

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.034>

## 肾缺血-再灌注肺损伤发病机制及治疗

张华阳 综述 张俊勇, 郑白术, 葛成国 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆 400010)

**[摘要]** 肾缺血-再灌注(renal ischemic-reperfusion, RIR)后会诱发急性肺损伤(acute lung injury, ALI), 导致严重的低氧血症, 同时也增加了缺血性肾脏病患者的死亡风险。因此, 对肾缺血再灌注肺损伤(renal ischemia-reperfusion lung injury, RILI)发生机制及治疗策略的探索也逐渐受到重视。RILI损伤机制极其复杂, 为多因素共同作用的结果, 可显著增加患者病死率, 目前临床只能采用对症支持治疗。相关治疗药物仅限于基础研究阶段, 其在人体中的药物代谢动力学、疗效以及毒性尚不清楚, 有待进一步与临床接轨。

**[关键词]** 肾缺血-再灌注; 肺损伤; 发病机制; 治疗

## Pathogenesis and treatment of renal ischemia-reperfusion lung injury

ZHANG Huayang, ZHANG Junyong, ZHENG Baishu, GE Chengguo

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract** Acute lung injury (ALI) induced by renal ischemia-reperfusion (RIR) leads to severe hypoxemia and increases the risk of death in patients with ischemic kidney disease. Therefore, the exploration of renal ischemia-reperfusion lung injury (RILI) mechanism and relevant treatment strategy has gradually received attention. The damage mechanism of RILI is extremely complicated and influenced by multiple factors. RILI can significantly increase the mortality of the patients. Currently, only supportive treatment for symptoms can be applied clinically. Related therapeutic drugs are limited to the stage of basic research. Their pharmacokinetics, efficacy, and toxicity in human body are still unknown and need to be further integrated into clinical practice.

**Keywords** renal ischemia-reperfusion; lung injury; pathogenesis; treatment

肾是人体最重要的实体器官之一, 血流灌注量较高。当各种病因引起肾血流减少, 而再灌注恢复后引起的炎症损伤称为缺血再灌注损伤(ischemic-reperfusion injury, IRI)<sup>[1]</sup>, 最终导致急性肾损伤

(acute kidney injury, AKI)。值得注意的是, 缺血性AKI引起的死亡主要原因之一是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)引起的呼吸衰竭而不是肾衰竭<sup>[2]</sup>。最主要的病因源于肾缺血-再灌注(renal ischemic-

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-27

通信作者 (Corresponding author): 葛成国, Email: kinghongyi@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81803057)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81803057).

reperfusion, RIR)后引发的急性肺水肿, 严重的气体交换功能障碍和进行性低氧血症是RIR患者病死率升高的重要因素之一。

肾IRI不仅能造成肾自身的损害, 还能通过释放损伤介质或干扰全身炎症因子的清除引起远端器官的损伤, 且在肺部表现为ALI<sup>[3]</sup>。ALI损伤机制极其复杂, 现已知关键性的致伤因素包括细胞间的相互作用、氧自由基的生成、细胞因子的释放、肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)激活、多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)肺内聚集和激活、细胞凋亡及信号转导通路等<sup>[4]</sup>。然而, 对于肾缺血再灌注肺损伤(renal ischemia-reperfusion lung injury, RILI)更深层次的病理机制以及相关治疗, 大部分仍处于不断的探索和基础研究阶段。临床上, 由于大部分针对RILI的治疗并未取得显著效果, 尤其是ICU患者的发病率和病死率仍在不断上升。因此, 针对其发病机制和早期干预措施的探索也逐渐受到了各个学科的重视。本文从RILI发生机制和治疗策略的角度对此类并发症防治提供新的思路。

## 1 RILI的病理特征

RILI与临床上常见的ALI和呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)病理改变十分相似, 且主要表现为早期的肺水肿加重。弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)是ALI最重要的病理特征之一, 由上皮细胞屏障功能障碍和内皮功能障碍发展而来, 并导致肺水肿<sup>[5]</sup>。DAD分为3个阶段: 急性期或渗出期、组织期或增生期、晚期或纤维化期<sup>[6]</sup>。这些阶段都是连续的, 而不是严格按时间顺序发生的。

