

骨骼肌缺血 - 再灌注损伤的病理机制与研究进展综述

徐竟菲^{1*}, 李彦丰^{2#}

¹福建中医药大学骨伤学院, 福建 福州

²河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)手外显微一科, 河南 洛阳

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月21日

摘 要

骨骼肌缺血 - 再灌注损伤(Ischemia-Reperfusion Injury, IRI)广泛发生于外伤、血管重建手术、肢体再植及挤压综合征等临床场景, 其病理过程涉及能量代谢障碍、氧化应激、钙超载、炎症激活与程序性细胞死亡等多个环节。近年来研究发现, 这些机制之间存在密切交叉调控, 如cFLIP、caspase-8、RIPK1/RIPK3等分子桥梁在不同死亡方式之间的转换中发挥关键作用。同时, 补体系统、代谢重编程、自噬与免疫网络共同构成IRI的病理网络。本文系统梳理近年研究进展, 提出信号交叉、代谢调控与个体化干预的未来研究方向, 旨在为深入理解IRI的复杂机制及开发多靶点干预策略提供理论依据与研究思路。

关键词

缺血 - 再灌注损伤, 骨骼肌, 病理机制, 研究进展

A Review of Pathological Mechanisms and Research Progress of Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury

Jingfei Xu^{1*}, Yanfeng Li^{2#}

¹College of Orthopedics and Traumatology, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

²First Department of Hand Surgery and Microsurgery, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang Henan

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 21st, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐竟菲, 李彦丰. 骨骼肌缺血-再灌注损伤的病理机制与研究进展综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1365-1372. DOI: 10.12677/acm.2025.1582375

Abstract

Skeletal muscle Ischemia-Reperfusion Injury (IRI) occurs extensively in clinical scenarios such as trauma, vascular reconstruction surgery, limb replantation, and crush syndrome. Its pathological process involves multiple links, including energy metabolism dysfunction, oxidative stress, calcium overload, inflammatory activation, and programmed cell death. Recent studies have found that there is close cross-regulation among these mechanisms. For example, molecular bridges such as cFLIP, caspase-8, and RIPK1/RIPK3 play a key role in the transition between different death modalities. Meanwhile, the complement system, metabolic reprogramming, autophagy, and immune network together constitute the pathological network of IRI. This article systematically reviews recent research progress and proposes future research directions in signal crosstalk, metabolic regulation, and individualized intervention, aiming to provide a theoretical basis and research ideas for in-depth understanding of the complex mechanisms of IRI and the development of multi-target intervention strategies.

Keywords

Ischemia-Reperfusion Injury, Skeletal Muscle, Pathological Mechanism, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨骼肌缺血-再灌注损伤(IRI)是临床常见的继发性组织损害,常见于创伤、骨盆骨折、血管吻合术、止血带使用过久等。骨骼肌是肢体中的主要组织,对缺血极为敏感,但也是最容易受到缺血影响的组织[1]。主要由于其高代谢率、需氧性强及侧支循环薄弱,生理学和解剖学研究表明,不可逆的肌肉细胞损伤在缺血3小时后开始[2]。在IRI过程中,细胞结构和功能受到广泛破坏,并诱发局部与系统性炎症反应[3]。因此,深入阐明其机制并寻找有效干预手段,对于改善预后具有重要意义。

2. 骨骼肌 IRI 的主要病理机制

近年来,研究发现,骨骼肌 IRI 的核心机制构成一个复杂的级联网络。起点在于缺血期能量代谢崩溃[4][5]:血流中断导致ATP合成骤降,引发 Na^+/K^+ -ATP酶和 Ca^{2+} -ATP酶功能障碍,造成细胞内 Na^+ 蓄积、 K^+ 流失及早期 Ca^{2+} 上升,同时抑制ROS清除系统。再灌注时,氧供恢复触发氧化应激风暴[6]:线粒体电子传递链功能失衡产生大量ROS(如 O_2^- 、 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$),直接损伤大分子并作为信号分子激活NF- κB 、MAPK等促炎通路及NLRP3炎症小体。能量障碍与氧化应激共同加剧钙超载[7]:ATP依赖的钙泵失效、肌浆网钙释放失控以及再灌注时钙通道异常开放,导致胞质 Ca^{2+} 浓度剧增。过量 Ca^{2+} 涌入线粒体,诱导线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,破坏膜电位、阻断ATP合成,并释放细胞色素C等促凋亡因子。钙超载与ROS形成恶性循环,进一步损伤线粒体[8]。这些事件强力激活先天免疫[9]-[11]:补体系统通过识别损伤相关分子模式(如暴露的磷脂酰丝氨酸、mtDNA)被激活,产生C3a、C5a,趋化中性粒细胞和巨噬细胞浸润,释放大炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)和蛋白酶,放大炎症与组织损伤。最终,能量耗竭、氧化损伤、钙失衡及炎症信号汇聚,激活相互交叉的程序性细胞死亡网络[12]-[15]:包括线粒体通路介导的凋亡(caspase-3激活)、caspase-8抑制时触发的程序性坏死(RIPK1/RIPK3/MLKL)、NLRP3/caspase-

