

心脑血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001814

远端缺血预处理对心肌缺血再灌注损伤后抗氧化能力的影响

柴 青, 张可贤, 唐育民, 李桂芳

(四川省肿瘤医院研究所麻醉科、四川省癌症防治中心、电子科技大学医学院, 成都 610041)

【摘要】目的:通过对心肌缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)大鼠给予不同部位远端缺血预处理(remote ischemia preconditioning, RIPC),观察其对心肌 IRI 保护作用的差异,并探讨抗氧化作用在其中的机制。**方法:**50 只雄性 SD 大鼠随机分配成 5 组:对照组、股动脉对照组(无预处理措施,暴露双侧股动脉)、股动脉组(行双侧股动脉阻断的 IPC)、主动脉对照组(无预处理措施,暴露主动脉)和主动脉组(行主动脉肾下水平阻断的 IPC),预处理措施为 3 个循环的 5 min 阻断和 5 min 再灌注,之后建立心肌 IRI 模型(30 min 缺血 180 min 再灌注)。实验结束后用黄嘌呤氧化酶法测定血清和心肌组织的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力,硫代巴比妥酸法测定丙二醛(malondialdehyde, MDA),自动生化仪测定血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB, CK-MB),酶联免疫吸附法测定肌钙蛋白 I (cardiac Troponin I, cTn I),取心脏标本行梗死面积、HE 染色和 TUNEL 荧光染色,计算凋亡指数。**结果:**各组大鼠平均动脉血压基础值和缺血前无统计学差异($P>0.05$)。缺血后,除对照组,其余 4 组的平均动脉血压均有不同程度地下降($P<0.05$),主动脉组血压下降最明显和心肌梗死面积最大($P<0.05$)。与对照组比,其余 4 组血清的 MDA 增高($P<0.05$),SOD、LDH、CK-MB 和 cTnI 降低($P<0.05$),心肌组织的 MDA 增高($P<0.05$),SOD 降低($P<0.05$),其中主动脉对照组血清的 MDA 增高最明显($P<0.05$),SOD、LDH、CK-MB 和 cTnI 降低最明显($P<0.05$),心肌组织的 MDA 增高最明显($P<0.05$),SOD 降低最明显($P<0.05$)。对照组大鼠心肌细胞排列紧密,横纹清晰,其他 4 组均有不同程度的心肌细胞排列紊乱、血管扩张、炎性细胞浸润、出血,其中主动脉组的病变最明显。股动脉组和主动脉组心肌细胞凋亡指数均与对照组无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**RIPC 可能通过降低机体的脂质过氧化程度来发挥心肌 IRI 保护作用,但扩大 RIPC 的范围却并不能增大这种保护作用,表现为机体的抗氧化水平亦相应有所下降。

【关键词】远端缺血预处理;缺血再灌注损伤;心肌保护;抗氧化

【中图分类号】R541

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-11-15

Effect of remote ischemia preconditioning on antioxidant ability after myocardial ischemia/reperfusion injury

Chai Qing, Zhang Kexian, Tang Yumin, Li Guifang

(Department of Anesthesiology, Sichuan Cancer Hospital & Institute; Sichuan Cancer Center; School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China)

【Abstract】Objective: To discuss on the effect of remote ischemia preconditioning (RIPC) on antioxidant ability after myocardial ischemia/reperfusion injury (IRI) in rats. **Methods:** Totally 50 male SD rats were randomly allocated to 5 groups: control group, femoral control group, femoral group, aorta group and aorta control group. The same RIPC protocol was given and then heart IRI was created. At the end of the experiment, serum and heart tissue was obtained to test anti-oxidation indexes and myocardial injury marker. Hearts were stained to HE and calculate cardiomyocyte apoptosis index (AI). **Results:** There was no significant difference in the mean arterial blood pressure within 5 groups before ischemia ($P>0.05$). After ischemia, compared with that of control group, mean arterial blood pressure of the other 4 groups was decreased ($P<0.05$). The mean arterial blood pressure of the aorta group was the lowest and the area of myocardial infarction was the largest ($P<0.05$). Compared with that of control group, malondialdehyde (MDA) in the other 4 groups was increased ($P<0.05$), superoxide dismutase (SOD), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase MB (CK-MB) and cardiac Troponin I (cTn I) were decreased ($P<0.05$). The serum MDA in the aorta control group was significantly higher ($P<0.05$), and the SOD, LDH, CK-MB and cTnI were the lowest ($P<0.05$), and SOD was decreased ($P<0.05$). In the control group, the myocardial cells were closely packed and the stripes were clear. The other 4 groups had disorganized cardiomyocytes, vasodilatation, inflammatory cell infiltration and hemorrhage, and the lesions in the aortic group were the most obvious. The apoptosis index of cardiomyocytes in the