## 2 RILI的发病机制

### 2.1 炎症因子释放

RILI被普遍接受的损伤原因在于RIR之后, 损伤的肾组织和白细胞释放出肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)1 $\beta$ 、IL-6、趋化因子配体[chemokine (C-X-C motif) ligand protein, CXCL1/2]、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白1(macrophage inflammatory protein, MIP-1)等大量细胞因子到血液中加剧应激反应, 干扰免疫系统功能, 从而导致肺损伤<sup>[7]</sup>。同时, RIR释放的促炎细胞因子也会诱发体内炎症级联反应导致肺血管通透性增加、肺水肿、肺泡出血等病理改

变, 严重者会发生ARDS继而发展为呼吸衰竭。

### 2.2 氧自由基清除功能障碍

正常人体内每天都会产生一定量的氧自由基, 体内的谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)以及过氧化氢酶等抗氧化系统能及时清除这些有害物质, 避免氧化应激损伤。RIR后, 肾脏细胞对氧过度利用和氧化应激相关信号通路的激活产生了大量超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、羟自由基( $\cdot$ OH)和过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)等反应性活性氧(reactive oxygen species, ROS)。这些超载的ROS在人体内不能被缓冲, 便会诱发细胞膜脂质过氧化。氧化终产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)会引起蛋白质、核酸等生命大分子的交联聚合, 导致细胞凋亡和坏死<sup>[8]</sup>。而当这些有害物质随血液进入体循环到达肺脏, 便会造成肺损伤。有关研究<sup>[9]</sup>显示: 核因子E-2-相关因子(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路的激活可以减少ROS的产生, 这是各种细胞保护蛋白抵御氧化损伤的关键调节因子。

### 2.3 免疫细胞活化

#### 2.3.1 AMs、PMN肺内聚集和激活

RIR诱导的AMs活化以及PMN肺内聚集参与了ALI早期的发生、发展<sup>[10]</sup>。在ALI早期, AMs和上皮细胞在有害因子作用下会迅速释放大量携带TNF的微囊泡(microvesicula, MVs)到肺泡, 继而诱导中性粒细胞聚集和上皮细胞细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)表达<sup>[11]</sup>。同时, 血浆中RIR产生的IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症因子可以直接趋化肺中性粒细胞肺内浸润<sup>[12]</sup>, 进而分泌更多趋化因子, 形成正反馈回路。激活的PMN会通过中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)向细胞外释放大量的活性分子如损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)、组蛋白、活性溶酶体和多种细胞因子来加速炎症过程<sup>[13]</sup>。最终, PMN促进肺微血管内皮细胞功能障碍(pulmonary microvascular endothelial cells, PMVECs)和上皮细胞的坏死、凋亡, 破坏了肺微血管内皮细胞的屏障功能, 进而导致肺水肿和气体交换障碍<sup>[14]</sup>。

#### 2.3.2 T细胞活化

在RILI后期阶段, 主要参与的免疫细胞是T淋巴细胞, 其中CD8<sup>+</sup>T细胞发挥关键作用。有研究<sup>[15]</sup>证实: 在缺血AKI小鼠模型中, 以CD8<sup>+</sup>T细胞

为主的T细胞在AKI后24 h内流入肺部并激活。该实验观察了T细胞缺陷裸鼠在RIR损伤24 h后肺组织的病理改变,发现肺细胞凋亡和肺毛细血管渗漏减少。相反,将T细胞过继移植到T细胞缺陷小鼠后,该保护作用则被逆转。这提示RIR诱导的肺细胞凋亡是T细胞依赖性的,但活化的T细胞在调节肺细胞凋亡中的具体作用机制还需要大量实验进一步阐明。

## 2.4 其他相关发病机制

近年来,大量研究<sup>[16-18]</sup>证明核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)参与RILI的病理生理过程。它是一种关键的组织损伤传感器和无菌炎症的激活剂<sup>[19]</sup>,可检测广泛的病理信号,包括DAMPs、病原体相关分子模式、细胞质或线粒体ROS和许多环境信号<sup>[20]</sup>。RIR后产生的大量ROS提供NLRP3炎症小体激活信号<sup>[21]</sup>,使下游半胱氨酸蛋白酶(caspase)-1水解激活,并导致IL-1 $\beta$ 、IL-18等促炎细胞因子活化和释放,促进炎症水平升高和细胞焦亡<sup>[22]</sup>,加剧RILI进展。不仅如此,RIR还可促进核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)核转位,并进一步诱导多种促炎细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ )、环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)、诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、ICAM-1的表达升高<sup>[23-24]</sup>,导致气道黏液分泌增加,引发肺部感染<sup>[25]</sup>。

