doi:10.11659/jjssx.07E021133

·综 述·

肢体远端缺血后处理对脑缺血再灌注损伤的保护机制研究进展

张文福[1],钟茂林[2],陈 丽[2],李晓玲[2],袁柳青[2],王力峰[2],李 斌[2],杨 超[1],曾名望[1],梁伟东[1,2] (1.赣南医学院,江西 赣州 341000;2.赣南医学院第一附属医院麻醉手术中心,江西 赣州 341000)

[摘 要] 缺血性脑卒中是危害人类健康的常见病、多发病,因其高发病率、高致残率和高病死率,给家庭、社会带来沉重的负担。脑组织经过一定时间的缺血后,再次恢复血液灌注时,其功能及结构损伤反而会加重,即脑缺血再灌注(I/R)损伤。目前有研究表明肢体远端缺血后处理(RIPostC)对 I/R 损伤后的脑组织具有内源性神经保护作用。大量的基础研究及临床研究显示,RIPostC对减轻 I/R 损伤和改善预后有重要作用。RIPostC 主要通过神经、体液、免疫等多种途径在脑梗死发病过程的多个环节中发挥脑保护作用,但其确切机制尚不明确。本文就 RIPostC 脑保护机制的研究进展作一综述,旨在为 RIPostC 的临床转化及进一步的机制研究提供一定的参考。

[关键词] 缺血性脑卒中;脑缺血再灌注损伤;肢体远端缺血后处理;脑保护;研究进展

[中图分类号] R651 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-07-24

Research progress on the protective mechanism of remote limb ischemic post-condictioning on cerebral ischemia reperfusion injury

ZHANG Wen-fu[1], ZHONG Mao-lin[2], CHEN Li[2], LI Xiao-ling[2], YUAN Liu-qing[2], WANG Li-feng[2], LI Bin[2], YANG Chao[1], ZENG Ming-wang[1], LIANG Wei-dong[1,2] (1. Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi 341000, China; 2. Anesthesia Surgery Center, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi 341000, China)

Abstract: Ischemic stroke is a common and frequently-occurring disease, which is harmful to human health. It brings heavy burden to the family and society because of its high morbidity, high disability rate and high fatality rate. After a certain period of ischemia, the functional and structural damage of brain tissue will be aggravated when the blood perfusion is restored again, that is, cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury. At present, some studies have shown that remote limb ischemic post-conditioning (RIPostC) has an endogenous neuroprotective effect on the brain tissue after I/R injury. A large number of basic studies and clinical studies have shown that RIPostC plays an important role in alleviating I/R injury and improving prognosis. RIPostC plays a cerebral protection role in multiple links of the pathogenesis of cerebral infarction mainly through nerve, body fluids, immune and other ways, but its exact mechanism is still unclear. This article reviews the research progress of the cerebral protection mechanism of RIPostC, in order to provide some reference for the clinical transformation and further research of the mechanism of RIPostC.

Keywords: ischemic stroke; cerebral ischemia reperfusion injury; remote limb ischemic post-conditioning; cerebral protection; research progress

急性缺血性脑卒中(actue ischemic stroke, AIS)在全球范围内致死、致残率高[1]。大多数脑缺血患者被成功救治以后,运动障碍和认知障碍也会随之出现。对于脑缺血,目前主要的治疗方法有时间窗内的静脉溶栓和介入取栓,如组织纤溶酶原激活剂静脉溶栓,尽管治疗效果较好,但存在使用时间窗口狭窄以及再次出血的风险[2]。同时,血管再通后的缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤也对患者的治疗效果及预后有重要影响。大量的基础及临床研究证实肢体远端缺血后处理(remote limb ischemic post-conditioning, RIPostC)可以有效减轻血流复通后的脑 I/R 损伤。Gho 等[3]于 1996 年发现在远端器官(如肠或肾)中于短暂缺血后进行再灌注,可以保护心脏免受由心肌产生的不可逆损害,首次发现了“远端器官缺血后处理”的现象。随后,Kerendi 等[4]于 2005 年通过犬心肌缺血模型发现远端缺血后处理组的心肌梗死面积明显减少,表明远端缺血后处理有心脏保护作用并首次提出“远端缺血后处理”的概念。Ren 等[5]于 2009 年证明 RIPostC可缩小脑梗死面积并改善神经功能,首次报道了 RIPostC 具有脑保护作用[6-8]。随后大量研究证实了RIPostC在缺血性脑损伤中的脑保护作用。近年来,RIPostC 对脑保护的临床研究逐渐增多,如 England 等[9]对 AIS 患者进行研究表明,AIS 患者的 RIPostC 安全可靠、耐受性良好,并且能够通过热休克蛋白-27 这

