前治疗终末期肺病最有效的手段[1]。尽管全球肺移植数量在不断增长,但由于器官短缺,许多患者在等候供体器官的过程中死亡[2]。心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death,DCD)供体可扩大器官捐献池并在一定程度上缓解肺移植器官短缺的问题[3]。但DCD供体不可避免会经历热/冷缺血-再灌注损伤。缺血期间细胞正常生理功能受损、氧化应激反应增强,同时坏死细胞还可释放高迁移率族蛋白1(high mobility group protein 1, HMGB1)等损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)蛋白。血流再灌注是挽救细胞缺血损伤的重要一环,但其引发的氧化应激反应、炎症反应可加剧组织损伤,严重时可致原发性移植肺功能障碍[4]。因此,通过技术手段提升DCD供体质量,有助于拓展肺移植供体库,缓解肺移植供体短缺的现实状况。

右美托咪定是一种高选择性α_2肾上腺素受体($\alpha_2$adrenoceptor, α_2AR)激动剂,已被广泛应用于临床麻醉和ICU,除具有镇静、镇痛作用外,还具有抗炎、抗凋亡等细胞保护作用[5]。氙气是一种惰性气体,可拮抗N-甲基-D-天冬氨酸受体并调控多种细胞信号转导通路[6],其可减轻肾移植过程中肾缺血再灌注损伤以及肾移植后的肺损伤[7-9]。DEX与Xe作用于不同受体,且等辐射分析法及二者在神经系统损伤模型中联合使用均表现为叠加效应[10],DEX、Xe联合应用于肺移植供体模型的效应还未见报道。故本研究拟探讨威斯康星大学保存液(university of Wisconsin solution,UW)中添加DEX和Xe对猪DCD供肺的保护效果,以期通过改良器官保护液提升临床DCD供肺使用率从而缓解供体肺短缺的现况。

1 材料与方法

1.1 实验动物

研究采用4只健康4~6月龄雄性小香猪,体质量为13~17 kg,由陆军军医大学实验动物中心提供,所有动物实验经过大学实验动物福利伦理审查委员会批准(AMUWEC20210209)。

1.2 配制器官保存液

将氮气(N_2)、二氧化碳(CO_2)、氧气(O_2)和Xe等4种气体按如下浓度比例预先充入钢瓶(武汉纽瑞德特种气体有限公司):①30% N_2+5% CO_2+65% O_2;②5% CO_2+65% O_2+30% Xe;③5% CO_2+45% O_2+50% Xe。之后以0.5 L/min速度将钢瓶内混合气体充入含

或不含 0.1 nmol/L DEX 的 250 mL UW 液中,持续 20 min 以充分饱和,形成四种编号分别为 1~4 号的 UW 液:1 号,UW 液+30%N_2+5%CO_2+65%O_2;2 号,UW 液+30%N_2+5%CO_2+65%O_2+0.1 nmol/L DEX;3 号,UW 液+5%CO_2+65%O_2+0.1 nmol/L DEX+30%Xe;4 号,UW 液+5%CO_2+45%O_2+0.1 nmol/L DEX+50%Xe。4 ℃密封保存。

1.3 猪 DCD 供肺模型的建立及获取

小香猪颈部肌注苯巴比妥钠(4~6 mg/kg)镇静后固定于手术台上,监测心电图、血氧饱和度、无创血压并面罩吸氧。于耳缘静脉注射舒芬太尼(1 μg/kg)、丙泊酚(2 mg/kg)后加注肝素(300 U/kg);5 min 后停止供氧,同时静注丙泊酚 600 mg、顺式阿曲库铵 10 mg 诱导心脏骤停;沿胸骨中线切开皮肤,劈开胸骨后暴露心肺,于肺动脉根部处插管,右心耳剪开约 1 cm,使用含 10 000 U 肝素的生理盐水 1 000 mL 对肺循环行匀速灌洗。于室温热缺血 60 min 后摘取肺脏并置于无菌冰生理盐水中保存。