此外,之前已有相关文献<sup>[26-27]</sup>报道细胞外线粒体损伤相关分子模式(mitochondrial damage associated molecular patterns, mtDAMPs)如线粒体DNA(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)可在体内引起肺损伤。最近一项研究<sup>[28]</sup>观察到RILI动物模型的肾、肺组织及血浆中脂肪酸氧化相关代谢产物增加,这提示线粒体功能障碍,并会引起肺和血浆中mtDAMPs的积累,引发肺损伤。与之类似,Ambruso等<sup>[29]</sup>评估了小鼠RIR后的肺代谢组学发现:肺氧化应激增强、替代能量产生以及ATP耗竭。以上证据显示RIR损伤导致的肾代谢改变可能影响了远端肺的代谢,从而导致RILI。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是最近被发现在RILI早期由损伤的肾释放入血的一种介导ALI的重要介质。Khamissi等<sup>[30]</sup>首次对RILI小鼠应用单细胞RNA测序发现:小鼠在功能性肾移植后,损伤肾脏释放的OPN是介导RILI肺内皮渗漏和炎症的关键中

介因子。同样,Zhao等<sup>[31]</sup>报道:OPN可增强单核/巨噬细胞中ROS和TNF- $\alpha$ 的生成。当利用siRNA抑制OPN表达后,可以有效减轻内质网应激、坏死和炎症反应,从而缓解大鼠肾移植后引起的远端肺损伤。由此可知:OPN可能参与了RILI的发生机制,后续需要大量临床实验证据进一步验证。

## 3 RILI 的相关治疗策略

### 3.1 药物治疗

#### 3.1.1 麻醉类药物

$\alpha$ 2 肾上腺素受体激动剂-右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种临床常用的镇静药物。Chen等<sup>[32]</sup>研究发现:DEX除了具有抗炎等作用外,还可以通过激活小鼠体内 $\alpha$ 2-肾上腺素受体/局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)通路增加细胞连接复合体蛋白质的表达,改善远端肺微血管超通透性。在大鼠RILR模型中,DEX通过调控高迁移率组蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)-NLRP3炎症小体-腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路对AMs产生保护作用,并且能减轻RIR介导的内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的降低<sup>[10]</sup>。体外实验中,DEX可增强磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(protein kinase B, AKT)信号通路,从而显著抑制RIR血清诱导的PMVECs活力丧失和凋亡<sup>[33]</sup>。

丙泊酚是一种短效静脉麻醉药,用于全身麻醉的诱导和维持。该药既可通过限制丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相关信号通路来减少炎症分子产生,继而降低RIR诱导的肺自噬和凋亡<sup>[34]</sup>,也能提高组蛋白去乙酰化酶(sirtuin, SIRT1)mRNA和蛋白质水平来抑制肺内皮细胞和肺泡上皮细胞的焦亡<sup>[35]</sup>。此外,Liu等<sup>[16]</sup>研究证明选择性抗胆碱药盐酸戊乙奎醚具有改善RIR诱导的肺组织病理改变和肺内活性氧释放的能力,其潜在机制是激活了Nrf2信号通路继而干扰NLRP3基因表达。

#### 3.1.2 植物类提取物

青蒿素是青蒿属植物的半合成衍生物,具有广泛的药理作用。相关研究<sup>[36]</sup>表明:青蒿素激活HO-1通路后,大鼠血清和肺组织MDA、IL-6、MIP-2浓度也会随着降低,促使肺部炎症得到相应改善。Liu等<sup>[18]</sup>报道青蒿素预处理可直接抑制ROS产生以调控caspase-1及NLRP3炎症小体的活性,



继而减轻大鼠肺损伤、血管通透性和水肿。体外细胞实验中:青蒿素可缓解缺氧/复氧介导的AMs激活,进而阻止AMs引起的一系列后续反应。Tai等<sup>[37]</sup>通过实验发现丹参酮IIA联合环孢素A也能通过PI3K/AKT/B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(bcl-xL/bcl-2 associated death promoter, Bad)信号通路调节线粒体功能从而减轻肥胖大鼠肺细胞凋亡。姜黄素提前预处理2 d可降低大鼠肺内羟基自由基、脂质过氧化以及炎症反应水平,改善肺泡血管通透性,从而对RIR诱导的限制性肺疾病产生保护作用<sup>[2]</sup>。

