

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210618.1405.004.html>(2021-06-18)

罗沙司他对脏器损伤后修复效应的研究进展*

应刚强 综述,魏佳莉[△]审校
(海南省人民医院/海南医学院附属海南医院肾内科,海口 570000)

[摘要] 罗沙司他是缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(HIF-PHI)中最优的小分子口服药物,现已完成其用于治疗肾性贫血的Ⅲ期临床试验并批准在中国大陆首先上市。目前,罗沙司他主要用于肾性贫血的治疗,但罗沙司他还具有很多的其他药理作用。它不仅可以诱导机体产生缺氧反应,促进内源性促红细胞生成素(EPO)产生、降低铁调素、调节铁代谢等刺激骨髓造血,还可能在肾脏、神经、视网膜、皮肤、肝脏等非造血管脏器官损伤后具有重要的修复作用,尤其在相应器官移植、创伤愈合、缺氧耐受、抗纤维化方面的作用不可忽视。为进一步研究、开发罗沙司他的临床适应证,本文就罗沙司他相关的器官保护作用进行综述。

[关键词] 创伤;自身耐受性;器官移植;罗沙司他;保护作用

[中图分类号] R452 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4111-04

Research progress of roxadustat on repair effect of organ damage*
YING Gangqiang,WEI Jiali[△]
(Department of Nephrology,Hainan Provincial People's Hospital/ Affiliated
Hainan Hospital,Hainan Medical College,Haikou,Hainan 570000,China)

[Abstract] Roxadustat is a optimal small molecule oral drug in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI),has completed its phase Ⅲ clinical trials for the treatment of renal anemia and has been approved to be firstly marketed in the Chinese mainland. At present,roxadustat is mainly used in the treatment of renal anemia,but it also has many other pharmacological effects. It not only can induce the body to produce the hypoxia response,promote the endogenous erythropoietin (EPO) production,reduce hepcidin and regulate iron metabolism to stimulate bone marrow hematopoiesis,but also play an important repair role in the damage of the non-hematopoietic organs such as kidneys,nerves,retinas,skin,liver,especially its effects in the aspects of the corresponding organ transplantation,wound healing,hypoxia tolerance and anti-fibrosis are non-negligible. In order to further study and develop the clinical indications of roxadustat,this article reviews the related organ protection effects of roxadustat.

[Key words] trauma;self-tolerance;organ transplantation;roxadustat;protection

罗沙司他(FG-4592)是一种同类型药物中最优的小分子口服缺氧诱导因子(HIF)脯氨酸羟化酶(PHD)抑制剂(HIF-PHI),它通过稳定 HIF 促进内源性促红细胞生成素(EPO)产生及调节铁代谢,进而促进造血,缓解肾性贫血^[1-2]。目前罗沙司他已在日本和中国完成多个Ⅲ期临床试验,并正式批准用于肾性贫血的治疗^[2-4]。罗沙司他同时对一些重要的器官或系统具有重要的保护作用,这些保护作用在肾脏、肝脏、皮肤、神经、视网膜等组织或器官中均有相关报道。本文就罗沙司他对重要系统的保护作用及其可能机制进行综述。

1 罗沙司他及其生物学特性

罗沙司他,商品名为艾瑞卓,化学名称〔(4-羟基-

1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-)-羰基]-氨基]-乙酸,是一种分子量为 352.34 的 2-酮戊二酸(2-OG)类似物,可竞争性抑制 3 种 PHD 亚型,血浆半衰期约 12 h,对 PHD2 的半数有效浓度(IC₅₀)为 0.027 μmol/L。当罗沙司他进入机体时,PHD 受到抑制,HIF-α 与 E3 泛素连接酶分离,之后 HIF-α 进入细胞核内与 HIF-β 形成异源二聚体,结合在靶基因的低氧反应元件(HRE)上,诱导激活相应的靶基因。靶基因的激活可使机体内 EPO 生成适量地增加及机体 EPO 受体活性提高直接促进红细胞生成;靶基因的激活还可使体内铁调素水平降低、转铁蛋白水平增加和转铁蛋白受体活性提高进而提高体内铁的利用效率;靶基因的激活还可使二价金属离子转运蛋白(DMT1)和十二指肠细胞色

