

心肌远隔缺血预适应通过SDF-1 α /CXCR4途径保护兔心肌缺血/再灌注损伤的研究*

项洁¹ 吴鑫¹ 陆晓² 励建安^{2,3}

摘要

目的:探讨远隔缺血预适应对心肌缺血/再灌注(I/R)损伤保护作用及潜在机制。

方法:成年雄性新西兰大白兔随机分成:①心肌缺血再灌注组(I/R组, n=6);②假手术组(Sham, n=6);③远隔缺血预适应(RIPC+I/R组, n=6);④SDF-1 α /CXCR4阻断剂AMD3100+I/R组, (n=6);⑤AMD3100+RIPC+I/R组, (n=6)。ELISA检测外周血中SDF-1 α ; TTC检测心肌梗死面积; TUNEL检测细胞凋亡率; Western Blot检测Bcl-2、Bax蛋白表达。

结果:与Sham组相比, I/R组及RIPC+I/R组都可促进外周血中SDF-1 α 的释放, 且后者的作用更显著($P<0.05$); RIPC+I/R及AMD3100+RIPC+I/R组可以不同程度缩小心肌梗死面积及降低心肌细胞凋亡率($P<0.05$), AMD3100+RIPC+I/R组与RIPC+I/R组相比, 心肌梗死面积及细胞凋亡率均有所增加($P<0.05$)。

结论:远隔缺血预适应可能通过SDF-1 α /CXCR4信号通路对心缺血再灌注损伤心肌发挥保护作用。

关键词 远隔缺血预适应; 心肌缺血/再灌注损伤; 基质细胞衍生因子

中图分类号: R493, R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1242(2017)-10-1101-07

The cardioprotection effects of remote ischemic preconditioning on myocardial ischemia reperfusion injury through SDF-1 α /CXCR4 signal pathway/XIANG Jie, WU Xin, LU Xiao, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(10): 1101—1107

Abstract

Objective: To investigate the protective effect of remote ischemic preconditioning(PIPC) on myocardial ischemia/reperfusion(I/R) injury and underlying mechanism.

Method: Clean level male white rabbits of New Zealand, weight 2.2—2.5 kg, were randomly divided into the following groups: Sham (n=6), myocardial I/R(n=6), RIPC+I/R (n=6), SDF-1 α /CXCR4 inhibitor(AMD3100)+I/R, AMD3100+RIPC+I/R. The release of SDF-1 α was detected by ELISA from the serum, the size of myocardial infarction was assayed by TTC, cardiomyocyte apoptosis rate was detected by TUNEL, and the expressions of Bcl-2, Bax were assessed via western blot.

Result: Myocardial I/R and RIPC+I/R can promote the expressions of SDF-1 α compared with Sham group($P<0.05$), more obvious in RIPC+I/R group($P<0.05$); Compared with I/R group, myocardium infarction area and cardiomyocyte apoptosis rate were reduced between RIPC+I/R and AMD3100+RIPC+I/R, with the increase of Bcl-2, the decrease of Bax($P<0.05$). By comparing with RIPC+I/R group, myocardium infarction area and cardiomyocyte apoptosis rate were increased in AMD3100+RIPC+I/R group($P<0.05$).

Conclusion: RIPC can promote SDF-1 α release to exert the cardioprotection effect against myocardium ischemia reperfusion injury via SDF-1 α /CXCR4 signal pathway.

Author's address The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000

Key word remote ischemic preconditioning; ischemia/reperfusion; stromal cell derived factor-1

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.10.003

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81472164);徐州市社会发展项目(XM13B060)

1 徐州医科大学附属医院康复医学科, 江苏徐州, 221000; 2 南京医科大学附属第一临床学院康复医学科; 3 通讯作者
作者简介:项洁, 女, 主任医师; 收稿日期:2016-07-29