1/GSDMD 驱动的焦亡, 以及铁依赖的脂质过氧化导致的铁死亡(GPX4 失活)。关键分子如 cFLIP、RIPK1、caspase-8 等作为“桥梁”, 介导不同死亡途径间的转换与调控。因此, IRI 的病理本质是能量代谢障碍引发氧化应激与钙超载, 驱动炎症爆发, 最终导向多路径交织的程序性细胞死亡, 形成逐级放大的损伤级联。

2.1. 能量代谢障碍

骨骼肌 IRI 的核心病理机制始于能量代谢障碍。在缺血早期, 血流中断导致氧供严重受限, 使线粒体氧化磷酸化反应几乎停止, ATP 合成骤降[4]。这一变化首先影响依赖 ATP 的跨膜离子泵功能, 包括 Na^+/K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶(SERCA)的失活, 导致细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 被动蓄积、 K^+ 外流, 引起电解质紊乱和渗透压升高, 最终造成细胞肿胀甚至膜破裂[5]。同时, 线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)维持机制受损, 进一步加剧能量代谢障碍。值得注意的是, ATP 枯竭不仅破坏离子稳态, 还显著抑制谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶等抗氧化系统的功能, 使活性氧清除能力下降, 为再灌注后的氧化应激爆发埋下隐患。

在再灌注阶段, 虽然氧供恢复, 但由于线粒体结构和功能尚未完全修复, 三羧酸循环与呼吸链功能恢复滞后。为应对能量需求, 细胞代偿性激活无氧糖酵解, 导致葡萄糖大量转化为乳酸[8] [16]。然而, 受损的线粒体氧化能力使乳酸无法被有效代谢, 造成细胞内乳酸堆积和 pH 下降, 引发严重的代谢性酸中毒。这种酸中毒状态会干扰酶活性、破坏蛋白构象和细胞信号传导, 并进一步抑制钙结合蛋白功能, 加剧钙超载的毒性效应[17]。此外, 持续的能量代谢障碍还会导致线粒体损伤加剧, 促使细胞色素 C 等促凋亡因子释放, 激活程序性死亡通路[18]。

因此, 能量代谢障碍在骨骼肌 IRI 中扮演着始动因素的关键角色。它不仅直接造成细胞结构和功能的原发性损伤, 更为重要的是, 通过引发氧化应激、钙超载和酸中毒等一系列后续病理过程, 最终导致不可逆的细胞损伤。这一机制网络的启动和放大效应, 凸显了能量代谢障碍在整个病理过程中的枢纽地位。

2.2. 氧化应激与氧化还原信号激活

IRI 过程中, 氧供的突然恢复导致线粒体电子传递链(ETC)功能紊乱, 特别是复合体I和III发生“反向电子传递”, 从而大量产生活性氧(ROS), 包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($\cdot\text{OH}$)。这些氧化性分子在再灌注早期迅速积累, 成为诱发二次损伤的关键因素[5] [19]。ROS 通过多种机制造成细胞损伤: ① 氧化磷脂诱导脂质过氧化(LPO), 破坏细胞膜完整性[20]; ② 引起 DNA 链断裂和碱基修饰, 激活 DNA 损伤应答(DDR)通路[21]; ③ 导致蛋白质氧化, 引起酶失活和结构功能紊乱。此外, ROS 过度积累还会破坏线粒体膜电位($\Delta\psi_m$), 诱导线粒体通透性转换孔(mPTP)开放, 进一步加剧细胞死亡过程。

