

·综述·

远隔缺血适应在缺血性心脏疾病中的研究进展*

张秀¹ 陆晓^{1,2}

心血管疾病是我国重大的公共卫生问题,严重威胁居民的健康生活。据估计,每年有400万人因心血管疾病死亡,约占总死亡率的40%。随着我国人口逐渐老龄化,心血管疾病危险因素不断增加,心血管疾病的发病率以及死亡率逐年升高,其中,缺血性心脏病死亡率升高更为明显,在我国单病种死亡率中排名第二^[1]。

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是由冠状动脉供血不足导致心肌缺血坏死并发心功能严重障碍的一类常见心脏疾病,其发病率和死亡率位居前列^[2]。缺血性心脏病主要包括心绞痛、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、心力衰竭(heart failure, HF)、心律失常、原发性心脏骤停等,目前已经成为威胁人类健康的重大公共卫生问题之一^[2]。目前已有的治疗方法包括药物治疗、冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)等,然而这些方法却存在一定风险。在行PCI手术时会因突然的血流再灌注造成心肌细胞损伤和凋亡,最终心肌梗死面积增加50%;而CABG手术创伤较大,会造成一定的损伤。因此,迫切需要一种更有效的方式来降低心肌损伤,保护心脏^[3]。

远隔缺血适应(remote ischemic conditioning, RIC)是指给予远距离组织多次短暂、重复缺血再灌注,以期减轻远隔缺血组织损伤的过程,是目前提出的和心脏存在紧密联系的一种无创干预方式^[4]。远隔缺血适应按照处理和缺血的时间顺序可分为远隔缺血预适应(remote ischemic preconditioning, RIPC)、远隔缺血中适应(remote ischemic per-conditioning, RIPCer)及远隔缺血后适应(remote ischemic post-conditioning, RIPCpost)。RIPC是指在缺血之前开始进行缺血刺激,RIPCer是指在缺血期间和再灌注之前开始进行缺血刺激,RIPCpost是指在缺血期(再灌注期间)后开始进行缺血刺激^[5]。RIC作为一种新型的心脏保护方式,目前已经广泛应用于心肌梗死、心衰等缺血性心脏疾病中。

1 远隔缺血适应在缺血性心脏疾病中的临床应用

早在1986年,Murry CE等^[6]就发现在长时间缺血前,反

复且短暂的缺血会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。RIC的作用自1997年开始,已经成功地在数个有关心肌缺血再灌注损伤的临床前研究中得到证实^[7]。White SK等^[8]纳入197例ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者,于PCI术前进行RIPC,使用袖带在上臂缺血5min,再灌注5min,循环4次,结果发现术前进行RIPC的患者与对照组患者相比可进一步减小水肿面积和心肌梗死面积。随后Gaspar A等^[9]在258例STEMI患者PCI术中进行RIPC,通过对大腿股动脉进行3个5min的袖带缺血与再灌注训练,发现在PCI术中进行RIPC可降低长期心源性死亡和因心衰再入院率。也有部分研究将RIC应用于进行CABG的患者,2017年发表在Cochrane的一项综述表明,对于接受CABG的患者,RIC可以降低术后72h肌钙蛋白T的释放,然而并没有降低远期死亡率和再住院率^[10]。

2 远隔缺血适应在缺血性心脏疾病中发挥作用的潜在机制

远隔缺血适应发挥心脏保护作用需要启动一系列复杂机制,已有研究报道远隔缺血适应发挥心脏保护作用受神经和体液的共同调控。

2.1 神经调控

RIC的保护信号从肢体远端通过神经通路传导到靶器官或组织。正常时心脏接受交感神经和副交感神经的支配,心脏迷走神经起自脑干迷走神经背核和疑核,下行至心脏脂肪垫处换元,发出节后神经纤维分布于心脏。