保护缺血心肌是冠心病研究的热点,大量动物实验证实心脏缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)对心脏具有保护作用^[1-2],IPC是指反复短暂的心肌缺血对心肌产生保护作用,使心肌对更长时间缺血的耐受性增强,机制有缺血区域冠状动脉侧支循环开放及心肌保护等方面^[3-4]。临床反复的心绞痛可以减少心肌梗死面积、降低住院病死率^[5-6]。对于冠心病患者而言,任何直接诱发心肌缺血的预适应措施都有导致过分缺血的危险,临床难以适用。非心肌组织缺血预适应对心脏也具有保护作用,如肢体骨骼肌、小肠、肾等非心肌组织,称为远隔缺血预适应(remote ischemic preconditioning, RIPC),对缺血心肌也可减少梗死面积^[7-8]。肢体骨骼肌缺血因其操作性强,临床应用前景良好。我们前期的实验得出,骨骼肌反复短暂缺血可以促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达并调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,从而促进缺血心肌侧支循环形成^[9]。

心肌细胞长期血供不足导致HIF-1 α 在体内高表达,能上调基质细胞衍生因子SDF-1基因的转录和表达,以促进新的冠脉系统形成^[10],心肌缺血再灌注损伤时,心肌保护作用是通过基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1 α)和其受体CXCR4构成的旁分泌或自分泌轴应答低氧刺激的心肌从而发挥其抗凋亡作用^[11-13,2-3]。那么肢体缺血预适应是否也会通过SDF-1 α 介导对远隔的心肌缺血/再灌注损伤起到的保护作用?

1 材料与方法

1.1 研究材料

1.1.1 实验动物:成年雄性新西兰大白兔,体重2.2—2.5kg,清洁级,由徐州医学院实验动物中心提供。动物饲养均采用实验室饮食、饮水标准方案;饲养环境为温度、湿度、亮度控制的房间。实验方案遵循美国NIH公布的实验动物使用指南。

1.1.2 试剂和耗材:造模器械和麻醉药品由徐州医学院心血管研究所提供,ELISA试剂盒购于上海西塘公司,AMD3100、TUNEL试剂盒购于美国R&D公司,TTC染液、Bcl-2、Bax抗体购于美国Sigma Aldrich公司。

1.2 研究方法

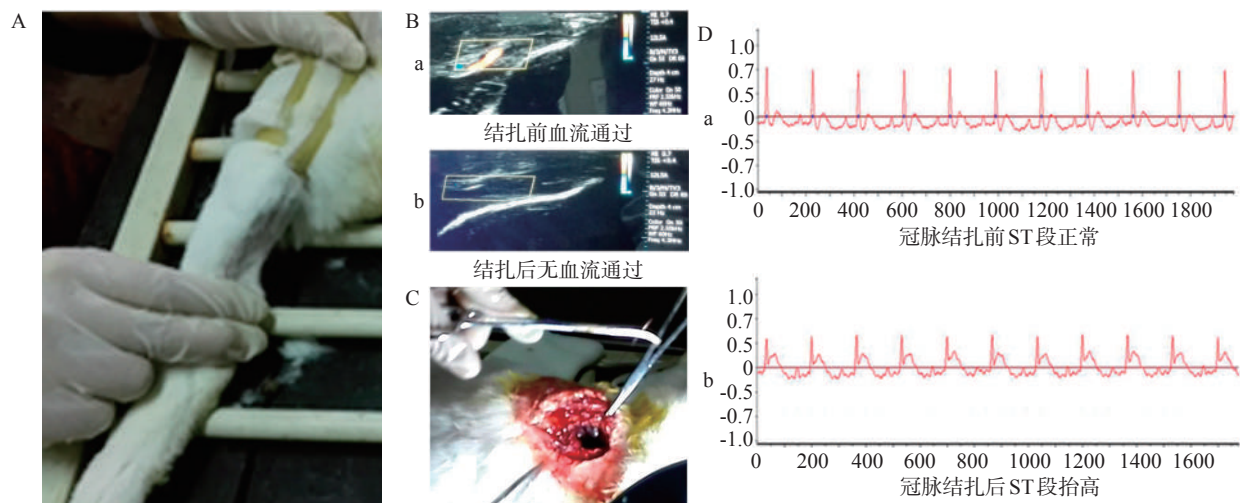
1.2.1 动物模型制备:将兔背部固定于兔手术台架上,同时固定头部。耳缘静脉备皮,2%利多卡因局麻耳缘静脉周围皮肤,放置静脉留置针备用。用3%戊巴比妥钠(约1ml/kg)通过耳缘静脉缓慢注射麻醉动物,注射过程中持续给予心电监护,防止呼吸抑制。颈部、胸前及双下肢手术部位备皮;针形电极插入四肢皮下,连接多导电生理仪以便记录心律、ST段抬高时间及幅度等。胸部备皮、消毒后,选取前正中中线为切口,逐层切开皮肤、皮下组织及肌层,充分暴露左侧3、4肋骨,用小止血钳夹断后,钝性分离。钳夹肋间内肌和肋间外肌,结扎胸廓内动脉。沿胸骨左缘游离出3cm左右的纵行切口,双侧用拉钩撑开;小心剪开纵隔胸膜,防止气胸;止血钳小心提起壁层心包膜,剪开后充分暴露心脏。寻找心脏左室支,观察其走形、长度,以左心耳下缘与心尖连线中点为结扎部位。以眼科5.0针线沿与动脉走形垂直的方向在左室心肌内穿线。用细硅胶管套线,束紧后紧贴硅胶管上端用止血钳夹紧线。观察心肌颜色由红色变成暗灰色,心电图可见T波高尖、ST段上抬(≥ 0.15 mV)缺血40min(见图1)。阻断血流前应充分抗凝,以1:250U肝素以500U/kg通过耳缘静脉弹丸式注射。缺血40min后,松开止血钳,去掉硅胶管,发现发绀区心肌颜色恢复正常,2min内心电图恢复正常为再灌注,再灌注120min。

