

全膝关节置换中的缺血再灌注损伤

杨毅峰, 黄健, 叶楠, 王琳

<https://doi.org/10.12307/2023.788>

投稿日期: 2022-11-21

采用日期: 2023-01-18

修回日期: 2023-02-09

在线日期: 2023-02-22

中图分类号:

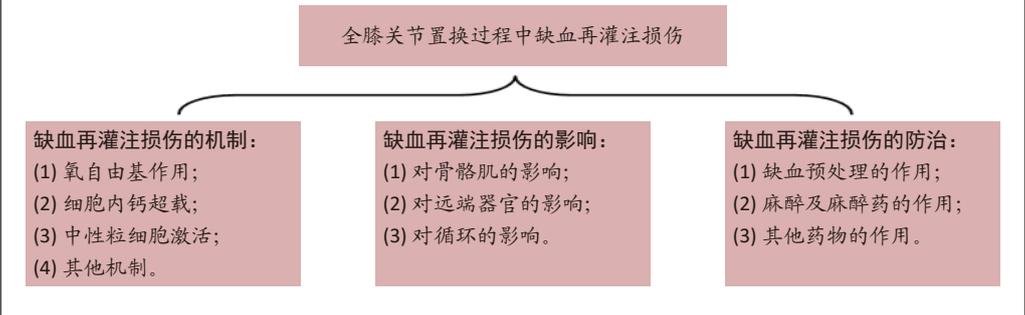
R459.9; R394.2; R542.2

文章编号:

2095-4344(2024)06-00955-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 全膝关节置换引起的缺血再灌注损伤



文题释义:

缺血再灌注损伤:多数情况下,缺血后再灌注可使组织器官功能得到恢复,损伤的结构得到修复,患者病情好转康复,但有时缺血后再灌注,不仅不能使组织、器官功能恢复,反而加重组织、器官的功能障碍和结构损伤。这种在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象称为缺血再灌注损伤。

全膝关节置换:是一种旨在改善晚期膝关节骨关节炎患者的活动能力和生活质量的外科手术。术中多数使用止血带,而止血带的使用可能会引起下肢缺血再灌注损伤。

摘要

背景:以往针对缺血再灌注损伤的相关机制、表现、防治已有报道。但对全膝关节置换引起的下肢骨骼肌缺血再灌注损伤研究较少,此文重点对全膝关节置换引起下肢缺血再灌注损伤的发病机制、临床影响及防治方法进行综述。

目的:通过对全膝关节置换引起下肢缺血再灌注损伤的相关文献进行归纳总结,分析其机制、意义,为进一步研究骨骼肌缺血再灌注损伤给出提示。

方法:应用计算机检索PubMed数据库、CNKI、万方数据库及维普数据库2000-01-01/2022-04-30发表的相关文章,英文检索词为“ischemia-reperfusion injury, total knee arthroplasty, tourniquet, mechanism, pathophysiology, skeletal muscle, treatment”;中文检索词为“缺血再灌注损伤,全膝人工关节置换术,止血带,机制,病理生理,骨骼肌,治疗”。排除重复性研究及部分相关性较低的基础类文章。最终纳入68篇文献进行综述。

结果与结论:①缺血再灌注损伤的发病机制与氧自由基、细胞内钙超载、中性粒细胞活化相关,还和高浓度一氧化氮、无复流现象以及细胞凋亡等机制相关,更详尽的机制研究能为将来的防治提供依据;②下肢缺血再灌注损伤会造成局部骨骼肌损伤,这可能由手术本身的创伤引起,也可能是缺血再灌注损伤的作用,还需要更有针对性的研究区别二者关系;③下肢缺血再灌注损伤甚至会影响远端器官,造成肾脏、肺脏损伤,还会影响局部及全身循环;④明确缺血再灌注损伤的影响能为将来的防治指明方向,目前的防治措施主要包括缺血预处理,麻醉药物、抗氧化剂等药物预防;⑤针对全膝关节置换手术引起的下肢骨骼肌缺血再灌注损伤的详细综述,能为将来的诊疗决策提供依据。

关键词:缺血再灌注损伤;全膝关节置换;止血带;机制;病理生理;骨骼肌;治疗

缩略语:缺血再灌注损伤: ischemia reperfusion injury, IRI; 全膝关节置换: total knee arthroplasty, TKA

Ischemia-reperfusion injury in total knee arthroplasty

Yang Yifeng, Huang Jian, Ye Nan, Wang Lin

The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Yang Yifeng, Master, Attending physician, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Huang Jian, MD, Chief physician, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000

第一作者: 杨毅峰, 男, 1989年生, 内蒙古自治区呼和浩特市人, 汉族, 2017年内蒙古医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨关节外科基础与临床研究。**通讯作者:** 黄健, 博士, 主任医师, 内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000<https://orcid.org/0000-0001-6171-3854> (杨毅峰)**基金资助:** 内蒙古医科大学青年项目(YKD2022QN034), 项目负责人: 杨毅峰; 2022年度自治区卫生健康科技计划项目(202201352),

项目负责人: 黄健

引用本文: 杨毅峰, 黄健, 叶楠, 王琳. 全膝关节置换中的缺血再灌注损伤[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(6):955-960.



Abstract

BACKGROUND: The mechanism, manifestation, prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury have been reported in the past. However, there are few studies on the ischemia-reperfusion injury of lower limb skeletal muscle caused by total knee arthroplasty. This article focuses on the pathogenesis, clinical impact, prevention and treatment of the ischemia-reperfusion injury of lower limb caused by total knee arthroplasty.

OBJECTIVE: To summarize the related literature of lower limb ischemia-reperfusion injury caused by total knee arthroplasty, analyze the mechanism and significance, and give hints for further research on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury.

METHODS: The relevant articles on PubMed, CNKI, WanFang and VIP databases published from January 1, 2000 to April 30, 2022 were searched by computer with the Chinese and English search terms of "ischemia-reperfusion injury, total knee arthroplasty, tourniquet, mechanism, pathophysiology, skeletal muscle, treatment". After excluding repetitive research and some basic articles with low correlation, 68 articles were finally selected for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The pathogenesis of ischemia-reperfusion injury is related to oxygen free radicals, intracellular calcium overload, neutrophil activation, as well as high concentration of nitric oxide, no reflow phenomenon, apoptosis and other mechanisms. More detailed mechanism research can provide basis for future prevention and treatment. (2) Ischemia-reperfusion injury of lower limbs will cause local skeletal muscle injury, which may be caused by the trauma of the operation itself or the role of ischemia-reperfusion injury. More targeted research is needed to distinguish the relationship between the two. (3) Ischemia-reperfusion injury of lower limbs may even affect the distal organs, causing kidney and lung damage. It also affects local and systemic circulation. (4) To clarify the effect of ischemia-reperfusion injury can point out the direction for future prevention and treatment. The current prevention and treatment measures mainly include ischemic preconditioning, anesthetic, antioxidant and other drug prevention. (5) The detailed review of ischemia-reperfusion injury of lower limb skeletal muscle caused by total knee arthroplasty can provide basis for future diagnosis and treatment decisions.