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560124)。 作者简介:应刚强(1995—),医师,在读硕士研究生,主要从事肾脏纤维化方面的研究。
[△] 通信作者,E-mail:wjl525@163.com。

素 B(DcytB)水平增加,铜蓝蛋白升高,增加肠道对铁的吸收^[5-7]。罗沙司他主要通过以上几条途径来缓解慢性肾脏病(CKD)患者的肾性贫血。

2 罗沙司他对重要脏器损伤后的修复作用

2.1 罗沙司他对肾脏损伤后的修复作用

慢性肾衰竭过程中,肾脏组织慢性纤维化,导致肾促红细胞生成素细胞(REPCs)组织逐渐转化为肌成纤维细胞,使内源性 EPO 产生不足,这是慢性肾性贫血的主要原因之一^[8]。罗沙司他除稳定 HIF,改善贫血外,还可能具有多种肾脏损伤后修复作用,包括延缓肾脏纤维化、抑制肾炎、改善肾小球内皮损伤及顺铂诱导的急性肾损伤(AKI)。

LI 等^[9]通过体内实验发现罗沙司他预处理的实验小鼠在注射叶酸后,可以改善叶酸引起的肾损伤,可以减少肾间质中的胶原沉积和纤维化生物标志物表达,并证明罗沙司他预处理通过蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β (Akt/GSK-3 β)介导的核因子 E2 相关因子 2(Nrf-2)活化,减少叶酸所致肾损伤早期的细胞性铁死亡,从而延缓肾脏纤维化进程。SCHLEY 等^[10]通过对腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭大鼠的研究表明,罗沙司他具有新颖而有效的全身性抗炎特性,可在慢性肾小管间质炎症中保护肾脏功能和结构,并可能抑制肾脏疾病的进展。XIE 等^[11]对红景天苷(SAL)抗糖尿病作用的细胞机制研究,结果显示 SAL 和罗沙司他通过上调 HIF 的表达来减轻高糖诱导的大鼠肾小球内皮细胞损伤。此外,YANG 等^[12]对罗沙司他干预顺铂诱导的 AKI 中,通过降低肾脏及循环中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管紧张素转换酶(ACE)-M1 和环氧合酶-2(COX-2)等炎症介质的表达,以及增强 HIF-1 α 蛋白及其下游基因血红素加氧酶 1(HO-1)和 EPO 的表达来改善顺铂所致的肾损伤,提示罗沙司他有可能成为临床上治疗 AKI 的有效药物。

2.2 罗沙司他对神经系统损伤后的修复作用

罗沙司他,作为一种 PHI,它可以激活 HIF-1 途径,对细胞产生多种影响。罗沙司他对神经系统具有重要的损伤后修复作用,其中包括改善脊髓损伤(SCI)后的局部微环境为骨髓干细胞移植创造条件,改善大鼠抑郁样行为及帕金森症状,以及在视网膜脱离(RD)后对视网膜光感神经细胞有一定的保护作用。

骨髓间充质干细胞(BMSCs)被认为是治疗 SCI 的一种有前途的候选细胞^[13]。然而,SCI 后脊髓内的炎性微环境限制了移植的 BMSCs 的存活和疗效。LUO 等^[14]通过体外实验研究发现,损伤的神经细胞株(PC12 细胞)来源的外切体促进了 SCI 后 BMSCs 的凋亡,然而,缺氧预处理或激活 HIF-1 α 的表达对 BMSCs 移植后的存活起重要作用,为 BMSCs 在 SCI 治疗中的应用奠定了基础。

有研究表明,抑制 PHD 可以稳定 HIF-1 α ,提高机体对缺氧的耐受性,改善多种疾病的预后^[15]。然而,PHI 在 SCI 修复中的作用仍存在争议。WU 等^[16]研究了罗沙司他在体内和体外的保护作用,发现罗沙司他治疗可稳定嗜铬细胞瘤(PC12)细胞及脊髓组织中 HIF-1 α 的表达。该研究证实罗沙司他抑制叔丁基氢过氧化物(TBHP)诱导的 PC12 细胞凋亡,提高神经元 PC12 细胞的存活率。罗沙司他给药也促进了 SCI 小鼠模型神经元的恢复,增加了神经元的存活率。在包含特异性 HIF-1 α 阻滞剂 YC-1 在内的联合治疗可下调 HIF-1 α 的表达,并部分抵消了罗沙司他的保护作用。总之,罗沙司他在 SCI 修复中的作用与稳定 HIF-1 α 和抑制细胞凋亡有关。罗沙司他可能是人类 SCI 和中枢神经系统疾病后进行治疗干预的可行候选药物。