2.1.1 交感神经:目前已知动作电位可沿背根逆行移动并激活支配心脏的感觉纤维,心脏中的感觉纤维激活心脏交感神经系统,并且脊髓后肾上腺素能神经元的激活引起心脏保护作用^[11]。Jones WK等^[12]在心肌梗死小鼠模型中进行缺血再灌注损伤的研究,采用腹部局部切口和外用辣椒素引起心脏保护作用,发现创伤性远隔缺血调节的心脏保护作用是由皮肤痛觉引起的,需要涉及脊髓神经、心脏感觉神经和交感神经的神经源信号。此外,六甲铵是一种神经节阻断剂,可抑制交感神经和副交感神经系统的神经节前神经元向神经节

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.10.021

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772441, 82072546)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,江苏省南京市,210000; 2 通讯作者

第一作者简介:张秀,女,硕士研究生; 收稿日期:2021-05-13

1446 www.rehabi.com.cn

后神经元的脉冲传递,其可抵消创伤性远隔缺血调节的心脏保护作用。随后,Lambert EA^[13]在健康人中进行实验性前臂缺血/再灌注,采用2个周期的5min缺血和5min再灌注的RIPC,发现RIPC减弱了缺血诱导的交感神经激活,阻止氧化应激红细胞标记物的产生和NO可用性的减少,并改善了缺血反应性充血指数。

2.1.2 迷走神经:近年来,越来越多的研究发现,迷走神经调控在RIC的心脏保护作用中发挥重要作用。Donato M等^[14]对心肌缺血兔进行T7—T10水平脊髓横断或脊髓鞘内予以阿片受体阻滞剂阿托品,发现脊髓切断后完全消除了RIPC对心梗面积的影响,作者也对迷走神经刺激的效果进行了评价,发现迷走神经刺激模拟了RIPC效果,均能使心率下降,心梗面积减少,提供了迷走神经张力增加的证据,从而证实迷走神经传入通路参与RIC的调节过程。

Basalay M等^[15]在心肌缺血/再灌注损伤大鼠模型中进行了RIPC、RIPerC以及不同时间点的RIPostC,发现闭塞股动脉15min可诱导远端缺血调节,并在心肌梗死前25min、心肌梗死发生后10或25min、再灌注开始后10min给予类似程度的心脏保护,这些刺激均可使梗死面积减小。此外,作者还发现,通过机械切断迷走神经或应用感觉神经阻滞剂辣椒素可阻断传入C纤维,使RIPC的心脏保护作用完全被消除。另外,也有研究发现,双侧颈或膈下迷走神经切断术和脑干神经核细胞特异性神经元沉默可消除大鼠远端缺血条件下心肌梗死面积减少的现象^[16]。Mastitskaya S等^[17]在大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型中对腹腔、肝、胃前、胃后迷走神经进行切除,以确定肢体RIPC在各种内脏器官去神经支配后建立心脏保护的效果,结果发现在完全膈下迷走神经切开术、胃迷走神经切开术或胃后支切开术的情况下,RIPC所产生的远隔心脏保护作用被抵消,然而切除肝、腹腔和胃前迷走神经支后均可保留RIPC的心脏保护作用,因此,作者推测受迷走神经胃后支支配的内脏器官可能介导了RIPC心脏保护的体液机制。

Kleinbongard P等^[18]的最近一项研究证实,在RIC期间的保护信号由神经元传递,在这项研究中,RIC被证明在持续的冠状动脉闭塞过程中可减弱缺血诱导的心电图ST段抬高。Jensen RV等^[19]通过测试RIC后获得的人血浆透析液是否能减少离体兔心脏的梗死面积和改善血流动力学恢复,证实了RIPC介导的心脏保护需要神经和体液途径参与。然而,如果从迷走神经切断动物身上收集血浆,或者如果神经节阻断剂六甲胺或毒蕈碱拮抗剂阿托品应用于分离的心脏,那么血浆就不再具有心脏保护作用^[20]。

RIC后保护因子的释放依赖于完整的神经通路,感觉神经元、交感神经、迷走神经以及脊髓均参与其调控,其中迷走神经调控尤为重要,由此可以推测RIC诱导的心脏保护作用

受神经调控。

2.2 体液介导

RIC的保护作用除神经调控外,体液途径也参与其中。已有研究发现,有多种体液因子参与心血管疾病远隔缺血适应的调节过程,这些体液因子包括血浆成分、亚硝酸盐/一氧化氮、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、白细胞介素-10、腺苷、缓激肽、微囊泡、microRNA-144等^[21-24]。