作者介绍: 柴 青, Email: 775735425@qq.com,

研究方向: 麻醉、器官保护。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180704.1050.024.html>
(2018-07-05)

femoral artery and aorta groups was not significantly different from that in the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** RIPC may act against myocardial IRI thorough decreasing the lipid peroxidation. However, the increased area of RIPC can not promote

the cardioprotection and the antioxidant ability is also declined.

【Key words】remote ischemia preconditioning; ischemia/reperfusion injury; myocardioprotection; antioxidation

缺血常常是一些致死性疾病的主要原因,当缺血组织恢复血液供应后反而会对组织产生更大甚至主要的损伤,这是由于缺血组织产生了过量的活性氧自由基攻击重新恢复血供的组织细胞造成的,科学家把这种损伤叫做缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)。1986 年 Murry 等发现,经过短暂缺血的心肌细胞对随后相同部位血管发生的 IRI 产生了很好的抵抗作用,心肌梗死面积比对照组明显减小,于是他们首次提出了缺血预处理(ischemia preconditioning, IPC)的概念^[1]。后来在 1993 年 Przyklenk 等^[2]又提出通过远端部位的短暂缺血来达到保护目标脏器抵御 IRI 的理论,这就是远端缺血预处理(remote IPC, RIPC)。到目前为止, RIPC 的临床效果始终得不到肯定^[3],而机制研究方面也只是指出, RIPC 是一个神经体液共同参与的多重机制的复杂过程^[4-6],具体尚不完全清楚。

通过对文献的查阅,在动物实验中对 RIPC 持肯定结论的研究者较多,然而不同的研究者所采取的 RIPC 方式不尽相同^[8],并没有一个标准的预处理方式。本实验通过对心肌 IRI 大鼠模型给予不同部位相同的 RIPC 方式,达到不同范围的缺血,再检测心肌损伤标记物及氧化抗氧化指标,来验证 RIPC 范围的变化对心肌 IRI 的保护作用是否不同,以及这一过程中机体氧化与抗氧化作用的变化,进而论证 RIPC 与机体氧化与抗氧化之间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 实验动物均为 10~13 周龄的雄性近交系 SD 大鼠(体质量 250~300 g),共使用 76 只,由四川省动物中心提供,并饲养于气温 23 ℃,湿度 60%,12 h 的昼夜交替,饲料和水供应充足的环境。其中预试验阶段,使用 26 只,进行大鼠心肌 IRI 模型建立的练习和关键的预试验,成功建立了稳定的心肌 IRI 模型。再采用 50 只大鼠进行正式的研究实验。本文研究数据即来自正式试验过程。

1.1.2 主要试剂 磷酸缓冲系统(PBS 晶体)(北京中杉金桥生物技术有限公司),大鼠肌钙蛋白 I 检测试剂盒(ELISA)(武汉 Usen 生命科学有限公司),TUNEL 染色试剂盒(美国 Promega 公司),4,6-联脒-2-苯基吡啶(DAPI)染料(美国 Sigma 化学公司),多聚甲醛、二甲苯、无水乙醇(重庆化学试剂总厂)。

1.1.3 主要仪器设备 小动物呼吸机(HX-100E)和生物机

能实验系统(BL-420E)(成都泰盟科技有限公司),血气分析仪(ABL 800 FLEX)(美国 Radiometer Medical Aps.),离心机(BE CKMAN)(美国 COULTER 公司),酶标仪(MQX 200)(美国 Bio-Tek 仪器公司),自动生化仪(BS-120)(深圳 Mindray),石蜡封片机(EG1150H)、切片机(CM3050S)、荧光显微镜(DFC 495)(德国 LEICA 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 参加正式试验的 50 只大鼠,根据随机数字表随机分为 5 组,每组 10 只(图 1)。
①对照组:不给予预处理措施,仅开胸进行假手术,缝合伤口;
②主动脉对照组:开腹后,暴露肾动脉 10 min,不做干预,缝合腹部切口,再建立心肌 IRI 模型,缝合胸部伤口;
③主动脉组:开腹后在肾动脉水平以下阻断主动脉 5 min,再灌注 5 min,反复 3 个循环,后缝合腹部切口,再建立心肌 IRI 模型;
④股动脉对照组:开腹后,暴露双侧股动脉 10 min,不做干预,缝合腹部切口,建立心肌 IRI 模型,缝合胸部伤口;
⑤股动脉组:先开腹,同时阻断双侧股动脉 5 min,再灌注 5 min,反复 3 个循环,再缝合腹部切口,建立心肌 IRI 模型。

