

乳化异氟烷后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的作用

周新巧,周 斌,庞庆丰,王志萍*

(南京医科大学附属无锡市人民医院麻醉科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:探究乳化异氟烷后处理对离体大鼠肺缺血再灌注损伤的影响。方法:雄性 SD 大鼠随机分成 4 组($n=6$):空白对照组(S 组)、缺血再灌注组(IR 组)、乳化异氟烷组(EI 组)、脂肪乳组(IL 组),建立离体大鼠肺缺血再灌注损伤模型。分别于平衡末(T_0)、缺血缺氧前即刻(T_1)、再灌注 30 min(T_2)和再灌注 60 min(T_3)时,记录潮气量(tidal volume, V_T)、肺静脉氧分压(oxygen partial, PaO_2)、肺顺应性(compliance, C_L)和气道阻力(airway resistance, R)的数值;测定肺湿/干重比(W/D)并观察肺组织 HE 染色情况;检测肺组织中 SOD 和 MDA 的表达水平。结果:与 T_0 时刻比较,4 组生理数据在 T_3 时刻 V_T 、 C_L 和 PaO_2 下降而 R 上升($P < 0.05$ 或 0.01)。与 S 组比较,IR 组和 IL 组在 T_2 、 T_3 时刻 V_T 、 C_L 和 PaO_2 下降而 R 上升($P < 0.05$ 或 0.01);与 IR 组比较,EI 组和 IL 组在 T_2 、 T_3 时刻 V_T 、 C_L 和 PaO_2 上升而 R 下降($P < 0.05$ 或 0.01);与 EI 组比较,IL 组在 T_2 时刻 PaO_2 下降,在 T_3 时刻 V_T 、 C_L 和 PaO_2 下降而 R 上升($P < 0.05$)。与 S 组比较,IR 组、IL 组 W/D 和 MDA 表达水平上升而 SOD 表达水平下降($P < 0.05$ 或 0.01),EI 组 SOD 表达水平下降($P < 0.01$);与 IR 组比较,EI 组 W/D 和 MDA 表达水平下降而 SOD 表达水平上升($P < 0.05$ 或 0.01),IL 组 W/D 下降而 SOD 表达水平上升($P < 0.05$);与 EI 组比较,IL 组 SOD 表达水平下降而 MDA 表达水平上升($P < 0.05$)。病理显示 EI 组肺损伤轻于 IR 组和 IL 组。结论:8%乳化异氟烷后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤有保护作用,其机制可能与减轻肺缺血再灌注损伤后氧化应激有关。

[关键词] 肺缺血再灌注损伤;乳化异氟烷;氧自由基

[中图分类号] R563.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1431-05

doi:10.7655/NYDXBNS20161205

Effects of emulsified isoflurane post-conditioning on rat lung ischemia-reperfusion injury

Zhou Xinqiao, Zhou Yan, Pang Qinfeng, Wang Zhiping*

(Department of Anesthesiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the emulsified isoflurane post-conditioning on isolated lung ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats. **Methods:** Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups ($n=6$ each): control group (group S), ischemia-reperfusion group (group IR), emulsified isoflurane group (group EI) and intralipid group (group IL). Lung ischemia-reperfusion injury model was established. Recorded tidal volume (Tidal volume, V_T), pulmonary venous partial pressure of oxygen (Oxygen partial, PaO_2), lung compliance (Compliance, C_L) and airway resistance (Airway resistance, R) values at the end of the balance (T_0), immediately prior to ischemia and hypoxia (T_1), reperfusion 30 min (T_2) and reperfusion 60 min (T_3); measured lung wet / dry weight ratio (W/D); observed lung tissue HE staining and detected the expression levels of SOD and MDA. **Results:** Compared with T_0 moment, V_T , C_L and PaO_2 decreased but R increased at T_3 moment in the four groups ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with S group, V_T , C_L and PaO_2 significantly decreased but R obviously increased at T_{2-3} moment in IR group and IL group ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with IR group, V_T , C_L and PaO_2 increased but R decreased at T_{2-3} moment in EI group and IL group ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with EI group, PaO_2 decreased at T_{2-3} moment, V_T and C_L decreased but R increased at T_3 moment in IL group ($P < 0.05$). Compared with S group, W/D, the expression level of MDA increased and the expression level of SOD decreased in IR group and IL group ($P < 0.05$ or 0.01), the expression level of SOD decreased in EI group ($P < 0.01$). Compared with IR group, W/D, the expression level of MDA decreased and the expression level of SOD increased in EI group ($P < 0.05$ or 0.01), W/D decreased and the expression level of SOD increased in IL group ($P < 0.05$). Compared with EI group, the expression level of SOD decreased and the expression level of MDA increased in IL group ($P < 0.05$). Pathology showed that the damage of lung tissue of group IL or group EI was lighter than that