2.2.1 血浆成分:最初确定体液性心脏保护信号的方法是将血液、血浆或血浆透析液从接受RIC的供体器官转移到孤立的灌注受体心脏,并进行生物学检测。动物研究表明,RIC引起的心脏保护作用可以通过血浆透析液、稀释血浆或全血转移到同种或其他物种的孤立灌注心脏中^[25-27]。临床研究也发现,在接受RIC患者的血浆、血浆透析液或全血中发现体液性心脏保护信号,并可通过输血转移到受体^[25-27]。Hildebrandt HA等^[28]在健康志愿者中进行3个周期的5min前臂缺血/再灌注,血浆透析液在7天后依然可以转移心脏的保护作用。随后,作者将人体血浆透析液灌注进小鼠心脏中,对心脏进行20min的缺血和120min的再灌注,结果发现与基线透析液相比,在RIPC后5min至6天的透析液灌注可显著减少50%的梗死面积,并增加信号转导子和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化,而抑制STAT3则会取消该作用。由于细胞因子和生长激素通常都会激活STAT3和STAT5通路,所以STAT3的激活表明细胞因子和/或生长激素家族成员是潜在的循环RIPC转移因子^[25]。Heusch G等^[29]对冠状动脉搭桥术患者进行3个周期的5min上肢缺血/再灌注,发现在RIPC再灌注10min之前,STAT5的磷酸化水平从基线开始增加,RIPC患者的再灌注过程中STAT5磷酸化程度明显高于对照组,说明由STAT5介导的信号通路在人体远隔缺血适应过程中发挥作用。这些研究均说明远隔缺血适应通过介导血浆中的成分发挥心脏保护作用。

2.2.2 一氧化氮:Rassaf T等^[22]在小鼠股骨区域进行4个周期的缺血再灌注干预,同时在心脏也进行缺血再灌注,发现在反应性充血期间,股动脉内的内皮型一氧化氮合酶受到剪切应力依赖性的刺激,释放大量一氧化氮,随后氧化成亚硝酸盐,并通过体液转移到心肌。在心脏内,通过心肌肌红蛋白将亚硝酸盐还原为一氧化氮,随后线粒体膜蛋白的S型亚硝化减少线粒体呼吸、活性氧的形成和心肌梗死的大小。通过远端内皮型一氧化氮合酶抑制一氧化氮/亚硝酸盐的产生,或通过靶器官内肌红蛋白激活亚硝酸盐,从而抵消RIC的心脏保护作用。此外,研究还将接受RIPC的健康志愿者血浆灌注到离体小鼠心脏,发现血浆亚硝酸盐是心脏保护剂^[22]。亚硝酸盐还是一种血管扩张剂,可能是RIC改善血流

的潜在介质。临床研究表明, RIC干预可增加健康受试者和心力衰竭患者的冠状动脉微循环和冠状动脉流速, 该作用可能是通过介导血液中的亚硝酸盐发挥作用^[30]。

2.2.3 激素:近年来部分研究表明促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种潜在的体液因子^[31-33]。Oba T等^[34]在小鼠中筛选循环心脏保护因子时发现, 短暂的RIPC后, 血清中EPO增加, 进而与梗死面积减少有关。Basalay MV等^[16]在心肌梗死大鼠模型中阻断股动脉15min, 进行RIPC和RIPerC, 结果发现RIC后的迷走神经激活介导了GLP-1的释放, 横膈膜下迷走神经切断术或阻断M3受体可抵消GLP-1激动剂的作用。GLP-1受体激动剂在限制梗死面积方面的疗效也已在急性非ST段抬高型心肌梗死患者的临床试验中得到证实。作者还报道GLP-1R激活下游的心脏保护通路, 与迷走神经活动无关, 但涉及M3受体依赖机制的募集。由此可见, GLP-1似乎是从迷走神经胃后支支配的内脏器官释放出来的, 它涉及心脏内毒蕈碱M3受体的激活。GLP-1发挥作用需要内脏器官完整的迷走神经支配和GLP-1R介导的信号传递。

