

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210618.1445.006.html\(2021-06-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210618.1445.006.html(2021-06-18))

乳腺癌术后相关淋巴水肿的治疗研究进展*

余富杰¹,赵大威²综述,蒋小娟^{1△}审校

(1. 陆军军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺外科,重庆 400042;

2. 陆军军医大学西南医院神经外科,重庆 400038)

[摘要] 乳腺癌相关淋巴水肿(BCRL)是乳腺癌手术和放疗后最常见的并发症之一。目前可采用物理方法和手术方法进行治疗。早期的手术效果有限。现代微侵袭外科技术能有效地改善 BCRL。新型的干细胞治疗为 BCRL 的治疗提供了一种很有前景的选择。该文对近年来 BCRL 的最新治疗进展进行文献综述,希望能更多地了解 BCRL 的治疗进展,适当选择治疗,使患者从中获益。

[关键词] 乳腺肿瘤;淋巴水肿;保守治疗;手术治疗;干细胞移植

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)23-4115-05

Recent advances in therapy of breast cancer-related upper extremity lymphedema*

YU Fujie¹, ZHAO Dawei², JIANG Xiaojuan^{1△}

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Institute of Field Surgery Research, Daping

Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Neurosurgery, Southwest Hospital, Army Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] Breast cancer-related upper extremity lymphedema (BCRL) is one of the most common complications after breast cancer surgery and radiation therapy. At present, physical methods and surgical methods can be used for treatment. Early surgical procedures had only limited effect. However, contemporary minimally invasive surgical techniques have been shown to be effective in ameliorating BCRL. The new type stem cell therapy provides a promising alternative in the treatment of BCRL. This review provides an overview of recent progress in the treatment of BCRL. It is hope to more understand the current treatment progress of BCRL, appropriately choose treatment and make patients benefit from it.

[Key words] breast neoplasms; lymphedema; expectant treatment; operative treatment; stem cell transplantation

随着医疗技术的进步,乳腺癌相关淋巴水肿(BCRL)的治疗最近几年已有长足的进步。BCRL 相关的危险因素包括临床分期、腋窝淋巴结清扫程度、放疗和感染等^[1-2]。其发生率文献报道不一,为 7.2%~82.2%,且随着时间的推移而增加^[3]。BCRL 轻者可随侧支循环的建立症状逐渐缓解,重者不仅需忍受患肢外观异常,还可导致上肢功能障碍,如肢体疼痛、麻痹、肩关节活动受限、上肢疲乏无力等痛苦,严重影响患者生活质量及工作,如不及时进行干预,还可反复发生蜂窝织炎及感染,进一步加重功能障碍。目前对于 BCRL 仍缺乏根治措施,本文对近年的最新治疗进展进行综述。

1 BCRL 发病机制

乳腺癌腋窝淋巴结清扫术、放疗、术后感染等因

素导致上肢与颈部、胸部淋巴管网的破坏,淋巴管炎、水肿、阻塞、纤维化和静脉狭窄;另外肿瘤细胞通过淋巴转移或淋巴结内复发,也可阻塞淋巴管,造成患肢的淋巴回流障碍和(或)血液回流障碍,高浓度蛋白质的淋巴液滞留组织间隙,使得组织胶体渗透压增高,导致液体从毛细血管进入组织间隙,最终出现不同程度的组织水肿。水肿组织内成纤维细胞增殖并释放胶原蛋白,皮下组织出现广泛的纤维化,瘢痕形成,局部淋巴管无法再生,进一步限制了淋巴回流。淋巴管扩张水肿造成管壁增厚、硬化,管腔内出现纤维蛋白原栓子,淋巴回流进一步受阻,形成恶性循环^[4]。