[基金项目] 江苏省自然科学基金面上项目(BK20131093)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhpsqxt@163.com

in group IR, the damage of lung tissue of group EI was lighter than that in group IL. **Conclusion:** 8% emulsified isoflurane post-conditioning can prevent isolated lung ischemia-reperfusion injury in rats, and the mechanism may be related to alleviating lung oxidative stress caused by ischemia-reperfusion injury.

[Key words] lung ischemia-reperfusion injury; emulsified isoflurane; oxygen free radicals

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(12): 1431-1435]

肺缺血再灌注损伤 (lung ischemia-reperfusion injury, LIRI) 是肺移植、心肺联合移植、体外循环手术以及其他相关的主要并发症之一, 对患者预后有不影响^[1-2]。探究其发病机制有利于制定有效的肺保护措施。乳化异氟烷(emulsified isoflurane, EI)是以 30% 的脂肪乳剂为载体, 与异氟烷在一定条件下制成的新型麻醉药, 可以用于静脉注射。有研究显示, 乳化异氟烷预处理对心脏和肝脏缺血再灌注损伤有保护作用^[3-4], 其抗损伤机制可能与减轻炎症反应^[5]、减轻线粒体钙超载^[6]以及减少巨噬细胞缺氧/复氧^[7]等机制有关。本课题组之前研究已经发现乳化异氟烷预处理对大鼠肺缺血再灌注损伤有保护作用, 但后处理在临床应用更为普遍和方便。本研究拟探讨乳化异氟烷后处理对离体大鼠肺缺血再灌注损伤的影响, 并为临床上肺缺血再灌注损伤的治疗提供一项新的有效途径。

1 材料和方法

1.1 材料

SPF 级健康成年雄性 SD 大鼠 24 只由上海斯莱克有限公司提供 [动物合格证号: SCXK (京) 2012-0002], 体重 250~320 g, 饲养温度 23~25℃ 的屏蔽环境中, 自由饮水摄食。8% 乳化异氟烷 [四川大学华西医学院麻醉与危重急救研究室研制的二类新药 (专利号 99114655) 并由宜昌人福药业有限责任公司提供, 120 mg/mL], 30% 脂肪乳剂 (批号: 80H1039, 华瑞制药有限公司), 戊巴比妥钠 (25 g 装, Sigma 公司, 美国), 牛血清白蛋白 (BSA) (0332) (Amresco 公司, 美国), HE 染色试剂盒 (C0105, 碧云天生物有限公司), SOD 试剂盒 (A001-3)、MDA 试剂盒 (A003-3)、总蛋白 (TP) 测定试剂盒 (A045-2) (南京建成生物工程研究所), IL-2 大鼠肺离体灌流系统 (EVLP, HSE 公司, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及分组

参照 Nelson 等^[8-9]介绍的方法略作改进后制备离体肺模型。腹腔注射阿托品 0.1 mg, 10 min 后腹

腔注射 3% 戊巴比妥钠溶液 50 mg/kg, 经口气管插管, 接小动物呼吸机维持呼吸, FiO₂ 21%, VT 10 ml/kg, f 71 次/min, 吸呼比 1:2。大鼠保持仰卧位, 机械通气后, 在紧靠胸腔下面做一横行切口打开腹腔, 之后打开横膈, 用 2 mL 注射器向右心室注入 250 U/mL 的肝素钠 1 mL。打开胸腔, 在肺动脉处插一根管子让灌流液由此处进入, 之后从左心室开一小口, 插入另一根管子以便灌流液流出。其中灌流液采用了经过改良的 Krebs-Henseleit (K-H) 液, 其成分包括: 4.7 mmol/L 氯化钾, 2.51 mmol/L 氯化钙, 1.19 mmol/L 硫酸镁, 2.5 mmol/L 磷酸二氢钾, 118 mmol/L 氯化钠, 25 mmol/L 碳酸氢钠, 5.5 mmol/L 葡萄糖, 3% 牛血清白蛋白 (BSA)。游离肺组织并把肺放入到 IL-2 肺离体灌流系统内。打开软件并监测反映肺通气功能的各项生理指标。IL-2 肺离体灌流系统内灌流液温度维持在 37℃、PH 稳定在 7.35~7.45 之间, 并以 10 mm H₂O 的恒压状态下进行灌流, 气体为纯氧 (O₂ 100%)。