[基金项目] 江西省教育厅科学技术研究重点项目(GJJ160967);江西省卫生健康委科技计划课题(20193175)

[通信作者] 梁伟东,E-mail:lwd0929@gmu.edu.cn

一机制介导从而改善 AIS 患者的神经功能。另外,Pryds 等[10]的研究表明,长期的 RIPostC 治疗对代偿性慢性缺血性心力衰竭患者具有轻微的抗炎作用,对 N 端脑钠肽前体水平升高的患者具有抗重塑作用。RIPostC由肢体经过短时间(5 或 10 min)的缺血后血流复通再灌注,重复几个周期组成,这种方法可以通过简单的血压袖带充气完成[6]。实施 RIPostC 能够改善神经功能,减少大脑梗死面积和减轻脑水肿[7,11],其可能通过多种途径发挥抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡和减轻细胞水肿等作用,在 I/R 损伤的多个环节中发挥脑保护作用,其还可有效诱导脑缺血耐受的形成,对减轻 I/R 损伤和改善预后有重要作用[6,11-12]。由于 RIPostC 具有操作简便易行、无创、经济等优点,在临床上具有良好的应用前景,为脑卒中的辅助康复治疗提供了新的思路和选择。鉴于此,本文对 RIPostC 的实施方法及其发挥脑保护作用的机制进行综述,旨在为 RIPostC 脑保护作用的进一步机制研究及临床转化提供参考。

1 RIPostC 的实施方法

在动物实验中:根据对远端肢体的处理方法,RIPostC可分为有创和无创。有创是将动物麻醉后分离暴露股动脉,通过夹闭单侧或双侧股动脉实行短暂的 I/R(5 ~ 10 min),重复多次循环(3 ~ 4 次)[13-14]。无创可用弹性止血带或袖带结扎肢体,充气并保持压力 5 ~ 10 min,然后释放以实现 I/R。肢体远端动脉搏动消失、表面的皮肤温度由暖变冷以及皮肤颜色出现变化(出现灰色或紫色)为股动脉成功阻断的标志,肢体恢复到原来的粉红色证实为再灌注,每天重复 3 ~ 4 次,每次循环间隔 5 ~ 10 min(3 ~ 4 个周期)[6,15-16]。在临床试验中,大部分患者可通过止血带或袖带充气加压/放气的方式实现肢体远端 I/R,这种方式具有无创、廉价等优点,因而无创的 RIPostC 更具有可操作性和临床转换价值。

根据远端肢体缺血的处理时间,RIPostC 可分为快速和延迟[17]。快速 RIPostC 是在脑 I/R 损伤后 30 min 内实施 RIPostC。Zhang 等[18]在中风小鼠的实验中,通过实施双侧颈总动脉释放后立即进行 RIPostC,双侧下肢股动脉持续阻塞 10 min/释放 10 min,重复 3 个周期,结果表明,快速 RIPostC 可通过增强软脑膜的侧支循环,减少缺血性中风小鼠的脑损伤。延迟RIPostC是在脑 I/R 损伤 30 min 后至数日实施 RIPostC。有研究于大鼠 I/R 损伤 24 h 后在其股动脉上进行闭塞/再灌注 15 min,重复 3 个周期,结果表明延迟 RIPostC 可减少神经功能缺损、梗死面积和脑水肿[8]。Doeppner 等[12]的研究也表明延迟 RIPostC 能够诱导持续的神经保护作用,同时改善神经系统的恢复能力。临床大部分患者通常受限于发病时间或其他问题(如医疗设施、治疗药物等)而耽误最佳治疗时间,快速 RIPostC 的治疗时间窗极短,在临床上应用受到限制;而延迟 RIPostC的治疗时间窗较长,在临床上可能会让更多脑卒中患者受益。

根据远端肢体缺血部位,RIPostC 可分为上肢和下肢。临床上多采用血压计缠绕上臂加压肱动脉,如肢体局部缺血 4 个周期,交替进行持续加压 5 min(比收缩压高 20 mmHg)和放气 5 min[19-20]。而动物实验(包括大鼠、小鼠、猪、兔等)多选用后肢股动脉进行缺血处理[15]。

