·综述·

生理性缺血远隔心脏保护作用的神经机制

耿灿茹[1] 陆 晓[2,3]

生理性缺血(physical ischemia, PI)分为缺血预适应及生理性缺血训练。缺血预适应即机体正常器官(如上肢)受到短暂、可逆性缺血缺氧刺激后,通过诱导缺血器官以外的其他脏器(如心脏、大脑、肝脏、肾)对随后发生的严重或致命的缺血缺氧产生保护作用;生理性缺血训练是指正常器官如骨骼肌较长时间的反复缺血训练,对远隔缺血组织的保护作用。已有大量动物及临床研究证实PI可通过使心肌存活增加,心梗及心衰减少对远隔缺血心肌产生保护作用[1—6],且这是一种强大的内源性保护,但其机制目前还不是特别明确。多数学者认为PI的保护作用是多种机制共同作用的结果,包括体液和神经机制[7]。体液机制即通过上调热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)[8]、人组织激肽释放酶结合蛋白(kallistatin, KS)[9]、微小RNA(miRNA)[10]等,激活同工酶乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase-2, ALDH-2)[11],释放VEGF等因子促进远隔缺血心肌侧支生成等[3—6]发挥心脏保护作用已有一定量的研究证实。但其神经机制目前还在探索中。1996年,Gho等[12]发现与对照组相比,前肠系膜动脉生理性缺血可以减小心脏梗死面积(50%±3% VS 68%±2%,$P<0.001$),但神经节阻滞剂六钾铵(hexamethonium),可抑制PI的心脏保护作用。这一早期发现为PI心脏保护作用的神经机制提供了证据。其后,PI的神经机制研究得到进一步发展。至今已有大量动物实验和临床研究表明PI的远隔保护作用依赖于完整的神经通路[7]。2010年,Gourine等[13]报道PI与神经反射有关,涉及远隔器官的感觉传入神经和副交感迷走神经的输出。2012年,Basalay等[14]发现将迷走神经或远隔缺血器官周围神经切断后,PI的心肌保护作用消失,进一步证实了神经通路在生理性缺血中发挥重要作用。因此本文就神经机制即传入神经、交感及副交感神经在生理性缺血心脏保护中的作用作一综述。

1 感觉传入神经

目前,已有大量研究证实生理性缺血的心脏保护作用依赖于远隔器官完整的神经支配[14—15]。

1.1 外周神经阻断

2004年,董京辉等[16]发现大鼠下肢生理性缺血(左侧股动脉缺血10min,再灌注10min)对随后的心肌缺血再灌注(心肌缺血30min,再灌注120min)引起的心肌损伤具有保护作用,可以减小心肌的梗死面积(35.14%±0.88% VS 51.48%±0.82%,$P<0.01$)。但用盐酸普鲁卡因阻断大鼠股神经后并加以切断,再对其实施PI,发现股动脉短暂缺血产生的远隔心脏保护作用可随着股神经切断而消失。但2010年,有研究[7]发现股神经或坐骨神经切除只能部分阻止下肢PI(左侧股动脉3个循环5min缺血,5min再灌注)的心肌保护作用。当下肢股神经和坐骨神经都切除时,PI的心脏保护作用可被完全抑制。进一步,2013年,Donato等[17]在兔研究中发现将下肢股神经和坐骨神经切断后实施PI,与不进行PI组比较,其心肌梗死面积会有下降,但并没有显著性差异(26.1%±5.2% VS 40.8%±3.1%,$P>0.05$)。值得注意的是,股神经和坐骨神经切断并没有做到下肢传入神经的完全阻滞。因此Donato等设计了另外一个实验,切断T9—T10节段脊髓以保证下肢传入神经的完全阻滞,最终导致PI的保护作用消失(43.8%±4.7% VS 16.4%±3.5%,$P<0.05$),由此说明生理性缺血的远隔心脏保护作用需要完整的感觉传入神经通路。