1.2.2 实验步骤 ①大鼠称重并记录数据,用保温毯保持体温在 37 ℃。所有大鼠均采用透明玻璃制备的 40 cm × 40 cm × 40 cm 麻醉箱进行麻醉,麻醉箱一侧链接 Drager Fabius 型动物麻醉仪(德国 Drager 公司),一侧链接 Solar8000 型多功能监测机(美国 GE 公司),向麻醉箱内输送异氟烷,监测机检测到异氟烷浓度为(1.8 ± 0.2)%时,将大鼠放到麻醉箱内,5 min 后可进行手术,手术维持浓度为(1.8 ± 0.2)%,气管切开接呼吸机(呼吸机参数设置:氧浓度 40%,呼吸机频率 60~70 次/min,潮气量 2.5~3.5 mL,吸/呼比 1:2)。右颈总动脉置管并固定,接换能器记录心率、血压。标准肢体 II 导联连接心电图。按实验分组在不同部位予以相应预处理措施。

②建立心肌缺血模型:开胸暴露心脏血管,在左心耳下缘冠状动脉左前降支中点位置,以 6-0 带针线缝扎血管,造成心肌缺血 30 min,30 min 后松开缝线给予再灌注 180 min。实验过程中注意监测、记录实验开始前、预处理后、洗脱期后、心肌缺血后、心肌再灌注 1、2、3 h 时的血压水平。
③冠状动脉结扎成功的判断标准:ST 段改变(ST 段形态改变为水平型和下斜型,下移幅度 ≥ 0.05 mV);心律失常;结扎远端局部发白(心内膜下心肌缺血);血压下降(收缩压较基础值降低 ≥ 10%)。

1.2.3 标本处理及指标测定 实验结束时经颈动脉留取血标本,孵育离心后取上清,黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力,硫代巴比妥酸法测定丙二醛(malondialdehyde, MDA),全自动生化仪测定血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase-MB, CK-MB),酶联免疫吸附法测定肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)。采用 CO₂ 吸入处死大鼠,将大鼠置于充满 CO₂ 的容器内 1 min 即可,取 5 只大鼠的左心室,

应用 TTC 染色检测心肌梗死面积;取另外 5 只大鼠的心尖到缺血远端部位制作石蜡切片标本,部分进行 HE 染色,部分采用 TUNEL 荧光染色,将正常细胞染成蓝色,而凋亡细胞染成绿色,每个标本取 5 个高倍镜视野,通过 Image J 1.44p 计算凋亡指数(apoptotic index, AI),AI 定义为凋亡细胞总数与所有细胞总数之比;将作石蜡切片标本的剩余心脏匀浆,严格按试剂盒要求检测心肌组织的 SOD 和 MDA。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件进行统计分析。实验数据主要为计量资料,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较行单因素方差分析组间两两比较采用 LSD-*t* 法;重复观测资料则行重复测量方差分析+两两间 LSD 检验+两两时间差值 *t* 检验;部分两组比较资料则行成组 *t* 检验(正态资料)或成组秩和检验(偏态资料)。检验水准 $\alpha=0.05$,两两时间比较的检验水准按 Bonferroni 校正法进行调整。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间的平均动脉血压和心肌梗死面积比较

平均动脉血压资料分析:经整体比较(两因素重复测量方差分析),组间、时间均有统计学差异($P<0.05$)。两两比较并结合主要数据分析:各组大鼠平均动脉血压基础值和缺血前比较相对接近。缺血后,除对照组,其余 4 组的平均动脉血压均有不同程度地下降($P<0.05$),其中主动脉组血压下降最明显。此外,在发生缺血后,所有组和对照组相比,均有统计学差异($P<0.05$)。心肌梗死面积比较:整体比较(单因素方差分