1.4 猪 DCD 供肺离体后冷保存

将肺脏切成长宽约 1 cm×2 cm,厚度为 0.5 cm 以内的薄片,部分切片立即置于多聚甲醛中固定或置于液氮罐中保存以备后续实验[热缺血(warm ischemia,WI)组];其余切片分别置于编号为 1~4 号的 UW 液中 4 ℃密封保存即冷缺血 24 h,之后将肺切片分别从 4 种 UW 液中取出,一半置于液氮罐保存,一半置于多聚甲醛中固定以备后续实验,将使用 1~4 号 UW 液的标本分别命名为 WI+CI+N_2 组 、WI+CI+DEX 组、WI+CI+DEX+30%Xe 组、WI+CI+DEX+50%Xe 组。

1.5 HE 染色及评分

5 组肺组织切片行 HE 染色,光镜下观察肺组织病理学结果,采用双盲法行组织损伤评分。肺损伤评分标准如下:0 级:外观正常,损伤可忽略不计;1 级:轻度及中度间质充血和炎症细胞浸润;2 级:血管周围水肿形成,肺结构部分破坏和中度炎症细胞浸润;3 级:中度肺泡损伤和大量炎症细胞浸润;4 级:重度炎症细胞浸润和肺组织结构严重破坏[9]。

1.6 原位末端转移酶标记技术(TUNEL)染色

采用 TUNEL 试剂盒(Promega 公司,美国)并按照说明书严格操作,石蜡切片脱蜡至水,蛋白酶 K 透膜 10 min;使用平衡缓冲液室温孵育 10 min 后加入 TdT 反应混合物 37 ℃孵育 1 h。TO-PRO(Thermofisher 公司,美国)室温孵育 30 min 染细胞核,封片后在 200 倍荧光显微镜下观察并拍照,每组切片随机取 5 个视野并计数 TUNEL 染色阳性细胞。

1.7 Western blot

使用 RIPA 蛋白裂解液试剂盒(碧云天)提取各组肺组织总蛋白,BCA 法检测蛋白浓度,上样缓冲液与蛋白样品充分混合并于 95 ℃金属浴 5 min,取 100 μg 蛋白样品行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,350 mA 恒流转膜约 2 h,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,Caspase-3、GPX4、GAPDH 一抗 4 ℃共孵育过夜,山羊抗兔/鼠二抗室温共孵育 2 h,使用 ECL 试剂盒进行曝光并拍照,Image J 软件进行定量分析。

1.8 免疫组织化学染色

石蜡切片于 65 ℃烤箱烤 1 h,脱蜡至水,于枸橼酸钠抗原修复液高压修复 5 min,自然冷却至室温,3%过氧化氢室温避光孵育 30 min,10%山羊血清室温封闭 1 h 后加入一抗工作液 4 ℃共孵育过夜,参照小鼠兔链霉素卵白素-生物素法检测系统(中杉金桥,sp-9000)说明书行二抗染色及 DAB 显色,苏木精复染 10 s,1%盐酸酒精分化 1 s,氨水返蓝 5 s,梯度酒精对组织切片脱水、二甲苯透明后用中性树胶封片。200 倍显微镜下观察并拍照,每个标本随机取 10 个视野,用 Image-Pro Plus 6.0 行定量分析。

1.9 统计学处理

采用 GraphPad prism 8.0 软件进行统计分析,所有计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用配对 t 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