在信号转导方面, ROS 作为重要的氧化还原信号分子激活多条通路: 通过抑制 I κ B 稳定性, 促进其磷酸化和降解, 激活 NF- κ B 通路, 促使 NF- κ B 入核驱动 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达; 通过激活 ASK1, 进而活化下游 p38 MAPK 和 JNK 信号轴, 调控应激反应、炎症和凋亡过程; Nrf2/Keap1 抗氧化系统则表现出双重调控特性, 轻度 ROS 刺激促进 Nrf2 核转位和抗氧化酶(HO-1、NQO1)表达, 而严重氧化应激则导致该系统功能失调。

特别值得注意的是, ROS 通过两种机制激活 NLRP3 炎症小体[22]: ① 诱导线粒体损伤并释放线粒体 DNA (mtDNA)和心磷脂等损伤相关分子模式(DAMPs); ② 促进 TXNIP 从 Trx 解离并直接结合激活 NLRP3。活化的 NLRP3 炎症小体通过激活 caspase-1, 切割 gasdermin D (GSDMD)形成膜孔, 同时促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放, 从而执行细胞焦亡过程。

因此, 氧化应激不仅是造成细胞损伤的直接因素, 更重要的是作为连接代谢紊乱、炎症放大和程序

性细胞死亡网络的核心枢纽, 在骨骼肌 IRI 中发挥关键作用。

2.3. 钙超载与线粒体功能障碍

在骨骼肌 IRI 过程中, 胞内钙稳态的破坏是细胞损伤与程序性死亡的重要推手。缺血期由于 ATP 供应中断, 依赖能量驱动的 Ca^{2+} 转运系统(如肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶 SERCA、质膜 Ca^{2+} -ATP 酶 PMCA、线粒体钙摄取机制 MCU)功能受损, 导致细胞内 Ca^{2+} 持续升高[23]。同时, 肌浆网钙调控失衡, 如雷诺定受体(RyR)异常开放, 进一步释放储存钙, 加重胞质钙负荷[24]。

再灌注时, 细胞膜电位快速恢复, L 型钙通道、TRP 通道等非选择性阳离子通道被激活, 大量 Ca^{2+} 涌入胞内, 使 Ca^{2+} 浓度急剧升高。过量 Ca^{2+} 被线粒体摄取蓄积, 虽短期内可缓解胞质 Ca^{2+} 负荷, 但却导致线粒体内 Ca^{2+} 超载, 从而诱发一系列灾难性反应[25]-[28]:

诱导线粒体通透性转换孔(mPTP)开放: mPTP 开放会使线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)丧失、腺苷酸转运通道功能紊乱, 阻断 ATP 合成;

促使线粒体膜外释放促凋亡因子: 如细胞色素 C (cytochrome c)、SMAC/DIABLO 等, 这些分子可在线粒体 - 细胞质边界形成“凋亡信号平台”;

激活半胱天冬酶级联反应: cyt c 释放后与 Apaf-1 结合形成凋亡小体(apoptosome), 进而活化半胱天冬酶-9 (caspase-9), 随后激活效应酶 caspase-3, 执行凋亡程序, 包括核 DNA 断裂、膜泡化、胞器崩解等表型改变。

此外, Ca^{2+} 过载还促进活性氧生成, 因其增强线粒体电子泄漏, 从而形成正反馈机制, 进一步损伤线粒体, 诱发细胞死亡、焦亡或程序性坏死等多种命运。钙还可激活多种 Ca^{2+} 依赖性酶类, 如磷脂酶 A_2 、蛋白激酶 C (PKC) 和钙调蛋白依赖性激酶(CaMKII), 这些效应物不仅加剧膜脂降解、细胞骨架破坏, 也参与转录调控和炎症放大过程。

因此, 钙超载并非单一事件, 而是连接能量障碍 - 线粒体损伤 - 程序性死亡的重要中枢机制。阻断这一病理环节被认为是当前 IRI 干预研究的关键突破口之一。

2.4. 炎症激活与免疫调控失衡

IRI 早期即激活体内的补体系统, 作为先天免疫的重要组成部分, 补体参与识别受损细胞和启动炎症反应[29]。缺血状态下, 受损细胞尤其是线粒体受到破坏, 释放大量线粒体 DNA (mtDNA), 这些 mtDNA 含有类似病原体的 DNA 特征, 能够通过凝集素途径(MBL 途径)激活补体。与此同时, 再灌注过程中, 细胞膜外翻的磷脂酰丝氨酸(Phosphatidylserine, PS)成为替代途径的激活信号, 进一步促进补体级联反应。