在临床研究中,Botker团队[18]对年龄在50—70岁的9例健康的非糖尿病、8例有周围神经病变的2型糖尿病和8例没有周围神经病变的2型糖尿病受试者进行生理性缺血:受试者上臂进行4个循环的5min缺血(200mmHg),5min再灌注。分别在PI实施前和实施后于受试者肘静脉抽取120ml血样本,并制取透析液,然后将制备的透析液灌注于兔离体心脏以评价受试者血样本的心脏保护作用。研究发现非糖尿病患者接受PI后的血浆透析液与PI前的透析液相比可显著减少兔离体心脏的梗死面积(57%±6% VS 78%±3%,$P<0.05$);没有周围神经病变的糖尿病受试者进行PI后的血浆透析液与PI前的透析液相比,亦有心脏保护作用(45%±6% VS 72%±4%,$P<0.01$);但在有周围神经病变的糖尿病受试者中没有发现PI后的透析液会使兔离体心脏梗死面积减少(63%±8% VS 74%±3%,$P=0.12$)。有外周感觉神经病变的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.10.025

1 南京医科大学,南京,210029; 2 南京医科大学第一附属医院; 3 通讯作者
作者简介:耿灿茹,女,硕士研究生; 收稿日期:2016-09-19

糖尿病患者进行PI后不能产生具有心脏保护作用的血浆透析液,而无外周感觉神经病变的糖尿病患者及非糖尿病健康者则可以。因此可以推论心脏保护因子的产生需要外周神经系统介入。

1.2 外周神经刺激

以上已有许多试验研究证实远隔器官周围神经阻断会抑制PI的心脏保护作用,为了进一步证实外周神经在PI心肌保护作用中的重要作用,很多学者尝试研究外周神经刺激是否会发挥和PI类似的心脏保护作用。Redington团队研究发现用一系列方法(神经直接电刺激[15]、局部辣椒素处理[14]、经皮神经电刺激[19]等)对实验动物或受试者的远隔器官感觉神经进行刺激后,可以获得对离体心脏具有保护作用的血浆透析液,这一发现与PI处理结果类似,进一步说明了心脏保护因子产生于神经通路的下游。

2011年,Redington等[15]将试验兔子随机分为:对照组、PI组(用止血带在下肢进行4个循环5min缺血,5min再灌注)、股神经直接刺激组(500μs脉冲宽度、3.1Hz、0.5—1.0mA的电极针直接刺激暴露的股神经,4个循环5min电刺激、5min休息)、辣椒素处理组(辣椒素,具有刺激外周感觉神经的作用。5ml的0.1%辣椒素膏通过注射器处理4×15cm剃过毛的腹部持续15min)和二甲亚砜(DMSO)+辣椒素处理组(3ml的80%DMSO作用于腹部并持续30min,接着用辣椒素处理15min以上组。DMSO是一种感觉神经阻滞剂)。然后于每组兔子的左颈动脉抽取血样本,制备透析液,并分别作用于未接受过任何处理的兔离体心脏,以评价其心脏保护作用。研究结果显示股神经电刺激或腹部辣椒素刺激感觉神经C纤维可通过释放血液保护因子对离体心脏产生与PI类似的保护作用。但感觉神经抑制剂DMSO处理后的兔子,其透析液则不再具有心脏保护作用。2012年,Basalay等[14]发现在大鼠心肌缺血再灌注前25min经皮注入后爪辣椒素(3μg in 10μl)刺激感觉神经可产生与PI类似心脏保护作用,与Redington等[15]的结论一致。2014年,Redington团队[19]对兔和健康受试者实施经皮神经电刺激[TENS,500μs脉冲宽度、3.1Hz、2—3mA(受试者则根据耐受程度不同调整,范围8—20mA),4个循环5min刺激、5min休息],刺激外周神经会引起兔子和健康受试者释放透析因子进入血流,对鼠离体心脏产生和PI类似的保护作用。这一发现不仅说明TENS可成为一种新的应用,还可以揭示TENS和肢体PI在产生保护心脏因子的信号传导方面具有共同之处。