采用随机列表法将 SD 大鼠随机分为 4 组 (n=6): 空白对照组 (S 组), 缺血再灌注损伤组 (IR 组), 乳化异氟烷后处理组 (EI 组), 脂肪乳后处理组 (IL 组)。S 组持续通气和灌注 K-H 液 135 min; IR、EI 和 IL 组给予通气和灌注 15 min 后停止通气和灌流 KH 液 60 min, 之后维持正常通气 60 min 并分别给予灌流 K-H 液、K-H 液加 1.68 mmol/L 的乳化异氟烷和 K-H 液加 1.68 mmol/L 的脂肪乳剂 60 min。

1.2.2 肺水肿的检测以及肺功能检测

再灌注 60 min 时, 取各组新鲜左肺上叶相同部位组织约 0.5 g, 0.9% 生理盐水冲洗表面血污, 滤纸吸干表面液体, 称取重量为湿重, 置于 45℃ 电热恒温干燥箱内干燥, 72 h 至恒重后再次称重为干重, 湿重与干重的比值即为湿/干重比 (W/D), 反映肺水肿情况。分别于平衡末 (T₀)、缺血前即刻 (T₁)、再灌注 30 min (T₂) 和再灌注 60 min (T₃) 时, 记录肺潮气量 (V_T)、肺顺应性 (C_L)、气道阻力 (R) 和肺静脉氧分压 (PaO₂), 以反映肺泡气体的交换功能。

1.2.3 HE 染色观察肺泡病理学变化和炎症细胞浸润

取左下叶肺组织,用 10%甲醛固定 48 h 后,组织常规脱水,石蜡包埋,5 μm 连续切片,常规 HE 染色后,于光镜下选取各组织切片,观察肺组织水肿区、交界区和非水肿区细胞及形态,是否有炎症细胞浸润,总结各组光镜下的形态学改变。

1.2.4 试剂盒法检测肺组织内氧自由基的水平

右肺组织均分成 100 mg 左右液氮快速冻存后转移至-80℃冰箱保存留作分子生物学检测。取出冻存肺组织,称量测重后,按 1:10 加入生理盐水并使用组织匀浆机进行匀浆,离心后获得 10%浓度的肺匀浆。之后按照试剂盒说明书采用改良的邻苯三酚方法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性和采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)的浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,所有计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳化异氟烷后处理对 LIRI 后肺功能的影响

随着灌注时间的延长,4 组生理指标的数据在 T₃ 时刻有下降趋势。与 S 组比较,IR 组的 V_T、C_L 和

PaO₂ 呈下降趋势而 R 呈上升趋势;与 IR 组比较,EI 组的 V_T、C_L 和 PaO₂ 呈上升趋势而 R 呈下降趋势。与 T₀ 时刻比较,4 组生理数据在 T₃ 时刻 V_T、C_L 和 PaO₂ 下降而 R 上升 ($P < 0.05$ 或 0.01)。与 S 组比较,IR 组、IL 组在 T₂、T₃ 时刻 V_T、C_L 和 PaO₂ 下降而 R 上升 ($P < 0.05$ 或 0.01); 与 IR 组比较,EI 组和 IL 组在 T₂、T₃ 时刻 V_T、C_L 和 PaO₂ 上升而 R 下降($P < 0.05$ 或 0.01); 与 EI 组比较,IL 组在 T₂ 时刻 PaO₂ 下降,在 T₃ 时刻 V_T、C_L 和 PaO₂ 下降而 R 上升($P < 0.05$,表 1)。

