DOI:10.16016/j.1000-5404.201906236

下肢缺血预处理和乌司他丁静注对老年患者单膝关节置换术后心肺功能变化的影响

卢孙山,陈星同,何心海,田国平,吕 锐,曹 剑,易 斌,甯交琳,鲁开智,顾健腾 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院麻醉科

[**摘要**] **目的** 观察老年患者膝关节置换术后心肺功能的变化,并探索缺血预处理及乌司他丁静脉输注对其影响。**方法** 选择2012年11月至2018年5月本院关节外科硬膜外联合蛛网膜下腔麻醉下单侧膝关节置换术老年患者45例,采用随机数字表法分为对照组(C组,$n=15$)、下肢缺血预处理组(IP组,$n=15$)和乌司他丁组(U组,$n=15$)。C组:常规麻醉管理;IP组:于术前对术肢止血带加压至480 mmHg,5 min后开放止血带,循环3次后开始手术;U组:于麻醉后20 min内静注乌司他丁20万单位,之后20单位/(kg·min)缓慢泵注直至手术结束。3组分别于术肢止血带松开前5 min(T_0)、止血带松开后1 h(T_1)、6 h(T_2)、24 h(T_3)抽取桡(股)动脉血,测定心肌酶谱(CK、CKMB、LDH)、血气分析(RI、cLac)、炎症细胞因子(TNF-α、IL-1、IL-6)、丙二醛(MDA)和黄嘌呤氧化酶(XOD)等。**结果** 与T_0相比,C组患者CK在T_2、T_3显著升高($P<0.05$),RI在T_1、T_2显著增高($P<0.05$),cLac、OXD在T_2显著增高($P<0.05$);与C组比较,IP组患者CK、RI、cLac、XOD在T_2显著降低($P<0.05$),U组显示出下调的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。各组CKMB、LDH、TNF-α、IL-1、IL-6及MDA组内及组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 膝关节置换术后老年患者心功能变化不大,肺功能可能不同程度受损,其原因在于氧化应激反应而不是系统性炎症反应;下肢缺血预处理可通过抑制氧化应激改善其肺功能。

[**关键词**] 老年人;膝关节置换术;心肺功能;缺血预处理;乌司他丁

[**中图法分类号**] R339.34; R364.12; R687.4 [**文献标志码**] A

Effect of ischemic preconditioning and ulinastatin infusion on cardiopulmonary function in the elderly after single knee replacement

LU Sunshan, CHEN Xingtong, HE Xinhai, TIAN Guoping, LYU Rui, CAO Jian, YI Bin, NING Jiaolin, LU Kaizhi, GU Jianteng Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the changes of cardiopulmonary function in elderly patients undergoing unilateral knee arthroplasty, and to explore the effects of ischemic preconditioning and ulinastatin infusion on them. **Methods** A total of 45 elderly patients undergoing knee arthroplasty under epidural combined subarachnoid anesthesia in our hospital from November 2012 to May 2018 were prospectively recruited in this study. They were randomly divided into control group (Group C, $n=15$, routine anesthesia management), limb ischemic preconditioning group (Group IP, $n=15$, the tourniquet pressurized to 480 mmHg followed by being opened 5 min later, 3 cycles before surgery) and ulinastati infusion group [Group U, $n=15$, venous infusion of 200 kU ulinastatin within 20 min after anesthesia, then continuously pumping at 20 U/(kg·min) until the end of surgery]. Iliac (femoral) arterial blood samples were collected at 5 min before (T_0) and 1 (T_1), 6 (T_2) and 24 h (T_3) after tourniquets were relaxed. Myocardial enzymes detection (CK, CKMB, LDH), blood gas analysis [respiratory index (RI), lactic acid (cLac)],

[**基金项目**] 陆军军医大学第一附属医院临床科研基金(SWH2016LCYB-18)