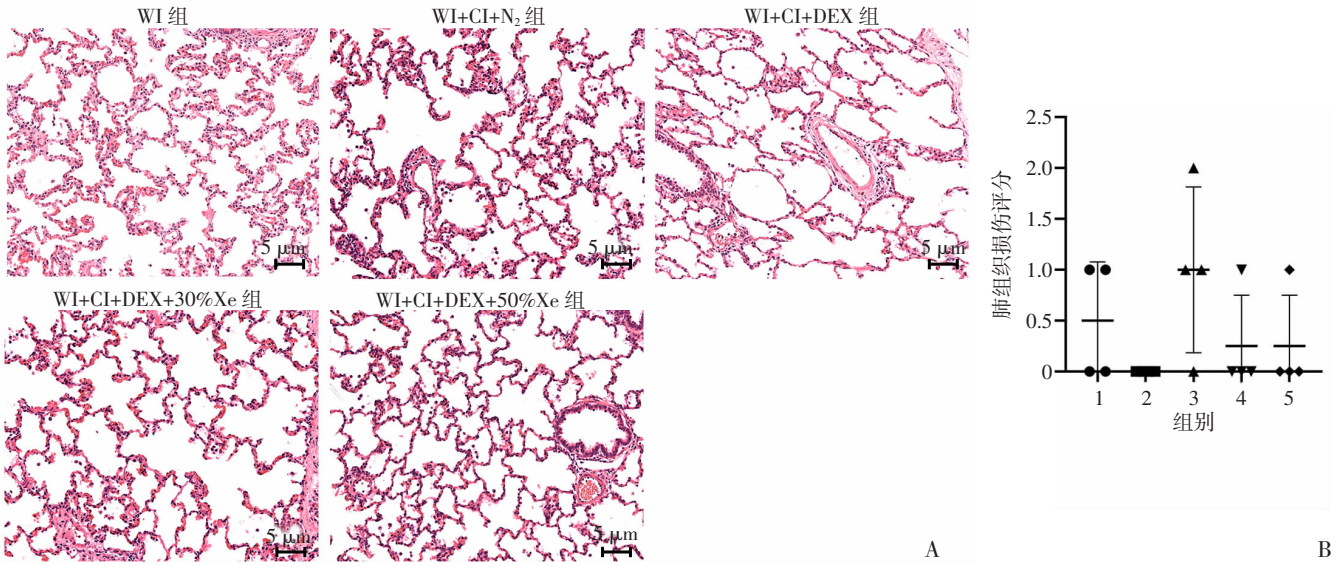
2 结果

2.1 DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺形态学的影响

HE 染色结果显示:WI 组及冷保存 24 h 后各组肺泡结构无明显破坏,未见显著肺水肿及炎症细胞浸润,各组肺损伤评分无显著差异(图 1)。

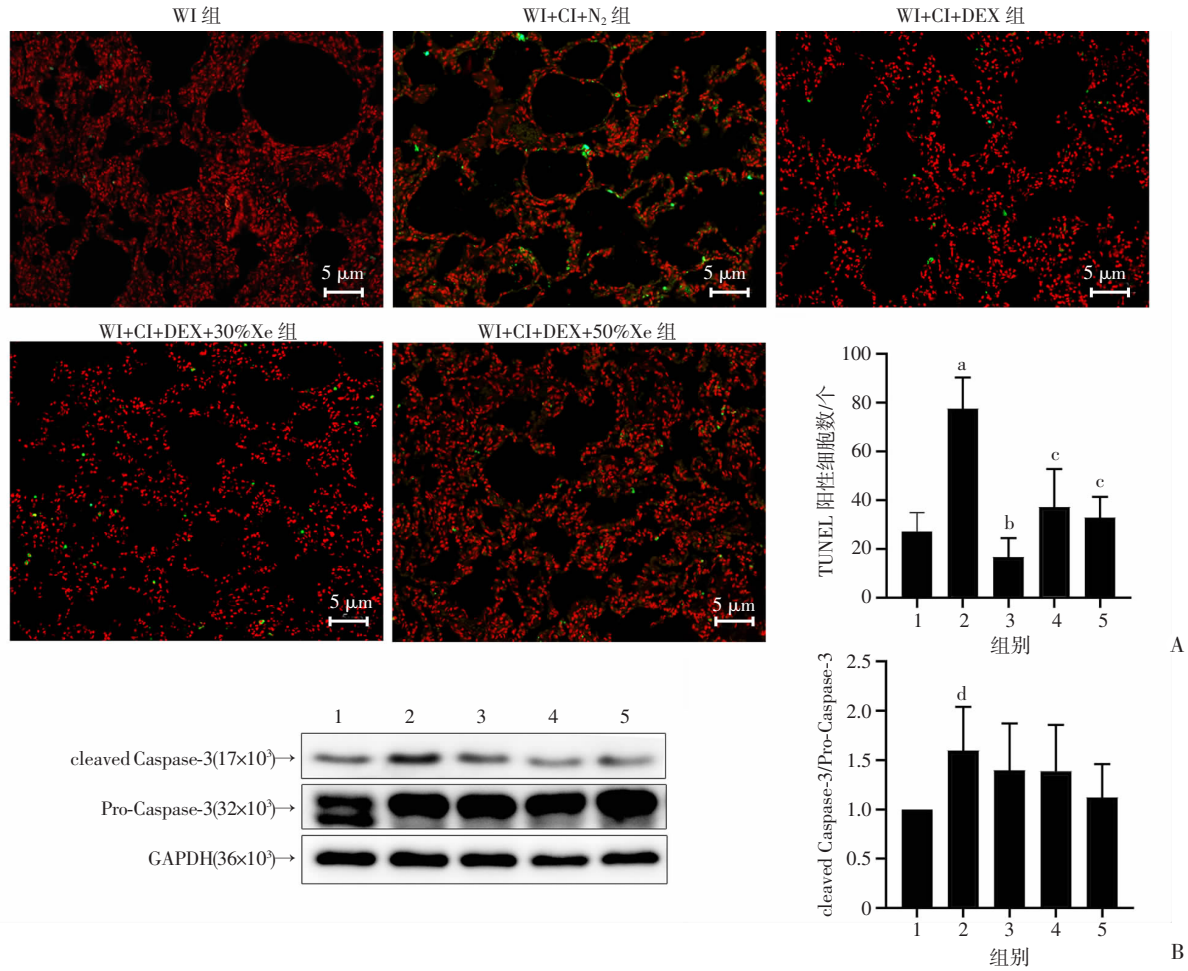
2.2 DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺凋亡的影响