2.2.4 细胞因子或趋化因子:细胞因子或趋化因子被认为是参与信号传递途径的体液因子, 抗炎反应与局部缺血调节有关^[25]。IL-10是一种强大的抗炎因子, 可抑制促炎细胞因子的表达, 减少白细胞对血管内皮的粘附和对血管壁的浸润。Cai ZP等^[23]在小鼠损伤再灌注模型和IL-10敲低模型中进行RIPC, 发现RIPC的晚期心脏保护作用是由IL-10介导的, IL-10受体抗体可阻断RIPC的保护作用, 并在IL-10敲低小鼠中, RIPC的心脏保护功能完全丧失, 而单独应用IL-10就足以诱导心脏保护。其次, 作者还发现RIPC在24h后提高了血浆和心脏的IL-10水平, 晚期RIPC通过IL-10受体可激活心脏中的AKT细胞信号。RIPC在缺血骨骼肌中使10号染色体上的磷酸酶和紧张素同源物缺失失活, 并增加了STAT3磷酸化和IL-10的表达。此外, STAT3可抑制RIPC小鼠和PTEN敲低小鼠IL-10的诱导作用。因此, RIPC通过STAT3信号通路上调短暂缺血骨骼肌中IL-10的表达, 从而对心脏抵抗缺血再灌注损伤具有晚期保护作用。此外, Cai Z等^[35]发现缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的激活可以诱导血浆IL-10水平的增加和心脏保护, 是诱导RIPC必要和充分的因子。

基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α)一种10kDa的趋化因子, 参与造血和淋巴细胞的运输以及干细胞祖细胞的归巢。研究发现SDF-1 α 具有募集干细胞到受损心脏以帮助组织再生和愈合的潜力, 具有改善心肌梗后左心室功能的潜力, SDF-1 α 也能够通过与CXCR4结合, 直接保护离体心脏免受急性损伤^[36]。Davidson SM等^[21]

在进行RIC的心肌缺血再灌注大鼠模型中发现, RIC后血浆SDF-1 α 水平升高, 梗死面积减少。随后作者在注射了高特异性的CXCR4抑制剂AMD3100的大鼠中发现RIC的作用可被AMD3100阻断, 说明RIPC可通过SDF-1 α /CXCR4信号轴发挥作用。此外, Huang C等^[36]小鼠缺血再灌注损伤模型中发现SDF-1 α 预处理可降低进行缺血再灌注心脏凋亡信号, 增加心肌STAT3活性, 抑制STAT3通路或敲除心脏STAT3, 可消除SDF-1 α 诱导的心肌缺血再灌注后的急性保护作用。

2.2.5 氨基酸:氨基酸被认为是参与RIC的体液调节因子之一。心肌再灌注时会导致缺血再灌注损伤, 在小鼠中, 脯氨酰羟化酶2(EGLN1或prolyl hydroxylase, PHD2)基因产物可以在骨骼肌中将 α -酮戊二酸转化为琥珀酸, EGLN1基因缺失或药物抑制该基因可以保护小鼠免受心肌缺血再灌注损伤, 减少梗死面积。EGLN1的丢失导致循环 α -酮戊二酸的积累, 而循环 α -酮戊二酸可驱动肝脏产生和分泌犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA), 而KYNA是介导心脏缺血保护的必要和充分条件^[37]。EGLN1基因缺失还可导致HIF-1 α 蛋白表达增加。HIF-1 α 是缺氧后激活的细胞因子和激素信号通路的主要调节因子。在小鼠中将HIF-1 α 杂合子敲除后发现RIC可减少梗死面积^[35]。另外, 研究发现RIPC中PHD-HIF轴的激活导致外周组织(如骨骼肌)分泌HIF依赖的细胞保护因子, 从而最终保护心肌免受IRI的伤害^[38]。