[**通信作者**] 顾健腾,E-mail:gjt1976@163.com

inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6), malondialdehyde (MDA) and xanthine oxidase (XOD) measurement were carried out respectively. **Results** In Group C, CK were significantly increased at T_2 and T_3($P<0.05$), RI remarkably rose at T_1 and T_2($P<0.05$), cLac and OXD also elevated notably at T_2 ($P<0.05$) when compared with the levels at T_0. These markers were significantly reduced in Group IP at T_2 ($P<0.05$) and tended to decline in Group U at the above time points ($P>0.05$). There were no obvious differences in the levels of CKMB, LDH, TNF-α, IL-1, IL-6 and MDA in intra- or inter-groups ($P>0.05$). **Conclusion** For the elderly patients undergoing knee arthroplasty, no significant changes are seen in cardiac function, but their pulmonary function may be impaired at different degrees due to oxidative stress instead of systemic inflammatory reaction. Lower limb ischemic preconditioning can improve pulmonary function by inhibiting oxidative stress.

[**Key words**] aged; knee arthroplasty; cardiopulmonary function; ischemic preconditioning; ulinastatin

Supported by the Clinical Scientific Research Fund of the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University (SWH2016LCYB-18). Corresponding author: GU Jianteng, E-mail: gjt1976@163.com

社会人口老龄化日益加剧,因膝关节疾患行人工全膝关节置换术的老年患者逐年增多[1]。膝关节置换术中须应用止血带减少术中出血,获得清晰手术视野。止血带术肢缺血再灌注,可能导致远端心肺器官损伤或功能障碍,尤其在术前已合并各种心血管及肺部并发症的老年患者中发生率可能更高[2-3];术前心肺功能正常的老年患者,膝关节置换术后出现非预期的心肺功能障碍也时有报道[4]。膝关节置换术后心肺功能障碍,将导致住院时间延长,医疗费用增加。关注老年患者膝关节置换术后心肺功能的变化,并采取有效措施保护其功能,具有重要的临床价值。

缺血预处理(Ischemic preconditioning,IP)是通过一次或数次短暂重复缺血再灌注,来提高其对后续长时间缺血再灌注所造成组织损伤的耐受性,是一种能够通过触发机体组织的内源性抗损伤机制而起到抗缺血再灌注损伤的方法,近年来研究发现缺血预处理是一种对氧化应激反应所致器官损伤具有保护作用的有效方法[5-6]。乌司他丁(ulinastatin,Uli)是一种临床广为应用的具有稳定细胞膜且抗氧化应激损伤的蛋白酶抑制剂,目前研究表明乌司他丁抑制炎性介质过度释放、通过抗炎机制减轻细胞损伤、改善人体微循环及组织灌注,对心、肺等重要脏器起到保护作用[7-8]。基于IP与Uli的特性分析,推测其对老年患者膝关节置换术后心肺功能具有潜在保护作用。本研究通过探索老年患者膝关节置换术后心肺功能变化,及下肢缺血预处理和静脉输注乌司他丁两种干预措施对其影响,旨在为优化老年患者膝关节置换术麻醉管理,降低围术期心肺并发症提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年11月至2018年5月本院关节外科45例因膝关节重度骨关节炎,需在椎管内麻醉下进行单侧人工全膝关节置换术的住院患者为研究对象。其中男性17例,女性28例,平均年龄63岁。纳入标准:单侧膝关节置换术;年龄60~90岁;ASA Ⅰ~Ⅲ级;术前无严重心、肺、肝或肾疾病。排除标准:对研究方案依从能力不足,如患有精神性疾病、不能明确表达者;正在参加其他临床试验者;凝血功能异常,可能术中大量出血的患者;低白蛋白血症患者;研究者认为不适合参与本试验的其他因素。按照纳入和排除标准,选择单侧膝关节置换术老年患者45例,按照随机数字表法将患者分为3组:对照组(C组),缺血预处理组(IP组)和乌司他丁组(U组),每组15例患者。所有临床试验方案已获陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[2012年伦审科研第(8)号],通过临床试验注册中心注册(ChiCTR-TRC-12002111),并与患者签订知情同意书。