Key words: ischemia-reperfusion injury; total knee arthroplasty; tourniquet; mechanism; pathophysiology; skeletal muscle; treatment

Funding: Youth Project of Inner Mongolia Medical University, No. YKD2022QN034 (to YF); 2022 Health Science and Technology Project of Autonomous Region, No. 202201352 (to HJ)

How to cite this article: YANG YF, HUANG J, YE N, WANG L. Ischemia-reperfusion injury in total knee arthroplasty. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(6):955-960.

0 引言 Introduction

缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 是指组织器官在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重, 甚至发生不可逆性损伤的现象。以往对 IRI 的研究多是针对脏器, 如心脏、肝肾等, 而骨骼肌对缺血十分敏感, 在临床骨科中各种创伤、断肢再植、止血带应用、筋膜间隙综合征等, 都极易引起骨骼肌的 IRI。全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是一种旨在改善晚期膝关节骨关节炎患者的活动能力和生活质量的外科手术。在 TKA 中, 多数患者要使用止血带^[1], 而长时间止血带的使用必然引起组织、细胞缺血性损伤, 在缺血缺氧期间, 细胞内离子和代谢变化, 包括 ATP 耗竭、细胞内酸中毒和细胞内钙超载, 并对细胞造成损害^[2]。此外, 缺血可加剧活性氧的产生并激活促炎状态, 从而增加组织细胞在再灌注过程中进一步损伤。释放止血带后, 不仅引发下肢 IRI, 还会影响全身循环和重要的远端器官^[3], 发生 IRI 时, 活性氧的过度产生会通过蛋白质、脂质和 DNA 的氧化导致细胞损伤。近年来, 随着 TKA 手术量的增加, 发生在下肢骨骼肌的 IRI 也越来越多见, 而以往针对 TKA 术中 IRI 问题的综述鲜有报道。此文着眼 TKA 手术引起的下肢 IRI 这一细分领域进行详细综述, 回顾 IRI 的发病机制, 分析 TKA 术后 IRI 对局部骨骼肌、远端器官的影响, 以及止血带诱导 IRI 对局部和全身循环的影响。并根据其发病机制回顾目前现有的防治措施, 主要包括缺血预处理对 IRI 的作用、麻醉药物对 IRI 损伤的影响以及其他药物干预对 IRI 的影响, 比较不同药物作用的差异。重塑对 TKA 引起下肢 IRI 的认识, 为今后的临床治疗决策提供依据及指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时限 由第一作者在 2022 年 9 月进行文献检索。
- 1.1.2 检索文献时限及数据库 检索时间范围: 文献发表时间为 2000-01-01/2022-04-30。检索数据库包括 PubMed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)、CNKI(<http://www.cnki.net/>)、万方数据库 (<https://c.wanfangdata.com.cn/>) 及维普数据库 (<http://www.cqvip.com/>)。
- 1.1.3 检索词 英文检索词为 "ischemia-reperfusion injury, total knee arthroplasty, tourniquet, mechanism, pathophysiology, skeletal muscle, treatment"; 中文检索词为 "缺血再灌注损伤, 全膝人工关节置换术, 止血带, 机制, 病理生理, 骨骼肌, 治疗"。
- 1.1.4 检索文献类型 研究原著及综述。
- 1.1.5 检索策略 以 PubMed 数据库、CNKI 数据库为例, 见图 1。
- 1.1.6 检索文献量 初检文献 367 篇。

1.2 入组标准

- 1.2.1 纳入标准 ①具有原创性, 论点论据可靠的文章, 相关度高的文献
- ②与 TKA 术引起 IRI 密切相关的期刊文章; ③与骨骼肌、下肢 IRI 相关文章。

PubMed 数据库	CNKI 数据库
#1 Ischemia reperfusion injury [Title/Abstract]	#1 缺血再灌注损伤 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#2 total knee arthroplasty[Title/Abstract]	#2 全膝人工关节置换术 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#3 Tourniquet [Title/Abstract]	#3 止血带 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#4 Pathophysiology [Title/Abstract]	#4 病理生理 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#5 #1 AND #2 AND #4	#5 #1 AND #2 AND #4
#6 muscle[Title/Abstract]	#6 机制 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#7 treatment[Title/Abstract]	#7 治疗 [篇名 / 摘要 / 关键词]
#8 mechanism [Title/Abstract]	#8 #1 AND #2 AND #5
#9 #1 AND #6 AND #8	#9 #1 AND #2 AND #5
#10 #1 AND #6 AND #9	#10 #1 AND #2 AND #5

图 1 | PubMed/CNKI 数据库检索策略

- 1.2.2 排除标准 ①个案报道; ②重复性研究及部分相关性较低的基础类文章; ③内容重复或陈旧性观点的文献; ④与综述研究目的不符的文献; ⑤无法获取全文的文献。

1.3 数据的提取和质量评估 通过上述检索词及检索工具共检索到相关文献 367 篇, 通过阅读标题及摘要, 初步筛选后纳入相关文献 82 篇, 其中英文 74 篇, 中文 8 篇; 经阅读全文后, 排除内容重复、综述类、质量较差以及相关性低的文献后筛选纳入 68 篇文献进行评价。文献检索流程见图 2。

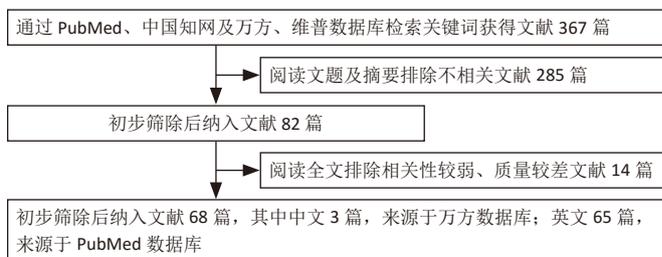


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 IRI 的发生机制

2.1.1 氧自由基作用 氧自由基过多可能是 IRI 的重要机制之一。体内氧自由基与抗氧化剂之间失调, 即发生氧化应激反应, 发生蛋白质、核酸尤其是脂类的过氧化而引起组织细胞严重损伤^[4]。最近有研究表明, 在 IRI 的所有可能病理机制中, 自由基损伤在该过程中起关键作用。自由基导致蛋白质功能障碍、DNA 损伤和脂质过氧化, 导致细胞死亡^[5]。XIANG 等^[6]研究发现, 氧化应激是再灌注损伤中最重要病理机制之一, 它通过多种途径导致心肌细胞凋亡、自噬、炎症和其他一些损伤, 从而

