DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.001
文章编号：1005-8982（2022）02-0001-04

专家述评

医源性下肢缺血再灌注致远端器官损伤的研究进展*

卢孙山，陈星同，顾健腾
（陆军军医大学第一附属医院 麻醉科，重庆 400038）

摘要： 下肢手术中止血带的应用容易造成医源性缺血再灌注损伤(IRI)，缺血再灌注致远端器官损伤是围手术期器官功能保护的研究重点。目前研究聚焦于下肢缺血再灌注对远端重要器官，例如心脏、肺脏、肝脏、肾脏和脑的影响。虽然缺血再灌注影响的远端器官种类存在差异，但是最关键的致伤机制大体一致。下肢缺血再灌注致远端器官损伤的机制主要包括中性粒细胞聚积、氧自由基生成、钙离子超载、细胞膜通透性改变、炎性介质激活及级联反应发生。明确IRI机制为保护围手术期器官功能提供了指导思路、潜在器官靶点和细胞通路，具有重要的指导意义。

关键词： 缺血再灌注；下肢；远端器官；研究进展
中图分类号： R654.4　　**文献标识码：** A

Distal organ injury induced by iatrogenic ischemia-reperfusion of lower extremity: a narrative review*

Sun-shan Lu, Xing-tong Chen, Jian-teng Gu
[Department of Anesthesiology, The First Hospital Affiliated to Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China]

Abstract: The application of tourniquet in lower limb surgery can cause iatrogenic ischemia-reperfusion injury (IRI), and the consequent damage to distal organ function is highly emphasized in the research of perioperative organ protection. There have been extensive basic and clinical studies focusing on the effect of iatrogenic IRI of lower extremity on essential remote organs, such as the heart, lungs, liver, kidneys and brain. Despite the diversity of distal organs affected by the IRI of lower extremity, the critical injury mechanisms are roughly the same, mainly including the accumulation of neutrophils, the generation of oxygen free radicals, the calcium overload, the alteration of cell membrane permeability, and the activation of inflammatory mediators along with the cascade reactions. The clarification of the mechanisms of IRI of lower extremity may shed light on the potential organ targets or cell pathways for further researches on how to protect the organ function during the perioperative period.

Keywords: ischemia-reperfusion; lower extremity; distal organs; research progress

中国已经进入老年化时代，老年患者常患有骨关节炎与类风湿性关节炎。膝关节疾病带来的疼痛和行动不便严重影响老年患者的生活质量，越来越多的老年患者接受人工全膝关节置换手术来缓解病痛，提升生活幸福指数[1]。止血带广泛应用于人工全膝关节置换术，能为术者提供更好的手术视野，

收稿日期：2021-12-17
* 基金项目：陆军军医大学人才基金（No：XZ-2019-505-028）
[通信作者] 顾健腾，E-mail：gjt1976@163.com

并在一定程度上减少术中出血和缩短手术时长；应用止血带在收获上述优点的同时也容易造成医源性缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）[2]。目前，通过限制止血带充气压力和使用时长，较好地控制了下肢医源性缺血再灌注对患者的影响。但考虑到老年患者的重要脏器功能较青年人群退化，各器官功能储备较差，围手术期风险较中青年患者高[3]，故下肢医源性缺血再灌注对远端器官的损伤问题不容忽视，特别是对心、肺、肝、肾、脑5大核心远端器官的损伤更是围手术期器官功能保护的研究焦点。本文对已发表的文献进行综述，探讨医源性下肢缺血再灌注对远端器官功能的影响及其机制的研究进展。