2004年,董京辉等[20]发现高频(10V,100Hz,1ms)股神经电刺激会使心肌缺血再灌注引起的心肌梗死面积由(54.96±0.82)%减小到(36.94±1.34)%,但股神经低频(10V,10Hz,1ms)刺激则对心梗面积没有影响。纳洛酮(naloxone,一种吗啡拮抗药,非选择性阿片受体拮抗剂)或格列本脲(glibenclamide,KATP通道阻断剂),会使高频股神经电刺激减小心肌梗死面积的保护作用消失。由此他们得出:外周神经电刺激可以减小缺血再灌注心肌梗死面积;其机制可能是:高频刺激外周神经会引起中枢神经系统释放内源性阿片肽,作用于心脏上的阿片受体,激活心肌KATP通道,产生心肌保护作用。进一步,我们可以推测PI可能是通过刺激外周神经,诱发了这一心脏保护作用的通路。

2009年,Jones等[21]发现2cm长腹中线腹部切口预处理(切口经过皮肤、皮下、脂肪、肌肉和腹膜,又称为远隔创伤预处理RPCT)会减小心肌梗死面积(10.2%±6.3% VS 55.3%±3.4%,$P \leqslant 0.05$)。并进一步发现仅在皮肤层面(感觉神经所在层面)的切口就足够释放抵抗缺血再灌注的心脏保护作用,其与腹壁切口产生的保护作用无显著性差异(7.3%±3.2% VS 10.4%±2.5%,$P > 0.05$)。为了进一步确定心脏保护作用的产生是因为皮肤感觉C纤维受到了刺激,他们用辣椒素(0.1%)作用于腹中线,发现可产生与RPCT类似的心脏保护作用(7.48±1.99 VS 51.20±1.46,$P \leqslant 0.05$)。但RPCT前15分钟用利多卡因(lidocaine)对切口部位进行麻醉,则心脏保护作用消失(54.0±3.9 lidocaine VS 7.2±2.5 RPCT,$P \leqslant 0.05$)。这说明经感觉神经传递的伤害性痛觉在产生心脏保护作用过程中至关重要。众所周知,腹部皮肤的感觉神经对应脊神经T9—T10水平,支配心脏的感觉神经对应T1—T5水平[22—23]。Jones等进一步研究发现在T9—T10水平腹部中线经皮注入荧光染料可标记T9—T10和T1—T5两处的脊髓神经背侧角,证实了腹部感觉神经可以与更高水平的脊髓连接。因此他们推论:①腹部外周神经去极化,引起T9—T10水平的背神经根反射,激活更高水平(T1—T5)的脊神经[24],从而激活支配心脏的感觉神经,感觉神经进一步激活支配心脏的交感神经[25]从而产生心脏保护。②T9—T10水平的背侧神经根反射直接激活脊柱侧角的节前神经元,激活交感神经系统从而产生心脏保护作用。

此研究还涉及了交感神经以及与神经系统有关的内源性物质的机制,这些在下文会有进一步探讨。

1.3 与神经系统有关的内源性物质

生理性缺血器官会释放一些内源性物质如:腺苷(adenosine)[16,26—28]、缓激肽(bradykinin)[29—30]和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)[31—32]等,这些物质会激活远隔器官的传入神经,继而刺激传出神经,最终传递心脏保护作用。

1.3.1 腺苷:1998年,Pell等[26]在PI前使用非特异性腺苷受体拮抗剂8-(p-sulfophenyl)theophylline(8-SPT),结果使兔肾脏PI减少心肌梗死面积的心脏保护作用消失(8-SPT VS PI:36.7%±3.7% VS 17.8%±3.0%,$P < 0.05$)。第一次表明了腺苷可能是PI心脏保护作用的潜在传递因子。2001年,丁