2.2 乳化异氟烷后处理对 LIRI 后肺组织病理改变和炎症细胞浸润的影响

光镜下 S 组肺组织结构清晰,肺泡壁薄而且结构完整,肺泡间隔正常,肺间质中无充血、水肿,炎性细胞的渗出很少;而 IR 组中肺组织结构破坏,肺泡部分不扩张,肺泡腔内和肺间质中可见红细胞,肺泡间隔水肿增厚,有大量炎性细胞浸润;EI 组、IL 组肺较 IR 组损伤减轻,肺泡结构相对完整,肺泡腔内红细胞减少,炎性细胞浸润减少;IL 组肺损伤程度较 EI 组严重(图 1)。

2.3 乳化异氟烷后处理对 LIRI 后肺组织水肿情况的变化及氧自由基水平的变化

与 S 组比较,IR 组、IL 组 W/D 和 MDA 表达水平上升而 SOD 表达水平下降($P < 0.05$ 或 0.01),EI

表 1 乳化异氟烷后处理对离体缺血再灌注损伤大鼠肺功能的影响

Table 1 The effect of emulsified isoflurane post-conditioning on lung function in isolated rats after LIRI

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
VT(mL/kg)				
S 组	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.5
IR 组	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4 ^{aa*}	0.9 ± 0.3 ^{aaa**}
EI 组	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.3	2.2 ± 0.3 ^{lb}	2.0 ± 0.3 ^{lb*}
IL 组	2.6 ± 0.1	2.5 ± 0.2	1.8 ± 0.3 ^{a*}	1.2 ± 0.5 ^{abc**}
CL(mL/cmH ₂ O)				
S 组	0.52 ± 0.05	0.53 ± 0.02	0.51 ± 0.04	0.47 ± 0.06
IR 组	0.52 ± 0.05	0.52 ± 0.03	0.29 ± 0.09 ^{aaa**}	0.12 ± 0.05 ^{aaa**}
EI 组	0.51 ± 0.05	0.51 ± 0.04	0.43 ± 0.09 ^{lb}	0.42 ± 0.08 ^{lb*}
IL 组	0.52 ± 0.03	0.52 ± 0.04	0.38 ± 0.06 ^{ab*}	0.28 ± 0.08 ^{abc**}
R[cmH ₂ O/(mL·s)]				
S 组	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.28 ± 0.03
IR 组	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.02	0.33 ± 0.04 ^{aa*}	0.49 ± 0.05 ^{aaa**}
EI 组	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01 ^{lb}	0.28 ± 0.01 ^{lb}
IL 组	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.32 ± 0.02 ^{ab*}	0.40 ± 0.08 ^{abc**}
PaO ₂ (mmHg)				
S 组	412 ± 35	408 ± 40	358 ± 45	322 ± 45*
IR 组	417 ± 48	410 ± 38	184 ± 60 ^{aaa**}	126 ± 28 ^{aaa**}
EI 组	423 ± 44	420 ± 40	351 ± 43 ^{lb*}	305 ± 41 ^{lb*}
IL 组	425 ± 49	420 ± 45	248 ± 57 ^{abc**}	200 ± 50 ^{abc**}

与 S 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 IR 组比较,^{lb} $P < 0.05$,^{lb} $P < 0.01$;与 EI 组比较,^a $P < 0.05$,^{aa} $P < 0.01$;与 T₀ 比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

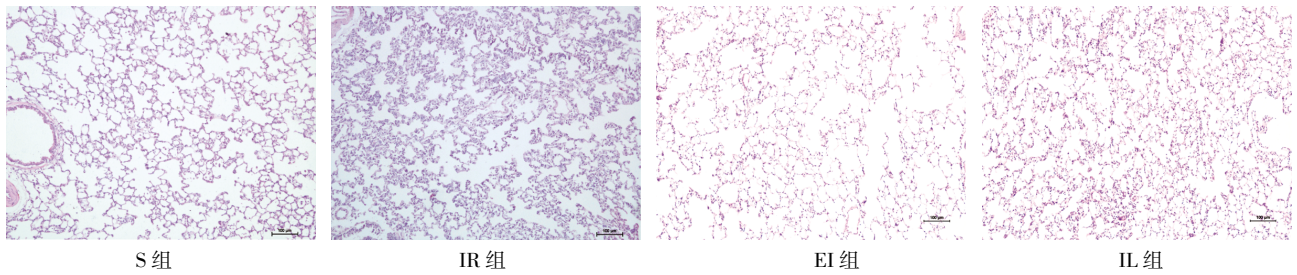


图 1 光镜下 4 组大鼠肺组织水肿部位病理学变化及炎症细胞浸润($\times 100$)