抑郁症,加上随之而来的记忆障碍,是世界范围内导致残疾的主要原因之一^[17]。因此,迫切需要根据不同的战略开发新药。LI 等^[18]通过大鼠实验发现,罗沙司他不仅能逆转抑郁行为,而且能改善慢性不可预测的温和应激程序引起的记忆障碍。从机制上讲,罗沙司他可能在促进海马神经发生和突触可塑性方面发挥重要作用。在分子水平上,罗沙司他可以激活体内的 HIF-1 α 和 cAMP 反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子(REB/BDNF)信号通路,并促进突触后密度(PSD)蛋白、PSD95 和 Homer-1 的表达。对原代海马神经元的检查表明,罗沙司他促进了树突的生长。以上研究结果不仅为罗沙司他在抑郁症的临床治疗中的应用提供了实验依据,也支持了 HIF-1 α 信号通路是治疗抑郁症的一个有前途的靶点的观点。

HIF-1 α 作为调节细胞缺氧反应的主要转录因子,在帕金森病的发病机制中起着重要作用。研究表明,HIF-PHI 可能通过提高 HIF-1 α 水平对帕金森病具有神经保护作用^[19]。然而,由于缺乏合适的临床化合物和对潜在分子机制的了解,HIF-PHI 对帕金森病的治疗益处仍未得到很好的研究。LI 等^[20]研究发现,罗沙司他可减轻 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的人骨髓神经母细胞瘤细胞株(SHSY5Y 细胞)凋亡和酪氨酸羟化酶(TH)的丢失。罗沙司他预处理可减轻 MPP⁺ 诱导的线粒体膜电位(MMP)、线粒体耗氧速率(OCR)、活性氧(ROS)和三磷酸腺苷(ATP)的产生。此外,罗沙司他通过上调 Nrf-2、HO-1 和超氧化物歧化酶 2(SOD2)来抵消氧化应激。罗沙司他还通过增加腺苷酸活化蛋白激酶的磷酸化,诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化子-1 α (pGC-1 α)的表达。在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)处理的小鼠中,罗沙司他可防止 MPTP 诱导的黑质 TH 阳性神经元丢失,并减轻行为障碍。总之,罗沙司他通过改善氧化应激下的线粒体功能,是一种很有前途的帕金森病治疗策略。

RD 是指神经感觉视网膜与视网膜色素上皮

(RPE) 的分离,是导致视力损害的主要原因之一。它可以自发发生,也可以继发于其他疾病,如老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变或病理性近视^[21]。感光细胞死亡是 RD 后的主要病理改变,神经感觉性视网膜与潜在的 RPE 的分离减少了光感受器氧气和营养物质的供应,导致 ROS 的过量产生,从而诱导细胞凋亡和其他类型的细胞死亡^[22]。LIU 等^[23]通过棕色挪威大鼠视网膜下注射 1%透明质酸钠建立 RD 模型研究发现,罗沙司他治疗组 ROS 明显降低($P < 0.05$),这证明罗沙司他可通过减少 ROS 的产生有效减少 RD 后的感光细胞死亡。