延峰等[27]发现肾神经去除术会使肾PI的心脏保护作用消失，又一次为PI的神经机制提供了强大的证据。并且他们还发现肾PI时的缺血处理会使肾传入神经的放电增加，而这一现象会被8-SPT抑制。这说明腺苷在激活远隔器官的传入神经，进一步发挥心脏保护作用的过程中有重要作用。2002年，Liem等[28]对大鼠实施15min肠系膜动脉闭塞（MAO15）作为预处理，发现其可以减少心梗面积（68%±2% VS 48%±4%，$P<0.05$），MAO15前使用神经节阻滞剂六钾铵或腺苷受体拮抗剂8-SPT，会使这种保护作用消失。而且经肠系膜动脉而非静脉注射腺苷可获得和MAO15同样的心肌保护作用（47%±4% VS 48%±4%，$P>0.05$），并同样可被神经节阻滞剂六钾铵抑制，这说明小肠PI可引起腺苷释放，激活神经通路继而发挥心脏保护作用。进一步研究发现MAO15实施5分钟后注射六钾铵则不会发挥抑制作用，但在MAO15实施5min后注射腺苷抑制剂仍能使心肌保护作用消失，提示小肠PI的心脏保护作用也需要心肌腺苷受体参与。由此他们推测小肠PI会使局部释放腺苷，刺激小肠血管床的传入神经，通过神经通路激活心肌上的腺苷受体从而产生心肌保护作用。2004年，董京辉等[16]研究发现股动脉注射腺苷能模拟PI的心肌保护作用，减小心肌梗死面积，且这种作用在预先切断股神经的情况下会消失，但是股静脉注射等量腺苷则不能模拟出PI的心肌保护作用，因此推测腺苷发挥的心肌保护作用并不是通过腺苷作用于心肌上的腺苷受体，而是与肢体局部的腺苷受体结合，激活肢体传入神经纤维后以某种方式达到心肌保护作用。

1.3.2 缓激肽：缓激肽的B2受体，负责激活传入神经。2000年，Schoemaker等[29]发现特异性缓激肽B2受体拮抗剂Hoechst 140（HOE-140），会抑制肠系膜动脉PI减小心脏梗死面积的保护作用（65%±7% VS 35%±5%，$P<0.05$）。经肠系膜动脉注射缓激肽可获得和肠系膜动脉闭塞（MAO）类似的心脏保护作用（26%±3% VS 35%±5%，$P>0.05$），并且这两种心脏保护作用都会被神经节阻滞剂六钾铵抑制。由此可推测生理性缺血会引起远隔器官释放缓激肽，刺激感觉传入神经，传递心脏保护作用。进一步，2002年，Wolfrum等[30]发现肠壁短暂缺血会激活心肌的蛋白激酶C（protein kinase C, PKC）的亚型PKC-ε，而HOE-140和六钾铵会抑制其激活，且用白屈菜赤碱（chelerythrine，PKC的特异性抑制剂）作用于接受肠系膜PI的大鼠会抑制PI的心脏保护作用，由此推测PKC-ε是缓激肽和神经通路的下游。

1.3.3 降钙素基因相关肽和一氧化氮：降钙素基因相关肽，是辣椒素敏感的感觉神经的主要传递介质之一。早在1996年，就有研究指出心脏缺血预处理的心脏保护作用会被一种CGRP受体拮抗剂CGRP-8-37所抑制[33]。且用辣椒素预处理会刺激心脏感觉神经释放CGRP，并会产生类似缺血预处理的保护作用[34]。1999年，Tang等[31]发现前肠系膜动脉PI会引起血浆中CGRP浓度上升，减小心梗面积。但使用辣椒素（50mg/kg）预处理，耗竭感觉神经的传递介质，4天后再实施PI，则不会使CGRP浓度上升，心肌保护作用也下降。由此可推论PI的远隔心肌保护作用与辣椒素敏感的感觉神经激活及CGRP释放有关。2004年，Wolfrum等[32]发现肠系膜动脉短暂缺血再灌注PI会导致CGRP浓度升高，心梗面积减小及心肌PKC-ε激活，且这些现象都会被CGRP-8-37抑制。神经节阻滞剂六钾铵不会阻止肠系膜动脉短暂缺血再灌注时的CGRP释放，但会抑制心肌PKC-ε激活。静脉注射CGRP会使心肌梗死面积减少57%，但PKC的抑制剂chelerythrine会使这种心脏保护作用消失。由此可以得出：CGRP在PI的心脏保护作用中发挥作用，可能和激活心肌PKC-ε有关。