2 淋巴水肿的分期

2020 年《外周淋巴水肿诊疗的中国专家共识》将肢体淋巴水肿的病程分为 4 期,Ⅰ期:和“静脉”水肿

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYX116)。

作者简介:余富杰(1982—),主管护师,本科,主要从事乳腺甲状腺外科护

理学临床研究。△ 通信作者,E-mail:1205786152@qq.com。

相比较,早期组织聚集的水肿中蛋白质水平比较高,水肿呈凹陷性,肢体抬高后水肿可消退。可能出现各种增殖细胞的增加。Ⅱ期:肢体抬高后水肿不消退,在Ⅱ期阶段的后期,随着皮下脂肪和纤维化的生成,水肿不再呈现凹陷性。Ⅲ期:非凹陷性水肿,肢体增粗,质地变硬,皮下脂肪进一步沉积和纤维化。Ⅳ期:又称象皮肿,属淋巴水肿晚期,病变软组织异常增生肥大,出现皮肤病变,如棘皮症、皮肤增厚角化、疣状增生。以上Ⅰ~Ⅳ分期针对患肢,不包括受累的淋巴管和淋巴结在淋巴液淤滞状况下的病理变化进程^[5]。而国际淋巴学协会 2020 年最新发表的共识将淋巴水肿也分为 4 期,0 期:指尽管淋巴运输受损,组织液/成分发生细微变化,但肿胀等临床可识别症状仍不明显的亚临床期;Ⅰ、Ⅱ期同上,Ⅲ期即为上面的Ⅳ期^[6]。

3 淋巴水肿的分度

根据国际淋巴协会的标准,将淋巴水肿根据其轻重程度分为 3 级,轻度水肿:同健侧比较,患侧肢体体积增加 5%~<20%;中度水肿:同健侧比较,患肢体积增加 20%~40%;重度水肿:同健侧比较,患肢体积增加超过 40%^[6]。

4 BCRL 的治疗

BCRL 是一慢性过程,治疗方法较为多样,但并没有一种非手术或手术治疗能完全恢复受累肢体。目前对于轻度的 BCRL,世界各国的淋巴学专家均倾向于首选保守治疗。手术治疗主要应用于患肢纤维化严重的患者。

4.1 BCRL 保守治疗

4.1.1 物理治疗

该方法是临床主要应用的保守疗法。其基本原理是通过机械压力和物理热能改善局部微循环,促进淋巴液回流,同时降低并阻止纤维组织的增生,延缓和改善病情发展,达到治疗目的。保守治疗首选的治疗方法是综合消肿疗法(CDT),其治疗效果已得到临床医师的广泛认同。(1)CDT:CDT 是目前淋巴水肿的标准治疗,包括手法淋巴引流(MLD)、低延展绷带多层压力包扎(CBT)、针对性的消肿功能锻炼、皮肤护理及居家自我管理 etc 等综合治疗,是应用最久、疗效最为肯定的方法。MLD 为 VODDER 在 1936 年发展的淋巴管浅筋膜按摩技术,可增强残存淋巴管功能,改善淋巴引流。数层低张力的(非弹性的)绷带包扎可使远侧压力大于近侧,重建组织压,预防淋巴液再蓄积并增加淋巴流量。在正常活动及功能锻炼时,患者在几乎没有空间的情况下收缩被绑肢体的肌肉,这样增加了组织压也改善淋巴流量^[7],可使 BCRL 肢体体积下降 20%~50%,减轻患者焦虑和抑郁^[8]。CDT 治疗分为连续的两个阶段,第一阶段为强化治疗,包括皮肤护理、MLD、CBT。第二阶段通过持续的压力装置和 MLD 长期巩固效果,避免病情反复,故需要患