### 3.1.3 酶抑制剂

$\kappa$ B激酶抑制剂在临床上已广泛用于多种急性、慢性炎症疾病的治疗,并取得了较好的疗效。对于RILI后的炎症反应,相关研究<sup>[24]</sup>证实了其可通过抑制NF- $\kappa$ B通路成分及其下游因子的产生,从而有效缓解小鼠肺水肿,可能成为RILI早期干预的潜在靶点。Du等<sup>[38]</sup>在动物实验中发现肽基精氨酸脱亚胺酶4抑制剂可通过减轻中性粒细胞浸润、NETs形成、凋亡和促炎细胞因子分泌缓解远端肺损伤,具有一定治疗潜力。

### 3.1.4 激素类物质

相关实验<sup>[39]</sup>证明:使用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)预处理大鼠后可显著提高体内GSH-Px和SOD活性达到对氧自由基的及时清除,以减轻肺损伤。同样,大鼠发生RILI后,前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)可诱导抗氧化系统降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)活性来减轻肺细胞损伤,但肺水肿仍然持续存在<sup>[40]</sup>。Tong等<sup>[41]</sup>研究表明胰岛素线性聚乙二醇-刷状聚赖氨酸嵌段共聚物能够降低血清中MDA、TNF- $\alpha$ 水平以及MPO活性,提前避免直接和间接肺损伤。

### 3.1.5 其他药物

针对RIR引起的炎症反应,黄丹等<sup>[42]</sup>研究发现免疫抑制剂雷帕霉素预处理大鼠后可提前降低RIR后血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6等炎症因子的水平,继而减轻继发性肺损伤,但具体的信号转导通路仍待进一步研究。体内外研究<sup>[43]</sup>发现:血红素本身可诱导激活HO-1的产生,继而减轻RIR后的细胞因子风暴和改善系统性炎症来防止肺损伤进一步发展及恶化。与以上药物盐酸戊乙奎醚功能相似,NaHS也能通过调节Nrf2/NLRP3炎性小体轴实现对肺炎症的控制,阻止RIR诱导的肺细胞凋亡和线粒体功能障碍<sup>[17]</sup>。于洋等<sup>[44]</sup>报道N-乙酰半胱氨酸可促进肺组织和血液中GSH、SOD及IL-10表

达,降低MDA、TNF- $\alpha$ 及IL-6表达改善大鼠肺水肿引起的气体交换障碍。

硫氧化还原蛋白-1(thioredoxin-1, Trx)是一种氧化还原活性蛋白,具有抗凋亡、抗氧化和抗炎等特性,但其半衰期较短,限制了其临床应用。Nishida等<sup>[12]</sup>研究发现长效Trx(白蛋白和Trx融合蛋白)对RILI表现出显著的预防作用。它可降低血浆中IL-6和TNF- $\alpha$ 的含量以及防止IL-6-CXCL信号通路介导的肺中性粒细胞浸润,从而显著提高RIR小鼠的存活率。Hayase等<sup>[45]</sup>研究表明:重组血栓调节蛋白能显著阻断组蛋白和NET在小鼠肺中的积累对肺产生保护作用,可作为RILI的一种辅助治疗策略。

国内学者<sup>[46]</sup>发现:腺苷A2b受体激动剂也能通过增强PI3K/AKT通路减轻小鼠PMVECs的凋亡。实验大鼠发生RIR后,鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂芬戈莫德和磷酸肌酸都可改善肺部的炎症、氧化应激以及中性粒细胞浸润,进而减轻肺内皮细胞凋亡<sup>[47-48]</sup>。Goto等<sup>[49]</sup>报道:激活小鼠烟碱乙酰胆碱受体可通过作用于脾巨噬细胞来降低循环中促炎细胞因子IL-6、CXCL1和CXCL2的水平及肺中性粒细胞浸润,保护肺组织。