根据远端肢体缺血持续时间和缺血后处理次数,可分为阻塞 5/10/15 min 后再恢复血流 5/10/15 min 的 RIPostC 以及采取 2 ~ 4 个周期的 RIPostC[21-23],两者可进行两两组合。研究证明,重复次数与大脑的保护作用并不成正比,重复次数越多并不能提供更强的大脑保护,RIPostC 进行闭塞 10 min/释放 10 min 左右股动脉的 3 个周期,能够提供更大的保护作用[22]。

2 RIPostC 对脑保护的作用机制

RIPostC 对脑保护的作用机制主要分为神经、体液和免疫 3 种途径[23]。这 3 种途径在 RIPostC 的保护机制中是可变且相互交织的。尽管目前尚未完全阐明 RIPostC 的保护机制,但已提出了一些潜在机制,包括减轻氧化应激和炎症、抑制细胞凋亡、维持线粒体完整性、内质网应激以及一系列分子和信号通路等[15,17,24]。

2.1 抑制炎症反应,调节免疫应答

炎性细胞的聚集及炎性介质的释放均与 I/R 损伤密切相关[25]。当脑组织 I/R 损伤时,神经系统促炎因子生成增多,肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin 1β,IL-1β)及白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)在 RIPostC 过程中起着重要作用[26]。激活的小胶质细胞将 IL-1β、IL-6 和 TNF-α等炎性细胞因子释放到循环中,并触发周围的炎性级联反应。Liu 等[7]在成年雄性小鼠再灌注后,对其后肢进行 3 个周期的闭塞 10 min/释放 10 min 的 RIPostC,相关细胞因子检测结果显示,RIPostC 能够抑制缺血后血液中 IL-10、IL-6 和 TNF-α 的升高,最终证明 RIPostC 能够降低血液和大脑中炎性细胞因子的水平并且减轻炎性损伤。此外,RIPostC 通过调节免疫应答可对缺血性脑卒中提供神经保护作用[7]。Zhang

等[27]发现 RIPostC 可显著降低 CD8T 细胞的水平并增加 B 细胞对抗缺血性脑损伤的能力。同时,RIPostC 可显著降低脾和淋巴结中 CD4T 细胞、血液和淋巴结中 CD8T 细胞以及脾自然杀伤性 T 细胞百分比,进而保护大脑免受短暂性局灶性 I/R 引起的损害[7]。因此,RIPostC 可能通过调节周围血液循环和外周免疫来减轻卒中后脑损伤。

2.2 清除氧自由基,减轻氧化应激

氧化应激与缺血性脑卒中的发病有关。线粒体过量产生活性氧(reactive oxygen species,ROS)被认为是氧化应激的主要原因,最终会损害神经元膜的脂质和蛋白质成分[28]。RIPostC 可以通过抑制氧化应激反应减轻大鼠局灶性脑 I/R 损伤,其机制可能与 RIPostC 减少脑组织 ROS 的生成和促进 ROS 的清除有关[29]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)在生物体内既是一种重要的抗氧化酶,又是一种自由基清除剂,SOD 通过降低氧自由基的生物活性,减轻氧自由基对生物膜结构和功能的破坏,从而起到保护作用[30]。RIPostC 能够提高 SOD 的活性,不仅可大大减少脑组织氧自由基的生成,还能进一步加快其清除速率,最终起到脑保护作用[29]。

2.3 调节细胞自噬,抑制细胞凋亡

自噬是溶酶体介导的细胞成分降解过程,在缺血性疾病的发生发展过程中具有重要作用。凋亡抑制与自噬的细胞保护作用有关,自噬通过抑制缺血性脑卒中的细胞凋亡级联表现出保护作用[30]。RIPostC 可通过激活大鼠早期再灌注过程中的自噬减轻脑 I/R 损伤,其潜在机制可能涉及转录因子 EB 易位至细胞核和促进自噬通量的靶基因转录[31]。自噬的保护作用与线粒体自噬相关的清除以及下游细胞凋亡的抑制相关,RIPostC 可以通过增加线粒体自噬的水平来抑制氧化应激反应,进而减轻大鼠局灶性脑 I/R 损伤[8]。此外,内质网应激诱导的细胞凋亡在缺血性脑卒中的病理生理过程中也起着关键作用,其是一种自我保护机制,可恢复内质网的稳态功能。RIPostC抑制内质网应激的机制是通过 PI3K/AKT 途径引起细胞凋亡,进而对局灶性脑 I/R 损伤发挥神经保护作用[32]。因此,RIPostC可通过抑制内质网应激,减少 I/R 损伤中的过度自噬,发挥神经保护作用。