1 下肢缺血再灌注对心脏的损伤

氧自由基生成、钙离子超载，以及内皮细胞自稳态失衡在下肢缺血再灌注对心脏的损伤中扮演重要角色。缺血再灌注后细胞产生活性氧自由基，其与心肌细胞膜上的不饱和脂肪酸结合，导致细胞膜脂质过氧化，形成脂质过氧化物，引起细胞结构和功能的改变，对心肌细胞造成实质性伤害[4]。自由基还会与膜不饱和脂肪酸结合，致其与蛋白质比例失调，引起细胞膜的形态和流动性改变，细胞膜的通透性增强，Ca^{2+}从细胞外向细胞内流动加强[5]。已有研究显示，Ca^{2+}超负荷会导致细胞凋亡[6]。在下肢缺血再灌注中，细胞内储能丧失，肌浆中的Ca^{2+}不能通过质膜和肌浆膜上的钙泵摄入肌浆网或者泵出，再加上Ca^{2+}从细胞外向细胞内流动加强，两者共同导致肌细胞内Ca^{2+}超负荷[7]。此外，IRI产生的炎性介质，会引发炎症反应的级联效应，进而激活中性粒细胞，释放金属蛋白酶、弹性酶、明胶酶、肝素酶、胶原酶、丝氨酸蛋白酶等20多种蛋白水解酶，从而引起心肌的再灌注损伤[8]。

2 下肢缺血再灌注对肺脏的损伤

肺脏与外界接触面积最大，接受心脏排血量最多，对下肢缺血再灌注最敏感。中性粒细胞大量堆积于肺组织是缺血再灌注导致的继发性肺损伤的主要病理生理基础。有研究表明，大量中性粒细胞在肺内微循环中的聚集会增加肺微血管的通透性，导致血浆蛋白渗出增加，同时促进血栓素A_2释放[9-10]。还有实验表明，下肢肌肉在遭受缺血再灌注打击后，内皮细胞、巨噬细胞、肥大细胞和白细胞血能合成并释放一种强烈的化学趋化物白三烯B_4（leukotriene B_4, LTB_4），使缺血组织聚集大量的白细胞，释放氧自由基，导致远端肺组织血管屏障遭到溶酶体酶的破坏，肺损伤进一步加重[11]。此外，激活的中性粒细胞会释放大量炎性介质，如白细胞介素1（Interleukin-1, IL-1）、IL-6、IL-8及肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α, TNF-α），这些释放的炎性介质会导致早期和长期的缺血再灌注损伤[12]。

3 下肢缺血再灌注对肝脏的损伤

肝脏存在着两套入肝血流和一套出肝血流，血流量大。肝脏具有较强的代偿功能，下肢缺血再灌注时肝脏不会出现明显的功能障碍，更多的表现为肝功能指标异常，故对其重视程度不高[13]。肝脏经IRI打击后，肝内血管中有大量中性粒细胞黏附、聚集，游离到间质的中性粒细胞也会增多，大量的黄嘌呤脱氢酶会转化为黄嘌呤氧化酶，产生大量氧自由基，导致“呼吸爆发”[14]。同时，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性与谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-PX）活性降低，清除氧自由基的能力下降，氧自由基大量堆积，发生肝损伤[15]。在动物实验中，通过检测肝组织和血浆TNF-α的变化，发现IRI诱导的模型组大鼠TNF-α水平高于阴性对照组，提示IRI可能是中性粒细胞、钙超载、氧自由基及TNF-α等因素共同作用的结果[16]。还有研究结果显示，IRI家兔模型的纤溶系统受到抑制，凝血功能增强，血液处于高凝状态，中央静脉与末端门静脉的血管直径缩小，提示肝脏微循环功能障碍，白细胞在肝血窦与肝静脉中的黏附增加，红细胞在静脉内的速度降低，红细胞在肝血窦中灌注下降，导致脏器损伤[17-18]。在缺血、缺氧条件下，组织细胞内三羧酸循环与有氧代谢均受到抑制，无氧酵解、无氧代谢占主要地位，细胞组织内产生大量的乳酸、丙酮，进而形成细胞质的酸性环境。细胞质酸碱度的改变极大地影响了各种酶的活性，也破坏正常肝组织的功能和结构。此外，ATP消耗增加还会大量生成黄嘌呤、次黄嘌呤，产生活性氧自由基，引起氧化应激反应，进一步加重