## 3.2 机械通气

临床上,针对RILI患者并发ARDS,提高生存率的主要手段仍然是低潮气量和低气道压力的机械通气支持治疗<sup>[50]</sup>。现已明确有治疗效果的通气策略包括<sup>[51]</sup>:1)利用低潮气量和降低平台压以减少气压损伤;2)优化呼气末正压通气(positive end-expiratory pressure, PEEP)以维持或改善肺复张;3)使用低吸氧浓度(FiO<sub>2</sub>)以防止氧自由基相关的损伤;4)采取俯卧位通气以降低发病率和病死率。然而,当肺实质受到过度的机械应力时,会造成呼吸机诱发的肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI),损伤严重程度因个体肺功能大小、肺不均匀程度和肺恢复能力的差异而不同<sup>[52-53]</sup>。

## 3.3 体外膜氧合

常规通气管理无反应的可逆性急性重症呼吸衰竭,临床上推荐使用静脉-静脉体外膜氧合(venovenous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)。ECMO既可改善气体交换,降低组织血氧不足的风险,还能降低肺泡呼吸机负荷以减轻VILI。一项随机对照实验<sup>[54]</sup>报道:VV-ECMO可显著降低平台压、潮气量和驱动压,从而防止VILI和生物创伤。在急性呼吸衰竭发病后1~2 d,早期使用ECMO可有效改善预后<sup>[55]</sup>。最近的一项

研究<sup>[56]</sup>也表明:没有接受ECMO治疗的患者的健康相关生活质量更差。但这些结果仍然需要更大规模的前瞻性临床研究进一步评估。

## 4 预后

ALI临床特征常表现为进行性低氧血症、呼吸困难和呼吸功增加,是重症监护病房呼吸衰竭的一个重要病因。当ALI诱发ARDS时,其病死率高达30%~40%<sup>[57]</sup>。相关报道<sup>[58]</sup>显示:当AKI患者合并ALI时,病死率可超过50%,给患者和家属造成了严重的后果及经济负担。因此,在发生RIR前提前使用药物预处理或早期干预RIR后引发的炎症级联反应可有效保护肾功能和减轻肺气体交换障碍,防止呼吸衰竭,从而提高患者的生存率。

## 5 结语

RIR后肾会产生大量炎症因子、氧化应激因子、细胞外mtDAMPs以及OPN等损伤因子,这些因子既可以通过血液循环到达肺脏造成直接损伤,同时也能通过激活相关信号通路以及活化AMs和PMNs引起肺组织继发性坏死。当炎症因子、氧自由基以及PMN释放的各种炎症介质在肺脏积

聚,便会引起肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的坏死、凋亡以及细胞焦亡(图1)。其中,肺代谢组学变化、NLRP3炎性小体的激活、OPN的释放以及细胞焦亡等是近年来的研究热点。值得注意的是,NLRP3炎性小体的激活不仅参与了RILI的炎症损伤机制,还在AMs活化以及肺细胞焦亡过程中扮演重要角色。此外,针对RIR后引起肺代谢组学变化和OPN释放的作用机制还有待更多的临床实验证据进一步评估。

临床上,外科常采取的肾部分切除术、肾移植术等都会引起肾IRI<sup>[59]</sup>。由RIR诱发的ALI常表现为进行性低氧血症。针对肺氧合及通气功能障碍,小潮气量通气和呼气末正压通气可改善AKI合并ARDS患者的生存,但机械通气也会产生VILI及心脏排量减少等危害,ICU患者病死率仍在不断上升。作为一种挽救性治疗,ECMO则可确保伴有严重低氧血症的ARDS患者在常规机械通气失败后进行足够的气体交换<sup>[60]</sup>。然而,临床采用药物对RILI进行早期预防及治疗方面进展甚微。且现研究的治疗药物仅限于动物实验,其在人体中的清除率、表观分布容积、生物利用度、疗效以及毒性尚不清楚。因此,对于RILI的发病机制和临床治疗的探索还有待进一步突破,继而最大程度上提高患者生存率。