排除标准:①麻醉、手术中或术后意外死亡;②手术中止血钳夹紧完成后,心电图未见缺血改变;③松开止血钳,去掉硅胶管后心电图仍不能恢复正常。

1.2.2 骨骼肌可控性缺血模型制作^[9]:止血带环结扎兔右后肢阻断股动脉血流,每次环扎以环扎以下体温下降、皮肤变紫,环扎下方摸不到股动脉搏动为主,通过超声多普勒证明血流的中断,持续5min,松开5min,循环4次。

1.2.3 实验动物分组及干预方法:分别对兔进行心肌缺血/再灌注、缺血前远隔预适应、AMD3100阻断等干预措施。具体分组如下:将兔随机分为:①心肌缺血/再灌注组(I/R组)(n=6);②假手术组(Sham组)(n=6),步骤同I/R组,但仅穿线,不牵拉阻断血流;③RIPC+I/R组(n=6),先实施骨骼肌反复缺血:阻断血流持续5min,松开5min,循环4次,然后即刻

图1 成功构建兔骨髓肌可控性缺血模型(RIPC)和心肌缺血再灌注模型(I/R)



A: RIPC模型中结扎兔后肢短暂阻断股动脉血流; B: 彩超显示结扎前后兔后肢股动脉血流; C: I/R模型中结扎兔心脏冠脉左前降支; D: 心电图显示结扎兔心脏冠脉左前降支结扎前后ST段抬高

给予心肌 I/R; ④AMD3100+I/R 组(n=6), 在心肌 I/R 之前 10min 给予 AMD3100 腹腔注射(10μg/kg); ⑤ AMD3100 + RIPC + I/R 组(n=6), 在心肌 I/R 之前 10min, 给予 AMD3100 腹腔注射(10μg/kg), 余处理同 RIPC+I/R 组。

1.2.4 实验流程图: 见图2。

1.2.5 外周血中 SDF-1α 的测定: 各组实验动物在完成心脏缺血/再灌注 120min 或假手术组开胸不结扎持续 160min 后^[32], 经颈静脉采血 2ml, 以 3000r/min 离心 20min 后分离血清, -80℃ 低温保存。随后按照试剂盒说明采用 ELISA 法测定 SDF-1α 的浓度。具体操作步骤依照试剂盒说明书进行, 读取各孔的 OD 值。

1.2.6 Western Blot 检测心肌 Bcl-2、Bax 蛋白表达: 各组实验动物在完成试验后, 留取心肌标本, -

80℃ 低温保存, 随后按照试剂盒说明检测心肌 Bcl-2、Bax 蛋白表达, 具体操作步骤依照试剂盒说明书进行。

1.2.7 心肌梗死面积测定: 各组实验动物在完成试验后, 留取心肌标本, 用保鲜膜包裹后冷冻在 -20℃ 冰箱里, 2h 后将心脏沿着垂直于纵轴方向横切 4—5 个心脏切片, 每片厚约 2mm。然后将这些心脏切片放到预热至 37℃ 的 1% 的氯化三苯基四氮唑染液 (TTC) 中染 20min, 再将心脏切片用 10% 的福尔马林浸泡固定过夜后, 扫描机扫描图像。用 Image Tool 软件进行梗死面积的测量, 计算出百分率% (梗死面积/左室面积×100%)。