Figure 1 Pathological changes of edema site and inflammatory cells infiltration after LIRI($\times 100$)

组 SOD 表达水平下降($P < 0.01$);与 IR 组比较,EI 组 W/D 和 MDA 表达水平下降而 SOD 表达水平上升($P < 0.05$ 或 0.01),IL 组 W/D 下降而 SOD 表达水平上升($P < 0.05$);与 EI 组比较,IL 组 SOD 表达水平下降而 MDA 表达水平上升($P < 0.05$,表 2)。

表 2 乳化异氟烷后处理对肺缺血再灌注损伤大鼠 W/D 比及生化指标的影响

Table 2 The influence of emulsified isoflurane post-conditioning on lung W/D ratio and biochemical indexes in rats after LIRI ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	W/D 比	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
S 组	5.64 ± 1.33	84 ± 12	2.07 ± 0.44
IR 组	10.69 ± 2.06^{aa}	44 ± 10^{aa}	3.52 ± 0.82^{aa}
EI 组	6.25 ± 0.82^{bb}	65 ± 5^{aabb}	2.08 ± 0.70^{bb}
IL 组	7.45 ± 0.56^{db}	54 ± 3^{abbc}	3.17 ± 0.53^{ac}

与 S 组比较,^a $P < 0.05$,^{aa} $P < 0.01$;与 IR 组比较,^b $P < 0.05$,^{bb} $P < 0.01$;与 EI 组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺移植是部分肺部疾病终末期的最佳治疗方法,而肺缺血再灌注损伤是引起肺移植术后肺功能障碍的首要原因,也是休克、创伤和体外循环的主要并发症之一^[10]。关于肺缺血再灌注损伤的发病机制至今不明,多数研究表明其与以下因素有关,氧自由基的产生以及脂质过氧化反应,钙离子超载,炎症物质的浸润和免疫因素的干扰^[11-12]等。肺缺血再灌注损伤的特征改变为肺毛细血管内皮细胞的受损,主要表现为肺组织通透性增加、肺血管阻力增高和肺顺应性降低,进而导致肺水肿。本项研究结果显示,与 IR 组相比,EI 组在再灌注 30 min 和再灌注 60 min 时 V_T 、 C_L 和 PaO_2 明显上升而 R 明显下降,W/D 显著降低,提示乳化异氟烷后处理可减轻缺血再灌注导致的肺水肿和肺顺应性降低,即减轻缺血再灌注导致的肺血管通透性的升高程度。

乳化异氟烷是一种用吸入麻醉药异氟烷与脂肪乳剂制成的新型麻醉剂,可由静脉和腹腔给药。

相较于传统麻醉药,乳化异氟烷不需要特殊的药物挥发装置、对气道不产生刺激和不易污染空气等优点。同时,乳化异氟烷能经肺呼出,产生确切的可逆性麻醉作用,因而便于在临床上安全实施。已有大量动物实验证明其具有可靠的安全性和有效性,并已证实乳化异氟烷在多种器官缺血再灌注损伤模型中具有保护作用^[5-6]。本研究参考文献^[13]选择乳化异氟烷的浓度为 1.68 mmol/L。结果表明,1.68 mmol/L 乳化异氟烷对缺血再灌注损伤造成的肺损伤具有保护作用。

离体肺灌注系统(EVLP)近年来已成为肺移植领域中公认的最有价值技术之一^[14]。EVLP 可用于重新评估最初分类为高风险移植肺的健康状况,从而允许一大部分边缘肺可以用于移植。此外,相比于单独冷保存,在移植前应用 EVLP 可以保证更高的移植后氧合和较慢的肺水肿形成^[15]。EVLP 系统也是近年来国内外研究肺生理病理变化的一个新的工具^[16],同时采用离体大鼠肺制备 LIRI 模型简单、方便。但是本研究结果表明,与平衡末比较,正常组在再灌注 60 min 时氧分压有明显下降,提示采用离体肺灌注系统长时间通气和灌注本身也会对肺造成一定的损伤。