补体活化产生的关键裂解产物包括 C3a 和 C5a, 这两种小分子肽不仅是强效的化学趋化因子, 能够迅速招募中性粒细胞和单核巨噬细胞至损伤部位, 还诱导血管内皮细胞表达黏附分子, 如细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1), 促进炎症细胞黏附、滚动及穿过血管壁, 增强局部免疫细胞的浸润和激活[30] [31]。

被募集的中性粒细胞和巨噬细胞释放大量炎性介质和酶类, 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 以及多种活性氧和蛋白水解酶, 这些因子不仅放大炎症反应, 还促进血管通透性增加, 加重组织水肿和细胞损伤[32]。

与此同时, 炎症的主动消退(Resolution)过程在正常情况下依赖于一系列促分辨介质(Specialized Pro-resolving Mediators, SPMs)的生成, 如脂氧素 A4 (Lipoxin A4) 和解析素 D1 (Resolvin D1), 这些分子通过抑制炎症细胞趋化和促使巨噬细胞吞噬凋亡细胞, 促进组织修复和炎症消退[33] [34]。

然而, 在 IRI 中, 这些促分辨介质的生成往往不足或功能受阻, 导致炎症持续激活和失控, 形成慢性

炎症微环境, 妨碍组织修复, 甚至加剧纤维化和功能障碍。这种炎症消退障碍的分子机制可能涉及酶促 SPMs 合成途径的抑制、氧化应激损伤酶活性, 以及促炎因子对分辨途径的抑制反馈。

综上所述, IRI 诱导的炎症激活不仅是早期损伤的关键驱动因素, 其向免疫调控失衡转变更是导致慢性组织损伤和功能衰竭的重要机制, 提示在治疗中既要抑制过度炎症, 也应促进炎症有效消退。

2.5. 程序性细胞死亡的多路径激活与交叉

在 IRI 过程中, 多种程序性细胞死亡形式交织激活, 成为细胞命运的关键调控节点。这些死亡机制不仅各自独立发挥作用, 更通过分子桥梁相互转化和调节, 构成复杂的细胞死亡网络。

细胞凋亡(Apoptosis)主要通过线粒体内源性通路启动[27] [35]。促凋亡蛋白 Bax 转位至线粒体外膜, 促使线粒体膜通透性增加, 释放细胞色素 C (cytochrome c), 进而激活半胱天冬酶-9 (caspase-9)和效应酶半胱天冬酶-3 (caspase-3)。caspase-3 执行核染色质断裂、DNA 片段化及细胞膜有序收缩, 表现为“无炎症”的细胞死亡方式。反义蛋白 Bcl-2 则通过稳定线粒体膜抑制凋亡信号。

程序性坏死(Necroptosis)在半胱天冬酶-8 (caspase-8)活性受抑制或缺失时被诱导[36] [37]。此时, 细胞死亡受体激活 RIPK1 (受体相互作用蛋白激酶 1)和 RIPK3 形成复合物, 进一步磷酸化 MLKL (混合谱系激酶样结构域样蛋白), 磷酸化的 MLKL 转位至细胞膜, 形成孔洞, 破坏膜完整性, 导致细胞内容物释放, 引发剧烈炎症反应。关键调控蛋白 cFLIP 在调节 caspase-8 活性和 necrosome 组装中起桥梁作用, 决定细胞死亡形式的转换。

焦亡(Pyroptosis)是一种典型的炎症性程序性细胞死亡, 由 NLRP3 炎症小体激活半胱天冬酶-1 (caspase-1)启动。caspase-1 裂解气孔蛋白 GSDMD (Gasdermin D), 其 N 端片段聚集形成细胞膜孔道, 引发细胞膜破裂。同时, 焦亡促进 IL-1 β 、IL-18 等强炎症因子的成熟和释放, 激活免疫系统, 放大局部炎症反应[38]。