2.4 保护神经血管单位,减轻脑水肿

神经血管单位(neurovascular unit,NVU)是神经系统的结构和功能单位,主要由血脑屏障、微血管、星形胶质细胞、神经元及其轴突和其他支持细胞组成[17]。脑 I/R 损伤后,血脑屏障的破坏可能导致炎症级联反应、脑水肿和脑梗死。RIPostC 被证明可减轻脑 I/R 损伤引起的水肿和血脑屏障渗漏以及对 NVU 造成的结构和功能损害,最终可以保护 NVU 免受伤害并改善脑循环[33]。另外,细胞水肿对神经功能的恢复也很重要[23]。据报道,RIPostC 能够下调水通道蛋白 4(aquaporin4,AQP4)的表达来减轻脑水肿并维持血脑屏障的完整性[34]。Cheng 等[16]对小鼠的后肢进行缺血 10 min/再灌注 10 min 并重复 3 个周期的 RIPostC,发现 RIPostC 可减少脑梗死面积、水肿和血脑屏障破坏,并可通过下调星形胶质细胞 AQP4 促进缺血性脑卒中后的神经功能恢复。因此,水通道的稳定调节可能有助于减轻脑水肿和维持血脑屏障的完整性。

2.5 线粒体途径与钙超载

大多数真核细胞中都存在线粒体,线粒体最基本的功能是为细胞提供能量,除此之外,其还承担着其他重要的生理功能。在某些应激状态下,线粒体能够通过细胞凋亡发挥作用[35]。研究表明,RIPostC 可减少脑 I/R 损伤后脑梗死面积,其机制一方面是通过促进线粒体 ATP 敏感性钾(mitochondrial ATP-sensitive potassium channel,mitoK_{ATP})通道开放,另一方面是通过抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeablity transition pore,MPTP)开放[36]。激活的 mitoK_{ATP}通道可能通过减轻线粒体 Ca^{2+}超载来保护大脑免受伤害,即加快 K^+内流,降低 Ca^{2+}内流进而保护线粒体功能和减轻细胞损伤。而在使用 K-ATP 通道抑制剂后,RIPostC 对 I/R 损伤的保护作用被显著抑制[37]。另外,打开 MPTP 所需的钙离子浓度阈值在脑 I/R 损伤后会有所降低,而有研究表明 RIPostC 可使其阈值趋向正常,从而抑制 MPTP 的开放[35]。

2.6 调节突触信号,促进突触形成

在脑 I/R 损伤早期,谷氨酸等兴奋性氨基酸释放过多会引起一系列缺血级联反应和兴奋性毒性,最终导致细胞水肿[38]。RIPostC 可通过降低突触中谷氨酸等兴奋性神经递质的含量,增加 γ-氨基丁酸等抑制性神经递质含量来减轻突触兴奋性毒性,产生神经保护作用[39]。突触通过连接各个神经元构成整个神经网络,突触的损伤和缺失不利于神经功能的恢复,新突触的形成和稳定与神经网络的重建和随后的功能恢复密切相关。因此,促进轴突再生和突触形成对脑缺血后的神经修复至关重要[38]。Wang 等[39]的研究表明 RIPostC可显著促进大鼠行为功能的恢复,减少脑梗死面积和脑水肿,该保护作用机制主要是 PIPostC 通过促进轴突再生和突触形成产生。而此过程可能涉及多个信号通路,如 MAPK/ERK 途径、Wnts 介导的途径、AKT/GSK 和 PKC 途径等。

3 参与脑保护作用的主要细胞内信号转导通路

RIPostC 能够通过细胞内的信号转导通路来发挥脑保护作用，主要包括 PI3K/AKT、MAPK/mTOR/p70S6K、PKC、MAPK 和 JAK2-STAT3 等，这些信号通路在参与 RIPostC 的保护作用中相互影响，具体机制如下：