2.3 罗沙司他对皮肤损伤后的修复作用

创伤后由于微血管损伤和氧耗增加,局部缺氧迅速发展,这种急性缺氧对皮肤伤口的早期愈合起着积极的作用。急性缺氧促进创面愈合的机制之一可能是 HIF-1 α 表达增加,HIF-1 α 可能通过多方面影响创面愈合过程,包括血管生成、代谢、细胞外基质合成和重塑等^[24]。TANG 等^[25]通过实验表明,罗沙司他可通过稳定 HIF-1 α 促进表皮干细胞(EpSCs)的增殖和运动,提示 HIF-1 α 是促进创面愈合的重要靶点,罗沙司他是一种很有前途的创面修复新药。ZHU 等^[26]通过链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型,发现罗沙司他可以促进糖尿病大鼠皮肤创面愈合,促进创面血管生成。罗沙司他通过激活 HIF-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)2 通路促进血管生成,并通过增加血管生成对糖尿病创面愈合显示治疗作用。在体外血管生成实验中,研究者发现罗沙司他通过稳定 HIF-1 α 和激活血管内皮生长因子来促进血管形成,可明显促进体外组织工程学中组织的血管化过程^[27]。

2.4 罗沙司他对肝脏损伤后的修复作用

全球可供移植的肝脏短缺导致肝移植手术对心脏死亡(DCD)器官捐赠者肝脏的利用及需求增加。然而,由于热缺血时间较长,导致接受这类肝脏进行肝移植手术患者术后出现更多且更严重的术后并发症^[28]。突出了在供肝的获取、冷保存和再灌注后预防和减少肝损伤的重要性。ZHANG 等^[29]通过在离体灌注(大鼠)肝模型中,罗沙司他预处理 DCD 供体可明显改善移植肝功能,增加胆汁产量和 ATP 的合成,降低灌注肝酶释放、组织学损伤评分和氧化应激诱导的细胞损伤和凋亡。罗沙司他的有益效果部分归因于 HIF-1 α 的积累,并最终增加了 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)的水平。DCD 供体用罗沙司他预处理可激活 HIF-1 α 通路,从而保护肝移植植物免受热缺血和冷藏损伤。

2.5 罗沙司他对其他系统损伤后的修复作用

除了上述系统外,罗沙司他还可能对肌腱、角膜、造血系统等损伤后具有重要的修复作用。在肌腱修复方面,YU 等^[30]研究发现,与腱细胞间接共培养促进脂肪来源的间充质干细胞(ADMSCs)向腱细胞分化,缺氧进一步促进 ADMSCs 向腱细胞分化,并伴有

HIF-1 α 表达增加;HIF-1 α 抑制剂减弱了缺氧对 ADMSCs 分化的影响,而罗沙司他则促进了 ADMSCs 在缺氧和常氧条件下的分化;为 ADMSCs 体内应用于肌腱再生奠定了基础。在角膜移植方面,BHADANGE 等^[31]研究表明,罗沙司他模拟缺氧适应可保护角膜内皮细胞免受机械应力所致的死亡;缺氧预处理的人和兔角膜与对照组相比可减少细胞丢失,并且罗沙司他预处理可减少与角膜内皮移植术(DSAEK)移植物制备和植入相关的内皮细胞损失;表明罗沙司他可提高角膜内皮细胞存活率,并可能在手术创伤时提供保护。在造血系统方面,ZHANG 等^[32]发现,罗沙司他预处理可提高⁶⁰Co- γ 射线照射下小鼠存活率,保护骨髓和脾脏免受损伤;骨髓移植后,受照小鼠和受者的骨髓细胞(BMC)和 LSK 细胞数量均增加;罗沙司他对辐射诱导的细胞凋亡和 DNA 双链断裂也有保护作用;以上结果表明,罗沙司他通过上调 HIF-1 α 在体内和体外造血系统具有辐射防护作用,提示罗沙司他可能是一种新型的辐射防护剂。

3 展 望

综上所述,罗沙司他对可能对多脏器、多系统具有明显的损伤后修复作用,尤其是在器官移植,创伤愈合、缺氧耐受、抗纤维化等方面,其临床应用前景不可忽视。但是对于非贫血患者应用,是否会导致红细胞增多及由于罗沙司他的非特异性抑制 3 种 PHD,从而使罗沙司他具有广泛的不可控的药物效应,并且给药时间的不同也会对其保护作用产生影响。此外,大部分研究对于罗沙司他在器官损伤保护作用的研究现仅限于细胞实验或动物实验研究阶段,具体保护作用机制尚不明确。因此,有必要对罗沙司他的给药剂量、给药时间窗及具体机制进行进一步的探究,为临床应用及发展提供可靠依据。

参考文献

- [1] KAPLAN J. Roxadustat and anemia of chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11):1070-1072.
- [2] CHEN N, CHEN J, HAO L, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11):1001-1010.
- [3] CHEN N, HAO L, HAO C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11):1011-1022.
- [4] AKIZAWA T, OTUSKA T, REUSCH M, et al. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study[J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(2):115-125.