铁死亡(Ferroptosis)是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式[39]。过量铁离子通过 Fenton 反应催化脂质自由基形成, 导致磷脂膜脂质过氧化积累。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)失活是铁死亡的关键分子事件, GPX4 功能缺失导致细胞抗氧化能力下降, 磷脂膜结构遭受破坏, 最终引发细胞死亡[40]。铁死亡与氧化应激密切相关, 体现了代谢异常与程序性死亡的紧密耦合。

上述多种程序性死亡机制在 IRI 中并非孤立发生, 而是通过 caspase-8、RIPK1、GSDMD 等桥梁蛋白实现信号交叉和相互转化。例如, caspase-8 不仅参与凋亡信号调节, 还能抑制坏死性凋亡的发生; 当 caspase-8 活性受阻, RIPK1/RIPK3 介导的程序性坏死被激活; GSDMD 的裂解不仅驱动焦亡, 也可能影响其他细胞死亡途径的炎症反应调控。这些分子桥梁成为当前研究的热点, 既揭示了 IRI 细胞死亡的复杂网络, 也为多靶点干预策略提供了重要靶标。

2.6. 骨骼肌结构特征对 IRI 易感性的影响机制

骨骼肌独特的生理结构决定其在 IRI 中的病理响应具有高度特异性。其一, 肌浆网(SR)作为调节胞内钙稳态的关键器官, 在缺血状态下钙泵(如 SERCA)活性下降、钙回收受阻, 胞质钙离子滞留, 而再灌注则诱发钙离子剧烈涌入, 导致钙超载、线粒体损伤和细胞死亡[23] [28]; SR 钙释放通道(如 RyR)异常激活进一步加重损害, 动物研究证实其拮抗剂如丹特罗林可缓解 IRI 相关病理[25]。其二, 位于肌纤维基膜下的卫星细胞是肌肉再生的关键干细胞群体, 其活化、增殖及分化过程在 IRI 中受到多重干扰: 再灌注诱发的炎症因子、氧化应激及微循环障碍可抑制其功能甚至引发凋亡[41], 最终导致肌肉修复失败、功能恢复受限。其三, 不同类型的肌纤维对 IRI 表现出显著的易感性差异——快肌纤维(II 型)更易受损, 表现为补体沉积、IgM 结合和凋亡水平升高, 而慢肌纤维(I 型)则因线粒体密度高、抗氧化能力强而更具耐受

性[42]。这些结构和代谢差异决定了肌肉损伤与修复的区域性与异质性,也提示未来治疗策略需考虑肌肉组织的细胞与组织背景,针对性调控钙稳态、增强卫星细胞功能及保护易感纤维亚型,或为提升骨骼肌 IRI 干预效果提供新思路。

3. 展望与挑战

随着组学技术和多学科交叉方法的快速发展,IRI 的机制研究正迈入系统整合与转化应用的新阶段。未来研究可聚焦四个关键方向:一是应用单细胞转录组和核转录组技术,精细解析 IRI 过程中多种细胞群(如卫星细胞、成肌细胞、炎症细胞等)的谱系演变与信号互作,揭示肌肉损伤与修复中的细胞异质性和关键节点;二是结合空间转录组与空间蛋白组学,构建组织内在的三维“分子地形图”,定位再灌注后微环境改变的关键区域,明确免疫细胞、基质因子与肌细胞的空间耦合机制;三是引入人工智能与网络药理学方法整合多组学数据,构建 IRI 的疾病调控网络,精准识别枢纽靶点与潜在药物组合,推动“从数据到疗法”的快速转化;四是发展新型实验模型,包括人源肌肉组织芯片、人源化小鼠和大动物模型,更真实模拟人类骨骼肌在 IRI 的病理状态,提升研究的临床外推价值。通过多维度技术整合与模型优化,有望突破当前研究瓶颈,为 IRI 机制的深入解析及精准干预策略的开发提供坚实基础。