者对治疗有高度的依从性^[5]。(2)气囊压迫疗法:此法将含有多房可充气腔体的袖套和袜套置于水肿肢体,间断地充气,从患肢远心端向近心端序惯性加压,驱使水肿液向心流动汇入血液循环,可减少肢体体积 30%~47%。压迫气囊不应单一使用治疗非凹陷性的淋巴水肿,因为持续的压力可破坏、闭塞为数不多的淋巴管、阻碍淋巴回流。但气囊压迫疗法目前仍缺乏大型的随机对照试验(RCT)研究和结论,建议与 CDT 配合维持治疗效果。(3)高热烘绑治疗:肢体烘绑疗法由中国学者张涤生等在 1985 年首创,起初为将患肢置于远红外烘疗机,加热至 80~100℃,1 h/d,20 d 为 1 个疗程。后改进为微波烘疗机,加热至 40℃,30 min/d,15 d 为 1 个疗程。在治疗后仍用弹力绷带包扎患肢^[9]。其作用机制包括热效应、机械效应和生物效应,可达到增强淋巴管输送淋巴液能力的目的。一般 1~2 个疗程后不仅使患肢周径恢复或接近正常,而且可以减少丹毒发作。(4)光生物调节治疗(PBM):PBM 为使用非电离低水平激光治疗照射水肿区域,低强度波长激光可刺激淋巴管生成和运动,有助于高蛋白淋巴液的排除,刺激免疫系统,降低感染的风险^[10]。PBM 还可以软化纤维组织和手术瘢痕,减轻疼痛,减少手臂体积^[11]。一项 Meta 分析也显示,PBM 可短期有效减轻患肢水肿,但并未比其他保守治疗更加有效^[12]。该方法尚需更多的临床数据才能证实其治疗效果的可靠性。

4.1.2 药物治疗

(1)香豆素类药物——香豆素(5,6-苯并- α -吡喃酮):此类药物目前相关的研究数据仍存在争议,早期的研究中,使用 6 个月 5,6-苯并- α -吡喃酮可使患者患肢水肿出现消退,而且疼痛紧束感和急性感染也得到改善^[13]。但早期一项随访研究并未显示患肢体积改善有统计学差异^[14]。尽管关于 5,6-苯并- α -吡喃酮类的使用和益处仍存在一些重大争议,但迄今为止进行的研究表明,香豆素(和其他苯并吡喃酮)与综合理疗结合使用时对治疗淋巴水肿有效^[15]。另外的好处是它的低成本和患者口服药物的依从性高。(2)中药治疗:中药治疗 BCRL 尚处于研究阶段。虽然相关研究显示,桑叶片、 β -七叶皂苷钠等药物对淋巴水肿治疗有一定的疗效,但仍缺乏可靠的 RCT 研究结果。类似的药物,如马栗树籽提取物(迈之灵)和地奥司明用于静脉-淋巴混合型水肿治疗的药物在治疗单纯淋巴水肿方面仍缺乏有效的循证医学证据。

4.2 手术治疗

手术治疗的目的是提高淋巴系统的转运能力和(或)缩小患肢体积。前者目前的手术方式主要包括淋巴管-静脉吻合(LVA),淋巴结复合组织游离移植等显微淋巴手术,主要应用于早期凹陷性水肿患者或 CDT 无效时。后者主要手术方式为切除病变组织,主