1.2.8 TUNEL 检测细胞凋亡率: 各组灌流完毕的心脏取下放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 24h, 制作石蜡切片。用二甲苯浸洗 2 次每次 5min 清除切片上的蜡质, 分别用 100%, 95%, 90%, 80%, 70% 的梯度酒精脱水, 每次 3min。然后按试剂盒说明操作。

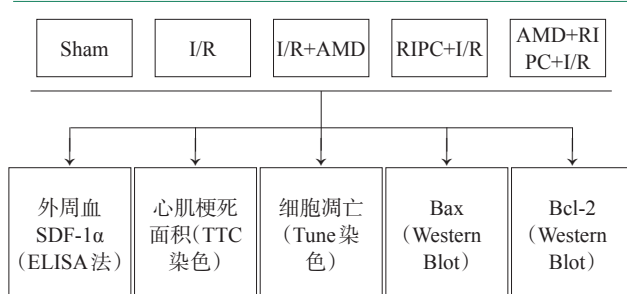
1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 5.0 分析软件, 计量资料以均数±标准误表示, 组间比较采用单因素方差分析。P<0.05 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 成功构建兔骨髓肌生理性缺血模型和心肌缺

图2 实验流程图



血/再灌注损伤模型^[9,15]

在本研究中,为了验证骨骼肌生理性缺血预处理是否对心肌缺血再灌注损伤(I/R)有保护作用及其机制研究,我们构建了骨骼肌RIPC模型和心肌I/R模型。在兔骨骼肌RIPC模型构建中,使用止血带环扎兔右后肢阻断股动脉血流(见图1A),环扎下方摸不到股动脉搏动,超声多普勒证明血流中断(见图1B);持续5min、松开5min,为1次循环,共4次循环。在兔心肌I/R模型构建中,结扎心脏冠脉心室左前降支前,心电图检查显示ST段水平位于基线以下(见图1D-a);当结扎心室左前降支造成心肌缺血时(见图1C),心电图检查显示ST段明显的弓背抬高,且超过基线水平(见图1D-b)。

2.2 AMD3100不影响外周血SDF-1 α 的表达

ELISA检测结果显示(表1),与Sham组相比,I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R组及AMD3100+RIPC+I/R组外周血中SDF-1 α 均明显升高,并且RIPC+I/R组及AMD3100+RIPC+I/R组升高更显著($P<0.01$);而I/R组与I/R+AMD3100组以及RIPC+I/R组与AMD3100+RIPC+I/R组之间差异无显著性意义($P>0.05$)。

表1 外周血中SDF-1 α 水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SDF-1 α (pg/ml)
Sham组	6	1751.27 $\pm$ 10.32
I/R组	6	2101.89 $\pm$ 78.63 ^①
I/R+AMD3100组	6	2172.42 $\pm$ 11.92 ^①
RIPC+I/R组	6	2545.72 $\pm$ 64.12 ^②
RIPC+I/R+AMD3100组	6	2503.83 $\pm$ 79.75 ^②

注:与Sham组比较:① $P<0.05$,② $P<0.01$

上述研究结果表明,SDF-1 α 受体拮抗剂AMD3100不影响释放入外周血SDF-1 α 水平的表达。

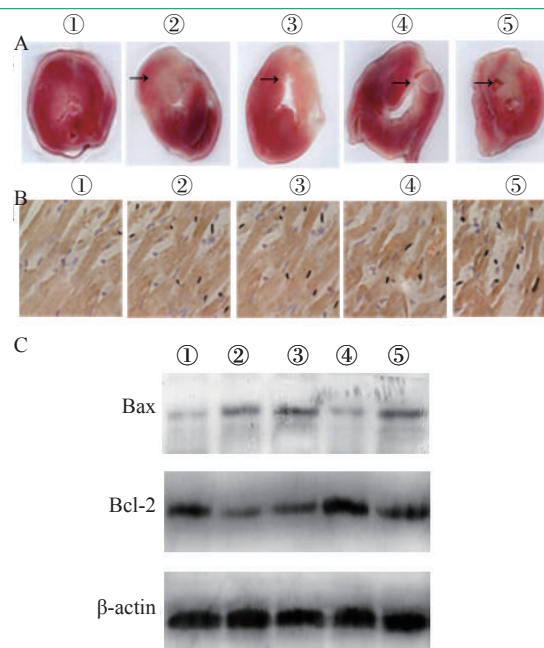
2.3 AMD抑制RIPC对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用