基金项目

河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ202103042)。

参考文献

- [1] 马亮亮. 骨骼肌缺血再灌注继发性肾损伤的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [2] Tong, X., Liu, M., Li, J., Zhang, W., Hu, R., Yang, G., *et al.* (2025) Musculoskeletal Organoids-on-Chip Uncover Muscle-Bone Communication under Intermittent Hypoxia. *National Science Review*, **12**, nwaf214. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf214>
- [3] Liu, Q., Zhang, Y. and Sun, Q. (2025) Zanubrutinib Inhibits Macrophage Infiltration to Ameliorate Renal Fibrosis after Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Organ Transplantation*, **16**, 545-555.
- [4] Murphy, E., Ardehali, H., Balaban, R.S., DiLisa, F., Dorn, G.W., Kitsis, R.N., *et al.* (2016) Mitochondrial Function, Biology, and Role in Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation Research*, **118**, 1960-1991. <https://doi.org/10.1161/res.000000000000104>
- [5] Granger, D.N. and Kvietys, P.R. (2015) Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept. *Redox Biology*, **6**, 524-551. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020>
- [6] Mauro, A.G., Bonaventura, A., Mezzaroma, E., Quader, M. and Toldo, S. (2019) NLRP3 Inflammasome in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **74**, 175-187. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000717>
- [7] Giorgi, C., Baldassari, F., Bononi, A., Bonora, M., De Marchi, E., Marchi, S., *et al.* (2012) Mitochondrial Ca^{2+} and Apoptosis. *Cell Calcium*, **52**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.02.008>
- [8] Bernardi, P. and Di Lisa, F. (2015) The Mitochondrial Permeability Transition Pore: Molecular Nature and Role as a Target in Cardioprotection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **78**, 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.09.023>
- [9] Zorov, D.B., Juhaszova, M. and Sollott, S.J. (2014) Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and Ros-Induced ROS Release. *Physiological Reviews*, **94**, 909-950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
- [10] Chen, G.Y. and Nuñez, G. (2010) Sterile Inflammation: Sensing and Reacting to Damage. *Nature Reviews Immunology*, **10**, 826-837. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
- [11] Wang, L., Vijayan, V., Chen, R., Thorenz, A., van Kooten, C., Haller, H., *et al.* (2018) Ischemia Reperfusion Injury (IRI) Causes Local Release of Free Heme Which Aggravates Inflammation and Contributes to Delayed Graft Function. *Transplantation*, **102**, S711. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000543677.31199.ff>
- [12] Kalkavan, H. and Green, D.R. (2017) MOMP, Cell Suicide as a BCL-2 Family Business. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 46-55. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.179>
- [13] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell

- Death. *Nature*, **526**, 660-665.
- [14] Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., *et al.* (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
 - [15] Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., *et al.* (2019) The Role of Necroptosis in Cancer Biology and Therapy. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1029-8>
 - [16] Kraut, J.A. and Kurtz, I. (2005) Metabolic Acidosis of CKD: Diagnosis, Clinical Characteristics, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, **45**, 978-993. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.03.003>
 - [17] Vaseva, A.V., Marchenko, N.D., Ji, K., Tsirka, S.E., Holzmann, S. and Moll, U.M. (2012) p53 Opens the Mitochondrial Permeability Transition Pore to Trigger Necrosis. *Cell*, **149**, 1536-1548. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.014>
 - [18] Lin, M.T. and Beal, M.F. (2006) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Nature*, **443**, 787-795. <https://doi.org/10.1038/nature05292>
 - [19] Chouchani, E.T., Methner, C., Nadtochiy, S.M., Logan, A., Pell, V.R., Ding, S., *et al.* (2013) Cardioprotection by S-Nitrosation of a Cysteine Switch on Mitochondrial Complex I. *Nature Medicine*, **19**, 753-759. <https://doi.org/10.1038/nm.3212>
 - [20] Gaschler, M.M., Andia, A.A., Liu, H., Csuka, J.M., Hurlocker, B., Vaiana, C.A., *et al.* (2018) FINO₂ Initiates Ferroptosis through GPX4 Inactivation and Iron Oxidation. *Nature Chemical Biology*, **14**, 507-515. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6>
 - [21] Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroglu, M. and Lunec, J. (2003) Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, and Disease. *The FASEB Journal*, **17**, 1195-1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
 - [22] Züst, R., Cervantes-Barragan, L., Habjan, M., Maier, R., Neuman, B.W., Ziebuhr, J., *et al.* (2011) Ribose 2'-O-Methylation Provides a Molecular Signature for the Distinction of Self and Non-Self mRNA Dependent on the RNA Sensor Mda5. *Nature Immunology*, **12**, 137-143. <https://doi.org/10.1038/ni.1979>
 - [23] Berridge, M.J., Bootman, M.D. and Roderick, H.L. (2003) Calcium Signalling: Dynamics, Homeostasis and Remodeling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**, 517-529. <https://doi.org/10.1038/nrm1155>
 - [24] Santulli, G., Pagano, G., Sardu, C., Xie, W., Reiken, S., D'Ascia, S.L., *et al.* (2015) Calcium Release Channel Ryr2 Regulates Insulin Release and Glucose Homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 1968-1978. <https://doi.org/10.1172/jci79273>
 - [25] Brand-Schieber, E. and Werner, P. (2004) Calcium Channel Blockers Ameliorate Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Experimental Neurology*, **189**, 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.023>
 - [26] Baines, C.P., Kaiser, R.A., Purcell, N.H., Blair, N.S., Osinska, H., Hambleton, M.A., *et al.* (2005) Loss of Cyclophilin D Reveals a Critical Role for Mitochondrial Permeability Transition in Cell Death. *Nature*, **434**, 658-662. <https://doi.org/10.1038/nature03434>
 - [27] Goldstein, J.C., Waterhouse, N.J., Juin, P., Evan, G.I. and Green, D.R. (2000) The Coordinate Release of Cytochrome C during Apoptosis Is Rapid, Complete and Kinetically Invariant. *Nature Cell Biology*, **2**, 156-162. <https://doi.org/10.1038/35004029>
 - [28] Brookes, P.S., Yoon, Y., Robotham, J.L., Anders, M.W. and Sheu, S. (2004) Calcium, ATP, and ROS: A Mitochondrial Love-Hate Triangle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **287**, C817-C833. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2004>
 - [29] He, S., Liu, C., Ren, C., *et al.* (2024) Immunological Landscape of Retinal Ischemia-Reperfusion Injury: Insights into Resident and Peripheral Immune Cell Responses. *Aging & Disease*, **16**, 115-136.
 - [30] Xiao, X., Gao, Y., Liu, S., Wang, M., Zhong, M., Wang, J., *et al.* (2023) A "Nano-Courier" for Precise Delivery of Acetylcholine and Melatonin by C5a-Targeted Aptamers Effectively Attenuates Reperfusion Injury of Ischemic Stroke. *Advanced Functional Materials*, **33**, Article 2213633. <https://doi.org/10.1002/adfm.202213633>
 - [31] 陈驾君, 杨帆, 解杰, 等. 负压封闭引流技术干预兔骨骼肌缺血再灌注损伤后炎症反应的实验研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 564-568.
 - [32] Aboelez, M.O., Ezelarab, H.A.A., Alotaibi, G. and Abouzed, D.E.E. (2024) Inflammatory Setting, Therapeutic Strategies Targeting Some Pro-Inflammatory Cytokines and Pathways in Mitigating Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury: A Comprehensive Review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **397**, 6299-6315. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03074-y>
 - [33] Serhan, C.N. (2014) Pro-Resolving Lipid Mediators Are Leads for Resolution Physiology. *Nature*, **510**, 92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
 - [34] Keyes, K.T., Ye, Y., Lin, Y., Zhang, C., Perez-Polo, J.R., Gjorstrup, P., *et al.* (2010) Resolvin E1 Protects the Rat Heart against Reperfusion Injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **299**, H153-H164. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01057.2009>

- [35] Youle, R.J. and Strasser, A. (2008) The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities That Mediate Cell Death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 47-59. <https://doi.org/10.1038/nrm2308>
- [36] Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: Critical Regulators of Inflammation and Cell Death. *Trends in Cell Biology*, **25**, 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.01.001>
- [37] Dillon, C.P., Weinlich, R., Rodriguez, D.A., Cripps, J.G., Quarato, G., Gurung, P., *et al.* (2014) RIPK1 Blocks Early Post-natal Lethality Mediated by Caspase-8 and RIPK3. *Cell*, **157**, 1189-1202. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.018>
- [38] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death. *Nature*, **526**, 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- [39] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [40] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [41] Yin, H., Price, F. and Rudnicki, M.A. (2013) Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche. *Physiological Reviews*, **93**, 23-67. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2011>
- [42] Armstrong, R.B., Warren, G.L. and Warren, J.A. (1991) Mechanisms of Exercise-Induced Muscle Fibre Injury. *Sports Medicine*, **12**, 184-207. <https://doi.org/10.2165/00007256-199112030-00004>