3.1 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是参与细胞凋亡和增殖调控的重要信号。研究证实，PI3K/AKT 信号通路也参与脑 I/R 损伤时的神经保护性调节过程[40]。Zhang 等[41]的研究认为 RIPostC 可通过上调细胞外基质蛋白 Fibulin-5 的表达，激活 PI3K/AKT 途径，从而减少细胞凋亡，改善血脑屏障的渗漏性和减少梗死面积。Fibulin-5的表达上调也可增加血管内皮细胞的黏附度并抑制内皮细胞迁移，增加血管的稳定性，维持血脑屏障的完整性，从而减少 ROS 的产生、炎性浸润以及细胞凋亡等，产生神经保护作用[41]。

3.2 MAPK/mTOR/p70S6K 信号通路

研究表明，缺血引起的脑损伤涉及 mTOR 途径[8]。MAPK 可通过降低 ATP/AMP 比率来感知细胞能量的变化并激活自噬，从而间接激活 MAPK 下游靶标之一 mTOR，MAPK/mTOR 被认为是自噬调节的关键途径。MAPK/mTOR 信号通路的激活刺激自噬进而减轻脑 I/R 损伤[42]。Chen 等[8]在雄性大鼠大脑中动脉闭塞后，在股动脉进行了 3 个周期的闭塞 15 min/再灌注 15 min 的 RIPostC，结果显示 RIPostC 可显著减少脑梗死面积，减轻脑水肿，并可改善神经功能缺损，其机制主要是通过激活 mTOR/p70S6K 信号通路抑制自噬来减轻脑 I/R 损伤。

3.3 PKC 信号通路

研究表明，PKC 在介导 I/R 损伤中起重要作用[43]。δPKC 和 εPKC 是 PKC 家族的同工酶。δPKC 的激活促进神经细胞的凋亡，而 εPKC 的激活促进神经细胞的存活[43]。有研究表明，PKC 在 RIPostC 中是通过氧自由基的介导对脑组织产生保护作用，在给予氧自由基清除剂后，RIPostC 将丧失其保护作用，而若给予 δPKC 的抑制剂，则 δPKC 介导的细胞凋亡将被阻止，且脑梗死面积较使用 δPKC 抑制剂前明显变小[44]。因此，RIPostC 可通过 ROS 介导的内源性 δPKC 激活信号传导级联的抑制作用来减轻局灶性脑 I/R 损伤[23]。

3.4 MAPK 信号通路

MAPK 作为细胞内较为重要的一类丝氨酸/苏氨酸类蛋白激酶，包括 ERK1/2、p38、JNK 等[23]，其在 RIPostC的神经保护中发挥着重要的作用。Li 等[45]发现 RIPostC 减少了缺血半暗带中 p-p38MAPK 和磷酸激活转录因子 2 的蛋白表达，从而改善了大鼠神经缺损评分，稳定了缺血半暗带的神经元细胞形态并减少了神经元凋亡。因此，RIPostC 对脑 I/R 损伤的保护作用可能是通过抑制 p38MAPK-ATF2 信号通路，抑制神经元凋亡产生的。此外，RIPostC 还可以通过 MyD88/TRAF6/p38MAPK 信号通路抑制中性粒细胞 NADPH 氧化酶的激活来减少炎症性脑 I/R 损伤[46]。

3.5 JAK2-STAT3 信号通路

JAK2-STAT3 信号通路在脑缺血等各种类型脑损伤的病理生理过程中也具有重要调控作用[47]。JAK2-STAT3 信号通路的激活可调控中枢神经系统损伤后反应性星形胶质细胞的增生。RIPostC 可通过抑制卒中后 JAK2-STAT3 信号，调控反应性星形胶质细胞的可塑性，促进神经功能的恢复[16]。Cheng 等[16]的研究显示，小鼠大脑中动脉闭塞模型中 STAT3 信号被激活，STAT3 磷酸化（phosphorylation signal transducers and activators of transcription 3，p-STAT3）表达显著增加，RIPostC 可通过减少 p-STAT3/STAT3 表达来减少星形胶质细胞的激活进而抑制神经胶质瘢痕的形成，从而减少脑梗死面积、半球肿胀和脑萎缩，并改善神经功能。Gao 等[48]发现 RIPostC 可通过激活 JAK2/STAT3 介导的 Nrf2 抗氧化剂信号传导来减轻细胞凋亡并保护心肌免受脑 I/R 损伤。因此，RIPostC 对脑 I/R 损伤产生保护作用的途径可能与 JAK2-STAT3 通路有关。