心脏冰冻切片TCC染色结果显示(见图3A,表2),与Sham组相比,I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R组及AMD3100+RIPC+I/R组中缺血/再灌注损伤都导致不同程度的心肌梗死,其梗死面积百分比差异有显著性意义($P<0.01$)。然而RIPC+I/R组心肌梗死面积百分比小于I/R组、I/R+AMD3100组($P<0.05$),且小于AMD3100+RIPC+I/R组($P<$

0.05)。这说明与I/R组、I/R+AMD3100组、AMD3100+RIPC+I/R组相比,RIPC+I/R组心肌梗死得到一定程度的改善,该结果表明骨骼肌缺血预处理可以改善兔心肌缺血/再灌注损伤导致的心肌梗死,但AMD3100可逆转骨骼肌RIPC对心肌的保护作用。

心脏切片Tunel染色结果显示(见图3B,表3),与Sham组相比,I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R组及AMD3100+RIPC+I/R组中缺血/再灌注损伤都导致心肌细胞的凋亡,其凋亡率差异有显著性意义($P<0.01$)。然而RIPC+I/R组心肌细胞凋亡率小于I/R组、I/R+AMD3100组($P<0.05$),且小于AMD3100+RIPC+I/R组($P<0.05$)。这说明与I/R组、I/R+AMD3100组、AMD3100+RIPC+I/R组相比,RIPC+I/R组心肌细胞凋亡减少,该结果表明骨骼肌缺血预处理可以改善缺血/再灌注损伤导致的兔心肌细胞凋亡,但AMD3100可逆转骨骼肌RIPC对心

图3 AMD3100抑制RIPC对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用



①Sham;②I/R;③AMD+I/R;④RIPC+I/R;⑤AMD+RIPC+I/R

A:与RIPC+I/R组相比,I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R+AMD3100组兔心肌梗死面积百分比比较小;B:Tunel检测I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R+AMD3100组兔心肌细胞凋亡率高于RIPC+I/R组;C:WB检测RIPC+I/R组兔心肌组织中凋亡蛋白Bax表达低于I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R+AMD3100组,而抗凋亡蛋白Bcl-2表达高于I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R+AMD3100组。

肌细胞的保护作用。

心脏组织WB检测结果显示,与Sham组相比,I/R组、I/R+AMD组、RIPC+I/R组及AMD+RIPC+I/R组兔心肌组织中凋亡蛋白Bax的蛋白表达均有不同程度增加(见图3C,表4),然而RIPC+I/R组心肌组织中Bax的表达低于I/R组、I/R+AMD3100组($P<0.05$),且低于AMD3100+RIPC+I/R组($P<0.05$)。这表明骨骼肌缺血预处理(RIPC)可下调缺血/再灌注损伤心肌组织中Bax的表达,但AMD3100可逆转RIPC对凋亡蛋白Bax的下调作用。此外,与Sham组相比,I/R组、I/R+AMD3100组、RIPC+I/R组及AMD3100+RIPC+I/R组兔心肌组织中抗凋亡蛋白Bcl-2的蛋白表达均有不同程度降低(见图3C,表4),然而RIPC+I/R组心肌组织中Bcl-2的表达高于I/R组、I/R+AMD3100组($P<0.05$),且高于AMD3100+RIPC+I/R组($P<0.05$)。这表明骨骼肌缺血预处理(RIPC)可上调缺血/再灌注损伤心肌组织中Bcl-2的表达,但AMD3100可逆转RIPC对抗凋亡蛋白Bcl-2的上调作用。