1.2 治疗方法

3组患者术前8 h禁食、禁饮。入室后开放上肢外周静脉通路,常规监测心电、血氧饱和度、血压。选择L_{3-4}间隙为穿刺点,常规行硬膜外加蛛网膜下腔麻醉。硬膜外腔置管固定后改为仰卧,行左或右桡动脉穿刺置管,连接换能器及监护仪,对血流动力学实时监测。C组:常规手术麻醉管理,静脉泵注生理盐水,余无特殊干预措施。IP组:椎管内麻醉后,静脉泵注生理盐水;手术开始前,对拟实施手术侧下肢大腿进行缺血预

处理,将止血带加压至 480 mmHg,5 min 后开放止血带,如此 3 次循环后开始手术。U 组:椎管内麻醉后,乌司他丁 20 万单位 20 min 内静脉泵注完毕,之后 20 U/(kg·min)缓慢泵注直至手术结束。

1.3 观察指标

分别于术肢止血带松开前 5 min(T_0)、止血带松开后 1 h(T_1)、6 h(T_2)、24 h(T_3)抽取动脉血 5 mL,其中 0.5 mL 用于血气分析,血乳酸(lactic acid,cLac)从血气结果直接获取,此外根据血气中肺泡-动脉氧分压差[$P(A\text{-}a)DO_2$]与动脉氧分压(PaO_2)之比测算呼吸指数(respiratory index, RI);3 mL 送医院检验科检测心肌酶谱[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、乳酸脱氢酶(LDH)];1.5 mL 转移到 EP 管中,2 000 r/min 离心 10 min 后取血清置于另一 EP 管中,-70 ℃冻存待检炎性细胞因子(TNF-α、IL-1β、IL-6)、丙二醛(MDA)、黄嘌呤氧化酶(XOD)。以上相关炎症因子检测试剂盒由合肥跃亚生物科技有限公司提供;MDA 检测采用硫代巴比妥酸法,XOD 检测采用比色法,检测试剂盒均由合肥跃亚生物科技有限公司提供。所有操作流程均严格按照检测仪器以及检测试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较和组内不同时相点比较采用重复测量设计方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 各组患者基本资料比较

3 组患者除性别外,年龄、体质量、手术时间、止血带时间、止血带压力、术中输液量和出血量等差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 各组患者心肌酶谱水平变化

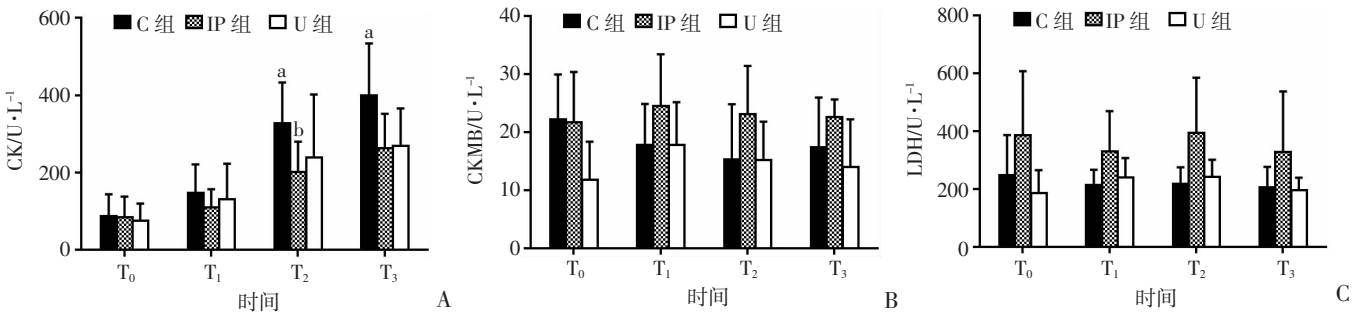
与 T_0 时相比,C 组患者 CK 水平在 T_2 和 T_3 时明显升高($P<0.05$)。T_2 时 CK 水平,IP 组与 C 组相比显著降低($P<0.05$),T_3 时 IP 组相比 C 组也显示降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);U 组与 C 组相比,CK 水平在 T_2、T_3 时也显示出下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。CKMB 和 LDH 水平在 3 组患者的各时点及组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