导致不可逆的心肌细胞损伤和心脏功能障碍。

活性氧的过量产生作为再灌注损伤发生的关键因素受到持续关注。因此，目前更多的研究在关注缺血再灌注后过量活性氧产生的主要细胞和酶来源。迄今为止，黄嘌呤氧化酶、NADPH 氧化酶、线粒体和未偶联的一氧化氮合酶被视为活性氧产生的主要酶来源^[7]。

2.1.2 细胞内钙超载 钙超载指细胞内钙浓度显著增加导致细胞结构破坏和代谢失调，该现象在 IRI 中广泛存在。肌膜的 Ca²⁺ 通道和肌浆网的 Ca²⁺ 通道启动共同维持细胞内 Ca²⁺ 浓度的上升，随后 Ca²⁺、肌浆网、线粒体、肌丝和蛋白水解级联（即钙蛋白酶激活）之间的相互作用共同导致细胞损伤^[8]。BODALIA 等^[9] 在内质网 Ca²⁺ 对脑缺血期间神经元细胞的影响研究中发现，当发生钙超载时氧自由基生成会增多，内质网应激、Ca²⁺ 流入增加、膜通透性增加，并最终导致细胞凋亡死亡，印证了钙超载会引起组织、细胞损伤。IRI 的发病机制是多因素的，但线粒体 Ca²⁺ 超载起着核心作用。一种新型 Ca²⁺ 通道抑制剂——2-氨基乙氧基二苯基硼酸盐，可用于预防 IRI。NICOU 等^[10] 实验表明，2-氨基乙氧基二苯基硼酸盐以剂量依赖性方式阻断离体肝线粒体中的 Ca²⁺ 摄取，并减少 Hep G2 细胞中的细胞 Ca²⁺ 积累，从而减轻肝 IRI 反应。该实验从侧面印证了降低钙超载可减轻 IRI，表面钙超载在 IRI 中发挥重要作用。

2.1.3 中性粒细胞激活引起的组织损伤 近年来研究表明，中性粒细胞聚集、激活介导的微血管损伤在 IRI 中起着重要作用，IRI 的另一个关键因素是中性粒细胞对梗死区域的激活和浸润。多项研究确定了中性粒细胞激活和其中涉及物质，主要包括细胞黏附分子，特别是选择素和 β2 整合素，因为它们拮抗剂反复被发现可以减少中性粒细胞活化和梗死面积^[11]。KIKUCHI 等^[12] 研究证实，IRI 时机体局部会有大量中性粒细胞黏附及浸润，活化的中性粒细胞可通过细胞因子、核因子、内皮细胞、黏附分子、氧自由基、蛋白酶等相互作用，引起炎症反应失控及微血管堵塞，加重组织缺血缺氧状态，进而导致骨骼肌严重损伤。在 IRI 期间，肝脏会发生强烈的炎症过程，这种肝脏炎症由缺血期引发，但主要发生在再灌注阶段，其特征是大量中性粒细胞募集到肝脏，细胞因子、趋化因子和危险信号的产生导致常驻肝细胞、白细胞和库普弗细胞的激活。同样有研究表明，消除过多的中性粒细胞或抑制其功能可减少肝损伤和炎症^[13]。

2.1.4 IRI 的其他机制

一氧化氮损伤：研究认为，生理浓度的一氧化氮可作为内皮细胞衍生舒张因子扩张血管，阻止血小板的聚集；浓度降低时对机体有一定保护作用，浓度过高时可致细胞和组织损伤^[14]。KHANNA 等^[15] 针对骨骼肌 IRI 的研究表明，一氧化氮在再灌注损伤期间可以表现出保护作用或细胞毒性作用；使用转基因小鼠，无论是一氧化氮合酶基因敲除动物，还是过度表达一氧化氮合酶亚型的动物，通过直接测量一氧化氮或使用抑制剂，都证明了一氧化氮在骨骼肌再灌注损伤中的作用；在缺血的前 20 min 内刺激了一氧化氮的产生，随着早期再灌注一氧化氮含量逐渐下降，再灌注后期出现第二个更高的一氧化氮峰值。

无复流现象：当心肌、脑、肾和骨骼肌等全身器官组织局部缺血一段时间再恢复血流后部分缺血区未能充分复流，此现象称为无复流现象。动物实验发现，缺血大鼠再灌注过程中可见荧光染料缺失区，提示急性心肌缺血 60 min 再灌注 120 min 大鼠无复流现象，并伴有心脏微血管内皮结构和功能破坏^[16]。无复流现象的特征在于缺血再灌注时微血管功能和微结构的损伤，微栓子是导致无复流的主要原因。

细胞凋亡：细胞凋亡是细胞程序性死亡形式之一，通过特定的基因调控完成，在肢体 IRI 中具有不可忽视的作用。HU 等^[17] 研究认为，Bcl-2 家族与凋亡密切相关，Bcl-2 家族是一种重要的抗凋亡基因，Bcl-2 可通过线粒体途径及 P53 基因依赖性途径发挥抗细胞凋亡作用。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 家族是细胞凋亡的参与者，通过级联反应可以在细胞凋亡中发挥重要作用^[18]。此外，还发现即刻早反应基因 (IEG, 如 c-fos 基因、c-jun 基因)、核因子 κB 等，也在 IRI 中发挥重要作用^[19]。

缺血再灌注部分损伤机制如图 3 所示。研究历程如图 4 所示。

2.2 止血带诱导的 IRI 对局部骨骼肌的影响 肢体 IRI 后，由机体生理、生化和免疫学方面变化诱导的急性炎症反应可引起骨骼肌损伤。病理学检测发现肢体 IRI 后肌细胞水肿，形态改变，随后肌细胞核变大、数量增多，间质细胞增生，肌细胞功能下降或丧失，进而器官或肢体功能减

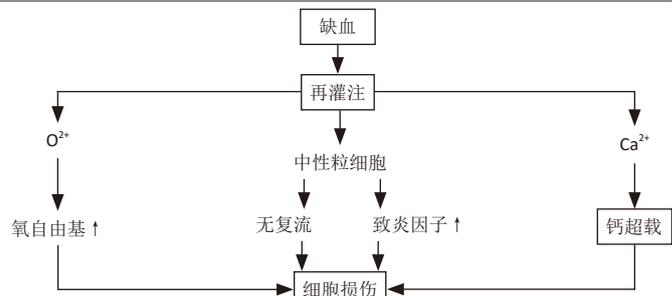


图 3 | 缺血再灌注损伤机制图



图 4 | 缺血再灌注损伤研究历程图

弱甚至坏死^[20]。再灌注会引发强烈的局部炎症，尤其是在再灌注的最初几个小时。从再灌注开始，时间上重叠的几种机制将导致 IRI 的发生：线粒体衰竭和活性氧的产生，坏死和损伤细胞释放内源性危险分子，趋化因子和促炎细胞因子的分泌，补体的激活和中性粒细胞的募集，这些非特异性信号导致血管扩张、内皮功能障碍、血管渗漏增加，随后是促炎途径的自放大网络，白细胞不断被招募和激活，这些变化会矛盾地加剧损伤和细胞死亡^[21]。