析)有统计学差异($P<0.05$),两两比较(LSD-*t* 检验)并结合主要数据分析:各实验组和对照组相比,心肌梗死面积明显增加($P<0.05$),其中主动脉组心肌梗死面积最大。具体见表 1。

2.2 各组大鼠血清和心肌组织指标的比较

各组血清 MDA、SOD、LDH、CK-MB 和 cTn I 及心肌组织 MDA 和 SOD 测值见表 2。整体比较,各指标均有显著性意义($P<0.05$)。两两比较并结合主要数据分析:与对照组比,其余 4 组血清的 MDA 增高($P<0.05$),SOD、LDH、CK-MB 和 cTnI 降低($P<0.05$),心肌组织的 MDA 增高($P<0.05$),SOD 降低($P<0.05$),其中主动脉对照组血清的 MDA 增高最明显($P<0.05$),SOD、LDH、CK-MB 和 cTn I 降低最明显($P<0.05$),心肌组织的 MDA 增高最明显($P<0.05$),SOD 降低最明显($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠心肌 HE 病理

各组大鼠心肌 HE 病理如图 2 所示。对照组大鼠心肌细胞排列紧密,横纹清晰,核居中,未见血管扩张和炎性细胞浸润,无心肌间质水肿,无出血;其他 4 组均有不同程度的心肌细胞排列紊乱,血管扩张,炎性细胞浸润,出血,其中主动脉组的病变最明显。

2.4 各组大鼠心肌细胞凋亡指数

心肌细胞 AI 为 TUNEL 染色阳性细胞核情况如图 3 所示。主动脉对照组和股动脉对照组分别为 $(5.3 \pm 5.0)\%$ 和 $(6.3 \pm 4.9)\%$,与对照组 $(31.8 \pm 10.7)\%$ 比较有统计学意义(成组秩和检验, $n=6$, $U_c=2.432$, $P=0.015$)。股动脉组和主动脉组分别为 $(18.3 \pm 9.3)\%$ 和 $(23.3 \pm 4.8)\%$,均与对照组无统计学差异(成组 *t* 检验, $n=6$, $t=1.170$, $P=0.269$)。

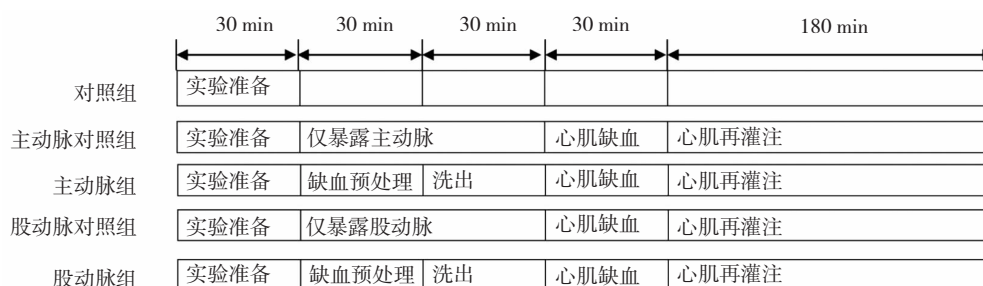


图 1 实验流程图

表 1 各组大鼠不同时间的平均动脉血压和心肌梗死面积比较

组别	动脉压 (mmHg, $n=10$)						心肌梗死面积 (%, $n=5$)
	基础值	缺血前	缺血后	再灌注 1 h	再灌注 2 h	再灌注 3 h	
A: 对照组	128.9 $\pm$ 17.2	127.9 $\pm$ 17.8	127.9 $\pm$ 22.6	127.9 $\pm$ 15.1	120.2 $\pm$ 23.7	119.0 $\pm$ 26.2	0.0 $\pm$ 0.0
B: 主动脉对照组	123.9 $\pm$ 17.3	112.0 $\pm$ 13.9 ^a	103.9 $\pm$ 20.3 ^{ad}	110.1 $\pm$ 15.1 ^a	104.0 $\pm$ 20.8 ^a	100.9 $\pm$ 21.8 ^a	45.6 $\pm$ 10.2 ^a
C: 主动脉组	122.1 $\pm$ 12.6	119.1 $\pm$ 9.3	106.0 $\pm$ 12.1 ^{ad}	101.0 $\pm$ 10.8 ^a	93.0 $\pm$ 9.9 ^a	89.1 $\pm$ 12.8 ^a	63.5 $\pm$ 17.8 ^{ab}
D: 股动脉对照组	125.2 $\pm$ 16.2	113.0 $\pm$ 12.8 ^a	105.9 $\pm$ 18.6 ^{ad}	111.0 $\pm$ 14.8 ^a	106.0 $\pm$ 18.8 ^a	101.0 $\pm$ 22.9 ^a	46.9 $\pm$ 8.9 ^{ac}
E: 股动脉组	125.0 $\pm$ 10.2	117.9 $\pm$ 17.2	119.1 $\pm$ 19.6	112.8 $\pm$ 15.2 ^a	107.1 $\pm$ 12.0 ^a	103.9 $\pm$ 12.8 ^a	50.3 $\pm$ 6.2 ^a
组间 <i>F/P</i> 值	14.974/0.000						26.843/0.000
时间 <i>F/P</i> 值	10.859/0.000						—
交互 <i>F/P</i> 值	0.687/0.837						—