有研究表明一氧化氮会激发辣椒素敏感的感觉神经释放CGRP[35]。2001年，Xiao等[36]发现小肠PI会使CGRP浓度升高，减小心肌梗死面积。预先用辣椒素（50mg/kg）或NO合酶抑制剂（L-NAME）处理后，PI则不会引起CGRP浓度升高并可导致心脏保护作用消失。他们得出结论：小肠PI是由经NO通路释放CGRP进一步发挥心脏保护作用的。由此我们可以推测：生理性缺血会引起NO释放，激活肠血管的辣椒素敏感感觉神经，释放CGRP进入血流至心脏，激活心肌的PKC-ε。Steensrud等[37]在2010年的研究结论与之相反，他们发现L-NAME对兔下肢PI的心肌保护没有抑制作用，NO供体SNAP及股神经切除反而会使透析液不具有心脏保护作用。他们推测PI保护因子的产生依赖于完整的局部神经通路，但SNAP释放过量的NO，反而会阻止PI的神经信号传递。马会杰等[38]发现，在经肾动脉注射腺苷前用抑制剂（L-NAME）抑制NO合成，会使肾的传入神经活性增加。Petrishchev等[39]发现少量NO合成酶抑制剂L-NNA，不会使肢体PI的心脏保护作用减弱。他们的发现均与Steensrud等[37]的研究一致。

2 交感神经

众所周知，交感神经兴奋会导致去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质分泌增加。交感神经活性增加[40]，心肌β-肾上腺素受体（β-adrenergic receptors,β-ARs）过度活跃[41]与缺血再灌注时心肌损伤有关。缺血和再灌注时，心脏对交感神经反应增强，导致细胞内钙过量[42]，继而引起心脏损伤。有研究显示冠脉阻断1h后再灌注会引起β-ARs数量增加[43]。β-ARs数量增加会引起心肌收缩增加、心肌耗氧量增加，进一步加重心肌缺氧和缺血性心律失常。

针灸刺激可以增加交感神经活性[44—45]，但GAO等[46]在2006年发现重复的电针刺激（EA）（5mA，20Hz，30min/d，持续3d）大鼠前肢穴位有心脏保护作用，而在电刺激前使用心

得安,一种β受体阻滞剂,会使电刺激的心脏保护作用消失。其机制可能是EA影响了交感神经活性并给心脏β-ARs一个预适应,β-ARs继而避免了在生理性缺血再灌注时交感神经的过度刺激。而心得安会暂时"保护"β-ARs避免受到EA引起的交感神经兴奋的刺激,但正是由于这种"保护",β-ARs并没有得到预适应,敏感性也没有降低,所以在生理性缺血时,β-ARs会由于受到过度刺激产生心肌损伤。2003年,Frances等[47]发现5min的异丙肾上腺素处理会通过降低心脏β-ARs的敏感性而显著减轻随后持久的缺血再灌注引起的心肌功能障碍,与其观点一致。

1997年,Oxman等[48]的研究显示:与对照组比较,大鼠下肢PI有抗心律失常的作用,且会引起全身应激反应导致心脏肾上腺素能神经末端释放的去甲肾上腺素(NE)显著增加(735±86 VS 432±67,$P<0.05$),但在接下来的持续灌注时,NE的释放会随之减少,这可能和PI预先使交感神经产生适应性有关。他们还发现PI的抗心律失常的保护作用可被利血平(具有耗竭儿茶酚胺类物质去甲肾上腺素的作用)抑制。并且,使用NE作为预处理,同样会起到抵抗缺血再灌注引起的心肌损伤的作用[48—49]。其机制与生理性缺血的心脏保护作用机制相似:PI会使交感神经活性暂时性增加,并导致儿茶酚胺类物质释放,预处理心脏β-ARs,使其敏感性下降,对后续缺血再灌注的交感神经过度刺激有一定的耐受性,从而进一步减少心肌损伤[50—51]。

3 副交感神经

1996年,Gho等[12]发现神经节阻滞剂六钾铵(具有抑制交感神经和副交感神经的节前和节后神经元之间的信号传递的作用)可使前肠系膜动脉生理性缺血的心脏保护作用消失。至今已有大量研究表示迷走神经电刺激可以预防犬心梗后猝死,改善慢性心衰老鼠的心率失常发生率[52—53],具有心肌保护作用。且双侧迷走神经切除则会使远隔心脏保护作用消失[13]。2012年,Basalay等[14]在大鼠缺血再灌注前25分钟用血管夹夹住大鼠腹股沟韧带下1cm左右处的双侧股动脉15min作为远隔缺血预处理,发现其可以使心肌梗死面积减小54%($P<0.001$),但在PI前行双侧迷走神经切断术,则不再具有心脏保护作用。这说明远隔预处理的心脏保护作用依赖于完整的副交感神经通路。