已有研究证明在 TKA 中应用止血带通过触发细胞级联反应可导致骨骼肌中产生 IRI。在缺血和再灌注早期，蛋白质合成的起始和延伸受到抑制，导致蛋白质合成减少^[22]。止血带应用期间，在缺血 60 min 时，骨骼肌蛋白水解的主要途径泛素蛋白酶系统上调，表明蛋白质降解增加^[23]。IRI 损伤导致的蛋白质代谢变化会进一步导致游离氨基酸的动员，进而导致致肌头肌萎缩，有研究表明，TKA 术后的肌肉萎缩以每天 1% 的速度发生，2 周时损失 14%，6 周时为 18%^[24]。在对 TKA 术后基因表达谱的分析中发现，止血带释放后 2 h，骨骼肌细胞中的 72 个基因显著上调，这些基因中有一部分调节细胞应激途径，这表明肌肉细胞在 IRI 时存在细胞应激途径中基因的上调，能够对细胞应激产生显著反应^[25]，与细胞应激途径相关的基因被改变，可能诱导细胞凋亡。

骨骼肌 IRI 的其他可能机制也有研究^[26-27]。许多研究报道，血管活性物质包括内皮素 1 以及神经元和内皮型一氧化氮合酶的失衡导致内皮功能障碍，参与骨骼肌 IRI^[28-29]。内皮素 1 组织蛋白水平的升高发生在 IRI 期间，这是由于储存肽的释放增加或前体肽转化为内皮素 1 所致^[26]。此外，一氧化氮合酶的上调发生在缺血后骨骼肌中，神经元一氧化氮合酶蛋白表达的增加受控于 mRNA 水平，而内皮型一氧化氮合酶蛋白的上调受到转录后过程的调控^[27]，蛋白水平以及一氧化氮含量的改变参与 IRI。而这些发现提示，调节内皮素 1 和一氧化氮通路的药物，如内皮素拮抗剂，可能对这种情况有治疗效果。

在 TKA 手术骨骼肌发生 IRI 期间，细胞生物能量和线粒体得以保存，例如，ATP 浓度和线粒体酶在缺血时间 60-90 min 和再灌注后 24 h 保持不变^[30]。先前的研究显示，缺血 15 min 后，在电子显微镜下观察线粒体时，线粒体外观正常^[31]。然而，在心肌发生 IRI 情况下，线粒体呼吸链活性在缺血 30 min 后降低，在再灌注时恢复，这是一个双相过程^[32]。这些结果表明，IRI 引起的线粒体功能改变是组织特异性的，细胞损伤

的严重程度取决于缺血时间的长短。然而，完全缺血导致线粒体损伤的实际时间和线粒体功能障碍的逆转时间尚未得到验证。

2.3 止血带诱导的 IRI 对远端器官的影响 下肢的 IRI 不仅影响局部结构，也影响远端器官，IRI 的远程反应与微血管功能障碍相关 [33]。激活的内皮细胞在再灌注开始时产生过多的活性氧，并导致微循环各节段中的超氧化物和一氧化氮之间的失衡，随后诱导全身炎症反应并导致多器官损伤。先前的一项研究报道了动物在经历 3 h 双侧后肢缺血后再灌注 3 h，肝脏和肾脏功能障碍以及肺损伤 [34]。在临床环境中，与止血带诱导的 IRI 相关的是，在 TKA 患者中使用 N-乙酰半胱氨酸可能会增加远端肾损伤的风险，表明下肢止血带诱导的 IRI 可能会影响肾脏 [35]。然而，单侧 TKA 手术后未发现明显的心肌、脑或肺损伤 [36-37]。远端器官损伤的严重程度可能与局部组织损伤和全身炎症激活的程度有关。研究证实，与接受单侧 TKA 的患者相比，双侧 TKA 患者中影响多器官系统的术后并发症更高 [38]。

2.4 止血带诱导的 IRI 对局部和全身循环的影响 止血带的使用及释放可导致缺血骨骼肌细胞和内皮中产生氧自由基并刺激炎症过程。内皮细胞中超氧化物和一氧化氮之间的失衡导致炎症递质(如血小板活化因子、肿瘤坏死因子)的产生和释放，并增强诱导白细胞-内皮细胞黏附的黏附分子的生物合成 [33]。TKA 相关 IRI 模型中已经证实，在止血带通缩后局部和体循环氧化应激水平升高、炎症反应加重 [39-40]。与全身循环相比，再灌注区血液中的变化更早、更强烈；由于次黄嘌呤在缺氧条件下积累，导致这些分子从受伤区域扩散到全身循环中，进而引起全身促氧化剂、次黄嘌呤水平以及黄嘌呤氧化酶活性的升高。止血带的应用已显示在再灌注期间对外周血白细胞产生基因毒性和细胞毒性作用，可能造成不可逆损伤 [41]。尽管使用止血带会产生这些公认的有害影响，但手术创伤本身会产生手术应激，其特征是神经内分泌、免疫和血液系统的改变。有研究指出，与未应用止血带的手术相比，应用止血带的 TKA 患者术后 24 h 和 7 d 血浆白细胞介素 6、C-反应蛋白、肌酸磷酸激酶和白细胞计数的增加没有差异，术后 1 年膝关节功能的改善与未应用止血带相比差异无显著性意义 [42]。这些长期的全身反应可能源于手术损伤，在这种情况下，需要进一步研究区分手术应激反应和 IRI 反应。

2.5 缺血预处理对 IRI 的影响 缺血预处理是指组织暴露于一个或多个短暂的 IRI，其产生少量自由基，从而对随后的长时间缺血应激和再灌注损伤产生适应性反应。实验表明，缺血预处理能将 IRI 降低高达 75% [43]，缺血预处理产生的保护，包括两个阶段，即早期阶段和晚期阶段 [33, 43]。早期影响离子通道的通透性、蛋白质的翻译后修饰以及自身活性物质的释放，如腺苷、缓激肽和一氧化氮等。后期取决于参与内皮功能、炎症反应和止血的基因表达以及蛋白质的从头合成。单侧 TKA 患者的下肢缺血预处理表现出保护性基因组反应，这导致即时早期反应基因、氧化应激防御基因和促生存基因的表达上调，这些发现表明，缺血预处理可能对膝关节置换术和其他肌肉骨骼状况有潜在益处 [44]。有研究指出，缺血预处理在 TKA 患者中诱导了保护性基因组反应。缺血预处理的保护作用与参与神经系统过程的基因表达改变，和神经元凋亡的调节有关 [45]。然而，经过 1-3 个 5 min 缺血和 5 min 再灌注周期的缺血预处理并没有抑制全身炎症信号 [44, 46]。研究发现，在应用止血带的 TKA 中，缺血预处理通过增强骨骼肌中的线粒体融合蛋白(Mfn2 和 Opa1 蛋白)，部分保护了术后股四头肌的力量，并预防了止血带诱导的 IRI [47]。