2.2.6 载脂蛋白:载脂蛋白(apolipoprotein A, ApoA)是构成血浆高密度脂蛋白的重要组分, 临床常见的亚型为I、II、IV, 其中载脂蛋白A I、II占蛋白质的90%。高密度脂蛋白具有清除动脉粥样硬化中脂质的能力, 也可以保护心脏免受急性缺血再灌注损伤。研究发现在小鼠冠状动脉结扎前30min静脉注射高密度脂蛋白可减少梗死面积^[39]。Hibert等^[24]在大鼠血液中使用蛋白质组学, 发现ApoA-I在RIPC后高度表达, 同时心肌缺血再灌注前10min注射ApoA-I注射液, 发现梗死面积缩小。这表明ApoA-I可能是参与RIPC机制的保护性血浆因子。

2.2.7 腺苷和缓激肽:在预处理缺血/再灌注周期中, 心肌细胞、内皮细胞和间质细胞释放腺苷和缓激肽等物质, 间质腺苷浓度增加, 而进一步增加的间质腺苷浓度会使双嘧达莫的摄取抑制作用增强, 腺苷脱氢酶的酶促分解代谢减弱心脏保护作用^[40-41]。Leung CH等^[42]研究了缺血/再灌注梗死模型和腺苷在远程预处理模型中的作用, 发现在局部缺血预处理后, 兔的冠状动脉流出物中腺苷浓度增加, 并且这种流出物在转移到另一颗兔心脏后缩小了梗死面积, 而缩小的梗死面积可被一种腺苷受体阻滞剂所消除, 这表明腺苷也可能促进远隔缺血适应的体液转移。另外, 心肌细胞膜上表达腺苷A1、A2A、A2B以及A3受体, A2A受体与Gs蛋白偶合, Gs蛋

白可激活腺苷酸环化酶并通过增加cAMP蛋白激酶A激活,而A1和A3受体与抑制腺苷酸环化酶的Gi和Gq蛋白偶联,腺苷也可直接激活PKC,并激活下游再灌注损伤救助激酶和内皮细胞NOS/蛋白激酶G通路,从而发挥心脏保护作用^[43-44]。A1和A3受体的抑制可抵消预适应对心脏的保护作用,而A2A和A2B受体必须在再灌注的早期几分钟内激活才能达到保护作用^[45-46]。

缓激肽在间质中从激肽原前体中裂解出来,并通过血管系统中的血管紧张素转换酶和间质中的中性内肽酶分解^[47]。在预处理缺血/再灌注周期期间,间质缓激肽浓度迅速升高,并激活心肌细胞上的缓激肽受体2亚型,该亚型与Gi蛋白结合并激活下游内皮细胞NOS/PKG和RISK通路^[40,44]。缓激肽受体2阻断剂可以抵消预适应、后适应和远隔缺血预适应对心肌的保护作用^[48-49]。因此,RIC很可能通过腺苷和缓激肽介导的细胞内信号通路发挥作用。

2.2.8 阿片类肽:阿片类肽广泛分布于中枢神经系统,但它们最终也会在不同的远程刺激下作为神经元释放的溢出物释放到血液中。Zhang SZ等^[50]在心肌缺血再灌注大鼠模型中进行3个周期的5min缺血和5min后肢再灌注,检测发现大鼠血浆中定量释放了强啡肽,可激活心脏保护作用。Shimizu等^[26]证明,通过阿片受体阻断剂纳洛酮预处理心肌细胞,RIC供体肢体透析液对分离心肌细胞的保护作用被阻断。同样,在接受初次经皮冠状动脉介入治疗的患者中,阿片类受体阻断剂纳洛酮在3个周期(4min前臂缺血和4min再灌注)的远端缺血条件下抑制了肌钙蛋白释放的减少,强调了远端缺血条件下阿片类药物对心脏保护的相关性^[51]。然而,目前还不清楚心脏保护作用是由循环阿片类药物介导的,还是仅仅是局部神经元释放溢出,由心肌局部神经元释放介导的。