表2 缺血/再灌注损伤导致的心肌梗死面积

组别	例数	心肌梗死面积/LV(%)
Sham组	6	0.00±0.00
I/R组	6	48.03±1.64 ^{①③}
AMD3100+I/R组	6	49.35±1.84 ^{①③}
RIPC+I/R组	6	26.65±1.37 ^②
AMD3100+RIPC+I/R组	6	35.85±1.64 ^{②③}

注:与Sham组比较:① $P<0.01$,② $P<0.05$;与RIPC+I/R组比较:③ $P<0.05$

表3 缺血/再灌注损伤导致的心肌细胞凋亡率 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Tunel 阳性细胞数(%)
Sham组	6	7.50±0.60
I/R组	6	26.01±1.01 ^{①③}
AMD3100+I/R组	6	27.97±0.66 ^{①③}
RIPC+I/R组	6	12.09±0.60 ^②
AMD3100+RIPC+I/R组	6	24.60±0.98 ^{②③}

注:与Sham组比较:① $P<0.01$,② $P<0.05$;与RIPC+I/R组比较:③ $P<0.05$

表4 缺血/再灌注损伤心肌组织Bax和Bcl-2蛋白的表达

组别	例数	Bax	Bcl-2
Sham组	6	1.00±0.00	1.00±0.00
I/R组	6	2.86±0.27 ^{①⑤}	0.49±0.05 ^{①③}
AMD3100+I/R组	6	3.06±0.26 ^{①⑥}	0.46±0.03 ^{①③}
RIPC+I/R组	6	1.29±0.21 ^②	0.92±0.06 ^②
AMD3100+RIPC+I/R组	6	2.12±0.24 ^{②③}	0.64±0.01 ^{②③}

注:与Sham组比较:① $P<0.01$,② $P<0.05$;与RIPC+I/R组比较:③ $P<0.05$

3 讨论

1986年就有学者提出心肌缺血预适应现象^[16],以后更多的研究发现,这种缺血预适应有着非常强的自身保护机制^[17]。缺血预适应还可以通过非重要组织的缺血从而减轻重要的器官缺血损伤风险,具有显著的临床应用价值。之前研究有夹闭股动脉造成肢体缺血法,以往基础研究采用短时间反复电刺激实验动物骨骼肌,引起骨骼肌等长收缩造成可控的缺血训练,该方法在临床难以实施,还有临床研究采用握拳等长收缩骨骼肌造成生理性缺血,该方法主观性强,需要很好的依从性,且用力握拳时亦造成患者血压升高,临床应用人群受限。2000年有研究发现,肢体袖带加压RIPC对心脏冠脉搭桥手术心脏具有减少心肌坏死作用^[18],本研究采用止血带结扎兔右后肢阻断股动脉血流,造成骨骼肌生理性缺血,参考张庆沙^[15]采用止血带结扎兔右后肢3min/次,3次/d,5d/周的方法给予骨骼肌生理性缺血训练,本实验中对缺血和放松的时间有改变,在预实验中观察到缺血5min,放松5min对兔并未产生不良影响,为了使骨骼肌缺血更充分,将缺血时间延长至5min。本实验通过多普勒超声可以确定血流的阻断和再通,科学地构建了兔骨骼肌缺血预处理模型。

心肌梗死面积是心肌损伤定量的金标准^[19],缺血/再灌注使心肌梗死范围明显增加并能引起心肌细胞形态学改变^[20-23]。TTC染色是最常采用的心肌梗死标本染色方法,是观察心肌梗死范围的公认方法,这种染色方法的颜色对比明显^[24],能够将缺血区心肌与非缺血区心肌、活性心肌与非活性心肌区分开来,从而使梗死心肌的检测更加客观精确。本研究采用TTC染色这种经典方法来评估I/R后兔的心肌细胞损伤和坏死程度。本研究结果显示骨骼肌生理性缺血干预后其心肌梗死面积较单纯心肌I/R的缩小,这表明兔骨骼肌缺血预处理可减小缺血/再灌注导致的心肌梗死,从而保护心肌缺血/再灌注损伤。

细胞凋亡在心肌缺血再灌注中起非常重要的作用,抑制缺血的边缘区心肌组织的凋亡可有效减少心肌梗死面积,并影响以后心室重构的过程^[25-28]。本研究结果显示,骨骼肌生理性缺血干预后可抑制缺血/再灌注心肌组织促凋亡蛋白Bax并提高抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,Tunel实验检测发现骨骼肌生