TUNEL 染色与 Western blot 结果显示:与 WI 组比较,WI+CI+N_2 组 TUNEL 阳性细胞数与 cleaved Caspase-3 蛋白量显著增加($P<0.01$,$P<0.05$)。与 WI+CI+N_2 组比较,WI+CI+DEX 组、WI+CI+DEX+30%Xe 组和 WI+CI+DEX+50%Xe 组的 TUNEL 阳性细胞数显著减少($P<0.001$,$P<0.05$,$P<0.05$)。Western blot 结果显示:与 WI+CI+N_2 组比较,改良器官保存液可使猪 DCD 供肺 cleaved Caspase-3 蛋白表达有降低趋势(图 2)。



A：HE 染色观察肺组织病理学改变；B：肺损伤评分（$n=4$，$\bar{x}\pm s$）　1：WI 组；2：WI+CI+N_2 组；3：WI+CI+DEX 组；4：WI+CI+DEX+30%Xe 组；5：WI+CI+DEX+50%Xe 组

图 1　DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺形态学的影响



1：WI 组；2：WI+CI+N_2 组；3：WI+CI+DEX 组；4：WI+CI+DEX+30%Xe 组；5：WI+CI+DEX+50%Xe 组　a：$P<0.01$，与 WI 组比较；b：$P<0.001$，与 WI+CI+N_2 组比较；c：$P<0.05$，与 WI+CI+N_2 组比较；d：$P<0.05$，与 WI 组比较　A：TUNEL 法检测肺组织细胞凋亡、每组高倍镜视野下 TUNEL 阳性细胞数比较；B：Western blot 检测相关蛋白表达、各组 cleaved Caspase-3/Pro-Caspase-3 蛋白半定量分析

图 2　DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺凋亡的影响（$n=4$，$\bar{x}\pm s$）

2.3 DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺铁死亡的影响

谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)免疫组化染色与 Western blot 结果显示:WI 组与冷保存 24 h 后各组肺组织 GPX4 蛋白表达量无显著变化($P>0.05$)。说明在本动物模型中,铁死亡不是导致肺组织损伤的主要细胞死亡形式(图 3)。