缺血再灌注时,肺内氧自由基产生过多是造成肺损伤的关键因素^[17]。MDA 是脂质过氧化的产物,能够对人体内脂质出现过氧化的不同程度进行反映,组织中 MDA 的测定可以反映氧自由基的水平,是对再灌注肺损伤进行评价的间接指标。SOD 是机体内重要的内源性氧自由基清除剂,肺缺血/缺氧时,SOD 活性被抑制,而不能有效的清除氧自由基,导致肺组织中氧自由基大量堆放,从而加重肺损伤^[18]。本研究中,与 S 组相比,其余 3 组的 MDA 表达水平上升而 SOD 表达减少,与 IR 组比较,EI 组的 MDA 表达水平下降而 SOD 表达上升,说明乳化异氟烷后处理可以减少肺缺血再灌注损伤后氧自由基的生成,加快肺组织内氧自由基的清除,从而对肺缺血

再灌注损伤起到有效的保护作用。

本研究还表明,单纯的脂肪乳剂后处理对肺缺血再灌注损伤也有一定保护作用,但是其对肺缺血再灌注损伤的保护作用要远远弱于乳化异氟烷。最近也有文献报道,脂肪乳剂能抑制线粒体通透性转化孔的开放,减少心肌梗死面积和减少氧自由基的产生,对心肌缺血再灌注损伤有保护作用^[19-20]。

综上所述,乳化异氟烷后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤有保护作用,其机制可能与减轻肺缺血再灌注损伤后氧化应激有关。

[参考文献]

[1] Nathan SD. The future of lung transplantation[J]. *Chest*, 2015, 147(2):309-316

[2] Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T, et al. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success[J]. *Transpl Int*, 2013, 26(3):322-330

[3] Zhang L, Luo N, Liu J, et al. Emulsified isoflurane preconditioning protects against liver and lung injury in rat model of hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2011, 171(2):783-790

[4] Yan L, Jiang X, Tai W, et al. Emulsified isoflurane induces postconditioning against myocardial infarction via JAK-STAT pathway[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2):578-585

[5] Qin Z, Lv E, Zhan L, et al. Intravenous pretreatment with emulsified isoflurane preconditioning protects kidneys against ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:28

[6] Hu ZY, Peng XY, Liu F, et al. Emulsified isoflurane protects rat heart in situ after regional ischemia and reperfusion[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(2):190-198

[7] Wang Z, Lv H, Song S, et al. Emulsified isoflurane preconditioning protects isolated rat Kupffer cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(3):286-291

[8] Nelson K, Bobba C, Ghadiali S, et al. Animal models of ex vivo lung perfusion as a platform for transplantation research[J]. *World J Exp Med*, 2014, 4(2):7-15

[9] Nelson K, Bobba C, Eren E, et al. Method of isolated ex vivo lung perfusion in a rat model: lessons learned from developing a rat EVLP program [J]. *J Vis Exp*, 2015(96):doi: 10.3791/52309

[10] Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167:490-511

[11] Weyker PD, Webb CAJ, Kiamanesh D, et al. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to bedside review [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 17(1):28-43

[12] Sayah DM, Mallavia B, Liu F, et al. Neutrophil extracellular traps are pathogenic in primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191:455-463

[13] 徐 茜, 陈玉培, 杨孟昌. 含不同浓度乳化异氟醚的停跳液对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29(6):494-497

[14] Cypel M, Yeung J C, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(15):1431-1440

[15] Cypel M, Rubacha M, Yeung J, et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(10):2262-2269

[16] Ohsumi A, Chen F, Sakamoto J, et al. Protective effect of surfactant inhalation against warm ischemic injury in an isolated rat lung ventilation model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72574

[17] Gielis JF, Boulet GA, Briede JJ, et al. Longitudinal quantification of radical bursts during pulmonary ischaemia and reperfusion [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(4):622-629

[18] Yeh DY, Tung SP, Fu YH, et al. Intravenous superoxide dismutase administration reduces contralateral lung injury induced by unilateral lung ischemia and reperfusion in rats through suppression of activity and protein expression of matrix metalloproteases [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(4):1083-1086

[19] Li J, Iorga A, Sharma S, et al. Intralipid, a clinically safe compound, protects the heart against ischemia-reperfusion injury more efficiently than cyclosporine-A [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(4):836-846

[20] Lou PH, Lucchinetti E, Zhang L, et al. The mechanism of Intralipid(R)-mediated cardioprotection complex IV inhibition by the active metabolite, palmitoylcarnitine, generates reactive oxygen species and activates reperfusion injury salvage kinases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87205

[收稿日期] 2016-03-13