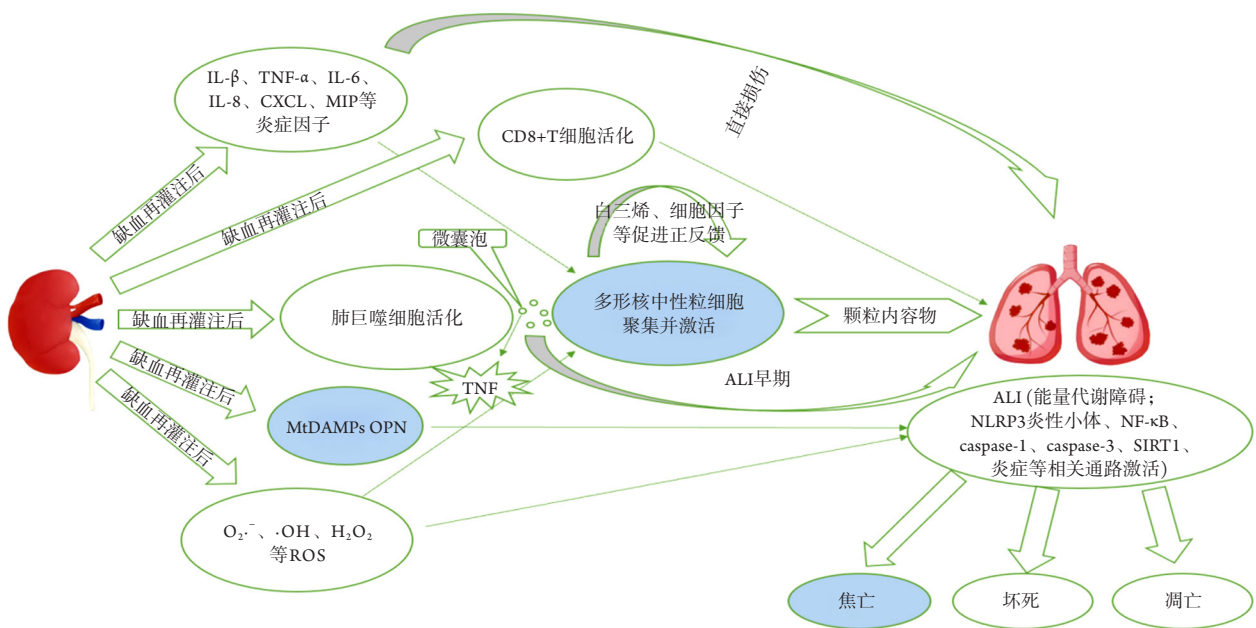


图1 RILI发生机制

Figure 1 Mechanism of RILI

## 参考文献

1. Pefanis A, Ierino FL, Murphy JM, et al. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(2): 291-301.
2. Yeh JH, Yang YC, Wang JC, et al. Curcumin attenuates renal ischemia and reperfusion injury-induced restrictive respiratory insufficiency[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(10): 3542-3545.
3. Karimi Z, Ketabchi F, Alebrahimdehkhordi N, et al. Renal ischemia/reperfusion against nephrectomy for induction of acute lung injury in rats[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(9): 1503-1515.
4. 曲文超, 林春榕, 吴学东. 缺血/再灌注肺损伤机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(4): 487-489.  
QU Wenchao, LIN Chunrong, WU Xuedong. The research of lung injury induced by ischemia/reperfusion[J]. *Medical Recapitulate*, 2011, 17(4): 487-489.
5. Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: A clinical and molecular review[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.
6. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary manifestations of acute lung injury: More than just diffuse alveolar damage[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(7): 916-922.
7. Herrlich A. Interorgan crosstalk mechanisms in disease: The case of acute kidney injury-induced remote lung injury[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(5): 620-637.
8. Rovcanin B, Medic B, Kocic G, et al. Molecular dissection of renal ischemia-reperfusion: Oxidative stress and cellular events[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(19): 1965-1980.
9. Diao C, Chen Z, Qiu T, et al. Inhibition of PRMT5 attenuates oxidative stress-induced pyroptosis via activation of the Nrf2/HO-1 signal pathway in a mouse model of renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2345658.
10. Chen Y, Huang Y, Xiong B, et al. Dexmedetomidine ameliorates renal ischemia reperfusion-mediated activation of the NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages[J]. *Gene*, 2020, 758: 144973.
11. Soni S, Wilson MR, O'Dea KP, et al. Alveolar macrophage-derived microvesicles mediate acute lung injury[J]. *Thorax*, 2016, 71(11): 1020-1029.
12. Nishida K, Watanabe H, Miyahisa M, et al. Systemic and sustained thioredoxin analogue prevents acute kidney injury and its-associated distant organ damage in renal ischemia reperfusion injury mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20635.