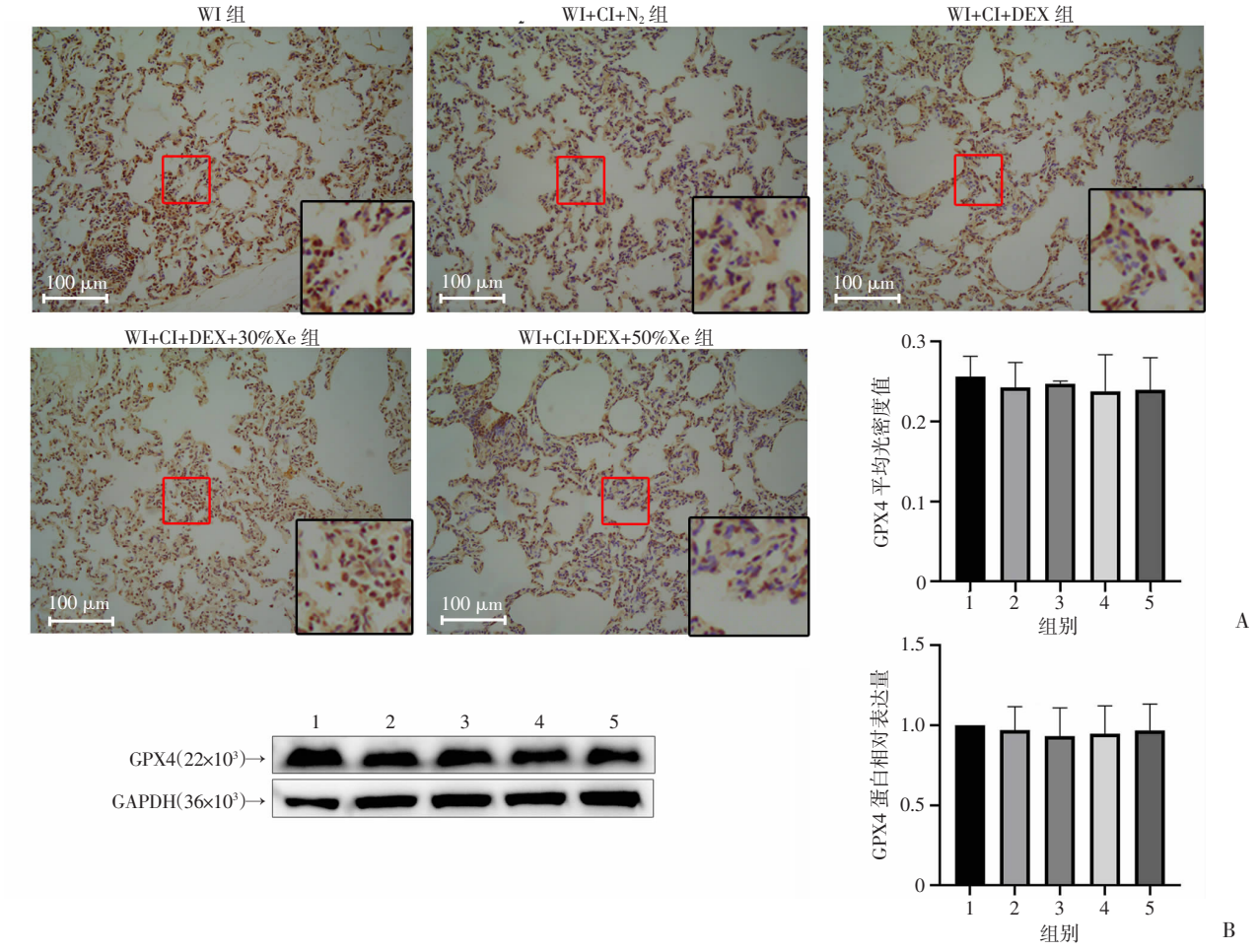
2.4 DEX 联合 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺 HMGB1 的影响

免疫组化染色结果显示:WI 组 HMGB1 蛋白分布主要集中于细胞核内,WI+CI+N_2 组 HMGB1 蛋白除分布于细胞核内,在细胞质内分布显著增多。与 WI+CI+N_2 组比较,冷保存其余各组 HMGB1 分布主要集中于细胞核内,细胞质内分布较少,由此说明 DEX、Xe 可降低肺组织 HMGB1 细胞质内弥散。免疫组化半定量结果显示:与 WI 组比较,WI+CI+N_2 组 HMGB1 表达量显著增多($P<0.05$)。与 WI+CI+N_2 组比较,WI+CI+DEX+30%Xe 组 HMGB1 表达量降低($P<0.01$)。与 WI+CI+DEX+30%Xe 组比较,WI+CI+DEX+50%Xe 组 HMGB1 表达量增多($P<0.05$),说明在 UW 液中添加更高浓度 Xe 并未显示出更好的下调 HMGB1 表达的效果(图 4)。