2.3 各组患者呼吸指数与乳酸变化

下肢止血带松开后,C 组呼吸指数从 T_0 的(0.35±0.17)升高到 T_1 的(0.82±0.23)、T_2 的(0.83±0.27)($P<0.05$),T_3 后 RI 逐渐恢复趋向 T_0 水平($P>0.05$);cLac 从 T_0 的(1.25±0.37)mmol/L 升高到 T_2 的(2.25±0.43)mmol/L($P<0.05$)。T_2 时,IP 组的 RI 显著低于 C 组($P<0.05$);IP 组的 cLac 水平低于 C 组($P<0.05$)。见图 2。

表 1 各组患者基本资料($n=15$)

组别	年龄/岁	性别(男/女)	体质量/kg	手术时间/min	止血带压力/mmHg	止血带时间/min	术中输液量/mL	出血量/mL
C 组	67.4±4.9	6/9	63.7±5.4	122.5±38.1	284.7±13.6	56.4±9.1	1 811.3±493.4	193.3±75.3
IP 组	69.0±6.6	2/13	61.5±8.5	121.1±24.8	290.0±13.6	67.4±16.9	1 787.3±456.9	153.5±64.0
U 组	68.9±4.5	9/6	63.3±6.6	112.8±14.6	282.7±13.3	61.9±13.8	1 906.3±430.6	223.3±119.3
P	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05



A:止血带松开前后 CK 水平变化;B:止血带松开前后 CKMB 水平变化;C:止血带松开前后 LDH 水平变化
a:$P<0.05$,与 T_0 比较;b:$P<0.05$,与 C 组比较

图 1 3 组患者止血带松开前后不同时点心肌酶谱的变化

2.4　各组患者炎症细胞因子变化

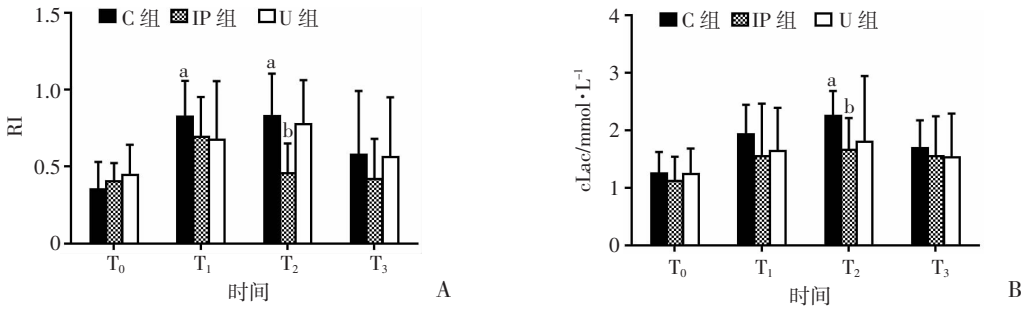
下肢止血带松开前及松开后的不同时刻,3 组患者炎症细胞因子(TNF-α、IL-6、IL-1)组内和组间比较差异均无统计学意义(P>0.05,图 3)。

2.5　各组患者氧化应激指标

下肢止血带松开前及松开后的不同时刻,3 组患者 MDA 水平组内和组间比较差异均无统计学意义(P>0.05);C 组 XOD 水平 T_2 时比 T_0 时显著上升(P<0.05),T_2 时 IP 组 XOD 水平相比 C 组减少明显(P<0.05)。见图 4。