2.2.9 囊泡/颗粒:细胞外囊泡/微粒和外泌体是循环的细胞外脂质双层囊泡,被认为是细胞间信号传递的载体。细胞外囊泡/外泌体来源于不同类型的细胞,包含蛋白质、mRNA、miRNA和DNA。Gircz Z等^[52]将雄性Wislar大鼠心脏分离,在离体大鼠心脏的冠状流出液局部缺血调节后,细胞外囊泡的总量增加,冠状流出液的管理减少了离体受体心脏的梗死面积,而细胞外囊泡的减少灌注未能减少梗死面积,证明缺血预处理后从心脏释放的EVs对于RIPC的心脏保护是必要的,由此说明囊泡转移机制在远程心脏保护中的重要性。另外,有研究发现大鼠的一只后肢进行3个循环的10min缺血和再灌注,人类的前臂进行3个循环的5min缺血和再灌注,循环血液中源自内皮细胞的细胞外囊泡增多^[53]。与此同时,循环血液中的外泌体也反应性增加。当这些外泌体通过静脉转移到受体大鼠或离体大鼠心脏时,梗死面积会随之缩小。在分离的心肌细胞中,这些外泌体激活了toll样受体4

和各种激酶,并诱导了心脏保护热休克蛋白的激活^[54]。局部心肌缺血预处理后,猪冠脉静脉血细胞外囊泡中总DNA含量不变,而总mRNA含量升高^[11,55]。研究还发现细胞外囊泡携带有保护心脏的miRNA144。miRNAs在心肌缺血损伤后的心脏重构中起着不可或缺的作用,大量的miRNAs参与了心肌重构的多个阶段^[56]。缺血损伤后的心脏重构是一个涉及肥厚、炎症、纤维化和血管生成的动态过程,而miRNA密切参与了这些过程的调控。Li J等^[57]对miR-144在RIPC诱导的心脏保护中的作用进行了相关研究,微阵列分析的结果显示miR-144在RIPC后增高,而缺血再灌注损伤可降低小鼠心肌中的miR-144水平,通过RIPC或静脉内输入miR-144可降损伤。因此,RIPC可增加P-Akt,P-GSK3 β 和P-p44/42MAPK,降低p-mTOR水平并诱导自噬信号,并诱导早期和延迟的心脏保护,从而改善功能恢复并减少梗死大小。miRNA 144的释放在RIPC诱导的心脏保护中起关键作用。由此可见,体液中多种物质共同参与RIC介导的心脏保护作用。

3 神经-体液相互作用

RIC在缺血性心脏疾病中所发挥的心脏保护作用依靠复杂的神经-体液相互作用。激活的传入神经和传出神经导体液因子释放,反之亦然,体液因子激活传入神经和传出神经。

研究表明,在心梗小鼠后肢进行4个周期的5min缺血和再灌注可使梗死面积明显减少。此外,股神经或坐骨神经切除术只能部分消除梗死面积缩小。只有股、坐骨神经联合切除合并股静脉闭塞才能完全消除心脏保护作用,表明传入信号向心脏的传递存在神经体液相互作用^[58]。在大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型中对腹腔、肝、胃前、胃后迷走神经进行了切除,结果发现在完全膈下迷走神经切开术、胃迷走神经切开术或胃后支切开术的情况下,RIPC所产生的远隔心脏保护作用被抵消,然而切除肝、腹腔和胃前迷走神经支后均可保留RIPC的心脏保护作用,受迷走神经胃后支支配的内脏器官可能介导了RIPC心脏保护的体液机制^[17]。体液因素似乎可以通过增加心内神经节的募集减少梗死面积。当用六甲铵处理离体灌注的大鼠心脏时,透析液介导的梗死面积缩小被消除,并且在移植到接受阿片类药物的小鼠心脏后梗死面积缩小也被拮抗剂消除,表明体液因子可激活心内神经节^[20]。心内神经节是由心肌释放的因子直接激活的,这些因子继而可激活传出的节后神经。此外,系统性阻断毒蕈碱受体M3可以消除GLP-1类似物exendin-4对大鼠的心肌保护作用,从而反映GLP-1对节后心脏胆碱能神经的作用^[59]。

由此可见,RIC的心脏保护作用既有神经调控又有体液调控,二者相互作用,共同调控RIC的远隔作用通路。

4 小结

远隔缺血适应广泛应用于缺血性心脏疾病中,且无论是远隔缺血预适应、中适应还是后适应,均能发挥心脏保护作用。其心脏保护作用涉及的机制主要包括神经、体液,二者相互联系共同调控远隔缺血适应的作用通路,这些机制的研究为远隔缺血适应在临床上的应用进一步提供理论支撑。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学会心脏专业委员会,等.中国心血管病一级预防指南[J].中华心血管病杂志,2020,48(12):1000—1038.