理性缺血干预后缺血/再灌注心肌细胞凋亡减少,这表明兔骨骼肌缺血预处理可减少缺血/再灌注导致的心肌细胞凋亡。

HIF-1 α 在低氧环境下可以诱导下游的基因表达(低氧应答反应),如:VEGF、SDF-1 α 等基因,使细胞适应低氧环境^[15,29-31]。励建安等前期的研究证实生理性缺血训练可以促进外周血中VEGF的释放,诱导内皮祖细胞归巢至心肌组织,从而导致新的侧枝血管的形成,为缺血心肌损伤实现生物搭桥。而内皮祖细胞黏附和迁移到损伤组织是通过HIF-1 α 诱导产生的SDF-1 α 来实现的^[32-33]。前期研究及本研究证实了RIPC可诱导缺血骨骼肌HIF-1 α 和SDF-1 α 表达^[11],我们推测骨骼肌生理性缺血预处理可诱导HIF-1 α 表达,从而促进SDF-1 α 的表达及释放入外周血,此后SDF-1 α 与携带其特异性受体CXCR4的间充质干细胞结合,并将其趋化至缺血/再灌注损伤心肌,促进新生血管形成,解释了前期动物实验中生理性缺血训练可以促进内皮祖细胞的归巢现象的上游机制^[34]。

本研究应用SDF-1 α 受体特异性阻断剂AMD3100抑制SDF-1 α 与CXCR4的结合与作用^[35],研究结果显示,AMD3100可逆转RIPC下调或上调缺血/再灌注损伤心肌组织中凋亡蛋白或抗凋亡蛋白表达、抑制心肌细胞凋亡及心肌梗死。因此,本研究证明RIPC可通过诱导缺血骨骼肌HIF-1 α 、SDF-1 α 表达及促进SDF-1 α 释放入外周血并趋化带有受体(CXCR4)的间充质干细胞到受损的心肌,减少心肌细胞凋亡及心肌梗死面积,从而保护心肌缺血/再灌注损伤。

综上所述,本研究成功构建兔骨骼肌缺血预处理模型和心肌缺血/再灌注模型(I/R),尤其骨骼肌缺血预处理模型无创、效果与股动脉夹闭相同,动物可以耐受,达到真正意义上的生理性缺血。而且不影响血压,不被主观因素干扰,在临床可以广泛推广。从两个层次证明了RIPC对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用,并阐明了RIPC可通过HIF-1 α /SDF-1 α /CXCR4途径对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用机制。为冠心病患者提供简单、有效、经济、依从性高、兼顾高血压管理作用的临床康复治疗提供了理论依据。

RIPC可通过HIF-1 α /SDF-1 α /CXCR4途径对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用更深的机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion[J]. Circulation, 1993, 87(3): 893—899.
- [2] Moses MA, Addison PD, Neligan PC, et al. Mitochondrial KATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2): H559—567.
- [3] Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, et al. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia[J]. Cardiovasc Res, 1999, 43(1): 44—57.
- [4] Mohri M, Tomoike H, Noma M, et al. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusions in conscious dogs[J]. Circ Res, 1989, 64(2): 287—296.
- [5] Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning[J]. Circulation, 1995, 91(2): 291—297.
- [6] Kobayashi Y, Miyazaki S, Itoh A, et al. Previous angina reduces in-hospital death in patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1998, 81(2): 117—122.
- [7] Lang SC, Elsasser A, Scheler C, et al. Myocardial preconditioning and remote renal preconditioning-identifying a protective factor using proteomic methods[J]. Basic Res Cardiol, 2006, 101(2): 149—158.
- [8] Jensen HA, Loukogeorgakis S, Yannopoulos F, et al. Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest[J]. Circulation, 2011, 123(7): 714—721.
- [9] 项洁, 吴鑫, 励建安, 等. 兔骨骼肌生理性缺血对缺氧诱导因子-1 α 的表达和血管内皮生长因子释放的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(10): 1055—1059.
- [10] Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury[J]. Circulation, 2003, 108(1): 79—85.
- [11] Hu X, Dai S, Wu WJ, et al. Stromal Cell Derived Factor-1 α confers Protection Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Role of the Cardiac Stromal Cell Derived Factor-1 α -CXCR4 Axis[J]. Circulation, 2013, (7): 653—663.
- [12] Li J, Xuan W, Yan R. Remote preconditioning provides po-