除了上述信号通路参与了 RIPostC 的脑保护作用外，GSK-3β/CREB/BDNF[49]、HO-1/BDNF[29]、Notch/NF-κB[50]和 TLR4/NF-κB[51]等信号通路也参与了脑 I/R 损伤后的脑保护作用。此外，信号分子在 RIPostC 信号通路的传导过程中也发挥着重要作用，如腺苷、缓激肽、NO、Toll 受体 4、核因子、缺氧诱导因子等[23]。但是各个信号通路之间以及信号分子间的相互作用及其调控机制，目前尚不完全清楚，亟待更进一步研究。

4 小结

综上所述，RIPostC 是一种简便易行、无创、可控性强和临床转化前景良好的脑保护方式，对于缺血性脑卒中具有非常重要的临床价值。本文仅就近期关于 RIPostC 对脑缺血保护的研究进展进行了总结和概述，通过进一步阐明和揭示 RIPostC 在抗炎、减轻氧化应激、减少细胞凋亡、减轻脑水肿中的神经保护机制及其与各种信号通路之间的调控关系，可为 RIPostC 在缺

血性脑卒中治疗中的临床转化及进一步的机制研究提供一定参考。但还有许多问题需要解决,如 RIPostC 模型的完善、实施 RIPostC 的最佳时间窗、RIPostC 的最佳循环次数、有效性的可靠评价指标、RIPostC 的具体机制以及RIPostC如何从基础转到临床的应用等。

[参考文献]

[1] Jin J, Wang H, Zheng X, et al. Inhibition of LncRNA MALAT1 attenuates cerebral ischemic reperfusion injury via regulating AQP4 expression [J]. Eur Neurol, 2020, 83(6): 581 – 590. doi: 10.1159/000511238.

[2] Aggarwal S, Virdi JK, Singh N, et al. Exploring the role and interrelatonship among nitric oxide, opioids, and KATP channels in the signaling pathway underlying remote ischemic preconditioning induced cardioprotection in rats[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(7): 820 – 826. doi: 10.22038/ijbms.2019.34609.8211.

[3] Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue[J]. Circulation, 1996, 94(9): 2193 – 2200. doi: 10.1161/01.cir.94.9.2193.

[4] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors[J]. Basic Res Cardiol, 2005, 100(5): 404 – 412. doi: 10.1007/s00395 – 005 – 0539 – 2.

[5] Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats[J]. Brain Res, 2009, 1288: 88 – 94. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.029.

[6] Chen G, Kamat PK, Ahmad AS, et al. Distinctive effect of anesthetics on the effect of limb remote ischemic postconditioning following ischemic stroke[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227624. doi: 10.1371/journal.pone.0227624.

[7] Liu C, Yang J, Zhang C, et al. The changes of systemic immune responses during the neuroprotection induced by remote ischemic postconditioning against focal cerebral ischemia in mice[J]. Neurol Res, 2019, 41(1): 26 – 36. doi: 10.1080/01616412.2018.1523037.

[8] Chen GZ, Shan XY, Li XS, et al. Remote ischemic postconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway[J]. Neurol Res, 2018, 40(3): 182 – 188. doi: 10.1080/01616412.2018.1424696.

[9] England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase Ⅱ trial in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(5): 1412 – 1415. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016429.

[10] Pryds K, Rahbek Schmidt M, Bjerre M, et al. Effect of long-term remote ischemic conditioning on inflammation and cardiac remodeling[J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(4): 183 – 191. doi: 10.1080/14017431.2019.1622770.

[11] Landman T, Schoon Y, Warle M, et al. The effect of repeated remote ischemic postconditioning on infarct size in patients with an ischemic stroke (REPOST): study protocol for a randomized clinical trial[J]. Trials, 2019, 20(1): 167. doi: 10.1186/s13063 – 019 – 3264 – 0.

[12] Doeppner TR, Zechmeister B, Kaltwasser B, et al. Very delayed remote ischemic post-conditioning induces sustained neurological recovery by mechanisms involving enhanced angioneurogenesis and peripheral immunosuppression reversal[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 383. doi: 10.3389/fncel.2018.00383.

[13] Wang Z, Wen J, Zhou C, et al. Gene expression profiling analysis to investigate the role of remote ischemic postconditioning in ischemia-reperfusion injury in rats[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 361. doi: 10.1186/s12864 – 019 – 5743 – 9.

[14] Guo H, Zhao L, Wang B, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating MAPK-dependent autophagy[J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 105 – 113. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.02.013.