[2] Rezende PC, Ribas FF, Serrano CV, et al. Clinical significance of chronic myocardial ischemia in coronary artery disease patients[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(3):1005—1015.

[3] Fröhlich GM, Meier P, White SK, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. Eur Heart J, 2013, 34(23):1714—1722.

[4] Basalay MV, Davidson SM, Gourine AV, et al. Neural mechanisms in remote ischaemic conditioning in the heart and brain: mechanistic and translational aspects[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(4):25.

[5] Hess DC, Hoda MN, Bhatia K. Remote limb preconditioning [corrected] and postconditioning: will it translate into a promising treatment for acute stroke?[J]. Stroke, 2013, 44(4):1191—1197.

[6] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 74(5):1124—1136.

[7] Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit[J]. Circulation, 1997, 96(5):1641—1646.

[8] White SK, Fröhlich GM, Sado DM, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1 Pt B):178—188.

[9] Gaspar A, Pereira MÁ, Azevedo P, et al. Remote ischemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2015(16):398.

[10] Benstoem C, Stoppe C, Liakopoulos OJ, et al. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5(5):CD011719.

[11] Southerland EM, Milhorn DM, Foreman RD, et al. Pre-emptive, 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.

[12] 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.

[13] Lambert EA, Thomas CJ, Hemmes R, et al. Sympathetic nervous response to ischemia-reperfusion injury in humans

is altered with remote ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(2):H364—H370.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Basalay MV, Mastitskaya S, Mrochek A, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning[J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(3):669—676.

[17] Mastitskaya S, Basalay M, Hosford PS, et al. Identifying the Source of a Humoral Factor of Remote (Pre)Conditioning Cardioprotection[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0150108.

[18] Kleinbongard P, Amanakis G, Skyschally A, et al. Reflection of cardioprotection by remote ischemic preconditioning in attenuated ST-segment elevation during ongoing coronary occlusion in pigs: Evidence for cardioprotection from ischemic injury[J]. Circ Res, 2018, 122(8):1102—1108.

[19] 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.

[20] Pickard JM, Davidson SM, Hausenloy DJ, et al. Co-dependence of the neural and humoral pathways in the mechanism of remote ischemic conditioning[J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(4):50.

[21] Davidson SM, Selvaraj P, He D, et al. Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1 α /CXCR4 signalling axis[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(5):377.

[22] Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, et al. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning[J]. Circ Res, 2014, 114(10):1601—1610.

[23] Cai ZP, Parajuli N, Zheng X, et al. Remote ischemic preconditioning confers late protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating interleukin-10[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(4):277.

[24] Hibert P, Prunier-Mirebeau D, Beseme O, et al. Apolipoprotein a-I is a potential mediator of remote ischemic preconditioning[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77211.

[25] Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning [J]. Circ Res, 2015, 116(4):674—699.

[26] Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection[J]. Clin Sci (Lond), 2009, 117(5):191—200.

[27] Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence[J]. J Thromb Thrombolysis, 1999, 8(2):123—129.