- tent cardioprotection via PI3K/Akt activation and is associated with nuclear accumulation of β -catenin[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 20(10): 451—462.
- [13] Wang ER, Jarrah AA, Benard L, et al. Deletion of CXCR4 in cardiomyocytes exacerbates cardiac dysfunction following isoproterenol administration[J]. Gene Ther, 2014, 21(5): 496—506.
- [14] 张苗苗, 毛雯, 全其广, 等. 缺血后适应对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护及其机制[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(7): 616—620.
- [15] 张庆沙, 陆晓, 郑瑜. 生理性缺血训练促进远隔缺血心肌侧支生成中内皮祖细胞的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(6): 511—516.
- [16] Webster KA, Discher DJ, Bishopric NH. Cardioprotection in an in vitro model of hypoxic preconditioning[J]. J Mol Cell Cardiol, 1995, 27(1): 453—458.
- [17] Chen HH, Chen TW, Lin H. Prostacyclin-induced peroxisome proliferator activated receptor- α translocation attenuates NF- κ B and TNF- α activation after renal ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(4): 1109—1118.
- [18] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemia Preconditioning in vivo[J]. Circulation, 2002, 106(23): 2881—2883.
- [19] Shinmura K, Tang XL, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-mediated the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(11): 10197—10202.
- [20] Manchurov V, Ryazankina N, Khmara T, et al. Remote ischemic preconditioning and endothelial function in patients with acute myocardial infarction and primary PCI[J]. Am J Med, 2014, 127(7): 670—673.
- [21] Weber C. Receptor cross-talk in remote conditioning[J]. Nat Med, 2010, 16(7): 760—762.
- [22] Liu Y, Ytrehus K, Downey JM. Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemia preconditioning of rabbit myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 1994, 26(5): 661—671.
- [23] Weinbrenner C, Schulze F, Sarvary L, et al. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart[J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(3): 591—599.
- [24] Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(5): H1571—H1576.
- [25] Bell RM, Yellon DM. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(2): 185—193.
- [26] Elliott GT. Monophosphoryl lipid A induces delayed preconditioning against cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Cell Cardiol, 1998, 30(1): 3—17.
- [27] Wang YP, Maeta H, Mizoguchi K, et al. Intestinal ischemia precondition myocardium Role of protein kinase C and mitochondrial K(ATP) channel[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(3): 576—582.
- [28] Li G, Labruto F, Sirsjo A, et al. Myocardial protection by remote preconditioning: the role of nuclear factor κ -B, p105 and inducible nitric oxide synthase[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(5): 968—973.
- [29] Xuan YT, Tang XL, Qiu Y, et al. Biphasic response of cardiac NO synthase isoforms to ischemic preconditioning in conscious rabbits[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279(5): 2360—2371.
- [30] 曹阳, 赵淑琴, 张世忠, 等. 线粒体钙激活钾通道参与远隔缺血预处理心肌保护机制研究[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(9): 701—704.
- [31] Zhu SB, Liu Y, Zhu Y, et al. Remote preconditioning, perconditioning, and postconditioning: a comparative study of their cardio-protective properties in rat models[J]. Clinics (Sao Paulo), 2013, 68(2): 263—268.
- [32] Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, et al. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24h after brief ischemia in conscious Pigs[J]. J Clin Invest, 1995, 95(1): 338—346.
- [33] 陆德琴, 陈莹, 李涛, 等. 蛋白激酶C在线粒体ATP敏感钾通道开放保护肺缺血再灌注损伤中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(3): 436—440.
- [34] Hahn CD, Manhiot C, Schmidt MR, et al. Remote ischemic perconditioning: a novel therapy for acute stroke? [J]. Stroke, 2011, 42(10): 2960—2962.
- [35] Dremine ES, Sharov VS, Schöneich C. Heat-shock proteins attenuate SERCA inactivation by the anti-apoptotic protein Bcl-2: possible implications for the ER Ca^{2+} -mediated apoptosis[J]. Biochem J, 2012, 444(1): 127—139.