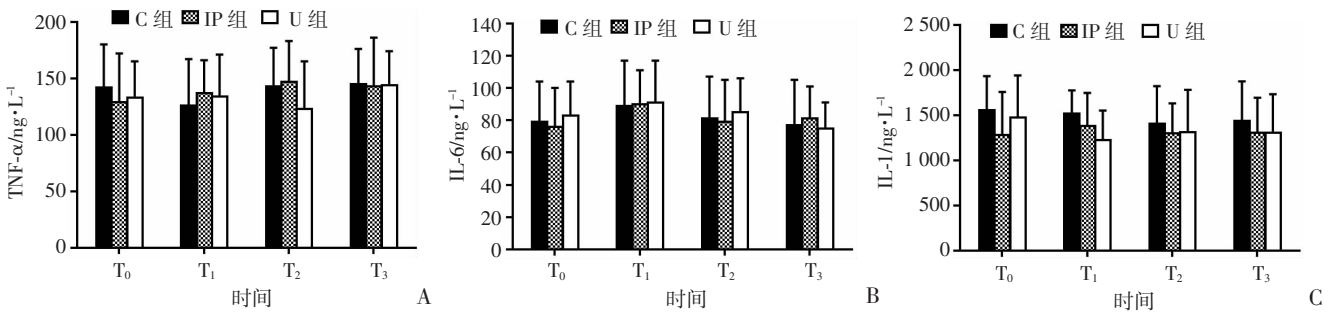
3　讨论

大量动物实验表明,下肢缺血再灌注损伤不仅诱发氧化应激和炎症反应,对远端器官也可产生损害[9],氧化应激和炎症反应是缺血再灌注损伤主要的病理生理变化[10]。然而,临床患者使用止血带对远端器官的影响鲜见报道。本研究发现,老年患者膝关节置换术止血带松开后 6 h 乃至 24 h,CK 显著增高;止血



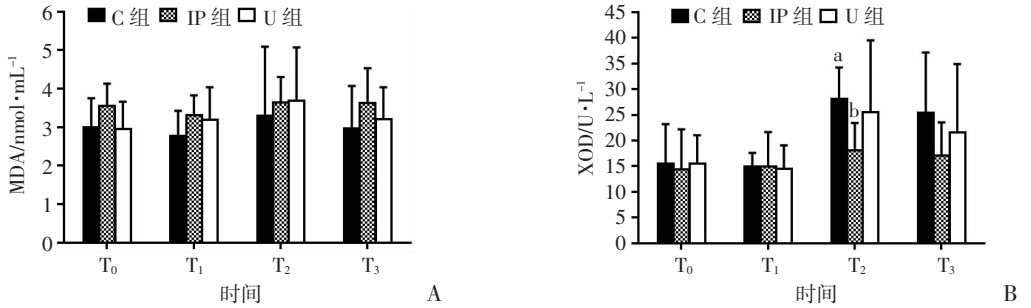
A:止血带松开前后 RI 水平变化;B:止血带松开前后 cLac 水平变化　a:P<0.05,与 T_0 比较;b:P<0.05,与 C 组比较