肝组织损伤[19]。

4　下肢缺血再灌注对肾脏的损伤

氧自由基在肾脏IRI中也发挥重要作用。下肢缺血再灌注产生的氧自由基会引起细胞膜磷脂降解，炎性介质大量生成，中性粒细胞大量黏附于血管内皮。在肾脏IRI中，机体内一氧化氮合酶诱导产生一氧化氮，进而与超氧阴离子自由基反应形成羟自由基；具有强氧化性的一氧化氮自由基和羟自由基促使细胞膜发生脂质过氧化，从而损伤肾组织[20]。一方面氧自由基大量生成；另一方面氧自由基清除剂，如SOD和GSH–PX等的活性在缺血、低氧时受到抑制，不能有效清除氧自由基，引起氧自由基大量堆积。脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde, MDA）能反映氧自由基的生成和清除能力。有研究证实，在医源性IRI中，MDA的增加与肾功能受损有关[21]。在缺血再灌注对肾脏的损伤环节中，中性粒细胞不仅释放趋化物质，而且自身也参与炎症反应；中性粒细胞的激活增加氧爆发，大量溶酶体和自由基释放，又加重组织损伤[22]。此外，肾脏IRI时，各种黏附分子、炎性介质、炎性递质大量释放，并作用于内皮细胞，内皮细胞功能发生紊乱，导致内皮细胞损伤。血小板活化因子与LTB_4也是作用于肾脏的细胞因子，会引起肾脏IRI进一步加重[23]。

5　下肢缺血再灌注对脑的损伤

下肢缺血再灌注导致大脑神经元损伤的机制与上述器官损伤的机制大体一致，氧自由基活化和脂质过氧化不容忽视。受自由基激活和氧化的影响，大脑血管内皮细胞损伤，细胞膜通透性增加，血脑屏障遭受破坏，Na^+、Ca^{2+}及大分子物质的渗透增加，引起脑细胞水肿和部分脑组织缺血。大脑水肿和缺血又反过来影响脑细胞的营养和能量代谢。能量代谢障碍时，神经元细胞内的线粒体遭到破坏，溶酶体裂解，释放大量溶酶使神经元自溶[24]。脑组织缺血还会诱发兴奋性氨基酸的释放，这类氨基酸会加速神经元细胞坏死，干扰和抑制蛋白质合成，破坏DNA结构[25]。缺血再灌注对神经元的损伤也会造成细胞内Ca^{2+}超载，线粒体内含磷酸根的化合物与过多Ca^{2+}结合形成不溶性磷酸钙，线粒体氧化磷酸化受到干扰，从而改变线粒体酶活性，引起线粒体功能障碍，导致神经元能量耗竭；并且线粒体膜磷脂降解过程中，一系列反应被激发，最终导致线粒体肿胀，甚至崩解[26]。总之，线粒体功能下降会降低细胞代谢水平，使神经元最终发生迟发性死亡[27]。

6　小结

综上所述，下肢缺血再灌注导致远端器官损伤的病理生理基础仍是中性粒细胞聚积、氧自由基生成、钙离子超载、细胞膜通透性改变、炎性介质激活及级联反应发生。通过对其致伤机制及潜在干预靶点的深入研究，未来有望探寻到有效的防治措施，减轻医源性下肢缺血再灌注导致的远端器官损伤，从而降低围手术期并发症，实现围手术期器官功能保护。

参 考 文 献 ：

[1] ROWE J W, FULMER T, FRIED L. Preparing for better health and health care for an aging population[J]. JAMA, 2016, 316(16): 1643-1644.

[2] KEHLET H. Fast-track hip and knee arthroplasty[J]. Lancet, 2013, 381(9878): 1600-1602.

[3] PRICE A J, ALVAND A, TROELSEN A, et al. Knee replacement[J]. Lancet, 2018, 392(10158): 1672-1682.

[4] CHOUCHANI E T, PELL V R, JAMES A M, et al. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(2): 254-263.

[5] LEURCHARUSMEE P, SAWADDIRUK P, PUNJASAWADWONG Y, et al. The possible pathophysiological outcomes and mechanisms of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during total knee arthroplasty[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 1-15.

[6] CAO Q G, HE Z W, FAN Y F, 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]. Journal of Orthopaedic Surgery, 2020, 28(1): DOI: 10.1177/2309499019896026.

[7] LIU H, GUO X L, CHU Y, et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats[J]. Gene, 2014, 545(1): 149-155.