注:1. 动脉压数据整体比较为两因素重复测量方差分析。组间两两比较为 LSD-*t* 法, a、b、c、d 分别为与 A、B、C、D 组比较, $P<0.05$; 时间两两比较为差值 *t* 检验, *t* 为与基础值比较, $P<0.05$; 2. 心肌梗死面积数据整体比较为单因素方差分析。组间两两比较为 LSD-*t* 法, a、b、c、d 分别为与 A、B、C、D 组比较, $P<0.05$

表 2 各组大鼠血清和心肌组织指标的比较

组别	血清 (n=10)					心肌组织 (n=5)	
	MDA (nmol/mL)	SOD (U/mL)	LDH (U/L)	CK-MB (U/L)	cTnI (pg/mL)	MDA (nmol/mg)	SOD (nU/mg)
A: 对照组	3.5 ± 0.6	176.7 ± 65.3	910.8 ± 264.4	412.8 ± 99.5	58.7 ± 12.5	10.5 ± 1.6	142.1 ± 15.7
B: 主动脉对照组	4.8 ± 0.7 ^a	160.9 ± 39.5	290.5 ± 65.6 ^a	180.6 ± 62.4 ^a	43.3 ± 6.8 ^a	34.5 ± 4.5 ^a	125.1 ± 13.2
C: 主动脉组	4.2 ± 0.4 ^a	106.2 ± 81.5 ^{ab}	711.2 ± 163.1 ^{ab}	308.4 ± 32.7 ^{ab}	53.9 ± 16.9 ^b	33.9 ± 4.9 ^a	98.7 ± 10.1 ^{ab}
D: 股动脉对照组	5.0 ± 0.9 ^{ac}	160.1 ± 40.2 ^c	286.6 ± 57.8 ^{ac}	176.2 ± 58.4 ^{ac}	41.6 ± 7.2 ^{ac}	51.4 ± 5.2 ^{abc}	119.7 ± 13.9 ^{ac}
E: 股动脉组	3.7 ± 1.0 ^{bd}	117.3 ± 25.9 ^a	510.2 ± 90.1 ^{abcd}	246.4 ± 52.7 ^{abcd}	45.9 ± 8.6 ^a	32.7 ± 4.0 ^{bd}	120.4 ± 12.9 ^{ac}
F 值	7.700	3.179	32.748	23.190	4.351	58.714	6.825
P 值	0.000	0.022	0.000	0.000	0.005	0.000	0.001

注: 两因素重复测量方差分析。组间两两比较为 LSD-t 法, a、b、c、d 分别为与 A、B、C、D 组比较, $P < 0.05$

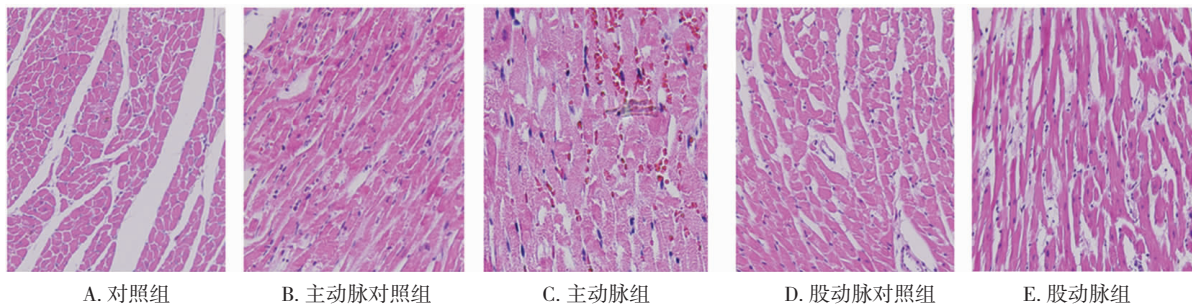


图 2 各组大鼠心肌 HE 病理 (200 ×)