图 2　3 组患者下肢止血带松开前后不同时点呼吸指数和血乳酸的变化



A:止血带松开前后 TNF-α 水平变化;B:止血带松开前后 IL-6 水平变化;C:止血带松开前后 IL-1 水平变化

图 3　3 组患者下肢止血带松开前后不同时点炎症细胞因子的变化



A:止血带松开前后 MDA 水平变化;B:止血带松开前后 XOD 水平变化　a:P<0.05,与 T_0 比较;b:P<0.05,与 C 组比较

图 4　3 组患者下肢止血带松开前后不同时点 MDA 和 XOD 的变化

带松开 1 h 和 6 h RI 升高,24 h 趋于恢复基础水平。术肢缺血预处理可显著下调升高的 CK、RI;乌司他丁静脉注射也展现了升高指标的下调趋势。

CK 在 ATP 参与下可逆性催化肌酸磷酸化,生成 ATP 与磷酸肌酸。CK 分布于骨骼肌、心肌、肺、脑、甲状腺和胃肠平滑肌中,以骨骼肌含量最高,其次为心肌。因此,血清中 CK 升高一般提示含有 CK 的组织细胞通透性增强或细胞破坏。CK-MB 主要存在心肌细胞中,对诊断心肌损害具有更高的灵敏度和特异性;LDH 可催化乳酸脱氢生成丙酮酸,广泛存在机体各种组织中,以心肌含量最为丰富,对心肌损害的诊断有较高灵敏度,但特异度较差。本研究结果显示下肢缺血恢复灌注后,CK 水平明显增加,而 CKMB 和 LDH 水平未变,说明 CK 增加的原因可能是骨骼肌损伤而非心肌损伤[11]。肺脏是肢体缺血再灌注后最易受累的器官,系统炎性因子和中性粒细胞大量聚集导致肺的气血屏障受损,肺泡毛细血管网受损[12]。RI 是肺泡动脉氧分压差与动脉血氧的比值,反映患者肺血氧交换与呼吸是否充足的指标,正常值≤1。本研究发现,膝关节置换术止血带松开 1 h 后,老年患者的 RI 即升高 2~3 倍,其值趋向 1,并可持续 6 h 以上,24 h 后逐渐恢复。这说明膝关节置换术中止血带缺血再灌注对老年患者肺功能具有潜在损伤作用,尽管 RI 均值<1 且未出现明显的呼吸功能障碍临床症状,这主要是本次研究纳入的老年患者,术前无严重心肺疾患。据此可推测,若接受膝关节置换术的老年患者术前肺功能不良,止血带缺血再灌注对其术后肺功能影响可能更为显著。

本研究还发现,止血带松开前后,炎性相关细胞因子 TNF-α、IL-6、IL-1 无显著变化,而反映阴离子水平及氧化应激的 XOD 浓度于止血带松开 6 h 后显著升高,说明止血带所导致的远端肺功能的变化,系氧化应激而非系统性炎症反应所致。这与既往报道膝关节置换术后炎症细胞因子水平升高的研究并不一致[5,13]。本研究发现,止血带松开后脂质过氧化产物 MDA 水平并未如预期一样升高,说明患者的氧化应激反应没有导致具有临床表现的显著组织器官损害,这可能与纳入病例为一般情况较好的老年群体有关。

IP 短暂反复的缺血和再灌注不会造成损伤的叠加,却可提高组织对缺血缺氧的耐受性[14-15]。本研究 IP 后 CK 的下降,说明其可减轻缺血再灌注对骨骼肌细胞的损伤程度,其机制与抑制白细胞的聚集激活、改善微循环和能量代谢、提高缺血缺氧耐受及减少氧自由基的产生和减轻细胞膜脂质过氧化反应等有关[16-17]。既往研究表明,远隔缺血预处理能明显抑制损伤肺组织氧自由基的生成,提高机体抗氧化能力,减轻缺血再灌注肺脏氧自由基对肺组织的损伤[18],这与本研究中 IP 降低止血带松弛后 RI 而保护肺功能的结果相一致。乌司他丁主要成分为健康男性新鲜尿液中分离纯化出的蛋白酶抑制剂,在抑制溶酶体酶释放、稳定溶酶体膜、清除氧自由基及抑制炎性递质释放方面有显著作用,从而改善组织灌注和微循环,发挥组织器官的保护作用[19-20]。然而,本研究中乌司他丁虽显示出下调 CK 和 RI 的趋势,但差异却无统计学意义,考虑与样本量不足有关。因此,在老年膝关节置换术中,常规进行下肢缺血预处理对于术后的肺功能改善具有重要临床价值。

本研究还存在一定局限性:①实验设计时把基础参考点设置于止血带松前 5 min,未充分考虑其检测指标可能受到手术操作的影响。②样本量可能不足,导致某些时间点组间比较有趋势,但差异无统计学意义,比如乌司他丁的作用。③本研究对象仅为单中心老年膝关节置换手术患者,下一步若能进行多中心大样本研究,其结果将更为可靠。

综上所述,膝关节置换术后老年患者心功能变化不大,肺功能可能不同程度受损,其原因在于氧化应激反应而不是系统性炎症反应;下肢缺血预处理可通过抑制氧化应激改善其肺功能。

参考文献:

[1] PRICE A J, ALVAND A, TROELSEN A, *et al*. Knee replacement[J]. Lancet, 2018, 392(10158): 1672-1682. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32344-4.