[8] PERRELLI M G, PAGLIARO P, PENNA C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species[J]. World Journal of Cardiology, 2011, 3(6): 186-200.

[9] VARANITA T, SORIANO M E, ROMANELLO V, et al. The OPA1-dependent mitochondrial cristae remodeling pathway controls atrophic, apoptotic, and ischemic tissue damage[J]. Cell Metabolism, 2015, 21(6): 834-844.

[10] GARBAISZ D, TUROCZI Z, ARANYI P, et al. Attenuation of skeletal muscle and renal injury to the lower limb following ischemia-reperfusion using mPTP inhibitor NIM-811[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e101067.

[11] KALOGERIS T, BAINES C P, KRENZ M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury[J]. International Review of Cell and Molecular Biology, 2012, 298: 229-317.

[12] MOKHTARI-ZAER A, MAREFATI N, ATKIN S L, et al. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 234(1): 214-222.

[13] MORTENSEN K E, REVHAUG A. Liver regeneration in surgical animal models - a historical perspective and clinical implications[J]. European Surgical Research, 2011, 46(1): 1-18.

[14] NASTOS C, KALIMERIS K, PAPOUTSIDAKIS N, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2014(1): 906965.

[15] LIU A D, HUANG L, FAN H, et al. Baicalein pretreatment protects against liver ischemia/reperfusion injury via inhibition of NF- κB pathway in mice[J]. International Immunopharmacology, 2015, 24(1): 72-79.

[16] WANG T, GUO S, LIU X H, et al. Protective effects of adipose-derived stem cells secretome on human dermal fibroblasts from ageing damages[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(12): 15739-15748.

[17] PERALTA C, JIMÉNEZ-CASTRO M B, GRACIA-SANCHO J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu[J]. Journal of Hepatology, 2013, 59(5): 1094-1106.

[18] FANG H, LIU A, DAHMEN U, et al. Dual role of chloroquine in liver ischemia reperfusion injury: reduction of liver damage in early phase, but aggravation in late phase[J]. Cell Death & Disease, 2013, 4(6): e694.

[19] YANG H J, ZHOU H M, ZHUANG L, et al. Plasma membrane-bound G protein-coupled bile acid receptor attenuates liver ischemia/reperfusion injury via the inhibition of toll-like receptor 4 signaling in mice[J]. Liver Transplantation, 2017, 23(1): 63-74.

[20] KEZIC A, SPASOJEVIC I, LEZAIC V, et al. Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 2950503.

[21] CAKIR M, DUZOVA H, BAYSAL I, et al. The effect of hypericum perforatum on kidney ischemia/reperfusion damage[J]. Renal Failure, 2017, 39(1): 385-391.

[22] MAS E, BARDEN A, BURKE V, et al. A randomized controlled trial of the effects of n-3 fatty acids on resolvins in chronic kidney disease[J]. Clinical Nutrition, 2016, 35(2): 331-336.

[23] ABOGRESHA N M, GREISH S M, ABDELAZIZ E Z, et al. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis[J]. Archives of Medical Science, 2016, 12(2): 252-262.

[24] AHMED M A E, EL MORSY E M, AHMED A A E. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats[J]. Life Sciences, 2014, 110(2): 61-69.

[25] LI D, NI H B, RUI Q, et al. Mst1: function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Current Neuropharmacology, 2018, 16(9): 1358-1364.

[26] GU J H, SHI J, DAI C L, et al. O-GlcNAcylation reduces ischemia-reperfusion-induced brain injury[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 10686.

[27] ZHOU F, WANG L, LIU P P, et al. Puerarin protects brain tissue against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the inflammatory response[J]. Neural Regeneration Research, 2014, 9(23): 2074-2080.

（童颖丹 编辑）

本文引用格式：卢孙山 , 陈星同, 顾健腾 . 医源性下肢缺血再灌注致远端器官损伤的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(2): 1-4.

Cite this article as: LU S S, CHEN X T, GU J T. Distal organ injury induced by iatrogenic ischemia-reperfusion of lower extremity: a narrative review[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(2): 1-4.