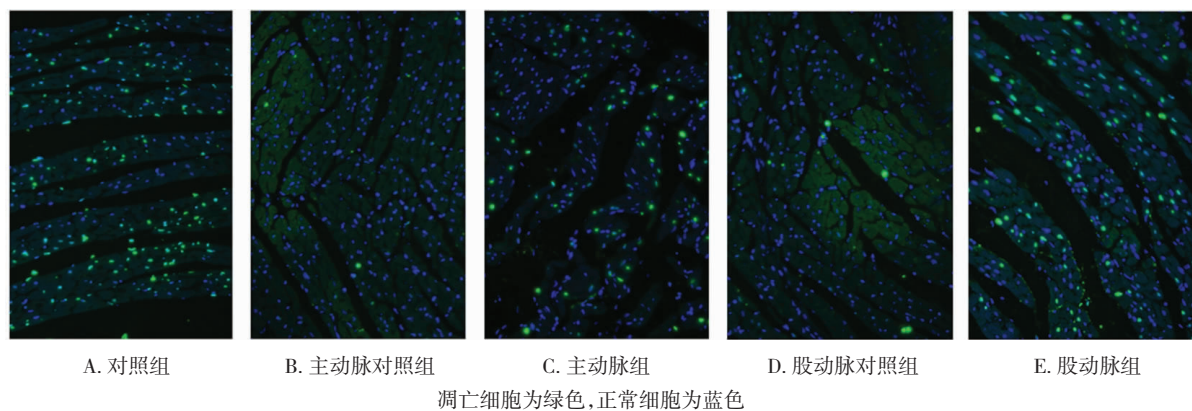


图 3 各组大鼠心肌细胞 TUNEL 染色荧光照片 (400 ×)

3 讨论

目前关于预处理有很多研究报道, 科学家发现通过很多不同的手段都能够达到保护目标脏器的作用, 比如低温、低氧、创伤、神经刺激、药物和缺血^[7-10], 等等。其中, IPC 由于其所需措施简便价廉, 操作简单, 具有较高的性价比而受到普遍关注。然而脏器本身的缺血预处理, 相对于作用在肢体上的 RIPC, 作用机制更复杂, 虽然目前的研究结果没有发现对预处理器官有何不良效果, 但亦不能排除这种可能性。所以, RIPC 相较于脏器的缺血预处理就显示了更多的优势。

MDA 是氧自由基与细胞膜脂类成分发生氧化反应的产物, 它能导致心肌细胞突变、死亡等, 测定 MDA 可反映机体内脂质过氧化程度, 间接反映细胞损伤的程度。SOD 是机体重要的内源性自由基清除剂, 其活力的高低间接反映了机体清除氧自由基的能力。MDA 与 SOD 有助于判断机体抗氧化能力的变化。通过阻断大鼠双下肢及腹主动脉肾下水平的血流来给予其不同范围的 RIPC 刺激, 研究结果提示, 与主动脉对照组和股动脉对照组比, 给予 RIPC 处理的大鼠血清和心肌的多项心肌损伤指标及 MDA 均有下降, 提示 RIPC 的心肌保护作用肯定的, 大鼠的脂质过氧化程度也有所下降, 但是缺血范围的增大, 心肌保护作用却出现了下降, 而 MDA

水平也相应较高,SOD 水平降低。推测其原因可能如下:首先,机体通过短时的缺血能产生保护作用,是机体本身对伤害性刺激的再适应过程,是机体耐受性提升的表现。但是当这种刺激一开始就超过了机体的耐受范围,则无法再产生对它的适应,甚至会造成更大的伤害。本研究中主动脉组的大鼠缺血范围增大,阻断腹主动脉需切开腹壁,这种腹壁创伤本身也是一种预处理^[1],因此大鼠实际上是承受了创伤+缺血的双重预处理方法,当大鼠对过强刺激无法耐受时,就没有表现心肌保护作用。其次,主动脉组的大鼠不仅有双下肢的缺血,还有盆腔脏器的缺血,虽然雄性大鼠盆腔脏器不多,在肾动脉水平以下的阻断亦不涉及心、肝、肺、肾和脾这些重要内脏器官的缺血,但正如上文所述,亦不能完全排除脏器 IPC 的不良作用。