3 讨论

3.1 提升 DCD 供体质量是解决肺移植器官短缺问题的重要方法

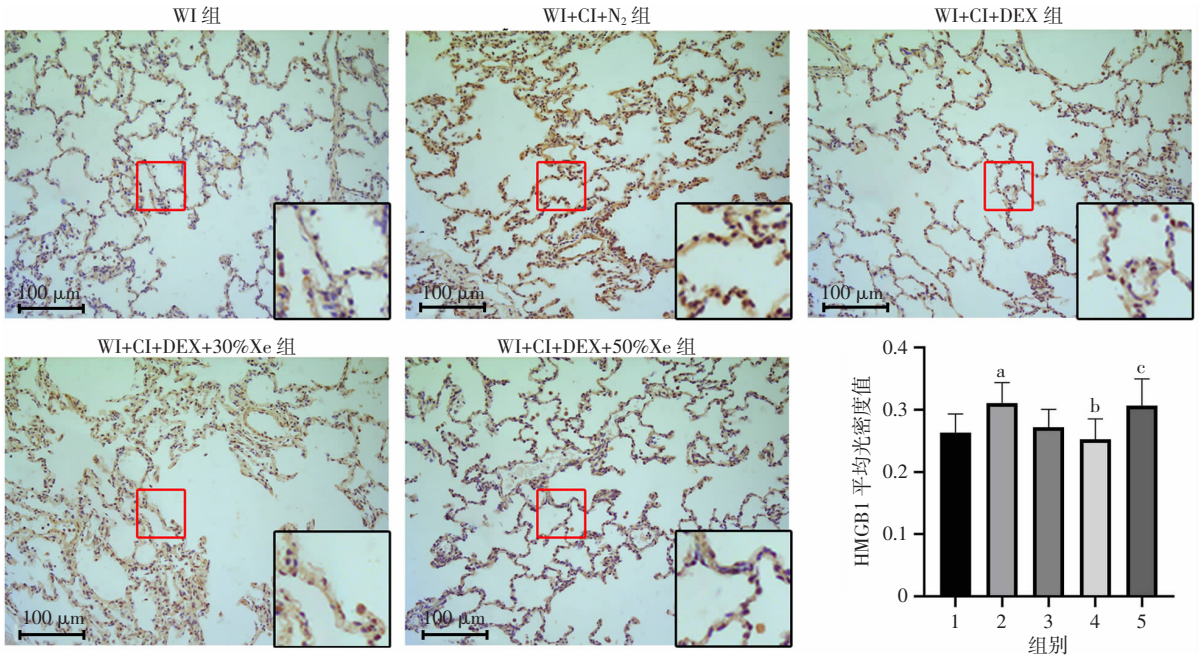
由于供体器官短缺,10%~13%的患者在等待肺移植期间死亡。移植团队通过扩大供体选择标准、利用 DCD 供体及开发有效的器官保存技术缓解器官短缺问题[3],但 DCD 供体不可避免会经历热缺血、冷缺血、缺血后再灌注损伤[4]。DEX 与 Xe 可减轻缺血再灌注损伤且具多器官保护作用。故本研究建立猪 DCD 供体模型,模拟临床心跳骤停后所获取的供体器官,并探究 DEX、Xe 添加改良的 UW 液对该模型中供肺的保护作用。



1:WI 组;2:WI+CI+N_2 组;3:WI+CI+DEX 组;4:WI+CI+DEX+30%Xe 组;5:WI+CI+DEX+50%Xe 组

A:免疫组化检测肺组织 GPX4 表达、各组 GPX4 平均光密度值;B:Western blot 检测 GPX4 蛋白表达、各组 GPX4 蛋白半定量分析

图 3 DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺铁死亡的影响 ($n=4,\bar{x}\pm s$)



a:$P<0.05$,与 WI 组比较;b:$P<0.01$,与 WI+CI+N_2 组比较;c:$P<0.05$,与 WI+CI+DEX+30%Xe 组比较;1: WI 组;2:WI+CI+N_2 组;3:WI+CI+DEX 组;4:WI+CI+DEX+30%Xe 组;5:WI+CI+DEX+50%Xe 组