要应用于晚期严重病例的治疗。但手术的有效性都有限,并且可能带来新的并发症,正在实施时需要权衡获益与风险,当获益明显大于风险时,才可行手术治疗。(1)LVA:LVA 早期采用深部较粗大淋巴管与静脉吻合,选择结构较正常的淋巴管,与无回流障碍的静脉系统吻合,使淋巴液直接流入静脉。吻合的血管直径在 0.1~0.8 mm,需要显微外科技术。LVA 可使早期患者上肢容积减少 61%,而晚期淋巴水肿患者平均体积仅减少 17%^[16]。这些结果表明,LVA 在早期更有助于淋巴水肿的改善,而后期组织纤维化不可逆转时效果有限。一项 meta 分析发现,淋巴结切除术时预防性 LVA 可降低 77% 的淋巴水肿风险^[17]。尽管 LVA 具有明显的效果,但因显微技术的限制,需要特定直径的淋巴管,其晚期继发性淋巴水肿适用性可能受到限制。此外,目前仍缺乏关于长期 LVA 通畅性的数据,大多数研究限于 6~24 个月^[18],仍需要大样本量长期随访研究来充分了解 LVA 的远期疗效。(2)带血管淋巴结移植(VLNT):VLNT 适用于中晚期淋巴水肿治疗方法,包括将带血管的淋巴组织移植至淋巴结被切除或淋巴回流受损部位,将皮瓣血管进行显微外科吻合,从而保持淋巴结的血管化。以旋髂浅动静脉为蒂的腹股沟区浅淋巴结复合组织瓣,将其移植至腋窝,也可以与腹部皮瓣同期移植至胸部行乳房再造^[19-21]。VLNT 的机制包括淋巴结转移诱导淋巴管在受体部位生成,恢复和重建血液循环及淋巴两套循环,改善减轻淋巴水肿^[22];淋巴结的节律收缩在淋巴循环中起“泵”的作用,将淋巴液通过淋巴管输入静脉循环^[23]。(3)脂肪抽吸术:脂肪抽吸术通过负压抽吸脂肪切除套管移除皮下水肿的淋巴液和脂肪组织,不仅可以使患肢体积减小,明显减少上臂周径,减轻淋巴水肿,还可以去除易诱发感染的高蛋白淋巴液^[24]。脂肪抽吸术不仅可以改善患肢的外观和功能,提高患者满意度^[25],与压迫疗法相结合还可有效防止淋巴水肿复发,优势明显。脂肪抽吸术还可作为 LVA 或 VLNT 改善预后的辅助治疗^[26]。此方法适用于淋巴水肿的脂质肿胀阶段,对纤维化明显的淋巴水肿肢体,近期治疗效果并不理想。(4)病变组织切除术:病变组织切除术治疗淋巴水肿的历史可以追溯到 20 世纪初对于橡皮病的治疗。其基本的手术原则都是尽可能多地切除病变组织。尽管此术式历史悠久,但缺乏前瞻性的研究和长期随访结果。此类手术存在创伤大、瘢痕明显、淋巴水肿易复发、感染、伤口破裂的风险等缺点,主要用于晚期严重病例的治疗。

4.3 干细胞移植

干细胞具有自我更新和多向分化潜能,可以被诱导分化成各种类型的体细胞,用于细胞替代、组织修复、器官再生等方面,为 BCRL 治疗提供了一种新的

治疗方法。

从淋巴水肿的病理学角度来看,淋巴循环网络被破坏,淋巴管壁结构发生改变,以致淋巴回流障碍,导致淋巴水肿。干细胞可通过免疫调节发挥抗炎、抗纤维化和抗氧化应激作用,抑制了淋巴水肿的病理生理过程,诱导新的淋巴管生成,重建受损的淋巴网络,从而治疗淋巴水肿^[27-29]。一项临床试验,在 10 例 BCRL 患者腋窝区单次注射脂肪源性干细胞显示了良好的耐受性,随访 6 个月、1 年和 4 年,结果显示患者上臂水肿体积无明显变化,但患者自我报告淋巴水肿症状有明显的改善,均且无不良反应发生^[30-32]。总的来说,目前的数据显示脂肪源性干细胞移植,可以在一定程度上促进 BCRL 患者淋巴水肿症状的改善,但仍需进一步大样本量 RCT 研究的证明。

5 BCRL 患者的心理建设和自我管理

BCRL 目前尚不能根治,患者首先要在认知层面意识到疾病的长期性,以及由此带来的外在形象和生活状态的改变,克服随之带来的困难。BCRL 患者长期处于焦虑和抑郁情绪中,医务人员需要定期随访,并进行健康宣教,让患者产生自我防治的强烈动机;鼓励患者或家属在医院的规范化治疗之外进行终身自我治疗和维护,实现阶段治疗目标,重新规划生活工作,提高患者的依从性,实现居家自我管理。