- [5] KOURY M J, HAASE V H. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7): 394-410.
- [6] TAYLOR M, QU A, ANDERSON E R, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7): 2044-2055.
- [7] KALLIO P J, OKAMOTO K, O'BRIEN S, et al. Signal transduction in hypoxic cells: inducible nuclear translocation and recruitment of the CBP/p300 coactivator by the hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *EMBO J*, 1998, 17(22): 6573-6586.
- [8] CHANG Y T, YANG C C, PAN S Y, et al. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 721-731.
- [9] LI X, ZOU Y, XING J, et al. Pretreatment with roxadustat (FG-4592) attenuates folic acid-induced kidney injury through anti-ferroptosis via Akt/GSK-3/Nrf2 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-17.
- [10] SCHLEY G, KLANKE B, KALUCKA J, et al. Mononuclear phagocytes orchestrate prolyl hydroxylase inhibition-mediated renoprotection in chronic tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(2): 378-396.
- [11] XIE R, FANG X, ZHENG X, et al. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF up-regulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109175.
- [12] YANG Y, YU X, ZHANG Y, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Clin Sci*, 2018, 132(7): 825-838.
- [13] KANEKIYO K, WAKABAYASHI T, NAKNO N, et al. Effects of intrathecal injection of the conditioned medium from bone marrow stromal cells on spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(3): 521-532.
- [14] LUO Z, WU F, XUE E, et al. Hypoxia preconditioning promotes bone marrow mesenchymal stem cells survival by inducing HIF-1 α in injured neuronal cells derived exosomes culture system[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 134.
- [15] AMINOVA L R, SIDDIQ A, RATAN R R. Antioxidants, HIF prolyl hydroxylase inhibitors or short interfering RNAs to BNIP3 or PUMA, can prevent prodeath effects of the transcriptional activator, HIF-1 α , in a mouse hippocampal neuronal line [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2008, 10(12): 1989-1998.
- [16] WU K, ZHOU K, WANG Y, et al. Stabilization of HIF-1 α by FG-4592 promotes functional recovery and neural protection in experimental spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2016, 1632(1): 19-26.
- [17] HALLDORSDDOTTIR T, PIECHACZEK C, SOARES D M, et al. Polygenic risk: predicting depression outcomes in clinical and epidemiological cohorts of youths [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(8): 615-625.
- [18] LI G F, ZHAO M, CHENG X, et al. FG-4592 improves depressive-like behaviors through HIF-1-mediated neurogenesis and synapse plasticity in rats [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 664-675.
- [19] WU Y, LI X, XIE W, et al. Neuroprotection of deferoxamine on rotenone-induced injury via accumulation of HIF-1 α and induction of autophagy in SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(3): 198-205.
- [20] LI X, CUI X, CHEN Y, et al. Therapeutic potential of a prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for parkinson's diseases in vitro and in vivo: regulation of redox biology and mitochondrial function [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(1): 121.
- [21] CHINSKEY N D, BESIRLI C G, ZACKS D N. Retinal cell death and current strategies in retinal neuroprotection [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, 25(3): 228-233.
- [22] ROH M I, MURAKAMI Y, THANOS A, et al. Edaravone, an ROS scavenger, ameliorates photoreceptor cell death after experimental retinal detachment [J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2011, 52(6): 3825-3831.
- [23] LIU H, ZHU H, LI T, et al. Prolyl-4-hydroxylases inhibitor stabilizes HIF-1 α and increases mitophagy to reduce cell death after experimental retinal detachment [J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2016, 57(4): 1807-1815.
- [24] REZVANI H R, ALI N, NISSEN L J, et al. HIF-1 α in epidermis: oxygen sensing, cutaneous angiogenesis, cancer, and non-cancer disorders [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(9): 1793-1805.
- [25] TANG D, ZHANG J, YAN T, (下转第 4119 页)

- [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)