图 4 免疫组化染色观察 DEX 与 Xe 添加的 UW 液对猪 DCD 供肺 HMGB1 的影响 ($n=4,\bar{x}\pm s$)

3.2 热/冷缺血后肺大体形态学无显著破坏

既往研究证实大鼠肺冷保存 24 h 后可出现中度肺水肿、点状出血及少量透明膜形成[11]。本研究中,猪 DCD 供肺热缺血 1 h 及冷缺血 24 h 后肺实质未见明显损伤及炎性细胞浸润,其原因可能有:一是心脏停跳为突发事件,全身免疫系统尚未激活,且停跳后立即行开胸暴露心肺并用含肝素的生理盐水进行充分灌注;二是供体肺随之置于冷保存液中,离体器官无法产生显著炎症反应。本研究主要聚焦于提升 DCD 供肺的保存质量,而未探索供肺移植后的血流再灌注损伤。可以推测,热/冷缺血所致细胞损伤将于再灌注期间引发强烈炎症反应从而进一步加重移植器官的损伤。

3.3 改良的 UW 液通过抑制细胞凋亡发挥细胞保护作用

细胞死亡是导致肺移植缺血再灌注损伤的主要因素之一,基因表达谱亦显示 DCD 供肺以细胞死亡相关基因上调为主。多种程序性细胞死亡方式参与介导了移植肺缺血再灌注损伤[1]。本研究通过检测细胞凋亡与铁死亡相关指标,评估这两种细胞死亡方式在本实验中的相关性并探索新的 DCD 供肺治疗策略。

DEX 已被证实可通过抑制细胞凋亡改善缺血再灌注损伤[12]。Xe 添加的改良器官保存液被证实可改善移植肾冷缺血损伤[7-8]。本研究中,尽管热缺血与冷缺血后肺大体形态未见显著损伤,但 TUNEL 检测结果显示细胞凋亡显著增加。在 ALI[13] 等研究中,冷保存 48 h 及再灌注 4 h 后各组肺大体病理损伤亦未见明显差异,但微观上检测到细胞凋亡变化。与 WI+CI+N_2 组比较,改良保存液组 cleaved Caspase-3 蛋白表达降低趋势明显,统计学未出现显著性差异的原因可能是样本数量不足。此外,既往研究显示 cleaved Caspase-3 在冷缺血早期显著增加,冷保存 18 h 后将显著减少[14],这也可能是 24 h 未检测到 DEX、Xe 对其表达具有显著影响的原因。

铁死亡参与多种器官的缺血再灌注损伤,抑制铁死亡可减轻移植心脏缺血再灌注损伤[1,15]。GPX4 为调控铁死亡的关键蛋白,可将细胞膜脂质氢过氧化物还原为稳定的脂质醇,抑制细胞发生铁死亡[16]。本研究 GPX4 检测结果显示,热缺血及冷缺血后各组肺组织 GPX4 蛋白量无显著变化,说明在本模型中铁死亡不是导致肺组织损伤的重要细胞死亡模式。这一现象与 LI[17] 等研究相似,在其建立的小鼠肺移植缺血再灌注损伤模型中,铁死亡现象不明显,而在相似的心脏移植模型中可见铁死亡显著增加,这可能与不同组织细胞对铁死亡的易感性差异有关。

3.4 改良的 UW 液通过下调 HMGB1 蛋白表达发挥细胞保护作用

正常情况下 HMGB1 在细胞核内与 DNA 结合,肺移植缺血及再灌注期间其可被坏死的肺上皮细胞及血

管内皮细胞被动释放或由炎性细胞主动分泌。HMGB1 可作为细胞坏死的生物标志物评估移植肺损伤程度[1,15]。DEX 被证实可通过调节 HMGB1 表达减轻缺血再灌注损伤[18],Xe 可减少 HMGB1 向细胞质弥散发挥移植肾保护作用[7]。本研究结果显示,应用 DEX、Xe 改良的器官保存液后,HMGB1 表达量降低,细胞质内弥散显著减少。有趣的是,与添加 30%Xe 组比较,添加 50%Xe 组并未展现更好的下调 HMGB1 表达的效果。本研究因样本量较小,有待设计更大样本的实验以进一步探索药物的量效关系及其最佳的保护浓度。

综上所述,DEX、Xe 添加改良的 UW 液可通过抑制细胞凋亡、下调 HMGB1 表达及细胞质内弥散发挥细胞保护作用,从而提升 DCD 供体质量以缓解肺移植供体短缺的现况。

参考文献:

[1] CAPUZZIMATI M, HOUGH O, LIU M Y. Cell death and ischemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2022, 41(8): 1003-1013. DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.013.