远端缺血预处理是对远端组织或器官进行的预处理，目的是使后续持续缺血发作的组织抵抗 IRI。在 TKA 手术中，对未手术大腿使用止血带导致的骨骼肌缺血进行了研究，在全麻下接受单侧 TKA 患者的早期再灌注期间，这种接受 3 个 5 min 缺血周期的远端缺血预处理改善了局部脑和肺氧合 [37]。同样，在双侧 TKA 的情况下，在第一个手术膝关节上应用大腿止血带可以防止在随后的另一个膝关节缺血性手术过程中发生 IRI [36, 48]。在其他器官，陈彬等 [49] 研究发现，急性心肌梗死患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗，术前及术后行肢体远端缺血预处理可减少心肌损伤，改善远期预后。远端缺血预处理的潜在机制由体液和神经两部分组成 [50-51]，这两种假说涉及到在远端缺血组织中产生内源性底物，如腺苷、缓激肽和降钙素基因相关肽，这些内源性介质进入血液，并通过其在其他组织中的受体启动保护作用，这些底物以不同的方式刺激传入神经纤维，并通过传出神经纤维将保护传递到远处的器官，因此，远程缺

血预处理的完整信号传导需要完整的神经通路。值得注意的是，麻醉技术应该重点关注，因为脊髓麻醉可以阻断脊神经根的神经冲动，并可能干扰远端缺血预处理的神经通路。

2.6 麻醉药物对 IRI 损伤的影响 针对不同麻醉方式的研究发现，脊髓麻醉和全身麻醉均会使止血带诱导的 IRI 出现炎症反应，两组患者的炎症反应相似，表明不同的麻醉方式(脊髓麻醉和全身麻醉)不会对止血带诱导的 IRI 程度产生明显区别 [52]。

麻醉干预以减少骨科手术病例中止止血带相关 IRI 已被系统综述，经证实具有抗氧化作用的麻醉剂包括异丙酚、右美托咪定和氯胺酮。静脉注射异丙酚是镇静和维持麻醉的常用麻醉，其抗氧化性能源自其化学结构。在骨骼肌 IRI 中，在整个手术过程中输注小剂量的异丙酚显示出抗氧化和抗炎特性，小剂量异丙酚输注可减少止血带诱导的 IRI 中活性氧的产生 [53]。在一项异丙酚和氯胺酮抗氧化作用的比较研究中发现，小剂量异丙酚和氯胺酮在脊髓麻醉下接受关节镜膝关节手术的患者中具有相似的潜力，可以减少止血带诱导 IRI 引起的氧化应激 [54]。针对异丙酚对 IRI 保护机制的研究发现，异丙酚能上调 PRR34AS1 的表达，PRR34-SS1 的上调可以通过靶向 JAK1 抑制 JAS-STAT 信号通路，降低细胞凋亡，潜在减轻异丙酚预处理小鼠 TKA 后的 IRI [55]。七氟烷和其他卤化挥发性麻醉剂在心脏 IRI 后对心肌显示出保护作用 [56]。有研究表明，七氟烷预处理能够使 MicroRNA-153-3p 表达上调，miR-153-3p 通过阻断 Bcl-2 和 Beclin1 之间的相互作用诱导自噬，能够增强七氟烷预处理对 TKA 后 IRI 的保护 [57]。也有研究发现，在骨骼肌缺血再灌注设置中，七氟醚和氟烷的抗氧化效果低于静脉注射异丙酚 [58]。因此，针对 TKA 的合理麻醉技术是小剂量异丙酚输注联合脊髓麻醉 [53, 58-59]。

右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体激动剂。有研究表明，老年患者术中使用时右美托咪定可缓解下肢 IRI 后呼吸功能的恶化，并抑制老年患者的氧化应激反应 [60]。右美托咪定可通过降低黄嘌呤氧化酶水平降低氧化应激，通过降低去甲肾上腺素水平减弱交感神经激活，并可能增加乙酰胆碱/去甲肾上腺素比值。右美托咪定还通过降低呼吸指数来减少呼吸功能的恶化。不同麻醉药物对 IRI 的作用及机制见表 1 所示。

表 1 | 麻醉药对 IRI 的作用及机制

作者	发表年份	药物	作用	机制
ÖZKAN 等 [53]	2013 年	异丙酚	静脉麻醉药，用于全身麻醉的诱导和维持	抗氧化、抗炎特性、减少活性氧的产生
OMER 等 [54]	2017 年	氯胺酮	麻醉用药，镇痛作用	减少氧化应激
QIU 等 [57]	2020 年	七氟烷	全身麻醉的诱导和维持	阻断 Bcl-2 和 Beclin1 之间的相互作用诱导自噬
LU 等 [60]	2021 年	右美托咪定	α_2 -肾上腺素受体激动剂	通过降低黄嘌呤氧化酶水平降低氧化应激，降低去甲肾上腺素水平减弱交感神经激活

2.7 药物干预对 IRI 的影响 抗氧化剂可调节止血带相关 IRI 中产生的活性氧。抗氧化剂通过抑制活性氧的产生、增强抗氧化酶活性或与自由基中间体发生连锁反应来降低细胞中氧自由基的水平。除了抗氧化剂，预防线粒体功能障碍、干预局部或全身炎症过程的措施可能在骨骼肌 IRI 中发挥重要作用。

此前已有研究探讨了维生素 C、甘露醇、N-乙酰半胱氨酸、吸入性一氧化氮和低浓度氧气对 TKA 术后 IRI 的预防作用 [35-36, 59, 61]。维生素 E 和维生素 C 是天然的非酶促抗氧化剂，能有效清除脂质过氧化物自由基，终止脂质过氧化物酶连锁反应。止血带放气前 10 min 和再灌注后 20 min，静脉大剂量维生素 C 能显著降低血清丙二醛水平，而丙二醛是一种脂质过氧化的有毒代谢物。此外，TKA 期间与对照组相比，维生素 C 组在术后 8 h 显著降低肌钙蛋白 I 水平，维生素 C 可以防止氧自由基的产生以及 IRI 引起的动脉氧张力和平均血压下降，从而显示出对心肌的保护作用 [36]。表没食子儿茶素没食子酸酯具有较强的抗氧化性、抗炎及抑制细胞凋亡的作用，在大鼠骨骼肌 IRI 的研究中发现，表没食子儿茶素没食子酸酯组血清中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 水平降低，且与表没食子儿茶素没食子酸酯剂量呈正相关性；肌纤维病理表现得到明显改善，细胞凋亡明显减少，提示表没食子儿茶素没食子酸酯通过减轻炎症反应、抗氧化应激及抑制组织细胞凋亡保护大鼠骨骼肌 IRI [62]。