[28] Hildebrandt HA, Kreienkamp V, Gent S, et al. Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from

- healthy volunteers undergoing remote ischemic preconditioning[J]. *JACC Basic Transl Sci*,2016,1(1—2):3—13.
- [29] Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, et al. STAT5 activation and cardioprotection by remote ischemic preconditioning in humans: short communication[J]. *Circ Res*,2012,110(1):111—115.
- [30] Zhou K, Yang B, Zhou XM, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on the flow pattern of the left anterior descending coronary artery in normal subjects[J]. *Int J Cardiol*,2007,122(3):250—251.
- [31] Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. *Diabetes*,2005,54(1):146—151.
- [32] Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2005,19(1):9—11.
- [33] Ravassa S, Zudaire A, Diez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc Res*,2012,94(2):316—323.
- [34] Oba T, Yasukawa H, Nagata T, et al. Renal nerve-mediated erythropoietin release confers cardioprotection during remote ischemic preconditioning[J]. *Circ J*,2015,79(7):1557—1567.
- [35] Cai Z, Luo W, Zhan H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2013,110(43):17462—17467.
- [36] Huang C, Gu H, Zhang W, et al. SDF-1/CXCR4 mediates acute protection of cardiac function through myocardial STAT3 signaling following global ischemia/reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1496—H1505.
- [37] Olenchock BA, Moslehi J, Baik AH, et al. EGLN1 inhibition and rerouting of α -ketoglutarate suffice for remote ischemic protection[J]. *Cell*,2016,164(5):884—895.
- [38] Martin-Puig S, Tello D, Aragonés J. Novel perspectives on the PHD-HIF oxygen sensing pathway in cardioprotection mediated by IPC and RIPC[J]. *Front Physiol*,2015(6) 137.
- [39] Theilmeyer G, Schmidt C, Herrmann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor [J]. *Circulation*,2006,114(13):1403—1409.
- [40] Schulz R, Post H, Vahlhaus C, et al. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon: its relation to adenosine and bradykinin[J]. *Circulation*, 1998, 98(10): 1022—1029.
- [41] Schulz R, Rose J, Post H, et al. Involvement of endogenous adenosine in ischaemic preconditioning in swine[J]. *Pflugers Arch*,1995,430(2):273—282.
- [42] Leung CH, Wang L, Nielsen JM, et al. Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2014,28(1):7—17.
- [43] Sadat U. Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning[J]. *Int J Surg*,2009,7(6):490—498.
- [44] Heusch G, Boengler K, Schulz R. Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria[J]. *Circulation*, 2008,118(19):1915—1919.
- [45] Liu GS, Richards SC, Olsson RA, et al. Evidence that the adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart[J]. *Cardiovasc Res*,1994,28(7):1057—1061.
- [46] McCully JD, Toyoda Y, Uematsu M, et al. Adenosine-enhanced ischemic preconditioning: adenosine receptor involvement during ischemia and reperfusion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2001,280(2):H591—H602.
- [47] Kokkonen JO, Kuoppala A, Saarinen J, et al. Kallidin- and bradykinin-degrading pathways in human heart: degradation of kallidin by aminopeptidase M-like activity and bradykinin by neutral endopeptidase[J]. *Circulation*,1999,99(15):1984—1990.
- [48] Goto M, Liu Y, Yang XM, et al. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts[J]. *Circ Res*,1995,77(3):611—621.
- [49] Linz W, Wiemer G, Schölkens BA. Beneficial effects of bradykinin on myocardial energy metabolism and infarct size[J]. *Am J Cardiol*,1997,80(3A):118A—123A.
- [50] Zhang SZ, Wang NF, Xu J, et al. Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning[J]. *Anesthesiology*,2006,105(3):550—556.
- [51] Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2010,3(1):49—55.
- [52] Giricz Z, Varga ZV, Baranyai T, et al. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the rat heart is mediated by extracellular vesicles[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014 (68)75—78.
- [53] Jeanneteau J, Hibert P, Martinez MC, et al. Microparticle release in remote ischemic conditioning mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2012,303(7):H871—H877.
- [54] Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*,2015,65(15):1525—1536.
- [55] Svennerholm K, Rødsand P, Hellman U, et al. DNA content in extracellular vesicles isolated from porcine coronary venous blood directly after myocardial ischemic preconditioning[J]. *PLoS One*,2016,11(7):e0159105.
- [56] Chen C, Ponnusamy M, Liu C, et al. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2017(2017)1278436.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] Basalay MV, Mastitskaya S, Mrochek A, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(3): 669—676.