[2] KUKREJA J, CHEN J, BRZEZINSKI M. Redefining marginality: donor lung criteria[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2020, 25(3): 280-284. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000764.

[3] YOUNG K A, DILLING D F. The future of lung transplantation[J]. Chest, 2019, 155(3): 465-473. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1036.

[4] CHEN-YOSHIKAWA T F. Ischemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. Cells, 2021, 10(6): 1333. DOI: 10.3390/CELLS10061333.

[5] ZHAO S K, WU W Z, LIN X Z, *et al*. Protective effects of dexmedetomidine in vital organ injury: crucial roles of autophagy[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 34. DOI: 10.1186/s11658-022-00335-7.

[6] ZAFONTE R D, WANG L, ARBELAEZ C A, *et al*. Medical gas therapy for tissue, organ, and CNS protection: a systematic review of effects, mechanisms, and challenges[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(13): e2104136. DOI: 10.1002/advs.202104136.

[7] ZHAO H L, NING J L, SAVAGE S, *et al*. A novel strategy for preserving renal grafts in an *ex vivo* setting: potential for enhancing the marginal donor pool[J]. FASEB J, 2013, 27(12): 4822-4833. DOI: 10.1096/fj.13-236810.

[8] ZHAO H L, YOSHIDA A, XIAO W, *et al*. Xenon treatment attenuates early renal allograft injury associated with prolonged hypothermic storage in rats[J]. FASEB J, 2013, 27(10): 4076-4088. DOI: 10.1096/fj.13-232173.

[9] ZHAO H L, HUANG H, OLOGUNDE R, *et al*. Xenon treatment protects against remote lung injury after kidney transplantation in rats[J]. Anesthesiology, 2015, 122(6): 1312-1326. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000664.

[10] ALAM A, SUEN K C, HANA Z, *et al*. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon[J]. Neurotoxicolo Teratol, 2017, 60: 102-116. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.01.001.

[11] ZHENG J H, MIN Z L, LI Y L, *et al*. A modified CZ-1 preserving solution for organ transplantation: comparative study with UW preserving solution[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(10): 904-909.

[12] ZHANG Q, LIU X M, HU Q, *et al*. Dexmedetomidine inhibits mitochondria damage and apoptosis of enteric glial cells in experimental intestinal ischemia/reperfusion injury via SIRT3-dependent $PINK_1$/HDAC3/p53 pathway[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 463. DOI: 10.1186/s12967-021-03027-6.

[13] ALI A, WATANABE Y, GALASSO M, *et al*. An extracellular oxygen carrier during prolonged pulmonary preservation improves post-transplant lung function[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(6): 595-603. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.027.

[14] FISCHER S, MACLEAN A A, LIU M, *et al*. Dynamic changes in apoptotic and necrotic cell death correlate with severity of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(5): 1932-1939. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.9910064.

[15] QUERREY M, CHIU S, LECUONA E, *et al*. CD11b suppresses TLR activation of nonclassical monocytes to reduce primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. J Clin Invest, 2022, 132(14): e157262. DOI: 10.1172/JCI157262.

[16] YU Y, YAN Y, NIU F L, *et al*. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 193. DOI: 10.1038/s41420-021-00579-w.

[17] LI W J, TERADA Y, TYURINA Y Y, *et al*. Necroptosis triggers spatially restricted neutrophil-mediated vascular damage during lung ischemia reperfusion injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(10): e2111537119. DOI: 10.1073/pnas.2111537119.

[18] CHEN J Y, JIANG Z Z, ZHOU X, *et al*. Dexmedetomidine preconditioning protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation-induced necroptosis by inhibiting HMGB1-mediated inflammation[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(1): 45-54. DOI: 10.1007/s10557-019-06857-1.

(**收稿**:2022-11-26;**修回**:2022-12-20)

(编辑 刘秋池)