[2] 牛聪, 陈志勇, 朱美华,等. 参麦注射液对老年患者肢体缺血-再灌注后肺损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018,34(7):651-654. DOI:10.12089/jca.2018.07.007.
NIU C, CHEN Z Y, ZHU M H, *et al*. Effect of Shenmai injection on pulmonary injury induced by lower extremity ischemia-reperfusion injury of senile patients[J]. J Clin Anesthesiol, 2018, 34(7):651-654. DOI:10.12089/jca.2018.07.007.

[3] 王莉, 郝雪莲, 孙媛,等. 右美托咪定对老年糖尿病患者止血带性心肌损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24):6134-6137. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.24.056.
WANG L, HAO X L, SUN Y, *et al*. Effect of dexmedetomi-

dine on tourniquet myocardial injury in elderly patients with diabetes[J]. Chin J Gerontol,2017, 37(24):6134-6137. DOI:10.3969/ j. issn. 1005-9202. 2017. 24. 056.

[4] 朱诗白, 翟洁, 蒋超,等. 膝关节置换围手术期的快速康复措施[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(3):456-463. DOI:10.3969/j. issn. 2095-4344. 2017. 03. 024.
ZHU S B, ZHAI J, JIANG C, *et al*. Application of "enhanced recovery after surgery" in the perioperative period of total knee arthroplasty[J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res , 2017, 21(3):456-463. DOI:10.3969/j. issn. 2095-4344. 2017. 03. 024.

[5] 陈骞. 不同时相远端缺血预处理对全膝关节置换术缺血再灌注损伤氧化应激和炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(20):2240-2243. DOI:10.3969/j. issn. 1008-8849. 2017. 20. 026.
CHEN Q. Effects of remote ischemic preconditioning at different time points on oxidative stress and inflammatory factors in ischemia-reperfusion injury of total knee arthroplasty[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(20):2240-2243. DOI:10.3969/j. issn. 1008-8849. 2017. 20. 026.

[6] 乔欣, 杜耘, 刘毅萍, 等. 远端缺血预处理对全胸腔镜下心脏手术患者心肌的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1074-1077.
QIAO X, DU Y, LIU Y P, *et al*. Effects of remote ischaemic preconditioning on cardiac function in heart operation under thoracoscope[J]. J Clin Anesthesiol, 2017, 33(11): 1074-1077.

[7] 王增福, 房建军, 张宁. 乌司他丁对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用及对肺组织 Clara 细胞分泌蛋白的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(7): 689-691. DOI:10.3969/j. issn. 1671-4695. 2018. 07. 005.
WANG Z F, FANG J J, ZHANG N. The protective effect of ulinastatin on lung ischemia-reperfusion injury in rats and its effect on secretory protein of Clara cells in lung tissue[J]. J Clin Exp Med, 2018, 17(7): 689-691. DOI:10.3969/j. issn. 1671-4695. 2018. 07. 005.

[8] 安鲁毅, 陈丽菲, 阮惠娟, 等. 乌司他丁对高位脊髓损伤大鼠心肌组织及肺组织的保护作用[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(22): 90-92. DOI:10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2018. 22. 050.
AN L Y, CHEN L F, RUAN H J, *et al*. Protective effect of ulinastatin on myocardial tissue and lung tissue in rats with high spinal cord injury[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2018, 11(22): 90-92. DOI:10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2018. 22. 050.

[9] MANSOUR Z, CHARLES A L, KINDO M, *et al*. Remote effects of lower limb ischemia-reperfusion: impaired lung, unchanged liver, and stimulated kidney oxidative capacities[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 392390. DOI:10.1155/2014/392390.

[10] 任国强, 陈萍, 于金贵. 右美托咪定对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤心肌组织炎症反应和氧化应激损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2709-2712.
REN G Q, CHEN P, YU J G. Effects of dexmedetomidine on myocardial tissue inflammatory response and oxidative stress injury in isolated rat hearts with ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(11): 2709-2712.