2015年,Thomas等[54]把麻醉的羊随机分成四组:对照组、PI组(髂动脉3个循环5min缺血,5min再灌注)、迷走神经近端去除+PI组、迷走神经远端去除+PI组,证实了PI可以减轻心肌缺血再灌注(1h冠脉缺血,3h再灌注)引起的心肌梗死(82%±5% VS 49%±7%,$P<0.05$),但发现与迷走神经近端去除相比,心脏迷走神经远端去除却可以增强PI的心肌保护作用(31%±7% VS 69%±8%,$P<0.05$)。这与之前Gho、Basalay等[12,14]的结论不一致。

2011年,Kingma等[55]在被异氟醚麻醉的犬实验中发现即使预先使用六甲铵阻滞自主神经、手术去除心脏的神经支配,肾脏PI(肾动脉4个循环5min缺血,5min再灌注)仍然表现出强大的远隔心脏保护作用。但值得注意的是此实验使用的麻醉剂异氟醚是一个强大的预处理剂,具有心肌保护作用[56—57]。

2011,Enko等[58]在人体研究中发现左臂3个循环的5min缺血及5min再灌注,可以导致右肱动脉扩张,在心率变异分析中(power spectral analysis of heart rate)高频部分显著增加提示副交感输出增加,说明生理性缺血可增加副交感神经的活性。2012年,Mastitskaya等[59]的研究发现在动物正常肢体数次缺血/再灌注产生的心脏保护作用中,脑干迷走节前神经元(存在于迷走神经背侧运动核)的激活必不可少,而且特异性光刺激激活迷走神经背侧运动核可以显著减少心梗面积,获得和PI类似的保护作用,提示这一特定神经元群的激活是PI心脏保护的机制之一。但阿托品则会使这一保护作用受到抑制,提示毒蕈碱性受体参与。乙酰胆碱是副交感传出通路节后神经纤维的主要神经递质,与毒蕈碱性受体结合产生由G蛋白偶联受体调节的细胞内信号。2013年,Donato等[17]发现兔下肢PI的远隔心脏保护作用可被双侧迷走神经切断术或毒蕈胆碱能受体的拮抗剂阿托品抑制,且迷走神经刺激可获得类似PI的心脏保护作用。提示PI可增加迷走神经活性,释放乙酰胆碱,与毒蕈碱性受体结合从而进一步产生心脏保护作用。

生理性缺血操作简单,并且容易被患者和医生接受,因此有广泛的临床应用前景。其机制也得到了越来越深的探索,但与体液机制相比,对神经机制的研究较少,特别是涉及交感和副交感神经的机制研究,今后需要更多的研究进一步探索PI的神经机制,为PI的临床应用提供充足证据。

参考文献

[1] Niu X, Zhang J, Chen D, et al. Remote ischaemic conditioning in percutaneous coronary intervention: a meta- analysis of randomised trials[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2014, 10(4):274—282.

[2] Aimo A, Borrelli C, Giannoni A, et al. Cardioprotection by remote ischemic conditioning: Mechanisms and clinical evidences[J]. World J Cardiol, 2015, 7(10):621—632.

[3] Zheng Y, Lu X, Li J, et al. Impact of remote physiological ischemic training on vascular endothelial growth factor, endothelial progenitor cells and coronary angiogenesis after myocardial ischemia[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(3):894—901.

[4] Xiao M, Lu X, Li J, et al. Physiologic ischaemic training induces endothelial progenitor cell mobilization and myocardial angiogenesis via endothelial nitric oxide synthase relat-

ed pathway in rabbits[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014, 15(4):280—287.

[5] Lin A, Li J, Zhao Y, et al. Effect of physiologic ischemic training on protection of myocardial infarction in rabbits[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90(2):97—105.

[6] Gao J, Shen M, Guo X, et al. Proteomic mechanism of myocardial angiogenesis augmented by remote ischemic training of skeletal muscle in rabbit[J]. Cardiovasc Ther, 2011, 29(3):199—210.

[7] Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(5):651—655.