虽然大量的动物实验对 RIPC 是一个肯定的阳性结果,但是在临床应用方面,其有效性却仍然有所争议。在人类的开胸心脏手术中,也有很多关于 RIPC 的临床研究,但是褒贬不一。Thielmann 等^[12]在一个随机对照试验中纳入了 53 名三支冠脉病变且没有糖尿病的行择期冠脉旁路移植手术的病人,结果显示 RIPC 组病人术后 cTn I 峰值明显降低,于是他们得出结论认为 RIPC 加强了病人心脏手术时的心肌保护作用。而 Karupasamy 等^[13]的结论则相反,他们纳入 54 例同样行择期冠脉移植手术的病人,但术后 cTn I 在各组间却并没有差异。对这一现象,Perrault 等^[14]认为,在动物的心脏手术中一般没有使用其他的心肌保护方法,而在人类手术中很多心肌保护方法是常规运用的,比如系统性低温、心脏停跳液等,一些科学家甚至认为体外循环本身就具有对心脏的保护作用,因为它激活了腺苷和 α -肾上腺素受体^[15],由于这些保护措施的联合运用,才使得 RIPC 所带来的效果难以体现。

尽管如此,鉴于 RIPC 对心肌保护作用的确定性,在心脏微创介入手术日益增多的今天,由于介入手术没有上述的很多心肌保护措施,因此 RIPC 仍然是有意义的。另外,随着慢性疾病的增加及人类寿命的延长,临床上出现越来越多的合并有心血管疾病,如高血压、冠心病、心律失常等需行非心脏手术的老年人,对这部分人群来说,保护其心脏功能对降低围术期风险、改善围术期生存率尤其重要,因此对这个群体而言 RIPC 也是极有意义的。

参 考 文 献

- [1] Meybohm P, and B. Bein. Remote Ischemic Conditioning against Ischemia/reperfusion Injury. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Springer Berlin Heidelberg, 2011; 26–36.
- [2] Khaliulin IG, Maslov LN, Iuk P, et al. Signalling mechanisms of cardioprotective effect of hypothermic preconditioning[J]. Rossi skii Fiz-iologicheski Zhurnal Imeni I.m.sechenova, 2011, 97(6): 624.
- [3] Zhou X, Jiang R, Dong Y, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates cardiopulmonary bypass-induced lung injury[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189501.
- [4] Kumas M, Altintas O, Karatas E, et al. Protective Effect of Ischemic Preconditioning on Myocardium Against Remote Tissue Injury Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Diabetic Rats[J]. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 2017, 109(6): 516–526.
- [5] Jing N, Fang B, Wang ZL, et al. Remote ischemia preconditioning attenuates blood-spinal cord barrier breakdown in rats undergoing spinal cord ischemia reperfusion injury: associated with activation and upregulation of CB1 and CB2 receptors[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(6): 2516–2524.
- [6] Ribeiro GB, Santos EBD, Bona SR, et al. The effects of local ischemic preconditioning and topical hypothermia in renal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(10): 816–826.
- [7] Silachev DN, Usatikova EA, Pevzner IB, et al. Effect of anesthetics on efficiency of remote ischemic preconditioning[J]. Biochemistry (Mosc), 2017, 82(9): 1006–1016.
- [8] 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.
- [9] Yang Y, Lu F, Zhuang L, et al. Combined preconditioning with hypoxia and GYKI-52466 protects rats from cerebral ischemic injury by HIF-1 α /eNOS pathway[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12): 5308–5319.
- [10] 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.
- [11] 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(s11): 1–9.
- [12] Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(5): 657–664.
- [13] Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T, et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation?[J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(4): 511–519.
- [14] Perrault LP, Menasche P. Preconditioning: can nature's shield be raised against surgical ischemic-reperfusion injury?[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(5): 1988–1994.
- [15] Burns PG, Krukenkamp IB, Caldarone CA, et al. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning?[J]. Circulation, 1995, 92(s9): 447–451.

(责任编辑:张辉洁)

[1] Meybohm P, and B. Bein. Remote Ischemic Conditioning against