辅酶 Q10 是一种有效的抗氧化剂，它可能预防止血带诱导的 IRI。有研究指出，辅酶 Q10 预处理的 TKA 患者能减轻止血带诱导的 IRI；然而再灌注初期，辅酶 Q10 预处理的益处不足，其真实的具体作用有待进一步研究^[63]。

联合应用氨甲环酸可有效降低 TKA 患者 IRI 术后局部引流量和外周血清中白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的表达，从而减轻局部和全身炎症反应^[64]。同样有研究发现，半程应用止血带的血肿瘤坏死因子 α 、PTX3、CCL2、前列腺素 E2、超氧化物歧化酶 1 和肌红蛋白低于全程组，半程组术后 48 h 膝关节活动度更好，提示半程应用止血带可能减轻止血带诱导的 IRI^[65]。羟考酮是阿片受体激动剂，羟考酮预处理通过抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 依赖性炎症反应，降低了血清肿瘤坏死因子 α 水平，减轻骨骼肌急性 IRI，并保护 SIRT1/PGC-1 α 依赖性线粒体功能，同时其显著提高了血清 ATP 水平和骨骼肌的收缩力^[66]。

外源性一氧化氮的使用减轻了全身麻醉膝关节手术患者的再灌注炎症反应^[67]。然而，在脊髓麻醉时，止血带释放后 2 h，均没有检测到局部及全身内皮细胞激活或炎症反应的迹象。因此，在这种情况下，外源性一氧化氮的存在未产生积极影响^[61]，提示一氧化氮减轻 IRI 的作用可能受麻醉方式影响，脊髓麻醉过程中氧张力降低可能是一种解释。关于 N-乙酰半胱氨酸，它是谷胱甘肽的直接前体，直接清除活性氧并间接支持谷胱甘肽过氧化物酶。N-乙酰半胱氨酸对止血带相关缺血再灌注损伤的有益作用已有报道^[68]。然而，高剂量 N-乙酰半胱氨酸显著增加尿标记物，提示肾小管损伤^[35]。因此，应在骨骼肌缺血再灌注模型中仔细验证给药技术，包括药物干预的最佳剂量、途径和时间。不同药物对 IRI 的作用见表 2 所示。

表 2 | 不同药物对 IRI 的作用

作者	发表年份	药物	作用
LEE 等 ^[36]	2010 年	维生素 C	防止氧自由基的产生以及动脉氧张力的下降
薛庆等 ^[62]	2021 年	表没食子儿茶素没食子酸酯	抗氧化性、抗炎及抑制细胞凋亡的作用
LEURCHARUSMEE 等 ^[63]	2022 年	辅酶 Q10	抗氧化剂，减轻止血带诱导的 IRI
GUO 等 ^[66]	2021 年	羟考酮	阿片受体激动剂，抑制炎症反应，保护线粒体功能
MATHRU 等 ^[67]	2007 年	一氧化氮	减轻膝关节患者的再灌注炎症反应
SARICA OGLU 等 ^[68]	2005 年	N-乙酰半胱氨酸	清除活性氧，支持谷胱甘肽过氧化物酶
XIAOFEI 等 ^[64]	2020 年	氨甲环酸	减轻 TKA 患者的局部和全身炎症反应

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 IRI 概念诞生已久，从 1960 年首次提出到现在，学者对它的研究从未停止。以往对 IRI 的研究多以器官为单位，如心脏、肺脏、肝、肾等组织器官，针对骨骼肌研究不多，且研究多只针对某一单独问题，不够系统全面。近年来，随着骨科学发展以及人工关节置换手术的增多，骨骼肌的 IRI 越来越引起关注。已发现 IRI 的发病机制与氧自由基增多、细胞内钙超载、中性粒细胞激活引起的组织损伤相关，还和高浓度一氧化氮、无复流现象以及细胞凋亡等机制相关。TKA 术后 IRI 会影响局部组织、器官，还会影响远端器官甚至发生多器官功能障碍。骨骼肌局部蛋白质合成受抑制，内皮功能障碍，线粒体功能改变；进而引起细胞水肿、形态改变，严重可导致肢体功能减弱甚至坏死，长期还可能致股四头肌萎缩。动物实验已经表明，双侧肢体缺血再灌注后可能会引起肝脏、肾脏以及肺损伤。然而，这在人体试验中表现尚不明显。研究还表明 IRI 会造成局部或全身的循环变化。毋庸置疑，TKA 引起的 IRI 可引起氧化应激水平升高、炎症反应加重，这在局部和全身循环均有表现。可能的预防措施已经被研究，主要包括缺血预处理、麻醉药物、抗氧化剂等药物预防，缺血预处理及远端缺血预处理均对 TKA 引起的 IRI 有一定预防作用，多数的麻醉药物对 IRI 的危害有一定缓解作用，如异丙酚、氯胺酮、七氟烷、右美托咪定等。而绝大多数具有抗氧化作用的药物对 IRI 具有保护作用，主要包括维生素 C、表没食子儿茶素没食子酸酯、辅酶 Q10、羟考酮、一氧化氮、N-乙酰半胱氨酸、氨甲环酸等，这些药物作用机制不一，但在实验中均观察到了有益效果。然而这些方法主要处于研究阶段，很少成熟应用

于临床。以往的基础、机制研究在骨骼肌的 IRI 中仍适用，但是目前针对药物预防的研究仍然不够深入，没能揭示药物的详尽作用机制，进而导致 IRI 的预防仍然是难点。此文总结近 20 年有关 TKA 术后 IRI 的研究，分析其发病机制、表现以及目前的防治策略，全面整合这一领域的研究成果，为今后开展更加深入的研究提供借鉴，为临床工作者的诊疗决策提供依据，从而更加规范、合理、科学地为患者服务。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 关于 TKA 引起 IRI 的综述性文献鲜有报道，以往有少部分文献对肢体 IRI 的机制及防治有所报道，但未见针对 TKA 引起下肢 IRI 这一问题全面、系统地阐述。此文涵盖了所有与 TKA 引起 IRI 直接相关的文献，对文献中涉及的机制、表现、治疗策略逐一介绍分析，将以往研究的特点归纳总结并进行相互比较，从而得出一篇专业性强、全面且系统的综述性文献，为他人的研究提供参考。

3.3 综述的局限性 ①文章中部分引用文献年份久远，可能存在一些偏倚及误差；②文献中涉及的基础、机制研究专业性较强，对其分析归纳可能存在偏倚及误差；③纳入的文献样本较少，原因可能与检索不全面相关。