6 展 望

BCRL 的治疗在过去的几十年中得到了长足发展,随着循证医学的发展,有些治疗方式已被证明无效或者不良反应大而淘汰,而有些新的治疗出现为改善功能和生活质量提供了新的治疗方法。尽管可供选择的治疗方法较多,但制订以综合治疗为基础的长期的个体化治疗方案仍是患者获益的根本。

参考文献

- [1] AKEZAKI Y, TOMINAGA R, KIKUUCHI M, et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors following axillary lymph node dissection [J]. *Prog Rehabil Med*, 2019, 4: 20190021.
- [2] PENN I W, CHANG Y C, CHUANG E, et al. Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27 (3): 991-1000.
- [3] NORMAN S A, LOCALIO A R, POTASHNIK S L, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (3): 390-397.
- [4] SIOTOS C, SEBAI M E, WAN E L, et al. Breast

- reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis[J]. *J Plast Reconstr Aes*, 2018, 71(6): 807-818.
- [5] 中华整形外科学分会淋巴水肿学组. 外周淋巴水肿诊疗的中国专家共识[J]. *中华整形外科杂志*, 2020, 36(4): 355-360.
- [6] Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology[J]. *Lymphology*, 2020, 53(1): 3-19.
- [7] KOUL R, DUFAN T, RUSSELL C, et al. Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2007, 67(3): 841-846.
- [8] ABBASI B, MIRZAKHANY N, ANGOOTI OSHNARI L, et al. The effect of relaxation techniques on edema, anxiety and depression in post-mastectomy lymphedema patients undergoing comprehensive decongestive therapy: a clinical trial[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190231.
- [9] 张涤生, 干季良, 黄文义, 等. 烘绑疗法治疗肢体慢性淋巴水肿[J]. *医学研究杂志*, 2004, 33(10): 56-59.
- [10] KILMARTIN L, DENHAM T, FU M R, et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(1): 95-105.
- [11] KAVIANI A, FATEH M, YOUSEFI NOORAIE R, et al. Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema[J]. *Lasers Med Sci*, 2006, 21(2): 90-94.
- [12] BAXTER G D, LIU L, PETRICH S, et al. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 833-846.
- [13] CASLEY-SMITH J R, MORGAN R G, AND PILLER N B. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5, 6-benzo- $[\alpha]$ -pyrone[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(16): 1158-1163.
- [14] LOPRINZI C L, KUGLER J W, SLOAN J A, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(5): 346-350.
- [15] CACCHIO A, PRENCIPE R, BERTONE M, et al. Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren[®]) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(4): 1471-1480.
- [16] CHANG D W, SUAMI H, AND SKORACKI R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 132(5): 1305-1314.
- [17] JØRGENSEN M G, TOYSERKANI N M, AND SØRENSEN J A. The effect of prophylactic lymphovenous anastomosis and shunts for preventing cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis[J]. *Microsurg*, 2018, 38(5): 576-585.
- [18] CHUNG J H, BAEK S O, PARK H J, et al. Efficacy and patient satisfaction regarding lymphovenous bypass with sleeve-in anastomosis for extremity lymphedema [J]. *Arch Plast Surg*, 2019, 46(1): 46-56.
- [19] PAPPALARDO M, PATEL K, AND CHENG M H. Vascularized lymph node transfer for treatment of extremity lymphedema: an overview of current controversies regarding donor sites, recipient sites and outcomes[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(7): 1420-1431.
- [20] SCHAUVERIEN M V, BADASH I, PATEL K M, et al. Vascularized lymph node transfer for lymphedema [J]. *Semin Plast Surg*, 2018, 32(1): 28-35.
- [21] NAHABEDIAN M Y. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for post-mastectomy lymphedema patients [J]. *Gland Surg*, 2012, 1(1): 1-2.
- [22] LIU H L, PANG S Y, LEE C C, et al. Orthotopic transfer of vascularized groin lymph node flap in the treatment of breast cancer-related lymphedema: clinical results, lymphoscintigraphy findings, and proposed mechanism [J]. *J Plast Reconstr Aes*, 2018, 71(7): 1033-1040.
- [23] CHENG M H, CHEN S C, HENRY S L, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131(6): 1286-1298.