[8] 寇俊杰,贾魁,赵继义,等.HSP70在无创性肢体缺血预适应中对心肌的保护作用[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,(16):4737—4740.

[9] Helgeland E, Breivik LE, Vaudel M, et al. Exploring the human plasma proteome for humoral mediators of remote ischemic preconditioning——a word of caution[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e109279.

[10] Li J, Rohailla S, Gelber N, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning[J]. Basic Res Cardiol, 2014, 109(5):423.

[11] Contractor H, Støttrup NB, Cunnington C, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 inhibition blocks remote preconditioning in experimental and human models[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(3):343.

[12] 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.

[13] GourineA, MastitskayaS, AcklandG, et al."Remote preconditioning reflex" - a neural pathway of cardioprotection during myocardial ischaemia and reperfusion induced by remote ischaemic preconditioning[J]. Eur Heart J. 2010, 31 (suppl 1): 319—320.

[14] Basalay M, Barsukevich V, Mastitskaya S, et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning - similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms[J]. Exp Physiol, 2012, 97(8):908—917.

[15] Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, et al. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors [J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(2):241.

[16] 董京辉,刘宜先,吉恩生,等. 大鼠肢体预缺血减小心肌缺血-再灌注后的梗塞范围[J]. 生理学报,2004,56(1):41—47.

[17] Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning[J]. Exp Physiol, 2013, 98(2):425—434.

[18] Jensen RV, Støttrup NB, Kristiansen SB, et al. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107 (5):285.

[19] Merlocco AC, Redington KL, Disenhouse T, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations[J]. Basic Res Cardiol, 2014, 109(3):406.

[20] 董京辉,刘宜先,赵娟,等. 高频电刺激股神经减小大鼠心肌缺血-再灌注后的梗塞范围[J]. 生理学报,2004,56(5):620—624.

[21] Jones WK, Fan GC, Liao S, et al. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling[J]. Circulation, 2009, 120(11 Suppl):S1—S9.

[22] Calancie B, Alexeeva N, Broton JG, et al. Distribution and latency of muscle responses to transcranial magnetic stimulation of motor cortex after spinal cord injury in humans[J]. J Neurotrauma, 1999, 16(1):49—67.

[23] Hua F, Ricketts BA, Reifsteck A, et al. Myocardial ischemia induces the release of substance P from cardiac afferent neurons in rat thoracic spinal cord[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(5):H1654—H1664.

[24] Southerland EM, Milhorn DM, Foreman RD, et al. Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia-induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(1):H311—H317.

[25] Seyedi N, Win T, Lander HM, et al. Bradykinin B2-receptor activation augments norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. Mediation by autocrine/paracrine mechanisms[J]. Circ Res, 1997, 81(5):774—784.

[26] Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, et al. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels[J]. Am J Physiol, 1998, 275(5 Pt 2):H1542—H1547.

[27] 丁延峰,张蔓蔓,何瑞荣. 肾神经在肾缺血预处理对麻醉家兔心脏保护中的作用[J]. 生理学报,2001,53(1):7—12.

[28] Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, et al. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(1):H29—H37.

[29] Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(5):H1571—H1576.

[30] Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, et al. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PK-Cepsilon-isoform[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(3):583—589.

[31] Tang ZL, Dai W, Li YJ, et al. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1999, 359(3):243—247.

[32] Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, et al. Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote

preconditioning[J]. Regul Pept, 2005, 127(1—3):217—224.
[33] 肖洲生,李元建,邓汉武. 降钙素基因相关肽介导的离体大鼠心脏缺血预处置[J]. 中国药理学报,1996,17(5):445—448.
[34] Li YJ, Xiao ZS, Peng CF, et al. Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts[J]. Eur J Pharmacol, 1996, 311(2—3):163—167.
[35] Hughes SR, Brain SD. Nitric oxide-dependent release of vasodilator quantities of calcitonin gene-related peptide from capsaicin-sensitive nerves in rabbit skin[J]. Br J Pharmacol, 1994, 111(2):425—430.
[36] Xiao L, Lu R, Hu CP, et al. Delayed cardioprotection by intestinal preconditioning is mediated by calcitonin gene-related peptide[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 427(2):131—135.
[37] Steensrud T, Li J, Dai X, et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(5):H1598—H1603.
[38] 马会杰,马慧娟,刘宜先,等. 肾动脉内注射腺苷兴奋肾神经传入纤维的自发活动[J]. 生理学报,2004,56(2):192—197.
[39] Petrishchev NN, Vlasov TD, Sipovsky VG, et al. Does nitric oxide generation contribute to the mechanism of remote ischemic preconditioning?[J]. Pathophysiology, 2001, 7(4):271—274.
[40] Boachie-Ansah G, Kane KA, Parratt JR. Is adenosine an endogenous myocardial protective (antiarrhythmic) substance under conditions of ischaemia?[J]. Cardiovasc Res, 1993, 27(1):77—83.
[41] Chen H, Zhang YC, Li D, et al. Protection against myocardial dysfunction induced by global ischemia-reperfusion by antisense-oligodeoxynucleotides directed at beta(1)-adrenoceptor mRNA[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 294(2):722—727.
[42] Seki S, Taniguchi M, Takeda H, et al. Inhibition by KB-r7943 of the reverse mode of the Na+/Ca2+ exchanger reduces Ca2+ overload in ischemic-reperfused rat hearts[J]. Circ J, 2002, 66(4):390—396.
[43] Thandroyen FT, Muntz KH, Buja LM, et al. Alterations in beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase, and cyclic AMP concentrations during acute myocardial ischemia and reperfusion[J]. Circulation, 1990, 82(3 Suppl):II30—37.
[44] Sato A, Sato Y, Suzuki A, et al. Reflex modulation of catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve activity by acupuncture-like stimulation in anesthetized rat[J]. Jpn J Physiol, 1996, 46(5):411—421.
[45] Lin TB, Fu TC, Chen CF, et al. Low and high frequency electroacupuncture at Hoku elicits a distinct mechanism to activate sympathetic nervous system in anesthetized rats[J]. Neurosci Lett, 1998, 247(2—3):155—158.
[46] Gao J, Fu W, Jin Z, et al. A preliminary study on the cardioprotection of acupuncture pretreatment in rats with ischemia and reperfusion: involvement of cardiac beta-adrenoceptors[J]. J Physiol Sci, 2006, 56(4):275—279.
[47] Frances C, Nazeyrollas P, Prevost A, et al. Role of beta 1- and beta 2-adrenoceptor subtypes in preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 41(3):396—405.
[48] Oxman T, Arad M, Klein R, et al. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia[J]. Am J Physiol, 1997, 273(4 Pt 2):H1707—H1712.
[49] de Zeeuw S, Lameris TW, Duncker DJ, et al. Cardioprotection in pigs by exogenous norepinephrine but not by cerebral ischemia-induced release of endogenous norepinephrine [J]. Stroke, 2001, 32(3):767—774.
[50] Vander Heide RS, Schwartz LM, Jennings RB, et al. Effect of catecholamine depletion on myocardial infarct size in dogs: role of catecholamines in ischemic preconditioning [J]. Cardiovasc Res, 1995, 30(5):656—662.
[51] Lameris TW, de Zeeuw S, Alberts G, et al. Time course and mechanism of myocardial catecholamine release during transient ischemia in vivo[J]. Circulation, 2000, 101(22):2645—2650.
[52] Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats[J]. Circulation, 2004, 109(1):120—124.
[53] Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction[J]. Circ Res, 1991, 68(5):1471—1481.
[54] ThomasC, FeehanB, MayC. Remote limb ischaemic preconditioning: contribution of vagal innervation to protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. Heart, Lung and Circulation. 2015, 24(Supplement 3):S164.
[55] Kingma JG Jr, Simard D, Voisine P, et al. Role of the autonomic nervous system in cardioprotection by remote preconditioning in isoflurane-anaesthetized dogs[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(2):384—391.
[56] Minguet G, Joris J, Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics?[J]. Eur J Anaesthesiol, 2007, 24(9):733—745.
[57] Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, et al. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction[J]. Anesthesiology, 1997, 86(3):699—709.
[58] Enko K, Nakamura K, Yunoki K, et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb[J]. J Physiol Sci, 2011, 61(6):507—513.
[59] Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(4):487—494.