3.4 综述的意义 此文对 TKA 引起的 IRI 进行系统综述，旨在让读者能够在较短的时间内对 TKA 引起的 IRI 有一定了解，为今后开展更加深入的研究提供借鉴，为临床工作者的诊疗决策提供依据，从而更加规范、合理、科学地为患者服务。

作者贡献：文章设计、资料收集和撰写论文为第一作者，第二、三作者负责资料收集，通讯作者审核。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重，文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- BAKKER SMK, KOSSE NM, CMIC S, et al. Influence of a Tourniquet on Opioid Consumption After Local Infiltration Analgesia for Total Knee Arthroplasty. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(2):107-111.
- PARADIS S, CHARLES AL, MEYER A, et al. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310(11):C968-C982.
- KUMAR K, RAILTON C, TAWFIC Q. Tourniquet application during anesthesia: "What we need to know?". *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(4):424-430.
- JAGANJAC M, CIPAK A, SCHAUR RJ, et al. Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016;21(4):839-855.
- SUN MS, JIN H, SUN X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:3804979.
- XIAMG M, LU Y, XIN L, et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6614009.
- GRANGER DN, KVIETYS PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524-551.
- BOMPOTIS GC, DEFTEREOS S, ANGELIDIS C, et al. Altered Calcium Handling in Reperfusion Injury. *Med Chem.* 2016;12(2):114-130.
- BODALIA A, LI H, JACKSON MF. Loss of endoplasmic reticulum Ca²⁺ homeostasis: contribution to neuronal cell death during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(1):49-59.
- NICOUD IB, KNOX CD, JONES CM, et al. 2-APB protects against liver ischemia-reperfusion injury by reducing cellular and mitochondrial calcium uptake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(3): G623-G630.
- KAMINSKI KA, BONDA TA, KORECKI J, et al. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2002; 86(1):41-59.
- KIKUCHI K, MIURA N, KAWAHARA KI, et al. Edaravone (Radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Rep.* 2013;1(1):7-12.
- OLIVEIRA THC, MARQUES PE, PROOST P, et al. Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury. *Lab Invest.* 2018;98(1):51-62.
- JUNG JE, KIM GS, CHEN H, et al. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection. *Mol Neurobiol.* 2010;41(2-3):172-179.