- [24] GREENE A K, MACLELLAN R A. Operative treatment of lymphedema using suction-assisted lipectomy[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 77(3): 337-340.
- [25] HOFFNER M, BAGHERI S, HANSSON E, et al. SF-36 shows increased quality of life following complete reduction of postmastectomy lymphedema with liposuction[J]. *Lymphat Res Biol*, 2017, 15(1): 87-98.
- [26] AGKO M, CIUDAD P. Staged surgical treatment of extremity lymphedema with dual gastroepiploic vascularized lymph node transfers followed by suction-assisted lipectomy-A prospective study[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(6): 1148-1156.
- [27] OH J Y, KIM M K, SHIN M S, et al. The anti-inflammatory and anti-angiogenic role of mesenchymal stem cells in corneal wound healing following chemical injury[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(4): 1047-1055.
- [28] ORTIZ L A, DUTREIL M, FATTMAN C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(26): 11002-11007.
- [29] VALLE-PRIETO A, CONGET P A. Human mesenchymal stem cells efficiently manage oxidative stress[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(12): 1885-1893.
- [30] TOYSERKANI N M, JENSEN C H, ANDERSEN D C, et al. Treatment of breast cancer-related lymphedema with adipose-derived regenerative cells and fat grafts: a feasibility and safety study[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(8): 1666-1672.
- [31] TOYSERKANI N M, JENSEN C H, TABATABAEIFAR S, et al. Adipose-derived regenerative cells and fat grafting for treating breast cancer-related lymphedema: Lymphoscintigraphic evaluation with 1 year of follow-up[J]. *J Plast Reconstr Aest*, 2019, 72(1): 71-77.
- [32] JØRGENSEN M G, TOYSERKANI N M. Adipose-derived regenerative cells and lipotransfer in alleviating breast cancer-related lymphedema: an open-label phase I trial with 4 years of follow-up[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(6): 1-11.

(收稿日期: 2021-03-12 修回日期: 2021-06-17)

(上接第 4114 页)

- et al. FG-4592 accelerates cutaneous wound healing by epidermal stem cell activation via HIF-1 α stabilization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2460-2470.
- [26] ZHU Y, WANG Y, JIA Y, et al. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats [J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27(4): 324-334.
- [27] ZHOU M, HOU J, LI Y, et al. The pro-angiogenic role of hypoxia inducible factor stabilizer FG-4592 and its application in an in vivo tissue engineering chamber model[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6035.
- [28] PE M, AP M. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements [J]. *Transplantation*, 2014, 97(3): 258-264.
- [29] ZHANG X, LIU Z, XIAO Q, et al. Donor treatment with a hypoxia-inducible factor-1 agonist prevents donation after cardiac death liver graft injury in a rat isolated perfusion model[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(3): 280-289.
- [30] YU Y, ZHOU Y, CHENG T, et al. Hypoxia enhances tenocyte differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells by inducing hypoxia-inducible factor-1 α in a co-culture system[J]. *Cell Proliferat*, 2016, 49(2): 173-184.
- [31] BHADANGE Y, LAUTERT J, LI S, et al. Hypoxia and the prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 protect corneal endothelial cells from mechanical and perioperative surgical stress[J]. *Cornea*, 2018, 37(4): 501-507.
- [32] ZHANG P, DU J, ZHAO H, et al. Radioprotective effects of roxadustat (FG-4592) in haematopoietic system[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 349-356.

(收稿日期: 2021-02-21 修回日期: 2021-06-11)