[15] Li Z, Cui X, Lv H, et al. Remote ischemic postconditioning attenuates damage in rats with chronic cerebral ischemia by upregulating the autophagolysosome pathway via the activation of TFEB[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 115: 104475. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104475.

[16] Cheng X, Zhao H, Yan F, et al. Limb remote ischemic post-conditioning mitigates brain recovery in a mouse model of ischemic stroke by regulating reactive astrocytic plasticity[J]. Brain Res, 2018, 1686: 94 – 100. doi: 10.1016/j.brainres.2018.02.019.

[17] Fan YY, Hu WW, Nan F, et al. Postconditioning-induced neuroprotection, mechanisms and applications in cerebral ischemia[J]. Neurochem Int, 2017, 107: 43 – 56. doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.006.

[18] Zhang Y, Ma L, Ren C, et al. Immediate remote ischemic postconditioning reduces cerebral damage in ischemic stroke mice by enhancing leptomeningeal collateral circulation [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12637 – 12645. doi: 10.1002/jcp.27858.

[19] Li Y, Liang K, Zhang L, et al. Upper limb ischemic postconditioning as adjunct therapy in acute stroke patients: a randomized pilot[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11): 3328 – 3335. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.039.

[20] Li YJ, Liang KK, Zhang L, et al. Remote ischemic post-conditioning may improve post-stroke cognitive impairment: a pilot single center randomized controlled trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(11): 105217. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105217.

[21] Li CY, Ma W, Liu KP, et al. Different ischemic duration and frequency of ischemic postconditioning affect neuroprotection in focal ischemic stroke[J]. J Neurosci Methods, 2020, 346: 108921. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108921.

[22] Yamamoto F, Taniguchi K, Mamada N, et al. TFEB-mediated enhancement of the autophagy-lysosomal pathway dually modulates the process of amyloid beta-protein generation in neurons[J]. Neuroscience, 2019, 402: 11 – 22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.010.

[23] Li CY, Ma W, Liu KP, et al. Advances in intervention methods and brain protection mechanisms of in situ and remote ischemic postconditioning[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 53 – 65. doi: 10.1007/s11011 – 020 – 00562 – x.

[24] Vaibhav K, Braun M, Khan MB, et al. Remote ischemic post-conditioning promotes hematoma resolution via MAPK-dependent immune regulation [J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2636 – 2654. doi: 10.1084/jem.20171905.

[25] Dou B, Zhou W, Li S, et al. Buyang huanwu decoction attenuates infiltration of natural killer cells and protects against ischemic brain injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(4): 1286 – 1300. doi: 10.1159/000494587.

[26] Liu C, Yang J, Zhang C, et al. Remote ischemic conditioning reduced cerebral ischemic injury by modulating inflammatory responses and ERK activity in type 2 diabetic mice[J]. Neurochem Int, 2020, 135: 104690. doi:10.1016/j.neuint.2020.104690.

[27] Zhang L, Wu J, Duan X, et al. NADPH oxidase: a potential target for treatment of stroke[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5026984. doi:10.1155/2016/5026984.

[28] Ramagiri S, Taliyan R. Protective effect of remote limb post conditioning via upregulation of heme oxygenase-1/BDNF pathway in rat model of cerebral ischemic reperfusion injury[J]. Brain Res, 2017, 1669: 44-54. doi:10.1016/j.brainres.2017.05.016.

[29] Sun X, Wang D, Zhang T, et al. Eugenol attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by enhancing autophagy via MAPK-mTOR-P70S6K Pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 84. doi: 10.3389/fphar.2020.00084.

[30] Sun Y, Zhang T, Zhang Y, et al. Ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through activating autophagy during early reperfusion in rats[J]. Neurochem Res, 2018, 43(9): 1826-1840. doi:10.1007/s11064-018-2599-3.

[31] Li Y, Zhang Y, Fu H, et al. Hes1 knockdown exacerbates ischemic stroke following tMCAO by increasing ER Stress-Dependent apoptosis via the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(2): 134-142. doi:10.1007/s12264-019-00411-7.

[32] Han D, Zhang S, Fan B, et al. Ischemic postconditioning protects the neurovascular unit after focal cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Mol Neurosci, 2014, 53(1): 50-58. doi:10.1007/s12031-013-0196-0.

[33] Yu L, Fan SJ, Liu L, et al. Effect of ischemic postconditioning on cerebral edema and the AQP4 expression following hypoxic-eschemic brain damage in neonatal rats[J]. World J Pediatr, 2015, 11(2): 165-170. doi:10.1007/s12519-014-0519-4.