- [15] KHANNA A, COWLED PA, FITRIDGE RA. Nitric oxide and skeletal muscle reperfusion injury: current controversies (research review). *J Surg Res*. 2005; 128(1):98-107.
- [16] LIU X, TAO GZ. Effects of tirofiban on the reperfusion-related no-reflow in rats with acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2013; 10(1):52-58.
- [17] HU H, BATTEUX F, CHEREAU C, et al. Clopidogrel protects from cell apoptosis and oxidative damage in a mouse model of renal ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2011;225(2):265-275.
- [18] KO JS, GWAK MS, KIM GS, et al. The protective effect of ischemic preconditioning against hepatic ischemic-reperfusion injury under isoflurane anesthesia in rats. *Transplant Proc*. 2013;45(5):1704-1707.
- [19] 李广罡, 韩文斌, 陈飞. 即刻早期基因 c-fos, c-jun 在缺血再灌注大鼠肝脏中的表达 [J]. *中国热带医学*, 2010, 10(9):1048-1049.
- [20] GILLANI S, CAO J, SUZUKI T, et al. The effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle. *Injury*. 2012;43(6):670-675.
- [21] BARNIG C, LUTZWEILER G, GIANNINI M, et al. Resolution of Inflammation after Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury: A Focus on the Lipid Mediators Lipoxins, Resolvins, Protectins and Maresins. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6):1213.
- [22] RATCHFORD SM, BAILEY AN, SENESAC HA, et al. Proteins regulating cap-dependent translation are downregulated during total knee arthroplasty. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(6): R702-R711.
- [23] JAWHAR A, HERMANN S, PONELIES N, et al. Tourniquet-induced ischaemia during total knee arthroplasty results in higher proteolytic activities within vastus medialis cells: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(10):3313-3321.
- [24] DREYER HC. Tourniquet Use During Knee Replacement Surgery May Contribute to Muscle Atrophy in Older Adults. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016;44(2):61-70.
- [25] MUYSKENS JB, HOCKER AD, TURNBULL DW, et al. Transcriptional profiling and muscle cross-section analysis reveal signs of ischemia reperfusion injury following total knee arthroplasty with tourniquet. *Physiol Rep*. 2016;4(1):e12671.
- [26] TSUI JC, BAKER DM, BIECKER E, et al. Altered endothelin-1 levels in acute lower limb ischemia and reperfusion. *Angiology*. 2004;55(5):533-539.
- [27] TSUI JC, BAKER DM, SHAW SG, et al. Alterations in nitric oxide synthase isoforms in acute lower limb ischemia and reperfusion. *Angiology*. 2007;58(5):586-592.
- [28] YANG Q, HE GW, UNDERWOOD MJ, et al. Cellular and molecular mechanisms of endothelial ischemia/reperfusion injury: perspectives and implications for postischemic myocardial protection. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):765-777.
- [29] ABU-SALEH N, OVCHARENKO E, AWAD H, et al. Involvement of the endothelin and nitric oxide systems in the pathogenesis of renal ischemic damage in an experimental diabetic model. *Life Sci*. 2012;91(13-14):669-675.
- [30] JAWHAR A, PONELIES N, SCHILD L. Effect of limited ischemia time on the amount and function of mitochondria within human skeletal muscle cells. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(6):767-773.
- [31] APPELL HJ, GLOSER S, DUARTE JA, et al. Soares JM. Skeletal muscle damage during tourniquet-induced ischaemia. The initial step towards atrophy after orthopaedic surgery? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67(4):342-347.
- [32] LEE HL, CHEN CL, YEH ST, et al. Chen YR. Biphasic modulation of the mitochondrial electron transport chain in myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(7):H1410-H1422.
- [33] SANCHEZ-HERNANDEZ CD, TORRES-ALARCON LA, GONZALEZ-CORTES A, et al. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8405370.
- [34] YASSIN MM, HARKIN DW, BARROS D'SA AA, et al. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg*. 2002;26(1):115-121.
- [35] LAISALMI-KOKKI M, PESONEN E, KOKKI H, et al. Potentially detrimental effects of N-acetylcysteine on renal function in knee arthroplasty. *Free Radic Res*. 2009; 43(7):691-696.
- [36] LEE JY, KIM CJ, CHUNG MY. Effect of high-dose vitamin C on oxygen free radical production and myocardial enzyme after tourniquet ischaemia-reperfusion injury during bilateral total knee replacement. *J Int Med Res*. 2010;38(4):1519-1529.
- [37] OH CS, KIM SH, LEE J, et al. Impact of remote ischaemic preconditioning on cerebral oxygenation during total knee arthroplasty. *Int J Med Sci*. 2017;14(2): 115-122.
- [38] MEMTSOUDIS SG, GONZALEZ DELLA VALLE A, BESCULIDES MC, et al. In-hospital complications and mortality of unilateral, bilateral, and revision TKA: based on an estimate of 4,159,661 discharges. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(11):2617-2627.
- [39] GARCIA-DE-LA-ASUNCION J, PEREZ-SOLAZ A, CARRAU M, et al. Different oxidative stress marker levels in blood from the operated knee or the antecubital vein in patients undergoing knee surgery: a tourniquet-induced ischemia-reperfusion model. *Redox Rep*. 2012;17(5):194-199.
- [40] CLEMENTSEN T, REIKERAS O. Cytokine patterns after tourniquet-induced skeletal muscle ischaemia reperfusion in total knee replacement. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(2):154-159.
- [41] LIALIARIS T, KOUSKOUKIS A, TIAKA E, et al. Cytogenetic damage after ischemia and reperfusion. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(4):471-475.
- [42] TSUNODA K, SONOHATA M, KUGISAKI H, et al. The Effect of Air Tourniquet on Interleukin-6 Levels in Total Knee Arthroplasty. *Open Orthop J*. 2017;11:20-28.
- [43] PAC-SOO CK, MATHEW H, MA D. Ischaemic conditioning strategies reduce ischaemia/reperfusion-induced organ injury. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):204-216.
- [44] MURPHY T, WALSH PM, DORAN PP, et al. Transcriptional responses in the adaptation to ischaemia-reperfusion injury: a study of the effect of ischaemic preconditioning in total knee arthroplasty patients. *J Transl Med*. 2010;8:46.
- [45] SHA Y, XU YQ, ZHAO WQ, et al. Protective effect of ischaemic preconditioning in total knee arthroplasty. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(10):1559-1566.
- [46] MEMTSOUDIS SG, STUNDNER O, YOO D, et al. Does limb preconditioning reduce pain after total knee arthroplasty? A randomized, double-blind study. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(5):1467-1474.
- [47] LEURCHARUSMEE P, SAWADDIRUK P, PUNJASAWADWONG Y, et al. Ischemic preconditioning upregulates Mitofusin2 and preserves muscle strength in tourniquet-induced ischemia/reperfusion. *J Orthop Translat*. 2022;35:113-121.
- [48] AKTAS E, ATAY Ç, DEVECI MA, et al. Impact of oxidative stress on early postoperative knee function and muscle injury biochemical markers: Is it possible to create an ischemic preconditioning effect in biochemical ischemic surgical procedures? *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015;49(4):387-393.
- [49] 陈彬, 胡雨, 陶建平, 等. 远端肢体缺血预处理对AMI患者的心肌保护作用及对远期预后的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(1):19-22.
- [50] HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):193-209.
- [51] GILL R, KURIAKOSE R, GERTZ ZM, et al. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem*. 2015;402(1-2):41-49.
- [52] GANJIFARD M, KOUZEGARAN S, ABDI R, et al. The Comparison of Inflammatory Cytokines between Spinal and General Anesthesia following Changes in Ischemic Reperfusion due to Tourniquet during Lower Limb Surgery. *Adv Orthop*. 2021; 2021:2027421.
- [53] ÖZKAN D, AKKAYA T, YALCINDAG A, et al. Propofol sedation in total knee replacement : effects on oxidative stress and ischemia-reperfusion damage. *Anaesthesist*. 2013;62(7):537-542.
- [54] OMER K, NERMIN G, ALI A, et al. Lesão de isquemia-reperusão induzida por torniquete: comparação dos efeitos antioxidantes de propofol e cetamina em doses baixas [Tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury: the comparison of antioxidative effects of small-dose propofol and ketamine]. *Rev Bras Anestesiol*. 2017;67(3):246-250.
- [55] FANG H, ZHANG FX, LI HF, et al. PRR34-AS1 overexpression promotes protection of propofol pretreatment against ischemia/reperfusion injury in a mouse model after total knee arthroplasty via blockade of the JAK1-dependent JAK-STAT signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(3):2545-2556.
- [56] AGARWAL B, STOWE DF, DASH RK, et al. Mitochondrial targets for volatile anesthetics against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Front Physiol*. 2014;5:341.
- [57] QIU S, LIU B, MO Y, et al. MicroRNA-153-3p increases autophagy in sevoflurane-preconditioned mice to protect against ischaemic/reperfusion injury after knee arthroplasty. *J Cell Mol Med*. 2020;24(9): 5330-5340.
- [58] ARNAOUTOGLU H, VRETZAKIS G, SOULIOTIS D, et al. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2007;58(1):3-6.
- [59] MAS E, BARDEN AE, CORCORAN TB, et al. Effects of spinal or general anesthesia on F₂-isoprostanes and isofurans during ischemia/reperfusion of the leg in patients undergoing knee replacement surgery. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(9): 1171-1176.
- [60] LU S, CHEN X, CHEN Q, et al. Effects of dexmedetomidine on the function of distal organs and oxidative stress after lower limb ischaemia-reperfusion in elderly patients undergoing unilateral knee arthroplasty. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4212-4220.
- [61] HALLSTROM L, FROSTELL C, HERRLIN A, et al. No signs of inflammation during knee surgery with ischemia: a study involving inhaled nitric oxide. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:620281.
- [62] 薛庆, 童梁成, 杨智伟, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯可减轻大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(26):4145-4149.
- [63] LEURCHARUSMEE P, SAWADDIRUK P, PUNJASAWADWONG Y, et al. CoenzymeQ10 and Ischemic Preconditioning Potentially Prevent Tourniquet-Induced Ischemia/Reperfusion in Knee Arthroplasty, but Combined Pretreatment Possibly Neutralizes Their Beneficial Effects. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):419.
- [64] XIAOFEI L, XUAN W, JINLIANG W. Effect of tranexamic acid on ischemia-reperfusion injury caused by application of tourniquet in the surgery of total knee arthroplasty. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(9 suppl7):2325967120S00532.
- [65] CAO Q, HE Z, FAN Y, et al. Effects of tourniquet application on enhanced recovery after surgery (ERAS) and ischemia-reperfusion post-total knee arthroplasty: Full-versus second half-course application. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020;28(1): 2309499019896026.
- [66] GUO YX, WANG GY, CHENG WJ, et al. Activation of Opioid Receptors Attenuates Ischemia/Reperfusion Injury in Skeletal Muscle Induced by Tourniquet Placement. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:6699499.
- [67] MATHRU M, HUDA R, SOLANKI DR, et al. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion inflammatory responses in humans. *Anesthesiology*. 2007;106(2):275-282.
- [68] SARICAOGLU F, DAL D, SALMAN AE, et al. Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(6):847-851.

(责任编辑: GD, ZN, QY, ZJU)