13. Mistry P, Carmona-Rivera C, Ombrello AK, et al. Dysregulated neutrophil responses and neutrophil extracellular trap formation and degradation in PAPA syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12): 1825-1833.
14. Wang L, Mehta S, Ahmed Y, et al. Differential mechanisms of septic human pulmonary microvascular endothelial cell barrier dysfunction depending on the presence of neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1743.
15. Lie ML, White LE, Santora RJ, et al. Lung T lymphocyte trafficking and activation during ischemic acute kidney injury[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 2843-2851.
16. Liu Z, Li Y, Yu L, et al. Penethylidene hydrochloride inhibits renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by activating the Nrf2 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13400-13421.
17. Zhao G, Yang L, Li L, et al. NaHS alleviated cell apoptosis and mitochondrial dysfunction in remote lung tissue after renal ischemia and reperfusion via Nrf2 activation-mediated NLRP3 pathway inhibition[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5598869.
18. Liu Z, Qu M, Yu L, et al. Artesunate inhibits renal ischemia-reperfusion-mediated remote lung inflammation through attenuating ROS-induced activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1546-1556.
19. Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: A troika governing cancer and its treatment[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 288-298.
20. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
21. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
22. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(9): 688.
23. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: A treasure trove for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(1): 17-26.
24. Meng C, Qian Y, Zhang C, et al. IKKε deficiency inhibits acute lung injury following renal ischemia reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4213-4220.
25. Xu B, Zhang L, Che Y, et al. Cerebral ischemia/reperfusion injury induces airway mucus hypersecretion in rats and activates IL-13-associated inflammatory mechanisms[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7577-7584.
26. Chaung WW, Wu R, Ji Y, et al. Mitochondrial transcription factor A is a proinflammatory mediator in hemorrhagic shock[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1): 199-203.
27. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 104-107.
28. Hepokoski M, Wang J, Li K, et al. Altered lung metabolism and mitochondrial DAMPs in lung injury due to acute kidney injury[J].



- Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(5): L821-L831.
29. Ambruso SL, Gil HW, Fox B, et al. Lung metabolomics after ischemic acute kidney injury reveals increased oxidative stress, altered energy production, and ATP depletion[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 321(1): L50-L64.
30. Khamissi FZ, Ning L, Kefaloyianni E, et al. Identification of kidney injury released circulating osteopontin as causal agent of respiratory failure[J]. Sci Adv, 2022, 8(8): eabm5900.
31. Zhao H, Chen Q, Huang H, et al. Osteopontin mediates necroptosis in lung injury after transplantation of ischaemic renal allografts in rats[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(4): 519-530.
32. Chen Q, Yi B, Ma J, et al.  $\alpha$ 2-adrenoreceptor modulated FAK pathway induced by dexmedetomidine attenuates pulmonary microvascular hyper-permeability following kidney injury[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 55990-56001.
33. Li J, Chen Q, He X, et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion injury through  $\alpha$ 2AR/PI3K/Akt pathway[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 78.
34. Liu Z, Zhang J, Zhang F, et al. Propofol post-conditioning lessens renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury associated with autophagy and apoptosis through MAPK signals in rats[J]. Gene, 2020, 741: 144562.
35. Liu Z, Meng Y, Miao Y, et al. Propofol reduces renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by stimulating sirtuin 1 and inhibiting pyroptosis[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(1): 865-876.
36. Liu Z, Zhang J, Li S, et al. Artesunate inhibits renal ischemia reperfusion-stimulated lung inflammation in rats by activating HO-1 pathway[J]. Inflammation, 2018, 41(1): 114-121.
37. Tai H, Jiang XL, Song N, et al. Tanshinone IIA combined with cyclosporine a alleviates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion in obese rats[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 617393.
38. Du M, Yang L, Gu J, et al. Inhibition of peptidyl arginine deiminase-4 prevents renal ischemia-reperfusion-induced remote lung injury[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 1724206.
39. Ardalan MR, Estakhri R, Hajipour B, et al. Erythropoietin ameliorates oxidative stress and tissue injury following renal ischemia/reperfusion in rat kidney and lung[J]. Med Princ Pract, 2013, 22(1): 70-74.
40. Oztay F, Kara-Kisla B, Orhan N, et al. The protective effects of prostaglandin E1 on lung injury following renal ischemia-reperfusion in rats[J]. Toxicol Ind Health, 2016, 32(9): 1684-1692.
41. Tong F, Tang X, Li X, et al. The effect of insulin-loaded linear poly(ethylene glycol)-brush-like poly(l-lysine) block copolymer on renal ischemia/reperfusion-induced lung injury through downregulating hypoxia-inducible factor[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 1717-1730.
42. 黄丹, 唐斌, 罗振中, 等. 雷帕霉素预处理对大鼠肾缺血再灌注诱导致肺损伤的影响[J]. 南昌大学学报, 2014, 54(12): 25-27.
- HUANG Dan, TANG Bin, LUO Zhenzhong et al. Effects of rapamycin preconditioning on lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats[J]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi, 2014, 54(12): 25-27.
43. Rossi M, Delbaue S, Roumeguère T, et al. HO-1 mitigates acute kidney injury and subsequent kidney-lung cross-talk[J]. Free Radic Res, 2019, 53(9-10): 1035-1043.
44. 于洋, 周锦. N-乙酰半胱氨酸对肾缺血再灌注致肺损伤氧化应激及炎症反应的影响[J]. 解剖科学进展, 2017, 23(1): 24-26.
- YU Yang, ZHOU Jin. Effect of NAC on the oxidative stress and inflammatory response in renal ischemia reperfusion rats[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2017, 23(1): 24-26.
45. Hayase N, Doi K, Hiruma T, et al. Recombinant thrombomodulin prevents acute lung injury induced by renal ischemia-reperfusion injury[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 289.
46. 吴艳, 张铭, 鲁开智, 等. 腺苷A2b受体激活减轻小鼠肾缺血再灌注致肺损伤[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(8): 1102-1107.
- WU Yan, ZHANG Ming, LU Kaizhi, et al. Adenosine A2b receptor activation attenuates lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice[J]. Basic & Clinical Medicine, 2019, 39(8): 1102-1107.
47. Shi ZA, Li TT, Kang DL, et al. Fingolimod attenuates renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis and modulating S1P metabolism[J]. J Int Med Res, 2021, 49(8): 3000605211032806.
48. 许辉, 疏树华, 王迪, 等. 磷酸肌酸预处理对大鼠肾缺血-再灌注所致肺损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(1): 61-65.
- XU Hui, SHU Shuhua, WANG Di, et al. Effects of phosphocreatine preconditioning on lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2019, 35(1): 61-65.
49. Goto D, Nagata S, Naito Y, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonist reduces acute lung injury after renal ischemia-reperfusion injury by acting on splenic macrophages in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2022, 322(5): F540-F552.
50. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637.
51. Liaqat A, Mason M, Foster BJ, et al. Evidence-based mechanical ventilatory strategies in ARDS[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 319.
52. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Intensive care medicine in 2050: Ventilator-induced lung injury[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(1): 76-78.
53. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al. The future of mechanical ventilation: Lessons from the present and the past[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 183.
54. Rozencwajg S, Guihot A, Francheineau G, et al. Ultra-protective ventilation reduces biotrauma in patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress

- syndrome[J]. Crit Care Med, 2019, 47(11): 1505-1512.
55. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization[Z]. Ann Arbor, MI, USA: 2017.
56. Grasselli G, Scaravilli V, Tubiolo D, et al. Quality of life and lung function in survivors of extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome[J]. Anesthesiology, 2019, 130(4): 572-580.
57. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
58. Teixeira JP, Ambruso S, Griffin BR, et al. Pulmonary consequences of acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(1): 3-16.
59. Lugo-Baruqui JA, Ayyathurai R, Sriram A, et al. Use of mannitol for ischemia reperfusion injury in kidney transplant and partial nephrectomies-review of literature[J]. Curr Urol Rep, 2019, 20(1): 6.
60. Chiu LC, Kao KC. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome: A narrative review[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 4953.

本文引用: 张华阳, 张俊勇, 郑白术, 葛成国. 肾缺血-再灌注肺损伤发病机制及治疗[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2284-2291. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.034

**Cite this article as:** ZHANG Huayang, ZHANG Junyong, ZHENG Baishu, GE Chengguo. Pathogenesis and treatment of renal ischemia-reperfusion lung injury[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(9): 2284-2291. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.034