[34] 韩 林,高 旸,王旭慧,等."醒脑开窍"针刺法调节 ATP 敏感性钾通道开放对抗脑缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(12): 1319-1324. doi:10.13703/j.0255-2930.2018.12.017.

[35] 陶苗苗,徐鸣曙,张英杰,等. 线粒体介导远端缺血后处理抗脑缺血再灌注损伤的机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(9): 1061-1065. doi:10.3969/j.issn.1006-9771.2020.09.011.

[36] Aggarwal S, Virdi JK, Singh N, et al. Exploring the role and interrelationship among nitric oxide, opioids, and K(ATP) channels in the signaling pathway underlying remote ischemic preconditioning induced cardioprotection in rats[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(7): 820-826. doi:10.22038/ijbms.2019.34609.8211.

[37] Qian Y, Huang M, Guan T, et al. Maslinic acid promotes synaptogenesis and axon growth via Akt/GSK-3β activation in cerebral ischemia model[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 764: 298-305. doi:10.1016/j.ejphar.2015.07.028.

[38] Yokoyama S, Nakagawa I, Ogawa Y, et al. Ischemic postconditioning prevents surge of presynaptic glutamate release by activating mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the mouse hippocampus[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215104. doi: 10.1371/journal.pone.0215104.

[39] Wang Y, Zhang Z, Zhang L, et al. RLIPostC protects against cerebral ischemia through improved synaptogenesis in rats[J]. Brain Inj, 2018, 32(11): 1429-1436. doi:10.1080/02699052.2018.1483029.

[40] Miao W, Yan Y, Bao TH, et al. Ischemic postconditioning exerts neuroprotective effect through negatively regulating PI3K/Akt2 signaling pathway by microRNA-124[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 109786. doi:10.1016/j.biopha.2019.109786.

[41] Zhang W, Wang Y, Bi G. Limb remote ischaemic postconditioning-induced elevation of fibulin-5 confers neuroprotection to rats with cerebral ischaemia/reperfusion injury: activation of the AKT pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(6): 656-663. doi:10.1111/1440-1681.12742.

[42] Sun Z, Gu L, Wu K, et al. VX-765 enhances autophagy of human umbilical cord mesenchymal stem cells against stroke-induced apoptosis and inflammatory responses via MAPK/mTOR signaling pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(9): 952-961. doi: 10.1111/cns.13400.

[43] Kolczynska K, Loza-Valdes A, Hawro I, et al. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 113. doi: 10.1186/s12944-020-01286-8.

[44] Wang Q, Zhang X, Ding Q, et al. Limb remote postconditioning alleviates cerebral reperfusion injury through reactive oxygen species-mediated inhibition of delta protein kinase C in rats[J]. Anesth Analg, 2011, 113(5): 1180-1187. doi:10.1213/ANE.0b013e31822b885f.

[45] Li H, Zhou S, Wu L, et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb postconditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Neurol Sci, 2015, 357(1-2): 270-275. doi:10.1016/j.jns.2015.08.004.

[46] Chen G, Ye X, Zhang J, et al. Limb remote ischemic postconditioning reduces ischemia-reperfusion injury by inhibiting NADPH oxidase activation and MyD88-TRAF6-P38MAP-Kinase pathway of neutrophils[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 1971. doi:10.3390/ijms17121971.

[47] Zhao H, Feng Y, Wei C, et al. Colivelin rescues ischemic neuron and axons involving JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Neuroscience, 2019, 416: 198-206. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.07.020.

[48] Gao S, Zhan L, Yang Z, et al. Remote limb ischaemic postconditioning protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice: activation of JAK/STAT3-Mediated Nrf2-Antioxidant signalling[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(3): 1140-1151. doi: 10.1159/000481755.

[49] Ramagiri S, Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3beta/CREB/ BDNF pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 803: 84-93. doi:10.1016/j.ejphar.2017.03.028.

[50] Liang W, Lin C, Yuan L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF-kappaB pathway[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 181. doi:10.1186/s12974-019-1570-9.

[51] Yuan Y, Men W, Shan X, et al. Baicalein exerts neuroprotective effect against ischaemic/reperfusion injury via alteration of NF-κB and LOX and MAPK/Nrf2 pathway[J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(5): 1327-1341. doi:10.1007/s10787-020-00714-6.

(编辑:贺绍梅)