[11] 高志强,陈广卿,王国庆,等. 大鼠运动性骨骼肌损伤后血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶以及波形蛋白的变化[J]. 中国老年学杂志,2016,36(15):3634-3636. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2016. 15. 010.
GAO Z Q, CHEN G Q, WANG G Q , *et al*. Changes of serum creatine kinase, lactate dehydrogenase and vimentin after exercise-induced skeletal muscle injury in rats[J]. Chin J Gerontol, 2016,36(15):3634-3636. DOI:10.3969/j. issn. 1005- 9202. 2016. 15. 010.

[12] XIA F F, XIA Y, CHEN S S, *et al*. Lipid emulsion mitigates impaired pulmonary function induced by limb I/R in rats through attenuation of local cellular injury and the subsequent systemic inflammatory response/inflammation[J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 83. DOI:10.1186/s12871-017-0375-6.

[13] 唐帅, 徐仲煌, 杨宏, 等. 乌司他丁对双侧全膝关节置换术后患者炎性反应和急慢性疼痛的影响[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(4): 514-518. DOI:10.16352/j. issn. 1001-6325. 2014. 04. 023.
TANG S, XU Z H, YANG H, *et al*. The effect of ulinastatin on patients' inflammatory response, acute and chronic pain after bilateral total knee arthroplasty[J]. Basic Clin Med, 2014, 34(4): 514-518. DOI:10.16352/j. issn. 1001-6325. 2014. 04. 023.

[14] LIN L N, WANG L R, WANG W T, *et al*. Ischemic preconditioning attenuates pulmonary dysfunction after unilateral thigh tourniquet-induced ischemia-reperfusion[J]. Anesth Analg, 2010, 111(2): 539-543. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181e368d2.

[15] KOCMAN E A, OZATIK O, SAHIN A, *et al*. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2015, 193(2): 942-952. DOI:10.1016/j. jss. 2014. 09. 032.

[16] 徐玲, 蔡银链, 许朝祥. 氯吡格雷对大鼠心肌缺血/再灌注心肌细胞凋亡及氧自由基的作用及机制[J]. 中国老

年学杂志, 2017, 37(16): 3942-3944. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.16.015.
XU L, CAI Y L, XU C X. Effects of clopidogrel on myocardial apoptosis and oxygen free radicals in myocardial ischemia/reperfusion rats and its mechanism[J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(16): 3942-3944. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.16.015.

[17] 周縯, 周新巧, 庞庆丰, 等. α2 肾上腺素能受体在右美托咪定抑制大鼠肺缺血再灌注损伤时脂质过氧化反应中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(6):751-753. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.06.029.
ZHOU Y, ZHOU X Q, PANG Q F, *et al*. Role of α2 adrenergic receptors in dexmedetomidine-induced inhibition of lipid peroxidation during lung ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin J Anesthesiol, 2017, 37(6):751-753. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.06.029.

[18] 郑兰兰, 张贵和, 高昌俊, 等. 远隔缺血预处理对肺损伤患者预后的临床研究 Meta 分析[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(2):143-153. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.02.011.
ZHENG L L, ZHANG G H, GAO C J, *et al*. The effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients with lung injury: a Meta-analysis of the randomized controlled trials[J]. Int J Anesthesiol Resuscit, 2017, 38(2): 143-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.02.011.

[19] 王东, 徐岚, 谈鹰, 等. 乌司他丁对感染性休克患者的脏器保护作用及感染标志物的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1474-1476. DOI:10.11816/cn.ni.2017-162875.
WANG D, XU L, TAN Y, *et al*. Effects of ulinastatin on organ protection and infection markers of patients with septic shock[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(7): 1474-1476. DOI:10.11816/cn.ni.2017-162875.

[20] 郎志斌, 范晓珍, 邱林, 等. 乌司他丁预先给药对 CPB 下二尖瓣置换术患者心肌损伤时内质网应激的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(6):722-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.06.022.
LANG Z B, FAN X Z, QIU L, *et al*. Effect of ulinastatin pretreatment on endoplasmic reticulum stress during myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. Chin J Anesthesiol, 2017, 37(6):722-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.06.022.

(**收稿**:2019-06-27;**修回**:2019-08-01)
(编辑 王 红)